Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Fernanda Leonel Nunes

**Diminuição das crises e melhora da qualidade de vida através de um
programa de manejo sistemático para pacientes com angioedema
hereditário**

Ribeirão Preto
2021

FERNANDA LEONEL NUNES

**Diminuição das crises e melhora da qualidade de vida através de um
programa de manejo sistemático para pacientes com angioedema
hereditário**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas

Área de concentração: Clínica Médica

Orientadora: Prof. Dra. Luisa Karla de Paula Arruda
Co-orientadora: Dra. Mariana Paes Leme Ferriani

Ribeirão Preto

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Nunes, Fernanda Leonel

Diminuição das crises e melhora da qualidade de vida através de um programa de manejo sistemático para pacientes com angioedema hereditário. Ribeirão Preto, 2021.

139p.: il.; 30cm

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP—Área de concentração: Clínica

Orientadora: Arruda, Luisa Karla de Paula

Co-orientadora: Ferriani, Mariana Paes Leme

1. Angioedema hereditário; 2. Qualidade de Vida; 3. Bradicinina;
4. *SERPINGI*

FOLHA DE APROVAÇÃO

Fernanda Leonel Nunes

Diminuição das crises e melhora da qualidade de vida através de um programa de manejo sistemático para pacientes com angioedema hereditário

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em Ciências
Médicas

Área de concentração: Clínica Médica

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Ao Hermes por estar sempre presente e pelo imenso auxílio em todas as etapas desta longa jornada.

Aos nossos filhos Cora e Romeo que mesmo não entendendo esta caminhada, aceitaram minha ausência.

Ao meu pai Plínio por ser meu primeiro incentivador e a minha mãe Selma pelo apoio incondicional de sempre.

Aos meus amados irmãos Taciana, Renata e Fábio.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha adorável orientadora, Prof.^a Dra. Luísa Karla Arruda, pela oportunidade maravilhosa de convívio, com tanta generosidade, sempre com gentileza, competência e uma disposição incrível. É uma honra ser sua aluna.

As meninas do meu coração, Adriana Moreno, Luana Maia, Marina Dias e Sarah Sella Langer, meu muitíssimo obrigada. Sem vocês não conseguiria nem começar. Obrigada pelo aprendizado e enorme paciência.

A Dra. Mariana Ferriani, com sua visão estratificada que permitiu organizar e executar este trabalho. Sem seu ponto de vista, não seria possível reunir tantos dados.

Aos pacientes e familiares, que tanto colaboraram durante este período, com assiduidade e pontualidade aos atendimentos, respondendo com paciência e seriedade aos vários questionários, completando com dedicação os diários de crise, sempre prestativos e presentes. Foi maravilhoso poder ajudá-los, minha plenitude de alegria, mesmo após 15 horas de atendimento, foi um sentimento único que ainda não havia sentido.

A minha equipe perfeita, a psiquiatra mais sensata e doce que conheço, Dra. Júlia Faleiros, pela competência, agilidade e disposição, mesmo grávida de 9 meses. Natália Lemos, a psicóloga querida dos pacientes, por sua generosidade e doação. A psicóloga infantil Michele Huet, por sua originalidade ao lidar com as crianças. A técnica de enfermagem Déborah Cunha, minha amiga e braço direito, você fez a diferença. A enfermeira Letícia Galindo, por acreditar no projeto, realizar encontros com os pacientes, algo que não cabia a você, e fez com tanta dedicação. Carinho especial, a enfermeira Leila Ferreira, que nunca irei esquecer por capacitar mães e pacientes a fazerem medicações endovenosas, quanto alívio você proporcionou a pacientes e familiares. A assistente social, Aline Lemos que procurou aliviar as tantas dificuldades vividas pelos pacientes.

A equipe do Laboratório de Análises Clínicas, em especial Aline Junqueira, Tatiana Chaves, Daniela Pimenta. Que gratidão trabalhar com vocês, excelência e competência! Obrigada pelo apoio incondicional no momento mais difícil desta trajetória. Vocês foram essenciais e serei sempre grata.

A sempre disponível Raquel Martins, presidente da Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário que inaugurou nosso Primeiro Encontro com os pacientes, obrigada pela palestra, por compartilhar suas experiências, ajudando sempre, com cadastros e fornecimento de medicações tão necessárias, obrigada.

A prefeitura de Carmo do Rio Claro na administração do prefeito Sebastião César Lemos que desde o início tivemos seu total e irrestrito apoio. Obrigada ao Fábio Alves, tão importante no transporte, sempre se colocou à disposição com tanta dedicação para transporte de pacientes ou documentos com rapidez e competência, muito obrigada!

Aos funcionários do Pronto Socorro e Unidades Básicas de Saúde de Carmo do Rio Claro, por toda ajuda e excelência no atendimento diferenciado aos pacientes durante suas crises ou consultas de rotina.

Ao Prof. Dr. José Bessa, pela rapidez e agilidade em auxiliar nas estatísticas, foi ótimo trabalhar com você.

Ao Dr. Ricardo Tiraboschi, que apesar de ser parte da minha família há mais de 25 anos, foi no convívio das aulas da pós graduação que me permitiu conhecê-lo mais profundamente.

As pessoas que ficarão sempre guardadas no meu coração, pois lutaram comigo para que este projeto fosse possível: Dra. Angela Honda e Lucas Monteiro.

Muito obrigada ao Emerson Vaz, que mesmo vivenciando períodos difíceis, me apoiou em tudo que foi necessário.

Apoio Financeiro

O presente trabalho foi realizado com apoio de um *Investigator-Initiated Research Grant* da Shire/Takeda - IIR-BRA-001199 – concedido à Dra. Fernanda Leonel Nunes.

O estudo foi também financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, e pelo Instituto de Investigação em Immunologia, Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (iii-INCT-CNPq).

RESUMO

Nunes, F.L. Diminuição das crises e melhora da qualidade de vida através de um programa de manejo sistemático para pacientes com angioedema hereditário. 2021. 139f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença de herança autossômica dominante, potencialmente fatal, caracterizado por episódios recorrentes de edema do tecido subcutâneo, trato gastrointestinal e vias aéreas superiores, decorrente da vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular causadas pela liberação aumentada de bradicinina. Na maior parte dos pacientes, o AEH é causado por mutação no gene *SERPING1*, que codifica a proteína inibidor de C1 (C1-INH). O C1-INH inibe várias vias metabólicas, incluindo a via de contato. Sua deficiência causa ativação do sistema calicreína-cinina, levando a produção aumentada de bradicinina e angioedema. Prevenção de crises de angioedema é um dos principais objetivos no manejo de pacientes portadores de angioedema hereditário. O presente estudo teve por objetivo investigar os efeitos de uma intervenção sistemática para pacientes portadores de AEH, em frequência de crises de angioedema e qualidade de vida. Trinta e três pacientes portadores de AEH com deficiência do C1-INH (AEH-C1-INH), pertencentes a uma única família participaram de um programa multidisciplinar coordenado por uma alergista/imunologista. Crises de angioedema antes de iniciar o programa foram avaliadas através de entrevistas, registros médicos e de prontuários do Serviço de Emergência. Após inclusão no estudo, as crises foram registradas prospectivamente por pacientes ou cuidadores em um diário de crises. O número médio de crises por mês nos 12 meses pré-intervenção foi comparado ao número médio de crises em 8 e 14 meses durante o estudo. Questionários padronizados e validados foram utilizados para determinar qualidade de vida, incluindo questionário específico para AEH (HAE-QoL), como também para avaliar condições psicológicas e prejuízo ao trabalho, aplicados na primeira consulta do programa, em 8 e 14 meses durante a intervenção. Os dados foram armazenados na plataforma REDCap e analisados por modelos bayesianos ajustados por regressão dupla de Poisson. Como resultado da intervenção, o número médio de crises diminuiu significativamente de 1,15 pré intervenção para 0,25 e 0,23, em 8 e 14 meses do estudo, com média de diminuição de -0.89 (95% ICr -1.21;-0.58) e -0.92 (95% ICr -1.22; -0.60), respectivamente (95% intervalo de credibilidade [ICr] excluindo 0). HAE-QoL demonstrou um aumento total médio de 15,2 (IC 1,23;29,77) e 26 (95% IC 14,56;39,02) aos 8 e 14 meses do estudo, comparado ao valor médio pré-intervenção, revelando melhora acentuada na qualidade de vida. Uma melhora significativa do bem-estar emocional e redução de depressão, estresse e ansiedade foram observados aos 14 meses. Em conclusão, uma abordagem sistemática integrando cuidados específicos de AEH com tratamento de aspectos psicológicos diminuiu o número de crises e melhorou a qualidade de vida dos pacientes, alvos para as melhores práticas em AEH.

Palavras-chave: Angioedema Hereditário, Qualidade de vida, Inibidor de C1, *SERPING1*.

ABSTRACT

Nunes, F.L. **Decreasing attacks and improving quality of life through a systematic management program for patients with hereditary angioedema** 2021. 139p. Thesis (Doctorate)- Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Hereditary angioedema (HAE) is an autosomal dominant disorder, potentially fatal condition, characterized by recurrent episodes of edema involving subcutaneous tissue, gastrointestinal tract and upper airways, resulting from vasodilation and increased vascular permeability caused by increased production of bradykinin. In most patients, the disease is caused by mutations in the *SERPING1* gene, which encodes the C1 inhibitor protein (C1-INH). C1-INH inhibits several metabolic pathways, including the contact pathway. Its deficiency causes activation of the kallikrein-kinin system, leading to increased production of bradykinin and angioedema. Prevention of attacks is a major goal in management of patients with hereditary angioedema. The present study aimed to investigate the effects of a systematic intervention for HAE patients, in the frequency of angioedema attacks and quality of life. Thirty-three patients with HAE with C1-INH deficiency (HAE-C1-INH), belonging to a single family, participated in a management program coordinated by an allergist/immunologist. Angioedema attacks before intervention were ascertained by interviews, medical records and emergency room charts. After enrollment in the study, attacks were prospectively recorded by patients or caregivers in a diary of attacks. Mean number of attacks/month was compared at 12 months pre-intervention, 8 and 14 months within intervention. Patient-reported outcome (PRO) instruments were used to assess quality of life, including HAE Quality of Life (HAE-QoL) questionnaire, psychological conditions and work impairment, at baseline, 8 and 14 months within intervention. Data were stored in the REDCap platform, and analyzed by adjusted Bayesian models of double Poisson regression. As a result of intervention, the mean number of attacks/month significantly decreased from 1.15 pre-intervention to 0.25 and 0.23, 8 and 14 months within intervention, with mean decreases of -0.89 (95% CrI -1.21;-0.58) and -0.92 (95% CrI -1.22; -0.60), respectively (95% credible interval [CrI] excluding 0). HAE-QoL scores showed mean total increases of 15.2 (CrI 1.23;29.77) and 26 (95% CrI 14.56;39.02) at 8 and 14 months within the study, as compared to baseline, revealing a marked improvement in quality of life. Significant increase in role-emotional, and reduction of depression, stress and anxiety were observed at 14 months. In conclusion, a systematic approach integrating HAE-specific care with effective handling of psychological issues decreased number of attacks and improved quality of life, targets for best practice in HAE.

Keywords: Hereditary angioedema, Quality of life, C1 Inhibitor, *SERPING1*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ação do inibidor de C1 em diferentes vias de inibição.	18
Figura 2: Classificação do angioedema hereditário.....	22
Figura 3: Representação esquemática do gene que codifica o inibidor de C1 (<i>SERPING1</i>) localizado no cromossomo 11 e composto por 8 éxons.....	23
Figura 4: Cromatograma do sequenciamento de DNA.....	24
Figura 5: Tempo em anos entre a idade do início dos sintomas e a idade do diagnóstico entre pacientes com angioedema hereditário em relação às gerações afetadas.	25
Figura 6: Mecanismos de ação dos medicamentos em angioedema hereditário.....	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Medicamentos para profilaxia de longo prazo do angioedema hereditário	26
--	----

INDICE

1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 Angioedema hereditário: considerações gerais.....	14
1.2 Etiopatogenia	14
1.3 Manifestações clínicas.....	16
1.4 Aspectos psicológicos e qualidade de vida.....	17
1.5 Diagnóstico	18
1.6 Classificação do angioedema hereditário	19
1.7 Aspectos genéticos do angioedema hereditário por deficiência do inibidor de C1	20
1.8 A mutação c.351delC como causa de angioedema hereditário por deficiência do inibidor de C1	21
1.9 Aspectos gerais do tratamento do angioedema hereditário	22
2 JUSTIFICATIVA.....	27
3 OBJETIVOS	29
3.1 Objetivo geral	29
3.2 Objetivos específicos.....	29
4 MÉTODOS E RESULTADOS	31
5 DISCUSSÃO	81
6 CONCLUSÕES	86
7 REFERÊNCIAS.....	88
ANEXOS	97

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Angioedema hereditário: considerações gerais

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença rara, e ainda pouco diagnosticada embora tenha sido descrita originalmente, em 1888, por William Osler (KHAN, 2011; RESHEF; KIDON; LEIBOVICH, 2016). Diferente do angioedema alérgico não se acompanha de urticária, caracterizando-se clinicamente pela presença recorrente de edema do subcutâneo com duração de 2-3 dias, quando não realizado tratamento (FARKAS et al., 2016; BUSSE et al., 2020). Os órgãos mais comumente afetados incluem pele, trato respiratório superior, orofaringe e trato gastrointestinal (MAURER et al., 2018). O quadro clínico é heterogêneo, pode comprometer muito a qualidade de vida do indivíduo afetado, e pode ser fatal, quando as vias aéreas superiores são acometidas (LONGHURST; BYGUM, 2016).

O AEH é uma doença de herança autossômica dominante, onde os pais têm 50% de probabilidade de passar a mutação para seus filhos, não relacionada ao sexo (GERMENIS et al., 2019). Afeta cerca de 1 em 50.000 indivíduos, com prevalência variando de 1:10.000 a 1:150.000 em diferentes regiões, sem diferenças raciais. É possível que a média global de 1:50.000 seja mais alta devido a atrasos ou erros nos diagnósticos (MAURER et al., 2018).

1.2 Etiopatogenia

Os episódios recorrentes de edema do tecido subcutâneo, trato gastrointestinal e vias aéreas superiores são decorrentes da vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular causado pela liberação da bradicinina, o mediador químico responsável pelo angioedema (BORK; HARDT; WITZKE, 2012; MAURER et al., 2018; BETSCHEL et al., 2019; CICARDI; ZURAW; DIEGO, 2019; BUSSE; CHRISTIANSEN, 2020), sendo portanto um edema por bradicinina e não por histamina. Na maior parte dos pacientes, a produção descontrolada de bradicinina no AEH é causada por mutação no gene *SERPING1*, que codifica a proteína inibidor de C1 (C1-INH). Mutações em *SERPING1* levam a produção diminuída e/ou atividade funcional diminuída do C1-INH.

O C1-INH é uma proteína pertencente à superfamília das Serpinas. O baixo nível de C1-INH no plasma leva à ativação incontrolada de várias vias metabólicas, incluindo a via da coagulação, a via da fibrinólise, a via do complemento e a via de contato. A ativação do sistema cinina-caliceína, na via de contato, leva à produção excessiva de bradicinina, (KAPLAN; JOSEPH, 2017) como demonstrado na Figura 1.

Figura 1: Ação do inibidor de C1 em diferentes vias de inibição. Na **via do Complemento** o componente C1(protease) é ativado e então ativa C2 e C4 formando a C3 convertase. Na **via de Contato**, traços de fator XIIa e/ou contato com superfícies iniciadoras ativam o fator XII que ativa a pré-caliceína em caliceína plasmática. Esta, por sua vez, ativa o próprio fator XII e cliva o cininogênio de alto peso molecular, liberando bradicinina. O fator XIIa também ativa o fator XI em fator XIa, levando a aumento na formação de fibrina, na **via da Coagulação**. Na **via da Fibrinólise**, o plasminogênio é ativado em plasmina que cliva a fibrina. Modificado de Bork et al. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2014;14:354-52 (BORK, 2014b).

1.3 Manifestações clínicas

As manifestações clínicas com frequência se iniciam na infância, entre cinco e onze anos de idade. A gravidade e início precoce são precursores de gravidade da doença na fase adulta. Não apresenta predileção por gênero (BYGUM et al., 2011; FERRARO et al., 2011a; CHRISTIANSEN et al., 2016; ZURAW; CHRISTIANSEN, 2016; GIAVINA-BIANCHI et al., 2017; BUSSE; CHRISTIANSEN, 2020).

O edema ocorre em ataques ou crises recorrentes, é desfigurante, assimétrico e auto limitado, com duração média de 72 horas sem tratamento. Os sintomas pioram durante as primeiras 24 horas e regredem nas próximas 4 - 72hs. As crises podem durar até 5 dias. Pode ocorrer em qualquer local, mas tem predileção por face, genitália, extremidades, abdômen e glote, sendo este o mais temido, pelo risco de morte por asfixia através da obstrução das vias aéreas superiores (BORK; HARDT; WITZKE, 2012; BORK; DAVIS-LORTON, 2013; BORK, 2014a; BUSSE et al., 2020). Edema recorrente do subcutâneo é o quadro mais frequente na doença, mas o envolvimento do trato gastrointestinal também tem aspecto clínico relevante, uma vez que leva a crises de dor abdominal de forte intensidade, acompanhada de náuseas, vômitos, distensão abdominal, hipotensão, que podem inclusive levar a cirurgias desnecessárias por suspeita de abdômen agudo (LUMRY, 2013; MORMILE et al., 2020).

Fatores desencadeantes para as crises incluem stress físico, como traumas, ou stress emocional, com ansiedade e depressão; exposição a hormônios estrogênicos pelo uso de contraceptivo oral, como também através da terapia de reposição hormonal contendo estrógeno, ou gravidez; infecções; medicamentos, particularmente os inibidores da enzima conversora da angiotensina, iECA e medicamentos para tratamento de diabetes tipo 2 da família das gliptinas. Os pacientes frequentemente relatam crises sem um fator desencadeante conhecido (GIAVINA-BIANCHI et al., 2017; CRAIG, 2020).

São conhecidos alguns sinais ou sintomas prodrômicos ao edema, como eritema serpiginoso, tremor localizado, sensação de “aperto” cutâneo, fadiga, mal estar, sintomas semelhantes a gripe, irritabilidade, mudanças no humor, hiperatividade, sede e náuseas (RESHEF; PREMATTI; CRAIG, 2013).

Fatores de risco para morte por AEH tem sido identificados, incluindo diagnóstico tardio e demora entre o início dos sintomas e o início da terapêutica específica. O primeiro grande obstáculo para pacientes com doenças raras é a dificuldade em obter o diagnóstico correto que pode levar anos ou até décadas para ser concluído, retardando o início do

tratamento adequado, tendo algumas vezes, consequências letais. A busca pelo diagnóstico correto pode ser exaustiva, sendo que os pacientes se submetem a inúmeras visitas médicas e múltiplos exames (KATELARIS, 2020).

1.4 Aspectos psicológicos e qualidade de vida

Os sintomas das crises de AEH são dolorosos, desfigurantes, debilitantes e recorrentes, causando danos não apenas físicos, mas também psicológicos aos pacientes, como medo de morte por asfixia durante crises laringeas, temor por não ter a medicação específica em caso de crise, medo de não ter médico que conheça sua doença em caso de necessitar de atendimento de urgência, culpa por transmitir a doença para seus filhos, entre muitos outros (CROCHET et al., 2018). Este panorama geralmente resulta em um ônus significativo.

Portanto, a doença, associada ao seu aspecto imprevisível e potencialmente fatal, leva frequentemente a ansiedade, depressão, stress ou outros riscos de transtornos mentais com comprometimento marcante da qualidade de vida dos pacientes, além dos familiares acometidos (BANERJI, 2013; LONGHURST; BYGUM, 2016; SAVARESE et al., 2018, 2021; ARCE-AYALA et al., 2019; FARKAS, 2019; KUMAN TUNÇEL et al., 2019; LIU et al., 2019; GERMENIS et al., 2020). Pacientes com AEH podem estar dispostos a trocar quase um terço de suas vidas restantes para viverem livres da doença, mesmo entre as crises (AYGÖREN-PÜRSÜN et al., 2016). Deste modo, o AEH afeta profundamente a qualidade de vida de seus portadores, tanto na esfera física, como psicológica e social (CABALLERO; PRIOR, 2017).

Em 2012, Caballero e colaboradores desenvolveram o primeiro questionário específico para avaliar qualidade de vida entre portadores de AEH acima de 18 anos, com abordagem em 7 esferas: aspectos físicos e saúde, estigmas relacionado a doença, aspectos sociais e emocionais, preocupação com a prole, controle percebido sobre a doença, saúde mental e dificuldades no tratamento, abrangendo e individualizando atributos importantes relacionados a doença (PRIOR et al., 2016). O desenvolvimento de um questionário de qualidade de vida específico para AEH foi capaz de comprovar as limitações sofridas pela doença, visto que os pacientes são assintomáticos fora das crises, e questionários genéricos de qualidade de vida não eram capazes de detectar essas alterações importantes na qualidade de vida dos portadores de AEH (LUMRY et al., 2018).

1.5 Diagnóstico

Clinicamente, há alguns sinais específicos que apontam para o diagnóstico de AEH: edema recorrente em qualquer parte do corpo ao longo da vida, história familiar positiva, dores abdominais intensas, ausência de urticária, falta de resposta ao tratamento para o angioedema alérgico (anti-histamínicos, adrenalina ou corticosteroides), e ótima resposta ao tratamento específico para AEH (BOWEN et al., 2008; CICARDI et al., 2014b). Vale ressaltar a variabilidade clínica da doença é um fator notável. O mesmo paciente pode passar períodos longos e variados sem crises de angioedema e então novamente apresentar sintomas graves e frequentes (PEREGO et al., 2020).

O diagnóstico laboratorial é feito através de métodos bioquímicos para avaliar componentes do sistema Complemento, ou por teste genético quando indicado. A dosagem de C4 é considerada um bom marcador inicial (DE PAULA et al., 2003), pois 97% dos pacientes apresentam baixos níveis mesmo fora das crises. Se o nível de C4 for normal, recomenda-se repetir C4 em vigência de crise. A dosagem do inibidor de C1 quantitativo e qualitativo é utilizada para comprovação diagnóstica. Entretanto, valores limítrofes ou valores inconsistentes do C1-INH, particularmente da atividade funcional desta proteína, podem ser encontrados devido a problemas técnicos relacionados ao ensaio cromogênico, que exige que em todas as etapas do exame as amostras sejam mantidas a -20 °C (CACCIA; SUFFRITTI; CICARDI, 2014). No AEH tipo I, a dosagem quantitativa do C1-IHN bem como sua atividade funcional estão diminuídas; no AEH tipo II, os níveis quantitativos de C1-INH estão normais, mas a atividade funcional está diminuída; e em ambos os casos a dosagem de C4 está diminuída na maior parte dos pacientes. A análise genética é recomendada para elucidar casos inconclusivos, ou em casos de crianças menores de 1 ano, onde as dosagens de C4 e de C1-INH quantitativo e/ou qualitativo não são consistentes (WAGENAAR-BOS et al., 2008; LI et al., 2014; BOVA et al., 2018).

O diagnóstico precoce da doença tem impacto marcante no tratamento, prevenção de complicações e riscos, como também na qualidade de vida dos pacientes, entretanto o AEH ainda é uma doença em que há retardo no diagnóstico. O tempo desde o início dos sintomas até o diagnóstico do AEH é em média de 13 a 15 anos no Brasil, e também em outros países do mundo (MAIA et al., 2019).

1.6 Classificação do angioedema hereditário

O AEH é atualmente classificado como demonstra a Figura 2.

- **AEH com deficiência do inibidor de C1 (C1-INH)**
 - Tipo I - deficiência quantitativa de C1-INH
 - Tipo II - deficiência da atividade de C1-INH
- **AEH com inibidor de C1 (C1-INH) normal**
 - AEH-FXII - AEH com mutação no gene que codifica FXII
 - AEH-PLG - AEH com mutação no gene que codifica Plasminogênio
 - AEH-ANGPT1 - AEH com mutação no gene que codifica Angiopietina 1
 - AEH-KNG1 - AEH com mutação no gene que codifica Cininogênio
 - AEH-MYOF - AEH com mutação no gene que codifica Mioferlina
 - AEH-U - AEH sem mutação genética identificada (*Unknown*)

Figura 2: Classificação do angioedema hereditário. Adaptado de Cicardi M et al. Allergy. 2014; 69:602-16 (CICARDI et al., 2014a).

AEH tipo I é caracterizado por deficiência quantitativa de C1-INH (85% dos casos de AEH), já o AEH tipo II apresenta deficiência qualitativa (funcional) de C1-INH (15% dos casos de AEH). Por outro lado, AEH com dosagens quantitativa e qualitativa de C1-INH normais recebe a classificação de AEH com C1-INH normal, previamente designado como tipo III (MAURER et al., 2018; PONARD et al., 2020; PROPER; LAVERY; BERNSTEIN, 2020).

AEH com C1-INH normal (BORK et al., 2020) está associado a mutações nos genes que codificam o fator XII da coagulação (gene *F12*) (CICHON et al., 2006; DEWALD; BORK, 2006), angiopoietina-1 (BAFUNNO et al., 2018), plasminogênio (BORK et al., 2018), cininogênio (BORK et al., 2020), e mioferlina (ARIANO et al., 2020) e acredita-se que outras mutações poderão vir a ser descobertas no futuro (GERMENIS et al., 2019).

No mundo, uma porcentagem variável de pacientes com AEH com C1-INH normal apresentam mutações no gene *F12* (DIAS et al., 2019). No Brasil, a frequência de mutações no gene *F12* em pacientes com AEH com C1-INH normal é elevada (MORENO et al., 2015; VERONEZ et al., 2017; VERONEZ; GRUMACH, 2020). Duas mutações no gene *ANGPT1* foram identificadas em famílias distintas de pacientes com angioedema primário, entretanto a

patogenicidade dessas mutações permanece incerta. Mutações em outros genes associadas a AEH com C1-INH normal ainda não foram identificadas em nosso meio (GRUMACH, 2020).

Dessa forma, novos mecanismos patogênicos no AEH estão sendo descobertos. Mesmo com todo o progresso em genética do AEH, pacientes e famílias com AEH com C1-INH normal ainda persistem sem ter um defeito genético identificado. Este tipo de AEH recebe a denominação de *Unknown* (AEH *unknown*) (CICARDI; ZURAW; DIEGO, 2019; GERMENIS; CICARDI, 2019).

1.7 Aspectos genéticos do angioedema hereditário por deficiência do inibidor de C1

O gene *SERPING1* que codifica o C1-INH está localizado no cromossomo 11 e é composto de 8 éxons, de acordo com esquema apresentado na Figura 3. Estudo recente identificou e caracterizou 748 variantes genéticas no gene *SERPING1* associadas com AEH, incluindo variantes já publicadas e 120 ainda não publicadas (PONARD et al., 2020). Mutações que causam o AEH tipo I ocorrem ao longo de todo o gene, e resultam em nível e atividade reduzidos do C1-INH. Por outro lado, mutações que causam o AEH tipo II estão localizadas na região que codifica o sítio ativo da molécula e resultam em proteína disfuncional, com concentração de C1-INH normal e atividade reduzida (MAURER et al., 2018; PONARD et al., 2020).

Figura 3: Representação esquemática do gene que codifica o inibidor de C1 (*SERPING1*) localizado no cromossomo 11 e composto por 8 éxons. Adaptado por Bork K. Immunol Allergy Clin North Am. 2014;34:23–31(BORK, 2014a).

Mutações *de novo* no gene *SERPING1*, onde os pais não são portadores da doença, podem ocorrer em 25% dos pacientes portadores de AEH por deficiência de C1-INH, portanto, a história familiar pode estar ausente neste grupo de pacientes (PROPER; LAVERY; BERNSTEIN, 2020).

O diagnóstico definitivo de AEH é feito pelo exame genético, com a identificação de variantes patogênicas no gene *SERPING1* em pacientes com AEH por deficiência de C1-INH, e identificação de mutações nos diferentes genes, associadas a AEH com C1-INH normal, sendo neste caso essencial para o diagnóstico, uma vez que os exames bioquímicos de componentes do Complemento estão normais. A análise genética pode oferecer vários benefícios, incluindo possibilidade de fazer o diagnóstico precoce de AEH, antes mesmo do aparecimento dos sintomas, representando poderosa ferramenta para prevenção e tratamento adequado de crises; permitir o diagnóstico em crianças menores de 1 ano de idade, uma vez que nesta faixa etária os níveis séricos de C1-INH são variáveis; eliminar a preocupação de desenvolver a doença ou de transferir uma mutação genética para os descendentes, entre aqueles indivíduos membros de uma família com AEH, mas que não apresentam a mutação (GERMENIS et al., 2019, 2020).

1.8 A mutação c.351delC como causa de angioedema hereditário por deficiência do inibidor de C1

Nosso grupo descreveu uma nova mutação no gene *SERPING 1*, c.351delC (deleção de um nucleotídeo citosina no exon 3), causadora de AEH-C1-INH em uma família da cidade de Carmo do Rio Claro, MG, com caso índice de AEH. A Figura 4 demonstra a deleção encontrada nesta família.

Figura 4: Cromatograma do sequenciamento de DNA. A. Sequência de bases de DNA de parte do exon 3 do gene *SERPING1* de um indivíduo sem AEH. B. Sequência de bases da mesma região mostrando a mutação c.351delC em DNA de indivíduo com AEH. A coluna vermelha indica o nucleotídeo citosina que sofreu deleção. Ferraro *et al*, Allergy 2011; 66: 1384–1390 (FERRARO et al., 2011b).

No estudo original, Ferraro e colaboradores em 2011 (FERRARO et al., 2011b) identificaram 28 membros da família com esta mutação, através da avaliação de 275 indivíduos e análise genética de 165. O seguimento prospectivo revelou que atualmente há 34 membros desta família diagnosticados com AEH com presença desta deleção pela análise

genética (vide heredograma atualizado em Nunes et al, *International Archives of Allergy and Immunology, Supplementary Materials, Figure S1*, 2021, *in press*, anexado a esta tese). O tempo médio entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o diagnóstico de AEH na família de Carmo do Rio Claro foi de aproximadamente 13 anos, variando de 0 (crianças com diagnóstico genético antes do aparecimento dos sintomas) a 40 anos. Atualmente, com análise genética, este tempo diminuiu para aproximadamente 1 ano, como visualizado na Figura 5.

Figura 5: Tempo em anos entre a idade do início dos sintomas e a idade do diagnóstico entre pacientes com angioedema hereditário em relação às gerações afetadas. O tempo médio para o diagnóstico foi de 15,7 anos (DP 13,3 anos) e 1,06 anos (SD 7,03 anos) nos grupos de pacientes que receberam cuidados antes e depois da disponibilidade de testes genéticos, respectivamente ($p < 0,01$, teste de Wilcoxon). A análise genética permitiu que o diagnóstico fosse estabelecido antes do desenvolvimento dos sintomas em vários pacientes (IV-2, V-7, IV-13, IV-11, V-8, V-5, V-12). (MAIA et al., 2019).

1.9 Aspectos gerais do tratamento do angioedema hereditário

O tratamento do AEH tem por base dois aspectos importantes: a profilaxia das crises e o tratamento dos episódios agudos.

Profilaxia a longo prazo

O tratamento profilático objetiva a prevenção de crises. É realizado pelo uso contínuo de classes distintas de medicamentos, como demonstrado na Tabela 1: andrógenos atenuados (danazol, oxandrolona), agentes antifibrinolíticos (ácido épsilon-aminocaproico, ácido tranexâmico), concentrado de C1-INH derivado de plasma humano endovenoso (Berinert®, Cynriz®) (DE SERRES; GRÖNER; LINDNER, 2003) ou subcutâneo (Haegarda®) (LONGHURST et al., 2017) e por inibidores da calicreína subcutâneo (Lanadelumabe: Takhzyro®) (BOVA et al., 2019) ou oral (Berotralstat: Orladeyo®). Haegarda® e Orladeyo ainda não estão licenciados no Brasil, até a data de 21 de janeiro de 2021.

Tabela 1: Medicamentos para profilaxia de longo prazo do angioedema hereditário*

Medicamentos	Nome da marca	Empresa	Mecanismo de ação	Dosagem (profilaxia)	Via de administração	Efeitos Colaterais
Ácido épsilon-aminocaproico	Ipsilon®	Nikkho	Ação antifibrinolítica	Até 6-8 g/dia (em 2-4 vezes/dia); Criança: 100-200 mg/Kg (em 3-4 vezes/dia); Pímulas = 0,5 g	Oral	Dores musculares e fraqueza, CPK elevado, náuseas, diarreia, vertigem, hipotensão grave, trombose
Ácido tranexâmico	Genérico, Hemoblock®, Transamin	EMS, Nikkho	Ação antifibrinolítica	20-50 mg/kg/dia (em 2-3 vezes/dia) até 4-6 g/dia; Pímulas=250 mg	Oral	
Danazol	Ladogal®	Sanofi-Aventis	Andrógeno atenuado; aumenta os níveis de C1-INH	Até 200 mg/dia	Oral	Ganho de peso, dor de cabeça, alterações menstruais, acne, alterações na libido, ansiedade, transtornos de humor,
Oxandrolona	Formulado		Andrógeno atenuado; aumenta os níveis de C1-INH	Até 2.5 mg, a cada 8-12 horas, até 20 mg/dia; criança 0,25 mg/kg/dia	Oral	hipertensão, miopatia, alterações no perfil lipídico, hematúria, hepatoma, hepatocarcinoma
Concentrado de pdC1-INH ^a	Cinryze®	Takeda	Substituição de C1-INH	1000u, a cada 3-4 dias	Intravenoso	Eventos trombóticos foram observados em alguns pacientes
Concentrado de pdC1-INH	Berinert® ^b	CSL Behring	Substituição de C1-INH	20 U/kg, a cada 3-4 dias	Intravenoso	
Concentrado de pdC1-INH subcutâneo	Haegarda®	CSL Behring	Substituição de C1-INH	60u/kg, a cada 3-4 dias	Subcutâneo	
Lanadelumabe	Takhzyro®	Takeda	Inibidor da Calicreína	300 mg, SC, a cada 2 – 4 semanas	Subcutâneo	Dor no local da injeção, cefaléia
Berotrastat	Orladeyo® ^c	BioCryst	Inibidor da Calicreína	1cp por dia; Pímulas = 150mg	Oral	Sintomas gastrointestinais: náuseas, vômitos e diarreia

* Adaptado de Giavina-Bianchi P. Arq Asma Alerg Imunol 1 (1) 23-48,2017(GIAVINA-BIANCHI et al., 2017).

^a Concentrado de C1-INH derivado de plasma humano.

^b medicamento Berinert® foi aprovado apenas para o tratamento de crises nos EUA e no Brasil.

^c medicamento Berotrastat não está licenciado no Brasil.

Tratamento das crises

O tratamento para as crises se baseia em medicamentos que agem nas vias metabólicas de atuação do C1-INH, inibindo a produção da bradicinina e posteriormente resolvendo o edema, como demonstrado na Figura 6. As medicações para tratamento de crises incluem: antagonista do receptor B2 da bradicinina, que bloqueia a ação da bradicinina, para uso subcutâneo (Icatibanto: Firazyr® e Icatibanto genérico) (BORK; YASOTHAN; KIRKPATRICK, 2008); inibidor recombinante da caliceína para uso subcutâneo (Ecallantide®) (CICARDI et al., 2010; ZURAW et al., 2010); concentrado de C1-INH derivado de plasma humano (Berinert®, Cinryze®) (GOMPELS; LOCK, 2011) ou C1-INH recombinante produzido no leite de coelhas transgênicas (Ruconest®) (CRUZ, 2015), ambos para uso endovenoso. Icatibanto genérico, Ecallantide® e Ruconest® não são disponíveis no Brasil. Tais medicamentos são altamente eficazes. Ainda não existem estudos comparativos entre eles, mas de uma maneira geral, os medicamentos que bloqueiam a ação da bradicinina tem efeito mais rápido, mas pode ser preciso repetir a dose; por outro lado, pacientes que recebem concentrado de C1-INH, apesar de efeito mais lento, raramente apresentam recidiva dos sintomas (GIAVINA-BIANCHI et al., 2017; MAURER et al., 2018).

Figura 6: Mecanismos de ação dos medicamentos em angioedema hereditário. Regulação pelo inibidor de C1 (C1-INH) e local de atuação de medicamentos para profilaxia a longo prazo e para tratamento de crises de AEH. C1-INH atua inibindo a ativação do fator XII, diminuindo a conversão de pré-caliceína em caliceína e diminuindo a liberação da bradicinina a partir do cininogênio de alto peso molecular. Adaptado de Kaplan e Joseph Immunol Allergy Clin N Am 2016;51:207-15 e Craig T et al. Int Arch Allergy Immunol 2014;165:119–127(CRAIG et al., 2014; JOSEPH et al., 2014).

Nas últimas duas décadas, terapias altamente eficazes para tratamento de crises (FIJEN; BORK; COHN, 2021) (sob demanda) como: Berinert®, Cinryze®, Ruconest®, Ecallantide®, Icatibanto®, e profilaxia a longo prazo, como Haegarda®, Lanadelumabe®, Berotralstat® foram desenvolvidas para AEH. Entretanto, o acesso dos pacientes com AEH a esses medicamentos é limitado em países menos privilegiados economicamente, devido ao custo elevado e/ou políticas de saúde pública. No Brasil, várias dessas medicações são aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), entretanto as mesmas não estão disponíveis aos pacientes pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Para aquisição destes medicamentos é necessário processo judicial.

JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

A instabilidade da doença, em que qualquer estímulo físico ou emocional pode potencialmente desencadear uma crise fatal, faz com que o controle da doença e a melhora na qualidade de vida envolva não apenas o tratamento medicamentoso, com seus aspectos de aderência e segurança, mas também o acompanhamento multidisciplinar dos pacientes através de seguimento psicossocial, com intuito de controle emocional e posterior redução das crises (BOVA et al., 2018).

Assim, tratamento médico habitual para AEH objetiva a prevenção de crises, e um bom controle das crises resulta na melhora da qualidade de vida (BANERJI et al., 2018; LONGHURST; FARKAS, 2020; MAURER; MAGERL, 2020). Esses objetivos são alcançados principalmente através de terapia medicamentosa profilática específica. No entanto, pode haver um lugar para ações adjuvantes que melhorem a adesão ao tratamento, facilitem acesso a medicação, lidem com questões psicológicas, como ansiedade, stress e depressão, melhorem o controle emocional, diminuindo assim importantes gatilhos causadores da doença e posteriormente reduzam as crises e melhorem a qualidade de vida.

Estratégias para melhorar a qualidade de vida e posterior controle dos sintomas de AEH não foram amplamente investigadas. Nesse cenário, uma abordagem sistemática no atendimento de AEH é justificada devido à natureza crônica da doença, instabilidade, complexidade do tratamento e imprevisibilidade do distúrbio.

Portanto, os objetivos do presente estudo foram avaliar o impacto de uma intervenção sistemática na frequência de crises, considerando as características clínicas e a resposta ao tratamento, em um grupo de 33 pacientes portadores de AEH-C1-INH pertencentes a uma mesma família brasileira, que compartilham a mesma mutação genética, durante um período de 14 meses; e investigar o efeito da intervenção nas medidas de qualidade de vida relacionada à saúde ao longo do período do estudo.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar o impacto de uma intervenção sistemática na frequência de crises e na qualidade de vida, em pacientes de uma família brasileira com angioedema hereditário que compartilham a mesma mutação genética.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a frequência e gravidade dos sintomas, fatores psicológicos associados e fatores desencadeantes de crises em pacientes com AEH.
- Investigar a resposta ao tratamento com medicação específica durante as crises.
- Avaliar a qualidade de vida, aspectos psicológicos e relativos ao trabalho em pacientes com AEH através de questionários padronizados.
- Contribuir para melhor manejo dos pacientes com AEH através de recomendações específicas.

MÉTODOS E RESULTADOS

4 MÉTODOS E RESULTADOS

Os Métodos e Resultados estão apresentados no artigo a seguir (formato coletânea de artigos), aceito para publicação no *International Archives of Allergy and Immunology* (fator de impacto 2.917).

Decreasing attacks and improving quality of life through a systematic management program for patients with hereditary angioedema

¹Fernanda Leonel Nunes, MD; ¹Mariana PL Ferriani, MD, PhD; ¹Adriana S Moreno, PhD;
¹Sarah S Langer, MD; ^{1,2}Luana S M Maia, PhD; ¹Maria Fernanda Ferraro, MD, PhD; ¹Willy
 Sarti, MD, PhD; ³José de Bessa Junior, MD, PhD; ¹Deborah Cunha; ⁴Chiara Suffritti, PhD;
¹Marina M Dias, MSc; ¹Yunan C Januário, MSc; ¹Luis LP daSilva, PhD; ¹Davi Casale
 Aragon, PhD; ⁵Teresa Caballero, MD, PhD; ¹L. Karla Arruda, MD, PhD.

1 Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil;

2 Division of Medical Genetics, Department of Biomedicine, University of Basel, Basel,
 Switzerland

3 State University of Feira de Santana, Brazil;

4 Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche L. Sacco, Università di Milano, ASST-
 Fatebenefratelli-Sacco, Milano, Italia;

5 Allergy Department, Hospital La Paz Institute for Health Research (IdiPaz), Biomedical
 Research Network on Rare Diseases (CIBERER, U754), Spain.

Short title: Decreasing attacks in HAE

Corresponding author: L. Karla Arruda, MD, PhD. Ribeirão Preto Medical School.

Av. Bandeirantes, 3900, Ribeirão Preto, SP 14049-900, Brazil. Tel.: +5516-3315-0218; Fax:
 +5516-3315-0229 E-mail: karla@fmrp.usp.br

Number of tables: 3

Number of figures: 5

Word count: 3672

Keywords: Hereditary angioedema, Bradykinin, Angioedema, C1 Inhibitor, *SERPING1*

ABSTRACT

Introduction: Prevention of attacks is a major goal in management of patients with hereditary angioedema (HAE). We aimed to investigate the effects of a systematic intervention for HAE patients.

Methods: Thirty-three patients with HAE with C1-inhibitor deficiency, belonging to a single family, participated in a management program coordinated by an allergist/immunologist.

Angioedema attacks before intervention were ascertained by interviews and emergency room charts, and recorded prospectively by patients or caregivers after enrollment. Mean number of attacks/month was compared at 12 months pre-intervention, 8 and 14 months within intervention. Patient-reported outcome (PRO) instruments were used to assess quality of life, including HAE Quality of Life (HAE-QoL) questionnaire, psychological conditions and work impairment, at baseline, 8 and 14 months within intervention. Data were stored in REDCap platform, and analyzed by adjusted Bayesian models of double Poisson regression.

Results: Mean number of attacks/month significantly decreased (95% credible interval [CrI] excluding 0) from 1.15 pre-intervention to 0.25 and 0.23, 8 and 14 months within intervention, with mean decreases of -0.89 (95% CrI -1.21;-0.58) and -0.92 (95% CrI -1.22; -0.60), respectively. HAE-QoL scores showed mean total increases of 15.2 (CrI 1.23;29.77) and 26 (95% CrI 14.56;39.02) at 8 and 14 months within the study, as compared to baseline, revealing marked improvement in quality of life. Significant increase in role-emotional, and reduction of depression, stress and anxiety were observed at 14 months.

Conclusion: A systematic approach integrating HAE-specific care with effective handling of psychological issues decreased number of attacks and improved quality of life, targets for best practice in HAE.

Abbreviations

BAI	Beck Anxiety Inventory
BDI	Beck Depression Inventory
CDI	Children's Depression Inventory
C1-INH	C1-Inhibitor
CrI	Credible Interval
DASS	Depression Anxiety Stress Scales
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAE-C1-INH	Hereditary angioedema due to C1-Inhibitor deficiency
HAE-QoL	Health-related quality of life questionnaire for hereditary angiodema
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
SF-36	Short Form Health Survey
SSC	Child Stress Scale
WPAI-GH	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – General Health.

INTRODUCTION

Hereditary Angioedema (HAE) is a rare disease with autosomal dominant inheritance characterized by recurrent episodes of angioedema of subcutaneous tissue, gastrointestinal tract and upper airways (1-5). Angioedema may be life-threatening due to potential obstruction of upper airways, leading to death by asphyxia (6-8). Recurrent angioedema episodes often result in significant burden to patients and families, including increased risk for mental disorders (9-14). Over the past 2 decades, highly effective therapies for both on demand and prophylactic treatment have been developed for HAE (5, 15, 16). However, a recent survey conducted in the United States with 445 participants revealed that despite treatment advances, a high burden of illness remains for HAE-C1-INH patients, with elevated frequency of anxiety and depression, and substantial work-related and activity impairment (17).

Angioedema attacks in HAE are painful, disfiguring and debilitating, causing not only physical discomfort to the patients, but also psychological effects including fear of death from asphyxiation during laryngeal attacks (5-7). The disease is also characterized by instability and unpredictability (18). Although some attacks may be triggered by factors amenable to prevention, including physical or emotional stimuli, infections, or exposure to estrogen or to certain medication such as Angiotensin Converting Enzyme inhibitors (ACEi), patients often report attacks without a recognized trigger. Treatment and prevention of attacks are major components of care of HAE patients, and good disease control results in improvement in quality of life (19-22). These goals are mostly achieved by medication therapy (5), however there may be a role for adjunctive actions to improve adherence, provide assurance, and deal with psychological issues such as anxiety and depression.

A systematic approach for HAE care would be justified by the chronic nature of the disease, the complexity of the treatment and the unpredictability of the disorder. Therefore,

the objectives of the present study were to evaluate the impact of a 14-month management program on HAE attack rates, and to assess the effect of the intervention on measures of health-related quality of life, in a group of 33 patients with HAE belonging to a single Brazilian family.

PATIENTS AND METHODS

Patients

Patients enrolled in the present study belonged to a large family with type I HAE-C1-INH from the city of Carmo do Rio Claro, MG, southeast Brazil (21,440 inhabitants), presenting a newly identified mutation in the *SERPING1* gene, c351delC, as the cause of HAE. Our group has previously reported clinical and genetic aspects of 28 members of this family bearing the c351delC mutation (23). Prospective follow-up revealed that there are currently 34 members with diagnosis confirmed by genetic analysis. The family's pedigree, updated since Ferraro et al. (23, 24), includes 279 individuals distributed across 5 generations (Figure S1 in this article's Online Supplementary Material). All patients diagnosed with type I HAE-C1-INH within this family participated in the current study, except one patient who deceased prior to the beginning of the study due to an HAE unrelated cause. Therefore, the study group comprised 33 patients, of whom 29 were symptomatic and 4 were asymptomatic. Severity of disease was assessed by scores from Ferraro et al. (23) and Bygum et al. (25).

Management Program

The management program was taken to deliver care to the patients at their local city and neighbor areas. The duration of the intervention was 14 months, and the program comprised 6 patients' visits, at baseline, after two months, and every 3 months thereafter for the following 14 months (Figure 1). The intervention was centered on the following issues:

provision of on-site personalized medical care by a single Allergist/Immunologist (FLN) with expertise in HAE regarding specific management of the disease; diagnosis and treatment of psychological and psychiatric conditions; increase awareness of HAE among health care professionals; provision of prompt assistance during attacks; and help with acquisition of effective on-demand treatments for attacks. Health professionals with well-established roles integrated the program: Allergist/Immunologist, Psychiatrist, Psychologist, Pediatric Psychologist, Nurse, Nurse Technician, and Social Worker. During all scheduled study visits, patients were sequentially seen by the Allergist/Immunologist and each of the health care professionals. The Allergist/Immunologist coordinated the team, offering medical assistance to patients and administering treatment aligned with protocols used at the Allergy Clinics of the Clinical Hospital of Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, and current guidelines whenever possible (2, 3, 26, 27); supervised the care of patients who needed to seek the Emergency Room for treatment of attacks; and collected information on clinical characteristic of HAE attacks, including evaluation of patient's response to specific HAE medications. The Psychiatrist performed evaluation with a focus on recognizing anxiety, stress and other psychological conditions presented by the HAE patients, and used strategies to minimize potential triggers of HAE attacks, including psychotherapy and medications when indicated. The Psychologist and Pediatric Psychologist provided support to patients in dealing with the emotional burden and instability caused by the disease. The Nurse trained the patients on how to use the medications to treat or prevent the attacks by intravenous and subcutaneous routes. The Nurse Technician was responsible for booking and confirming appointments. The Social Worker helped patients to overcome difficulties with regard to medications, laboratory tests or medical assistance. There were no special interventions directed to children in the present study.

Evaluation of angioedema attacks

Data on attacks before intervention were ascertained by medical interviews, and analysis of medical records and hospital emergency room charts. After enrollment, patients or caregivers registered prospectively the severity of symptoms, location of angioedema, trigger factor(s), duration of attack, type of treatment, and time for amelioration and for complete recovery of the attack after medication, on a diary of HAE attacks. Mean number of attacks per month was calculated for the 12 months before intervention, after 8 months and 14 months within the program.

Assessment of quality of life, psychological conditions and work productivity

Overall, nine patient-reported outcome (PRO) instruments were used with the aim of objectively assessing patients quality of life, psychological factors and work impairment (28) (see Supplementary Methods and Table S1 in this article's Online Supplementary Material for detailed description of application of PRO instruments). Validated versions in Portuguese from Brazil were used, and questionnaires were answered by different number of patients, according to the age appropriateness. One adult patient presenting schizophrenia was unable to fill out questionnaires, and 2/4 asymptomatic patients were infants (6 and 18 months-old), therefore data on questionnaires were available for a maximum of 30 patients. Time to answer each questionnaire was 10 to 15 minutes. Minimal clinically important differences (MCID) were calculated for PRO measures by HADS, DASS, BAI and BDI, according to the method described by Norman et al (19, 29).

Additional initiatives

The Allergist/Immunologist presented educative lectures on HAE to the patients and to groups of Emergency Department doctors and other health care professionals including

nurses and dentists, twice during the study period, to strengthen knowledge about the disease, its diagnosis and appropriate treatment. In Brazil, there is no program of the government or health insurance plans to provide targeted treatments for HAE, therefore patients obtain HAE specific medications by legal actions. As part of the intervention, the Nurse Technician and Social Worker helped patients with assembling documents required for legal access to medications. This initiative, coupled with readiness of the attending physician in providing medical reports and justifications, was aimed at increasing availability of HAE specific medications, particularly those for on-demand treatment of attacks.

Ethical considerations

The present study was approved by the Ethics Committee of the Clinical Hospital of Ribeirão Preto Medical School (HCRP protocol number 6583/2016) and all patients or caregivers gave written informed consent to participate in the study.

Data management

Data on demographics and clinical characteristics of the patients; number and characteristics of attacks; and responses to the 9 questionnaires administered on 3 occasions were stored in the Research Electronic Data Capture (REDCap) data management platform (30, 31) and are available for analysis.

Statistical analysis

To compare mean scores at baseline and at 8 and 14 months within the study, Bayesian beta-binomial or linear regression models were adjusted according to the adequacy, including a random effect to capture the correlation between repeated measurements in the same

individual (32). The software used was OpenBUGS (33). Differences between the means and their respective 95% credible intervals were estimated.

RESULTS

Demographic and clinical data

Demographic and clinical characteristics of the 33 patients enrolled in the study are presented in Table 1. Median age at onset of symptoms was 11 years old. Most patients presented moderate to severe disease. The majority received long-term prophylaxis, most frequently with attenuated androgen (Table 1).

Impact on angioedema attacks

Data was available for 24 patients who had at least 1 angioedema attack 12 months before intervention and/or during the intervention period. Mean number of attacks pre-intervention was 1.15 attacks/month, and decreased to 0.25 and 0.23 attacks/month, 8 and 14 months within intervention, respectively (Figure 2A). Reduction of rates of attacks/month was significant at 8 and 14 months within intervention, as compared to 12 months pre-intervention (Table S2 in this article's Online Supplementary Material). At 14 months within intervention, 100% of the patients presented no attacks or less than 1 attack/month, as compared 60% pre-intervention (Figure 2B). Overall, there were 85 attacks presented by 24 patients throughout the study period, with data collected prospectively. Mean duration of the attacks was 14.7 hours, ranging from 1 to 75 hours (Table 2).

Changes in quality of life

Significant improvement in mean total score of the HAE-QoL questionnaire was observed at both 8 and 14 months within the program, as compared to baseline (Figures 3A and B). The beneficial effect on quality of life seen at 8 months was further improved at the

end of 14 months. Significant increases in mean total HAE-QoL scores of 15.2 (95% Credible interval CrI 1.23; 29.77) and 26 (95% CrI 14.56; 39.02) were observed at 8 and 14 months within the study, as compared to baseline. Improvement in mean scores of all dimensions of HAE-QoL was seen at 14 months, whereas improvement in mean scores of Perceived Control Over Illness and Treatment Difficulties dimensions was seen at both 8 and 14 months as compared to baseline (Figure 4).

Quality of life assessed by SF-36 revealed significant improvement only in the Role-emotional dimension (Figure S2 and Table S3 in this article's Online Supplementary Material). Among the 8 children older than 2 years-old enrolled in the study, no significant differences in the 4 dimensions of PedsQL were observed in the intervention period (Table S3 in this article's Online Supplementary Material).

Psychological and work-related aspects

As compared to baseline, there was significant decrease in HADS anxiety; DASS depression and stress; and BDI depression at 14 months, in addition to reduction of DASS stress at 8 months within intervention (Figure S3 and Table S4 in this article's Supplementary Material). No significant changes were observed for BAI, CDI and SSC (Table S4 in this article's Online Supplementary Material). Percentage of patients demonstrating MCID improvements in HADS, DASS, BAI and BDI scores varied from 20% to 50% at 8 months, and from 22.7% to 54.5% at 14 months within intervention, as compared to baseline, with greater proportion seen for anxiety and stress scores at 14 months within intervention (Figure 5).

Within the study period, 14 patients were employed. Statistical analysis of work-related data collected using the WPAI-GH questionnaire was hampered by the fact that several of these patients reported no impairment (Table S4 in this article's Online

Supplementary Material). Overall, 0 score (no impairment) was reported in 37/42 (88.1%) questionnaires for absenteeism, 31/42 (73.8%) for presenteeism, 31/42 (73.8%) for work productivity loss, and 24/42 (57.2%) for activity impairment. These results indicated a variable impact of the disease on work related issues, with most patients presenting mild to moderate impairment (Figure S4 and Table S4 in this article's Online Supplementary Material).

At baseline, only 3 patients reported previous diagnosis of psychiatric conditions and received specific treatment. Throughout the intervention, 20 patients including 3 children were newly diagnosed with psychiatric disease(s), including anxiety, depression and bipolar disorder, and were prescribed antidepressants/anxiolytics, antipsychotics, benzodiazepine, mood stabilizer, and Ritalin (Table 3).

Treatment changes during the intervention period

Within the 12 months prior to intervention, 9/23 adult symptomatic patients were treated with danazol, however with variable treatment schedules, from 100 mg once a week to 200 mg daily. During intervention, danazol was replaced by oxandrolone, due to lack of availability of the former, and oxandrolone was prescribed to 17 patients, at doses of 2.5 to 10 mg/day (Table 1). Withdrawal of oxandrolone was carried out in 3 male patients, including 2 patients diagnosed with prostate cancer during the study period, and one patient with poor adherence who remained symptom free after withdrawal of treatment. One of the patients with prostate cancer and severe HAE attacks was started on long term prophylaxis with plasma-derived C1-INH concentrate, with complete control of HAE symptoms. Progestin was associated to oxandrolone in 6 patients. Among the 8 children older than 2 years-old, 6 were symptomatic and 2 were asymptomatic (8 and 15 years-old girls). 5/6 symptomatic children were treated with tranexamic acid, including 2 who continued

treatment received at baseline, and 3 who initiated treatment during the study period.

Oxandrolone was initiated for a 13 years-old boy who presented severe breakthrough attacks while on treatment with tranexamic acid prior to intervention, after consultation with a pediatric endocrinologist. Overall, dose adjustments, modification or initiation of treatment for long term prophylaxis of HAE was carried out in 14/29 symptomatic patients, aiming at better control of symptoms. Nine patients continued on the same treatment as baseline, and 6 patients did not require long term prophylaxis during the study period.

During the 12 months prior to intervention, Icatibant had been used by 10/29 (34%) patients during attacks, and plasma-derived C1-INH concentrate by none of the patients. Within intervention, frequency of use of Icatibant and/or plasma-derived C1-INH concentrate for attacks increased to 57.6% (Table 2). Prior to intervention, patients received intravenous tranexamic acid, epsilon amino caproic acid, or fresh-frozen plasma, or were prescribed increased doses of danazol for treatment of attacks. These treatments had been used by up to 48% of the patients. Within the 12 months prior to intervention, 31% of the patients received no specific treatment during HAE attacks, as compared to 9.4% during intervention (Table 2).

No changes in lifestyle were advised or conducted throughout the study period.

DISCUSSION/CONCLUSION

In the present study, we have described the outcomes of a systematic management program, carried out for a period of 14 months, addressing a single large family with HAE-C1-INH from Brazil. The intervention resulted in significant decrease in rates of attacks and improvement in quality of life throughout the study period, which were evident within 8 months of the program and sustained through 14 months. Some other benefits of the intervention, including decreases in depression, stress and anxiety took longer to be

perceived, and significant improvement was only seen at 14 months time. Our results suggested that focused attention by the specialist physician, continuous psychological and psychiatric treatment and efficient access to medication are key elements for successful management of patients with HAE.

Awareness of the disease among Emergency Department physicians and emergency health care team, and access to effective HAE targeted medications to treat attacks appeared to have been important issues for the study outcomes. Uncertainty and delay in diagnosis and treatment of attacks have been reported as underlying factors for deaths due to HAE (6). Throughout our study, over 50% of HAE attacks were treated with icatibant or intravenous pdC1-INH concentrate, in line with current guidelines, resulting in marked reduction of duration of attacks as previously reported (2-5). On the other hand, for the other half of the attacks we had to rely on antifibrinolytics (tranexamic acid or epsilon aminocaproic acid, sometimes given as IV injections), with a marginal effect, or increased doses of attenuated androgen, clearly ineffective in this role, administered at the first symptoms and signs of an attack, in addition to supportive measures.

Provision of care by the specialist physician and health care team at a location closer to the patients may not be always feasible, but it may have been an additional reason for our favorable outcomes in the present study. Since diagnosis of the first members of the family 20 years ago, all patients had received care at the Allergy Clinic of the Clinical Hospital of Ribeirão Preto Medical School, located 146 miles from their city of Carmo do Rio Claro, a four-hour journey apart. Patients were seen at an average rate of one consultation every 4 -6 months, and missing consultations were common due to travel distance and financial constraints. Emergency care was provided by Emergency Physicians at the local hospital, with guidance of the HAE specialists from the Clinical Hospital of Ribeirão Preto by phone call whenever possible. A high level of perceived anxiety among these patients motivated the

present study, with the rationale that conducting the study locally in the city of Carmo do Rio Claro would contribute to greater treatment adherence. Therefore, building a closer relationship of the health care team with the HAE patients appeared to have filled the gap of delivering a more successful care. In this regard, increasingly use of online communication and electronic applications may provide a strategy to overcome physical distance constraints and improve care (34).

Our experience with assessing the impact of the intervention in quality of life revealed that in the case of HAE, the disease-specific questionnaire HAE-QoL was far more assertive and sensitive than the generic SF-36 or PedsQL questionnaires. Generic questionnaires would have the advantage of allowing comparison between different diseases, however they may show a lack of sensitivity, and thus disease-specific questionnaires are usually preferable to capture particular aspects of the condition (28). The HAE-QoL is recommended for patients 18 years and older, therefore a specific questionnaire for children and adolescents is desirable. In the present study we could not see differences among children using the PedsQL, in part due to the small number of patients younger than 18 years-old, however it is likely that this generic questionnaire may not encompass the specific issues of HAE in this age-range.

A surprising finding in our study was the high frequency of psychiatric disorders, not sparing the children with HAE. In keeping with other reports, patients with HAE often presented undiagnosed psychiatric diseases requiring treatment (12, 13, 28). Despite receiving personalized care, orientation to decrease exposure to known HAE triggers, and help with psychological issues, anxiety was still one of the major triggers for breakthrough attacks during the study period. On the other hand, the proportion of patients who achieved MCIDs in scores of anxiety and depression within 14 months of intervention in the present study was comparable to that reported as a result of prophylactic treatment of HAE-C1-INH

patients with subcutaneous C1-INH versus placebo (19); however, the lack of a control group in our study hampers objective conclusions. These results highlight the importance of addressing psychiatric problems among HAE patients.

Although first-line treatments for HAE such as pdC1-INH concentrates for intravenous and subcutaneous use, and lanadelumab are licensed in Brazil to be used as prophylactic treatment, at present cost of these medications hamper substantially the availability to the patients. Attenuated androgen oxandrolone was the most frequently used medication for controlling symptoms and preventing HAE attacks, followed by tranexamic acid, which are second-line alternatives for prophylactic care. Concerns with these medications include sub-optimal disease control and serious side effects (1-4). Despite the favorable outcomes of our intervention, patients continued to present severe attacks, albeit at a significant lower frequency. In a recent publication, Perego et al. (8) reported on mortality rates of Italian HAE patients followed at a Reference Center since 1973, with causes of deaths available for 88/90 HAE patients who died within this period. The study showed that mortality rates among Italian patients with HAE did not differ from that of the general population, and that the use of attenuated androgens was not associated with increased prevalence of neoplasms. None of the 5 patients with liver cancer in their study had been on attenuated androgens (8). Although the number of patients was small, these findings were reassuring to those of us who have limited access to other options of prophylactic therapy for HAE patients.

Our study has limitations, including the lack of a control group, due to the real-life nature of the study. Therefore, it was not possible to determine which components of the intervention were independently associated with the favorable outcomes. It is possible that improving access to HAE-targeted medications, particularly those for on demand treatment of attacks, resulted in improvement of health-related quality of life. This has been well documented previously (5, 35). In Brazil, there are currently 1,644 patients with HAE (68.5%

female) registered with the Brazilian Association of Patients with Hereditary Angioedema (<https://www.abranghe.org.br/>), however the population of HAE-C1-INH patients may be underestimated. Delivery of care to patients with HAE in Brazil is heterogeneous, regarding site of care, supervising physicians and coverage of healthcare expenses, as reported in other countries (17). On the other hand, working with patients from a single family sharing the same genetic mutation, and assisted by the same Allergy/Immunologist throughout the whole study period as in the present study may have provided the benefit of greater uniformity, and allowed us to identify important comorbidities and specific needs of our patients.

In conclusion, we believe our study contributed to shed light on management of patients with HAE, taking a single family with HAE-C1-INH as a guide for care. Our results showed that reinforcing knowledge of the health care team in charge of providing care to HAE patients is of utmost importance. Providing prompt assistance and treatment of HAE attacks, and addressing psychological issues and psychiatric conditions continuously are also beneficial in terms of decreasing attacks and improving quality of life. Major efforts should be undertaken by physicians and other health care professionals worldwide to make provision of effective medications to treat HAE attacks as a priority, preventing deaths and allowing these patients to lead a healthy and productive life.

Acknowledgements

We thank the patients and their families for participating in the present study. We are also grateful to the City Office and the staff of the Health Department at Carmo do Rio Claro for the partnership during execution of the study, and to the Laboratório Exame de Análises Clínicas of Carmo do Rio Claro city for assistance with collection of samples. The authors acknowledge Professor Marco Cicardi, MD (in memoriam) for his outstanding contributions to HAE research and his valuable insights into HAE attacks in the present study.

Statement of ethics

The present study was conducted in accordance with the [World Medical Association Declaration of Helsinki](#). The study was approved by the Ethics Committee of the Clinical Hospital of Ribeirão Preto Medical School (HCRP protocol number 6583/2016) and all patients or caregivers gave written informed consent to participate in the study.

Conflict of Interest Statement

FLN is a recipient of an Investigator-Initiated Research Grant from Shire (a Takeda company) (IIR-BRA-001199), and received lecture fees from Shire (Takeda).

MPLF has received lecture fees from Shire (Takeda).

ASM is a recipient of Post-Doctoral Fellowships from the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) and São Paulo Research Foundation (FAPESP grant number 2011/23439-2). She also received travel support from Shire (Takeda).

SSL is a recipient of a Doctoral scholarship from the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES).

LSMM is a recipient of a Doctoral scholarship from the São Paulo Research Foundation (FAPESP) (grant numbers 2014/26693-5 and 2017/18669-5). She also received research support from the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) and the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), in addition to receiving travel support from Shire (Takeda).

MFF no relevant conflicts of interest to declare

WS no relevant conflicts of interest to declare

JBj no relevant conflicts of interest to declare

DC no relevant conflicts of interest to declare

CS no relevant conflicts of interest to declare

MMD no relevant conflicts of interest to declare

YCJ no relevant conflicts of interest to declare

LLPdS no relevant conflicts of interest to declare

DCA no relevant conflicts of interest to declare

TC has received research support and/or speaker/consultancy fees from BioCryst, CSL-Behring, Merck, Novartis, Octapharma, Pharming and Shire (a Takeda company); has received funding to attend conferences/educational events from CSL-Behring, Novartis and Shire, is/has been a clinical trial/registry investigator for Biocryst, CSL-Behring, Novartis, Pharming and Shire; and is a researcher from the IdiPaz program for promoting research activities.

LKA is a recipient of a Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) Research Productivity Grant, and has received travel support and lecture fees from Shire (Takeda).

Funding sources

The present study was supported by an Investigator-Initiated Research Grant from Shire (a Takeda company) issued to Fernanda L. Nunes (IIR-BRA-001199). The funding source had no involvement in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. This study was also financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001 and the Institute of Investigation in Immunology, National Institutes of Science and Technology, Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (iii-INCT-CNPq).

Author contributions

FL Nunes coordinated the study, assisted the patients throughout the whole study period, collected information on clinical characteristic of HAE attacks, conducted the questionnaires on quality of life, ministered educative lectures, and prepared the data for the manuscript.

MPL Ferriani and LK Arruda designed the study, analyzed the data, prepared the first draft of the manuscript, and revised the manuscript to its final version.

AS Moreno participated in recruitment of patients, collection and storage of data in the REDCap platform; supervised the final analysis of the sequencing data, and critically revised the manuscript.

Sarah S. Langer provided support with the REDCap platform.

LSM Maia and MM Dias performed sequencing experiments and helped with the acquisition and analysis of sequencing data.

MF Ferraro, W Sarti and D Cunha contributed with patient care and acquisition of data.

C Sufritti, YC Januario and LLP daSilva conducted laboratory experiments and provided insights into HAE attacks.

J Bessa Jr. and DC Aragon conducted statistical analysis.

T Caballero contributed to data interpretation and critically revised the manuscript.

All authors contributed to the interpretation of the data, revised the manuscript and approved the final version.

REFERENCES

1. Cicardi M, Zuraw BL. Angioedema due to bradykinin dysregulation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1132-41.

2. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygoren-Pursun E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73:1575-1596
3. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hebert J, Kanani A, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:72.
4. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020:S2213-2198(20)30878-3.
5. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1136-1148.
6. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(3):692-7
7. Crochet J, Lepelley M, Yahiaoui N, Vermorel C, Bosson JL, Pralong P, et al. Bradykinin mechanism is the main responsible for death by isolated asphyxiating angioedema in France. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(2):252-4.

8. Perego F, Gidaro A, Zanichelli A, Cancian M, Arcoleo F, Senter R, et al. Life expectancy in Italian patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Jan 16.pii: S2213-2198(20)30046-5.
9. Banerji A. The burden of illness in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(5):329-36.
10. Longhurst H, Bygum A. The humanistic, societal, and pharmaco-economic burden of angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):230-9
11. Liu S, Wang X, Xu Y, Xu Q, Zhi Y. Health-related quality of life and its risk factors in Chinese hereditary angioedema patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2019; 14(1):191
12. Kuman Tunçel Ö, Gökmen NM, Demir E, Gülbahar O, Piridar S. The impact of hereditary angioedema on quality of life and family planning decisions. *Int J Psychiatry Med.* 2019; 54(6):377-394.
13. Arce-Ayala YM, Diaz-Algorri Y, Craig T, Ramos-Romey C. Clinical profile and quality of life of Puerto Ricans with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2019; 40(2):103-110.
14. Savarese L, Bova M, De Falco R, Guarino MD, Picione RDL, Petraroli A et al. Emotional processes and stress in children affected by hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency: a multicenter, prospective study. *Orphanet J Rare Diseases.* 2018;13:115

15. Farkas H. Hereditary angioedema: examining the landscape of therapies and preclinical therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets*. 2019;23(6):457-9.
16. Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV, Campos RA, Chong-Neto HJ, Constantino-Silva RN, et al. Brazilian guidelines for hereditary angioedema management - 2017 Update Part 1: definition, classification and diagnosis. *Clinics*. 2018;73:e310
17. Banerji A, Davis KH, Brown TM, Hollis K, Hunter SM, Long J et al. Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(6):600-607
18. Bova M, De Feo G, Parente R, De Pasquale T, Gravante C, Pucci S, et al. Hereditary and acquired angioedema: heterogeneity of pathogenesis and clinical phenotypes. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175(3):126-135
19. Lumry WR, Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Baker J, Li HH, et al. Health-related quality of life with subcutaneous C1-inhibitor for prevention of attacks of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1733-1741
20. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320(20):2108–2121.
21. Maurer M, Magerl M. How to control recurrent angioedema using monoclonal antibody therapies? *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(1):1-4.

22. Longhurst H, Farkas H. Biological therapy in hereditary angioedema: transformation of a rare disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2020 Jan 29.doi:10.1080/14712598.2020.1724280.
23. Ferraro MF, Moreno AS, Castelli EC, Donadi EA, Palma MS, Arcuri HA, et al. A single nucleotide deletion at the C1 inhibitor gene as the cause of hereditary angioedema: insights from a Brazilian family. *Allergy*. 2011;66:1384-90 17.
24. Maia LSM, et al. Genotype-phenotype correlations in Brazilian patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergy*. 2019;74(5):1013-1016
25. Bygum A, Fagerberg CR, Ponard D, Monnier N, Lunardi J, Drouet C. Mutational spectrum and phenotypes in Danish families with hereditary angioedema because of C1 inhibitor deficiency. *Allergy*. 2011;66(1):76-84.
26. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al; HAWK. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy*. 2017;72(2):300-313.
27. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, et al; C-1-INH Deficiency Working Group. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):308-20.
28. Caballero T, Prior N. Burden of illness and quality-of-life measures in angioedema conditions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(3):597-616.

29. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* 2003;41:582-92.
30. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap) - a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009;42(2):377–81.
31. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O’Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform.* 2019;95:103208.
32. Aragon DC, Achcar JA, Martinez EZ. Maximum likelihood and Bayesian estimators for the double Poisson distribution. *J Stat Theory Pract.* 2018;12(4):886-911.
33. Lunn D, Spiegelhalter D, Thomas A, Best N. The BUGS project: Evolution, critique, and future directions. *Stat Med.* 2009;28:3049–3067.
34. Germenis AE, Cicardi M. Driving towards Precision Medicine for angioedema without wheals. *J Autoimmun.* 2019;104:102312.
35. Christiansen SC, Bygum A, Banerji A, Busse P, Li H, Lumry W, et al. Before and after, the impact of available on-demand treatment for HAE. *Allergy Asthma Proc.* 2015; 36(2):145-50.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Protocol for the systematic management program for HAE patients. Baseline, second visit after 2 months, and visits every 3 months thereafter are indicated. Questionnaires were applied at baseline, 8 and 14 months within the study period. *HAE-QoL*, Health-related quality of life questionnaire for hereditary angiodema; *SF-36*, Short Form Health Survey; *PedsQL*, Pediatric Quality of Life Inventory; *HADS*, Hospital Anxiety and Depression Scale; *DASS*, Depression Anxiety Stress Scales; *BAI*, Beck Anxiety Inventory; *BDI*, Beck Depression Inventory; *CDI*, Children's Depression Inventory; *SSC*, Child Stress Scale; *WPAI-GH*, Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – General Health.

Figure 2. Impact of the intervention on the frequency of HAE attacks. A. Number of attacks/month for individual patients. B. Bars graphic showing percentage of patients according to number of attacks/month. Mean number of attacks 12 months pre-intervention was 1.15 attacks/month, and significantly decreased to 0.25 and 0.23 attacks/month, 8 and 14 months within intervention, with mean reduction of -0.89 (95% CrI -1.21; 0.058) and -0.92 (95% CrI -1.22; -0.60), respectively.

Figure 3. Changes in HAE-QoL scores as a result of the systematic management program for HAE patients. A. HAE-QoL scores for individual patients. B. Boxplot showing median HAE-QoL scores, lower and higher quartiles, and minimum and maximal values. Significant increases (95% credible interval [CrI] excluding 0) in mean total HAE-QoL scores of 15.2 (95% CrI 1.23; 29.77) and 26 (95% CrI 14.56; 39.02) were observed at 8 and 14 months within the study, as compared to baseline. Twenty-two patients underwent evaluation with HAE-QoL. Mean values are represented by (+).

Figure 4. Mean differences and 95% credible intervals of HAE-QoL score and domains at 8 and 14 months within intervention as compared to baseline. Intervention benefit is indicated based on a 95% CrI excluding 0. Twenty-two patients underwent evaluation with HAE-QoL.

Figure 5. Percentage of patients demonstrating minimal clinically important difference (MCID) improvements in PRO measurements from baseline to 8 months and 14 months within the intervention. *HADS*, Hospital Anxiety and Depression Scale; *DASS*, Depression Anxiety Stress Scales; *BAI*, Beck Anxiety Inventory; *BDI*, Beck Depression Inventory. *HADS* questionnaire was applied to 22 patients, and *DASS*, *BAI* and *BDI* questionnaires were applied to 25 patients.

Figure 1

Figure 2**A** **B**

Figure 3

Figure 4

Figure 5

Table 1. Demographic and clinical characteristics of HAE patients.

Parameter	Patients' data (n=33)
Age median, range (years)	31 (0.5 - 80)
Age at onset of symptoms median, range (years)	11 (0.2 - 49)
Gender	
Female (%)	18 (54.5%)
Male (%)	15 (45.5%)
Severity score by Ferraro et al. (21)	
Asymptomatic, n (%)	4 (12.1%)
Mild, n (%)	5 (14.7%)
Moderate, n (%)	8 (24.2%)
Severe, n (%)	16 (48.5%)
Severity score by Bygum et al. (23) median (range)	5.0 (0-10)
Patients on prophylactic treatment (%)	23 (69.7%)
Attenuated androgen (oxandrolone)*	17 (74.0 %)
Anti-fibrinolytic (tranexamic acid)	5 (21.7%)
Plasma-derived C1-INH concentrate	1 (4.3%)

* Danazol used to be the attenuated androgen available to HAE patients through public health, however shortage of the raw material required replacement by oxandrolone.

Table 2. Characteristics of attacks and treatment among patients with HAE throughout the study period*.

Parameter		Total number of attacks n= 85	%
Location**	Gastrointestinal tract	40	47.0%
	Subcutaneous	34	40.0%
	Upper airways	18	21.2%
Trigger factors	Anxiety	24	28.2%
	Infections [#]	5	5.9%
	Medicines [§]	4	4.7%
	Trauma	4	4.7%
	Foods	2	2.3%
	Menstruation	1	1.2%
	Withdrawal of prophylactic medication	2	2.3%
	No specific trigger identified by the patient	43	50.6%
Severity	Mild	14	16.5%
	Moderate	26	30.6%
	Severe	45	52.9%
Treatment [‡]	Icatibant	36	42.3%
	pdC1-INH concentrates [¶]	13	15.3%
	Antifibrinolytics (tranexamic acid, EACA)	29	34.1%
	Increase dosage of attenuated androgen (oxandrolone)	16	18.8%
	No treatment	8	9.4%

* Information was collected prospectively from diaries of attacks filled out by patients or caregivers. Throughout the study period, 24 patients presented 85 attacks.

** In 7 attacks, 2 different locations were simultaneously affected.

Upper airway tract infection (4) and pelvic inflammatory disease (1).

§ Non-steroidal anti-inflammatory drugs (3) and antibiotic-containing intravaginal ointment (1). All patients had been advised to withhold any estrogen-containing medication.

† Thirteen attacks were treated with 2 medications, and 2 attacks required 3 medications. When Icatibant was used, mean time for improvement of symptoms was 41.5 minutes, and for complete resolutions of the attack was 3.5 hours. When pdC1-INH concentrates were used, mean time was 65 minutes and 5.6 hours, respectively. For antifibrinolytics, mean time was 127 minutes and 9 hours, respectively. When increased doses of oxandrolone were used to treat attacks, mean time was 40 hours and 44 hours, respectively. When no treatment was administered, mean time for resolution of the attack was 32 hours; these patients presented mild (5) or moderate (3) attacks.

‡ Berinert® (9 attacks) and Cynriz® (4 attacks).

EACA: Epsilon aminocaproic acid.

Table 3. Psychiatric diseases and psychiatrist-prescribed medications among patients with HAE throughout the study period.

Psychiatric conditions and treatment		Number of patients (total n = 23)	%
Psychiatrist-diagnosed diseases*	Anxiety	11	47.8%
	Depression	7	30.4%
	Bipolar disorder	5	21.7%
	Stress	3	13.0%
	Attention Deficit Hyperactivity Disorder	2	8.7%
	Schizophrenia	1	4.3%
Psychiatrist-prescribed medications ^{#§}	Antidepressants/anxiolytics	12	52.2%
	Benzodiazepines	5	21.7%
	Mood stabilizer	5	21.7%
	Antipsychotics	4	17.4%
	Ritalin	1	4.3%

[#] 4 patients were on more than 2 psychiatric medications.

[§]Antidepressants/anxiolytics: amitriptyline, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, and sertraline; benzodiazepines: alprazolam and clonazepam; mood stabilizer: valproic acid; antipsychotics: haloperidol and quetiapine.

Supplementary Materials

Methods

Measurements of health-related quality of life

Measures of health-related quality of life were conducted using the Health-related quality of life questionnaire for hereditary angiodema (HAE-QoL) (1), and the generic Short Form Health Survey (SF-36) (2) or Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) (3) questionnaires, administered by the Allergist/Immunologist. Psychological conditions were assessed by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (4) and by the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) (5), conducted by the Psychiatrist; by the Beck Anxiety Inventory (BAI) (6) and the Beck Depression Inventory (BDI) (7), administered by the Psychologist; and by the Children's Depression Inventory (CDI) (8) and the Child Stress Scale (SSC) (9), administered by the Pediatric Psychologist. Work-related data were collected using the Work Productivity and Activity Impairment-General Health Questionnaire (WPAI-GH) (10), conducted by the Social Worker.

Supplementary Figure Legends

Figure S1. Pedigree of the study family with HAE-C1-INH. Family pedigree was constructed using the Genopro 2016 software.

Figure S2. Effect of the systematic program for HAE patients on SF-36 scores. Boxplot showing median scores, lower and higher quartiles, and minimum and maximal values, for each of the 8 dimensions of SF-36. Significant improvement was observed only for the Role-emotional dimension, with mean increase of 35.68 (95% CrI 16.67;54.42) at 14 months, as compared to baseline. Twenty-two patients underwent evaluation with SF-36. Mean values are represented by (+).

Figure S3. Effect of the intervention on psychological conditions. A. Significant improvement was observed for HADS anxiety, with mean decrease of -4.38 (95% CrI -7.04; -1.57) at 14 months within intervention. B. Significant reduction was seen for DASS depression and stress, with mean decreases of -6.5 (95% CrI -11.99; -1.14) and -8.87 (95% CrI -13.78; -3.85) respectively at 14 months. C. Significant decline was observed for BDI depression, with mean

decrease of -6.17 (95% CrI -12.28;-0.18) at 14 months, as compared to baseline. Boxplot showing median scores, lower and higher quartiles, and minimum and maximal values, for HADS, DASS and BDI. HADS questionnaire was applied to 22 patients, and DASS and BDI questionnaires in 25 patients. Mean values are represented by (+).

Figure S4. Effect of the intervention on work-related aspects. Boxplot showing median scores, lower and higher quartiles, and minimum and maximal values, for WPAI-GH. Fourteen patients underwent evaluation with WPAI-GH. Mean values are represented by (+).

Supplementary Tables

Table S1. Questionnaires used in the present study to assess health-related quality of life, psychological disorders and work impairment in patients with HAE.

Table S2. Mean number of angioedema attacks per month (SD) and mean differences of number of attacks per month 8 and 14 months within intervention, as compared to 12 months pre-intervention.

Table S3. Mean (SD) health-related quality of life scores and mean differences at 8 and 14 months within intervention as compared to baseline.

Table S4. Mean (SD) psychological and work related outcome scores and mean differences at 8 and 14 months within intervention as compared to baseline.

E-References

1. Prior N, Remor E, Pérez-Fernández E, Caminoa M, Gómez-Traseira C, Gayá F, et al. Psychometric field study of hereditary angioedema quality of life questionnaire for adults: HAE-QoL. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(3):464-473.
2. McHorney CA, Kosinski M, Ware JE Jr. Comparisons of the costs and quality of norms for the SF-36 health survey collected by mail versus telephone interview: results from a national survey. *Med Care.* 1994;32(6):551-67.

3. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care*. 2001;39(8):800-12.
4. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70.
5. Henry JD, Crawford JR. The short-form version of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21): construct validity and normative data in a large non-clinical sample. *Br J Clin Psychol*. 2005;44(Pt2):227-39.
6. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56(6):893-7.
7. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
8. Kovacs M. The Children's Depression Inventory (CDI). *Psychopharmacol Bull*. 1985;21:995-998.
9. Lucarelli MDM & Lipp MEN. Validity of the child stress symptoms inventory. *Psicol Reflex Crit*. 1999;12(1): 71-88
10. Reily MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*. 1993; 4(5):353-65.

Figure S1

Figure S2

Figure S3

Figure S4

Table S1. Questionnaires used in the present study to assess health-related quality of life, psychological disorders and work impairment in patients with HAE.

Questionnaire	Age limit	Number of questions	Domains/ dimensions	Score system interpretation	References
HAE-QoL	18	25	8	25-135 (25 maximum disability and 135 no disability)	Prior et al. (1)
SF-36	18	36	8	0-100 (0 maximum disability and 100 no disability)	McHorney et al. (2)
PedsQL	2-18	23	4	0-100 (0 maximum disability and 100 no disability)	Varni et al. (3)
HADS ANXIETY	18	14	2	normal 0-7 borderline abnormal 8-11	Zigmond & Snaith (4)
HADS DEPRESSION				abnormal 12-21	
DASS DEPRESSION	10	21	3	normal 0-9 mild 10-13 moderate 14-20 severe 21-27 extremely severe more than 28	Henry & Crawford (5)
DASS ANXIETY				normal 0-7 mild 8-9 moderate 10-14 severe 15-19 extremely severe more than 20	
DASS STRESS				normal 0-14 mild 15-18 moderate 19-25 severe 26-33 extremely severe more than 34	
BAI	13	21	1	Not at all 0-10 mild 11-19 moderate 20-30 severe 31-63	Beck et al. (6)
BDI	13	21	1	minimal 0-13 mild 14-19 moderate 20-28 severe 29-63	Beck et al. (7)
CDI	7-17	27	4	Probable depression-greater than 17	Kovács (8)
SSC	6-14	35	4	Suggestive stress: 1. Complete circles in 7 or more items 2. Score ≥ 27 in any of the factors except psychophysiological 3. Score ≥ 24 in psychophysiological 4. Total scale score ≥ 105	Lucarelli & Lipp (9)
WPAI-GH	If employed		6	0-100 expressed as percentages of loss, with larger numbers indicating greater loss and lower productivity	Reilly et al. (10)

HAE-QoL, Health-related quality of life questionnaire for hereditary angiodema; *SF-36*, Short Form Health Survey; *PedsQL*, Pediatric Quality of Life Inventory; *HADS*, Hospital Anxiety and Depression Scale; *DASS*, Depression Anxiety Stress Scales; *BAI*, Beck Anxiety Inventory; *BDI*, Beck Depression Inventory; *CDI*, Children's Depression Inventory; *SSC*, Child Stress Scale; *WPAI-GH*, Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – General Health.

Table S2. Mean number of angioedema attacks per month (SD) and mean differences of number of attacks per month 8 and 14 months within intervention, as compared to 12 months pre-intervention.

Assessment	n	12 months pre-intervention	8 months within intervention versus 12 months pre-intervention			14 months within intervention versus 12 months pre-intervention		
		Mean (SD)	Mean (SD)	Mean diff	95% CrI	Mean (SD)	Mean diff	95% CrI
Number of attacks/month	26	1.15 (1.22)	0.25 (0.25)	-0.89*	(-1.21; -0.58)	0.23 (0.21)	-0.92*	(-1.22; -0.60)

95% CrI, 95% Credible Interval.

n, number of patients.

*Indicative of intervention benefit based on a 95% CrI excluding 0.

Table S3. Mean (SD) health-related quality of life scores and mean differences at 8 and 14 months within intervention as compared to baseline.

		Baseline	8 months within intervention versus baseline			14 months within intervention versus baseline		
Assessment	n	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean diff	95% CrI	Mean (SD)	Mean diff	95% CrI
SF-36 [§]								
Physical functioning	22	83.05 (22.13)	84.32 (21.89)	2.02	(-11.44; 15.16)	88.86 (20.41)	5.56	(-8.12; 18.49)
Role-physical	22	69.32 (40.04)	76.82 (38.13)	7.5	(-18.71; 35.85)	79.55 (35.89)	10.49	(-11.78; 32.74)
Bodily pain	22	71.68 (22.96)	74.45 (21.97)	1.81	(-13.50; 17.54)	72.27 (21.15)	0.65	(-15.11; 16.49)
General health	22	66.00 (26.46)	72.27(22.94)	6.22	(-8.63; 21.79)	69.95 (24.70)	3.53	(-11.51; 19.44)
Mental health	22	56.09 (19.07)	63.82 (21.04)	7.41	(-5.11; 19.61)	55.82 (17.43)	-1.27	(-11.92; 9.31)
Role-emotional	22	58.36 (43.08)	74.55 (39.74)	15.21	(-9.35; 38.34)	92.32 (17.81)	35.68*	(16.67; 54.42)
Social functioning	22	60.09 (26.07)	70.73 (25.35)	10.36	(-6.20; 26.63)	52.77 (15.87)	-9.28	(-23.30; 4.82)
Vitality	22	56.14 (24.39)	63.86 (24.39)	8.15	(-6.32; 22.48)	53.18 (13.14)	-3.14	(-14.32; 8.73)
PedsQL [†]								
Physical functioning	8	90.13 (10.56)	81.88 (24.79)	-10.85	(-31.63; 6.41)	84.25 (16.55)	-6.27	(-23.81; 8.77)
Emotional functioning	8	68.75 (11.26)	61.88 (24.92)	-7.56	(-26.2; 9.69)	80.00 (11.95)	10.68	(-5.56; 23.95)
Social functioning	8	93.13 (8.84)	88.13 (11.32)	-5.39	(-26.10; 15.66)	95.00 (8.02)	2	(-18.7; 22.36)
School functioning	8	78.75 (20.13)	70.00 (15.12)	-7.7	(-25.4; 12.43)	75.63 (11.16)	-1.68	(-17.89; 17.60)

SF-36, Short Form Health Survey; PedsQL, Pediatric Quality of Life Inventory.

[§] Score varies from 25-135, with 25 maximum disability and 135 no disability.

[†] Score varies from 0-100, with 0 maximum disability and 100 no disability. Ten children participated in the study; two were asymptomatic infants (6 and 18 months-old) and were not evaluated with the PedsQL questionnaire.

95% CrI, 95% Credible Interval.

95% CrI, 95% Credible Interval.

*Indicative of intervention benefit based on a 95% CrI excluding 0.

Table S4. Mean (SD) psychological and work related outcome scores and mean differences at 8 and 14 months within intervention as compared to baseline.

Assessment	n	Baseline	8 months within intervention versus baseline			14 months within intervention versus baseline		
		Mean (SD)	Mean (SD)	Mean diff	95% CrI	Mean (SD)	Mean diff	95% CrI
HADS[§]								
Anxiety	22	11.41 (5.01)	8.50 (4.65)	-2.73	(-5.47; 0.20)	6.82 (4.34)	-4.38*	(-7.04; -1.57)
Depression	22	6.45 (4.53)	5.73 (4.34)	-0.68	(-3.34; 1.98)	4.91 (4.46)	-1.59	(-4.38; 1.24)
DASS[†]								
Depression	26	12.95 (11.43)	9.31 (8.14)	-3.38	(-8.98; 2.07)	5.92 (7.72)	-6.5*	(-11.99; -1.14)
Anxiety	26	8.00 (6.95)	6.54 (6.44)	-1.28	(-5.32; 2.68)	4.46 (5.32)	-3.28	(-7.17; 0.56)
Stress	26	20.08 (10.36)	13.85 (7.92)	-6.32*	(-11.27; -1.30)	11.15 (8.32)	-8.87*	(-13.78; -3.85)
BAI[‡]	25	14.72 (8.15)	11.16 (7.45)	-3.54	(-8.1; 1.08)	12.36 (10.79)	-2.03	(-7.06; 3.55)
BDI[‡]	25	15.60 (12.86)	12.88 (8.67)	-3.92	(-10.09; 2.22)	10.48 (8.43)	-6.17*	(-12.28; -0.18)
CDI[‡]	5	9.49 (6.80)	8.00 (2.83)	-1.41	(-13.76; 5.86)	9.00 (5.15)	-1.01	(-13.77; 9.04)
SSC[‡]								
Physical reactions	5	10.40 (4.67)	7.60 (2.51)	-2.96	(-7.89; 1.29)	6.00 (4.12)	-4.24	(-9.55; 1.22)
Psychological reactions	5	13.60 (6.66)	10.20 (5.76)	-3.16	(-11.34; 5.15)	11.80 (7.46)	-1.55	(-10.22; 7.45)
Psychological reactions with depressive component	5	13.20 (2.28)	8.00 (5.70)	-4.66	(-10.53; 3.94)	9.80 (6.06)	-2.98	(-8.37; 4.12)
Psycho-physiological reactions	5	12.20 (3.09)	10.80 (2.39)	-0.98	(-4.41; 2.08)	9.20 (4.66)	-2.33	(-7.32; 4.18)
Total score	5	49.40 (11.67)	36.60 (10.31)	-12.5	(-29.01; 3.73)	36.80 (14.06)	-11.65	(-29.63; 8.05)
WPAI[‡]								
Absenteeism	14	7.29 (18.52)	1.43 (5.35)	n.a.	n.a.	8.21 (26.72)	n.a.	n.a.
Presenteeism	14	19.29 (28.41)	10.00 (23.20)	n.a.	n.a.	3.57 (10.82)	n.a.	n.a.
Work productivity loss	14	21.14 (32.39)	10.86 (24.58)	n.a.	n.a.	4.21 (13.16)	n.a.	n.a.
Activity impairment	14	25.00 (26.24)	17.14 (28.94)	n.a.	n.a.	17.14 (30.99)	n.a.	n.a.

HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; *DASS*, Depression Anxiety Stress Scales; *BAI*, Beck Anxiety Inventory; *BDI*, Beck Depression Inventory; *CDI*, Children's Depression Inventory; *SSC*, Child Stress Scale; *WPAI*, Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire. 95% CrI, 95% Credible Interval.

[§] For both anxiety and depression:

normal 0-7

suggestive of the mood disorder 8-11

probable presence of the mood disorder 12-21

[†] For depression (see also Table S1, Supplementary Materials):

normal 0-9

mild-moderate 10-20

severe-extremely severe 21-more than 28

For anxiety:

normal 0-7

mild-moderate 8-14

severe-extremely severe 15-more than 20

For stress:

normal 0-14

mild-moderate 15-25

severe-extremely severe 26-more than 34

† not at all 0-10; mild 11-19; moderate 20-30; severe 31-63.

minimal 0-13; mild 14-19; moderate 20-28; severe 29-63.

‡ Probable depression greater than 17.

‡ Criteria for suggestive stress outlined on Table E1 include total scale score ≥ 105 .

€ 0-100 expressed as percentages of loss, with higher numbers indicating greater loss and lower productivity.

*Indicative of intervention benefit based on a 95% CrI excluding 0.

n.a. not applicable

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

No presente estudo, descrevemos os resultados de um programa sistemático de manejo, realizado por um período de 14 meses, abordando uma única família numerosa portadora de AEH-C1-INH no Brasil. A intervenção resultou em diminuição das taxas de crises e em melhora significativa na qualidade de vida ao longo do período do estudo, que foram evidentes aos 8 meses do programa e mantidas por 14 meses. Alguns outros benefícios da intervenção, incluindo reduções na depressão, estresse e ansiedade, levaram mais tempo para serem percebidos e uma melhora significativa foi observada apenas aos 14 meses. Nossos resultados sugeriram que a atenção com foco da médica especialista, com o contínuo tratamento psicológico e psiquiátrico, além do acesso eficiente às medicações específicas para AEH, são elementos-chave para o manejo bem-sucedido dos pacientes com AEH.

Nossa experiência na avaliação do impacto da intervenção na qualidade de vida revelou que, no caso do AEH, o questionário específico da doença HAE-QoL foi muito mais assertivo e sensível do que os questionários genéricos SF-36 ou PedsQL (KELLER et al., 1997; VARNI; SEID; KURTIN, 2001; GOMIDE et al., 2013). Questionários genéricos teriam a vantagem de permitir a comparação entre diferentes doenças, entretanto podem mostrar falta de sensibilidade e, portanto, questionários específicos da doença são geralmente preferíveis para capturar aspectos específicos da enfermidade (CABALLERO; PRIOR, 2017). O HAE-QoL é recomendado para pacientes com 18 anos ou mais, portanto, é desejável um questionário específico para crianças e adolescentes. No presente estudo, não pudemos observar diferenças entre as crianças que utilizam o PedsQL, em parte devido ao pequeno número de pacientes menores de 18 anos de idade, no entanto, é provável que esse questionário genérico possa não abranger os problemas específicos do AEH nessa faixa etária.

Uma descoberta surpreendente em nosso estudo foi a alta frequência de transtornos psiquiátricos, não poupando as crianças portadoras de AEH. De acordo com outros relatos, os pacientes com AEH frequentemente apresentam doenças psiquiátricas não diagnosticadas que precisavam de tratamento (BOVA et al., 2018; ARCE-AYALA et al., 2019; KUMAN TUNÇEL et al., 2019). Apesar de receber atendimento personalizado, orientação para diminuir a exposição a gatilhos conhecidos de AEH e ajuda com problemas psicológicos, a ansiedade ainda foi um dos principais gatilhos para o avanço das crises durante o período do estudo (BANERJI et al., 2020a). Esses resultados destacam a importância de abordar problemas psiquiátricos entre esses pacientes.

O conhecimento dos médicos do Pronto Socorro e da equipe de emergência, o acesso a medicamentos direcionados ao AEH eficazes para tratar crises agudas e os pacientes serem capazes de realizar a automedicação para as crises, parecem ter sido questões fundamentais para o sucesso do manejo. Incerteza e atraso no diagnóstico e tratamento das crises têm sido relatados como fatores subjacentes às mortes por AEH (BORK; HARDT; WITZKE, 2012). Ao longo de nosso estudo, mais de 50% das crises foram tratadas com icatibanto ou concentrado de C1-INH derivado de plasma humano administrado por via intravenosa, de acordo com as diretrizes atuais, resultando em redução acentuada da duração das crises agudas, conforme relatado anteriormente (BETSCHER et al., 2014; MAURER et al., 2018). Por outro lado, para a outra metade das crises, tivemos que confiar em antifibrinolíticos (ácido tranexâmico ou ácido épsilon-aminocapróico, algumas vezes administrados como injeções intravenosas), com um efeito marginal, ou doses aumentadas de androgênio atenuado, claramente ineficazes para esse propósito, administrados aos primeiros sintomas e sinais de crise, além de medidas de suporte.

A prestação de atendimento pela médica especialista e pela equipe de saúde em um local mais próximo dos pacientes pode não ser sempre viável, mas pode ter sido uma razão adicional para os resultados favoráveis no presente estudo. Desde o diagnóstico dos primeiros membros da família, há 20 anos, todos os pacientes receberam atendimento no Ambulatório de Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, localizado a 234 km de sua cidade, Carmo do Rio Claro, a quatro horas de distância. Os pacientes eram atendidos em uma média de uma consulta a cada 4-6 meses, e consultas perdidas foram comuns devido à distância de viagem e restrições financeiras. O atendimento de emergência era realizado pelos médicos plantonistas do hospital local, com orientação dos especialistas em AEH do Hospital das Clínicas do Ribeirão Preto por chamada telefônica, sempre que possível. Um alto nível de ansiedade percebida entre esses pacientes motivou o presente estudo, com a justificativa de que a realização do estudo na cidade de Carmo do Rio Claro contribuiria para uma maior adesão ao tratamento. Portanto, o treinamento da equipe de saúde, a construção de um relacionamento mais próximo com os pacientes com AEH pareceu ter preenchido a lacuna de oferecer um atendimento mais bem-sucedido (KAPLAN, 2020). O gerenciamento de nossos dados na plataforma REDCap, incluindo informações detalhadas sobre crises coletadas prospectivamente, nos proporcionou experiência para atender às necessidades críticas de nossos pacientes com AEH de maneira mais eficiente e para prever soluções colaborativas compartilhando informações em nosso país e internacionalmente (HARRIS et al., 2009, 2019).

Embora os tratamentos de primeira linha para AEH, como concentrados de C1-INH derivados de plasma humano para uso intravenoso e o inibidor de calicreína, lanadelumabe sejam licenciados no Brasil para serem utilizados como tratamento profilático, atualmente os custos desses medicamentos dificultam substancialmente a disponibilidade para os pacientes. O andrógeno atenuado oxandrolona foi a medicação mais utilizada para controlar os sintomas e prevenir crises agudas de AEH, seguida pelo ácido tranexâmico, que são alternativas de segunda linha para o tratamento profilático. As preocupações com esses medicamentos incluem controle subótimo da doença e efeitos colaterais graves (CHAREST-MORIN et al., 2018; MAURER et al., 2018; CICARDI; ZURAW; DIEGO, 2019; BUSSE et al., 2020). Apesar dos resultados favoráveis de nossa intervenção, os pacientes continuaram apresentando crises graves, embora com uma frequência significativamente menor. Em uma publicação recente, Perego e colaboradores relataram taxas de mortalidade de pacientes italianos portadores de AEH acompanhados em um centro de referência desde 1973, com causas de mortes disponíveis para 88/90 pacientes com AEH que morreram nesse período (CROCHET et al., 2018). O estudo mostrou que as taxas de mortalidade entre pacientes italianos com AEH não diferiram da população em geral e que o uso de andrógenos atenuados não foi associado ao aumento da prevalência de neoplasias. Nenhum dos 5 pacientes com câncer de fígado no estudo de Perego e colaboradores fez uso de andrógenos atenuados (CROCHET et al., 2018). Embora o número de pacientes tenha sido pequeno, essas descobertas foram tranquilizadoras para nossos pacientes com AEH que têm acesso limitado a outras opções de terapia profilática.

Quando comparamos nossa intervenção sistemática com estudo de fase 3 com o inibidor de calicreína para uso subcutâneo Lanadelumabe, obtivemos uma porcentagem comparável de pacientes sem crise, de 48,3% e 44,8% respectivamente. Atualmente o Lanadelumabe (Takhzyro[®]), na dose de 300 mg a cada 4 semanas, e o C1-INH derivado de plasma humano para uso subcutâneo (Haegarda[®]) são consideradas as opções preferenciais para profilaxia de crises de AEH, entretanto o custo dessas medicações é muito elevado, particularmente quando consideramos estas formas de tratamento a nível de saúde pública (BANERJI et al., 2018). Mais recentemente, estudos de fase 3 com o inibidor de calicreína Berotralstat (Orladeyo[®]) mostraram eficácia na profilaxia de crises de AEH. Berotralstat foi aprovado pelo FDA em dezembro de 2020, na dose de 150 mg ou 110 mg via oral uma vez ao dia, para a profilaxia de crises de AEH em adultos e crianças com 12 anos ou mais, entretanto esta medicação ainda não está licenciada no Brasil (ZURAW et al., 2020).

Nosso estudo tem algumas limitações, incluindo a falta de um grupo de controle, devido à natureza do estudo, sendo um estudo de vida real. Portanto, não foi possível determinar quais os componentes da intervenção que foram independentemente associados aos resultados favoráveis. É possível que a melhoria do acesso a medicamentos direcionados ao AEH, particularmente aqueles para tratamento sob demanda de crises, tenha resultado na melhoria da qualidade de vida relacionada à saúde. Isso já foi bem documentado anteriormente (CHRISTIANSEN et al., 2015; BUSSE; CHRISTIANSEN, 2020), no entanto, uma pesquisa recente realizada nos Estados Unidos com 445 participantes revelou que, apesar dos avanços no tratamento, um grande ônus da doença para pacientes com AEH-C1-INH permanece, com alta frequência de ansiedade e depressão, e substancial prejuízo relacionado ao trabalho e às atividades do dia-a-dia (BANERJI et al., 2020b). Outra limitação é o pequeno número de pacientes em nossa corte. No Brasil, estima-se que o número de pacientes com AEH-C1-INH seja de 1644 pacientes (68.5% sexo feminino) registrados na Associação Brasileira de Pacientes portadores de Angioedema Hereditário (<https://www.abranghe.org.br/>), embora esta população possa ser subestimada. Cuidados de saúde a pacientes com AEH no Brasil são heterogêneos em relação ao local de atendimento, supervisão de médicos e cobertura de despesas com saúde, como relatado em outros países (LUMRY et al., 2018). Por outro lado, trabalhar com pacientes de uma única família, compartilhando a mesma mutação genética, e assistidos por uma única alergista/imunologista durante todo o período do estudo, como no presente estudo, pode ter proporcionado o benefício de uma maior uniformidade e nos permitiu identificar comorbidades importantes e necessidades específicas de nossos pacientes.

Acreditamos que nosso estudo contribuiu para o melhor manejo de pacientes portadores de AEH no cenário de um país economicamente menos privilegiado, tomando uma única família com AEH-C1-INH como um guia para a doença. Nossos resultados mostraram que reforçar o conhecimento da equipe de saúde responsável pela assistência aos pacientes com AEH é de extrema importância. Fornecer assistência e tratamento imediatos para crises e abordar problemas psicológicos e condições psiquiátricas continuamente também são benéficos em termos de melhoria da qualidade de vida e diminuição de crises agudas. Os principais esforços devem ser empreendidos por médicos e outros profissionais de saúde em todo o mundo para disponibilizar medicamentos eficazes para tratar crises de AEH como prioridade, prevenindo mortes e permitindo que esses pacientes levem uma vida saudável e produtiva.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

- Houve um impacto marcante da intervenção sistemática na frequência de crises de AEH, com diminuição significativa do número de crises aos 8 e 14 meses durante o programa, quando comparado ao número de crises nos 12 meses prévios ao estudo. Aos 14 meses da intervenção, 100% dos pacientes não apresentaram crises ou cursaram com menos de uma crise por mês.
- A intervenção sistemática resultou em melhora acentuada na qualidade de vida dos pacientes, evidenciada particularmente por melhora significativa em todas as dimensões do questionário específico para AEH aos 8 e 14 meses da intervenção.
- Diagnóstico de doença (s) psiquiátrica (s) foi frequente entre os pacientes com AEH, resultando em tratamento especializado. Em 14 meses de intervenção, houve diminuição significativa de depressão, estresse e ansiedade entre os pacientes com AEH.
- Apesar de receberem atendimento personalizado, orientação para diminuir a exposição a fatores desencadeantes de AEH, e ajuda com problemas psicológicos, a ansiedade foi ainda um dos principais desencadeantes de crises.
- Como resultado da intervenção, houve um aumento de 57,6% do uso de medicações específicas recomendadas como primeira linha para tratamento de crises de AEH como Icatibanto e / ou concentrado de C1-INH derivado de plasma humano, em alinhamento com consensos internacionais e nacional.
- Nossos resultados sugerem que a atenção concentrada pelo médico especialista, o tratamento psicológico e psiquiátrico contínuo e o acesso eficiente a medicação específica para tratamento de crises são elementos-chave para o manejo bem-sucedido de pacientes com AEH.

REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

ARCE-AYALA, Y. M. et al. Clinical profile and quality of life of Puerto Ricans with hereditary angioedema. *Allergy & Asthma Proceedings*. v. 40, n. 2, p. 103-110, 2019.

ARIANO, A. et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 75, n. 11, p. 2989–2992, 2020.

AYGÖREN-PÜRSÜN, E. et al. Estimation of EuroQol 5-dimensions health status utility values in hereditary angioedema. **Patient preference and adherence**, v. 10, n. 6, p. 1699, 2016.

BAFUNNO, V. et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 141, n. 3, p. 1009–1017, 2018.

BANERJI, A. The burden of illness in patients with hereditary angioedema. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 111, n. 5, p. 329–336, 2013.

BANERJI, A. et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical trial. **Jama**, v. 320, n. 20, p. 2108–2121, 2018.

BANERJI, A. et al. Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 124, n. 6, p. 600–607, 2020.

BETSCHER, S. et al. Canadian hereditary angioedema guideline. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 10, n. 1, p. 50, 2014.

BETSCHER, S. et al. The international/Canadian hereditary angioedema guideline. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 15, n. 1, p. 72, 2019.

BORK, K. Angioedema. **Immunology and allergy clinics of North America**, v. 34, n. 1, p. 23–31, 2014a.

BORK, K. An evidence based therapeutic approach to hereditary and acquired angioedema. **Current opinion in allergy and clinical immunology**, v. 14, n. 4, p. 354–62, 2014b.

BORK, K. et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. **Allergy**, v. 73, n. 2, p. 442–450, 2018.

BORK, K. et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 15, n. 1, p. 1–14, 2020.

BORK, K.; DAVIS-LORTON, M. Overview of hereditary angioedema caused by C1-inhibitor deficiency: assessment and clinical management. **Eur Ann Allergy Clin Immunol**, v. 45, n. 1, p. 7–16, 2013.

BORK, K.; HARDT, J.; WITZKE, G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 130, n. 3, p. 692–7, 2012.

BORK, K.; YASOTHAN, U.; KIRKPATRICK, P. **Icatibant** Nature Publishing Group, 2008.

BOVA, M. et al. Hereditary and Acquired Angioedema: Heterogeneity of Pathogenesis and Clinical Phenotypes. **International archives of allergy and immunology**, v. 175, n. 3, p. 126–135, 2018.

BOVA, M. et al. Lanadelumab Injection Treatment For The Prevention Of Hereditary Angioedema (HAE): Design, Development And Place In Therapy. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 13, p. 3635, 2019.

BOWEN, T. et al. Hereditary angiodema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 100, n. 1, p. S30–S40, 2008.

BUSSE, P. J. et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 9, n. 1, p. 132–150, 2020.

BUSSE, P. J.; CHRISTIANSEN, S. C. Hereditary angioedema. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 12, p. 1136–1148, 2020.

BYGUM, A. et al. Mutational spectrum and phenotypes in Danish families with hereditary angioedema because of C1 inhibitor deficiency. **Allergy**, v. 66, n. 1, p. 76–84, 2011.

CABALLERO, T.; PRIOR, N. Burden of Illness and Quality-of-Life Measures in Angioedema Conditions. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, v. 37, n. 3, p. 597–616, 2017.

CACCIA, S.; SUFFRITTI, C.; CICARDI, M. Pathophysiology of Hereditary Angioedema. **PEDIATRIC ALLERGY, IMMUNOLOGY, AND PULMONOLOGY**, v. 27, n. 4, p. 159–163, 2014.

CHAREST-MORIN, X. et al. The diagnosis of hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: a survey of Canadian physicians and laboratories. **Allergy, asthma, and clinical immunology: official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology**, v. 14, n. 21, p. 83, 2018.

CHRISTIANSEN, S. C. et al. Before and after, the impact of available on-demand treatment for HAE. In: *Allergy & Asthma Proceedings*, 2, **Anais**, v. 36, n. 2, p. 145-150, 2015.

CHRISTIANSEN, S. C. et al. Pediatric hereditary angioedema: onset, diagnostic delay, and disease severity. **Clinical pediatrics**, v. 55, n. 10, p. 935–942, 2016.

CICARDI, M. et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. **N Engl J Med**, v. 363, n. 6, p. 523–531, 2010.

CICARDI, M. et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. **Allergy**, v. 69, n. 5, p. 602–616, 2014.

CICARDI, M.; ZURAW, B. L.; DIEGO, S. Angioedema Due to Bradykinin Dysregulation. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice**, v. 6, n. 4, p. 1132–1141, 2019.

CICHON, S. et al. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. **American journal of human genetics**, v. 79, n. 6, p. 1098–104, 2006.

CRAIG, T. Triggers and short-term prophylaxis in patients with hereditary angioedema. **Allergy and asthma proceedings**, v. 41, n. 6, p. S30–S34, 2020.

CRAIG, T. J. et al. Diagnosis and Treatment of Bradykinin-Mediated Angioedema: Outcomes from an Angioedema Expert Consensus Meeting. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 165, n. 2, p. 119–127, 2014.

CROCHET, J. et al. Bradykinin mechanism is the main responsible for death by isolated asphyxiating angioedema in France. **Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology**, v. 49, n. 2, p. 252–254, 2018.

CRUZ, M. P. Conestat alfa (ruconest): first recombinant c1 esterase inhibitor for the treatment of acute attacks in patients with hereditary angioedema. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 40, n. 2, p. 109, 2015.

DE PAULA, P. F. et al. Ontogeny of Complement Regulatory Proteins - Concentrations of Factor H, Factor I, C4b-Binding Protein, Properdin and Vitronectin in Healthy Children of Different Ages and in Adults. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 58, n. 5, p. 572–577, 2003.

DE SERRES, J.; GRÖNER, A.; LINDNER, J. Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Berinert® P) in hereditary angioedema: a review. **Transfusion and apheresis science**, v. 29, n. 3, p. 247–254, 2003.

DEWALD, G.; BORK, K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 343, n. 4, p. 1286–9, 19 2006.

DIAS, M. M. et al. A cost-effective algorithm for diagnosis of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Applying molecular approach to clinical practice. **The journal of allergy and clinical immunology. In practice**, v. 8, n. 1, p. 419-421, 2019.

FARKAS, H. et al. **International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1-Inhibitor deficiency**. [s.l: s.n.], v. 72, n. 2, p. 300-313, 2016.

FARKAS, H. **Hereditary angioedema: examining the landscape of therapies and preclinical therapeutic targets** Taylor & Francis, v. 23, n. 6, p. 457-459, 2019.

FERRARO, M. F. et al. A single nucleotide deletion at the C1 inhibitor gene as the cause of hereditary angioedema: insights from a Brazilian family. **Allergy**, v. 66, n. 10, p. 1384–90, 2011.

FIJEN, L. M.; BORK, K.; COHN, D. M. Current and Prospective Targets of Pharmacologic Treatment of Hereditary Angioedema Types 1 and 2. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, 2021. doi: 10.1007.

GERMENIS, A. E. et al. Driving towards Precision Medicine for angioedema without wheals. **Journal of Autoimmunity**, v. 17, n. December, p. 102312, 2019.

GERMENIS, A. E. et al. International Consensus on the Use of Genetics in the Management of Hereditary Angioedema. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 8, n. 3, p. 901–911, 2020.

GERMENIS, A. E.; CICARDI, M. Driving towards Precision Medicine for angioedema without wheals. **Journal of autoimmunity**, v. 104, n. 12, p. 102312, 2019.

GIAVINA-BIANCHI, P. et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedem

GOMIDE, M. et al. Hereditary angioedema: quality of life in Brazilian patients. **Clinics**, v. 68, n. 1, p. 81–83, 2013.

GOMPELS, M. M.; LOCK, R. J. Cinryze (C1-inhibitor) for the treatment of hereditary angioedema. **Expert Rev Clin Immunol**, v. 7, p. 569–573, 2011.

HARRIS, P. A. et al. Research electronic data capture (REDCap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. **Journal of biomedical informatics**, v. 42, n. 2, p. 377–381, 2009.

HARRIS, P. A. et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. **Journal of biomedical informatics**, v. 95, p. 103208, 2019.

JOSEPH, K. et al. A novel assay to diagnose hereditary angioedema utilizing inhibition of bradykinin-forming enzymes. **Allergy**, v. 70, n. 1, p. 115-119, 2014.

KAPLAN, A. P. Hereditary angioedema: Investigational therapies and future research. **Allergy and asthma proceedings**, v. 41, n. 6, p. S51–S54, 2020.

KAPLAN, A. P.; JOSEPH, K. Pathogenesis of Hereditary Angioedema: The Role of the Bradykinin-Forming Cascade. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, v. 37, n. 3, p. 513–525, 2017.

KATELARIS, C. H. Self-Management Plans in Patients with Hereditary Angioedema: Strategies, Outcomes and Integration into Clinical Care. **Journal of Asthma and Allergy**, v. 13, n. p. 153, 2020.

KELLER, S. D. et al. Comparison of responses to SF-36 Health Survey questions with one-week and four-week recall periods. **Health services research**, v. 32, n. 3, p. 367, 1997.

KHAN, D. A. Hereditary angioedema: Historical aspects, classification, pathophysiology, clinical presentation, and laboratory diagnosis. In: Allergy & Asthma Proceedings, 1, **Anais**. v. 32, n. 1, 2011.

KUMAN TUNÇEL, Ö. et al. The impact of hereditary angioedema on quality of life and family planning decisions. **International Journal of Psychiatry in Medicine**, v. 54, n. 6, p. 377–394, 2019.

LI, H. H. et al. Comparison of Chromogenic and ELISA Functional C1 Inhibitor Tests in Diagnosing Hereditary Angioedema. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, p. In Press, v. 3, n. 2, p. 200-205, 2015.

LIU, S. et al. Hereditary angioedema: a Chinese perspective. **European Journal of Dermatology**, v. 29, n. 1, p. 14–20, 2019.

LONGHURST, H. et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 12, p. 1131–1140, 2017.

LONGHURST, H.; BYGUM, A. The humanistic, societal, and pharmaco-economic burden of angioedema. **Clinical reviews in allergy & immunology**, v. 51, n. 2, p. 230–239, 2016.

LONGHURST, H.; FARKAS, H. Biological therapy in hereditary angioedema: transformation of a rare disease. **Expert Opinion on Biological Therapy**, v. 20, n. 5, p. 493–501, 2020.

LUMRY, W. R. Management and prevention of hereditary angioedema attacks. **Am J Manag Care**, v. 19, n. 7 Suppl, p. s111-8, 2013.

LUMRY, W. R. et al. Health-Related Quality-of-Life with Subcutaneous C1-inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 6, n. 5, p. 1733-1741, 2018.

MAIA, L. S. M. et al. Genotype-phenotype correlations in Brazilian patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 74, n. 5, p. 1013–1016, 2019.

MAURER, M. et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 73, n. 8, p. 1575–1596, 2018.

MAURER, M.; MAGERL, M. **How to control recurrent angioedema using monoclonal antibody therapies?** Taylor & Francis, v. 20, n. 1, p. 1-4, 2020.

MORENO, A. S. et al. Coagulation factor XII gene mutation in brazilian families with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 166, n. 2, p. 114–120, 2015.

MORMILE, I. et al. Gastrointestinal manifestations of angioedema. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. Publish Ah, p. 1–7, 2020. doi: 10.1097

PEREGO, F. et al. Life expectancy in Italian patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 8, n. 5, p. 1772-1774, 2020.

PONARD, D. et al. SERPING1 mutation update: Mutation spectrum and C1 Inhibitor phenotypes. **Human Mutation**, v. 41, n. 1, p. 38–57, 2020.

PRIOR, N. et al. Psychometric Field Study of Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire for Adults: HAE-QoL. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 4, n. 3, p. 464- 473.e4, 2016.

PROPER, S. P.; LAVERY, W. J.; BERNSTEIN, J. A. Definition and classification of hereditary angioedema. **Allergy and asthma proceedings**, v. 41, n. 6, p. S03–S07, 2020.

RESHEF, A.; KIDON, M.; LEIBOVICH, I. The Story of Angioedema: from Quincke to Bradykinin. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, v. 51, n. 2, p. 121–139, 2016.

RESHEF, A.; PREMATTA, M. J.; CRAIG, T. J. Signs and symptoms preceding acute attacks of hereditary angioedema: results of three recent surveys. In: *Allergy & Asthma Proceedings*, v. 34, n. 3, p. 261- 266, 2013.

SAVARESE, L. et al. Emotional processes and stress in children affected by hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency: a multicenter, prospective study. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 13, n. 1, p. 115, 2018.

SAVARESE, L. et al. Psychological processes in the experience of hereditary angioedema in adult patients: an observational study. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 16, n. 1, p. 1–7, 2021.

VARNI, J. W.; SEID, M.; KURTIN, P. S. PedsQL™ 4.0: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0 Generic Core Scales in healthy and patient populations. **Medical care**, v. 39, n. 8, p. 800–812, 2001.

VERONEZ, C. L. et al. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor and F12 Mutations in 42 Brazilian Families. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 6, n. 4, p. 1209-1216, 2017.

VERONEZ, C. L.; GRUMACH, A. S. Angioedema without urticaria: novel findings which must be measured in clinical setting. **Current opinion in allergy and clinical immunology**, v. 20, n. 3, p. 253–260, 2020.

WAGENAAR-BOS, I. G. A. et al. Functional C1-inhibitor diagnostics in hereditary angioedema: assay evaluation and recommendations. **J Immunol Methods**, v. 338, n. 1–2, p. 14–20, 2008.

ZURAW, B. et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. **J Allergy Clin Immunol**, v. 126, p. 821–827, 2010.

ZURAW, B. et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, 2020.

ZURAW, B. L.; CHRISTIANSEN, S. C. HAE Pathophysiology and Underlying Mechanisms. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, v. 51, n. 2, p. 216–229, 2016.

ANEXOS

ANEXOS

Anexo 1

Angioedema Hereditário-QoL (HAE-QoL). Versão do adulto.

Angioedema Hereditário-QoL (HAE-QoL). Versão do adulto.

Data de preenchimento do questionário: ____ / ____ / ____

Nome e Sobrenome: _____

Idade: _____ Data de nascimento: ____ / ____ / ____

Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino**Instruções:** Antes de responder as perguntas, por favor, leia as instruções seguintes cuidadosamente:

- As respostas devem se referir aos últimos 6 meses.
- Cada questão ou pergunta tem 5-6 opções de respostas. Marque a opção que mais se ajusta a seu caso com um X.

Exemplo:

NOS ÚLTIMOS 6 MESES					
	Extremamente	Bastante	Moderadamente	Um pouco	De maneira alguma
Em qual extensão você tem se preocupado que seus sintomas vão aumentar ou que a doença vai piorar?	☐	☐	☒	☐	☐

NOTA: Marque somente uma opção por questão.

This questionnaire was registered before the Notary Public from the Illustrious College of Notaries of Madrid, Mr. Miguel García Gil, recorded under protocol number 287. This questionnaire and its contents are protected by the Spanish Law on Intellectual and Industrial Property, being prohibited its distribution, reproduction, disclosure, transformation, sale of the entire document or part thereof, as well as the use, under any circumstances, of the trademarks appearing therein, without the prior express written consent of the Foundation for Biomedical Research of La Paz University Hospital-IdiPAZ (FIBHULP) which holds the ownership.

HAE-QoL. Versão do adulto. Versão Brasileira em português v 2.0. Outubro 2013

Angioedema Hereditário-QoL (HAE-QoL). Versão do adulto.

NOS ÚLTIMOS 6 MESES						
	Extremamente	Bastante	Moderadamente	Um pouco	De maneira alguma	
1. Em qual extensão os seus episódios de angioedema tem impedido você de cumprir suas atividades básicas da vida diária (asseio pessoal, comer, andar, etc)?	☐	☐	☐	☐	☐	
NOS ÚLTIMOS 6 MESES						
	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Algumas vezes	Poucas vezes	Nenhuma vez
2. Qual a frequência o angioedema tem impedido sua habilidade de executar atividades planejadas?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3. Qual a frequência a doença tem limitado sua habilidade de concentrar ou realizar seu trabalho ou estudos?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
NOS ÚLTIMOS 6 MESES						
	Extremamente	Bastante	Moderadamente	Um pouco	De maneira alguma	
4. Em qual extensão você tem se sentido discriminado quando requerendo um emprego ou tem que esconder sua doença por medo de discriminação?	☐	☐	☐	☐	☐	
5. Em qual extensão esta doença tem afetado você em termos de aproveitar do seu tempo livre ou praticar algum hobby ou esporte?	☐	☐	☐	☐	☐	
NOS ÚLTIMOS 6 MESES						
	Extremamente	Bastante	Moderadamente	Um pouco	De maneira alguma	
6. Em qual extensão esta doença tem afetado você em termos de realizar viagens ou deslocamentos?	☐	☐	☐	☐	☐	
7. Em qual extensão a sua vida diária tem sido influenciada por evitar situações estressantes ou situações que requerem em esforço físico que poderia desencadear um ataque de angioedema?	☐	☐	☐	☐	☐	

This questionnaire was registered before the Notary Public from the Illustrious College of Notaries of Madrid, Mr. Miguel García Gil, recorded under protocol number 287. This questionnaire and its contents are protected by the Spanish Law on Intellectual and Industrial Property, being prohibited its distribution, reproduction, disclosure, transformation, sale of the entire document or part thereof, as well as the use, under any circumstances, of the trademarks appearing therein, without the prior express written consent of the Foundation for Biomedical Research of La Paz University Hospital-IdiPAZ (FIBHULP) which holds the ownership.

HAE-QoL. Versão do adulto. Versão Brasileira em português v 2.0. Outubro 2013

Angioedema Hereditário-QoL (HAE-QoL). Versão do adulto.

NOS ÚLTIMOS 6 MESES						
	Extremamente	Bastante	Moderadamente	Um pouco	De maneira alguma	
8. Em qual extensão esta doença tem afetado sua vida social (p. ex. visitar parentes ou amigos)?	☐	☐	☐	☐	☐	
9. Em qual extensão esta doença tem influenciado você em termos de ter relacionamento sexual regular?	☐	☐	☐	☐	☐	
10. Em qual extensão esta doença tem limitado sua habilidade de estabelecer um relacionamento com um parceiro?	☐	☐	☐	☐	☐	
NOS ÚLTIMOS 6 MESES						
	Extremamente	Bastante	Moderadamente	Um pouco	De maneira alguma	
11. Em qual extensão esta doença influenciou sua decisão em ter ou não ter filhos?	☐	☐	☐	☐	☐	
12. Em qual extensão você tem tido sentimentos de culpa ou responsabilidade devido a possibilidade de transmitir a doença para seus filhos?	☐	☐	☐	☐	☐	
NOS ÚLTIMOS 6 MESES						
	Extremamente	Bastante	Moderadamente	Um pouco	De maneira alguma	
13. Em qual extensão você tem se preocupado por não saber sobre qual parte do corpo seria afetada num ataque de edema?	☐	☐	☐	☐	☐	
14. Em qual extensão você tem sido afetado por não saber o quanto grave poderia ser um episódio de inchaço?	☐	☐	☐	☐	☐	
NOS ÚLTIMOS 6 MESES						
	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Algumas vezes	Poucas vezes	Nenhuma vez
15. Qual a frequência você tem se sentido triste, com raiva ou assustado devido a falta de expectativa ou imprevisibilidade dos ataques de angioedema?	☐	☐	☐	☐	☐	☐

This questionnaire was registered before the Notary Public from the Illustrious College of Notaries of Madrid, Mr. Miguel García Gil, recorded under protocol number 287. This questionnaire and its contents are protected by the Spanish Law on Intellectual and Industrial Property, being prohibited its distribution, reproduction, disclosure, transformation, sale of the entire document or part thereof, as well as the use, under any circumstances, of the trademarks appearing therein, without the prior express written consent of the Foundation for Biomedical Research of La Paz University Hospital-IdiPAZ (FIBHULP) which holds the ownership.

HAE-QoL. Versão do adulto. Versão Brasileira em português v 2.0. Outubro 2013

Angioedema Hereditário-QoL (HAE-QoL). Versão do adulto.

NOS ÚLTIMOS 6 MESES							
	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Algumas vezes	Poucas vezes	Nenhuma vez	
16. Qual a frequência você tem se sentido para baixo ou deprimido devido a sua doença?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
17. Qual a frequência você tem sentido triste ou com raiva devido a influência dos ataques de angioedema na sua vida familiar?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
NOS ÚLTIMOS 6 MESES							
	Extremamente	Bastante	Moderadamente	Um pouco	De maneira alguma		
18. Em qual extensão você tem sido afetado por ou se preocupado com o risco de asfixia?	☐	☐	☐	☐	☐		
NOS ÚLTIMOS 6 MESES							
	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Algumas vezes	Poucas vezes	Nenhuma vez	
19. Qual a frequência você tem decidido não ir ao dentista ou se submeter a outros procedimentos médicos por medo de um ataque de angioedema?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
20. Qual a frequência você tem tido dificuldade em chegar a um centro de saúde para receber tratamento adequado (falta de transporte, longe de um centro de saúde,...)?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
NOS ÚLTIMOS 6 MESES							
	Extremamente	Bastante	Moderadamente	Um pouco	De maneira alguma		
21. Em qual extensão a sua vida diária tem sido afetada pela necessidade de chegar a um centro de saúde para receber medicação para ataques agudos?	☐	☐	☐	☐	☐		
NOS ÚLTIMOS 6 MESES							
	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Algumas vezes	Poucas vezes	Nenhuma vez	
22. Qual a frequência tem se preocupado sobre a possibilidade que o tratamento possa não estar disponível quando necessitar dele?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	

This questionnaire was registered before the Notary Public from the Illustrious College of Notaries of Madrid, Mr. Miguel García Gil, recorded under protocol number 287. This questionnaire and its contents are protected by the Spanish Law on Intellectual and Industrial Property, being prohibited its distribution, reproduction, disclosure, transformation, sale of the entire document or part thereof, as well as the use, under any circumstances, of the trademarks appearing therein, without the prior express written consent of the Foundation for Biomedical Research of La Paz University Hospital-IdiPAZ (FIBHULP) which holds the ownership.

HAE-QoL. Versão do adulto. Versão Brasileira em português v 2.0. Outubro 2013

Angioedema Hereditário-QoL (HAE-QoL). Versão do adulto.

NOS ÚLTIMOS 6 MESES							
	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Algumas vezes	Poucas vezes	Nenhuma vez	
23. Qual a frequência você tem sentido inseguro, negligenciado, insatisfeito, ou tem tido outros sentimentos ruins devido a falta de conhecimento sobre a sua doença ou sobre tratamentos para angioedema no ambiente de cuidados a saúde?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
24. Qual a frequência você tem recusado ir a um centro de saúde devido a possibilidade de que você não receberia tratamento adequado devido a falta de conhecimento sobre a sua doença?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
NOS ÚLTIMOS 6 MESES							
	Extremamente	Bastante	Moderadamente	Um pouco	De maneira alguma		
25. Em qual extensão você tem se preocupado que seus sintomas vão aumentar ou que a doença vai piorar?	☐	☐	☐	☐	☐		

Por favor, cheque se você preencheu todas as perguntas e com apenas uma resposta em cada.

OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO!

This questionnaire was registered before the Notary Public from the Illustrious College of Notaries of Madrid, Mr. Miguel García Gil, recorded under protocol number 287. This questionnaire and its contents are protected by the Spanish Law on Intellectual and Industrial Property, being prohibited its distribution, reproduction, disclosure, transformation, sale of the entire document or part thereof, as well as the use, under any circumstances, of the trademarks appearing therein, without the prior express written consent of the Foundation for Biomedical Research of La Paz University Hospital-IdiPAZ (FIBHULP) which holds the ownership.

HAE-QoL. Versão do adulto. Versão Brasileira em português v 2.0. Outubro 2013

Anexo 2

QUESTIONÁRIO DE ESTADO DE SAÚDE (SF-36V2)

INSTRUÇÕES: As questões que se seguem pedem-lhe opinião sobre a sua saúde, a forma como se sente e sobre a sua capacidade de desempenhar as actividades habituais.

Pedimos que leia com atenção cada pergunta e responda o mais honestamente possível. se não tiver a certeza sobre a resposta a dar, dê-nos a que achar mais apropriada e, se quiser, escreva um comentário a seguir à pergunta.

Para as perguntas 1 e 2, por favor coloque um círculo no número que melhor descreve a sua saúde.

1. Em geral, diria que a sua saúde é:				
Óptima	Muito boa	Boa	Razoável	Fraca
1	2	3	4	5

2. Comparando com o que acontecia há um ano, como descreve o seu estado geral actual:				
Muito melhor	Com algumas melhoras	Aproximadamente igual	Um pouco pior	Muito pior
1	2	3	4	5

3. As perguntas que se seguem são sobre actividades que executa no seu dia-a-dia. Será que a sua saúde o/a limita nestas actividades? Se sim, quanto?			
<i>(Por favor assinale com um círculo um número em cada linha)</i>			
	Sim, muito limitado/a	Sim, um pouco limitado/a	Não, nada limitado/a
a. Actividades violentas , tais como correr, levantar pesos, participar em desportos extenuantes.....	1	2	3
b. Actividades moderadas , tais como deslocar uma mesa ou aspirar a casa.....	1	2	3
c. Levantar ou pegar nas compras da mercearia.....	1	2	3
d. Subir vários lanços de escadas.....	1	2	3
e. Subir um lanço de escadas.....	1	2	3
f. Inclinar-se, ajoelhar-se ou baixar-se.....	1	2	3
g. Andar mais de 1 Km	1	2	3
h. Andas várias centenas de metros.....	1	2	3
i. Andar uma centena de metros.....	1	2	3
j. Tomar banho ou vestir-se sozinho/a.....	1	2	3

Copyright © 1992. New England Medical Center Hospitals, Inc. All rights reserved.
Copyright ©1997. Versão Portuguesa 2 Centro de Estudos e Investigação em Saúde. Todos os direitos reservados

4. Durante as últimas 4 semanas teve, no seu trabalho ou actividades diárias, algum dos problemas apresentados a seguir como consequência do seu estado de saúde físico?					
Quanto tempo, nas últimas quatro semanas...	Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Diminuiu o tempo gasto a trabalhar ou outras actividades	1	2	3	4	5
b. Fez menos do que queria?.....	1	2	3	4	5
c. Sentiu-se limitado/a no tipo de trabalho ou outras actividades	1	2	3	4	5
d. Teve dificuldade em executar o seu trabalho ou outras actividades (por exemplo, foi preciso mais esforço).....	1	2	3	4	5

5. Durante as últimas 4 semanas, teve com o seu trabalho ou com as suas actividades diárias, algum dos problemas apresentados a seguir devido a quaisquer problemas emocionais (tal como sentir-se deprimido/a ou ansioso/a)?					
Quanto tempo, nas últimas quatro semanas...	Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Diminuiu o tempo gasto a trabalhar ou outras actividades	1	2	3	4	5
b. Fez menos do que queria?.....	1	2	3	4	5
c. Executou o seu trabalho ou outras actividades menos cuidadosamente do que era costume.....	1	2	3	4	5

Para cada uma das perguntas 6, 7 e 8, por favor ponha um círculo no número que melhor descreve a sua saúde.

6. Durante as últimas 4 semanas, em que medida é que a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram no seu relacionamento social normal com a família, amigos, vizinhos ou outras pessoas?				
Absolutamente nada	Pouco	Moderadamente	Bastante	Imenso
1	2	3	4	5

7. Durante as últimas 4 semanas teve dores?

Nenhumas	Muito fracas	Ligeiras	Moderadas	Fortes	Muito fortes
1	2	3	4	5	6

8. Durante as últimas 4 semanas, de que forma é que a dor interferiu com o seu trabalho normal (tanto o trabalho fora de casa como o trabalho doméstico)?

Absolutamente nada	Pouco	Moderadamente	Bastante	Imenso
1	2	3	4	5

9. As perguntas que se seguem pretendem avaliar a forma como se sentiu e como lhe correram as coisas nas últimas quatro semanas.

Para cada pergunta, coloque por favor um círculo à volta do número que melhor descreve a forma como se sentiu.

Certifique-se que coloca um círculo em cada linha.

Quanto tempo, nas últimas quatro semanas...	Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Se sentiu cheio/a de vitalidade?.....	1	2	3	4	5
b. Se sentiu muito nervoso/a?.....	1	2	3	4	5
c. Se sentiu tão deprimido/a que nada o/a animava?.....	1	2	3	4	5
d. Se sentiu calmo/a e tranquilo/a?.....	1	2	3	4	5
e. Se sentiu com muita energia?.....	1	2	3	4	5
f. Se sentiu deprimido/a?.....	1	2	3	4	5
g. Se sentiu estafado/a?.....	1	2	3	4	5
h. Se sentiu feliz?.....	1	2	3	4	5
i. Se sentiu cansado/a?.....	1	2	3	4	5

10. Durante as últimas quatro semanas, até que ponto é que a sua saúde física ou problemas emocionais limitaram a sua actividade social (tal como visitar amigos ou familiares próximos)?

Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
1	2	3	4	5

11. Por favor, diga em que medida são verdadeiras ou falsas as seguintes afirmações.
Ponha um círculo para cada linha.

	Absolutamente verdade	Verdade	Não sei	Falso	Absolutamente falso
a. Parece que adoeço mais facilmente do que os outros.....	1	2	3	4	5
b. Sou tão saudável como qualquer outra pessoa.....	1	2	3	4	5
c. Estou convencido/a que a minha saúde vai piorar.....	1	2	3	4	5
d. A minha saúde é óptima.....	1	2	3	4	5

MUITO OBRIGADO

Anexo 3

QUESTIONÁRIO PEDIÁTRICO SOBRE QUALIDADE DE VIDA

TM

PedsQL

Versão 4.0 – Português (Brasil)

Nº de identificação: _____

Data: _____

RELATO DA CRIANÇA (8 A 12 ANOS)

INSTRUÇÕES

A próxima página contém uma lista de coisas com as quais **você** pode ter dificuldade.

Por favor, conte-nos se **você tem tido dificuldade** com cada uma dessas coisas durante o **ÚLTIMO MÊS**, fazendo um “X” no número:

1 se você **nunca** tem dificuldade com isso

2 se você **quase nunca** tem dificuldade com isso **2**

se você **algumas vezes** tem dificuldade com isso

3 se você **muitas vezes** tem dificuldade com isso

4 se você **quase sempre** tem dificuldade com isso

Não existem respostas certas ou erradas.

QUESTIONÁRIO PEDIÁTRICO SOBRE QUALIDADE DE VIDA**TM**

PedsQL

Versão 4.0 – Português (Brasil)

Nº de identificação: _____

Data: _____

RELATO DA CRIANÇA (8 A 12 ANOS)**INSTRUÇÕES**

A próxima página contém uma lista de coisas com as quais **você** pode ter dificuldade.

Por favor, conte-nos se **você tem tido dificuldade** com cada uma dessas coisas durante o **ÚLTIMO MÊS**, fazendo um “X” no número:

1 se você **nunca** tem dificuldade com isso

2 se você **quase nunca** tem dificuldade com isso **2**

se você **algumas vezes** tem dificuldade com isso

3 se você **muitas vezes** tem dificuldade com isso

4 se você **quase sempre** tem dificuldade com isso

Não existem respostas certas ou erradas.

Durante o **ÚLTIMO MÊS**, você tem tido **dificuldade** com cada uma das coisas abaixo?

Sobre minha saúde e minhas atividades (DIFICULDADE PARA...)	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Para mim é difícil andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Para mim é difícil correr	0	1	2	3	4
3. Para mim é difícil praticar esportes ou fazer exercícios Físicos	0	1	2	3	4
4. Para mim é difícil levantar coisas pesadas	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil tomar banho de banheira ou de chuveiro sozinho/a	0	1	2	3	4
6. Para mim é difícil ajudar nas tarefas domésticas	0	1	2	3	4
7. Eu sinto dor	0	1	2	3	4
8. Eu me sinto cansado/a	0	1	2	3	4

Sobre meus sentimentos (DIFICULDADE PARA...)	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Eu sinto medo	0	1	2	3	4
2. Eu me sinto triste	0	1	2	3	4
3. Eu sinto raiva	0	1	2	3	4
4. Eu durmo mal	0	1	2	3	4
5. Eu me preocupo com o que vai acontecer comigo	0	1	2	3	4

Como eu convivo com outras pessoas (dificuldades para...)	Nunca	Quase nunca	Alguma s vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Eu tenho dificuldade para conviver com outras crianças	0	1	2	3	4
2. As outras crianças não querem ser minhas amigas	0	1	2	3	4
3. As outras crianças implicam comigo	0	1	2	3	4
4. Eu não consigo fazer coisas que outras crianças da minha idade fazem	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil acompanhar a brincadeira com outras Crianças	0	1	2	3	4

Sobre a escola (dificuldades para...)	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. É difícil prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Eu esqueço as coisas	0	1	2	3	4
3. Eu tenho dificuldade para acompanhar a minha turma nas tarefas escolares	0	1	2	3	4
4. Eu falto à aula por não estar me sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Eu falto à aula para ir ao médico ou ao hospital	0	1	2	3	4

QUESTIONÁRIO PEDIÁTRICO SOBRE QUALIDADE DE VIDA

TM

PedsQL

Versão 4.0 – Português (Brasil)

Nº de identificação: _____

Data: _____

RELATO DO ADOLESCENTE (13 A 18 ANOS)

INSTRUÇÕES

A próxima página contém uma lista de coisas com as quais **você** pode ter dificuldade.

Por favor, conte-nos se **você tem tido dificuldade** com cada uma dessas coisas durante o **ÚLTIMO MÊS**, fazendo um “X” no número:

1 se você **nunca** tem dificuldade com isso

2 se você **quase nunca** tem dificuldade com isso **2**

se você **algumas vezes** tem dificuldade com isso

3 se você **muitas vezes** tem dificuldade com isso

4 se você **quase sempre** tem dificuldade com isso

Não existem respostas certas ou erradas.

Durante o **ÚLTIMO MÊS**, você tem tido **dificuldade** com cada uma das coisas abaixo?

Sobre minha saúde e minhas atividades (dificuldade para...)	Nunca	Quase nunca	Alguma s vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Para mim é difícil andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Para mim é difícil correr	0	1	2	3	4
3. Para mim é difícil praticar esportes ou fazer exercícios Físicos	0	1	2	3	4
4. Para mim é difícil levantar coisas pesadas	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil tomar banho de banheira ou de chuveiro sozinho/a	0	1	2	3	4
6. Para mim é difícil ajudar nas tarefas domésticas	0	1	2	3	4
7. Eu sinto dor	0	1	2	3	4
8. Eu tenho pouca energia ou disposição	0	1	2	3	4

Sobre meus sentimentos (dificuldade para...)	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Eu sinto medo	0	1	2	3	4
2. Eu me sinto triste	0	1	2	3	4
3. Eu sinto raiva	0	1	2	3	4
4. Eu durmo mal	0	1	2	3	4
5. Eu me preocupo com o que vai acontecer comigo	0	1	2	3	4

Como eu convivo com outras pessoas (dificuldades para...)	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Eu tenho dificuldade para conviver com outros / outras Adolescentes	0	1	2	3	4
2. Os outros / as outras adolescentes não querem ser meus amigos / minhas amigas	0	1	2	3	4
3. Os outros / as outras adolescentes implicam comigo	0	1	2	3	4
4. Eu não consigo fazer coisas que outros / outras adolescentes da minha idade fazem	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil acompanhar os / as adolescentes da minha idade	0	1	2	3	4

Sobre a escola (Dificuldades Para...)	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. É difícil prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Eu esqueço as coisas	0	1	2	3	4
3. Eu tenho dificuldade para acompanhar a minha turma nas tarefas escolares	0	1	2	3	4
4. Eu falto à aula por não estar me sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Eu falto à aula para ir ao médico ou ao hospital	0	1	2	3	4

Anexo 4

EADS-21 - Nome _____		Data ____/____/____			
<p>Por favor leia cada uma das afirmações abaixo e assinale 0, 1, 2 ou 3 para indicar quanto cada afirmação se aplicou a si <i>durante a semana passada</i>. Não há respostas certas ou erradas. Não leve muito tempo a indicar a sua resposta em cada afirmação.</p> <p><i>A classificação é a seguinte:</i></p> <p>0- não se aplicou nada a mim</p> <p>1- aplicou-se a mim algumas vezes</p> <p>2- aplicou-se a mim de muitas vezes</p> <p>3- aplicou-se a mim a maior parte das vezes</p>					
1	Tive dificuldades em me acalmar	0	1	2	3
2	Senti a minha boca seca	0	1	2	3
3	Não consegui sentir nenhum sentimento positivo	0	1	2	3
4	Senti dificuldades em respirar	0	1	2	3
5	Tive dificuldade em tomar iniciativa para fazer coisas	0	1	2	3
6	Tive tendência a reagir em demasia em determinadas situações	0	1	2	3
7	Senti tremores (por ex., nas mãos)	0	1	2	3
8	Senti que estava a utilizar muita energia nervosa	0	1	2	3
9	Preocupei-me com situações em que podia entrar em pânico e fazer figura ridícula	0	1	2	3
10	Senti que não tinha nada a esperar do futuro	0	1	2	3
11	Dei por mim a ficar agitado	0	1	2	3
12	Senti dificuldade em me relaxar	0	1	2	3
13	Senti-me desanimado e melancólico	0	1	2	3
14	Estive intolerante em relação a qualquer coisa que me impedisse de terminar aquilo que estava a fazer	0	1	2	3
15	Senti-me quase a entrar em pânico	0	1	2	3
16	Não fui capaz de ter entusiasmo por nada	0	1	2	3
17	Senti que não tinha muito valor como pessoa	0	1	2	3
18	Senti que por vezes estava sensível	0	1	2	3
19	Senti alterações no meu coração sem fazer exercício físico	0	1	2	3
20	Senti-me assustado sem ter tido uma boa razão para isso	0	1	2	3
21	Senti que a vida não tinha sentido	0	1	2	3

OBRIGADO PELA SUA PARTICIPAÇÃO

Reference- Pais-Ribeiro, J., Honrado, A., & Leal, I. (2004). Contribuição para o estudo da adaptação portuguesa das escalas de ansiedade, depressão e stress (eads) de 21 itens de lovibond e lovibond. *Psicologia, Saúde & Doenças*, 5 (2), 229-239

Anexo 5

MARCOLINO, MATHIAS, PICCININI FILHO E COL.

Quadro 1 – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

Este questionário ajudará o seu médico a saber como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um "X" a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na ÚLTIMA SEMANA. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito. Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

<p>A 1) Eu me sinto tenso ou contraído:</p> <p>3 () A maior parte do tempo</p> <p>2 () Boa parte do tempo</p> <p>1 () De vez em quando</p> <p>0 () Nunca</p> <p>D 2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:</p> <p>0 () Sim, do mesmo jeito que antes</p> <p>1 () Não tanto quanto antes</p> <p>2 () Só um pouco</p> <p>3 () Já não sinto mais prazer em nada</p> <p>A 3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:</p> <p>3 () Sim, e de um jeito muito forte</p> <p>2 () Sim, mas não tão forte</p> <p>1 () Um pouco, mas isso não me preocupa</p> <p>0 () Não sinto nada disso</p> <p>D 4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:</p> <p>0 () Do mesmo jeito que antes</p> <p>1 () Atualmente um pouco menos</p> <p>2 () Atualmente bem menos</p> <p>3 () Não consigo mais</p> <p>A 5) Estou com a cabeça cheia de preocupações:</p> <p>3 () A maior parte do tempo</p> <p>2 () Boa parte do tempo</p> <p>1 () De vez em quando</p> <p>0 () Raramente</p> <p>D 6) Eu me sinto alegre:</p> <p>3 () Nunca</p> <p>2 () Poucas vezes</p> <p>1 () Muitas vezes</p> <p>0 () A maior parte do tempo</p> <p>A 7) Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:</p> <p>0 () Sim, quase sempre</p> <p>1 () Muitas vezes</p> <p>2 () Poucas vezes</p> <p>3 () Nunca</p> <p>D 8) Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:</p> <p>3 () Quase sempre</p> <p>2 () Muitas vezes</p> <p>1 () De vez em quando</p> <p>0 () Nunca</p>	<p>A 9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:</p> <p>0 () Nunca</p> <p>1 () De vez em quando</p> <p>2 () Muitas vezes</p> <p>3 () Quase sempre</p> <p>D 10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:</p> <p>3 () Completamente</p> <p>2 () Não estou mais me cuidando como deveria</p> <p>1 () Talvez não tanto quanto antes</p> <p>0 () Me cuido do mesmo jeito que antes</p> <p>A 11) Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:</p> <p>3 () Sim, demais</p> <p>2 () Bastante</p> <p>1 () Um pouco</p> <p>0 () Não me sinto assim</p> <p>D 12) Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:</p> <p>0 () Do mesmo jeito que antes</p> <p>1 () Um pouco menos do que antes</p> <p>2 () Bem menos do que antes</p> <p>3 () Quase nunca</p> <p>A 13) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:</p> <p>3 () A quase todo momento</p> <p>2 () Várias vezes</p> <p>1 () De vez em quando</p> <p>0 () Não sinto isso</p> <p>D 14) Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:</p> <p>0 () Quase sempre</p> <p>1 () Várias vezes</p> <p>2 () Poucas vezes</p> <p>3 () Quase nunca</p>
---	---

adotados os pontos de cortes apontados por Zigmond e Snaith⁸ recomendados para ambas as subescalas:

- HAD-ansiedade: sem ansiedade de 0 a 8, com ansiedade ≥ 9 ;
- HAD-depressão: sem depressão de 0 a 8, com depressão ≥ 9 .

c) Inventário de Depressão de Beck (BDI)²⁶: consta de 21 itens, cada um com quatro alternativas em graus crescentes de intensidade de depressão;

d) Inventário de Ansiedade de Beck (BAI)²⁷: composto por 21 itens, cada um com quatro pontos que refletem níveis de gravidade crescente de cada um dos sintomas.

Os Inventários de Depressão e de Ansiedade de Beck foram consideradas como padrão-ouro para a determinação da sensibilidade e da especificidade da HADS^{26,27}. O ponto de corte adotado para a BDI foi 11 e para a BAI foi de 10.

Anexo 6

BAI

Nome: _____ Estado Civil: _____ Idade: _____ Sexo: _____

Ocupação: _____ Escolaridade: _____

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante a **última semana, incluindo hoje**, colocando um “x” no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	Absoluta- mente não	Levemente Não me inco- modou muito	Moderada- mente Foi muito desagra- dável mas pude suportar	Gravemente Difícilmente pude suportar
1. Dormência ou formigamento.				
2. Sensação de calor.				
3. Tremores nas pernas.				
4. Incapaz de relaxar.				
5. Medo que aconteça o pior.				
6. Atordoado ou tonto.				
7. Palpitação ou aceleração do coração.				
8. Sem equilíbrio.				
9. Aterrorizado.				
10. Nervoso.				
11. Sensação de sufocação.				
12. Tremores nas mãos.				
13. Trêmulo.				
14. Medo de perder o controle.				
15. Dificuldade de respirar.				
16. Medo de morrer.				
17. Assustado.				
18. Indigestão ou desconforto no abdômen.				
19. Sensação de desmaio.				
20. Rosto afogueado.				
21. Suor (não devido ao calor).				

“Traduzido e adaptado por permissão de The Psychological Corporation, U.S.A. Direitos reservados ©1991, a Aaron T. Beck.

Tradução para a língua portuguesa. Direitos reservados ©1993 a Aaron T. Beck. Todos os direitos reservados.”

Tradução e adaptação brasileira, 2001, Casa do Psicólogo Livraria e Editora Ltda. BAI é um logotipo da Psychological Corporation.

Anexo 7

BDI

Nome: _____ Estado Civil: _____ Idade: _____ Sexo: _____

Ocupação: _____ Escolaridade: _____

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.**

<p>1 0 Não me sinto triste. 1 Eu me sinto triste. 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto. 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.</p> <p>2 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro. 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro. 2 Acho que nada tenho a esperar. 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.</p> <p>3 0 Não me sinto um fracasso. 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum. 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos. 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.</p> <p>4 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes. 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes. 2 Não encontro um prazer real em mais nada. 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.</p> <p>5 0 Não me sinto especialmente culpado. 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo. 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo. 3 Eu me sinto sempre culpado.</p> <p>6 0 Não acho que esteja sendo punido. 1 Acho que posso ser punido. 2 Creio que vou ser punido. 3 Acho que estou sendo punido.</p> <p>7 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo. 1 Estou decepcionado comigo mesmo. 2 Estou enojado de mim. 3 Eu me odeio.</p>	<p>8 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros. 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros. 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas. 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.</p> <p>9 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar. 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria. 2 Gostaria de me matar. 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.</p> <p>10 0 Não choro mais que o habitual. 1 Choro mais agora do que costumava. 2 Agora, choro o tempo todo. 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queira.</p> <p>11 0 Não sou mais irritado agora do que já fui. 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava. 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo. 3 Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar.</p> <p>12 0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas. 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar. 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas. 3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas.</p> <p>13 0 Tomo decisões tão bem quanto antes. 1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava. 2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes. 3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões.</p>
---	---

Subtotal da Página 1

CONTINUAÇÃO NO VERSO

“Traduzido e adaptado por permissão de The Psychological Corporation, U.S.A. Direitos reservados ©1991, a Aaron T. Beck.

Tradução para a língua portuguesa. Direitos reservados ©1993 a Aaron T. Beck. Todos os direitos reservados.”

Tradução e adaptação brasileira, 2001, Casa do Psicólogo Livraria e Editora Ltda.

BDI é um logotipo da Psychological Corporation.

<p>14 0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes.</p> <p>1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo.</p> <p>2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo.</p> <p>3 Acredito que pareço feio.</p> <p>15 0 Posso trabalhar tão bem quanto antes.</p> <p>1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa.</p> <p>2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.</p> <p>3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho.</p> <p>16 0 Consigo dormir tão bem como o habitual.</p> <p>1 Não durmo tão bem como costumava.</p> <p>2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir.</p> <p>3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.</p> <p>17 0 Não fico mais cansado do que o habitual.</p> <p>1 Fico cansado mais facilmente do que costumava.</p> <p>2 Fico cansado em fazer qualquer coisa.</p> <p>3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.</p> <p>18 0 O meu apetite não está pior do que o habitual.</p> <p>1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser.</p> <p>2 Meu apetite é muito pior agora.</p> <p>3 Absolutamente não tenho mais apetite.</p>	<p>19 0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente.</p> <p>1 Perdi mais do que 2 quilos e meio.</p> <p>2 Perdi mais do que 5 quilos.</p> <p>3 Perdi mais do que 7 quilos.</p> <p>Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____</p> <p>20 0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual.</p> <p>1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação.</p> <p>2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa.</p> <p>3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.</p> <p>21 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.</p> <p>1 Estou menos interessado por sexo do que costumava.</p> <p>2 Estou muito menos interessado por sexo agora.</p> <p>3 Perdi completamente o interesse por sexo.</p>
---	---

_____ Subtotal da Página 2

_____ Subtotal da Página 1

_____ Score

Anexo 8**QUESTIONÁRIO DE DEPRESSÃO INFANTIL**

Corresponde a escala para a própria criança, elaborada por Kovacs (1983), validada em nosso meio por Barbosa, tendo como ponto de corte 17, e pontuação de 0 a 2 para cada item.

1. ☐ Eu fico triste de vez em quando
☐ Eu fico triste muitas vezes
☐ Eu estou sempre triste
2. ☐ Para mim tudo se resolverá bem
☐ Eu não tenho certeza se as coisas darão certo para mim
☐ Nada vai dar certo para mim
3. ☐ Eu faço bem a maioria das coisas
☐ Eu faço errado a maioria das coisas
☐ Eu faço tudo errado
4. ☐ Eu me divirto com muitas coisas
☐ Eu me divirto com algumas coisas
☐ Nada é divertido para mim
5. ☐ Eu sou mau de vez em quando
☐ Eu sou mau com frequência
☐ Eu sou sempre mau
6. ☐ De vez em quando eu penso que coisas ruins vão me acontecer
☐ Eu tenho medo que coisas ruins me aconteçam
☐ Eu tenho certeza de que coisas terríveis me acontecerão
7. ☐ Eu gosto de mim mesmo
☐ Eu não gosto de mim mesmo
☐ Eu me odeio
8. ☐ Normalmente eu não me sinto culpado pelas coisas ruins que acontecem
☐ Muitas coisas ruins que acontecem são por minha culpa
☐ Tudo de mau que acontece é por minha culpa
9. ☐ Eu não penso em me matar
☐ Eu penso em me matar, mas não o faria
☐ Eu quero me matar
10. ☐ Eu sinto vontade de chorar esporadicamente
☐ Eu sinto vontade de chorar frequentemente
☐ Eu sinto vontade de chorar diariamente
11. ☐ Eu me sinto entediado esporadicamente
☐ Eu me sinto entediado frequentemente
☐ Eu me sinto sempre entediado

-
12. ☐ Eu gosto de estar com as pessoas
☐ Frequentemente eu não gosto de estar com as pessoas
☐ Eu não gosto de estar com as pessoas
13. ☐ Eu tomo decisões facilmente
☐ É difícil para mim tomar decisões
☐ Eu não consigo tomar decisões
14. ☐ Eu tenho boa aparência
☐ Minha aparência tem alguns aspectos negativos
☐ Eu sou feio
15. ☐ Fazer os deveres de casa não é um grande problema para mim
☐ Com frequência eu tenho que ser pressionado para fazer os deveres de casa
☐ Eu tenho que me obrigar a fazer os deveres de casa
16. ☐ Eu durmo bem à noite
☐ Eu tenho dificuldades para dormir à noite frequentemente
☐ Eu sempre tenho dificuldades para dormir à noite
17. ☐ Eu me canso de vez em quando
☐ Eu me canso frequentemente
☐ Eu estou sempre cansado
18. ☐ Alguns dias eu não tenho vontade de comer
☐ Quase sempre eu não tenho vontade de comer
19. ☐ Eu não temo sentir dor
☐ Eu temo sentir dor com frequência
☐ Eu estou sempre temeroso de sentir dor
20. ☐ Eu não me sinto sozinho
☐ Eu me sinto sozinho com frequência
☐ Eu sempre me sinto sozinho
21. ☐ Eu me divirto na escola frequentemente
☐ Eu me divirto na escola de vez em quando
☐ Eu nunca me divirto na escola
22. ☐ Eu tenho muitos amigos
☐ Eu tenho muitos amigos mas gostaria de ter mais
☐ Eu não tenho muitos amigos
23. ☐ Meus trabalhos na escola são bons
☐ Meus trabalhos na escola não são tão bons quanto eram antes
☐ Eu tenho me saído mal nas matérias em que eu costumava ser bom

24. ☐ Meu nível é tão bom quanto o das outras crianças
☐ Meu nível pode ser tão bom quanto o das outras crianças, se eu quiser
☐ Meu nível nunca é tão bom quanto o das outras crianças
25. ☐ Eu tenho certeza que sou amado por alguém
☐ Eu não tenho certeza se sou amado por alguém
☐ Ninguém gosta de mim realmente
26. ☐ Eu sempre faço o que me mandam
☐ Eu faço o que me mandam com frequência
☐ Eu nunca faço o que me mandam
27. ☐ Eu não me comunico bem com as pessoas
☐ Eu me envolvo em brigas com frequência
☐ Eu estou sempre me envolvendo em brigas.

Total:

Escolha as frases que descrevem seus sentimentos e seus pensamentos nas últimas duas semanas.

O escore é formado pela soma das respostas, sendo (0) “ausência de sintomas”, (1) “sintoma leve” e (2) “sintomas claro”. A nota de corte utilizada no Brasil é 17.

Anexo 9

Escala de Stress Infantil — ESI

CADERNO DE APLICAÇÃO

Marilda E. Novaes Lipp / Maria Diva Monteiro Lucarelli

© 1998, Casa do Psicólogo Livraria e Editora Ltda.

Nome:

Sexo: Idade: Escolaridade:

Escola:

INSTRUÇÕES: Você encontrará nas questões abaixo coisas que as crianças podem ter ou sentir. Você deverá mostrar **o quanto** acontece com você o que está descrito em cada questão, pintando os desenhos assim:

- Se NUNCA acontece, deixe em branco ⊕
- Se acontece UM POUCO, pinte UMA PARTE ⊕
- Se acontece ÀS VEZES, pinte DUAS PARTES ⊕
- Se acontece QUASE SEMPRE, pinte TRÊS PARTES ⊕
- Se SEMPRE acontece, pinte TODAS AS PARTES ●

1. Estou o tempo todo me mexendo e fazendo coisas diferentes. ⊕
2. Demoro para conseguir usar o banheiro. ⊕
3. Tenho dificuldade de prestar atenção. ⊕
4. Eu me sinto assustado na hora de dormir. ⊕
5. Fico preocupado com coisas ruins que podem acontecer. ⊕

- Se NUNCA acontece, deixe em branco ⊕
- Se acontece UM POUCO, pinte UMA PARTE ⊕
- Se acontece ÀS VEZES, pinte DUAS PARTES ⊕
- Se acontece QUASE SEMPRE, pinte TRÊS PARTES ⊕
- Se SEMPRE acontece, pinte TODAS AS PARTES ●

6. Raspo um dente no outro fazendo barulho. ⊕
7. Fico nervoso com tudo. ⊕
8. Sinto aflição por dentro. ⊕
9. Tenho ficado tímido, envergonhado. ⊕
10. Eu me sinto triste. ⊕
11. Minhas mãos ficam suadas. ⊕
12. Tenho diarreia. ⊕
13. Sinto que tenho pouca energia para fazer as coisas. ⊕
14. De repente, passei a não gostar mais de estudar. ⊕
15. Tenho vontade de chorar. ⊕
16. Quando fico nervoso, gaguejo. ⊕
17. Quando fico nervoso, fico com vontade de vomitar. ⊕
18. Meu coração bate depressa, mesmo quando não corro ou pulo. ⊕
19. Minhas pernas e braços doem. ⊕
20. Tenho vontade de bater nos colegas, sem razão. ⊕

- Se NUNCA acontece, deixe em branco ⊕
- Se acontece UM POUCO, pinte UMA PARTE ⊕
- Se acontece ÀS VEZES, pinte DUAS PARTES ⊕
- Se acontece QUASE SEMPRE, pinte TRÊS PARTES ⊕
- Se SEMPRE acontece, pinte TODAS AS PARTES ●

21. Quando fico nervoso durante o dia, molho a cama à noite. ⊕
22. Tenho vontade de sumir da vida. ⊕
23. Tenho dificuldade para respirar. ⊕
24. Tenho dor de barriga. ⊕
25. Penso que sou feio, ruim, que não consigo aprender as coisas. ⊕
26. Tenho medo. ⊕
27. Tenho comido demais. ⊕
28. Não tenho vontade de fazer as coisas. ⊕
29. Tenho andado muito esquecido. ⊕
30. Tenho dificuldade de dormir. ⊕
31. Não tenho fome. ⊕
32. Brigo com minha família em casa. ⊕
33. Estou sempre resfriado, com dor de garganta. ⊕
34. Sinto muito sono. ⊕
35. Não tenho vontade nenhuma de me arrumar. ⊕

Escala de Stress Infantil – ESI

FOLHA DE APURAÇÃO

Marilda E. Novaes Lipp / Maria Diva Monteiro Lucarelli

© 1998, Casa do Psicólogo Livraria e Editora Ltda.

Nome:

Sexo: Idade: Escolaridade

Escola:

Reações Físicas		Reações Psicológicas		Reações Psicológicas c/ componente depressivo		Reações Psicofisiológicas	
Itens	Pontuação	Itens	Pontuação	Itens	Pontuação	Itens	Pontuação
2		4		13		1	
6		5		14		3	
12		7		20		9	
15		8		22		16	
17		10		25		18	
19		11		28		23	
21		26		29		27	
24		30		32		33	
34		31		35			
Total							

Conclusão

Psicólogo Responsável:

Anexo 10

Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health V2.0 (WPAI:GH)

Questionário sobre produtividade no trabalho e deficiência em atividades: Saúde geral V2.0 (WPAI:GH)

As perguntas a seguir referem-se ao efeito dos seus problemas de saúde na sua capacidade de trabalhar e de realizar atividades normais. Por problemas de saúde estamos nos referindo a qualquer problema ou sintoma físico ou emocional. *Preencha os espaços em branco ou circule um número, conforme indicado.*

1. Você está empregado no momento (recebendo salário)? ____NÃO ____SIM
(Se **NEGATIVO**, assinale “NÃO” e passe para a pergunta 6)

As próximas perguntas se referem aos **últimos sete dias**, sem incluir o dia de hoje.

2. Durante os últimos sete dias, quantas horas você perdeu de trabalho devido aos seus problemas de saúde? *Inclua as horas perdidas com dias não trabalhados por estar doente, as vezes em que chegou mais tarde no trabalho, que saiu mais cedo, etc. por causa dos seus problemas de saúde. Não inclua as vezes que faltou ao trabalho para participar deste estudo.*

____HORAS

3. Durante os últimos sete dias, quantas horas você perdeu de trabalho por qualquer outro motivo, como férias, feriados ou para participar deste estudo?

____HORAS

4. Durante os últimos sete dias, quantas horas você efetivamente trabalhou?

____HORAS (Se “0”, passe para a pergunta 6)

5. Durante os últimos sete dias, até que ponto seus problemas de saúde afetaram sua produtividade enquanto estava trabalhando? Considere os dias em que você ficou limitado em relação à quantidade ou ao tipo de trabalho que você pôde realizar, os dias em que você realizou muito menos do que gostaria ou os dias em que você não conseguiu trabalhar de forma tão cuidadosa como o normal. Se seus problemas de saúde apenas afetaram um pouco seu trabalho, escolha um número baixo. Escolha um número alto se seus problemas de saúde afetaram muito seu trabalho.

Considere apenas o quanto problemas de saúde afetaram sua produtividade enquanto estava trabalhando.

Os problemas de saúde não tiveram nenhum efeito sobre meu trabalho

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Os problemas de saúde me impediram completamente de realizar meu trabalho

CIRCULAR UM NÚMERO

6. Durante os últimos sete dias, até que ponto seus problemas de saúde afetaram sua capacidade de realizar suas atividades diárias normais não relacionadas ao trabalho?

Atividades normais significa aquilo que você faz habitualmente, como tarefas domésticas, fazer compras, cuidar das crianças, fazer exercícios, estudar, etc. Considere as vezes em que você ficou limitado em relação à quantidade ou ao tipo de atividades que pôde realizar e as vezes em que você fez menos do que gostaria. Se seus problemas de saúde apenas afetaram um pouco suas atividades normais, escolha um número baixo. Escolha um número alto se seus problemas de saúde afetaram muito suas atividades.

Considere apenas o quanto problemas de saúde afetaram sua capacidade de realizar suas atividades diárias normais não relacionadas ao trabalho.

Os problemas de saúde não tiveram nenhum efeito sobre minhas atividades diárias

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Os problemas de saúde me impediram completamente de realizar minhas atividades diárias

CIRCULAR UM NÚMERO

Anexo 11

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: TERAPIA E MANEJO MULTIDISCIPLINAR DE PACIENTES COM ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO: IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA

Pesquisador: Fernanda Leonel Nunes

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 55815516.2.0000.5440

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.887.289

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de doutorado, que será realizado com pacientes com angioedema hereditário (AEH). Está é uma doença rara com herança autossômica dominante, caracterizada por episódios recorrentes de edema subcutâneo (face, lábios, extremidades), orofaringe/laringe (podendo levar a morte por asfixia) e trato gastrointestinal (episódios de dor abdominal e ascite). Em sua forma clássica, resulta da deficiência do inibidor de C1 (C1-INH). A deficiência quantitativa e/ou qualitativa desta proteína leva a aumento de bradicinina, que por sua vez causa o angioedema. Já foram descritas mais de 250 mutações no gene SERPING1. O grupo do Ambulatório de Alergia do HCFMRP-USP descreveu pela primeira vez na América Latina uma nova mutação no gene SERPING 1, c.351delC, causadora de AEH tipo I em uma família residente em Carmo do Rio Claro-MG. Desde a identificação desta família, foram incluídos 275 indivíduos distribuídos em 5 gerações. Atualmente a família é composta por 32 pacientes portadores de AEH, com a mutação c.351delC, sendo 26 deles sintomáticos e seis assintomáticos. A média de idade dos pacientes sintomáticos é de 33 anos. Os pacientes assintomáticos são representados por cinco crianças com média de idade de sete anos, e um idoso de 80 anos. A proposta é realizar um estudo prospectivo a ser desenvolvido em um período de dois anos. Neste período os pacientes serão avaliados a cada dois meses nos primeiros seis meses

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Anexo 12

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Av. Bandeirantes, 3900. CEP 14049-900 - Ribeirão Preto - SP - Brasil
Tel.: (16) 3315-3279 - FAX: (16) 3315-0229

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome da pesquisa: TERAPIA E MANEJO MULTIDISCIPLINAR DE PACIENTES COM ANGIOEDEMA

HEREDITÁRIO: IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA

PESQUISADORAS RESPONSÁVEIS: *DRA. FERNANDA LEONEL NUNES (CRM 45.181) E
PROF. DRA. LUISA KARLA DE PAULA ARRUDA (CRM 50.494) (COORDENADORA)*

Local da Pesquisa: Ambulatório de Angioedema Hereditário do Hospital das Clínicas e Laboratório de Alergia e Imunologia Clínica, Departamento de Clínica Médica, FMRP-USP e Centro de Especialidade Médica de Carmo do Rio Claro/MG.

Gostaríamos de convidar você para participar do estudo “TERAPIA E MANEJO MULTIDISCIPLINAR DE PACIENTES COM ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO: IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA”. O projeto visa avaliar o impacto de um programa de atendimento multiprofissional na qualidade de vida dos pacientes portadores de Angioedema Hereditário, com o intuito de contribuir para melhor manejo da sua doença e melhorar sua qualidade de vida através da aderência ao tratamento e conseqüentemente diminuição de suas crises.

A equipe será coordenada por uma médica alergista, com participação de mais seis profissionais capacitados em diversas áreas incluindo: médico clínico geral, médica psiquiatra, psicóloga, enfermeira, técnica de enfermagem e assistente social.

O atendimento será realizado pela equipe na cidade de Carmo do Rio Claro, em consultas trimestrais em um período de dois anos. Todos os pacientes serão avaliados individualmente e clinicamente em um mesmo dia por estes profissionais.

Além disso, a resposta ao tratamento das crises de AEH com medicamentos específicos será investigada, e você receberá orientações de como lidar com sua doença.

Também será fornecida uma pasta com sua identificação, o heredograma (árvore genealógica) de sua família, seu Plano de Emergência em caso de crises, dois questionários sobre qualidade de vida e um diário dos sintomas que serão preenchidos por você se houver crises, e o contato com os telefones fixos e celulares da médica alergista.

O impacto do programa será avaliado através da aplicação de três questionários sobre qualidade de vida, aplicados no início, durante e ao final dos dois anos da intervenção, ou se houver crises, também serão preenchidos, levará em média 3-5 minutos para responder cada questionário, mas você poderá receber ajuda para respondê-los.

Além disso, será avaliada a frequência de suas crises de AEH antes e após o programa, através do preenchimento de um diário dos sintomas. Você poderá assinalar nove simples perguntas relacionadas ao seu inchaço como: dia e local do inchaço, qual o fator desencadeante, se teve dor abdominal ou falta de ar, etc. Será preenchido por você, pois estará na sua pasta ou com auxílio da enfermeira do Pronto Socorro caso necessite ir ao PS.

Se você tiver crise de inchaço continuará a ser atendido no Pronto Socorro de Carmo do Rio Claro, mas será programado um treinamento para os plantonistas. No intuito de organizar o atendimento, será fornecida a lista dos nomes completos dos 31 pacientes portadores de AEH, como também o diário dos sintomas. Estarão disponíveis os telefones celulares da médica alergista, como o telefone fixo do consultório para qualquer dúvida da equipe do PS.

O resultado deste trabalho poderá contribuir para melhor manejo da sua doença e de seus familiares e diminuição das crises em pacientes com AEH em nosso meio, e não acarretará nenhum risco para você.

Você está sendo convidado a participar do presente estudo. Para isso, precisaremos coletar 10 ml do seu sangue antes e durante as crises, com intuito de dosar a bradicinina, que é a substância liberada nas crises de angioedema.

Os seguintes aspectos lhe são esclarecidos para que você decida sobre sua participação voluntária no estudo:

1. Esta pesquisa não lhe trará qualquer custo;
2. Não haverá nenhuma forma de reembolso em dinheiro por sua participação na pesquisa;
3. Você terá direito a indenização caso ocorram danos decorrentes do estudo segundo as leis vigentes;
4. Você receberá uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, assinado e rubricado em todas as páginas pelo participante e pelo pesquisador;
5. Você terá a garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento acerca dos procedimentos, riscos, benefícios ou outros aspectos relacionados à pesquisa;
6. Você será devidamente acompanhado e assistido durante todo o período da participação no projeto, bem como terá garantida a continuidade do tratamento, após a conclusão da pesquisa;
7. Caso você não aceite participar do estudo, não haverá nenhum prejuízo e você será atendido normalmente no nosso ambulatório no Hospital das Clínicas, caso necessite;
8. Você terá a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem que isso traga prejuízo à continuidade do seu cuidado e tratamento;
9. Você terá a segurança de que não será identificado e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a sua privacidade;
10. O seu sangue doado para esta pesquisa poderá ser armazenado para estudos futuros.

Desconforto e riscos esperados

A punção venosa para coletar o sangue pode causar um pequeno desconforto e em alguns casos, formar um pequeno hematoma no local, mas será realizada por pessoa treinada, pertencente ao grupo de pesquisa.

Em caso de qualquer dúvida em relação a sua doença, ao seu tratamento, qualquer intercorrências, ou se você tiver crise de inchaço, entrar em contato com:

Dra. Fernanda Leonel Nunes – Endereço: Avenida da Moda, 2764, Passos/MG,
Telefones: (35)3521-7502, (35)999480022 (celular contato 24 horas), (35)992430044

OU Dra. L. Karla Arruda – Hospital das Clínicas da FMRP-USP, 6º Andar, Sala 632 -
Telefones: (16)3315-0218 (laboratório), (16)981372172.

Dados do pesquisador responsável:

Nome legível: Fernanda Leonel Nunes

Assinatura: _____

Data: _____

Dados do participante (doador/paciente/criança):

Nome legível: _____

Assinatura: _____

Data: _____

Dados do responsável (doador/paciente):

Nome legível: _____

Assinatura: _____

Data: _____

Anexo 13

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Av. Bandeirantes, 3900. CEP 14049-900 - Ribeirão Preto - SP - Brasil
Tel.: (16) 3315-3279 - FAX: (16) 3315-0229

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO-MENORES DE 18 ANOS

Nome da pesquisa: TERAPIA E MANEJO MULTIDISCIPLINAR DE PACIENTES COM ANGIOEDEMA

HEREDITÁRIO: IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA

PESQUISADORAS RESPONSÁVEIS: DRA. FERNANDA LEONEL NUNES (CRM 45.181) E PROF. DRA. LUISA KARLA DE PAULA ARRUDA (CRM 50.494) (COORDENADORA)

Local da Pesquisa: Ambulatório de Angioedema Hereditário do Hospital das Clínicas e Laboratório de Alergia e Imunologia Clínica, Departamento de Clínica Médica, FMRP-USP e Centro de Especialidade Médica de Carmo do Rio Claro/MG.

Gostaríamos de convidar você para participar do estudo “TERAPIA E MANEJO MULTIDISCIPLINAR DE PACIENTES COM ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO: IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA”. O projeto visa avaliar o impacto de um programa de atendimento multiprofissional na qualidade de vida dos pacientes portadores de Angioedema Hereditário, com o intuito de contribuir para melhor manejo da sua doença e melhorar sua qualidade de vida através da aderência ao tratamento e conseqüentemente diminuição de suas crises.

A equipe será coordenada por uma médica alergista, com participação de mais seis profissionais capacitados em diversas áreas incluindo: médico clínico geral, médica psiquiatra, psicóloga, enfermeira, técnica de enfermagem e assistente social.

O atendimento será realizado pela equipe na cidade de Carmo do Rio Claro, em consultas trimestrais em um período de dois anos. Todos os pacientes serão avaliados individualmente e clinicamente em uma mesmo dia por estes profissionais.

Além disso, a resposta ao tratamento das crises de AEH com medicamentos específicos será investigada, e você receberá orientações de como lidar com sua doença.

Também será fornecida uma pasta com sua identificação, o heredograma de sua família, seu Plano de Emergência em caso de crises, dois questionários sobre qualidade de vida e um diário dos sintomas que serão preenchidos por você se houver crises, e o contato com telefone fixo e celular da médica alergista e de sua técnica de enfermagem.

O impacto do programa será avaliado através da aplicação de três questionários sobre qualidade de vida, aplicados no início, durante e ao final dos 24 meses da intervenção, ou se houver crises, levará em média 3-5 minutos para responder cada questionário, mas você poderá receber ajuda para respondê-los.

Além disso, será avaliada a frequência das crises de AEH antes e após o programa, através do preenchimento de um Diário dos Sintomas. Você poderá assinalar nove simples perguntas relacionadas ao seu inchaço como: dia e local do inchaço, qual o fator desencadeante, se teve dor abdominal ou falta de ar, etc... Será preenchido por você, pois estará na sua pasta do projeto ou com auxílio da enfermeira do Pronto Socorro caso necessite ir ao PS.

Se você tiver crise de inchaço continuará a ser atendido no Pronto Socorro de Carmo do Rio Claro, mas haverá treinamento dos plantonistas. No intuito de organizar o atendimento será fornecido a lista dos nomes completos dos 31 pacientes portadores de AEH, como também o Diário dos Sintomas. Estará disponível os telefones celular da médica alergista, como o telefone fixo do consultório para qualquer dúvida da equipe do PS.

O resultado deste trabalho poderá contribuir para melhor manejo e diminuição das crises em pacientes com AEH em nosso meio, e não acarretará nenhum risco para você.

O angioedema hereditário é uma doença que pode passar de pai para filho. Esta doença causa o aparecimento de edemas (inchaços) em várias partes do corpo, por exemplo, face, mãos, pés, língua, laringe e intestino. As pessoas que têm esse problema apresentam sintomas variáveis: algumas têm edemas muito frequentes, outras só de vez em quando, outras têm muitas dores de barriga devido ao inchaço do intestino. Algumas vezes, os sintomas são leves e incomodam apenas um pouco, mas, outras vezes, as crises podem ser muito graves, levando até mesmo à morte por asfixia quando acontece o edema de glote.

Seu(sua) filho(a) ou o menor pelo qual você é o responsável legal está sendo convidado a participar do presente estudo. Para isso, precisaremos coletar sangue antes e durante as crises, com intuito de dosar a bradicinina, que é a substância liberada nas crises de

angioedema. Será também realizada coleta de dados de sua história clínica e aplicados questionários sobre sua qualidade de vida.

Os seguintes aspectos lhe são esclarecidos para que você decida sobre sua participação voluntária no estudo:

1. Esta pesquisa não lhe trará qualquer custo;
2. Não haverá nenhuma forma de reembolso em dinheiro por sua participação na pesquisa;
3. Seu(sua) filho(a) ou o menor pelo qual você é responsável legal terá direito a indenização caso ocorram danos decorrentes do estudo segundo as leis vigentes;
4. Seu(sua) filho(a) ou o menor pelo qual você é responsável legal receberá um via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, assinado e rubricado em todas as páginas pelo participante e pelo pesquisador;
5. Seu(sua) filho(a) ou o menor pelo qual você é responsável legal terá a garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento acerca dos procedimentos, riscos, benefícios ou outros aspectos relacionados à pesquisa;
6. Seu(sua) filho(a) ou o menor pelo qual você é responsável legal será devidamente acompanhado e assistido durante todo o período da participação no projeto, bem como terá garantida a continuidade do tratamento, após a conclusão da pesquisa;
7. Caso seu(sua) filho(a) ou o menor pelo qual você é responsável legal não aceite participar do estudo, não haverá nenhum prejuízo e você será atendido normalmente no nosso ambulatório no Hospital das Clínicas, caso necessite;
8. Seu(sua) filho(a) ou o menor pelo qual você é responsável legal terá a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem que isso traga prejuízo à continuidade do seu cuidado e tratamento;
9. Seu(sua) filho(a) ou o menor pelo qual você é responsável legal terá a segurança de que não será identificado e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a sua privacidade;
10. O seu sangue do(a) seu(sua) filho(a) ou o menor pelo qual você é responsável legal doado para esta pesquisa poderá ser armazenado para estudos futuros.

Desconforto e riscos esperados

A punção venosa para coletar o sangue pode causar um pequeno desconforto e em alguns casos, formar um pequeno hematoma no local, mas será realizada por pessoa treinada, pertencente ao grupo de pesquisa.

Em caso de qualquer dúvida, intercorrências, ou crise , entrar em contato com:

Dra. Fernanda Leonel Nunes – Endereço: Avenida da Moda, 2764, Passos/MG, **Telefones:** (35)3521-7502, (35)999480022 (celular contato 24 horas) OU **Dra. L. Karla Arruda –** Hospital das Clínicas da FMRP-USP, 6º Andar, Sala 632 - **Telefones:** (16)3315-0218 (laboratório), (16)981372172.

Em caso de qualquer dúvida ética, contatar:

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas. Tel:(16)3602-2228

Dados do pesquisador responsável:

Nome legível: Fernanda Leonel Nunes

Assinatura: _____

Data: _____

Dados do participante (doador/paciente/criança):

Nome legível: _____

Assinatura: _____

Data: _____

Dados do responsável (doador/paciente):

Nome legível: _____

Assinatura: _____

Data: _____

Anexo 14

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Av. Bandeirantes, 3900. CEP 14049-900 - Ribeirão Preto - SP - Brasil
Tel.: (16) 3315-3279 - FAX: (16) 3315-0229

TERMO DE ASSENTIMENTO DO MENOR

Gostaríamos de convidar você para participar do estudo “TERAPIA E MANEJO MULTIDISCIPLINAR DE PACIENTES COM ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO: IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA”.

Seus pais permitiram que você participe do projeto que visa avaliar o impacto de um programa de atendimento multiprofissional na qualidade de vida dos pacientes portadores de Angioedema Hereditário, com o intuito de contribuir para melhor manejo da sua doença e melhorar sua qualidade de vida através da aderência ao tratamento e conseqüentemente diminuição de suas crises. As crianças que irão participar desta pesquisa tem de 6 a 16 anos. Você não precisa participar se não quiser é um direito seu, não terá nenhum problema se desistir.

A equipe será coordenada por sete profissionais da área da saúde. Você será atendido

Na cidade de Carmo do Rio Claro, em consultas de três em três meses em um período de dois anos.

Você receberá orientações de como lidar com sua doença.

Também será fornecida uma pasta com sua identificação, o heredograma (árvore genealógica) de sua família, seu Plano de Emergência em caso de crises, dois questionários sobre qualidade de vida para crianças e um diário dos sintomas, todos serão preenchidos por você com ajuda de seus pais, se houver crises, e o contato com os telefones fixos e celulares da médica alergista.

Se você tiver crise de inchaço continuará a ser atendido no Pronto Socorro de Carmo do Rio Claro, mas será programado um treinamento para os plantonistas que trabalham lá.

Você está sendo convidado a participar do presente estudo. Para isso, precisaremos coletar 5ml do seu sangue antes e durante as crises de inchaço, com intuito de dosar a bradicinina, que é a substância liberada nas crises de angioedema.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados, mas sem identificar as crianças que participarão da pesquisa.

Quando terminarmos a pesquisa, o resultado deste trabalho poderá contribuir para melhor manejo da sua doença e de seus familiares e a diminuição das crises em pacientes com AEH em nosso meio, e não acarretará nenhum risco para você.

Se você tiver alguma dúvida você pode me perguntar ou a pesquisadora.

Eu _____ aceito participar da pesquisa “TERAPIA E MANEJO MULTIDISCIPLINAR DE PACIENTES COM ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO: IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA”, que tem o objetivo de avaliar o impacto de um programa de atendimento multiprofissional na qualidade de vida dos pacientes portadores de Angioedema Hereditário, com o intuito de contribuir para melhor manejo da doença.

Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir que ninguém vai ficar furioso. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com meus responsáveis. Recebi uma cópia deste assentimento e li e concordo em participar da pesquisa

Carmo do Rio Claro, _____ de _____ de _____.

Em caso de qualquer dúvida em relação a sua doença, ao seu tratamento, qualquer intercorrências, ou se você tiver crise de inchaço, entrar em contato com:

Dra. Fernanda Leonel Nunes – Endereço: Avenida da Moda, 2764, Passos/MG, **Telefones:** (35)3521-7502, (35)999480022 (celular contato 24 horas), (35)992430044
OU **Dra. L. Karla Arruda – Hospital das Clínicas da FMRP-USP, 6º Andar, Sala 632 - Telefones:** (16)3315-0218 (laboratório), (16)981372172.

Dados do pesquisador responsável:

Nome legível: Fernanda Leonel Nunes

Assinatura: _____

Data: _____

Dados do menor:

Nome legível: _____

Assinatura: _____

Data: _____

Anexo 15

De: International Archives of Allergy and Immunology <iaa@manuscriptmanager.net>

Date: sex., 18 de dez. de 2020 às 07:00

Subject: IAA-2020-10-20/R1 RESUBMISSION Decision

To: <karla@fmrp.usp.br>

Manuscript: IAA-2020-10-20/R1 RESUBMISSION - Decreasing attacks and improving quality of life through a systematic management program for patients with hereditary angioedema

Authors: Fernanda L Nunes (Co-author), Mariana P. L. Ferriani (Co-author), Adriana S. Moreno (Co-author), Sarah S Langer (Co-author), Luana S. M. Maia (Co-author), Maria Fernanda Ferraro (Co-author), Willy Sarti (Co-author), José de Bessa Junior (Co-author), Deborah Cunha (Co-author), Chiara Suffritti (Co-author), Marina Mendonça Dias (Co-author), Yunan C Januário (Co-author), Luis LP daSilva (Co-author), Davi Casale Aragon (Co-author), Teresa Caballero (Co-author), L. Karla Arruda (Corresponding Author)

Date submitted: 2020-12-16

Dear Prof. Dr. Arruda

We are pleased to inform you that your manuscript "Decreasing attacks and improving quality of life through a systematic management program for patients with hereditary angioedema" has been accepted for publication and passed on to our Production Editing Department. You will hear from a production editor in due course.

We hope you will continue to submit work from your group to the International Archives of Allergy and Immunology in the future and thank you for your valuable contribution.

Sincerely,

Prof. Hans-Uwe Simon
Editor-in-Chief

Email : fernandaleonelnunes@gmail.com