MARIA ABADIA CONSUELO MACHADO E SILVA GOMIDE

**Avaliação da qualidade de vida de pacientes com
angioedema hereditário**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Dermatologia

Orientadora: Dra. Anete Sevciovic Grumach

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.
A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Gomide, Maria Abadia Consuelo Machado e Silva

Avaliação da qualidade de vida de pacientes com angioedema hereditário /
Maria Abadia Consuelo Machado e Silva Gomide. -- São Paulo, 2011.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Dermatologia.

Orientadora: Anete Sevciovic Grumach.

Descritores: 1.Angioedemas hereditários 2.Qualidade de vida 3.Índice de
gravidade de doença

USP/FM/DBD-214/11

Dedicatória

A Deus, Autor da vida.

Aos meus pais, Orlando Carlos e Maria Abadia, com muitas saudades.

Ao meu esposo Roberto e aos meus filhos: Vanessa, Larissa e Roberto Jr.

Aos pacientes com angioedema hereditário.

E a vida

Ela é maravilha

Ou é sofrimento?

Ela é alegria

Ou lamento?

O que é? O que é?

Meu irmão...

...É o sopro do criador

Numa atitude repleta de amor...

(O que É, O que É? / Gonzaguinha)

“Com efeito, de tal modo Deus
amou o mundo, que lhe deu seu Filho
único, para que todo que nele crer
não pereça, mas tenha a vida eterna”

Jo 3,16

Agradecimientos

Agradeço a Deus que me possibilitou chegar até aqui; devo a Ele tudo o que sou, tudo o que tenho. À intercessão de Maria Auxiliadora, Nossa Senhora, minha mãe.

Agradeço aos meus pais (*in memoriam*) pelo amor recebido e pelo exemplo que deixaram.

Agradeço à Dra. Anete Sevciovic Grumach por me aceitar como orientanda; por sua cordialidade, profissionalismo e dedicação à causa da melhoria da qualidade de vida dos pacientes com angioedema hereditário. Agradeço também à Andréa.

Agradeço à Dra. Teresa Caballero e à Dra. Nieves Prior pela participação em seu estudo e pelo apoio recebido.

Agradeço ao Professor Antônio Wilson e ao Professor Dr. Heitor de Andrade pela ajuda na parte de estatística do trabalho e pelas sugestões recebidas.

Não poderia deixar de agradecer ao Dr. Regis e à Dra. Andreza, da Bahia; à Dra. Solange Valle, ao Dr. Alfeu França e à Dra. Daniela Dias, do Rio de Janeiro; à Dra. Eliana Toledo e à Cristina, de São José do Rio Preto; pela cordial contribuição neste estudo, permitindo a participação de seus pacientes nesta pesquisa.

Agradeço a toda equipe do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo; médicos, enfermeiras e funcionários. À Eli Maria, a quem incomodei tantas vezes, o meu sincero agradecimento.

Aos pesquisadores e aos funcionários do LIM-56, agradeço pela acolhida e convivência.

Aos professores e aos colegas da pós-graduação, eu agradeço pelos conhecimentos adquiridos e pela amizade partilhada.

À CAPES, pela bolsa concedida.

Agradeço ao Padre Luiz Augusto, ao Padre Rafael S. de Moraes e às minhas amigas: o incentivo, a força e as orações recebidas.

Agradeço pela compreensão de meu esposo e de meus filhos e pelo suporte que me deram nas horas difíceis.

Agradeço de coração aos pacientes de angioedema hereditário por terem aceitado participar deste estudo.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de Apresentação de Dissertações, Teses e Monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	5
2.1 Objetivo Geral.....	6
2.2 Objetivos Específicos	6
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	7
3.1 Sobre o Angioedema Hereditário	8
3.1.1 Conceito, fisiopatologia, genética e classificação	8
3.1.2 Características clínicas, diagnóstico e diagnóstico diferencial	12
3.1.3 Tratamento	14
3.2 Considerações sobre Qualidade de Vida	17
3.2.1 Qualidade de vida, conceito, mensuração e importância.....	17
3.2.2 Tipos e propriedades dos instrumentos de qualidade de vida	21
3.2.3 Qualidade de vida em Dermatologia.....	25
4 MÉTODOS.....	29
4.1 Aspectos éticos	30
4.2 Casuística.....	31
4.3 Métodos.....	31
4.3.1 Aplicação dos questionários	31
4.3.2 Escore de gravidade clínica do angioedema hereditário	32
4.3.3 Estudo estatístico	33
5 RESULTADOS.....	34
5.1 Caracterização clínica dos pacientes com angioedema hereditário	35
5.2 Descrição e avaliação do escore de gravidade do angioedema hereditário	42
5.3 Avaliação da qualidade de vida dos pacientes com angioedema hereditário pelo SF-36	44
6 DISCUSSÃO.....	50
7 CONCLUSÕES.....	59

8 ANEXOS	61
Anexo A - Aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq	62
Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	63
Anexo C - Questionário clínico	66
Anexo D - SF-36	72
Anexo E - Critérios de quantificação de doença para angioedema hereditário (escore de gravidade igual a somatório de cada critério)	78
Anexo F - Avaliação do escore de gravidade	80
9 REFERÊNCIAS	81

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Andrógenos atenuados
ADDI	Atopic Dermatitis Disability Index
ADI	Acne Disability Index
AEH	Angioedema hereditário
APSEA	Assessments of the Psychological and Social Effects of Acne
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
C1- INH	Inibidor de C1 esterase
CADI	Cardiff Acne Disability Index
CDLQI	Children Dermatology Life Quality Index
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DQOLS	Dermatology Quality of Life Scales
DSQL	Dermatology-Specific Quality of Life
ECA	Enzima de conversão da angiotensina
EDI	Eczema Disability Index
EQ-5D	EuroQoL EQ-5D self report questionnaire
GHQ-28	General Health Questionnaire
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
HDI-SF	Hamilton Depression Inventory-Short-Form
MASP-2	Serino protease 2 associada à lectina ligadora de manose
MSCS	Mean Sympton Complex Severity
NPH	Nottingham Health Profile
OMS	Organização Mundial da Saúde

PDI	Psoriasis Disability Index
PLSI	Psoriasis Life Stress Inventory
QC	Questionário Clínico
QUALY	Quality-adjusted life years
QV	Qualidade de vida
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
SAPASI	Self-Administered Psoriasis Area Severity Index
SF-12	The 12-Item Short Form
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey
SIP	Sickness Impact Profile
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TOS	Treatment Outcome Score
USP	Universidade de São Paulo
WHOQOL-100	World Health Organization Quality of Life
WPAI-GH	Work Productivity and Activity Impairment General Health

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características sócio-demográficas de pacientes com AEH.....	36
Quadro 1 -	Distribuição dos pacientes de angioedema hereditário quanto à localização e frequência dos ataques.....	41
Tabela 2 -	Análise descritiva dos domínios do SF-36 e alfa de Cronbach em pacientes com AEH.....	49

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Atuação do C1-INH nas vias de ativação do complemento.....	10
Figura 2 -	Fisiopatologia do angioedema.....	10
Figura 3 -	Distribuição dos portadores de angioedema hereditário quanto à idade.....	37
Figura 4 -	Distribuição dos pacientes de angioedema hereditário em relação à idade de início dos sintomas.....	38
Figura 5 -	Distribuição dos pacientes de angioedema hereditário quanto à idade de diagnóstico da doença.....	39
Figura 6 -	Distribuição dos pacientes de angioedema hereditário quanto à gravidade da doença.....	43
Figura 7 -	Distribuição das médias dos escores dos domínios nas faixas menor que 70 e igual ou maior que 70 (qui-quadrado de Pearson, $p < 0,001$).....	44
Figura 8 -	Distribuição do SF-36 médio em relação ao sexo.....	45
Figura 9 -	Distribuição do SF-36 médio em relação à idade ($p = 0,43$).....	46
Figura 10 -	Distribuição do SF-36 médio e nível de escolaridade dos pacientes com AEH.....	47
Figura 11 -	Distribuição do SF-36 médio em relação ao tempo de doença.....	47
Figura 12 -	Distribuição dos escores de qualidade de vida pelo SF-36 (médio) e gravidade do quadro clínico de angioedema hereditário.....	48

Resumo

Gomide MACMS. *Avaliação da qualidade de vida de pacientes com angioedema hereditário* [dissertação]. São Paulo. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 94p.

INTRODUÇÃO: O angioedema hereditário (AEH) é uma doença rara, causada pela deficiência do inibidor de C1 esterase (C1-INH), que se manifesta por ataques recorrentes e imprevisíveis de edema em face, extremidades, genitais, tronco e trato gastrointestinal. O edema em vias superiores pode levar a asfixia e morte; enquanto que as crises de dor abdominal podem conduzir à laparotomias desnecessárias. Por suas características, o AEH afeta profundamente a qualidade de vida (QV) de seus portadores, tanto na esfera física, como psicológica e social. O presente estudo teve como objetivo avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde destes pacientes. **MÉTODOS:** Foi aplicado um instrumento genérico – “*36-Item Short Form Health Survey Questionnaire*” (SF-36) em 35 pacientes com idade superior a 15 anos, com comprovação clínica e laboratorial ou somente laboratorial de deficiência do inibidor de C1, procedentes de quatro regiões distintas do país. Paralelo a esta medida, foi aplicado um questionário contendo dados pessoais e de história clínica dos pacientes nos últimos seis meses. Com base neste último questionário, foi avaliada a gravidade clínica do AEH através de escore de seis critérios. **RESULTADOS:** Os pacientes foram preponderantemente do sexo feminino (71,4%), provenientes da zona urbana (85,7%), com nível de escolaridade médio (42,9%) e nível sócio-econômico médio-baixo (57,1%). Em relação à avaliação da QV pelo SF-36, noventa por cento dos pacientes apresentaram escore médio do SF-36 abaixo de 70. Os escores obtidos dos oito domínios tiveram variação de 51,03 a 75,95; sendo os domínios mais comprometidos vitalidade, aspectos sociais e dor. A consistência interna do instrumento foi demonstrada pelo coeficiente alfa de Cronbach acima de 0,7. Não se verificou correlação entre SF-36 médio e os parâmetros sexo, idade, escolaridade, tempo de evolução da doença sem diagnóstico e escore de gravidade clínica considerado neste estudo. **CONCLUSÕES:** A qualidade de vida dos pacientes com AEH é afetada em vários domínios, porém há necessidade de estudos com questionários doença específicos para melhor caracterização dos prejuízos causados por esta doença em seus portadores. Estas informações poderão ser aplicadas em medidas de promoção da saúde que repercutirão na melhora biopsicosocial destes pacientes.

Descritores: Angioedemas Hereditários, Qualidade de Vida, Índice de Gravidade da Doença

Summary

Gomide MACMS. *Quality of life assessment in patients with hereditary angioedema* [dissertation]. São Paulo. "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2011. 94p.

INTRODUCTION: Hereditary angioedema (HAE) is a rare illness, caused by a deficiency of C1 esterase inhibitor (C1-INH), which manifests as recurring unexpected attacks of edema of the face, extremities, genitals, chest and gastrointestinal tract. Edemas in the upper airways can cause asphyxiation and death; while the attacks of abdominal pain can lead to unnecessary laparotomies. Due to its characteristics, HAE deeply affects the quality of life of those affected, physically as well as psychologically and socially. This study aims to evaluate the quality of life related to the health of these patients. **METHODS:** A generic instrument was applied – "36 – Item Short Form Health Survey Questionnaire" (SF-36) to 35 patients over 15 years of age, with clinical and laboratory evidence or simply laboratory evidence of a deficiency of the C1 inhibitor, from four distinct regions of the country. In addition to this measure, a questionnaire containing personal data and clinical history of the patients in the last six months was applied. Based on this last questionnaire, the clinical severity of the HAE was evaluated through a score of six criteria. **RESULTS:** The patients were predominantly of female gender (71.4%), from urban areas (85.7%), with an average level of education (42.9%) and medium-low socio-economic level (57.1%). In relation to the evaluation of the QL by SF-36, ninety per-cent of the patients presented average SF-36 scores of below 70. The scores of the eight dimensions showed a variation from 51.03 to 75.95; the most negatively affected scales being vitality, social functioning and pain. The internal consistency of the evaluation was demonstrated by a Cronbach alpha coefficient of above 0.7. No correlation was found between the mean SF-36 scores and the parameters of gender, age, education, duration of the disease without diagnosis and clinical severity score, considered in this study. **CONCLUSIONS:** The quality of life of the patients with HAE is affected in several domains, however there is a need for studies with disease specific questionnaires to better characterize the damage caused by this disease to its sufferers. This information could be applied in health promotion measures which will have repercussions on the bio-psycho-social improvement of these patients.

Descriptors: Hereditary Angioedema, Quality of Life, Severity

1 Introdução

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença caracterizada por ataques imprevisíveis e recorrentes de edema que podem acontecer em qualquer parte do corpo, porém são mais frequentes em face, extremidades dos membros superiores e inferiores, genitália e submucosas do trato gastrointestinal e do aparelho respiratório. O acometimento da laringe pode levar o paciente a asfixia e morte. As crises de dor abdominal podem conduzir a uma laparotomia (Agostoni et al., 2004). É doença rara e os pacientes apresentam, nas formas mais prevalentes da doença, uma diminuição da quantidade ou do nível de atividade do inibidor de C1 esterase plasmática. A doença é pouco conhecida no meio médico e o edema, por ser mediado principalmente pela bradicinina, não responde à terapêutica convencional com anti-histamínicos e corticóides; além de pouca melhora com uso de epinefrina. Todos estes fatores contribuem hipoteticamente para diminuir a qualidade de vida (QV) dos portadores de AEH.

Qualidade de vida é um construto de difícil definição pela sua amplitude e interdisciplinariedade. É uma representação social criada a partir de parâmetros subjetivos (bem-estar, felicidade, amor, prazer, realização pessoal) e também objetivos, cujas referências são a satisfação das necessidades básicas e das necessidades criadas pelo grau de desenvolvimento econômico e social de determinada sociedade (Minayo et al., 2000).

O termo QV, quando aplicado à saúde, é denominado qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). Gianchello (1996) apud Minayo et al. (2000) conceitua a QVRS como o valor atribuído à duração da vida quando modificada pela percepção de limitações físicas, psicológicas, funções sociais e oportunidades influenciadas pela doença, tratamento e outros agravos.

Se já existe uma dificuldade em se conceituar QV, mais complexo ainda é proceder sua medida. Esta é avaliada através de questionários denominados instrumentos de avaliação de qualidade de vida, os quais podem ser genéricos ou específicos (Eiser, 1997). Os instrumentos genéricos são aplicados em pacientes com vários tipos de doenças ou em populações saudáveis. Os instrumentos específicos focam em determinada área ou doença.

Podemos considerar a pele como o sistema que delinea nossa individualidade e que nos coloca em contato com o mundo e com as pessoas (Galiás, 2002). Dermatoses costumam trazer prejuízos a QV de seus portadores, tanto por suas características de ficarem expostas e causarem deterioração na imagem corporal, auto-estima e constrangimento no relacionamento com outras pessoas, como pelas sensações subjetivas de dor ou desconforto por elas provocadas.

Vários instrumentos de medida de QV tentam medir a repercussão da doença dermatológica na vida de seus pacientes, tanto genéricos como o “36- Item Short Form Health Survey Questionnaire” (SF-36), Sickness Impact Profile (SIP), Nottingham Health Profile (NHP); como específicos

dermatológicos como o Dermatology Life Quality Index (DLQI), Skindex-29, Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) assim como instrumentos doença-específicos que são particularizados para uma doença em particular, tais como psoríase ou acne.

No passado, as avaliações médicas eram feitas somente com base em exames clínicos e laboratoriais e a atenção era direcionada para o agravo de saúde. Atualmente, o foco é o paciente, e eles costumam dar ênfase sobre aspectos não-clínicos do tratamento, colocando de que maneira o estar com a doença afeta a esfera física, emocional e social.

Existem poucos estudos na literatura internacional e nenhum, de que se saiba até o momento, brasileiro, que avalie a qualidade de vida dos pacientes com angioedema hereditário. O intuito deste estudo é demonstrar as características sócio-demográficas destes pacientes e o resultado do uso de um instrumento genérico de avaliação de qualidade de vida, traduzido, adaptado culturalmente e validado no nosso país, o SF-36 (Ciconelli et al., 1999).

2 Objetivos

2.1 OBJETIVO GERAL

Caracterizar a qualidade de vida de um grupo de pacientes com angioedema hereditário.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar as características clínicas da amostra estudada;

Verificar a existência de relação entre o escore de gravidade de angioedema hereditário utilizado e o SF-36 médio;

Demonstrar o resultado da aplicação do instrumento genérico SF-36 nestes pacientes.

3 Revisão da Literatura

3.1 SOBRE O ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO

3.1.1 Conceito, fisiopatologia, genética e classificação

O angioedema hereditário é uma doença rara, de herança autossômica dominante, associada a produção deficiente ou disfunção do inibidor de C1 esterase (C1-INH) (Lotus Mallbris et al., 2007).

Descrito inicialmente por Robert Graves em 1843, documentada em duas gerações, por Quincke, em 1882 e definido seu caráter hereditário por Osler em 1888. A forma de herança foi identificada em 1917 e a caracterização bioquímica da doença foi feita por Donaldson e Evans em 1963 (Molina e Serrano, 2000).

A incidência do AEH é de aproximadamente 1:50000, sem diferenças quanto ao sexo e grupos étnicos (Bowen et al., 2008; Agostoni et al., 2004). Segundo outros autores, a incidência varia de 1:10000 a 1:50000 (Longhurst et al., 2006; Parish, 2011) ou de 1:10000 a 1:150000 (Becerra e Morales, 2009).

O C1-INH é uma proteína plasmática intensamente glicosilada, descoberta por Ratnoff e Repow em 1957 e pertence à família das serpinas de inibidores da protease (Markovic et al., 2000). O inibidor de C1 é o

regulador primário da ativação dos sistemas de contato e do complemento, fazendo parte também da regulação da coagulação e fibrinólise (Fay e Abinum, 2002; Bos et al., 2002; Davis, 2006). O C1-INH inibe C1r e C1s ativados (via clássica da ativação do complemento), assim como inibe a serino protease 2 associada à lectina ligadora de manose (MASP2) da via das lectinas de ativação do complemento (Varga et al., 2008). Também liga-se ao C3b, inibindo a ativação da via alternativa (Davis, 2006). Tem efeito inibitório sobre os fatores XIIa e XIa e na formação de trombina (Agostoni et al., 1997; Davis, 2005). O C1-INH inativa a plasmina e o ativador de plasminogênio tecidual na via de fibrinólise. O C1-INH inibe o fator XII ativado, a calicreína plasmática e o fator XI ativado, no sistema de contato. A deficiência do C1-INH leva a aumento da produção de vários mediadores inflamatórios, destacando-se a bradicinina liberada do cininogênio pela quebra da calicreína, induzindo edema pela vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular (Colman e Schmaier, 1997). Apesar da forte ligação entre bradicinina e ataques de angioedema, outros produtos da cascata plasmática, como a plasmina e trombina podem estar envolvidos no desencadeamento e duração dos ataques de AEH (Cugno et al., 1997). De modo esquemático, demonstram-se as vias de ativação do complemento e a fisiopatologia do angioedema (Figuras 1 e 2).

Cedido gentilmente pela Dra. Anete S. Grumach

Figura 1 - Atuação do C1-INH nas vias de ativação do complemento

Figura 2 - Fisiopatologia do angioedema

O gene do C1-INH (17kb) foi clonado em 1989 (Bock et al., 1986), está localizado no cromossomo 11, na região q12-q13.1 e contém 8 exons e 7 introns; o cDNA completo tem 1800 pares de bases (Kalmar et al., 2003). Os pacientes com AEH têm normalmente um alelo normal, com exceção de poucos casos na literatura descritos de mutação em ambos os alelos (Frank e Athinkson, 2006; Blanch et al., 2006). Como já mencionado, o AEH tem um padrão autossômico dominante de herança, embora seja estimado que 20 a 25% dos casos seja resultados de mutações espontâneas em pessoas sem história familiar da doença (Agostini e Cicardi, 1992; Eck et al., 1993).

O AEH é classificado em três tipos diferentes: I, II e III. As formas clássicas (I e II) resultam de mutações no gene do inibidor de C1 esterase. O AEH tipo I é responsável por aproximadamente 85% dos casos e é caracterizado por níveis diminuídos de C1-INH no plasma. O AEH tipo II é responsável por cerca de 15% dos casos e é caracterizado por níveis normais ou elevados de C1-INH, porém com atividade disfuncional. O tipo III foi inicialmente descrito no ano de 2000, possui nível e atividade normais de C1-INH, é prevalente em mulheres, está associado com níveis altos de estrogênio e com mutações no gene do fator XII da coagulação. Os diferentes tipos de AEH são indistinguíveis clinicamente (Agostini e Cicardi, 1992; Tosi, 1998; Bork et al., 2000; Dewald e Bork, 2006).

3.1.2 Características clínicas, diagnóstico e diagnóstico diferencial

O AEH é caracterizado por episódios intermitentes de edema da pele, trato gastrointestinal e árvore brônquica que podem ter início em qualquer idade, embora seja mais comum a partir da segunda década (Levy et al., 2010). Os ataques são autolimitados com duração média de 2 a 5 dias. Os fatores desencadeantes mais comuns são estresse emocional, traumatismos locais, manipulação diagnóstica ou cirurgias médicas ou odontológicas na região da cabeça e pescoço, infecção, menstruação, uso de contraceptivos orais contendo estrogênios e medicamentos pertencentes a classe dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA); embora, às vezes, não se identifique nenhum fator supracitado. O início dos ataques pode ser precedido por sintomas prodrômicos como alterações do humor, sensação de fadiga, ansiedade, cefaléias graves, distúrbios visuais e aparecimento de rash eritematoso, serpiginoso, semelhante a "*erythema marginatum*" (Nagy et al., 2010).

Os ataques de edema subcutâneos podem ocorrer em qualquer parte do corpo, mas ocorrem com maior frequência nas extremidades, face e genitália (Bowen et al., 2003). Os edemas subcutâneos têm bordas mal definidas, são indolores, a não ser quando de grande intensidade nas extremidades, não eritematosos, não depressíveis e não pruriginosos. Estão presentes na face e costumam ser desfigurantes. O envolvimento do trato gastrointestinal acontece em mais de 90% dos pacientes e levam a dor abdominal em cólica que pode ser excruciante, acompanhada

frequentemente por vômitos e diarreia (Levy et al., 2010; Eidelman, 2010). Estes sintomas de envolvimento abdominal podem mimetizar um quadro de abdome agudo levando a cirurgias desnecessárias (Craig et al., 2009). Um dos sintomas mais graves do AEH ocorre no edema de laringe que pode causar obstrução de via aérea, levando a morte por sufocamento. A mortalidade nestes casos varia, segundo diferentes autores, de 25 a 50% (Levy et al., 2010; Farkas, 2010). O edema de vias aéreas superiores manifesta-se por mudanças na voz, rouquidão ou afonia, tosse ressonante, estridor, dispnéia, retrações intercostais e supraclaviculares, ansiedade, agitação, cianose progressiva, esforço respiratório diminuído, perda da consciência, aumento da pressão arterial, taquicardia seguida por hipotensão e bradicardia, parada cardíaca e morte (Farkas, 2010). A maioria dos pacientes que morrem de obstrução de vias aéreas superiores pelo angioedema têm entre 20 e 50 anos e esta complicação pode ocorrer mesmo em pacientes que têm poucos episódios de edema, ou ainda, o ataque de edema de laringe pode ser o primeiro do paciente e lhe custar a vida (Bork et al., 2000). O edema de laringe pode ocorrer isoladamente ou em associação com edema dos lábios, língua, úvula e palato mole. Alguns ataques têm início em face e progridem para a laringe (Papadopoulou-Alataki, 2010).

A suspeita clínica de AEH recai sobre os pacientes com ataques recorrentes de edema e dor abdominal sem causa definida (Levy et al., 2010). O primeiro teste a ser realizado deverá ser a dosagem de C4 que normalmente estará diminuído, principalmente se dosado durante uma crise

de angioedema. Posteriormente proceder a dosagem de inibidor de C1 esterase (quantitativo). Se este último for normal, deverá ser feita a dosagem funcional de inibidor de C1. Pacientes com história familiar negativa e início dos sintomas após os 40 anos devem ter o C1q dosado para possibilidade de diagnóstico de angioedema adquirido. No AEH tipo III, as dosagens de C4, C1-INH quantitativo e funcional serão negativas e a possibilidade de mutação no fator XII deverá ser investigada (Bowen et al., 2010).

O diagnóstico diferencial do AEH inclui outros tipos de angioedema, desde o mediado por IgE, por fatores físicos, por medicamentos, o idiopático e o adquirido até edemas produzidos por outras doenças como dermatomiosite, lúpus, linfedema facial, celulite de face, dermatite de contato, traumatismo facial, síndrome de Melkersson-Rosenthal, doença parasitária (filariose, triquinose). Quadros abdominais devem ser diferenciados de apendicite aguda (Molina e Serrano, 2000; Eidelman, 2010). Em quadros laríngeos, o diagnóstico diferencial deve ser feito com tonsilite, abscesso peritonsilar, corpo estranho faríngeo e reação alérgica (Papadopoulou-Alataki, 2010).

3.1.3 Tratamento

Existem três modalidades de tratamento em AEH: profilaxia das crises de angioedema em longo prazo, profilaxia das crises antes de

procedimentos diagnósticos ou terapêuticos e tratamento dos ataques agudos (Molina e Serrano, 2000; Lipsker e Hauptmann, 2000).

Vários fatores devem ser considerados quando se quer avaliar a necessidade de iniciar medicação profilática para diminuir a frequência ou o número dos ataques; tais como tipo do ataque, rapidez de progressão do edema, facilidade ou não de acesso às unidades de saúde de emergência, número de visitas a essas unidades num determinado período de tempo, hospitalização e intubação por causa do AEH (Craig et al., 2009). Os andrógenos atenuados (AA) são corticosteróides anabólicos que demonstraram diminuição de mais de 80% dos ataques em 97% dos pacientes (Levy et al., 2010). Os AA agem por aumento da síntese de C1-INH hepática. São representantes deste grupo a oxandrolona, o stanozolol e o danazol, sendo este último o mais utilizado e por mais longo tempo - mais de 30 anos de uso - nesta indicação. É preconizada uma dose inicial maior, dose de indução, de 400 a 600mg/dia com posterior redução em várias semanas até chegar a dose mínima efetiva. São efeitos adversos do danazol: virilização, ganho de peso, irregularidades menstruais, mialgia, fadiga, cefaléia, cistite hemorrágica, hipertensão arterial, colestase, necrose hepática, adenoma e carcinoma hepatocelular (Craig et al., 2010). AA são contra-indicados na gravidez, na lactação, no câncer de próstata e em crianças (Moschione-Castro et al., 1998). No uso continuado desta medicação, avaliação periódica de função hepática e de risco cardiovascular deverá ser realizada (Chagas et al., 2004).

Os antifibrinolíticos são representados pelo ácido épsilon-aminocapróico e pelo ácido tranexâmico. Eles agem inibindo a fibrinólise mediada por plasmina, prevenindo a liberação de peptídeos vasoativos, diminuindo a inflamação nos tecidos. Craig et al. (2010) consideram-nos efetivos apenas em 30% dos pacientes quanto à prevenção do número e intensidade dos ataques de AEH. São efeitos colaterais dos antifibrinolíticos: hipotensão, arritmias cardíacas, rabdomiólise, geração de trombos com risco aumentado de embolia. Os antifibrinolíticos são considerados drogas de primeira linha no tratamento profilático de crianças (Nzeako et al., 2001; Farkas, 2010).

O concentrado de inibidor de C1 esterase pasteurizado tem sido utilizado na Europa por mais de 25 anos, com bom perfil de segurança, podendo ser utilizado na profilaxia dos ataques em longo prazo, na profilaxia dos ataques provocados por procedimentos médicos e odontológicos e no tratamento dos ataques agudos. É utilizado em infusão em doses de 500 a 1500 UI EV (Nagy et al., 2010; Morgan, 2010). Novas formulações de concentrado de inibidor de C1, submetida à nanofiltração ou com tecnologia recombinante estão sendo desenvolvidas para diminuir o risco de transmissão viral. Um ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, mostrou que 69% dos ataques agudos tratados com o concentrado de inibidor de C1 responderam com 30 minutos de infusão e 95% dos ataques responderam com 4 horas (Waytes et al., 1996). Na profilaxia dos ataques antes de procedimentos também pode ser feito um aumento na dose da

medicação utilizada anteriormente pelo paciente para profilaxia em longo prazo.

Novas drogas foram desenvolvidas com indicação para uso nos ataques agudos. O inibidor de calicreína plasmática Dx-88 (Ecallantide) foi aprovado pelo FDA em 2009, porém por possuir risco potencial de anafilaxia, deve ser administrado apenas em centro de saúde e por profissional capaz de tratar anafilaxia. O Icatibanto, proteína sintética que bloqueia o receptor B2 de bradicinina, está sendo utilizado para o controle das crises de edema com injeção subcutânea e alívio dos sintomas em 2 horas. Alguns pacientes apresentam recorrência dos ataques, sendo necessário nova aplicação. Este último foi aprovado na União Européia em 2008 (Levy et al., 2010).

3.2 CONSIDERAÇÕES SOBRE QUALIDADE DE VIDA

3.2.1 Qualidade de vida, conceito, mensuração e importância

Uma das primeiras referências que evoca a definição de qualidade de vida (QV) aparece no Nichomachean Ethics (Aristóteles 384-322 a C) onde o **conceito** de “bem viver” se confunde com o de “estar feliz” (Fayers e Machin, 2007).

O emprego do termo QV foi feito pela primeira vez em 1964 por Lyndon Johnson, presidente dos Estados Unidos naquela época, declarando que os objetivos não são medidos através do balanço dos bancos e sim através da qualidade de vida proporcionada às pessoas (Fleck et al., 1999).

O desenvolvimento tecnológico e a melhora das condições de vida no planeta a partir da Segunda Guerra Mundial trouxeram aumento na expectativa de vida das pessoas; doenças antes incuráveis e que levavam à morte passaram a ser controladas. Neste panorama surge Qualidade de Vida como uma medida de desfecho em saúde. Segundo Fleck et al. (2008), seis vertentes contribuíram para o desenvolvimento do conceito: a) estudos epidemiológicos sobre a felicidade e o bem-estar; b) a crescente busca de indicadores de riqueza e desenvolvimento (p. ex., Índice de Mortalidade Infantil, renda per capita, Produto Interno Bruto, Índice de Desenvolvimento Humano); c) a insuficiência das medidas objetivas de desfecho em saúde, baseadas apenas na avaliação clínica e exames laboratoriais; d) o desenvolvimento da pesquisa dos aspectos positivos da vida humana; e) a preocupação com o grau de satisfação do cliente; f) o movimento de humanização da medicina, com o sucesso das intervenções dependendo da relação médico-paciente.

Foi importante a mudança de paradigma no conceito de saúde feito pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1948 como “um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não meramente, a ausência de doença”. Cinquenta anos após, a mesma OMS define qualidade de vida (QV) como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da

cultura e sistema de valores nos quais vive e em relação a seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”.

Um outro conceito de QV bastante utilizado é o de Calman (1984) como a diferença entre o que é desejado e o que é alcançável na vida do indivíduo, sendo considerado na sua totalidade, isto é, corpo, mente e espírito.

Qualidade de vida tornou-se palavra-chave no Medical Subject Headings, MEDLINE Computer Search Systems da National Library of Medicine dos Estados Unidos a partir de 1977 (Dantas et al., 2003).

A noção de QV é relativa, individual e pode variar no tempo, dependendo de circunstâncias externas. Os fatores que costumam influenciar os conceitos de QV são contexto histórico, valores culturais e estratificação social (Minayo et al., 2000).

Qualidade de vida, numa abordagem ampla, perpassa pelas esferas econômicas e sociais de uma população. Há necessidades de satisfação das necessidades mais elementares da vida humana, tais como alimentação, habitação, acesso a água potável, trabalho, educação, saúde e lazer para se obter QV e eliminar fatores tais como desemprego, exclusão social e violência que negam a QV. Valores não materiais tais como a liberdade, solidariedade, amor, também fazem parte deste construto (Minayo et al., 2000).

Um grupo de especialistas da OMS definiu como aspectos fundamentais referentes à QV: a subjetividade, a multidimensionalidade (no

mínimo as dimensões física, social e psicológica), a presença de dimensões positivas e negativas e a mutabilidade (Kluthcovsky e Takayanagui, 2006).

O termo qualidade de vida é muito mais abrangente do que o estado de saúde. Portanto, segundo Patrick e Erickson (1993) fazem parte da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS): sintomas, estado funcional, percepções e oportunidade. O estado funcional engloba as funções físicas, psicológicas e sociais.

A **mensuração** da QVRS é feita através de instrumentos ou questionários especialmente construídos com esta finalidade. Segundo Auquier et al. (1997) apud Minayo et al.(2000), existem três correntes orientadoras da confecção destes instrumentos: funcionalismo, caracterizado pelos indicadores de capacidade de execução de atividades; a teoria do bem-estar, relacionada com as reações subjetivas das experiências de vida e a teoria da utilidade ou preferência, proveniente da área da economia de saúde, de onde se originou o termo QUALY (quality-adjusted life years) que combina uma estimativa de duração com qualidade de vida.

Novos **instrumentos** podem ser desenvolvidos ou outros, já existentes, a maioria vinda dos países de língua inglesa, devem sofrer um processo de tradução e adaptação transcultural (Guillemin et al., 1993). Existem quatro perspectivas que regem o processo de adaptação transcultural: a **ingênua**, tradução simples e direta do instrumento original; a **relativista** que não considera a possibilidade de equivalência entre instrumentos adaptados; a **absolutista** que assume que a cultura não interfere nos construtos a serem medidos e a **universalista** que considera a

possibilidade de se estabelecer a equivalência transcultural através de metodologia própria (Herdman et al., 1998; Reichnheim e Moraes, 2007).

É aceito que a adaptação transcultural de um questionário auto-administrado necessita de um método único para alcançar equivalência entre a fonte original e as versões-alvo do questionário. Este método é subdividido em várias etapas que se sucedem de tradução, síntese, retro-tradução, revisão pelo comitê de *experts* e pré-teste (Beaton et al., 2000; Ruperto et al., 2001).

A medida da QVRS tem várias utilidades: avaliação ou comparação de efeitos de intervenções clínicas ou tratamentos específicos, determinação de diferenças na qualidade de vida entre grupos, avaliação de fatores prognósticos, investigação de efeitos colaterais, identificação de problemas que possam indicar intervenções médicas, orientação da alocação de recursos, subsidiar a tomada de decisões em políticas públicas (Bradlyn et al., 1996), identificação de indivíduos com dificuldades particulares que necessitam atendimento específico e complexo (Eiser, 1997; Boer et al., 1998).

3.2.2 Tipos e propriedades do instrumento de QVRS

Um dos primeiros instrumentos que surgiu para avaliar pacientes foi o “Karnofsky Performance Scale” utilizado na Oncologia na década de 40

(Yates et al., 1980). Posteriormente, um grande número de questionários foi desenvolvido com conteúdos e objetivos diferentes.

Os instrumentos **genéricos** abordam pessoas saudáveis ou doentes, tentando englobar todos os aspectos importantes relacionados à saúde, permitindo a comparação de indivíduos sadios com enfermos ou a comparação entre portadores da mesma doença vivendo em diferentes ambientes culturais. Os instrumentos genéricos não são capazes de detectar aspectos particulares da QV de uma determinada doença (Dantas et al., 2003).

O grupo de qualidade de vida da OMS desenvolveu dois instrumentos genéricos de medida de QVRS: o WHOQOL-100 e o WHOQOL-Bref. O primeiro contém 100 questões e avalia seis domínios: físico, psicológico, de independência, relações sociais, meio ambiente e espiritualidade/ crenças pessoais. O segundo, contém 26 questões e cobre quatro domínios: físico, psicológico, relações pessoais e meio ambiente. A validação para o português foi feita por Fleck et al., em 1999 (Masson et al., 2010).

O Nottingham Health Profile (NHP) é um instrumento genérico de avaliação de qualidade de vida, muito utilizado em idosos e que engloba seis domínios (nível de energia, dor, reações emocionais, sono, interação social e habilidades físicas) com 38 itens (Alves, 2011).

O Sickness Impact Profile (SIP) consiste em 136 itens que cobrem doze áreas de disfunção. Os itens descrevem atividades do dia a dia e

ênfatisa o impacto da saúde sobre as atividades e comportamento, incluindo o funcionamento social (Fayers e Machin, 2007).

O EuroQoL (ED-5D) é um instrumento genérico que ênfatisa a simplicidade e aspectos internacionais. Enseja cinco domínios: mobilidade, cuidados próprios, atividade habitual, dor/desconforto e ansiedade/depressão (Alves, 2011).

O SF-36 (*Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey*) é um instrumento genérico de avaliação de QV, multidimensional, cobrindo oito domínios: capacidade funcional (10 itens), limitação por aspectos físicos (4 itens), dor (2 itens), estado geral da saúde (5 itens), vitalidade (4 itens), aspectos sociais (2 itens), limitação por aspectos emocionais (3 itens) e saúde mental (5 itens). A avaliação de cada domínio do SF-36 é feita pelo método de pontos somados (método de Likert) , com valores que variam de 0 a 100 pontos; sendo zero para o pior estado de saúde e 100 para o melhor estado de saúde. Este questionário foi desenvolvido por Ware et al., em 1993. A maioria das perguntas refere-se às últimas quatro semanas. É, atualmente, um dos mais utilizados internacionalmente. Ciconelli et al. (1999), através de estudo feito em portadores de artrite reumatóide, procedeu a tradução, adaptação e validação para uso no Brasil. Estudos têm sido realizados em população saudável com a finalidade de se dispor de dados normativos quanto a sexo, idade e nível social para que sirvam de comparação para populações doentes da mesma região (Blake et al., 2000). A versão 2.0 do SF-36 inclui melhora em algumas instruções e perguntas para torná-las menos

ambíguas, possibilidade de melhor comparação com as traduções usadas nos Estados Unidos e países desenvolvidos, cinco níveis de resposta no lugar de escolhas dicotômicas para sete itens nas duas escalas e sumários de componente físico e mental (Jenkinson et al., 1998).

Instrumentos específicos são aqueles destinados a serem usados numa determinada doença ou grupo de doenças, enfatizando os sintomas, incapacidades e limitações (Aguiar et al., 2008).

Alguns autores têm sugerido o uso da complementariedade obtida com a associação de instrumentos genéricos e específicos (Wood-Dauphinee, 1999; Bonomi et al., 2000; Almeida APUE, 2009).

As medidas em saúde têm que satisfazer propriedades básicas para serem clinicamente úteis. Estas propriedades são validade, repetibilidade, confiabilidade, sensibilidade e responsividade (Fayers e Machin, 2007). A **validação** de um instrumento é o processo para se determinar se existem evidências para se acreditar que o instrumento mede aquilo que se propõe a medir, sendo subdividida em validade de critério, validade de conteúdo e validade de construto.

A **validade** de critério compara a medida obtida com outras medidas (validade concorrente) ou pode prever condição de saúde futura (preditiva). A validade de conteúdo verifica se o método de aferição utilizado inclui todas as dimensões do construto envolvido no estudo. A validade de construto mede o grau de confiança que depositamos no instrumento, ou seja, se este está medindo o que fora proposto.

A **confiabilidade** de um instrumento é medida através da avaliação da estabilidade e consistência interna que podem ser avaliadas respectivamente pelo teste-reteste e pelo coeficiente de alfa de Cronbach. Este último reflete a homogeneidade dos itens da escala, sendo os valores iguais ou superiores a 0,7 considerados aceitáveis.

A **responsividade** de um instrumento demonstra a habilidade do mesmo em registrar mudanças quando o tratamento ou a doença progride.

A **sensibilidade** é a habilidade de se detectarem diferenças entre grupos.

3.2.3 Qualidade de vida em Dermatologia

As medidas de qualidade de vida podem ser usadas entre dermatoses diferentes para acessar o grau de deficiência de pacientes com dermatoses contra aqueles com outras doenças (Tulloch, 2003). Diferentes tipos de questionários são utilizados isoladamente ou em várias combinações; genérico, específico-dermatológico ou questionário doença específico. Os questionários dermatológico-específicos são usados para avaliar o impacto na QV em condições de pele diferentes e o questionário doença específico foca num problema de pele particular, p. ex., psoríase ou acne (Skoet et al., 2003).

Não há consenso em relação a quais instrumentos de QVRS devam ser preferidos em Dermatologia. O SF-36 tem sido muito utilizado com

objetivos variados, inclusive em estudos de validação de instrumentos dermatológico-específicos tais como o *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) e o *Skindex-29* (Chren et al., 1997; Lewis e Finlay, 2004). O “Sickness Impact Profile” (SIP) funciona melhor em grupos de pacientes com incapacidade moderada a alta associada com mobilidade prejudicada como em pacientes com artrite psoriática (Both et al., 2007). O Nottingham Health Profile (NHP) tem sido utilizado em estudos de validação em pacientes com eczema e psoríase (Badia et al., 1999). O WHOQOL-100 foi extensamente investigado em pacientes com psoríase por Skevington et al. (2006) e a forma abreviada do WHOQOL-100, o WHOQOL-BREF foi utilizada em pacientes com sarcoidose cutânea (Guryleva, 2003 apud Both et al., 2007).

O *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) foi o primeiro instrumento dermatológico-específico para avaliar QV relacionada a pele. A versão texto original para adultos foi introduzida em 1992 (Finlay e Khan, 1994; Finlay et al., 2003). Em 1995 foi desenvolvida a versão para crianças, o *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI). O DLQI é composto por dez perguntas que englobam seis domínios: sintomas, atividades diárias, lazer, trabalho/escola, relacionamentos pessoais e tratamento. O resultado varia de 0 a 30 e quanto maior o escore, maior o comprometimento da QV. Tem sido amplamente utilizado para várias doenças dermatológicas, tais como úlceras de perna, psoríase, pênfigo, urticária, vitiligo, dermatite atópica, alopecia, ictiose, hidradenite e outras. Estudos sugerem que o DLQI pode carecer de validade conceitual em pacientes com problemas dermatológicos leves ou naquelas doenças cutâneas que afetam primariamente a saúde

mental como vitiligo e alopecia (Both et al., 2007). A tradução, adaptação cultural e validação no Brasil foi feita por Ferraz em 2001, num estudo com pacientes portadores de lúpus eritematoso.

O *Skindex-29* é um instrumento americano para medir QV em Dermatologia, apresentando 29 perguntas distribuídas em três domínios: sintomas, função física e emocional. O *Skindex-29* e as versões reduzidas, *Skindex-16* e *Skindex-17*, têm sido utilizados em várias afecções dermatológicas (Jones-Caballero et al., 2000; Both et al., 2007).

O *Dermatology Quality of Life Scales* (DQOLS) contém 17 itens no domínio psicosocial, 12 itens físicos e 12 itens em sintomas. Os escores variam de 0 a 100. O DQOLS tem sido pouco utilizado nos estudos publicados (Both et al., 2007).

O *Dermatology-Specific Quality of Life* (DSQL) contém 43 perguntas e incluem duas escalas de SF-36 com nove perguntas cada, englobando as dimensões física, emocional e social. Foi utilizada em dermatite de contato e acne (Halioua et al., 2000).

Instrumentos doença específicos têm sido utilizados para várias afecções dermatológicas, tais como o Psoriasis Disability Index (PDI), o Psoriasis Life Stress Inventory (PLSI), o Atopic Dermatitis Disability Index (ADDI), o Eczema Disability Index (EDI), o Acne Disability Index (ADI), o Cardiff Acne Disability Index (CADI) e o Assessments of the Psychological and Social Effects of Acne (APSEA). Muitos estão em fase de desenvolvimento.

Até abril de 2009 não existia nenhum instrumento doença específico para angioedema hereditário (Bygum et al., 2009). Pouco tempo depois, foi publicado um estudo por Vernon et al. (2009) com validação de questionário doença específico para AEH, consistindo de uma escala de gravidade de doença, o “Mean Sympton Complex Severity” (MSCS) associada ao “Treatment Outcome Score” (TOS) para quantificar melhora na qualidade de vida, após uso de medicação para crises.

Com base na falta de questionários de qualidade de vida em angioedema hereditário e considerando-se o desenvolvimento de um questionário multicêntrico, propôs-se a observar a aplicação do questionário SF-36 em pacientes adultos.

4 Métodos

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi desenvolvido em conformidade com as normas éticas para pesquisa envolvendo seres humanos em vigor no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), após análise e parecer favorável da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, protocolo de pesquisa número 0878/09 (Anexo A), de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde sobre o assunto.

A anuência em participar da pesquisa foi feita por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos participantes (Anexo B). Os pacientes eram informados que a participação era voluntária, sendo garantido o direito de retirada e reforçados quanto ao caráter sigiloso das informações prestadas, sendo as mesmas utilizadas apenas para a presente pesquisa.

4.2 CASUÍSTICA

Houve a participação de 35 pacientes com diagnóstico de angioedema hereditário, sendo 25 do sexo feminino e 10 do sexo masculino. Dezesesseis pacientes eram provenientes de São Paulo (45,71%), quatro de Salvador (11,43%), quatro do Rio de Janeiro (11,43%) e onze de São José do Rio Preto (31,43%).

Os critérios de inclusão foram pacientes com HAE com confirmação clínica e/ou laboratorial da doença; pacientes acima de 15 anos e pacientes que assinaram o termo de consentimento informado. Os pacientes foram incluídos independentemente da gravidade ou presença de sintomatologia.

Critérios de exclusão: pacientes com idade inferior a 15 anos, pacientes sem confirmação laboratorial da deficiência do inibidor de C1 esterase e pacientes não alfabetizados.

4.3 MÉTODOS

4.3.1 Aplicação dos Questionários

Os questionários foram respondidos no período compreendido entre setembro de 2009 e abril de 2010. Foram entregues dois questionários aos

pacientes, o primeiro denominado Questionário Clínico (QC) com perguntas pessoais de identificação, tais como sexo, idade, estado civil, escolaridade e nível socioeconômico e com perguntas sobre o seguimento clínico (tratamento) e histórico de crises de angioedema nos últimos seis meses (Anexo C). O segundo, o SF-36 (Anexo D), também auto-administrado, contendo 36 questões, composto por oito domínios agrupados em dois componentes: físico e mental (Ware e Gandek, IQOLA Project Group, 1994; Ware, 2004). Fazem parte do Componente Sumário Físico os seguintes domínios : capacidade funcional (10 itens), estado geral de saúde (5 itens), dor (2 itens) e aspectos físicos (4 itens). Fazem parte do Componente Sumário Mental os domínios: saúde mental (5 itens), vitalidade (4 itens), aspectos sociais (2 itens) e aspectos emocionais (3 itens). Há ainda uma questão que compara as condições de saúde atual com a do ano anterior. Uma única pesquisadora aplicou os questionários aos pacientes das diferentes localidades, permanecendo à disposição para esclarecimento de quaisquer dúvidas referentes à compreensão das perguntas durante o preenchimento.

4.3.2 Escore de gravidade clínica do angioedema hereditário

Com base nas informações obtidas no questionário clínico aplicado e no escore de severidade de Agostoni & Cicardi, foi feita a classificação dos pacientes segundo a gravidade da doença. Foram utilizados seis critérios

(Anexo E). Os critérios um (efeitos adversos da terapia em longo prazo – pergunta n. 22 do QC), três (absenteísmo induzido pela doença – perguntas n.20 e n.21 do QC) e seis (busca de tratamento em hospital/ intubação ou internação em UTI – perguntas n.15 e n. 18 do QC) eram pontuadas de 0 a 5. O critério dois (número de ataques de angioedema – pergunta n. 14) era pontuado de 0 a 7. O critério quatro (depressão e ansiedade – pergunta n. 23 do QC) era pontuado de 0 a 2 e o critério cinco (tratamento específico – pergunta n. 13) era pontuado de 0 a 4. Assim, o escore poderia variar de 0 (paciente assintomático e sem medicação) a 28 pontos.

4.3.3 Estudo Estatístico

As informações obtidas foram colocadas em base de dados para análise estatística, tendo sido utilizados os programas Microsoft Excel 2007, SPSS 17 e Statistica 7.0.

O nível de significância considerado neste estudo foi de $p < 0,05$.

A avaliação da confiabilidade interna do questionário SF-36 foi testada através do valor de alfa de Cronbach, que varia de 0 a 1: o valor zero indica falta de correlação entre os itens e o valor 1 indica uma correlação perfeita entre os itens. Valores de alfa de Cronbach iguais ou superiores a 0,7 são considerados aceitáveis (Chwalow, 1995).

5 Resultados

5.1 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES COM ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO

Foram avaliados 35 pacientes procedentes de São Paulo (16), Salvador (4), Rio de Janeiro (4) e São José do Rio Preto (11). A distribuição dos pacientes quanto ao sexo foi de 10 do sexo masculino (28,6%) e 25 do sexo feminino (71,4%). Quanto ao local de residência, 85,7% deles habitam na área urbana. Todos possuem algum nível de escolaridade, variando de ensino fundamental a ensino superior, com predomínio de ensino médio (42,9%). O nível sócio-econômico prevalente foi o médio-baixo (57,1%) e o estado civil era casado em 42,9% dos pacientes (Tabela 1).

Tabela 1 - Características sócio-demográficas de pacientes com angioedema hereditário

	n	frequência	%	p
Sexo	35			
Fem		25	71,4	0,011*
Masc		10	28,6	
Local de residência	33			
Rural		1	2,9	<0,011*
Semiurbana		2	5,7	
Urbana		30	85,7	
Nível de educação	35			
Ensino fundamental		11	31,4	0,449
Ensino médio		15	42,9	
Ensino superior		9	25,7	
Nível Sócio-econômico	35			
Baixo		6	17,1	<0,001*
Médio-baixo		20	57,1	
Médio-alto		8	22,9	
Alto		1	2,9	
Estado civil	35			
Solteiro		13	37,1	0,003*
Casado		15	42,9	
Viúvo		1	2,9	
Separado/Divorciado		6	17,1	

*Significante para $\alpha=0,05$, teste quiquadrado de independência.

Em relação à idade, a média de idade dos pacientes foi de 40,7 anos (DP 16,64) com idade mínima de 15 anos e a máxima de 81 anos (Figura 3).

Figura 3 - Distribuição dos portadores de angioedema hereditário quanto à idade

Na Figura 4, observa-se a idade de início dos sintomas de angioedema hereditário, com média de 12,2 anos (DP 13,16). Na Figura 5, verifica-se que a idade de diagnóstico da doença aconteceu em média aos 32,8 anos (DP de 18,84).

Figura 4 - Distribuição dos pacientes de angioedema hereditário em relação à idade de início dos sintomas

Figura 5 - Distribuição dos pacientes de angioedema hereditário quanto à idade de diagnóstico da doença

Vinte e quatro pacientes (24/34) possuem história familiar de angioedema hereditário, sendo que 13 (38,2%) deles referiam mortes por asfixia em membros da família.

Seis, de 23 pacientes, têm um filho (17,6%); 9 pacientes têm 2 filhos (26,5%); 5 pacientes têm 3 filhos (14,7%) ; 2 pacientes têm 4 filhos (5,9%) e um paciente tem 6 filhos (2,9%). Dos filhos biológicos, 14 apresentam sintomas de angioedema hereditário e 4 não apresentam.

Os fatores desencadeantes das crises de angioedema foram: estresse emocional (24/34), trauma (25/34), infecções (14/34) e ciclo menstrual (6/34). Ainda havia referência a depressão, poeira, alimento e medicamento como desencadeantes.

O Quadro 1 mostra a distribuição da frequência de ataques de angioedema nos últimos seis meses. Pacientes podem apresentar ataques em mais de uma localização ao mesmo tempo. Quinze (15/34) não apresentaram sintomas nos últimos seis meses.

Quadro 1 – Distribuição dos pacientes de AEH quanto à localização e frequência dos ataques

Sintomas de risco	Frequência	n	%
Dor abdominal	>20	3	8,8
	6-10	5	14,7
	1-5	9	26,5
Edema facial	1-5	6	17,6
Edema laríngeo	1-5	7	20,6
	6-10	2	5,9
Visitas à urgência	20	2	5,9
	25	2	2,9

Vinte e cinco pacientes (25/34; 73,5%) fazem tratamento de profilaxia em longo prazo: 23 com andrógenos (danazol para 19 e oxandrolona para 4); 2/34 com antifibrinolíticos (1 com ácido épsilon aminocapróico e 1 com ácido tranexâmico).

5.2 DESCRIÇÃO E AVALIAÇÃO DO ESCORE DE GRAVIDADE DO ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO

O escore de gravidade de AEH utilizado foi o resultado da soma de seis critérios baseados no histórico de ataques, tratamentos atuais em longo prazo, absenteísmos no trabalho ou escola devido ao angioedema, efeitos adversos do tratamento atual, presença de depressão e busca de tratamento em hospitais de emergência (anexo E). O tempo de referência foi dos últimos seis meses que antecederam ao preenchimento do questionário clínico.

Por regressão linear múltipla foi calculado o impacto relativo de cada critério para o índice final. O critério dois (número de ataques nos últimos seis meses) teve maior impacto (0,37), seguido dos critérios três (absenteísmo induzido pela doença; 0,29) e seis (tratamento em hospitais de emergência; 0,24), sendo os demais de menor impacto. Nenhum critério teve impacto menor que 10% ou maior que 40%, significando que cada critério interferiu significativamente no escore final. Utilizando-se parâmetros individuais, a gravidade do angioedema hereditário foi avaliada por critérios independentes, quando analisado pela correlação de Spearman (Anexo F).

Os resultados do escore de gravidade da doença foram assim quantificados: de 0 a 7, doença bem controlada (grupo A), de 8 a 14 (grupo B), descontrolo leve da doença, de 15 a 21 (grupo C), descontrolo moderado e de 22 a 28 (grupo D), descontrolo grave. Neste estudo, não houve

pacientes que se enquadrassem no grupo de descontrolo grave da doença (Figura 6).

Figura 6 - Distribuição dos pacientes de AEH quanto à gravidade de doença

5.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES COM ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO PELO SF-36

Verifica-se, na Figura 7, a distribuição dos pacientes quanto a média dos escores dos domínios do SF-36: 90,4% dos pacientes atingiram um escore médio abaixo de 70 e 9,6% apresentaram escores iguais ou maiores que 70 ($P < 0,001$).

Figura 7 - Distribuição das médias dos escores dos domínios nas faixas menor que 70 e igual ou maior que 70 (qui-quadrado de Pearson, $p < 0,001$)

Na Figura 8, demonstra-se a distribuição do SF-36 médio nos sexos feminino e masculino. Não houve diferença estatisticamente significativa nos escores do SF-36 médio quanto ao sexo ($p=0,31$).

Figura 8 - Distribuição do SF-36 médio em relação ao sexo

Não houve relação entre o SF-36 médio e idade, SF-36 médio e nível de escolaridade e SF-36 médio e tempo de doença, como demonstrado nas figuras de números 9, 10 e 11, respectivamente.

Figura 9 - Distribuição do SF-36 médio em relação à idade dos pacientes com AEH ($p= 0,43$)

Figura 10 - Distribuição do SF-36 médio e nível de escolaridade dos pacientes com AEH

Figura 11 - Distribuição do SF-36 médio em relação ao tempo de doença dos pacientes com AEH

Independentemente da gravidade da doença não houve correlação entre o SF-36 médio e o escore de gravidade clínica do AEH (Figura 12).

Figura 12 - Distribuição dos escores de qualidade de vida pelo SF-36 médio e gravidade do angioedema hereditário

Em relação à avaliação da qualidade de vida pelo questionário genérico (SF-36), os escores obtidos dos oito domínios variaram entre 51,03 e 75,95; sendo a vitalidade o domínio mais comprometido nestes pacientes, seguidos por aspectos sociais e dor.

A confiabilidade interna do instrumento pôde ser demonstrada pelo coeficiente de alfa de Cronbach que se manteve acima de 0,7 em sete dos oito domínios (Tabela 2).

Tabela 2 - Análise descritiva dos domínios do SF-36 e alfa de Cronbach, em pacientes com angioedema hereditário

	N	mínimo	máximo	média	mediana	desvio padrão	alfa Cronbach
CapacidadeFuncional	35	15,00	100,00	75,57	85,00	22,61	0,90
Limitação aspectos físicos	35	0,00	80,00	60,57	70,00	22,02	0,94
Dor	35	0,00	100,00	58,10	52,00	30,15	0,90
Estado geral saúde	34	20,00	90,00	59,26	40,00	18,71	0,84
Vitalidade	34	15,00	65,00	51,03	60,00	12,42	0,78
Aspectos sociais	35	25,00	87,50	54,29	50,00	13,87	0,66
Limitação asp. emocionais	35	0,00	100,00	75,95	83,30	25,14	0,90
Saúde mental	34	25,00	91,67	65,20	64,58	16,85	0,86

6 Discussão

O angioedema hereditário (AEH) caracteriza-se por edema recorrente não pruriginoso que ocorre tipicamente na face, extremidades e genitália e dura de dois a cinco dias. A dor abdominal recorrente é relatada em 70% a 80% dos pacientes como consequência do edema da parede intestinal. Pode ocasionar complicações graves como edema de laringe e morte por asfixia (Agostoni et al., 2004). O AEH pode mimetizar outras condições clínicas ocasionando na maioria das vezes um diagnóstico tardio da doença. Não responde a terapia com anti-histamínicos sugerindo que a histamina não esteja envolvida na sua indução.

O AEH tem um impacto pessoal e econômico nos pacientes devido a sua cronicidade e à natureza imprevisível das crises. A doença tem uma morbi-mortalidade significativa afetando a qualidade de vida dos pacientes. O risco de cirurgias ou tratamento desnecessários, especialmente em casos não diagnosticados, é grande. Aproximadamente 1/3 dos pacientes com crises abdominais sofrem cirurgias sem indicação (Agostoni et al., 2004). Ainda, é comum a falta ao trabalho ou escola ou mesmo a atividades de lazer. Afeta a carreira profissional de pacientes impedidos de assumir certas atividades e pode resultar em problemas emocionais tais como a depressão. O AEH traz uma série de desafios ao clínico, pois, além das características imprevisíveis da doença, a falta de acesso a tratamentos para os ataques é responsável por todas estas questões. O acesso a novas formas de terapia certamente repercutirá sobre estes aspectos apresentados.

Diante do que foi exposto sucintamente acima, faz-se necessário avaliar o comprometimento da qualidade de vida destes pacientes. Para tanto há vários instrumentos, ou seja, questionários genéricos que avaliam dados obtidos da rotina e seguimento dos pacientes e permitem estabelecer sua qualidade de vida. Entretanto, há algumas especificidades não respondidas por estes instrumentos. Para tanto, estabelecem-se questionários que permitam determinar pontos relevantes de cada doença. O presente projeto faz parte de um estudo multicêntrico para construir um questionário que reflita a repercussão do angioedema hereditário na vida do indivíduo.

Considerando-se que foi preenchido por cada paciente um questionário com a sua caracterização clínica, estes dados foram apresentados. Na casuística considerada, houve predominância do sexo feminino (71,4%). Na literatura, a distribuição do AEH acontece igualmente entre os sexos, embora a gravidade da doença seja maior no sexo feminino (Craig et al., 2009; Valle et al., 2010).

A idade de início dos sintomas no presente estudo foi de aproximadamente 12 anos, idade bastante aproximada do início relatado por Farkas et al. (2010) de 5 a 11 anos, com idade média de 6,6 anos. Outros autores referiram o início da doença aos 11,2 anos (Bork et al., 2006), aos 9,5 anos (Bygum et al., 2009) e 4,4 anos (Martinez-Saguer et al., 2009).

O tempo decorrido entre o início dos sintomas e a realização do diagnóstico foi considerado de 9 anos por Craig et al. (2009). Nos pacientes deste estudo o tempo médio foi de 20 anos, variando de 0 até 78 anos.

A avaliação da QVRS é atualmente uma importante variável de desfecho em pesquisa dermatológica, tem sido usada para descrever o bem estar físico, psicológico e social de um indivíduo e avaliar o peso da doença na vida diária. Os pacientes têm um grande desejo de participar ativamente nas decisões que envolvem o tratamento e querem que as expectativas e preocupações deles em relação à doença, sejam levadas em consideração (Halioua et al., 2000).

O SF-36 é o instrumento genérico mais utilizado internacionalmente e é considerado o melhor questionário validado na atualidade. Ele tem sido usado para suplementar vários questionários dermatológico-específicos. No entanto, a falta de itens doença-específicos e o poder discriminativo reduzido levam ao aparecimento de efeitos solo e teto (escores com respostas mínimas e máximas) em algumas populações, diminuindo a responsividade do instrumento (Skoet et al., 2003).

Uma investigação feita de QV em aposentados, com o SF-36, mostrou que houve aumento da qualidade de vida com o aumento da idade, permanecendo inalterado os escores de QV em relação à diferenças quanto a escolaridade e nível socioeconômico (Carr et al., 2001). Um estudo de base populacional conduzido em Shangai, China, utilizando-se o SF-36 demonstrou que a qualidade de vida (QoL) foi maior nos homens, aumentou com melhor nível socioeconômico e de escolaridade e diminuiu com o aumento da idade (Wang et al., 2008). Um estudo de QVRS em pacientes com psoríase e dermatite atópica medida pelo SF-36, DLQI e uma medida subjetiva de atividade de doença não demonstrou diferença entre os gêneros

(Lundberg et al., 2000) enquanto outro estudo mostrou menor qualidade de vida em mulheres psoriáticas (McKenna e Stern, 1997). Neste estudo, não houve diferença na qualidade de vida em relação a gênero, idade, escolaridade e nível socioeconômico.

As médias dos domínios da qualidade de vida geral variam de um estudo para outro em pacientes dermatológicos. No SF-36, o domínio vitalidade informa o quanto a doença interfere no vigor, energia e estado de ânimo dos pacientes, o domínio aspectos sociais reflete a influência da condição de saúde nas atividades sociais do paciente e domínio dor informa sobre o nível de dor e o impacto que ela representa no desempenho das atividades diárias ou profissionais. Os domínios mais severamente afetados no neste estudo foram a vitalidade, os aspectos sociais e a dor.

Foi realizado um estudo relacionando QV e localização da lesão em pacientes dermatológicos, utilizando-se o SF-36 e o DLQI. Independente da localização da lesão, o domínio social foi o mais comprometido (48,41), o domínio vitalidade foi o menos prejudicado (93,23), corroborando o fato de que algumas dermatoses não influenciam no vigor dos pacientes e que a discriminação e o estigma da doença dermatológica tem um impacto social importante (Ludwig et al., 2008).

Coghi et al. (2005) conduziu um estudo de QVRS em pacientes adultos com dermatite atópica utilizando o SF-36 e o DLQI. Os domínios social e emocional foram os mais afetados. Segundo Picardi et al. (2000) qualidade de vida em pacientes dermatológicos é forte indicador de comorbidade psiquiátrica.

Num estudo de QV em pacientes com acne utilizando-se o DLQI, a medida de Rosenberg de auto-estima, o General Health Questionnaire (GHQ-28) e o SF-36, foi demonstrado que houve prejuízo nas áreas emocional e social provocado pela acne e estes podem ser detectados nos instrumentos genéricos e que os domínios mais acometidos (SF-36) foram: saúde mental, função social, vitalidade e limitações por problemas emocionais (Mallon et al., 1999).

Em relação a gravidade dos sintomas e a qualidade de vida, os resultados variam de acordo com o instrumento utilizado. Foi feito um estudo em psoríase em que a gravidade clínica foi medida com o “Self-Administered Psoriasis Area and Severity Index” (SAPASI) e a qualidade de vida pelo DLQI. Houve correlação significativa entre as mudanças nos escores de SAPASI e mudanças no DLQI (Mazzotti et al., 2003). Mallon et al. (1998) aplicou o SF-36 em pacientes com acne e não encontrou correlação da QV com o grau de severidade da acne. Alguns estudos mostram associação entre aumento na gravidade do quadro de asma em crianças e diminuição da qualidade de vida e absenteísmo, enquanto outros não mostraram essa associação (Dean et al., 2010).

No estudo destes pacientes com AEH não foi demonstrado relação entre o quadro clínico nos últimos seis meses e a qualidade de vida medida pelo SF-36. Vários fatores podem explicar a falta de correlação. Um deles pode ser o paradoxo da incapacidade (Carr et al., 2001) em que pacientes com disfunções ou problemas de saúde importantes não apresentam, necessariamente, baixos escores nos questionários de avaliação de

qualidade de vida. Um outro fator poderia ser o contexto tempo em que as perguntas foram realizadas, que no SF-36 se refere às últimas quatro semanas e no Questionário Clínico versam sobre os últimos seis meses. Se uma doença é intermitente, uma base de tempo curta pode não ser apropriada. As medidas de QV tem um “ruído” decorrente de respostas imprecisas; a existência de várias perguntas não relevantes a doença de pele, como nos instrumentos genéricos, poderia gerar um ruído que mascara efeitos menores provocados pela doença. Medidas de QV da especialidade ou doença-específicas podem minimizar este problema (Finlay, 1997).

Remor et al., em 2005, desenvolveu um instrumento específico de QV em hemofilia para adultos que preencheu as propriedades psicométricas e foi sensível para distinguir em que áreas a QVRS estavam deterioradas.

Puhan et al., em 2008, utilizou um instrumento genérico (SF-36) e um específico, o Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ). Neste estudo foram encontrados efeitos teto em ambos os questionários, porém em menor quantidade nos escores de SF-36, o que levou o autor a considerar o instrumento específico menos discriminativo e, portanto, menos eficaz na medida da QV. Porém considera-se que instrumentos doença-específicos sejam mais sensíveis na detecção de pequenas mudanças na QVRS relacionado à determinada doença porque investigam área que são relevantes e específicas à enfermidade estudada (Baiardini et al., 2005; Lieberman e Sicherer, 2011).

A forma como o indivíduo percebe e interpreta as situações ao seu redor é influenciada por suas características pessoais e podem ser resultado

do ambiente sócio-cultural onde está inserido. Pacientes de língua xhosa na cidade do Cabo, África, com doenças de pele tiveram um escore de QV medido pelo DLQI superior às daquelas das populações de línguas inglesa e africana. Este efeito não foi explicado pela severidade clínica, gênero ou fatores sócio-econômicos, mas pareceram ser devido a diferenças culturais na experiência de doença de pele e na percepção de incapacidade (Jobanputra e Bachmann, 2000).

Existem poucos trabalhos de QVRS em angioedema hereditário. Bygum et al. (2009) realizou um estudo com sete pacientes medindo a QV com o DLQI e o SF-36 previamente ao tratamento e com 3 e 48 meses de tratamento domiciliar com o inibidor de C1 esterase. Houve melhora significativa de QV nestes pacientes traduzida por um controle maior sobre a doença que apresentavam.

Foram desenvolvidas duas medidas de desfecho, doença-específicas, por Vernon et al. Em 2009: o escore de resultado de tratamento (TOS) e o escore de severidade do complexo de sintomas médio (MSCS), cujas propriedades de medida foram avaliadas num estudo com 73 pacientes. O quadro clínico foi avaliado em sua severidade e a mudança dos sintomas foi quantificada previamente, 4 horas e 24 horas após o uso de ecallantide subcutâneo. Houve melhora significativa da QV após o uso da medicação nas crises.

Um levantamento em pacientes com AEH na web foi feito por Lumry et al. (2010), incluindo 3 instrumentos, o “the 12-Item Short Form” (SF-12), o Hamilton Depression Inventory- Short-Form (HDI-SF) e o Work Productivity

and Activity Impairment – General Health (WPAI-GH) comparando com a população normativa. Foi demonstrado que pacientes com AEH tiveram uma diminuição da QVRS pelo SF-12 comparado com a população saudável, tiveram maior probabilidade de apresentar sintomas depressivos e tiveram o trabalho e a produtividade prejudicados. Os resultados eram estatisticamente significativos.

Sabe-se que a finalidade principal das pesquisas é o benefício dos pacientes, aqueles que sofrem com o problema estudado (Ludwig et al., 2006). A inexistência de cura para a maioria das doenças crônicas tem mostrado que a mensuração da qualidade de vida é imprescindível para a avaliação das estratégias de tratamento e na implementação de programas de saúde (Canini et al., 2004). O desenvolvimento de instrumentos de QVRS ganhou importância tanto em pesquisa clínica como em manejo de doença em Dermatologia (Balkrishnan et al., 2003).

Não se melhora o que não foi medido, em outras palavras, precisamos das medidas de desfecho para podermos encontrar novos horizontes em relação às ações a serem tomadas na melhora do cuidado da saúde de nossos pacientes.

7 Conclusões

1. Os pacientes com angioedema hereditário estudados apresentaram um comprometimento da qualidade de vida medida pelo questionário genérico SF-36 (escores entre 51 e 76).
2. Os domínios avaliados pelo questionário genérico SF-36 que tiveram maior impacto sobre a diminuição da qualidade de vida dos pacientes com angioedema hereditário foram vitalidade, aspectos sociais e dor.
3. O questionário genérico SF-36 é importante na avaliação da qualidade de vida dos pacientes com angioedema hereditário, entretanto, questionário doença-específico poderá qualificar e quantificar melhor em quais áreas o prejuízo da QV desses pacientes está maior, propiciando uma correlação com a gravidade clínica da doença.

ANEXO A - APROVAÇÃO DA PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA PARA ANÁLISE DE PROJETOS DE PESQUISA - CAPPesq

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 02/09/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0878/09**, intitulado: "**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO**" apresentado pelo Departamento de **DERMATOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Anete Sevciovic Grumach**

Pesquisador (a) Executante: **Maria Abadia Consuelo Machado e Silva Gomide**

CAPPesq, 03 de Setembro de 2009

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:
ENDEREÇO: Nº: APTº:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
Dra. Anete Sevciovic Grumach,
Médica do Ambulatório de Imunodeficiências Primárias do HC FMUSP.
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:
ENDEREÇO: Av Dr. Enéas de Carvalho Aguiar Nº: 500...
BAIRRO: Cerqueira Cesar CIDADE: São Paulo
CEP: 05403000 TELEFONE: DDD (11) 30667194 / 30667499

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO
- PESQUISADOR: Dra. Anete Sevciovic Grumach,
CARGO/FUNÇÃO: Médica ambulatório de Imunodef. Primárias INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº:
UNIDADE DO HCFMUSP: Dermatologia / LIM 56...
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA
RISCO MÍNIMO	☒	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐
4. DURAÇÃO DA PESQUISA: dois anos

2

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa avaliar a qualidade de vida dos pacientes portadores de angioedema hereditário..

Você será convidado a responder um questionário padronizado com perguntas a respeito de como a doença afeta o seu dia a dia. As informações serão estritamente confidenciais e só serão utilizadas com a finalidade de medir o quanto a doença que você tem influencia na sua vida. A participação não é obrigatória e a recusa em participar não implicará em prejuízo para o seu tratamento.

No final do estudo, poderemos avaliar o quanto a qualidade de vida dos que participaram do estudo tem sido afetada por esta doença e presumir maneiras de diminuir o impacto desta doença na qualidade de vida.

O principal investigador é o Dra. Anete S. Grumach que pode ser encontrada no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 500. Telefones: 30667194 - 30667499. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - Rua Ovídio Pires de Campos, 225 - 5º andar - tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 - E-mail: cappel@hcfmusp.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.

Você pode pedir informações a respeito da pesquisa diretamente aos pesquisadores.

Não há despesa e nem compensação financeira por participar desta pesquisa.

Os dados serão utilizados apenas para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: "Avaliação da qualidade de vida em pacientes com angioedema hereditário".

Eu discuti com o Dra. Anete S. Grumach sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

ANEXO C -QUESTIONÁRIO CLÍNICO

Desenvolvimento e Validação Inter-Cultural de um questionário Internacional Específico (IHAE-QoL) para a Avaliação da Saúde Relacionada com a Qualidade de Vida de Pacientes Adultos com Angioedema Hereditário devido a deficiência do Inibidor de C1-Esterase (HAE) (DV-IHAE-QoL). **Questionário Internacional de Qualidade de Vida para adultos com Angioedema Hereditário (IHAE_QoL)**, (v.1.1. Setembro, 2008. Versão Brasileira em português).

Cód. Paciente: _____

QUESTIONÁRIO CLÍNICO (CQ v.1.1)

Instruções: Antes de responder as perguntas, por favor, leia cuidadosamente as instruções seguintes:

Gostáramos de saber mais sobre alguns aspectos da sua saúde. As informações dadas serão guardadas de maneira estritamente confidencial. Por favor, responda cada pergunta de acordo com sua experiência pessoal e pergunte a seu médico se tiver dúvida na resposta de qualquer pergunta.

Para evitar repetir os nomes de marca dos medicamentos nas perguntas, se utilizou o nome do grupo farmacológico. Os grupos que vão aparecer no questionário estão listados abaixo, cada um seguido por seus nomes de marca e seus princípios ativos, para uso em seu caso específico.

As perguntas de números 4,6,12,13,14,15,16,17,18,19,22,24 e 25 devem ser checadas pelo médico.

Lugar em que o questionário foi completado: ☐ Casa ☐ Centro de saúde ☐ Outro: _____

Informações adicionais e definições:

¹**Tratamentos de ataques agudos:** esta é a medicação tomada para cessar um episódio agudo de angioedema.

Poderia incluir: inibidor de C1 derivado do plasma (Berinert P®, Ceter®,...), plasma fresco congelado, antifibrinolíticos (ácido epsilon aminocaproico: Caproamin®; ácido tranexâmico: Anchafibrin®).

²**Intubação:** tubo inserido na garganta para ajudar na respiração.

³**Traqueostomia:** abrir uma via aérea direta através de uma incisão na traqueia (tubo de ventilação).

⁴**Inibidor de C1 derivado do plasma:** Berinert P®, Ceter®, ...

⁵**Tratamento de manutenção ou tratamento profilático de longo prazo:** Inclui medicação tomada regularmente para reduzir o número de episódios de angioedema e sua gravidade. Tais tratamentos podem incluir andrógenos atenuados (stanozolol: Winstrol®, danazol: Danatrol®, oxandrolone,...), antifibrinolíticos (ácido epsilon aminocaproico: Caproamin®; ácido tranexâmico: Anchafibrin®) ou inibidor de C1 derivado do plasma (Berinert P®, Ceter®,...).

⁶**Andrógenos atenuados:** stanozolol (Winstrol®), Danatrol® (danazol), oxandrolone,...

⁷**Antifibrinolíticos:** ácido epsilon aminocaproico (Caproamin®,...), ácido tranexâmico (Anchafibrin®,...).

⁸**Plasma fresco congelado:** derivados do sangue usados em ocasiões de tratamento de ataque agudo e tratamento profilático de curto prazo.

⁹**Tratamento profilático de curto prazo:** Inclui medicação que é utilizada antes de procedimento ou exame médico arriscado (quer dizer, um que poderia desencadear um episódio de angioedema, por exemplo, procedimentos dentários, cirurgia, endoscopia...). Estes tratamentos são geralmente aumentos preventivos nas doses de andrógenos atenuados (stanozolol: Winstrol®, danazol: Danatrol®, oxandrolone,...), tratamentos antifibrinolíticos (ácido tranexâmico: Anchafibrin®,...), ou a administração de plasma fresco congelado ou inibidor de C1 derivado do plasma antes de tais procedimentos.

¹⁰**Drogas antialérgicas:** drogas que são geralmente usadas em doenças e sintomas alérgicos (como angioedema alérgico). As mais comuns são:

- Antihistamínicos: drogas que inibem a liberação ou ação da histamina (uma das substâncias responsáveis por doenças alérgicas).
- Corticóides: Eles podem ser naturais (produzidos no nosso corpo) ou sintéticos (manufaturados como drogas). Eles têm várias funções, mas em termos de alergias, eles são usados por seu potente efeito anti-inflamatório.
- Adrenalina ou epinefrina: Pode ser natural ou sintética. É usada em reações alérgicas graves, principalmente na forma de injeção.

Desenvolvimento e Validação Inter-Cultural de um questionário Internacional Específico (IHAE-QoL) para a Avaliação da Saúde Relacionada com a Qualidade de Vida de Pacientes Adultos com Angioedema Hereditário devido a deficiência do Inibidor de C1-Esterase (HAE) (DV-IHAE-QoL). **Questionário Internacional de Qualidade de Vida para adultos com Angioedema Hereditário (IHAE_QoL)**. (v.1.1.1. Setembro, 2008. Versão Brasileira em português).

Cód. Paciente: _____

Nome: _____

Data de preenchimento do questionário : _____

1. Informações pessoais

- Idade: _____
- Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino
- Data de nascimento : _____
- Local de nascimento: _____
- Local de residência: _____
- Tipo de residência/Habitat:
 - ☐ Rural (<10.000 habitantes)
 - ☐ Semiurbana (10.000-25.000 habitantes)
 - ☐ Urbana (>25.000 habitantes)
- Nível de educação:
 - ☐ Sem escolaridade.
 - ☐ Ensino Fundamental
 - ☐ Ensino Médio
 - ☐ Outros estudos (universitários)
- Nível socioeconômico:
 - ☐ Baixo
 - ☐ Medio-baixo
 - ☐ Medio-alto
 - ☐ Alto.
- Estado civil:
 - ☐ Solteiro/a
 - ☐ Casado/a
 - ☐ Viúvo/a
 - ☐ Separado/a-Divorciado/a
- Número de filhos: _____
 - ☐ Biológicas Nr.: _____
 - ☐ Adotadas Nr.: _____
- Ocupação atual: _____

2. Idade de início dos sintomas:

3. Idade do diagnóstico de AEH(angioedema hereditário):

4. Tipo de AEH:

- ☐ I (antigênico ou deficiência quantitativa)
- ☐ II (deficiência funcional)
- ☐ Desconhecido

5. Você tem familiares, que não sejam seus filhos, que têm esta doença? ☐ Sim/ ☐ Não

HAE: Angioedema Hereditário devido a deficiência de inibidor de C1-Esterase

2

Desenvolvimento e Validação Inter-Cultural de um questionário Internacional Específico (IHAE-QoL) para a Avaliação da Saúde Relacionada com a Qualidade de Vida de Pacientes Adultos com Angioedema Hereditário devido a deficiência do Inibidor de C1-Esterase (HAE) (DV-IHAE-QoL). **Questionário Internacional de Qualidade de Vida para adultos com Angioedema Hereditário (IHAE_QoL)**, (v.1.1. Setembro,2008. Versão Brasileira em português).

Cód. Paciente: _____

6. Quantos dos seus filhos biológicos são?
 - a) afetados por AEH com sintomas: _____
 - b) afetados por AEH sem sintomas: _____
 - c) não afetados por AEH (excluído por diagnóstico laboratorial) : _____
 - d) não-conhecido se afetado por AEH: _____
7. Tem havido mortes na sua família por asfixia devido a edema laringeo?

☐ Sim / ☐ Não
8. Qual é o tempo aproximado para chegar ao centro de saúde mais próximo onde você geralmente recebe tratamento por ataque de angioedema agudo¹: _____ minutos.

☐ Não relevante (p.ex. paciente está auto- aplicando medicação)
9. Você necessitou alguma vez de intubação² ou traqueostomia³ para tratamento de ataque agudo de AEH?

☐ Sim / ☐ Não Número de ocasiões: _____
10. O que geralmente desencadeia seus ataques de angioedema?

☐ Estresse ☐ Traumatismo ☐ Infecção ☐ Menstruação ☐ Outro: _____
11. Você tem inibidor⁴ de C1 derivado do plasma disponível em casa?

☐ Sim / ☐ Não / ☐ Não está disponível no meu país.

 - Número de vias: _____
 - Desde quando? Por favor, especifique o ano se você sabe _____
 - ☐ Desde mais de 6 meses atrás
 - ☐ Desde menos de 6 meses atrás
 - Você os leva com você quando você viaja? ☐ Sim / ☐ Não
 - Você se auto administra inibidor de C1 derivado do plasma? ☐ Sim / ☐ Não
 - O inibidor de C1 derivado do plasma é administrado por um membro da família? ☐ Sim / ☐ Não
12. Tratamento de manutenção atual (profilaxia a longo prazo)⁵: ☐ Sim / ☐ Não.

As perguntas abaixo referem-se a gravidade da sua doença e o tratamento que você tem recebido durante os últimos 6 meses:

13. Tipo de tratamento⁶ de manutenção nos últimos 6 meses:
 - Andrógenos⁶ atenuados:
 - o Nome do medicamento _____ / Dose diária e dias por semana _____
 - Antifibrinolíticos⁷:
 - o Nome do medicamento _____ / Dose diária e dias por semana _____
 - Inibidor⁴ de C1 derivado do plasma:
 - o Nome do medicamento _____ / Dose diária e dias por semana _____
 - Outros:
 - o Nome do medicamento _____ / Dose diária e dias por semana _____

Desenvolvimento e Validação Inter-Cultural de um questionário Internacional Específico (IHAE-QoL) para a Avaliação da Saúde Relacionada com a Qualidade de Vida de Pacientes Adultos com Angioedema Hereditário devido a deficiência do Inibidor de C1-Esterase (HAE) (DV-IHAE-QoL). **Questionário Internacional de Qualidade de Vida para adultos com Angioedema Hereditário (IHAE_QoL)**, (v.1.1. Setembro, 2008. Versão Brasileira em português).

Cód. Paciente: _____

14. Número de episódios agudos de edema nos últimos 6 meses:

Frequencia	Localização					
	Periférico (membros,...)	Abdominal	Facial	Genitalia	Laringeo (garganta)	Outros ()
0						
1-5						
6-10						
10-20						
>20						

15. Número de visitas a sala de Emergência (hospital, centro de saúde) nos últimos 6 meses:

16. Você tem recebido inibidor⁴ de C1 derivado do plasma para tratamento de ataques agudos de AEH nos últimos 6 meses: ☐ Sim / ☐ Não / ☐ Não disponível no meu país

Frequencia	Localização					
	Periférico (membros,...)	Abdominal	Facial	Genitalia	Laringeo (garganta)	Outros ()
0						
1-5						
6-10						
10-20						
>20						

17. Você tem recebido plasma⁸ fresco congelado para tratamento de ataques agudos de AEH nos últimos 6 meses: ☐ Sim / ☐ Não

Frequencia	Localização					
	Periférico (membros,...)	Abdominal	Facial	Genitalia	Laringeo (garganta)	Outros ()
0						
1-5						
6-10						
10-20						
>20						

18. Necessitou de intubação² ou traqueostomia³ para tratamento de ataques agudos de AEH nos últimos 6 meses: ☐ Sim / ☐ Não Número de ocasiões: _____

Desenvolvimento e Validação Inter-Cultural de um questionário Internacional Específico (IHAE-QoL) para a Avaliação da Saúde Relacionada com a Qualidade de Vida de Pacientes Adultos com Angioedema Hereditário devido a deficiência do Inibidor de C1-Esterase (HAE) (DV-IHAE-QoL). **Questionário Internacional de Qualidade de Vida para adultos com Angioedema Hereditário (IHAE_QoL)**, (v.1.1. Setembro, 2008. Versão Brasileira em português).

Cód. Paciente: _____

19. Você tem recebido tratamento⁹ profilático de curto prazo (tratamento dentário, procedimentos médicos diagnósticos médicos, cirurgia,...) nos últimos 6 meses:

☐ Sim / ☐ Não

Número de ocasiões: _____

Medicamento	Causa				
	Tratamento dentário	Procedimentos médicos diagnósticos (endoscopia digestiva, broncoscopia, outro)	Cirurgia	Outros ()	Efetivo Sim/Não
Inibidor ⁴ de C1 derivado do plasma					
Plasma ⁸ fresco congelado					
Andrógenos ⁶ atenuados					
Antifibrinolíticos ⁷					
Outros ()					

20. Nos últimos 6 meses você tem faltado ao trabalho devido a um ataque de angioedema?

☐ Sim

☐ Não

☐ Não relevante devido a não estar trabalhando → Ter o AEH é a razão por não estar trabalhando?

☐ Sim / ☐ Não

Número de dias (nos últimos 6 meses)	Localização					
	Periférico (Membros,...)	Abdominal	Facial	Genitalia	Laringeo (garganta)	Outros ()
0						
1						
2						
3						
4-10						
>10						

Desenvolvimento e Validação Inter-Cultural de um questionário Internacional Específico (IHAE-QoL) para a Avaliação da Saúde Relacionada com a Qualidade de Vida de Pacientes Adultos com Angioedema Hereditário devido a deficiência do Inibidor de C1-Esterase (HAE) (DV-IHAE-QoL). **Questionário Internacional de Qualidade de Vida para adultos com Angioedema Hereditário (IHAE_QoL)**, (v.1.1. Setembro, 2008. Versão Brasileira em português).

Cód. Paciente: _____

21. Nos últimos 6 meses você tem faltado a escola/aulas devido a angioedema?

☐ Sim

☐ Não

☐ Não relevante por não estar indo a escola. → Tem o AEH sido a razão por não estar indo a escola?

☐ Sim / ☐ Não

Número de dias (nos últimos 6 meses)	Localização					
	Periférico (Membros, ...)	Abdominal	Facial	Genitalia	Laringeo (garganta)	Outros ()
0						
1						
2						
3						
4-10						
>10						

22. Nos últimos 6 meses, você experimentou efeitos colaterais com:

- androgenos⁶ atenuados? ☐ Sim / ☐ Não / ☐ Não relevante (não recebi este tratamento)
- antifibrinolíticos⁷? ☐ Sim / ☐ Não / ☐ Não relevante (não recebi este tratamento)
- inibidor⁴ de C1 derivado do plasma? ☐ Sim / ☐ Não / ☐ Não relevante (não recebi este tratamento)
- outros _____)? ☐ Sim / ☐ Não

Você suspendeu tratamento⁵ de manutenção devido a efeitos colaterais? ☐ Sim / ☐ Não

Se você respondeu sim, por favor especifique o tratamento suspenso: _____

23. Nos últimos 6 meses:

Você tem requerido cuidado psicológico ou psiquiátrico por causa desta doença? ☐ Sim / ☐ Não

Você tem requerido tratamento psiquiátrico (antidepressivos, drogas ansiolíticas, ...)? ☐ Sim / ☐ Não

24. Você tem recebido drogas¹⁰ antialérgicas (tais como antihistamínicos, corticoides ou adrenalina) como tratamento para ataques agudos de angioedema nos últimos 6 meses? ☐ Sim / ☐ Não

25. Outros distúrbios médicos que você sofre (relacionado ou não com AEH):

26. Você alguma vez participou num ensaio clínico para tratamento agudo dos ataques de AEH?

☐ Sim / ☐ Não

☐ Nos últimos 6 meses

☐ Mais que 6 meses atrás

ANEXO D - SF-36

Cód. Paciente: _____

Sua Saúde e Bem-Estar

Nome: _____

Data de preenchimento do questionário: _____

Este questionário lhe pergunta sua opinião sobre sua saúde. Esta informação nos ajudará a saber como você se sente, e como você é capaz de desempenhar suas atividades usuais. *Muito obrigado por responder a este questionário!*

Por favor, para cada uma das perguntas a seguir marque com um ☒ o quadrado que melhor corresponde à sua resposta.

1. Em geral, você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito boa	Boa	Razoável	Ruim
▼	▼	▼	▼	▼
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

2. Comparada a um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora?

Muito melhor agora do que há um ano	Um pouco melhor agora do que há um ano	Quase a mesma de um ano atrás	Um pouco pior agora do que há um ano	Muito pior agora do que há um ano
▼	▼	▼	▼	▼
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

Cód. Paciente: _____

3. As seguintes perguntas são sobre atividades que você poderia fazer durante um dia comum. A sua saúde limita você nestas atividades? Se for o caso, o quanto?

	Sim, limita muito ▼	Sim, limita um pouco ▼	Não, não limita nem um pouco ▼
a <u>Atividades vigorosas</u> , tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos	☐ 1	☐ 2	☐ 3
b <u>Atividades moderadas</u> , tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, dançar ou nadar	☐ 1	☐ 2	☐ 3
c Levantar ou carregar compras de supermercado	☐ 1	☐ 2	☐ 3
d Subir <u>vários</u> lances de escada	☐ 1	☐ 2	☐ 3
e Subir <u>um</u> lance de escada.....	☐ 1	☐ 2	☐ 3
f Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	☐ 1	☐ 2	☐ 3
g Andar <u>mais de 1 quilômetro</u>	☐ 1	☐ 2	☐ 3
h Andar <u>várias centenas de metros</u>	☐ 1	☐ 2	☐ 3
i Andar <u>cem metros</u>	☐ 1	☐ 2	☐ 3
j Tomar banho ou vestir-se	☐ 1	☐ 2	☐ 3

Cód. Paciente: _____

4. Nas últimas 4 semanas, durante quanto tempo você teve algum dos problemas abaixo com seu trabalho ou com alguma outra atividade diária, por causa de sua saúde física?

	Sempre	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
	▼	▼	▼	▼	▼
a Diminuiu o <u>tempo</u> em que você trabalhava ou fazia outras atividades?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
b <u>Realizou menos</u> do que você gostaria?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
c Esteve limitado no <u>tipo</u> de trabalho ou em outras atividades?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
d Teve <u>dificuldade</u> em fazer seu trabalho ou outras atividades (p.ex: necessitou de um esforço extra)?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

5. Nas últimas 4 semanas, durante quanto tempo você teve algum dos problemas abaixo com seu trabalho ou com alguma outra atividade diária, por causa de qualquer problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sempre	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
	▼	▼	▼	▼	▼
a Diminuiu o <u>tempo</u> em que você trabalhava ou fazia outras atividades?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
b <u>Realizou menos</u> do que você gostaria?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
c Trabalhou ou fez qualquer outra atividade <u>sem o cuidado habitual</u> ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

Cód. Paciente: _____

6. Nas últimas 4 semanas, o quanto sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais normais, em relação a família, amigos, vizinhos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderada- mente	Bastante	Extrema- mente
▼	▼	▼	▼	▼
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

7. Quanta dor no corpo você teve nas últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Severa	Muito severa
▼	▼	▼	▼	▼	▼
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6

8. Nas últimas 4 semanas, o quanto a dor interferiu em seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa quanto dentro de casa)?

De forma nenhuma	Um pouco	Moderada- mente	Bastante	Extrema- mente
▼	▼	▼	▼	▼
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

Cód. Paciente: _____

9. Estas perguntas são sobre como você se sente e como as coisas aconteceram com você nas últimas 4 semanas. Para cada pergunta, por favor dê a resposta que mais se aproxime da maneira como você tem se sentido. Nas últimas 4 semanas, durante quanto tempo...

	Sempre	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
b	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
c	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
d	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
e	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
f	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
g	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
h	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
i	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

10. Nas últimas 4 semanas, durante quanto tempo sua saúde física ou seus problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

Sempre	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

Cód. Paciente: _____

11. O quão VERDADEIRA ou FALSA é cada uma das seguintes afirmações para você?

	Definitivamente verdadeira	A maioria das vezes verdadeira	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitivamente falsa
a	▼	▼	▼	▼	▼
Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente do que outras pessoas	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
b					
Eu sou tão saudável quanto qualquer outra pessoa que conheço	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
c					
Eu acho que minha saúde vai piorar	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
d					
Minha saúde é excelente	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

Muito obrigado por responder a este questionário!

ANEXO E - CRITÉRIOS DE QUANTIFICAÇÃO DE DOENÇA PARA ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO (escore de gravidade igual a somatório de cada critério)

Critério 1 – Efeitos adversos de drogas de terapia em longo prazo - pergunta 22 do Questionário Clínico (QC)

- 0 – Nenhum efeito adverso nos últimos 6 meses
- 1 – Um efeito adverso leve nos últimos 6 meses
- 2 – Vários efeitos adversos leves nos últimos 6 meses
- 3 – Um efeito adverso moderado nos últimos 6 meses
- 4 – Vários efeitos adversos moderados nos últimos 6 meses
- 5 – Qualquer efeito adverso grave nos últimos 6 meses

Critério 2 – Número de ataques de angioedema (pergunta 14 do QC)

- 0 – Nenhum ataque nos últimos 6 meses
- 1 – 0 - 5 ataques nos últimos 6 meses
- 2 – 0 - 5 ataques em mais de uma localização no corpo
- 3 – 6 a 10 ataques em uma localização
- 4 – 6 a 10 ataques em mais de uma localização no corpo
- 5 – 11 a 20 ataques em uma localização
- 6 – 11 a 20 ataques em mais de uma localização no corpo
- 7 – Mais de 20 ataques em qualquer localização no corpo

Critério 3 – Absenteísmo induzido pela doença (perguntas 20 e 21 do QC)

- 0 – Nenhum dia nos últimos 6 meses
- 1 – 01 dia nos últimos 6 meses
- 2 – 02 dias nos últimos 6 meses
- 3 – 03 a 05 dias nos últimos 6 meses

4 - Até 10 dias nos últimos 6 meses

5 - Mais de 10 dias nos últimos 6 meses

Critério 4 – Depressão e ansiedade (pergunta 23 do QC)

0 - Nenhum relato associado ao tema pelo paciente ou pelo médico

1 - Relato não tratado pelo paciente ou médico

2 - Instituição de terapia específica

Critério 5 – Tratamento específico (terapia em longo prazo – pergunta 13 do QC)

0 - Nenhum tratamento

1 - Andrógenos atenuados(AA) ou antifibrinolíticos e doença compensada

2 - AA ou antifibrinolíticos e doença descompensada

3 - Associação dos tratamentos e doença compensada

4 - Associação dos tratamentos e descontrole da doença

Critério 6 – Busca de tratamento em hospital (perguntas 15 e 18 do QC)

0 - Nenhuma busca nos últimos 6 meses

1 - Uma procura nos últimos 6 meses

2 - Duas a três procuras nos últimos 6 meses

3 - Quatro a seis procuras nos últimos 6 meses

4 - Acima de seis procuras nos últimos 6 meses

5 - Intubação ou internação em UTI

ANEXO F - AVALIAÇÃO DO ESCORE DE GRAVIDADE

Regression Summary for Dependent Variable: Escore de Roberto R=1.00000000 R ² =1.00000000 Adjusted R ² =1.00000000 F(6,28)=611E14 p<0.0000 Std.Error of estimate: .00000						
N=35	Beta	Std.Err. of Beta	B	Std.Err. of B	t(28)	p-level
Intercept			-0.000000	0.000000	-0	1.000000
Crit1	0.140087	0.000000	1.000000	0.000000	66988658	0.000000
Crit2	0.369658	0.000000	1.000000	0.000000	119719858	0.000000
Crit3	0.293904	0.000000	1.000000	0.000000	117744834	0.000000
Crit4	0.113084	0.000000	1.000000	0.000000	56802054	0.000000
Crit5	0.134970	0.000000	1.000000	0.000000	51771304	0.000000
Crit6	0.245845	0.000000	1.000000	0.000000	102165432	0.000000

Correlations (Sheet1 in Imported from E:\consuelo\total 2) Marked correlations are significant at p < .05000 N=35 (Casewise deletion of missing data)						
Variable	Crit1	Crit2	Crit3	Crit4	Crit5	Crit6
Crit1	1.0000	.5090	.4418	.0647	.4881	.1290
	p=---	p=.002	p=.008	p=.712	p=.002	p=.460
Crit2	.5090	1.0000	.6522	.3564	.7270	.6407
	p=.002	p=---	p=.000	p=.036	p=.000	p=.000
Crit3	.4418	.6522	1.0000	.0357	.6062	.5062
	p=.008	p=.000	p=---	p=.839	p=.000	p=.002
Crit4	.0647	.3564	.0357	1.0000	.3478	.3988
	p=.712	p=.036	p=.839	p=---	p=.047	p=.018
Crit5	.4881	.7270	.6062	.3478	1.0000	.4599
	p=.002	p=.000	p=.000	p=.047	p=---	p=.002
Crit6	.1290	.6407	.5062	.3988	.4599	1.0000
	p=.460	p=.000	p=.002	p=.018	p=.002	p=---

9 Referências

Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3 Suppl):S51-131.

Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine* (Baltimore). 1992;71:206-15.

Aguiar CC, Vieira AP, Carvalho AF, Montenegro-Junior RM. [Assessment instruments for a Health-Related Quality of Life in diabetes mellitus]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52:931-9.

Almeida APUP. *Estudo da qualidade de vida nos pacientes com urticária crônica* [dissertação]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina – UNIFESP; 2009.

Alves EF. Qualidade de vida: considerações sobre os indicadores e instrumentos de medida. *Rev Bras Qual Vida*. 2011;3:16-23.

Auquier P, Simeoni MC, Mendizabal H. Approches théoriques et méthodologiques de la qualité de vie liée à La santé. *Rev Prevenir*. 1997;33:77-86.

Badia X, Mascaró JM, Lozano R. Measuring health-related quality of life in patients with mild to moderate eczema and psoriasis: clinical validity, reliability and sensitivity to change of the DLQI. The Cavide Research Group. *Br J Dermatol*. 1999;141:698-702.

Baiardini I, Pasquali M, Braido F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, Braga M, Lombardi C, Fassio O, Canonica GW. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q2oL). *Allergy*. 2005;60:1073-8.

Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, Saltzberg F, Housman TS, Grummer S, Feldman SR, Chren MM. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *Br J Dermatol*. 2003;149:572-7.

Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine*. 2000;25:3186-91.

Becerra AL, Morales DV. Hereditary angioedema: a case series and bibliographic update. *Rev Alerg Mex*. 2009;56:48-55.

Blake C, Codd MB, O'Meara YM. The Short Form 36 (SF-36) Health Survey: normative data for the Irish population. *Ir J Med Sci*. 2000;169:195-200.

Blanch A, Roche O, Urrutia I, Gamboa P, Fontán G, López-Trascasa M. First case of homozygous C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1330-5. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:745.

Bock SC, Skriver K, Nielsen E, Thøgersen HC, Wiman B, Donaldson VH, et al. Human C1 inhibitor: primary structure, cDNA cloning, and chromosomal localization. *Biochemistry*. 1986;25:4292-301.

Bonomi AE, Patrick DL, Bushnell DM, Martin M. Quality of life measurement: will we ever be satisfied? *J Clin Epidemiol*. 2000;53:19-23.

Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* 2006; 119:267-74.

Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:349-54.

Bos IG, Hack CE, Abrahams JP. Structural and functional aspects of C1-inhibitor. *Immunobiology.* 2002;205:518-33.

Both H, Essink-Bot ML, Busschbach J, Nijsten T. Critical review of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments. *J Invest Dermatol.* 2007;127:2726-39.

Bowen T, Cicardi M, Bork K, Zuraw B, Frank M, Ritchie B, 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.* 2008; 100(1 Suppl 2):S30-40.

Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010; 6:24.

Bowen T, Hebert J, Ritchie B, Burnham J, MacSween M, Warrington R, Yang W, Issekutz A, Karitsiotis N, McCombie N, Giulivi T. Management of hereditary angioedema: a Canadian approach. *Transfus Apher Sci.* 2003; 29:205-14.

Bradlyn AS, Pollock BH. Assessment of quality of life. *N Engl J Med.* 1996; 335:521.

Bygum A, Andersen KE, Mikkelsen CS. Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. *Eur J Dermatol*. 2009;19:147-51.

Calman KC. Quality of life in cancer patients--an hypothesis. *J Med Ethics*. 1984;10:124-7.

Canini SR, Reis RB, Pereira LA, Gir E, Pelá NT. [HIV/AIDS patients' quality of life: a literature review]. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2004;12:940-5.

Carr JA, Higginson IJ. Measuring quality of life: are quality of life measures patient centred? *Br Med J*. 2001;322:1357-1360.

Chagas Kde N, Arruk VG, Andrade ME, Vasconcelos Dde M, Kirschfink M, Duarte AJ, Grumach AS. [Therapeutic approach of hereditary angioedema]. *Rev Assoc Med Bras*. 2004;50:314-9.

Chren MM, Lasek RJ, Flocke SA, Zyzanski SJ. Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. *Arch Dermatol*. 1997;133:1433-40.

Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36. *Rev Bras Reumatol*. 1999;39:143-50.

Coghi SL. *Avaliação da qualidade de vida dos pacientes adultos com dermatite atópica* [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2005.

Coghi S, Bortoletto MC, Sampaio SA, Andrade Junior HF, Aoki V. Quality of life is severely compromised in adult patients with atopic dermatitis in Brazil, especially due to mental components. *Clinics (São Paulo)*. 2007;62:235-42.

Colman RW, Schmaier AH. Contact system: a vascular biology modulator with anticoagulant, profibrinolytic, antiadhesive, and proinflammatory attributes. *Blood*. 1997;90:3819-43.

Craig T, Riedl M, Dykewicz MS, Gower RG, Baker J, Edelman FJ, Hurewitz D, Jacobs J, Kalfus I. When is prophylaxis for hereditary angioedema necessary? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;102:366-72.

Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, Reshef A, Ritchie B, Moldovan D, Shirov T, Grivcheva-Panovska V, Kiessling PC, Keinecke HO, Bernstein JA. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:801-8.

Cugno M, Cicardi M, Bottasso B, Coppola R, Paonessa R, Mannucci PM, Agostoni A. Activation of the coagulation cascade in C1-inhibitor deficiencies. *Blood*. 1997;89:3213-8.

Dantas RAS, Sawada NO, Malerbo MB. Pesquisas sobre qualidade de vida: revisão da produção científica das universidades públicas do Estado de São Paulo. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2003;11:532-8.

Davis AE 3rd. Mechanism of angioedema in first complement component inhibitor deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006;26:633-51.

Davis AE 3rd. The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Immunol*. 2005;114:3-9.

Dean BB, Calimlim BC, Sacco P, Aguilar D, Maykut R, Tinkelman D. Uncontrolled asthma: assessing quality of life and productivity of children and their caregivers using a cross-sectional Internet-based survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:96.

Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;343:1286-9.

Eck SL, Morse JH, Janssen DA, Emerson SG, Markovitz DM. Angioedema presenting as chronic gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol*. 1993; 88:436-9.

Eidelman FJ. Hereditary angioedema: New therapeutic options for a potentially deadly disorder. *BMC Blood Disord*. 2010;10:3.

Eiser C. Children's quality of life measurements. *Arch Dis Childhood*. 1997;77:350-354.

Eiser C. Children's quality of life measures. *Arch Dis Childhood*. 1997; 77:350-4.

Farkas H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6:19.

Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6:18.

Fay A, Abinun M. Current management of hereditary angio-oedema (C'1 esterase inhibitor deficiency). *J Clin Pathol*. 2002;55:266-70.

Fayers PM, Machin D. *Quality of Life. Assessment, analysis and interpretation*. 2nd ed. Chichester: Wiley; 2007.

Ferraz LB. *Avaliação da qualidade de vida em pacientes com lupus eritematoso com manifestações cutâneas* [dissertação]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina – UNIFESP; 2001.

Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19:210-6.

Finlay AY. Quality of life measurement in dermatology: a practical guide. *Br J Dermatol*. 1997;136:305-14.

Fleck MPA et al. *A avaliação de qualidade de vida – Guia para profissionais da saúde*. Porto Alegre: Artmed; 2008.

Fleck MPA, Leal OF, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, Pinzon V. Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida OMS (WHOQOL-100). *Rev Bras Psiquiatr*. 1999;21:19-28.

Frank MM, Atkinson JP. Homozygous C1 inhibitor deficiency: The conclusion of a long search. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1327-9.

Galiás I. Psiquiatria e dermatologia: o estabelecimento de uma comunicação bidirecional. *Junguiana*. 2002;20:57-72.

Gianchello AL. Health outcomes research in Hispanics/Latinos. *J Med Systems*. 1996;21:235-254.

Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:1417-32.

Guryleva ME. Life quality in patients with sarcoidosis and isolated skin syndrome in chronic dermatoses. *Probl Tuberk Bolezn Legk*. 2003;8:28-31.

Halioua B, Beumont MG, Lunel F. Quality of life in dermatology. *Int J Dermatol*. 2000;39:801-6.

Herdman M, Fox-Rushby J, Badia X. A model of equivalence in the cultural adaptation of HRQoL instruments: the universalist approach. *Qual Life Res.* 1998;7:323-35.

Jenkinson C, Stewart-Brown S, Petersen S, Paice C. Assessment of the SF-36 version 2 in the United Kingdom. *J Epidemiol Community Health.* 1999;53:46-50.

Jobanputra R, Bachmann M. The effect of skin diseases on quality of life in patients from different social and ethnic groups in Cape Town, South Africa. *Int J Dermatol.* 2000;39:826-31.

Jones-Caballero M, Peñas PF, García-Díez A, Badía X, Chren MM. The Spanish version of Skindex-29. *Int J Dermatol.* 2000;39:907-12.

Kalmár L, Bors A, Farkas H, Vas S, Fandl B, Varga L, Füst G, Tordai A. Mutation screening of the C1 inhibitor gene among Hungarian patients with hereditary angioedema. *Hum Mutat.* 2003;22:498.

Kluthcovsky AC, Takayanagui AM. Community health agent: a literature review. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2006;14:957-63.

Levy JH, Freiburger DJ, Roback J. Hereditary angioedema: current and emerging treatment options. *Anesth Analg.* 2010;110:1271-80.

Lewis V, Finlay AY. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2004;9:169-80.

Lieberman JA, Sicherer SH. Quality of life in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11:236-42.

Lipsker D, Hauptmann G. Manifestaciones de las deficiencias del complemento. *Lúpus.* 2010;19:1096-1106.

Longhurst HJ, Carr S, Khair K. C1-inhibitor concentrate home therapy for hereditary angioedema: a viable, effective treatment option. *Clin Exp Immunol*. 2007;147:11-7.

Loo WJ, Diba V, Chawla M, Finlay AY. Dermatology Life Quality Index: influence of an illustrated version. *Br J Dermatol*. 2003;148:279-84.

Ludwig MW, Oliveira Mda S, Muller MC, Moraes JF. Quality of life and site of the lesion in dermatological patients. *An Bras Dermatol*. 2009;84:143-50.

Ludwig MWB, Redivo LB, Zogbi H, Hauber L, Facchin TH, Muller MC. Aspectos psicológicos em dermatologia: avaliação de índices de ansiedade, depressão, estresse e qualidade de vida. *Rev Psicol Vetor Ed*. 2006;7:69-76.

Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31:407-14.

Lundberg L, Johannesson M, Silverdahl M, Hermansson C, Lindberg M. Health-related quality of life in patients with psoriasis and atopic dermatitis measured with SF-36, DLQI and a subjective measure of disease activity. *Acta Derm Venereol*. 2000;80:430-4.

Mallbris L, Nordenfelt P, Björkander J, Lindfors A, Werner S, Wahlgren CF. The establishment and utility of Sweha-Reg: a Swedish population-based registry to understand hereditary angioedema. *BMC Dermatol*. 2007;7:6.

Mallon E, Newton JN, Klassen A, Stewart-Brown SL, Ryan TJ, Finlay AY. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol*. 1999;140:672-6.

Markovic SN, Inwards DJ, Phyliky RP. Acquired C1 Esterase Inhibitor Deficiency. *Ann Intern Med.* 2000;133:839.

Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygoren-Pursun E, Kreuz W: *Clinical surveillance program of pediatric hereditary angioedema (HAE) patients undergoing treatment.* AAAAAI 2009. Washington, WC; 2009.

Masson VA, Monteiro MI, Vedovato TG, Vilarta R, Gutierrez GL, et al in *Qualidade de vida: Evolução dos conceitos e práticas no século XXI.* IPE. 2010.

Mazzotti E, Picardi A, Sampogna F, Sera F, Pasquini P, Abeni D; IDI Multipurpose Psoriasis Research on Vital Experiences study group. Sensitivity of the Dermatology Life Quality Index to clinical change in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2003;149:318-22.

McKenna KE, Stern RS. The impact of psoriasis on the quality of life of patients from the 16-center PUVA follow-up cohort. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:388-94.

Minayo MCS, Hartz ZMA, Buss PM. Qualidade de vida e saúde: um debate necessário. *Ciência Saúde Col.* 2000;5:7-18.

Molina TC, Serrano MCL. Angioedema por déficit de C1-inibidor. *Alergol Inmunol Clin.* 2000;15:148-159.

Morgan BP. Hereditary angioedema--therapies old and new. *N Engl J Med.* 2010;363:581-3.

Moschione-Castro AP, Croce J, Diogo CL, Jacob CM, Pastorino AC, Kirschfink M, Grumach AS. [Hereditary angioedema: clinical and laboratory aspects of 7 cases]. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 1998;53:21-5.

Nagy N, Grattan CE, McGrath JA. New insights into hereditary angio-oedema: Molecular diagnosis and therapy. *Australas J Dermatol*. 2010; 51:157-62.

Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med*. 2001;161:2417-29.

Papadopoulou-Alataki E. Upper airway considerations in hereditary angioedema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10:20-5.

Parish LC. Hereditary angioedema: Diagnosis and management-a perspective for the dermatologist. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:843-50.

Patrick DL, Erickson P. *Health status and health policy: quality of life in health care evaluation and resource allocation*. New York: Oxford University Press, 1993.

Picardi A, Abeni D, Melchi CF, Puddu P, Pasquini P. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized. *Br J Dermatol*. 2000; 143:983-91.

Puhan MA, Gaspoz JM, Bridevaux PO, Schindler C, Ackermann-Liebrich U, Rochat T, Gerbase MW. Comparing a disease-specific and a generic health-related quality of life instrument in subjects with asthma from the general population. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;15:6-15.

Reichenheim ME, Moraes CL. [Operationalizing the cross-cultural adaptation of epidemiological measurement instruments]. *Rev Saude Publica*. 2007; 41:665-73.

Remor E, Arranz P, Quintana M, Villar A, Jiménez-Yuste V, Diaz JL, et al. Psychometric field study of the new haemophilia quality of life questionnaire for adults: the 'Hemofilia-QoL'. *Haemophilia*. 2005;11:603-10.

Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, Malattia C, Cavuto S, Gado-West L, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(4 Suppl 23):S1-9.

Skoet R, Zachariae R, Agner T. Contact dermatitis and quality of life: a structured review of the literature. *Br J Dermatol*. 2003;149:452-6.

Soárez PC, Kowalski CC, Ferraz MB, Ciconelli RM. [Translation into Brazilian Portuguese and validation of the Work Limitations Questionnaire]. *Rev Panam Salud Publica*. 2007;22:21-8.

Tosi M. Molecular genetics of C1 inhibitor. *Immunobiology*. 1998;199:358-65.

Tulloch IK, Ormerod AD. Quality of life measurements. *Br J Dermatol*. 2003;148:193-4.

Valle SOR, França AT, Campo RA, Grumach AS. Angioedema hereditário. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2010;33:80-87.

Varga L, Széplaki G, Visy B, Füst G, Harmat G, Miklós K, et al. C1-inhibitor (C1-INH) autoantibodies in hereditary angioedema. Strong correlation with the severity of disease in C1-INH concentrate naïve patients. *Mol Immunol*. 2007;44:1454-60.

Vernon MK, Rentz AM, Wyrwich KW, White MV, Grienemberger A. Psychometric validation of two patient-reported outcome measures to assess symptom severity and changes in symptoms in hereditary angioedema. *Qual Life Res*. 2009;18:929-39.

Wang R, Wu C, Zhao Y, Yan X, Ma X, Wu M, Liu W, Gu Z, Zhao J, He J. Health related quality of life measured by SF-36: a population-based study in Shanghai, China. *BMC Public Health*. 2008;8:292.

Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med*. 1996;334:1630-4.

Wood-Dauphinee S. Assessing quality of life in clinical research: from where have we come and where are we going? *J Clin Epidemiol*. 1999;52:355-63.

Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer*. 1980;45:2220-2224.