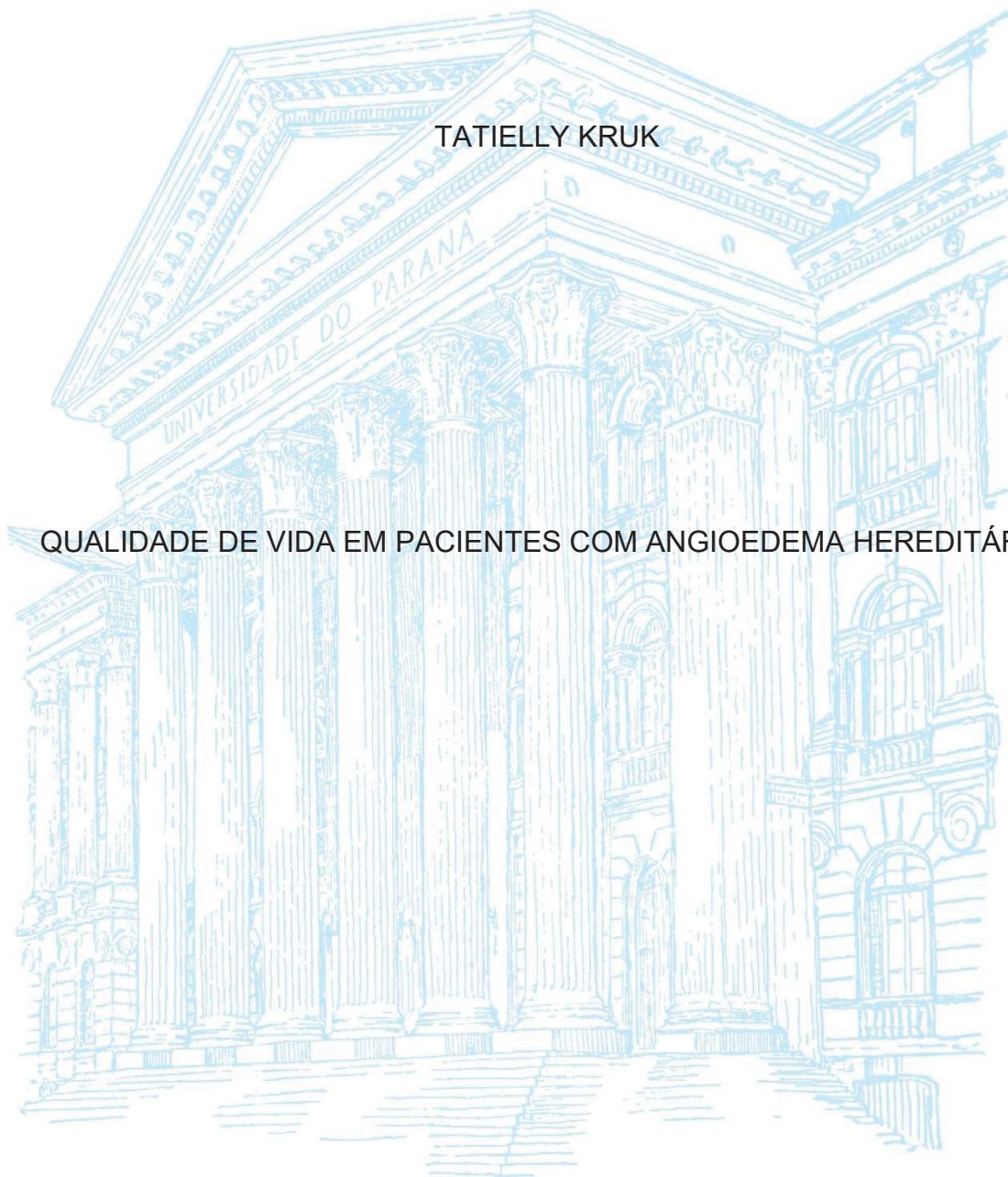


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

TATIELLY KRUK

QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO



CURITIBA

2024

TATIELLY KRUK

QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Medicina Interna e Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Rosário Filho

Coorientador (a): Profa. Dra. Lilian Pereira Ferrari.

CURITIBA

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

K94 Kruk, Tatielly
Qualidade de vida em pacientes com angioedema hereditário [recurso eletrônico] / Tatielly Kruk. - Curitiba, 2024.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, 2024.

Orientador: Nelson Rosário Filho – Coorientadora: Lilian Pereira Ferrari.
Bibliografia: p. 67-74.

1. Angioedemas hereditários. 2. Qualidade de vida. 3. Qualidade do sono. 4. Proteína inibidora do complemento C1. 5. Bradicininina. I. Universidade Federal do Paraná. II. Rosário Filho, Nelson. III. Ferrari, Lilian Pereira. IV. Título.

NLMC: QW 680

Catálogo na fonte elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da UFPR,
Biblioteca de Ciências da Saúde – SD, com os dados fornecidos pelo autor.
Bibliotecário: Francisco José Cordeiro CRB9/1734.

TERMO DE APROVAÇÃO



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

ATA Nº036

ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE DOUTORADO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTORA EM MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

No dia vinte de dezembro de dois mil e vinte e quatro às 08:30 horas, na sala on line, virtual, foram instaladas as atividades pertinentes ao rito de defesa de tese da doutoranda TATIELLY KRUK, intitulada: **QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO**, sob orientação do Prof. Dr. NELSON AUGUSTO ROSÁRIO FILHO. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: NELSON AUGUSTO ROSÁRIO FILHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), FERNANDA LEONEL NUNES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS - UFMG), HERBERTO JOSÉ CHONG NETO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), MARCELO VIVOLO AUN (FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN). A presidência iniciou os ritos definidos pelo Colegiado do Programa e, após exarados os pareceres dos membros do comitê examinador e da respectiva contra argumentação, ocorreu a leitura do parecer final da banca examinadora, que decidiu pela APROVAÇÃO. Este resultado deverá ser homologado pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais definidos pelo programa. A outorga de título de doutora está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, NELSON AUGUSTO ROSÁRIO FILHO, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão Examinadora.

Curitiba, 20 de Dezembro de 2024.

Assinatura Eletrônica
24/12/2024 16:30:11.0
NELSON AUGUSTO ROSÁRIO FILHO
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
22/01/2025 16:04:10.0
FERNANDA LEONEL NUNES
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS -
UFMG)

Assinatura Eletrônica
24/12/2024 15:40:52.0
HERBERTO JOSÉ CHONG NETO
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
06/02/2025 06:12:27.0
MARCELO VIVOLO AUN
Avaliador Externo (FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
ALBERT EINSTEIN)

TERMO DE APROVAÇÃO



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de TATIELLY KRUK intitulada: **QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO**, sob orientação do Prof. Dr. NELSON AUGUSTO ROSÁRIO FILHO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de doutora está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 20 de Dezembro de 2024.

Assinatura Eletrônica
24/12/2024 16:30:11.0
NELSON AUGUSTO ROSÁRIO FILHO
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
24/12/2024 15:40:52.0
HERBERTO JOSÉ CHONG NETO
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
22/01/2025 16:04:10.0
FERNANDA LEONEL NUNES
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS -
UFMG)

Assinatura Eletrônica
06/02/2025 06:12:27.0
MARCELO VIVOLO AUN
Avaliador Externo (FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
ALBERT EINSTEIN)

DEDICO ESTE TRABALHO A TODAS AS PESSOAS QUE, DE ALGUMA FORMA, CONTRIBUÍRAM
PARA QUE ESTE MOMENTO FOSSE POSSÍVEL E QUE DIVIDIRAM COMIGO AS DIFICULDADES E
CONQUISTAS DESSE CAMINHO."

AGRADECIMENTOS

Uma tese de Doutorado não é apenas um trabalho acadêmico; é uma jornada transformadora, marcada por desafios, conquistas, dúvidas e aprendizados. Cada passo dessa longa caminhada foi guiado pela inspiração, apoio e sabedoria de pessoas incríveis que cruzaram meu caminho. A cada obstáculo superado, encontrei força nas palavras de incentivo, nos olhares de confiança e nos gestos de generosidade que iluminaram essa trajetória. Este projeto, tão especial em minha vida, é fruto do esforço coletivo, e a cada página escrita, carrego a gratidão imensa por todos que, de alguma forma, contribuíram para que eu chegasse até aqui. Dedico a vocês, de coração, este marco que celebra não só o fim de uma etapa, mas o começo de muitos novos sonhos.

À Deus, pela saúde e disposição que me permitiu a realização deste trabalho.

Ao meu orientador e amigo, Prof. Dr. Nelson Rosário Filho, cuja orientação, paciência e sabedoria foram fundamentais para que eu pudesse realizar este projeto. Sou imensamente grata por estar ao meu lado, sempre disposto a me apoiar e a desafiar meus pensamentos, contribuindo de maneira única para essa jornada.

À minha orientadora Profa. Dra. Lilian Pereira Ferrari que esteve ao meu lado desde a minha graduação, guiando-me com sua sabedoria, paciência e dedicação. Sua confiança e apoio incondicional foram fundamentais em cada etapa dessa jornada. Sou profundamente grata por todo o conhecimento compartilhado e por acreditar em mim, desde o início, contribuindo imensamente para a realização deste sonho.

Ao meu orientador Dr. Herberto José Chong que sempre acreditou em mim e me incentivou nas minhas loucuras acadêmicas. Sua amizade, apoio e visão criativa foram essenciais para que eu fosse além dos meus limites e conquistasse este objetivo.

Aos meus pais Paulo Gonçalves Kruk e Fátima Baccule, cujos ensinamentos, amor incondicional e sacrifícios me permitiram chegar até aqui. Cada conquista é um reflexo da força e da sabedoria que vocês sempre me transmitiram.

Ao meu filho Heitor Pedro Kruk, minha maior inspiração e fonte inesgotável de amor, força e esperança. Cada passo desta jornada foi iluminado pelo seu sorriso e pelo imenso orgulho de ser sua mãe.

Aos meus queridos irmãos Eduardo Kruk e Wagner Luís Kruk que sempre estiveram ao meu lado, oferecendo apoio, risadas e força nos momentos mais desafiadores.

Aos meus amigos Lucas Fortunato, Caroline Guth, Priscila Cordeiro, Marcos Lara e Rafaela Schimidt que estiveram comigo em cada passo dessa jornada, oferecendo apoio, risadas e compreensão. Vocês foram minha fonte de energia, coragem e motivação, especialmente nos momentos em que mais precisei. Sou grata por cada palavra de incentivo, por cada gesto de carinho e por sempre acreditarem em mim, mesmo quando eu duvidava de mim mesma.

A todos os meus familiares pelo incentivo recebido ao longo destes anos.

Ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, do Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

A todos que contribuíram de alguma maneira para realização desta Tese.

A todos meus pacientes com todo o carinho e gratidão. Cada um de vocês foi uma fonte de aprendizado e motivação, e é por meio das histórias e vivências compartilhadas que encontrei inspiração para continuar minha jornada. Obrigada por me permitir fazer parte da trajetória de vocês e por me ensinarem tanto, a cada encontro.

"MESMO AS TEMPESTADES MAIS SEVERAS TÊM UMA BELEZA SILENCIOSA, REVELADA APENAS A AQUELES QUE ENFRENTAM SEUS VENTOS E SEGUEM FIRMES. A VIDA É FEITA DE DESAFIOS E, AO VENCÊ-LOS, TRANSFORMAMOS CADA PASSO EM UM ALICERCE RUMO AOS NOSSOS MAIORES SONHOS." – AUTOR DESCONHECIDO

RESUMO

O Angioedema Hereditário (AEH) é uma doença genética rara e grave do sistema imunológico, de caráter autossômico dominante, causada pela deficiência de inibidor de C1 esterase (C1INH). Pode ser classificado em 3 fenótipos: pacientes com deficiência quantitativa do inibidor de C1INH (AEH-C1-INH Tipo I) resultando em uma proteína estruturalmente alterada, que não é secretada de forma eficiente apresentando baixo nível e baixa atividade de C1INH; pacientes com AEH com disfunção de C1INH (AEH-C1-INH Tipo II) onde a proteína é secretada, mas seja expressa de forma disfuncional e pacientes com C1INH normal (AEH-nC1-INH). Os pacientes com AEH podem apresentar sintomas durante a infância e adolescência. Foi realizado um estudo com 29 pacientes atendidos no setor de Alergia e Imunologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, utilizando três diferentes instrumentos de avaliação, o primeiro foi o Instrumento Internacional de Qualidade de Vida Relacionada à Saúde para Adultos com AEH (IHAE-QoL1.1), o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) e a Escala de sonolência Epworth (ESE). A análise estatística foi realizada no software SPSS, versão 29.0. Os dados foram expressos como médias, desvios padrão, medianas, intervalos interquartis ou frequências absolutas e relativas. As comparações entre os grupos foram feitas por meio de teste do qui-quadrado com análise de resíduos ajustados, teste t de Student para amostras independentes ou teste de Mann-Whitney, quando aplicável. Um link log de Equações de Estimação Generalizadas (GEE) com correção de Bonferroni foi utilizado na comparação temporal. O nível de significância foi fixado em 5%. Resultados: A análise revelou diferenças significativas no impacto do AEH em vários aspectos da vida dos pacientes. Uma proporção substancial de homens (42,9%) relatou sofrer maiores limitações no trabalho/estudo. A maioria das mulheres (90,9%) expressou preocupação com a disponibilidade de tratamento. Uma parcela dos homens (57,1%) relatou impacto moderado na sua vida social. Já as análises do PSQI mostraram que cerca de 80% dos pacientes possuem o sono ruim ou péssimo, caracterizando alguns distúrbios do sono como, sono inadequado, frequência e eficiência do sono prejudicados. Foi relatado como principais dificuldades durante o sono: acordar no meio da noite, levantar para ir ao banheiro tossir ou roncar forte e sentir calor. Já as análises do ESE mostraram que cerca de 77% dos pacientes possuem sonolência diurna média ou anormal. Estes resultados ressaltam o fardo multifacetado do AEH para os pacientes, destacando desafios distintos enfrentados pelos indivíduos com base no gênero. Não há na literatura relatos de estudos brasileiros utilizando estas três ferramentas em pacientes com AEH. Portanto é inédita a indicação de que nos pacientes avaliados o sono tem impactado diretamente a qualidade de vida, fato importante para o acompanhamento terapêutico nesta população.

Palavra Chave: Angioedemas Hereditários; Qualidade de vida; Qualidade do sono; Proteína Inibidora do Complemento C1; Bradicininina.

ABSTRACT

Hereditary Angioedema (HAE) is a rare and severe genetic disorder of the immune system, inherited in an autosomal dominant manner, caused by a deficiency of C1 esterase inhibitor (C1INH). It can be classified into three phenotypes: patients with a quantitative deficiency of C1INH (HAE-C1-INH Type I), resulting in a structurally altered protein that is not efficiently secreted, presenting low levels and activity of C1INH; patients with HAE with C1INH dysfunction (HAE-C1-INH Type II), where the protein is secreted but expressed in a dysfunctional manner; and patients with normal C1INH (HAE-nC1-INH). Patients with HAE may present symptoms during childhood and adolescence. A study was conducted with 29 patients treated at the Allergy and Immunology Service of the Hospital de Clínicas of the Federal University of Paraná, using three different evaluation instruments. The first was the International Health-Related Quality of Life Instrument for Adults with HAE (IHAE-QoL1.1), the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), and the Epworth Sleepiness Scale (ESS). Statistical analysis was performed using SPSS software, version 29.0. Data were expressed as means, standard deviations, medians, interquartile ranges, or absolute and relative frequencies. Comparisons between groups were made using the chi-square test with adjusted residuals analysis, Student's t-test for independent samples, or Mann-Whitney test, when applicable. A log link of Generalized Estimation Equations (GEE) with Bonferroni correction was used for temporal comparison. The significance level was set at 5%. Results: The analysis revealed significant differences in the impact of HAE on various aspects of patients' lives. A substantial proportion of men (42.9%) reported suffering greater limitations in work/study. Most women (90.9%) expressed concern about treatment availability. A portion of men (57.1%) reported moderate impact on their social life. PSQI analysis showed that about 80% of patients have poor or very poor sleep, characterizing some sleep disturbances such as inadequate sleep, frequency, and efficiency of sleep impairment. Main difficulties during sleep were reported: waking up in the middle of the night, getting up to go to the bathroom, coughing or snoring loudly, and feeling hot. ESS analysis showed that about 77% of patients have moderate or abnormal daytime sleepiness. These results highlight the multifaceted burden of HAE for patients, emphasizing distinct challenges faced by individuals based on gender. There are no reports in the literature of Brazilian studies using these three tools in patients with HAE. Therefore, it is unprecedented to indicate that in the evaluated patients, sleep has directly impacted quality of life, an important factor for therapeutic monitoring in this population.

Keyword: Hereditary Angioedema; Quality of life; Sleep quality; C1 Inhibitor; Bradykinin.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	JUSTIFICATIVA.....	15
1.2	OBJETIVO	16
1.2.1	Objetivo Geral.....	16
1.2.2	Objetivos específicos.....	16
1.3	RELEVÂNCIA SOCIAL.....	16
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	17
2.1	ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO	17
2.2	SINAIS E SINTOMAS.....	17
2.3	TRATAMENTO	19
2.4	GENÉTICA E FISIOPATOLOGIA	20
2.5	MUTAÇÕES	22
2.5.1	Mutação gene <i>SERPING1</i>	22
2.5.2	Mutação do gene <i>FXII</i>	24
2.5.3	Mutação do Gene Angiopietina-1 (<i>ANGPT1</i>).....	24
2.5.4	Mutação do gene Plasminogênio (<i>PLG</i>).....	26
2.5.5	Mutação no gene Cininogênio 1 (<i>KNG1</i>).....	26
2.5.6	Mutação gene Miofirlina (<i>MYOF</i>).....	27
2.5.7	Mutação gene Heparan Sulfato-Glucosamina 3-O-Sulfotransferase 6 (<i>HS3S</i>)	28
2.5.8	Mutação na Carboxipeptidase N (<i>CPN</i>).....	29
3	MÉTODOS	31
3.1	TIPO DE PESQUISA	31
3.2	RESPONSABILIDADES DOS PESQUISADORES	31
3.3	OBTENÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO E TERMO ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	31
3.4	COLETA DE DADOS.....	32
3.5	ANÁLISES DE DADOS E ESTATÍSTICA.....	32
3.6	PLANOS PARA O RECRUTAMENTO DO SUJEITO DA PESQUISA.....	33
3.7	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	33

3.8	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	34
3.9	ANÁLISE CRÍTICA DE MÉRITO, BENEFÍCIOS E RISCOS.....	34
3.10	PROPRIEDADE DAS INFORMAÇÕES.....	34
3.11	INFORMAÇÕES RELATIVAS AO PARTICIPANTE DA PESQUISA E.....	35
	CARACTERÍSTICAS (POPULAÇÃO A SER ESTUDADA).....	35
3.12	FONTES DE MATERIAL DA PESQUISA.....	35
4	RESULTADOS.....	35
4.1	ARTIGO 1.....	35
4.2	ARTIGO 2.....	46
5	CONCLUSÃO.....	67
6	RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....	67
7	REFERENCIAS.....	67
	ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).....	75
	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	75
	ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA DO AEH (IHAE – QOL VERSÃO 1.1).....	78
	ANEXO 3 - QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH (PSQI)	83
	ANEXO 4 – AUTORIZAÇÃO PACIENTE PARA O USO DAS IMAGENS.....	85

1 INTRODUÇÃO

O Angioedema Hereditário (AEH) é uma doença genética autossômica dominante, rara e fatal, sua causa é um defeito no gene inibidor de C1 esterase (C1INH) (SINNATHAMBY, 2023; LEE, 2021).

O AEH pode ser classificado em 3 tipos de acordo com os níveis de C1INH: Pacientes com deficiência de C1INH possuem mutações ao longo do gene *SERPING-1*, pacientes com disfunção de C1INH possuem mutações no éxon 8 do gene *SERPING-1* e pacientes com C1INH normal que podem apresentar mutações nos genes *F12*, Angiopietina (*ANGPT1*), Plasminogênio (*PLG*), Cininogênio 1 (*KNG1*), Miofirlina (*MYOF*), no Heparan Sulfato-Glucosamina 3-O-Sulfotransferase 6 (*HS3S*) e Carboxipeptidase N (*CPN*) (BAFFUNO, 2018; BORK, 2017; BORK, 2019, YAKUSHIJI, 2018; BELBEZIER, 2018; NICOLA, 2019, VERONEZ, 2021; SACRALOSE; 2021; VINCENT, 2024).

No Brasil existem aproximadamente 2000 pacientes diagnosticados com AEH, apesar de ser uma doença sem predileções por sexo, o fenótipo é detectado com maior frequência em pacientes do sexo feminino, por associação com os níveis elevados de estrogênio (CAMPOS, 2022). Sua prevalência é de aproximadamente 1 caso para cada 65.000 habitantes (variando de 1:10.000 a 1:160.000) no Brasil, globalmente sua prevalência é de 1/50.000 pessoas, acomete diferentes grupos étnicos, e faz com que o AEH seja uma doença genética extremamente rara. (GIAVINA-BIANCHI, 2017; KRUK, 2020; CAMPOS, 2022; ABRANGE, 2023).

O AEH ainda é desconhecido e subdiagnosticado no Brasil o que aumenta as taxas de morbidade e piora na qualidade de vida (QoL) dos pacientes e seus familiares (KRUK, 2019).

Esta doença tem como característica episódios repetidos de edema em diferentes partes do corpo, face, extremidades, membros, trato gastrointestinal e vias aéreas. Alguns fatores podem desencadear as crises de AEH, dentre estes o estresse emocional, trauma local, procedimentos médicos, infecções, uso de anticoncepcionais orais, gestação, menstruação, mas na maioria dos casos não é descrito um fator desencadeante específico. Os ataques são intensos e imprevisíveis, levando o paciente a óbito em casos de edema de glote, todas essas incertezas tem um impacto negativo na QoL destes pacientes (PRIOR, 2012; GOMIDE, 2013).

O prejuízo na QoL dos pacientes com AEH pode ser comparado aos portadores de outras doenças crônicas, como a doença de Crohn e a asma grave (CHONG, 2023).

O conhecimento sobre a QoL em pacientes fornece informações importantes para o desenvolvimento de novos medicamentos, melhor gerenciamento de políticas públicas e pode propiciar benefícios para os pacientes que necessitam de recursos públicos de saúde, diminuindo assim a mortalidade e morbidade dos pacientes (CABALLERO, 2017; CHONG, 2023)

O AEH tem repercussões na vida social, psicológica e física do doente, os quais relatam preocupação quanto aos efeitos colaterais dos remédios, possibilidade de ter filhos com a doença e se sentem ansiosos quanto à disponibilidade de tratamento caso tenham uma crise de angioedema (LUMRY, WR. et. al, 2010).

O desenvolvimento de uma ferramenta para quantificar o nível de redução na qualidade de vida dos pacientes com AEH foi recentemente desenvolvido por um grupo multicêntrico espanhol (PRIOR, N., et. al., 2012). O grupo desenhou um questionário específico para avaliar a qualidade de vida e o impacto das intervenções terapêuticas. Baseado no supracitado, o presente trabalho objetivou aplicar esse questionário, traduzido e validado para a língua portuguesa, em pacientes com AEH que fazem tratamento no ambulatório de Alergia e Imunologia do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Este estudo tem relevância social porque os dados obtidos serão importantes para melhor entendimento do impacto social da doença e poderão ser utilizados para o desenvolvimento de novos protocolos de tratamento farmacológico e não farmacológico. Diante do exposto, este trabalho teve como objetivo avaliar e mensurar o impacto da doença na qualidade de vida dos pacientes com AEH no Paraná.

1.1 JUSTIFICATIVA

Está justificativa se fundamenta na significativa atenção dedicada à qualidade de vida dos pacientes com AEH, tema extensamente explorado em diversas condições médicas, principalmente em doentes crônicos. No entanto, quando direcionamos nossas pesquisas para o AEH, observamos a escassez de estudos abrangentes, destacando assim a ausência de informações sobre esta condição e

sobre a qualidade de vida dos pacientes. Foi desenvolvido um questionário internacional específico destinado à avaliação da qualidade de vida dos pacientes de AEH, o qual já foi validado para a língua portuguesa. A hipótese principal deste projeto baseou-se na suposição que a qualidade de vida dos pacientes com AEH é significativamente diminuída.

1.2 OBJETIVO

1.2.1 Objetivo Geral

Avaliar o impacto do Angioedema Hereditário na qualidade de vida, dos pacientes acompanhados no Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

1.2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a qualidade do sono de pacientes portadores de Angioedema Hereditário.
- Avaliar o índice de sonolência diurna de pacientes portadores de Angioedema Hereditário.

1.3 RELEVÂNCIA SOCIAL

AEH é uma doença que pode interferir de maneira significativa na qualidade de vida do paciente e da sua família, especialmente, nos casos em que o doente tem crises frequentes e precisa de atendimento emergencial constante.

Nesse sentido, é relevante avaliar o impacto socioeconômico da doença. Para cumprir esse fim, recentemente foi desenvolvido um questionário específico para AEH e esta será a primeira vez que a ferramenta será utilizada para obtenção de dados em pacientes do Brasil.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO

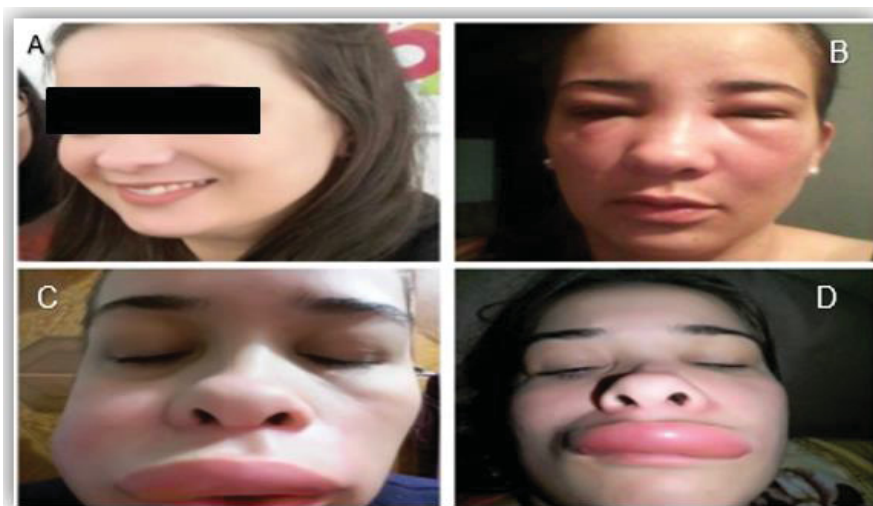
O Angioedema Hereditário é uma doença genética extremamente rara, descrita pela primeira vez pelo médico britânico Jonh Milton em 1876. Em 1882, o médico alemão Heinrich Ireanus Quincke descreveu a doença como edema angioneurótico. No entanto, foi em 1888 que o médico canadense William Osler descreveu pela primeira vez a etiologia, mencionando as clássicas características da doença como os edemas generalizados, distúrbios gastrointestinais e seu caráter hereditário, passando a chamar a doença de “edema angioneurótico hereditário” (KRUK, 2020; NUNES, 2021).

Por ser uma doença autossômica dominante, pais afetados possuem 50% de chances de transmitir a doença aos seus filhos. (MAURER, 2022; WOJCIK, 2024; BARBOSA, 2019).

2.2 SINAIS E SINTOMAS

O AEH é caracterizado por crises recorrentes de edema, que acomete a pele ou os órgãos internos, ocorre em qualquer parte do corpo, em membros superiores e inferiores, face, órgãos genitais, abdômen e laringe (FIGURA 1 e 2) (CAO, 2021; KRUK, 2019).

FIGURA 1 - PACIENTE COM AEH EM DIFERENTES CRISES



FONTE: KRUK, 2019.

Legenda: A – Fora de crise, B – Edema de pálpebras, C e D - Edema de lábios. Todos caracterizados como edema de face. Reprodução de fotos autorizadas pela paciente (autorização APÊNDICE 6).

FIGURA 2 - EDEMA EM MEMBROS EM PACIENTE COM CRISE DE AEH



FONTE: KRUK, 2019

Reprodução de fotos autorizadas pela paciente (autorização APÊNDICE 6).

O desconhecimento da doença já levou pacientes inclusive à realização de cirurgias desnecessárias quando ocorrem obstruções intestinais graves durante uma crise. Quando a laringe é acometida (edema de glote), há risco de morte por asfixia. Se não tratados adequadamente, os registros mostram a possibilidade de desenvolver asfixia fatal em 25-40% dos casos (MAURER, 2022).

O período entre início dos sintomas até o diagnóstico pode levar anos, aumentando as taxas de morbidade e letalidade da doença (GIAVINA-BIANCHI, 2017). Pode haver pródromos antes de uma crise de AEH incluem fadiga, enxaqueca, bocejos, intolerância a ruídos, alteração de humor, diarreia, fotofobia, náusea, aumento de apetite, vômito, aura visual cintilante, exantema não pruriginoso, condições vermelhas e marmorizadas na pele, manchas em forma de anel e erupções não pruriginosas (LEIBIVICH-NASSI, 2021; JACOBS, 2021).

Os sintomas podem variar de acordo com a gravidade, frequência e local de apresentação. As crises podem ter duração de 48 a 72 horas se não tratadas. (GIAVINA-BIANCHI, 2017; AYTEKIN, 2021; JONES, 2023).

2.3 TRATAMENTO

O tratamento do AEH tem por base dois aspectos importantes: a profilaxia das crises e o tratamento dos episódios agudos. (JACOBS, 2021).

Profilaxia a longo prazo

O tratamento profilático objetiva a prevenção de crises. É realizado pelo uso contínuo de classes distintas de medicamentos, andrógenos atenuados (danazol, oxandrolona), agentes antifibrinolíticos (ácido épsilon-aminocaprílico, ácido tranexâmico), concentrado de C1-INH derivado de plasma humano endovenoso (Berinert®, Cynrize®) (DE SERRES; GRÖNER; LINDNER, 2003) ou subcutâneo (Haegarda®) (LONGHURST et al., 2017) e por inibidores da caliceína subcutâneo (Lanadelumabe: Takhzyro®) (BOVA et al., 2019) ou oral (Berotralstat: Orladeyo®). Haegarda® e Orladeyo®.

Tratamento das crises

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

No Brasil, os medicamentos disponíveis são: Andrógeno atenuado, inibidores da plasmina (agentes antifibrinolíticos), concentrado do inibidor de C1 (C1INH) e inibidores da caliceína. No entanto esses medicamentos ainda não estão disponíveis

no Sistema Único de Saúde (SUS), exceto pelo Andrógeno atenuado (Danazol®) ele aumenta a síntese de C1-INH pelo fígado e aumenta a atividade da aminopeptidase plasmática, a qual cataboliza a bradicinina e também o Ácido Tranexâmico que é um antifibrinolítico que inibe a ativação do PLG, reduzindo sua conversão em plasmina e diminuindo a fibrinólise (JONES, 2023; CAMPOS, 2022).

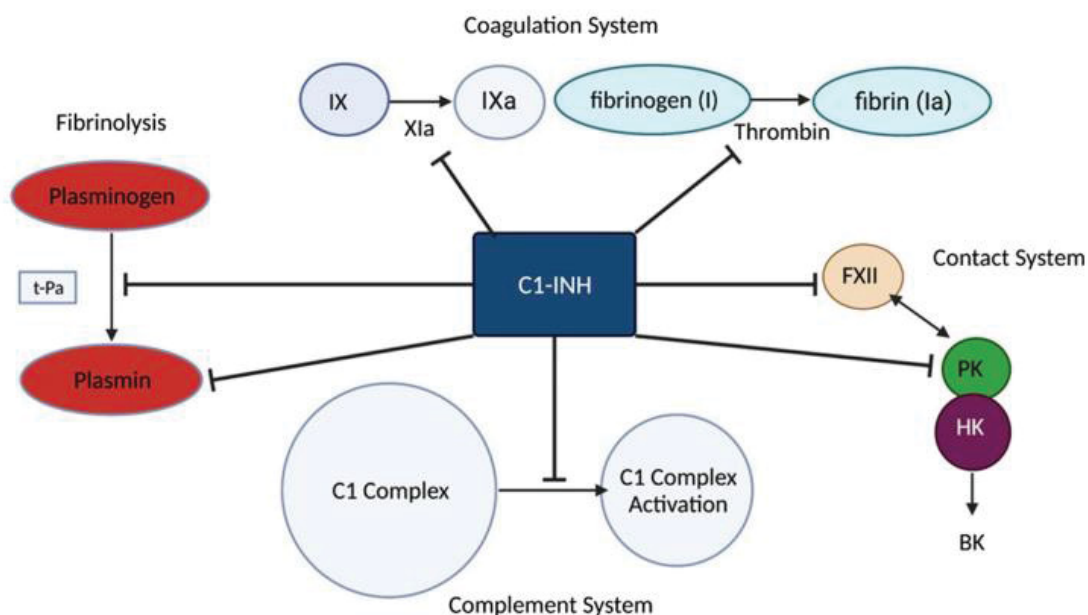
2.4 GENÉTICA E FISIOPATOLOGIA

O AEH é uma doença genética de deficiência congênita funcional, qualitativa ou quantitativa, definida pela ausência do inibidor de C1 esterase (C1INH) que causará o aumento dos níveis de Bradicinina (SINNATHAMBY, 2023; LERA, 2021).

A bradicinina se liga ao receptor B2 expressos em células endoteliais, causando uma redução nas junções intracelulares, resultando em um aumento da permeabilidade vascular gerando edema (GOMPEL, 2020; DYGA, 2022; BOVA, 2020).

A proteína inibidora C1 é o principal controlador da atividade enzimática por ser o primeiro componente do sistema complemento, importante na coagulação, sistema de contato e na fibrinólise (FIGURA 3). Esta proteína diminui a ativação de C1r, C1s, MASP1 e MASP2 inibindo o sistema complemento. Níveis baixos e disfuncionais desta proteína inibidora permitem que ocorra uma atividade exacerbada do complemento, facilitando assim a permeabilidade vascular e o edema. A proteína C1 também inibe a calicreína plasmática, enzima responsável pela conversão do Cininogênio de alto peso molecular (HMWK) em bradicinina. Já os níveis baixos dessa proteína aumentam os níveis plasmáticos da calicreína, que por sua vez aumentam os níveis de bradicinina no sangue (SINNATHAMBY, 2023; FERRARA, 2021; BOVA, 2020).

FIGURA 3 - FUNÇÕES NORMAIS DA PROTEÍNA INIBIDORA DA ESTERASE C1



FONTE: SINNATHAMBY, 2023

LEGENDA: As funções normais da proteína inibidora da esterase C1. C1INH inibe os sistemas de fibrinólise, coagulação, contato e complemento. Abreviaturas: t-Pa: Ativador de plasminogênio tecidual; IX: Fator XI; IXa: Fator XI ativado; XIa: Fator XI ativado; C1INH: Inibidor de C1 esterase; FXII: Fator XII; PK: Pré caliceína; HK: Hageman Factor (Fator Hageman); BK: Bradicina.

Portanto, o inibidor de C1-INH é um regulador chave de várias vias imunológicas e inflamatórias (GIAVINA-BIANCHI, 2017; SIM, 2017).

A produção de C1INH determina a classificação do AEH que pode apresentar 3 fenótipos: Pacientes com deficiência de C1INH (Tipo I) são a maioria cerca de 80 a 85% dos casos de AEH, estes apresentam mutações no gene *SERPING1*, o que resulta em uma proteína que é estruturalmente alterada, não sendo secretada de forma eficaz apresentando baixos níveis e baixa atividade de C1-INH e consequentemente episódios de crises (JACOBS, 2021; BOVA, 2020).

Pacientes com disfunção de C1INH (Tipo II) constituem cerca de 15 a 20% dos casos de AEH, apresentando mutações especificamente no exon 8 do Gene *SERPING1*, essa é a região que codifica o sítio ativo da proteína, fazendo com que a proteína seja secretada, mas seja expressa de forma disfuncional (FIJEN, 2021; BORK, 2020; WEDNER, 2020)

Já pacientes com C1INH normal (Tipo III) podem apresentar mutações em diversos genes, no fator Hageman (*F12*), Angiopietina-1 (*ANGPT1*), Plasminogênio

(*PLG*), Cininogênio-1 (*KNG1*), Miofirlina (*MYOF*), Heparan sulfato-glucosamina 3-sulfotransferase 6 (*HS3ST6*) e Carboxipeptidase N (*CPN*). Esse tipo de AEH se destaca por ser diagnosticado principalmente em mulheres, e estar associado ao hormônio estrógeno. Os níveis de C1INH apresentam-se normais na atividade e expressão da proteína (SINNATHAMBY, 2023; BORK, 2022; FARKAS, 2021, MUNA, 2024; VINCENT, 2024).

2.5 MUTAÇÕES

Dentre as mutações descritas na literatura, estão presentes nos genes *SERPING1*, *F12*, *ANGPT1*, *PLG*, *KNG1*, *MYOF*, *HS3ST6* e *CPN1*, são descritas como fortemente associadas aos sinais clínicos do AEH (SINNATHAMBY, 2023; BORK, 2022; FARKAS, 2021; VINCENT, 2024).

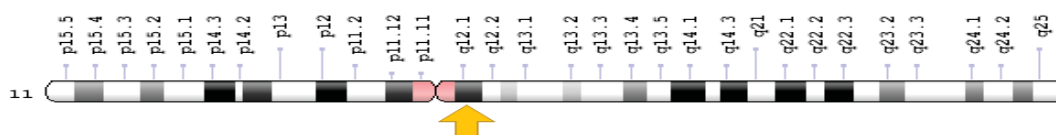
2.5.1 Mutação gene *SERPING1*

O gene *SERPING1* codifica a proteína inibidora de C1 esterase (C1INH), ela desempenha um papel fundamental na regulação do sistema complemento e da cascata de coagulação, levando ao aumento na produção de bradicinina. Quando todos esses sistemas estão com suas funções alteradas resulta em uma resposta inflamatória descontrolada levando ao edema onde ocorrem as crises de AEH.

É a causa genética mais comum do AEH sendo observada em cerca de 95% dos pacientes, esse gene possui uma grande variedade alélica, já foram relatadas mais de 900 variantes ligadas ao AEH, esta mutação está relacionada ao AEH com disfunção de C1INH e deficiência de C1INH (SHARMA, 2021; BANDAY, 2020; WANG, 2022).

Este gene localiza-se na sub-região q12- q13.1 do cromossomo 11, como mostra a FIGURA 4, possui 8 exons e 7 íntrons distribuídos por 17 kb (NIBILOU, 2022; KRUK, 2019).

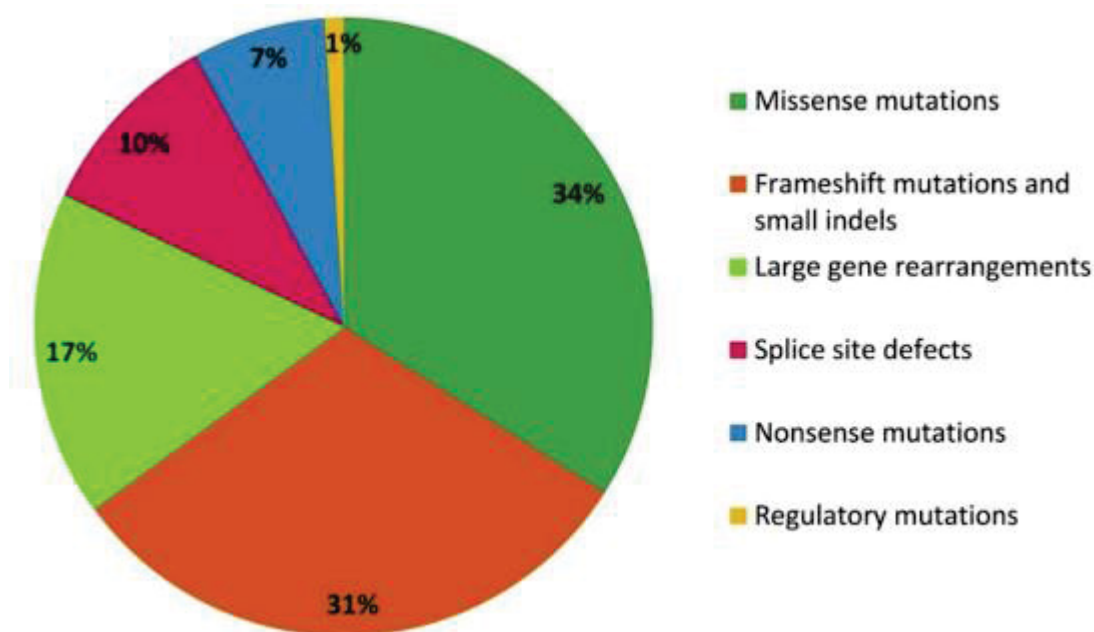
FIGURA 4 - LOCALIZAÇÃO DO GENE SERPING 1



FONTE: KRUK, 2019

Já foram descritas mais de 900 mutações associadas ao gene *SERPING1* associadas ao AEH incluindo substituição de nucleotídeos, pequena inserção, pequenas deleções a grandes deleções e duplicações, estas mutações envolvendo este gene estão descritas na figura 5. (WANG, 2022; NIBILOU, 2020; SZABÓ, 2022; BANDAY, 2020).

FIGURA 5: MUTAÇÕES RELATADAS NO GENE *SERPING1*.



FONTE: BANDAY, 2020

LEGENDA: Mutações envolvendo o gene *SERPING1*

As mutações nonsens relatadas no gene *Serping1* estão entre 30 a 40% dos casos, essa mutação gera um códon prematuro de parada. Mutações frameshift também são frequentes, gerando uma proteína truncada ou não funcional (DROUET, 2023; LOPEZ-MARTINEZ, 2022).

Foram encontrados Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) neste gene que estão associados a outras doenças e não ao AEH, por exemplo o SNP rs4926

[c.1438G>A, p.V480M] é uma variante missense associada ao carregamento de estafilococos nas fossas nasais e o SNP no íntron 6 (rs2511989) está associado a degeneração macular relacionada a idade (BANDAY, 2020).

2.5.2 Mutações do gene *FXII*

Representa em torno de 25% dos pacientes com AEH com C1INH normal (JONES, 2023).

O gene *F12* está localizado no cromossomo 5, tem aproximadamente 12 kb de comprimento e contém 14 exons. Foi mapeado no locus 5q35.3-q, como mostra a FIGURA 6. Mais de 60 mutações envolvendo o gene *F12* já foram relatadas (CHOU, 2022; BANDAY, 2020)

FIGURA 6 - LOCALIZAÇÃO DO GENE F12



FONTE: KRUK 2019

A região promotora do gene *FXII* é semelhante a região promotora dos elementos responsivos ao estrógeno (EREs), o estrogênio também aumenta FXII no plasma, por isso esse tipo de AEH é considerado estrógeno-dependente, isso faz com que ele produza manifestações iguais ao AEH, essa mutação é de ganho de função e é transmitida de forma autossômica dominante (BANDAY, 2020).

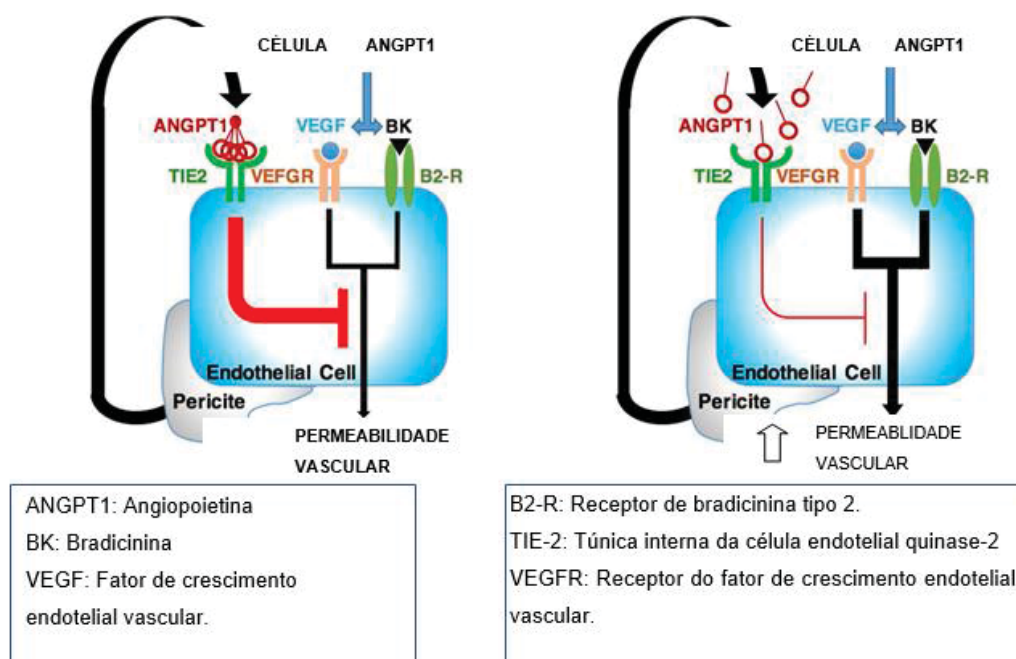
2.5.3 Mutações do Gene Angiotensina-1 (*ANGPT1*)

Em 2018 a pesquisadora Valéria Baffuno identificou uma mutação no gene da Angiotensina-1 (*ANGPT1*) (BAFFUNO, 2018), a Angiotensina é uma proteína com papéis importantes no desenvolvimento vascular e na angiogênese, possui a função de reduzir a vascularidade induzida pela bradicinina, mantendo a barreira endotelial e regulando a integridade vascular, a *ANGPT1* é um ligante proteico do TIE2 uma

tirosina quinase específica das células endoteliais, um receptor expresso de forma exclusiva em células endoteliais vasculares e células hematopoiéticas, e possuem propriedades de anti-inflamatórias e de anti-permeabilidade. Mas a mutação do gene *ANGPT1* prejudica todo esse mecanismo, produzindo uma proteína mutada com perda de função da capacidade de formação de multímeros reduzindo ligação ao TIE2 e, levando a vascularidade celular e ao edema (BAFFUNO, 2018; KRUK, 2020; DIAS, 2019).

Este gene está localizado em 8q22.3-q23, contém 9 exons e abrange 48,3 kb. Os exons 1 a 5 codificam a região N terminal, o domínio de bobina enrolada e parte da região charneira, e os exons 5 a 9 codificam o restante da região de charneira, o domínio do fibrinogênio e a região C terminal (BAFFUNO, 2018; KRUK, 2020).

FIGURA 7- AÇÃO DA ANGIOPOIETINA (ANGPT1) NA INFLAMAÇÃO



FONTE: Kruk 2020

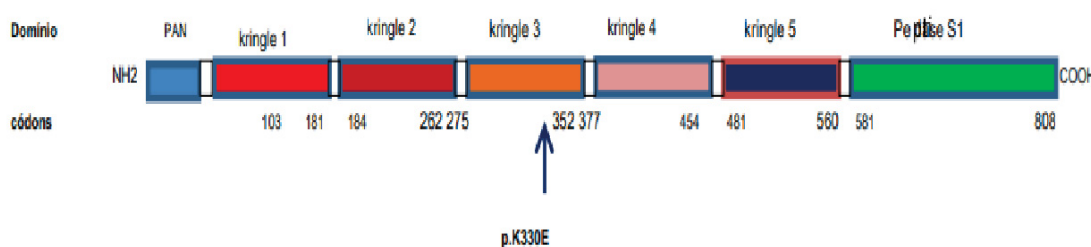
LEGENDA: ANGPT1 NORMAL – Ocorre a formação do polímero que se liga ao receptor TIE2 e em conjunto com o fator de crescimento do endotélio vascular e a ligação da Bradicinina ao receptor controlam a permeabilidade vascular. ANGPT1 MUTADA - Não forma polímero, impedindo ou diminuindo a ligação ao receptor TIE2 e mesmo com a ligação do fator de crescimento do endotélio vascular e a ligação da Bradicinina ao receptor a permeabilidade vascular fica comprometida e aumentada, criando assim mais edemas.

2.5.4 Muta o do gene Plasminog nio (*PLG*)

O plasminog nio   uma proteína precursora da plasmina, uma enzima fibrinolítica que desempenha um papel fundamental na produ o da bradicinina através da ativa o do fator FXII. A fibrinólise pode estar envolvida no AEH (YAKUSHIJI, 2023; BANDAY, 2020; YAKUSHIJI, 2018)

A muta o do gene *PLG* leva a uma altera o no Kringle 3 (FIGURA 8) que altera a estrutura da proteína, este domínio do kingle 3 tem grande importância no arranjo e na fun o da proteína do plasminog nio e possibilitam a liga o do mesmo em grandes áreas de superfícies, a proteína mutada leva ao aumento da bradicinina o que resulta em AEH (BORK, 2018; ZURAW, 2018).

FIGURA 8 – APRESENTA O ESQUEMÁTICA DOS DOMÍNIOS DA PROTEÍNA DO PLASMINOG NIO



FONTE: KRUK, 2020

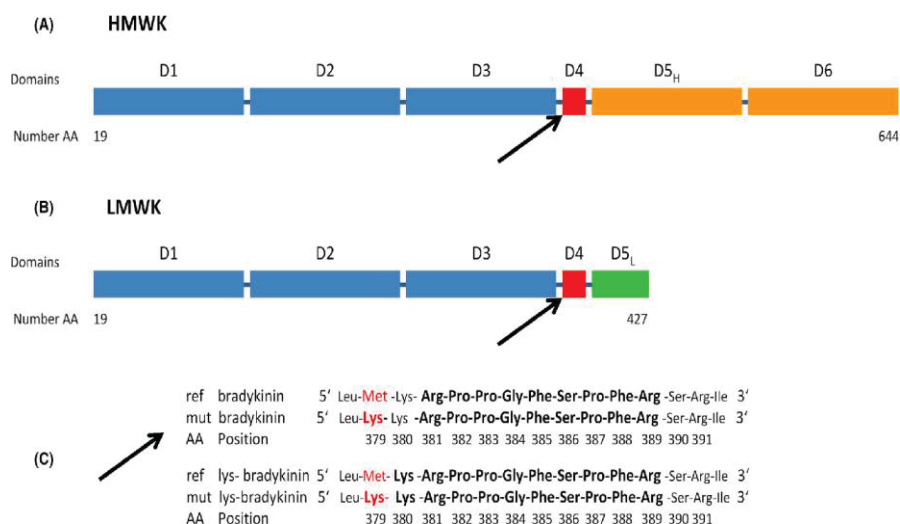
2.5.5 Muta o no gene Cininogênio 1 (*KNG1*)

Foi descrita uma muta o no exon 10 do gene Cininogênio 1 (*KNG1*), a variante está localizada na região de clivagem de um domínio funcional das cininas, isso inclui a bradicinina que   o principal mediador do AEH, o que pode levar a produ o de uma bradicinina mutada e não funcional, levando a inativa o da enzima aminopeptidase 2 que   conversora da angiotensina levando ao edema (BORK,2019; DICKERSON, 2024).

O gene *KNG1* está localizado 3q27.3 cont m 11 exons e mede 27 kb. Os exons 1 a 9 codificam uma região não traduzida O exon 10 codifica a sequência comum para BK e a sequência única para Cininogênio de alto peso molecular (HMWK) e o exon

11 codifica a sequência exclusiva para Cininogênio de baixo peso molecular (FIGURA 9) (LMWK) (BORK, 2019; DICKERSON, 2024).

FIGURA 9 - ESTRUTURAS DE DOMÍNIO DA ISOPROTEÍNAS HMWK (A) E LMWK (B) DO GENE KNG1



Fonte: KRUK 2020

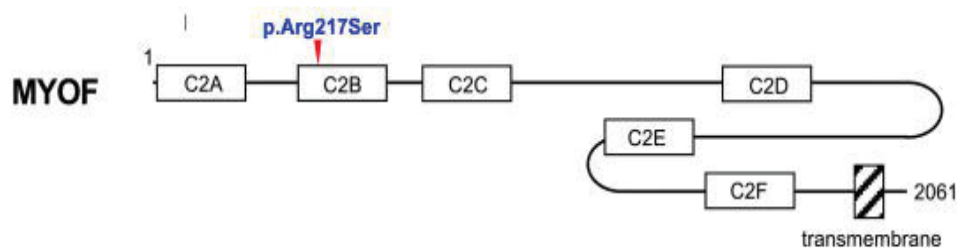
LEGENDA: Localização da troca de aminoácidos descrita no domínio 4. Os domínios D1, D2, e D3 são de cistina, o D1, D2, D3 domínios da Cistina; D4 contém sequências de bradiquinina e Lys-bradiquinina; D5 H HMWK tem função de ligação da superfície; D6 de HMWK a pré-caliceína e ligação FXI. Seta preta: localização da mudança P.Met379Lys. Sequências de (C) de aminoácidos de bradiquinina e Lys-bradiquinina (negrito) e as que flanqueiam aminoácidos de referência e o alelo com a variante P.Met379Lys. Metionina mudança / Lisina está marcada em vermelho. O local de clivagem C-terminal da HMWK e LMWK é entre Arg389 e Ser390; os locais de clivagem N-terminal de HMWK estão em Lys380 / Arg381 (bradiquinina) e de LMWK estão em Met379 / Lys380 (Lys-bradiquinina). AA, aminoácido; ref, AA sequência de referência; Mut, AA sequência mutante

2.5.6 Mutação gene Miofirlina (*MYOF*)

A mutação foi descrita em 2020, altera a Miofirlina, proteína transmembrana que possui uma grande região intracelular N-terminal com cerca de 2.025 aminoácidos. O gene que a codifica, MYOF tem 230kb e está localizado no braço longo do cromossomo 10 na sub-banda 23.33 (10q23.33) (FIGURA 10). A miofirlina é expressa nas células endoteliais vasculares regulando a sinalização do Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) pela inibição da degradação do receptor 2 de VEGF (VEGF2) interage com sua expressão e localização podendo estar relacionada com a liberação do óxido nítrico, importante mediador da permeabilidade vascular,

desta forma sugere-se a participação na fisiopatologia do AEH (ARIANO, 2020; MIYATA, 2023).

FIGURA 10: DOMÍNIOS DA PROTEÍNA NO GENE *MIOFIRLINA*



FONTE: MIYATA, 2023

LEGENDA: Estrutura esquemática do gene da *Mioferlina* das proteínas, localizadas na região rica em prolina (PRR) adjacente ao local de clivagem após a ativação. Variantes definidas e possíveis de perda ou ganho de função identificadas mostradas em vermelho e azul, respectivamente.

2.5.7 Mutação gene Heparan Sulfato-Glucosamina 3-O-Sulfotransferase 6 (*HS3S*)

Foi descrito que o *HS3ST6* mutado codifica uma proteína incapaz de realizar a última etapa da sulfatação, que afeta a ligação do Cininogênio de alto peso molecular (HMWK) na superfície da célula endotelial prejudicando assim a endocitose, fazendo com que ocorra a clivagem pela calicreína resultando em intensa produção de bradicinina resultando no edema (BORK, 2021; MIYATA, 2023; JONES, 2023)

O gene *HS3ST6* está localizado no cromossomo 16p13.3 e codifica HS – glucosamina 3- O -sulfotransferase 6 (3-OST-6) (FIGURA 11) (BORK, 2021)

FIGURA 11: DOMÍNIOS DA PROTEÍNA DO GENE HEPARAN SULFATO-GLUCOSAMINA 3-O-SULFOTRANSFERASE 6



FONTE: MIYATA, 2023

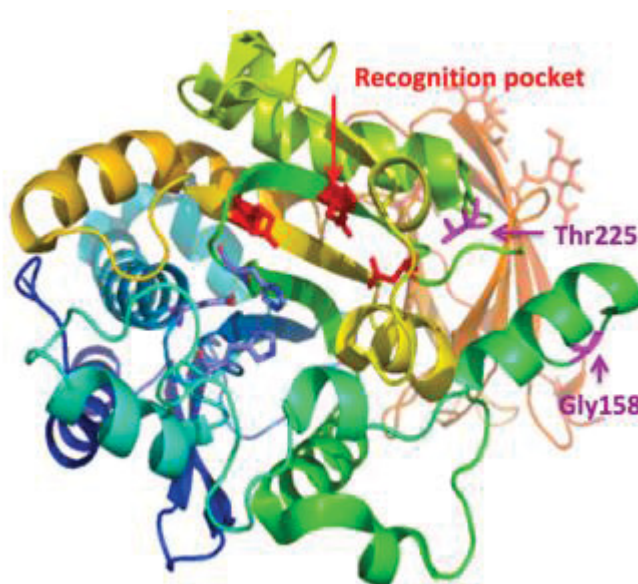
LEGENDA: Variante patogênica de perda ou ganho de função identificada em pacientes com HAEnCI é mostrada em vermelho.

2.5.8 Mutações na Carboxipeptidase N (CPN)

É a mais nova descrita sendo relacionada com o AEH, a carboxipeptidase é uma metalopeptidase de zinco que cliva os resíduos básicos do terminal C (Arg e Lys), e também regula as cininas como a bradicinina, transformando-a em ligantes do receptor B1, portanto a CPN desempenha um papel importante em mediadores de inflamação, permeabilidade vascular, quimiotaxia e ativação de tráfego de leucócitos (VINCENT, 2024)

A deficiência da carboxipeptidase no plasma faz com que ocorra um acúmulo de bradicinina, essa deficiência foi atribuída a presença de variantes de *CPN1* c.[173dup](;)[533G>A], sendo relacionados a doenças raras (FIGURA 12) (VINCENT, 2024).

FIGURA 12: ESTRUTURA TRIDIMENSIONAL DO CARBOXIPEPTIDASE N (CPN)



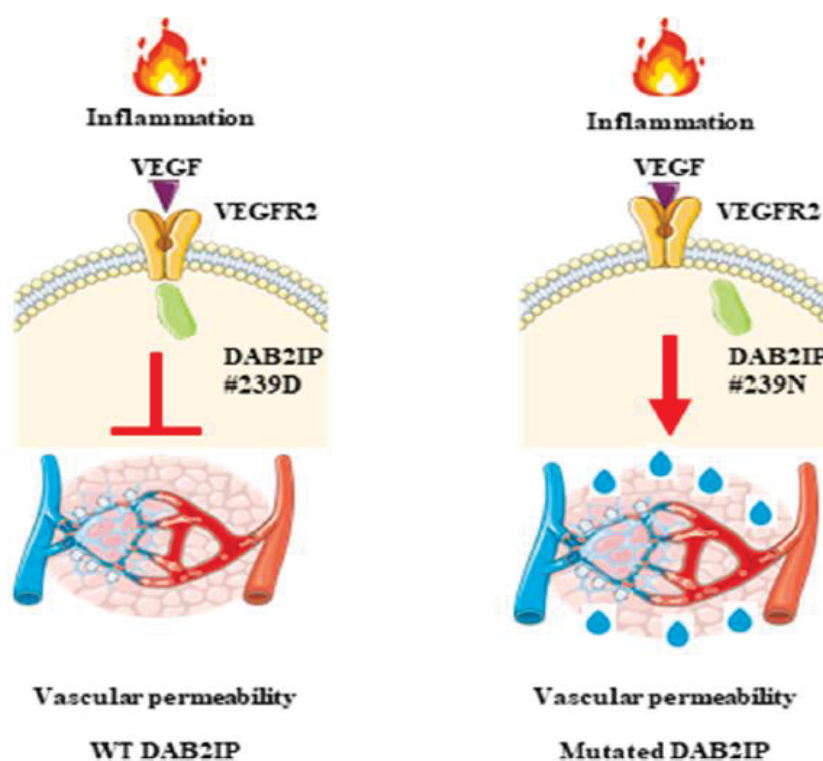
FONTE: VINCENT 2024

LEGENDA: A tríade catalítica está marcada em vermelho e o sítio catalítico de ligação do Zn^{2+} está indicado em azul. Os resíduos que revestem a bolsa de ligação Arg/Lys são rotulados em vermelho, e os resíduos catalíticos e de ligação ao Zn^{2+} são coloridos em azul. Os resíduos são numerados de acordo com as posições na proteína madura.

Mutação missense (p.D239N) no gene *DAB2IP*

Uma mutação missense (p.D239N) no gene *DAB2IP* localizada no domínio C2 foi identificada ela é responsável pela interação com o receptor 2 do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR2). Uma mutação rara que pode para impactar negativamente a funcionalidade da proteína *DAB2IP*, comprometendo assim a estabilidade da proteína por causa de alterações na composição da variante p.D239N. A mutação também influenciou a localização subcelular de VEGFR2; em células transfetadas com o transcrito mutante *DAB2IP-239N*, observou-se que VEGFR2 permaneceu associado à membrana celular, enquanto a localização com *DAB2IP* foi reduzida, indicando uma interação diminuída entre as proteínas. Esses resultados destacam o papel da sinalização desregulada do VEGF na alteração da permeabilidade endotelial e apontam que mutações de perda de função em *DAB2IP* representam uma nova via fisiopatológica para o AEH-UNK (eFigura 13) (D'Apolito M, 2024).

FIGURA 13: VISÃO ESQUEMÁTICA DO MECANISMO PATOGENICO PROPOSTO.



Fonte: D'Apolito M, 2024

Legenda: Visão esquemática do mecanismo patogênico proposto. Uma série de estímulos, como inflamação, trauma e hormônios, leva à produção de VEGF, que estimula seu receptor VEGFR2 e o eixo IP3K–AKT. DAB2IP atua como o principal regulador da via, ligando-se ao VEGFR2 por meio do domínio C2 (esquerda). Na presença de variantes gênicas de perda de função no domínio C2, afetando a ligação ao VEGFR2, a via é superativada, resultando em um comprometimento da regulação da permeabilidade das células endoteliais (direita).

A associação de mutações com os sinais clínicos do AEH reforçam a importância da avaliação completa destes genes para expandir o conhecimento da genética e identificar novas estratégias no tratamento da doença.

3 MÉTODOS

3.1 TIPO DE PESQUISA

No Primeiro questionário foi realizado um estudo de coorte longitudinal, aplicado em três etapas com 6 meses de intervalos de tempo.

- Questionário de qualidade de vida do AEH (IHAE-QoL versão 1.1).

Em segunda estratégia foi desenhado um estudo transversal com a aplicação de dois questionários em uma única etapa.

- Questionário de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI)
- Escala de sonolência de Epworth (ESE)

3.2 RESPONSABILIDADES DOS PESQUISADORES

O estudo respeitou a Resolução 466/12 de pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná sob o CAAE 83071518.7.1001.0096.

3.3 OBTENÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO E TERMO ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi fornecido ao participante desta pesquisa, o qual foi assinado e datado em duas vias originais, uma das quais foi entregue ao participante e outra ficou com os pesquisadores, após o participante ter todas as suas dúvidas esclarecidas e estar disposto a participar.

Na sequência a ficha cadastral foi fornecida ao paciente, para coletar dados como endereço e telefones de contato;

Após a coleta de dados e assinaturas, o questionário referente aos fatores que influenciam a qualidade de vida foi aplicado, o qual foi validado para ser aplicado em indivíduos de idade maior ou igual a 18 anos. O pesquisador responsável obteve a autorização para o uso do questionário de qualidade de vida do AEH (IHAE-QoL versão 1.1) versão em português.

Na continuidade, os questionários referentes aos fatores que influenciam a qualidade do sono e incidência de sonolência diurna da amostra supracitada foram aplicados nos pacientes.

3.4 COLETA DE DADOS

Foram aplicados 3 questionários estruturados durante a consulta para preenchimento dos responsáveis pelos pacientes que aceitaram participar da pesquisa.

O primeiro questionário é composto por perguntas objetivas que avaliaram a qualidade de vida dos pacientes em domínios: físico, psicológico e relações sociais.

E os outros dois questionários são compostos de perguntas sobre qualidade do sono e incidência de sonolência diurna.

Estima-se que cada participante da pesquisa levou em torno de 30 minutos para finalizar as respostas.

3.5 ANÁLISES DE DADOS E ESTATÍSTICA

Para o processamento de dados, a entrada dupla no banco de dados, revisão e análise foram realizadas utilizando o software SPSS, versão 29.0 [SPSS Inc. Lançado em 2022. PASW Statistics para Windows, Versão 29.0. Chicago: SPSS Inc.].

Análises descritivas foram conduzidas, sendo os dados quantitativos expressos como média \pm desvio padrão (\pm DP) ou mediana e intervalo interquartilico ([IQR], percentis 25-75), conforme o teste de distribuição Shapiro-Wilk. Já as variáveis qualitativas foram descritas em termos de frequências absolutas (n) e relativas (%).

Possíveis associações entre variáveis qualitativas foram analisadas pelo teste de Qui-Quadrado com análise residual ajustada (χ^2). Comparações entre médias (\pm DP) foram conduzidas usando o teste t de Student para amostras independentes (t), e entre medianas [IQR] pelo teste de Mann-Whitney.

O modelo de Equações de Estimativas Generalizadas (GEE), com correção de Bonferroni, foi empregado simultaneamente para avaliar os parâmetros ao longo do tempo e entre os sexos. Para variáveis com distribuição assimétrica, utilizou-se o modelo de GEE gama com vínculo log. Para todas as análises, o nível de significância foi fixado em 5%.

3.6 PLANOS PARA O RECRUTAMENTO DO SUJEITO DA PESQUISA

A abordagem dos pacientes foi realizada no Ambulatório de Alergia e Imunologia do Hospital de Clínicas UFPR. Explicou-se aos pacientes o objetivo da pesquisa e o TCLE. Aos pacientes que concordaram e assinaram o TCLE foram iniciados os procedimentos de coleta de dados por meio dos questionários.

Tornou-se claro ao paciente que seus dados serão sigilosos, ou seja, que ele não terá seu nome e nenhum dado pessoal divulgado. Ele foi identificado por um código a fim de preservar sua confidencialidade. Explicou-se ainda que as informações ficarão com os pesquisadores até que os resultados sejam analisados e publicados. Aos participantes que tiverem interesse, os resultados desta pesquisa serão divulgados por meio da publicação.

3.7 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Critérios de inclusão foram pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, com AEH com confirmação diagnóstica com dosagem de inibidor de C1 ao menos uma vez e assinatura do TCLE.

3.8 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Critérios de exclusão foram pacientes com diagnóstico não confirmado de AEH e pacientes que não atenderam aos critérios de inclusão.

3.9 ANÁLISE CRÍTICA DE MÉRITO, BENEFÍCIOS E RISCOS

A Resolução 466/12, homologada pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Ministério da Saúde (MS), afirma que toda pesquisa com seres humanos envolve riscos. Em seu inciso II-22 o risco da pesquisa inclui: possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer fase de uma pesquisa e dela decorrente. Esse estudo foi considerado de riscos mínimos por tratar-se de pesquisa com aplicação de questionários. Para os pacientes houve um risco mínimo, porque existiu a possibilidade de constrangimento no momento das respostas ou cansaço durante o preenchimento.

Para os pesquisadores os riscos também foram considerados mínimo. Os pesquisadores minimizam os riscos pelo estabelecimento de turnos para a coleta de dados, evitando assim, algum desconforto ou cansaço no momento da coleta da pesquisa.

Os benefícios incluem um melhor conhecimento sobre o impacto socioeconômico da doença. Os dados obtidos serão utilizados para o desenvolvimento de novos protocolos de tratamento farmacológico e não farmacológico.

3.10 PROPRIEDADE DAS INFORMAÇÕES

Os pesquisadores asseguraram que o caráter anônimo dos pacientes será mantido e que suas identidades serão protegidas de terceiros não autorizados. O pesquisador manterá um registro de inclusão dos pacientes mostrando códigos, nomes e endereços para uso próprio. Igualmente, os formulários de Termo de Consentimento pelo pesquisador em confidência estrita, juntos em um único arquivo.

Os pesquisadores se comprometem ainda a anexar os resultados da pesquisa na Plataforma Brasil, garantindo o sigilo relativo às propriedades intelectuais.

3.11 INFORMAÇÕES RELATIVAS AO PARTICIPANTE DA PESQUISA E CARACTERÍSTICAS (POPULAÇÃO A SER ESTUDADA)

A população deste estudo foi constituída por indivíduos de idade maior ou igual a 18 anos, sem distinção de sexo e etnia, orientação sexual e identidade de gênero, classes e grupos sociais, entre outras que sejam pertinentes à descrição da população, pois esta distinção não será significativa para a análise ética da pesquisa. Os participantes tiveram diagnóstico confirmado de Angioedema Hereditário.

3.12 FONTES DE MATERIAL DA PESQUISA

Questionário de Qualidade de Vida do AEH (IHAE-QoL versão 1.1. setembro 2008. Versão Brasileira em português), Questionário de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) e Escala de sonolência de Epworth (ESE) preenchido após consulta de acompanhamento com a finalidade de avaliar o impacto do AEH na qualidade de vida e do sono dos pacientes deste serviço.

Os dados coletados a partir dos prontuários dos pacientes foram armazenados em arquivos digitais de dados dos integrantes da equipe de trabalho deste estudo e somente serão utilizados para os propósitos desta pesquisa. Nenhuma informação individual sobre os sujeitos da pesquisa será tornada pública. Todos os dados produzidos pelo estudo serão analisados em conjunto e os resultados serão publicados em revistas científicas.

4 RESULTADOS

4.1 ARTIGO 1

- Artigo submetido dia A RAMB Revista da Associação Médica Brasileira, Qualis B1 em medicina I.

QUALITY OF LIFE IN ADULTS WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA BRAZILIAN COHORT STUDY

ABSTRACT

Background: Hereditary angioedema (HAE) is a rare and serious genetic disease of the immune system, resulting from deficiency of C1INH. **Objective:** To analyze the quality of life of adults with HAE. **Methods:** Cohort study with 29 patients using the International Quality of Life Instrument for Adults with HAE (IHAE-QoL1.1) applied three times, with a 6-month interval. Statistical analysis performed using SPSS software, version 29.0. Data were expressed as means, standard deviations, medians, interquartile ranges, absolute and relative frequencies. Group comparisons were made using chi-square tests, Student's t-test, or Mann-Whitney test. A log link of Generalized Estimation Equations (GEE) with Bonferroni correction was used. **Results:** The analysis revealed significant differences in the impact of HAE on patients' lives. Men (42.9%) reported limitations in work/study; women (90.9%) expressed concern about treatment; men (57.1%) had moderate impact on social life. **Conclusion:** These results underline the multifaceted burden of HAE for patients, highlighting distinct challenges faced by individuals based on their gender.

Keywords: Hereditary Angioedema; Quality of life; C1INH; Adults; Brazil.

INTRODUCTION

Hereditary angioedema (HAE) is a rare, severe, autosomal dominant immune disorder caused by C1 esterase inhibitor (C1INH) deficiency, leading to recurrent, unpredictable edema episodes.^{1,2,3}

HAE is classified into three types based on C1INH levels: patients with C1INH deficiency, with dysfunctional C1INH, and with normal C1INH⁴⁻⁷.

Although the disease shows no sex predilection, the phenotype is more frequently in women. Its prevalence is approximately 1 case per 65,000 individuals (ranging from 1:10,000 to 1:160,000) and globally 1 in 50,000 people^{1,4}.

A tool to quantify QoL levels and assess the impact of therapeutic interventions for HAE patients was developed in a multicenter study conducted in Spain. This study resulted in the creation of an instrument called *International Health Related Quality of Life Instrument for Adult Patients with Hereditary Angioedema* (IHAE-QoL v.1.1), which was validated and translated into Brazilian Portuguese in 2017⁸⁻¹⁰.

To the best of our knowledge, no similar studies have been conducted in Brazil to evaluate the QoL of HAE patients using the IHAE-QoL v.1.1. Therefore, this study aimed to analyze the quality of life of adults residing in a southern Brazilian capital using the IHAE-QoL v.1.1.

METHODS

Participants

Were included 29 patients (22 women and 7 men) with a mean age of 42 years. Participants completed the HAE-QoL questionnaire at three time points: the initial consultation, after 6 months, and after 1 year, with an average completion time of 25 minutes.

Inclusion criteria: Diagnosis of HAE, confirmed C1INH levels, age over 18 years, patients who fully completed the questionnaire responses, and signed informed consent.

Exclusion criteria: Patients who did not meet the inclusion criteria. This study followed ethical guidelines in accordance with the Declaration of Helsinki.

IHAE-QoL

The IHAE-QoL questionnaire consists of 44 items distributed across 9 domains covering health, physical, social, and emotional functioning, physical function, aesthetics, general health, mental health, and treatment. Responses follow a Likert scale (1 to 6 or 1 to 5). The total score is calculated by summing the domain scores, providing an overall assessment of QoL related to HAE. Higher scores indicate better QoL, while lower reflect poorer QoL.

Statistical Analysis

Data analysis was conducted using SPSS (v29.0). Descriptive statistics included means \pm SD or medians [IQR], based on Shapiro-Wilk tests, and frequencies for qualitative variables. Statistical tests included chi-square, t-tests, Mann-Whitney tests, and GEE models with Bonferroni correction, using gamma GEE for asymmetrical data, with a 5% significance level.

RESULTS

Analysis of Results

Of the 69 initial patients, 40 were excluded: 4 were under 18, 8 did not complete the instruments, 3 refused consent, and 25 were lost to follow-up. The study included 29 participants (22 women and 7 men).

The sociodemographic and anthropometric characteristics of the participants are detailed in Table 1. The mean age (\pm SD) of participants was 42.34 ± 17.64 years (men: 41.14 ± 15.53 , women: 42.73 ± 18.58 , t $p=0.840$, $\chi^2 p=0.251$), with a predominance of individuals aged 30 years or older (72.4%). Men had a greater average height than women (1.73m vs. 1.61m), but no significant differences were found in Body Mass Index (BMI) between sexes (male: $25.63 \pm 3.08 \text{ kg/m}^2$, female: $28.33 \pm 6.05 \text{ kg/m}^2$). The majority of participants were overweight (48.3%), of Caucasian descent (72.4%), had completed high school (58.6%), and were married or had a partner (55.2%). Most patients were single (37.9%), with no significant differences between sexes in the analyzed variables (t and χ^2 , $p > 0.05$ for all).

The clinical characterization and pharmacotherapies of the participants are summarized in Table 1. The median [IQR] age at symptom onset was 15 years, ranging from 3 to 52 years, and was similar between sexes (Mann-Whitney, $p=0.784$). A higher proportion of men had symptoms before the age of 18, while a higher proportion of women experienced symptom onset before the age of 10 (40.9%) (χ^2 , $p=0.036$). Most participants had HAE due to C1INH deficiency (58.6%), with 34.5% having normal C1INH levels. Regarding crisis severity, 51.7% reported mild crises, 69.0% moderate crises, and 86.2% severe crises. The most commonly used medications were Danazol (Danazol®) (55,2%), Icatibant (Firazir®) (34,5%), C1-inibidor concentrado de plasma humano (Berinert®) e Ácido tranexâmico (Transamin®) (13,8%), com ambos C1-

inibidor concentrado de plasma humano (Berinert®) e Icatibant (Firazir®) (10,3%) dos participantes.

Table 1. Sociodemographic, anthropometric, clinical, and pharmacotherapy characterization of the participants.

Variable	Total (N = 29)	Male (n = 7)	Female (n = 22)	*p-value
Age, years				
18 – 21	3 (10.3)	0 (0.0)	3 (13.6)	0.251
22 – 24	1 (3.4)	1 (14.3)	0 (0.0)	
25 – 29	4 (13.8)	1 (14.3)	3 (13.6)	
≥ 30	21 (72.4)	5 (71.4)	16 (72.7)	
Height (m) (minimum – maximum)	1.64 ± 0.07 (1.50 – 1.77)	1.73 ± 0.02 (1.71 – 1.77)	1.61 ± 0.06 (1.50 – 1.70)	≤ 0.001
Body mass (kg) (minimum – maximum)	74.45 ± 14.96 (46 – 111)	76.86 ± 8.26 (62 – 89)	73.68 ± 16.63 (46 – 111)	0.634
BMI, kg/m ²				
Eutrophic	8 (27.6)	2 (28.6)	6 (27.3)	0.815
Overweight	14 (48.3)	4 (57.1)	10 (45.5)	
Obesity grade I	3 (10.3)	1 (14.3)	2 (9.1)	
Obesity grade II	3 (10.3)	0 (0.0)	3 (13.6)	
Obesity grade III	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (4.5)	
Ancestry				
Caucasian	21 (72.4)	7 (100.0)	14 (63.6)	0.621
African descent	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (9.1)	
Mixed race	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (4.5)	
Germany	3 (10.3)	0 (0.0)	3 (13.6)	
Ukraine	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (4.5)	
Germany and Poland	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (4.5)	
Education				
Elementary school	4 (13.8)	2 (28.6)	2 (9.1)	0.127
High school	17 (58.6)	2 (28.6)	15 (68.2)	
Higher education	6 (20.7)	3 (42.9)	3 (13.6)	
Postgraduate	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (9.1)	
Marital status				
Single/without partner	13 (44.8)	2 (28.6)	11 (50.0)	0.321
Married/with partner	16 (55.2)	5 (71.4)	11 (50.0)	
Age at symptom onset, years				
< 10	0 (0.0)	9 (40.9)	9 (31.0)	0.036
10 – 17	6 (85.7)	7 (31.8)	13 (44.8)	
≥ 18	1 (14.3)	6 (27.3)	7 (24.1)	
HAE				
C1INH deficiency	6 (85.7)	11 (50.0)	17 (58.6)	0.079
C1INH dysfunction	1 (14.3)	1 (4.5)	2 (6.9)	
Normal C1INH	0 (0.0)	10 (45.5)	10 (34.5)	
Severity of crisis				
mild	3 (42.9)	12 (54.5)	15 (51.7)	0.917
moderate	3 (42.9)	17 (77.3)	20 (69.0)	0.213
severe	7 (100.0)	18 (81.8)	25 (86.2)	0.558
Pharmacotherapy in use				
Danazol/Ladogal	5 (71.4)	12 (54.5)	17 (58.6)	0.665
Firazir/Icatibant	2 (28.6)	11 (50.0)	13 (44.8)	0.410
Stanozolol	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (3.4)	0.539
Tranexamic acid/Transamin	0 (0.0)	5 (22.7)	5 (17.2)	0.417
Oxandrolone	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (6.9)	1.000
Hydrochlorothiazide	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (3.4)	1.000
Berinert	1 (14.3)	2 (9.1)	3 (10.3)	1.000
does not use medication	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (6.9)	1.000

Data are presented as frequencies (n, %), or medians with interquartile ranges (IQR). Legend: AEH – Hereditary Angioedema; C1INH – C1-esterase inhibitor; p – significance; m – meter; kg – kilogram; BMI – Body Mass Index (kg/m²). *Chi-square or Mann-Whitney test. Significance at 5%. Bolded variables indicate associations.

In the initial characterization of the HAE-QoL (v 1.1), it was observed that a higher proportion of men (42.9%) reported, most of the time, the perception that the disease limited their ability to concentrate or perform at work/study (χ^2 , p=0.013), and 28.6% occasionally felt down or depressed. Regarding concern about the availability of treatment, 90.9% of women expressed constant concern, while 42.9% of men reported concern for a good portion of the time. Additionally, 42.9% of men mentioned that the disease considerably affected their social life (χ^2 , p=0.015) and 57.1% reported

that it limited their ability to work or study (χ^2 , $p=0.028$), while 81.8% of women expressed extreme fear of asphyxiation crises, compared to 42.9% of men.

In the six-month follow-up of the HAE-QoL instrument, a higher proportion of men (42.9%) reported that, most of the time, HAE affected their ability to carry out planned activities, while 40.9% of women stated that this did not occur. Additionally, 28.6% of men mentioned that the disease significantly impacted their free time and hobbies or sports (χ^2 , $p=0.041$). A marginal significance was observed for difficulties in receiving appropriate treatment for other diseases (χ^2 , $p=0.056$) and concern about the availability of treatment (χ^2 , $p=0.067$).

In the one-year follow-up of the HAE-QoL instrument, 57.1% of men reported that the disease moderately affects their social life, while 54.5% of women did not perceive any social impact (χ^2 , $p=0.006$).

The total domain scores of the HAE-QoL are presented in Table 2. Men showed a higher median in the aesthetic domain (5[2–5]) compared to women (1[1–2]) (Mann-Whitney, $p=0.028$). In the one-year follow-up, men (9.71 ± 3.90 and 22.14 ± 7.58 , respectively) had slightly lower means in the emotional function and physical function domains compared to women (12.18 ± 2.59 and 28.05 ± 7.40) (t , $p=0.063$ and $p=0.079$, respectively).

Table 2. Analysis of the total scores and domain scores of the HAE-QoL v 1.1 during the follow-up period.

Variable	Male (n = 7)	Female (n = 22)	*p-value
Baseline (minimum - maximum)			
Total score	107.29 ± 30.46 (73 – 163)	102.14 ± 25.11 (62 – 152)	0.657
Health status	14 [11 – 14.5] (6 – 15)	13 [11 – 14] (4 – 14)	0.409
Physical functioning	4 [2.5 – 4] (2 – 5)	3 [2 – 5] (1 – 5)	0.901
Social function	7.71 ± 3.90 (3 – 14)	8.45 ± 3.54 (3 – 15)	0.642
Emotional function	11 [11 – 13.5] (8 – 16)	12.5 [11 – 16] (5 – 16)	0.746
Physical function	24.71 ± 6.78 (19 – 36)	26.86 ± 7.81 (13 – 38)	0.520
Aesthetic	5 [2 – 5] (1 – 5)	1 [1 – 2] (1 – 5)	0.028
General health	9.86 ± 4.22 (3 – 16)	8.14 ± 4.41 (3 – 17)	0.349
Mental health	28.14 ± 15.25 (12 – 55)	24.73 ± 10.02 (11 – 47)	0.495
Treatment	6 [6 – 6] (3 – 6)	6 [3 – 6] (1 – 6)	0.354
6 months follow-up (minimum - maximum)			
Total score	96.43 ± 36.74 (62 – 163)	101.82 ± 19.10 (68 – 143)	0.721
Health status	11 [9.5 – 14.5] (5 – 16)	14 [9 – 14] (8 – 16)	1.000
Physical functioning	4 [3 – 5] (1 – 5)	4 [2 – 5] (1 – 5)	0.672
Social function	7.14 ± 3.89 (3 – 14)	8.91 ± 3.64 (3 – 14)	0.280
Emotional function	11 [7.5 – 12] (4 – 16)	11.5 [11 – 14] (3 – 16)	0.280
Physical function	22.71 ± 8.14 (11 – 33)	27.55 ± 6.90 (13 – 38)	0.181
Aesthetic	4 [1.5 – 5] (1 – 5)	1.5 [1 – 3] (1 – 5)	0.217
General health	8 [3.5 – 10.5] (3 – 16)	7.5 [3 – 12] (3 – 17)	0.940
Mental health	18 [13.5 – 30.5] (11 – 55)	21 [17 – 29] (13 – 47)	0.354
Treatment	6 [5.5 – 6] (5 – 6)	4.5 [2 – 6] (1 – 6)	0.122
1 year follow-up (minimum - maximum)			
Total score	97.29 ± 34.48 (62 – 163)	105.32 ± 25.63 (70 – 159)	0.801
Health status	13 [10.5 – 15.5] (6 – 18)	14 [11 – 14] (8 – 16)	0.709
Physical functioning	3 [2 – 4.5] (1 – 5)	5 [2 – 5] (1 – 5)	0.409
Social function	7.14 ± 4.26 (3 – 14)	9.14 ± 3.69 (3 – 15)	0.240
Emotional function	9.71 ± 3.90 (4 – 16)	12.18 ± 2.59 (7 – 16)	0.063
Physical function	22.14 ± 7.58 (11 – 32)	28.05 ± 7.40 (12 – 38)	0.079
Aesthetic	4 [1.5 – 5] (1 – 5)	2 [1 – 5] (1 – 5)	0.469
General health	8 [5.5 – 10] (3 – 16)	7 [3 – 13] (3 – 17)	0.980
Mental health	19 [15 – 31.5] (12 – 55)	19 [17 – 36] (12 – 48)	0.862
Treatment	6 [6 – 6] (1 – 6)	6 [2 – 6] (1 – 6)	0.381

Data are presented as means ± SD or medians (IQR). Legend: p – significance.

*Student's t-test or Mann-Whitney test, as applicable. Significance at 5%.

DISCUSSION

Quality of life (QoL) extends beyond the relief of physical symptoms through medication, encompassing emotional, social, psychological, functional, and caregiving dimensions. These aspects can be significantly impacted by HAE, often resulting in anxiety, depression, and social isolation among patients^{6,11}.

There are generic instruments to measure QoL, but disease-specific tools, such as the IHAE-QoL 1.1, are essential as they address unique issues faced by patients. The IHAE-QoL 1.1 was developed in Spain and validated for use in Brazil, although its application in the country had not yet been reported. This study employed the Portuguese version of the questionnaire, emphasizing the importance of a patient-centered approach to QoL in individuals with HAE⁸⁻¹².

A total of 29 patients with HAE were followed, including 22 women (75.9%) and 7 men (24.1%). The analysis of the IHAE-QoL 1.1 revealed differences in the disease's impact between genders, with distinct patterns affecting men and women, negatively influencing QoL.

Although HAE is an autosomal dominant condition, the sample included 75.9% women, a finding supported by the literature, which attributes this imbalance to the higher frequency and severity of symptoms in women. This may be related to the hormonal effects of estrogen, which plays a critical role in regulating Factor XII (FXII) and other genes involved in the coagulation cascade and the kallikrein-kinin system, leading to dysfunction in bradykinin synthesis and increased vascular permeability, inducing edema^{13,14}.

Men often experience HAE symptoms later, facing crises later in life that impact social and emotional well-being, potentially causing adult trauma. Diagnosis remains delayed, averaging 10 years, with painful, stigmatizing crises, especially facial, leading to isolation and depression⁶.

Women with HAE face more frequent crises due to earlier symptom onset, with heightened concern over potentially fatal glottis edema, affecting 25–30% of patients. Effective treatment and prevention are essential for better disease control and QoL^{12,14}.

The conflicts observed in the instrument applied after six months may be explained by the differential progression of HAE between sexes. Men may experience a higher frequency and severity of symptoms, impacting their QoL in daily activities, whereas women may have developed better coping strategies to handle the challenges of the disease. Furthermore, men are socially expected to play a more productive role in society and within their families. According to Bork, the debilitating symptoms of HAE directly interfere with patients' daily and leisure activities^{7,15-18}.

Similarly, to the initial application of the instrument, men are more likely to be negatively impacted by HAE in their social life. Liu described that due to the edematous

and unpredictable attacks causing disfigurement and severe body pain, HAE can negatively impact patients' educational level, work and career, and social life¹⁹.

The impacts of HAE on QoL may be influenced by women's greater tendency to seek medical help, which could result in better preparation to cope with the disease. Additionally, the social roles of men as providers and leaders, and women as caregivers and multitaskers, affect QoL differently for each sex. Women tend to be more affected by HAE due to more severe crises and the disease's variability, which may also be linked to elevated estrogen levels and hormonal changes^{14,16-21}

In the IHAE-WQoL 1.1, higher scores indicate better QoL. Thus, the final results showed for men that domain 7 of general health showed a higher QoL index and domain 1 of general health condition with lower scores indicating poorer QoL, while for women, domain 9 of treatment showed lower scores indicating poorer QoL, and in domain 5 of physical function, higher scores showed better QoL, thus corroborating with the described analyzes.

Studies on QoL in patients with rare genetic diseases are essential for understanding the challenges faced by these patients and for developing clinically effective management strategies^{12,22}. All these findings can provide valuable insights for the medical and scientific community on how HAE can unequally affect the QoL and well-being of men and women.

This study's limitations include a small sample size, common in rare genetic disease research, and the lack of prior studies using this QoL instrument. Despite these, validated tools and comparable sample sizes allowed meaningful analysis of factors affecting patient QoL²³⁻²⁵.

CONCLUSION

Quality of life encompasses conditions that affect physical, social, and psychological well-being. Patients with HAE associate quality of life with being in good health and free from debilitating crises that impact their work, studies, social life, treatment, and appearance. The current study provides preliminary evidence regarding the clinical question and the proposed objective, highlighting that the limitations of the findings should encourage further investigation. Additional studies with larger and, if

possible, multicenter populations are recommended to better explore the instrument's domains for this population.

REFERENCES

1. Kruk T, Chong-Neto HJ, Dias MM, Campos WN, Moreno AS, Mikami LR, et al. Study of Angiopoietin and Plasminogen genes in Hereditary Angioedema. *Rev Assoc Med Bras*(1992). 2020;66(4):502-6.
2. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022;77(7):1961-90.
3. Veronez CL, Pike D, Shaikh FR, Zuraw BL, Wolf H, Bork K. The expanding spectrum of mutations in hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2229-34.
4. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Garcia JFB, Gomes LS, Ribeiro AJ, Takejima P, et al. Clinical features of hereditary angioedema and warning signs (H4AE) for its identification. *Clinics*. 2022;77:100023.
5. Kruk T. Investigação de altera es nos exons 2 do gene ANGPT1 e 9 do gene PLG em pacientes com angioedema hereditário e C1-INH normal [disserta o]. Curitiba (PR): Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná; 2019.
6. Chong-Neto HJ. A narrative review of recent literature on the quality of life in hereditary angioedema patients. *WAO J*. 2023;16(3):100758.
7. Bork K, Anderson JT, Caballero T, Crai T, Johnston DT, Longhurst HJ, et al. Assessment and management of disease burden and quality of life in patients with hereditary angioedema: a consensus report. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):40.
8. Prior N, Remor E, Gomez-Traseira C, Lopez-Serrano C, Cabanas R, Contreras J, et al. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for adult patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (HAE-QoL): Spanish multi-centre research project. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:82.
9. Caballero T, Prior N. Burden of illness and quality-of-life measures in angioedema conditions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(3):597-616.

10. Prior N, Remor E, Fernández EP, Caminoa M, Traseira CG, Gayá F, et al. Psychometric field study of hereditary angioedema quality of life questionnaire for adults: HAE-QoL. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(3):464-73.
11. Vanya M, Maurren W, Saeid S, Charlotte EK, Rhoten S, Costa-Cabral S, et al. Content validation and psychometric evaluation of the Angioedema Quality of Life Questionnaire for hereditary angioedema. *J Patient Rep Outcomes*. 2023;7(1):33.
12. Nunes FL, Ferriani MPL, Moreno AS, Langer SS, Maia LSM, Ferraro MF, et al. Decreasing attacks and improving quality of life through a systematic management program for patients with hereditary angioedema. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(8):697-708.
13. Gompel A, Fain O, Gibod IB, Gobert D, Bouillet L. Exogenous hormones and hereditary angioedema. *Int Immunopharmacol*. 2020;78:106080.
14. Hsu FI, Lumry W, Riedl M, Tachdjian R. Considerations in the management of hereditary angioedema due to C1-INH deficiency in women of childbearing age. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022;18(1):64.
15. Camaño MEV, López YOB, Flores HG, Vázquez SG. Hereditary angioedema: Patient journey approach in Mexico. *Rev Alerg Mex*. 2023;70(4):121-8.
16. Raasch J, Glaum MC, O'Connor M. The multifactorial impact of receiving a hereditary angioedema diagnosis. *World Allergy Organ J*. 2023;16(6):100792.
17. Jain G, Walter L, Reed C, O'Donnell P, Troy J. How do patients and physicians communicate about hereditary angioedema in the United States? *PLoS One*. 2021;16(12):e0260804.
18. Hews-Girard J, Goodyear MD. Psychosocial burden of type 1 and 2 hereditary angioedema: a single-center Canadian cohort study. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):1-8.
19. Liu S, Wang X, Xu Y, Xu Q, Zhi Y. Health-related quality of life and its risk factors in Chinese hereditary angioedema patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):191.
20. Sinnathamby ES, Issa PP, Roberts L, Norwood H, Malone K, Vemulapalli H, et al. Hereditary angioedema: Diagnosis, clinical implications, and pathophysiology. *Adv Ther*. 2023;40(3):814-27.

21. Karabiber E, Kendirlihan R, Cerçi P. Clinical outcomes of hereditary angioedema on multiparous women. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(12):7163-9.
22. Mendivil J, Murphy R, De La Cruz M, Janssen E, Boysen B, Jain G, et al. Clinical characteristics and burden of illness in patients with hereditary angioedema: findings from a multinational patient survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):1-13.
23. Beard N, Frese M, Smertina E, Mere P, Katelaris C, Mills K. Interventions for the long-term prevention of hereditary angioedema attacks. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;11(11):CD013403.
24. Perego F, de Maria B, Bova M, Petraroli A, Cesoni AM, Grazia V, et al. Analysis of heart-rate variability during angioedema attacks in patients with hereditary C1-inhibitor deficiency. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(6):2900.
25. Anderson J, Levy DS, Lumry W, Koochaki P, Lanar S, Li HH. Letting the patients speak: an in-depth, qualitative research-based investigation of factors relevant to health-related quality of life in real-world patients with hereditary angioedema using subcutaneous C1 inhibitor replacement therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):60.

4.2 ARTIGO 2

- O artigo 2 **SLEEP QUALITY ANALYSIS IN PATIENTS WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA**, Artigo aceito para publicação na revista: *ABCS Health Sciences* Qualis B1 Medicina I.

ANALYSIS OF SLEEP QUALITY IN PATIENTS WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA

ABSTRACT

Introduction: Sleep plays a crucial role in human health, both physiologically and mentally, responsible for body repair and regeneration. This may be affected in patients with Hereditary Angioedema (HAE), a rare and serious genetic disease of the

immune system. **Objective:** To analyze sleep quality in patients with HAE. **Methods:** A cross-sectional study involving 31 patients, with a mean (\pm standard deviation, \pm SD) age of 43 (\pm 18.49) years, comprising 25 women and 6 men. Sleep analysis was conducted using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and the Epworth Sleepiness Scale (ESS). Statistical analyses were performed using SPSS software. Data were expressed as means \pm SD, medians and interquartile ranges ([IQR]), or absolute and relative frequencies. Associations between variables were assessed using Chi-square, independent samples t-, or Mann-Whitney tests, with a significance level set at 5%. **Results:** PSQI analyses showed that approximately 80% of patients had poor or very poor sleep quality, characterized by various sleep disturbances such as inadequate sleep, impaired sleep frequency, and efficiency. Main reported sleep difficulties included waking up in the middle of the night, getting up to use the bathroom, coughing, loud snoring, and feeling hot. ESS analyses indicated that about 77% of patients experienced average or abnormal daytime sleepiness. **Conclusion:** This is the first Brazilian study to characterize sleep in patients with HAE. In the sample, there was an association with sleep disorders, likely as a consequence of HAE.

Keywords: Hereditary Angioedema; Complement C1 Inhibitor Protein; Sleep Quality; Sleep Disorder; Daytime Sleepiness.

RESUMO

Introdução: O sono desempenha um papel crucial na saúde humana, tanto fisiologicamente quanto mentalmente, sendo responsável pela reparação e regeneração do corpo. Isso pode ser afetado em pacientes com Angioedema Hereditário (AEH), uma doença genética rara e grave do sistema imunológico.

Objetivo: Analisar a qualidade do sono em pacientes com AEH. **Métodos:** Um estudo

transversal envolvendo 31 pacientes, com idade média de 43 anos, sendo 25 mulheres e 6 homens. As análises utilizaram o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) e a Escala de Sonolência de Epworth (ESS). As análises estatísticas foram realizadas usando o software SPSS. Os dados foram expressos como médias \pm DP, medianas e intervalos interquartis ([IQR]), ou frequências absolutas e relativas. As associações entre variáveis foram avaliadas usando testes qui-quadrado, t de amostras independentes ou Mann-Whitney, com um nível de significância estabelecido em 5%. **Resultados:** As análises do PSQI mostraram que aproximadamente 80% dos pacientes apresentaram qualidade de sono ruim ou muito ruim, caracterizada por vários distúrbios do sono, como sono inadequado, frequência e eficiência do sono prejudicadas. As principais dificuldades de sono relatadas incluíram acordar no meio da noite, levantar para usar o banheiro, tossir, ronco alto e sensação de calor. As análises do ESS indicaram que cerca de 77% dos pacientes experimentaram sonolência diurna média ou anormal. **Conclusão:** Este é o primeiro estudo brasileiro a caracterizar o sono em pacientes com AEH. Na amostra, houve associação aos distúrbios do sono, como provável consequência do AEH.

Palavras-chave: Angioedema Hereditário; Proteína Inibidora do Complemento C1; Qualidade do Sono; Distúrbio do Sono; Sonolência Diurna.

INTRODUCTION

Sleep plays a pivotal role in human health, both physiologically and mentally, facilitating repair and regeneration within the body, while also regulating the hormone cortisol, which keeps us alert during the day and plays a crucial role in immune system regulation. The immune system, particularly the Complement System, is closely linked

to the pathogenesis of Hereditary Angioedema (HAE). Therefore, for HAE patients, adequate sleep is imperative¹⁻³.

Cortisol, a hormone produced by the adrenal glands, is vital in the body's immune and inflammatory response. In patients with HAE, cortisol levels may be affected by physical and emotional stress caused by the disease's recurrent symptoms and attacks^{4,5}.

HAE is a rare, serious, and potentially life-threatening genetic disorder characterized by frequent episodes of edema resulting from a deficiency or dysfunction of C1 esterase inhibitor (C1-INH). Although C1-INH inhibits the activation of the complement system pathways, the primary mechanism involved in HAE is the dysregulation of the kallikrein-kinin system, leading to excessive release of bradykinin (BK), which is the main mediator of edema episodes. These often-unpredictable symptoms cause anxiety and negatively impact sleep quality, resulting in difficulties falling asleep, nighttime awakenings, and excessive daytime sleepiness.⁶⁻⁸

Inadequate sleep can trigger comorbidities such as cardiovascular diseases, metabolic disorders, obesity, diabetes, and memory consolidation problems⁹⁻¹¹.

Studies on sleep quality in HAE patients are crucial not only for a better understanding of their quality of life but also for identifying and developing effective clinical approaches and actions^{6,12,13}.

Buysse et al.¹⁴ developed a tool to assess sleep quality called the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). This tool was validated for Brazilian Portuguese by Bertolazi et al.¹⁵. In 1991, Johns¹⁶ developed a questionnaire, the Epworth Sleepiness Scale (ESS), which evaluates eight possibilities of dozing off. This instrument was validated for Brazil in 2009 by Bertolazi et al.¹⁷.

There are no similar studies in the literature evaluating this outcome in HAE patients using both instruments. The study's objective was to analyze sleep quality in adults with HAE, expanding knowledge and understanding the challenges patients face regarding sleep, thereby providing healthcare professionals with a basis for developing new interventions aimed at improving the quality of life of HAE patients.

METHODS

Study Design and Ethical Considerations

A cross-sectional design was utilized in this study to analyze sleep quality and daytime sleepiness in patients with HAE residing in the state of Paraná in southern Brazil. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Paraná [CAAE: 83071518.7.1001.0096]. Patients provided signed informed consent agreeing to participate in the study, and the confidentiality of their data was strictly maintained throughout the research process. The study was conducted in accordance with the principles outlined in the Declaration of Helsinki and relevant national regulations regarding research involving human subjects.

Participants

The study involved 31 patients (25 women and 6 men) during outpatient consultations. Patients were invited to complete a questionnaire assessing sleep quality and daytime sleepiness in February the 2024. The average time for questionnaire completion was 10 minutes.

Eligibility criteria included: inclusion criteria: a) clinical medical diagnosis of HAE; b) patients who completed the questionnaire responses; c) patients who signed

the informed consent form. Exclusion criteria included patients who did not meet the inclusion criteria.

After admission, patients were invited to participate in the study, briefed on the procedures, and then signed the informed consent form to begin completing the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and Epworth Sleepiness Scale (ESS) questionnaires.

Research Instrument

The PSQI questionnaire consists of 19 questions with 7 components, with scores ranging from zero (no difficulty) to three (severe difficulty). The components of the PSQI are: C1 subjective sleep quality, C2 sleep latency, C3 sleep duration, C4 habitual sleep efficiency, C5 sleep disturbances, C6 use of sleep medications, and C7 daytime dysfunction due to sleepiness. The sum of the values assigned to the seven components ranges from zero to twenty-one in the total questionnaire score, with higher scores indicating poorer sleep quality^{14,15}.

The ESS questionnaire consists of 8 questions about the likelihood of dozing off in everyday situations, using a scale from 0 (no chance) to 3 (high chance). Scores of 1 to 6 points determine a normal sleepiness scale, 7 to 8 points indicate moderate sleepiness, while scores of 9 to 24 are considered abnormal sleepiness, potentially pathological^{16,17}.

Questionnaire scores are obtained using a Likert scale, where each scale is assigned a numerical value from 0-3.

To interpret the scores of the seven PSQI components, the total sum of the questionnaire is calculated, ranging from 0 to 21, where scores of 0-4 are considered good sleep quality, 5-10 indicates poor sleep, and above 10 indicates the presence of sleep disorders^{14,15}.

For interpretation of the ESS questionnaire, the sum of the 8 possibilities of dozing off during the day is calculated and assigned a value from 0 to 24 points, where scores of 0-6 are considered normal, 7-8 indicate moderate sleepiness, and 9-24 indicate abnormal sleepiness, potentially pathological^{16,17}.

Statistics

Data processing, double data entry into the database, review, and analysis were performed using SPSS software, version 29.0 [SPSS Inc. Released 2022. PASW Statistics for Windows, Version 29.0. Chicago: SPSS Inc.].

Descriptive analyses were conducted, with quantitative data expressed as mean \pm standard deviation (\pm SD) or median and interquartile range ([IQR], percentiles 25th - 75th), depending on the Shapiro-Wilk distribution test. Qualitative variables were described in terms of absolute frequencies (n) and relative frequencies (%).

Possible associations between qualitative variables were analyzed using the Chi-square test with adjusted residual analysis (χ^2). Comparisons between means (\pm SD) were conducted using Student's t-test for independent samples (t), and between medians [IQR] using the Mann-Whitney test. For all analyses, the significance level was set at 5%.

RESULTS

The participant selection flowchart is presented in figure 1 of the supplementary material. Among the 69 patients subjected to eligibility analysis, 38 were excluded (9 for non-response to the instruments, 25 due to loss of contact/follow-up, and 4 for refusal to participate in the research). Thus, the definitive sample comprised 31 participants, of whom 25 were female and 6 were male.

Sociodemographic and clinical characterization is described in Table 1. In summary, the mean (\pm SD) age was 43 (\pm 18.49) years, ranging from 18 to 83, with a

predominance of adults aged 30 or older (71.0%). The mean (\pm SD) age at symptom onset was 14.77 (\pm 8.52) years, ranging from 3 to 36 years. Regarding HAE, a significant proportion of women were associated with the normal C1-INH subtype (56.0%), with the majority of participants reporting having experienced severe (87.1%) or moderate (71.0%) episodes. At the time of the research instrument administration, all patients reported that their episodes were well-controlled. A high frequency of facial (87.1%), abdominal (83.9%), and upper limb (81.1%) edema was observed, with vomiting (38.7%) and diarrhea (35.5%) emerging as commonly reported symptoms. Concerning medications, Danazol (54.8%) and Firazyr (40,8%) were the most reported, with four participants (12.9%) not using any pharmacotherapy.

Table 1: Sociodemographic and clinical Characterization of participants:

Variable	Female (n = 25)	Male (n = 6)	Total (N = 31)
Age			
18 – 21 years	3 (12,0)	0 (0,0)	3 (9,7)
22 – 24 years	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (3,2)
25 – 29 years	4 (16,0)	1 (16,7)	5 (16,1)
≥ 30 years	18 (72,0)	4 (66,7)	22 (71,0)
Age of onset of symptoms			
< 10 years	8 (32,0)	1 (16,7)	9 (29,0)
10 – 17 years	6 (24,0)	4 (66,7)	10 (32,3)
≥ 18 years	11 (44,0)	1 (16,7)	12 (38,7)
HAE			
C1-INH Deficiency	10 (40,0)	5 (83,3)	15 (48,5)
C1-INH Dysfunction	1 (4,0)	1 (16,7)	2 (6,5)
Normal C1-INH	14 (56,0)	0 (0,0)	14 (45,2)
Severity of attacks			
Mild attacks	11 (44,0)	2 (33,3)	13 (41,9)
Moderate attacks	18 (72,0)	4 (66,7)	22 (71,0)
Severe attacks	23 (92,0)	4 (66,7)	27 (87,1)
Signs and symptoms (edema)			
Glottis	15 (60,0)	5 (83,3)	20 (64,5)
Face	22 (88,0)	5 (83,3)	27 (87,1)
Genitals	10 (40,0)	5 (83,3)	15 (48,4)
Upper limbs	21 (84,0)	6 (100,0)	27 (81,1)
Lower limbs	20 (80,0)	4 (66,7)	24 (77,4)
Abdominal distension	22 (88,0)	4 (66,7)	27 (83,9)
Diarrhea	9 (36,0)	2 (33,3)	11 (35,5)
Vomiting	9 (36,0)	3 (50,0)	12 (38,7)
Dyspnea	8 (32,0)	2 (33,3)	10 (32,3)

Pharmacotherapy in use			
Danazol/Ladogal	13 (52,0)	4 (66,7)	17 (54,8)
Stanozolol	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (3,2)
Oxandrolone	1 (4,0)	0 (0,0)	1 (3,2)
Icatibant/ Firazyr	11 (50,0)	2 (28,6)	13 (40,8)
Berinert	1 (4,0)	1 (16,7)	2 (6,5)
Tranexamic acid/ Transamin	5 (22,7)	0 (0,0)	5 (17,2)
Promethazine	1 (4,0)	0 (0,0)	1 (3,2)
Adrenaline	2 (8,0)	0 (0,0)	2 (6,5)
Corticosteroids	1 (4,0)	0 (0,0)	1 (3,2)
No medication	4 (16,0)	0 (0,0)	4 (12,9)

Data expressed as absolute frequencies (n) and relative frequencies (%), means \pm standard deviations of the means (\pm SD), or medians and interquartile ranges ([IQR], 25th and 75th percentiles). Legend: HAE – estrogen-dependent hereditary angioedema. C1-INH – C1-esterase inhibitor. *Chi-Square test with adjusted residual analyses, Student's t-test for independent samples, or Mann-Whitney test, where applicable. Significance set at 5% for all analyses.*

Data from the Pittsburgh Sleep Quality Index are presented in Table 2. Approximately half (54.8%) of the participants reported taking less than 15 minutes to fall asleep, with many (51.6%) indicating a sleep duration of 6 to 7 hours per night over the past month, with sleep efficiency exceeding 85% in 21 (67.7%) participants. The main reported difficulties in sleeping were: waking up in the middle of the night or early in the morning (25.8%), coughing or snoring heavily (16.1%), and getting up to use the bathroom (16.1%). A considerable proportion of men (50.0%) reported difficulty due to feeling hot, and marginal significance was observed for men (33.3%) also experiencing difficulty sleeping due to feeling cold.

Table 2: Characterization of the Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI-BR)

Variable	Female (n = 25)	Male(n = 6)	Total (N = 31)
During the last month			
Usual bedtime (minimum – maximum)	22:30 [22:00 – 23:00] (21:00 – 00:00)	23:30 [23:00 – 00:00] (22:00 – 01:00)	22:30 [22:00 – 23:00] (21:00 – 01:00)
Minutes to fall asleep			
\leq 15 minutes	13 (52,0)	4 (66,7)	17 (54,8)
16 – 30 minutes	6 (24,0)	2 (33,3)	8 (25,8)
31 – 60 minutes	2 (8,0)	0 (0,0)	2 (6,5)
$>$ 60 minutes	4 (16,0)	0 (0,0)	4 (12,9)
Usual wake-up time (minimum – maximum)	06:50 [06:00 – 8:00] (03:15 – 09:15)	06:30 [05:50 – 07:00] (05:30 – 10:00)	06:50 [05:55 – 08:00] (03:15 – 10:00)
Hours of sleep per night			
7 hours	7 (28,0)	2 (33,3)	9 (29,0)

6 – 7 hours	14 (56,0)	2 (33,3)	16 (51,6)
5 – 6 hours	3 (12,0)	1 (16,7)	4 (12,9)
< 5 hours	1 (4,0)	0 (0,0)	2 (6,5)
Hours in bed per night (minimum – maximum)	8 [7 – 9] (4 – 10)	7 [6 – 8] (6 – 9)	8 [7 – 9] (4 – 10)
Sleep efficiency			
> 85%	17 (68,0)	4 (66,7)	21 (67,7)
75% - 84%	1 (4,0)	1 (16,7)	2 (6,5)
65% - 74%	5 (20,0)	0 (0,0)	5 (16,1)
< 65%	2 (8,0)	1 (16,7)	3 (9,7)
Difficulty falling asleep for			
Not falling asleep within 30 minutes			
None in the last month	10 (40,0)	3 (50,0)	13 (41,9)
Less than once a week	4 (16,0)	2 (33,3)	6 (19,4)
Once or twice a week	8 (32,0)	0 (0,0)	8 (25,8)
Three or more times a week	3 (12,0)	1 (16,7)	4 (12,9)
Waking up in the middle of the night/early morning			
None in the last month	3 (12,0)	0 (0,0)	3 (9,7)
Less than once a week	4 (16,0)	0 (0,0)	4 (12,9)
Once or twice a week	13 (52,0)	3 (50,0)	16 (51,6)
Three or more times a week	5 (20,0)	3 (50,0)	8 (25,8)
Getting up to use the bathroom			
None in the last month	6 (24,0)	0 (0,0)	6 (19,4)
Less than once a week	6 (24,0)	2 (33,3)	8 (25,8)
Once or twice a week	9 (36,0)	3 (50,0)	12 (38,7)
Three or more times a week	4 (16,0)	1 (16,7)	5 (16,1)
Not being able to breathe			
None in the last month	14 (56,0)	5 (83,3)	19 (61,3)
Less than once a week	7 (28,0)	0 (0,0)	7 (22,6)
Once or twice a week	3 (12,0)	1 (16,7)	4 (12,9)
Three or more times a week	1 (4,0)	0 (0,00)	1 (3,2)
Coughing or snoring loudly			
None in the last month	10 (40,0)	2 (33,3)	12 (38,7)
Less than once a week	5 (20,0)	0 (0,0)	5 (16,1)
Once or twice a week	6 (24,0)	3 (50,0)	9 (29,0)
Three or more times a week	4 (16,0)	1 (16,7)	5 (16,1)
Feeling very cold			
None in the last month	19 (76,0)	4 (66,7)	23 (74,2)
Less than once a week	1 (4,0)	2 (33,3)	3 (9,7)
Once or twice a week	5 (20,0)	0 (0,0)	5 (16,1)
Three or more times a week	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Feeling very hot			
None in the last month	6 (24,0)	3 (50,0)	9 (29,0)
Less than once a week	9 (36,0)	0 (0,0)	9 (29,0)
Once or twice a week	7 (28,0)	0 (0,0)	7 (22,6)
Three or more times a week	3 (12,0)	3 (50,0)	6 (19,4)
Having nightmares/bad dreams			
None in the last month	9 (36,0)	1 (16,7)	10 (32,3)
Less than once a week	9 (36,0)	4 (66,7)	13 (41,9)
Once or twice a week	4 (16,0)	0 (0,0)	4 (12,9)
Three or more times a week	3 (12,0)	1 (16,7)	4 (12,9)
Feeling pain			
None in the last month	10 (40,0)	3 (50,0)	13 (41,9)
Less than once a week	6 (24,0)	2 (33,3)	8 (25,8)
Once or twice a week	7 (28,0)	0 (0,0)	7 (22,6)
Three or more times a week	2 (8,0)	1 (16,7)	3 (9,7)
Other reasons			

None in the last month	20 (80,0)	4 (66,7)	24 (77,4)
Less than once a week	1 (4,0)	0 (0,0)	1 (3,2)
Once or twice a week	3 (12,0)	1 (16,7)	4 (12,9)
Three or more times a week	1 (4,0)	1 (16,7)	2 (6,5)
During the last month			
Overall sleep rating			
Very good	1 (4,0)	0 (0,0)	1 (3,2)
Good	17 (68,0)	3 (50,0)	20 (64,5)
Poor	5 (20,0)	3 (50,0)	8 (25,8)
Very poor	2 (8,0)	0 (0,0)	2 (6,5)
Taking sleep medication			
None in the last month	19 (76,0)	3 (50,0)	22 (71,0)
Less than once a week	1 (4,0)	1 (16,7)	2 (6,5)
Once or twice a week	1 (4,0)	0 (0,0)	1 (3,2)
Three or more times a week	4 (16,0)	2 (33,3)	6 (19,4)
Difficulty staying awake			
None in the last month	16 (64,0)	3 (50,0)	19 (61,3)
Less than once a week	3 (12,0)	1 (16,7)	4 (12,9)
Once or twice a week	3 (12,0)	2 (33,3)	5 (16,1)
Three or more times a week	3 (12,0)	0 (0,0)	3 (9,7)
Feeling lack of enthusiasm/energy			
No difficulty	2 (8,0)	2 (33,3)	4 (12,9)
A slight problem	6 (24,0)	2 (33,3)	8 (25,8)
A reasonable problem	13 (52,0)	1 (16,7)	14 (45,2)
A major problem	4 (16,0)	1 (16,7)	5 (16,1)
Partner, spouse, or roommate			
Partner/roommate			
No	8 (32,0)	1 (16,7)	9 (29,0)
In another room	2 (8,0)	0 (0,0)	2 (6,5)
Same room, different bed	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Same room, same bed	15 (60,0)	5 (83,3)	20 (64,5)
He/She snores loudly [§]			
None in the last month	5 (33,3)	2 (40,0)	7 (35,0)
Less than once a week	3 (20,0)	1 (20,0)	4 (20,0)
Once or twice a week	3 (20,0)	0 (0,0)	3 (15,0)
Three or more times a week	4 (26,7)	2 (40,0)	6 (30,0)
He/She has sleep apnea [§]			
None in the last month	11 (73,3)	4 (80,0)	15 (75,0)
Less than once a week	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (5,0)
Once or twice a week	1 (6,7)	1 (20,0)	2 (10,0)
Three or more times a week	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,0)
He/She moves a lot [§]			
None in the last month	7 (46,7)	2 (40,0)	9 (45,0)
Less than once a week	3 (20,0)	1 (20,0)	4 (20,0)
Once or twice a week	4 (26,7)	1 (20,0)	5 (25,0)
Three or more times a week	1 (6,7)	1 (20,0)	2 (10,0)
He/She becomes confused [§]			
None in the last month	8 (53,3)	4 (80,0)	12 (60,0)
Less than once a week	5 (33,3)	0 (0,0)	5 (25,0)
Once or twice a week	2 (13,3)	1 (20,0)	3 (15,0)
Three or more times a week	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
He/She has other symptoms [§]			
None in the last month	8 (61,5)	1 (25,0)	9 (52,9)
Less than once a week	3 (23,1)	1 (25,0)	4 (23,5)
Once or twice a week	1 (7,7)	1 (25,0)	2 (11,8)
Three or more times a week	1 (7,7)	1 (25,0)	2 (11,8)
Pittsburgh classification			
Overall sleep quality			
Good sleep quality	6 (20,0)	1 (16,7)	6 (19,4)

Poor sleep quality	14 (56,0)	4 (66,7)	18 (58,1)
Very poor sleep quality	6 (24,0)	1 (16,7)	7 (22,6)

Data expressed as absolute frequencies (n) and relative frequencies (%) or medians and interquartile ranges ([IQR], 25th and 75th percentiles). Legend: §N = 17 – 20. *Chi-square test with adjusted residual analyses or Mann-Whitney test, when applicable. Significance set at 5% for all analyses.

The medians [IQR] of each component of the Pittsburgh Sleep Quality Index are described in Table 3. The total score of this index ranged from 3 to 17 points, with a median [IQR] of 6 [5-9] points. No significant differences were identified between any of the analyzed components.

Table 3: Characterization of the components of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-BR).

Variable	Female (n = 25)	Male (n = 6)	Total (N = 31)
Subjective sleep quality (minimum – maximum)	1 [1 – 2] (0 – 3)	1,5 [1 – 2] (1 – 2)	1 [1 – 2] (0 – 3)
Sleep latency (minimum – maximum)	1 [0 – 2] (0 – 3)	0,5 [0 – 1] (0 – 2)	1 [0 – 1] (0 – 3)
Sleep duration (minimum – maximum)	1 [0 – 1] (0 – 3)	1 [0 – 2] (0 – 3)	1 [0 -1] (0 – 3)
Typical sleep efficiency (minimum – maximum)	0 [0 – 2] (0 – 3)	0 [0 – 1] (0 – 3)	0 [0 – 1,5] (0 – 3)
Sleep disturbances (minimum – maximum)	1 [1 – 2] (0 – 3)	1,5 [1 – 2] (1 – 2)	1 [1 – 2] (0 – 3)
Use of sleep medication (minimum – maximum)	0 [0 – 0] (0 – 3)	0,5 [0 – 3] (0 – 3)	0 [0 – 1] (0 – 3)
Daytime sleepiness and dysfunction (minimum – maximum)	1 [1 – 2] (0 – 3)	2 [0 – 2] (0 – 2)	1 [1 – 2] (0 – 3)
Total score (minimum – maximum)	6 [5 – 9] (3 – 17)	8,5 [7 – 9] (3 – 12)	6 [5 – 9] (3 – 17)

Data expressed as medians and interquartile ranges ([IQR], 25th and 75th percentiles). Legend: *Mann-Whitney test. Significance set at 5% for all analyses.

Data regarding the Epworth Sleepiness Scale are detailed in Table 4. The most frequently associated situations with sleepiness were "sitting quietly after lunch" (35.5%) and "lying down in the afternoon to rest" (32.3%). The mean (\pm SD) total score was 8.831 (\pm 4.86) points, ranging from 1 to 19. Categorizing sleep based on this instrument, it was found that seven (23.3%) participants exhibited an adequate sleep

profile, eleven (36.7%) had inadequate sleep, and twelve (40.0%) showed some indication of sleep disturbance.

Table 4: Characterization of the Epworth Sleepiness Scale (ESS).

Variable	Female (n=25)	Male (n=6)	Total (n=31)
Classify the situations associated with sleepiness			
Sitting and reading			
No chance of dozing	4 (16,0)	2 (33,3)	6 (19,4)
Slight chance of dozing	12 (48,0)	3 (50,0)	15 (48,4)
Moderate chance of dozing	5 (20,0)	0 (0,0)	5 (16,1)
High chance of dozing	4 (16,0)	1 (16,7)	5 (16,1)
Watching TV			
No chance of dozing	3 (12,0)	1 (16,7)	4 (12,9)
Slight chance of dozing	8 (32,0)	3 (50,0)	11 (35,5)
Moderate chance of dozing	9 (36,0)	1 (16,7)	10 (32,3)
High chance of dozing	5 (20,0)	1 (16,7)	6 (19,4)
Sitting quietly in a public place [§]			
No chance of dozing	12 (50,0)	4 (66,7)	16 (53,3)
Slight chance of dozing	5 (20,8)	1 (16,7)	6 (20,0)
Moderate chance of dozing	5 (20,8)	1 (16,7)	6 (20,0)
High chance of dozing	2 (8,3)	0 (0,0)	2 (6,7)
Sitting as a passenger in a car			
No chance of dozing	9 (36,0)	4 (66,7)	13 (41,9)
Slight chance of dozing	7 (28,0)	0 (0,0)	7 (22,6)
Moderate chance of dozing	5 (20,0)	1 (16,7)	6 (19,4)
High chance of dozing	4 (16,0)	1 (16,7)	5 (16,1)
Lying down in the afternoon to rest			
No chance of dozing	3 (12,0)	1 (16,7)	4 (12,9)
Slight chance of dozing	7 (28,0)	1 (16,7)	8 (25,8)
Moderate chance of dozing	9 (36,0)	0 (0,0)	9 (29,0)
High chance of dozing	6 (24,0)	4 (66,7)	10 (32,3)
Sitting and talking with another person			
No chance of dozing	18 (72,0)	4 (66,7)	22 (71,0)
Slight chance of dozing	6 (24,0)	2 (33,3)	8 (25,8)
Moderate chance of dozing	1 (4,0)	0 (0,0)	1 (3,2)
High chance of dozing	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sitting quietly after lunch			
No chance of dozing	5 (20,0)	0 (0,0)	5 (16,1)
Slight chance of dozing	7 (28,0)	2 (33,3)	9 (29,0)
Moderate chance of dozing	6 (24,0)	0 (0,0)	6 (19,4)
High chance of dozing	7 (28,0)	4 (66,7)	11 (35,5)
Sitting in a stopped car due to traffic			
No chance of dozing	18 (72,0)	5 (83,3)	23 (74,2)
Slight chance of dozing	4 (16,0)	1 (16,7)	5 (16,1)
Moderate chance of dozing	3 (12,0)	0 (0,0)	3 (9,7)
High chance of dozing	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Total score [§]	8,88 ± 5,11	8,67 ± 4,13	8,83 ± 4,86
(minimum – maximum)	(1 – 19)	(4 – 14)	(1 – 19)
Sleepiness classification [§]			
Adequate sleep (0 – 4 points)	5 (20,8)	2 (33,3)	7 (23,3)
Inadequate sleep (5 – 10 points)	9 (37,5)	2 (33,3)	11 (36,7)
Sleep disorder (≥ 11 points)	10 (41,7)	2 (33,3)	12 (40,0)

Data expressed as absolute frequencies (n) and relative frequencies (%), means and standard deviations of the means (\pm SD), or medians and interquartile ranges ([IQR], 25th and 75th percentiles). Legend: §N = 30. *Chi-square test with adjusted residual analyses, Student's t-test for independent samples, or Mann-Whitney test, when applicable. Significance set at 5% for all analyses.

DISCUSSION

This is the first study characterizing the sleep profile of patients with HAE in Brazil. In this study, sleep quality in patients with HAE followed at a reference center in the state of Paraná was evaluated.

The sample comprised 31 patients with a mean age of 43 years, including 25 females and 6 males. Most of the women presented with HAE with normal C1-INH, a phenotype more commonly observed in women, which is consistent with reports in the literature.¹⁸⁻²⁰ Among the patients analyzed, 48% C1-INH deficiency, 6% C1-INH dysfunction, and 46% normal C1-INH, with 87% experiencing severe attacks, primarily affecting the face, glottis, upper and lower limbs, and abdomen. Most patients reported symptom onset between ages 10 to 17.

Approximately 80% of the sample was identified with some sleep disorder. The most frequent disturbances were in the sleep disorder and daytime dysfunction components, with 76.7% of the sample reporting excessive daytime sleepiness. The most prevalent issues were sitting quietly after lunch and lying down in the afternoon to rest.

In the characterization of the Pittsburgh Sleep Quality Index, 80.7% of patients exhibited sleep disturbances, with 58.1% reporting poor sleep and 22.6% reporting very poor sleep. Components 5 (sleep disturbances) and 7 (daytime dysfunction) received the lowest ratings, although alterations were observed in all components.

Patients also reported delays in falling asleep (45%), few hours of sleep (71%), and reduced sleep efficiency (32%).

Ozer et al.²¹, Matsumoto et al.²² and Sharman²³, evaluating patients with Systemic Lupus Erythematosus, Hypothyroidism, and Multiple Sclerosis, respectively, reported sleep disturbances such as sleep latency, sleep efficiency, and difficulties in maintaining sleep, similar to the findings in this study. This supports the hypothesis that chronic patients have more sleep dysfunctions, and the psychosocial and depressive symptoms of patients can negatively influence sleep quality.

In the Epworth Sleepiness Scale questionnaire, high rates of patients experiencing mild (23%), moderate (37%), or severe (40%) daytime sleepiness were observed across the eight questions presented. For example: sitting and reading (81%), watching TV (87%), sitting in a public place (45%), sitting as a passenger in a car (58%), lying down in the afternoon to rest (87%), sitting to talk with another person (29%), sitting quietly after lunch (84%), and 26% reported daytime sleepiness while sitting in a stopped car in traffic. These alarming situations raise constant concerns about the physical, social, mental, emotional, and occupational well-being of these patients, as daytime sleepiness negatively impacts their daily lives.

Ates et al.²⁴ investigated the Epworth Sleepiness Scale index in patients with Chronic Idiopathic Urticaria and reported that half of their sample had excessive daytime sleepiness, while Shakoei et al.²⁵ reported that 11.4% of their patients with Alopecia Areata suffered from severe sleepiness. Bellofatto et al.²⁶ described in their study with Charcot-Marie-Tooth patients that these patients had severe daytime sleepiness, and these results were related to pain and sensory abnormalities. Although HAE is not associated with immune dysfunction or autoimmune diseases, it is relevant to consider the association between excessive daytime sleepiness and other chronic

genetic conditions, highlighting the negative impact that unpredictable and debilitating symptoms can have on sleep quality, as observed in HAE^{26,27}.

Sleep disorders in chronic patients have been associated with anxiety, depression, social stigmatization, pain, discomfort, unpredictability of attacks, fatigue, and tiredness, corroborating the findings of this research²⁸⁻³².

A study conducted by our research group analyzed the quality of life of this same group of patients, and important findings highlighted a loss of quality of life in these patients, with sleep being one of the impacting factors.

The literature suggests psychoeducation strategies and behavioral psychotherapies for good sleep hygiene, strategies that can be adopted in the therapeutic management of these patients as a means of relief for coping with HAE attacks.

Despite the significant findings characterizing the sleep profile in this study, which are unprecedented in Brazil and corroborate the literature on the subject, it is important to highlight the limitations identified in the study, with the main one being the sample size, a common limitation in articles on rare genetic diseases. Another limitation was the absence of articles using these instruments in HAE patients. Despite these limitations, we were able to characterize the sleep profile and demonstrate the discrepancies on the topic in patients with HAE. This study was conducted using a questionnaire applied exclusively to patients with HAE, without the inclusion of a control group, which limits direct comparisons between individuals with the disease and healthy subjects. Future studies are suggested to include patient samples compared to healthy controls to provide additional data on the assessment of sleep quality in HAE patients. These observations emphasize the need for further studies on HAE, investigating sleep, this important component in the quality of life of patients²⁴⁻²⁷.

CONCLUSION

Quality of life is multidimensional, with sleep being one of its important components. Based on the sample and the instruments used, it is concluded that individuals with HAE experience sleep disturbances. This study provides important evidence regarding the clinical issue and the proposed objectives and suggests relevant issues to be discussed by the medical community for the therapeutic management of these patients.

Future research should consider longitudinal studies with larger samples and gold standard assessment tools, such as polysomnography and actigraphy, to enable physiological analyses of the outcome and further explore these sleep dysfunctions in patients with HAE.

ACKNOWLEDGMENTS

Additional acknowledgments to all researchers of the Research Group. In particular, we thank the participants for their time and patience during this study.

REFERENCES

1. Hehr A, Huntley ED, Marusak HA. Getting a Good Night's Sleep: Associations Between Sleep Duration and Parent-Reported Sleep Quality on Default Mode Network Connectivity in Youth. *J Adolesc Health*. 2023;72(6):933-42. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2023.01.010>
2. Kohyama J. Which Is More Important for Health: Sleep Quantity or Sleep Quality? *Children (Basel)*. 2021;8(7):542. <https://doi.org/10.3390/children8070542>
3. Veler H. Sleep and Inflammation: Bidirectional Relationship. *Sleep Med Clin*. 2023;18(2):213-18. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2023.02.003>
4. Zotter Z, Nagy Z, Patócs A, Csuka D, Veszeli N, Kohalmi KV, et al. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):5. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0552-6>

5. Nys LD, Anderson K, Ofosu EF, Ryde GC, Connelly J, Whittaker AC. The effects of physical activity on cortisol and sleep: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2022;143:105843. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2022.105843>
6. Wilkerson RG, Moelman JJ. Hereditary Angioedema. *Emerg Med Clin North Am*. 2022;40(1):99-118. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2021.09.002>
7. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygoren-Pursun E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022;77(7):1961-90. <https://doi.org/10.1111/all.15214>
8. Kruk T, Chong-Neto HJ, Dias MM, Campos WN, Moreno AS, Mikami LR, et al. Study of Angiopoietin and Plasminogen genes in Hereditary Angioedema. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66(4):502-6. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.4.502>
9. Kim AY, Gieng JH, Luna SO, Mauldin K. Physical activity and sleep quality correlations with anthropometric measurements in young adults. *J Am Coll Health*. 2023;71(5):1348-55. <https://doi.org/10.1080/07448481.2021.1926262>
10. Velu S, Rajagopalan A, Arunachalam J, Prasath A, Durai R. Subjective Assessment of Sleep Quality and Excessive Daytime Sleepiness in Conventional Hemodialysis Population: A Single-Center Experience. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2022;14:15:103-14. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S351515>
11. Saprovich AL, Bottorff JL, Wozniak LS, Oliffe JL, Seaton CL, Duncan MJ, et al. Sleep Health in Male-dominated Workplaces: A Qualitative Study Examining the Perspectives of Male Employees. *Behav Sleep Med*. 2022;20(2):224-40. <https://doi.org/10.1080/15402002.2021.1909594>
12. Girard JH, Goodyear MD. Psychosocial burden of type 1 and 2 hereditary angioedema: a single-center Canadian cohort study. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):61. <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00563-0>
13. Anderson J, Levy DS, Lumry W, Koochaki P, Lanar S, Li HH. Letting the patients speak: an in-depth, qualitative research-based investigation of factors relevant to

health-related quality of life in real-world patients with hereditary angioedema using subcutaneous C1 inhibitor replacement therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17(1):60. <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00550-5>

14. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193-213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)

15. Bertolazi NA, Fagondes SC, Hoff LS, Dartora EG, Miozza ICS, Barba MEF, et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med.* 2011;12(1):70-5. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.04.020>

16. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>

17. Bertolazi NA, Fagondes SC, Hoff LS, Pedro VD, Barreto SSM, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2009;35(9):877-83. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009000900009>

18. Kruk T. Investigação de Alterações nos exons 2 do gene ANGPT1 e 9 do gene PLG em pacientes com Angioedema Hereditário e C1-INH normal [Dissertação]. [Curitiba]: Universidade Federal do Paraná; 2019.

19. Moraes CGFB, Mikami LR, Ferrari LP, Pesqueiro JB, Chong-Neto HJ, Rosário Filho NA. Short-term Prophylaxis for Delivery in Pregnant Women with Hereditary Angioedema with Normal C1-Inhibitor. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020;42(12):845-8. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718955>

20. Hsu FI, Lumry W, Riedl M, Tachdjian R. Considerations in the management of hereditary angioedema due to C1-INH deficiency in women of childbearing age. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022;18(1):64. <https://doi.org/10.1186/s13223-022-00689-9>

21. Ozer S, Kankaya H, Gun R, Yeler N, Marangoz O, Bozca H. Factors affecting sleep quality in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2022;31(1):39-44. <https://doi.org/10.1177/09612033211062521>

22. Matsumoto K, Izawa S, Fukaya K, Matsuda E, Fujiyama M, Matsuzawa K, et al. Hyperthyroidism in Graves Disease Causes Sleep Disorders Related to Sympathetic Hypertonia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(5):e1938-e1945. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac013>
23. Sharman AA, Khazaaleh HMA, Khalil H, Aburub AS, Salem KE. The Relationship Between Sleep Quality, Sleep-Related Biomarkers, and Motor Skill Acquisition in People With Multiple Sclerosis: A Pilot Study. *Phys Ther.* 2021;101(10):pzab175. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzab175>
24. Ates H, Firat S, Buhari GK, Keren M, Cifci B, Erkeköl FO. Relationships between quality of life, sleep problems, and sleep quality in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(9):4072-9. <https://doi.org/10.1111/jocd.14851>
25. Shakoei S, Torabimirzaee A, Saffarian Z, Abedinni R. Sleep disturbance in alopecia areata: A cross-sectional study. *Health Sci Rep.* 2022;5(3):e576. <https://doi.org/10.1002/hsr2.576>
26. Can A, Coskun R, Karabacak DE, Tuzer OC, Yegit OO, Karadag P, et al. Common but neglected problem in chronic spontaneous urticaria: Sleep disturbance. *Allergy Asthma Proc.* 2023;44(3):179-85. <https://doi.org/10.2500/aap.2023.44.230011>
27. Bellofatto M, Gentile L, Bertini A, Tramacere I, Manganelli F, Fabrizi GM. Daytime sleepiness and sleep quality in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurol.* 2023;270(11):5561-8. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11911-y>
28. Chong-Neto HJ. A narrative review of recent literature of the quality of life in hereditary angioedema patients. *World Allergy Organ J.* 2023;16(3):100758. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2023.100758>
29. Cedesberg KLJ, Jeng B, Sasaki JE, Sikes EM, Silveira SL, Cutter G, et al. Demographic, clinical, and symptomatic correlates of subjective sleep quality in adults with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;55:103204. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103204>
30. Zhang L, Shen B, Liu S. Rheumatoid arthritis is associated with negatively variable impacts on domains of sleep disturbances: evidence from a systematic review and

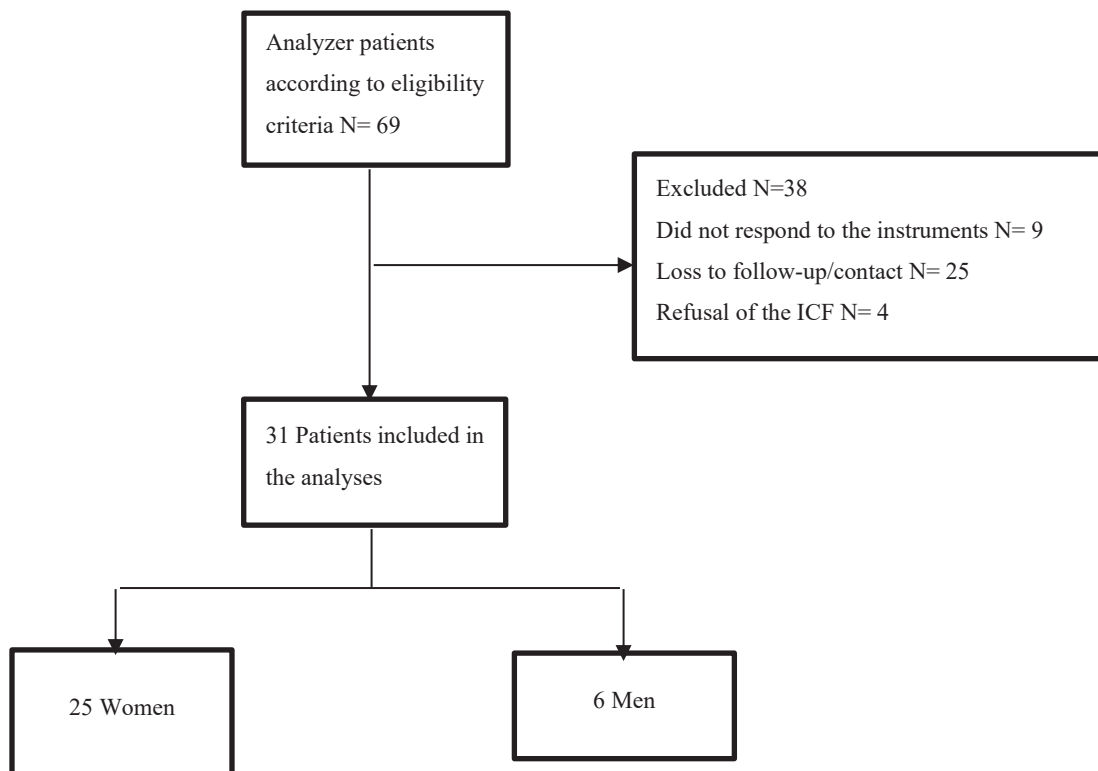
meta-analysis. Psychol Health Med. 2021;26(3):267-77.
<https://doi.org/10.1080/13548506.2020.1764597>

31. Dogan S, Yildiz S, Kılıçaslan AK, Emir BS, Kurt O, Sehliskoğlu S. Does anxiety, depression, and sleep levels affect the quality of life in patients diagnosed with multiple sclerosis? Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2024;28(4):1306-13.
https://doi.org/10.26355/eurrev_202402_35452

32. Gurel G, Guler D, Guler HA, Türkoğlu İND, Oncu INS, Soylu S. The relationship between sleep quality and chronotype differences and urticaria severity in patients with chronic spontaneous urticaria. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2024;33(1):7-11.

Supplementary Material

Figure 1: Participant Selection Flowchart.



Legend: n – absolute frequency.

5 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo, identificam que o Angioedema Hereditário (AEH) tem um impacto significativamente negativo na qualidade de vida e no sono dos pacientes. As crises severas e debilitantes da doença afetam não apenas o bem-estar físico, mas também comprometem aspectos psicológicos, interferem na capacidade de trabalho, estudo e vida social dos pacientes, além de provocarem distúrbios do sono e problemas com sonolência diurna. Esses achados ressaltam a importância de uma abordagem abrangente no manejo do AEH, que inclua não apenas tratamentos para os sintomas físicos, mas também apoio psicológico e estratégias para melhorar a qualidade de vida e do sono destes pacientes, ressaltando que mais estudos são necessários para entender completamente esses impactos e desenvolver intervenções mais eficazes para os pacientes com AEH.

6 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Recomenda-se que trabalhos futuros explorem ainda mais os impactos do Angioedema Hereditário (AEH) na qualidade de vida e no sono dos pacientes. Estudos multicêntricos são recomendados, pois geram uma visão mais abrangente desses aspectos em diferentes populações e contextos clínicos.

7 REFERENCIAS

- 1 Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygoren-Pursun E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022;77(7):1961-1990.
- 2 Piotrowicz-Wójcik K, Bulanda M, Czarnobilska E, Porebski G. Clinical Characteristics and Quality of Life in a Cohort of Polish Pediatric Patients with Hereditary Angioedema. *Children (Basel)*. 2024;11(2):237.

- 3 Simões JÁ, Boanova AGP, Silva RNC, Fragnan NTML, Pinto JÁ, Minafra FG, et al. The Challenges in the Follow-Up and Treatment of Brazilian Children with Hereditary Angioedema. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(7):585-591.
- 4 Nadasan V, Nadasan A, Balas RB, Bara N. A Cross-Sectional Study of Quality of Life in Patients Enrolled in the Romanian Hereditary Angioedema Registry. *Cureus*. 2024;16(1):e51959.
- 5 Kruk T, Chong-Neto HJ, Dias MM, Campos WN, Moreno AS, Mikami LR, et al. Study of Angiopietin and Plasminogen genes in Hereditary Angioedema. *Rev. Assoc. Med. Bras. (1992)*. 2020;66(4):502-506.
- 6 Nunes FL, Ferriani MPL, Moreno AS, Langer SS, Maia LSM, Ferraro MF, et al. Decreasing Attacks and Improving Quality of Life through a Systematic Management Program for Patients with Hereditary Angioedema. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(8):697-708.
- 7 Lumry, W.; Castaldo, A.J.; Vernon, M.; Blaustein, M.B.; Wilson, D.A.; Horn, P.T. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity and depression. *Allergy Asthma Proc*, 31:407–414, 2010.
- 8 Caballero T, Prior N. Burden of Illness and Quality-of-life Measures in angioedema Conditions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(3):597-616.
- 9 Chong-Neto HJ. A narrative review of recent literature of the quality of life in hereditary angioedema patients. *WAO J*. 2023;16(3):100758.
- 10 Prior N, Remor E, Gomez-Traseira C, Lopez-Serrano C, Cabanas R, Contreras J, et al. Development of a diseasespecific quality of life questionnaire for adult patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (HAE-QoL): Spanish multi-centre research project. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:82.

11 Gomide, M.A.C.M.S.; Toledo, E.; Valle, S.O.R.; Campos, R.A.; França, A.T.; Gomez N.P., et al. Hereditary angioedema: quality of life in Brazilian patients. *Clinics (São Paulo)*, 68:813; 2013.

12 Kruk T. Investigação de Alterações nos exons 2 do gene *ANGPT1* e 9 do gene *PLG* em pacientes com Angioedema Hereditário e C1-INH normal. [Dissertação]. 2019. Curitiba (PR): Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná; 2019.

13 Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV, Campos RA, Chong-Neto HJ, Silva NCR, et al. A. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of hereditary angioedema. *ASBAI Rev. Asma Alerg. Imunol.* 2017;1(1):23-28.

14 Campos AR, Serpa FS, Mansour, E, Alonso MLO, Arruda LK, Aun MV, et al. Diretrizes brasileiras do angioedema hereditário 2022 - Parte 1: definição, classificação e diagnóstico. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2022;6(2):151-169.

15 Bafunoo V, Firiniu D, D'apolito M, Cordisco G, Loffredo S, Leccese A, et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (*ANGPT1*) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141: 1009-17.

16 Bork K, Wulff K, Steinmeuller-Magin L, Staubach-Renz P, Witzke G, Hardt J. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy.* 2017; 73: 442-50.

17 Yakushiji H, Hashimura C, Fukuoka K, Kaji A, Miyahara H, Kaname S, et al.. A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. *Allergy.* 2018; 73: 442-50.

18 Belbézier A, Hardy G, Marlu R, Defendi F, Perard CD, Boccon-Gibod I, et al. Plasminogen gene mutation with normal C1 inhibitor hereditary angioedema: Three additional French families. *Allergy.* 2018; 73: 2237-39.

19Bork K, Wulff K, Rossmann H, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Witzke G, et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy*. 2019.

20Nicolla E, Giovanni R, Brussino L. Breakthroughs in hereditary angioedema management: a systematic review of approved drugs and those under research. *Drugs Context*. 2019;8:11-2.

21Veronez CL, Pike D, Shaikh FR, Zuraw BL, Wolf H, Bork K. The Expanding Spectrum of Mutations in Hereditary Angioedema. *J.Allergy Clin. immunol. Pract.* 2021;9(6):2229–2234.

22Santacroce R, D’Andrea G, Maffione AB, Margaglione M, D’Apolito M. The Genetics of Hereditary Angioedema: A Review. *J. Clin. Med.* 2021;10(9):2023.

23Sinnathamby ES, Issa PP, Roberts L, Norwood H, Malone K, Vemulapalli H, et al. Hereditary Angioedema: Diagnosis, Clinical Implications, and Pathophysiology. *Adv Ther.* 2023;40(3):814-827.

24Lee EY, Hsieh J, Borici-Mazi R, Caballero T, Kanani A, Lacuesta G, et al. Quality of life in patients with hereditary angioedema in Canada. *Ann Allergy Asthma Immunol.*2021;126(4):394-400

25Barbosa AA, Martins RO, Martins R, Grumach A. Assessment on hereditary angioedema burden of illness in Brazil: A patient perspective. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(3):193-197.

26Sharma J, Jindal AK, Banday AZ, Kaur A, Rawat A, Singh S, et al. Pathophysiology of Hereditary Angioedema (HAE) Beyond the SERPING1 Gene. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;60(3):305-315.

27Lera AI. Pathophysiology and underlying mechanisms in hereditary angioedema. *Balkan Med J.* 2021;38(2):82-88.

28 Ferrara AL, Cristinziano L, Petraroli A, Bova M, Gigliotti MC, Marcella S, et al. Roles of Immune Cells in Hereditary Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;60(3):369-382.

29 Gompel A, Fain O, Gibod IB, Gobert D, Bouillet L. Exogenous hormones and hereditary angioedema. *Int Immunopharmacol*. 2020;78:106080.

30 Bova M, Suffritti C, Bafunno V, Laffredo S, Cordisco G, Giacco SD, et al. Impaired control of the contact system in hereditary angioedema with normal C1-inhibitor. *Allergy*. 2020;75(6):1394-1403.

31 Jacobs J, Neeno T. The importance of recognizing and managing a rare form of angioedema: hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Postgrad Med*. 2021;133(6):639-650.

32 Fijen LM, Bork K, Cohn DM. Current and Prospective Targets of Pharmacologic Treatment of Hereditary Angioedema Types 1 and 2. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Aug;61(1):66-76.

33 Bork K, Machnig T, Wulff K, Witzke G, Prusty S, Hardt J. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Oct 15;15(1):289.

34 Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J, Meinke P. Inheritance Pattern of Hereditary Angioedema Indicates Mutation-Dependent Selective Effects During Early Embryonic Development. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(4):1029-1037.

35 Wedner HJ. Hereditary angioedema: Pathophysiology (HAE type I, HAE type II, and HAE nC1-INH). *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(Suppl 1):S14-S17.

36Farkas H, Doczy A, Szabó E, Varga L, Csuka D. Screening for Plasminogen Mutations in Hereditary Angioedema Patients. *Genes (Basel)*. 2021;12(3):402.

37Nibilou S, Park F, AlizadehZ, Fazlollahi MR, Houshmand M, Ayazi M, et al. Genetic Study of Hereditary Angioedema Type I and Type II (First Report from Iranian Patients: Describing Three New Mutations). *Immunol Invest*. 2022;51(1):170-181.

38Muna ND, Ahmed TA, Madaka SK, Nimer TZ, Hamdan SI, Ghaith SN, et al. Hereditary Angioedema With a Normal Complement Level. *Cureus*. 2024;16(1):e52291.

39Banday AZ, Kaur A, Jindal AK, Rawat A, Singh S. An update on the genetics and pathogenesis of hereditary angioedema. *Genes & Diseases*. 2020;7(1):75-83.

40Wang X, Lei S, Xu Y, Liu S, Zhi Y. Mutation update of SERPING1 related to hereditary angioedema in the Chinese population. *Hereditas*. 2022;159(1):28.

41Drouet C, Lera AL, Ghannam A, Trascasa ML, Cichon S, Ponard D, et al. SERPING1 Variants and C1-INH Biological Function: A Close Relationship With C1-INH-HAE. *Front Allergy*. 2022;3: 835503.

42Martinez RL, Borra JM, Gonzalez PF, Colo E, Gonzalez PT. Hereditary angioedema caused by a novel intronic variant of SERPING1. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(1):e13681.

43Szabó E, Csuka D, Andrási N, Varga L, Farkas H, Szilágyi A. Overview of SERPING1 Variations Identified in Hungarian Patients With Hereditary Angioedema. *Front Allergy*. 2022;17:3:836465.

44Jones D, Zafra H, Anderson J. Managing Diagnosis, Treatment, and Burden of Disease in Hereditary Angioedema Patients with Normal C1-Esterase Inhibitor. *J Asthma Allergy*. 2023;22:16:447-460.

45Dias MM, Moreno AS, Maia LSM, Nunes FL, Campos WN, Ferriani MP, et al. A cost-effective algorithm for diagnosis of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: applying molecular approach to clinical practice. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 2198: 30615-30626.

46Bork K, Wulff K, Steinmuller-Magin L, Braenne I, Staubach-Renz P, Witzke G, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*. 2018;73:442-450

47Bruce L, Zuraw MD. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018; 141(3):884-885.

48Miyata T, Horiuchi T. Biochemistry, molecular genetics, and clinical aspects of hereditary angioedema with and without C1 inhibitor deficiency. *Allergol Int*. 2023;72(3):375-384.

49Ariano A, D'Apolito M, Bova M, Bellanti F, Loffredo S, D'Andrea G, et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy*. 2020;75(11):2989-2992.

50Nassi IL, Reshef A. The Enigma of Prodromes in Hereditary Angioedema (HAE). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(1):15-28.

51Cao Y, Liu S, Zhi Y. Recurrent and acute abdominal pain as the main clinical manifestation in patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2021;42(2):131-135.

52Aytekin ES, Cagdas D, Tan C, Tezcan I. Characteristics of patients with C1 esterase inhibitor deficiency: a single center study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2021;53(2):75-79.

53Caballero T. Treatment of Hereditary Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(1):1-16.

54Campos RA, Serpa FS, Mansour E, Alonso MLO, Arruda LK, Aun MV, et al. Diretrizes brasileiras do angioedema hereditário 2022 - Parte 1: definição, classificação e diagnóstico. *Arq Asma Alerg Immunol*. 2022;6(2):151-169.

55Vincent D, Parsopoulou F, Martin L, Gaboriaud C, Demongeot J, Loules G, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor associated with carboxypeptidase N deficiency. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2024;3(2):100223.

ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Dr. Herberto Jose Chong Neto, Dr. Nelson Augusto Rosário Filho e a aluna Tatielly Kruk pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando o (a) Senhor (a) portador (a) de Angioedema Hereditário a participar de um estudo intitulado Qualidade de vida em pacientes com Angioedema Hereditário. Este estudo tem relevância social porque os dados obtidos serão importantes para um melhor entendimento do impacto social da doença e poderão ser utilizados para o desenvolvimento de novos protocolos de tratamento farmacológico e não farmacológico.

O objetivo desta pesquisa é avaliar o impacto do Angioedema Hereditário na qualidade de vida e do sono dos pacientes que fazem acompanhamento na Unidade de Alergia, Imunologia e Pneumologia, Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Angioedema Hereditário (AEH) é uma doença autossômica dominante caracterizada pela deficiência ou disfunção do inibidor C1 (C1INH), levando ao aumento da permeabilidade vascular e ao angioedema. Caso o (a) Senhor (a) participe da pesquisa, será necessário o preenchimento do Questionário de Qualidade de Vida do AEH (IHAE-QoL versão 1.1), Questionário de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) e Escala de sonolência de Epworth (ESE), nestes questionários serão abordados conteúdos referentes a aspectos de saúde e de vida pessoal do participante e do tratamento contra o Angioedema Hereditário. Além disso, será questionado o quanto a qualidade de vida do participante é afetada pela doença e também sobre conhecimentos e concepções acerca da doença.

Para tanto o (a) Senhor (a) deverá comparecer ao Hospital de Clínicas da UFPR, no endereço R. Gen. Carneiro, 181, Alto da Glória, Curitiba -PR, 80060-900 para preenchimento de questionário após consulta de acompanhamento no Serviço de Alergia e Imunologia - Ambulatório de Angioedema Hereditário, o que levará aproximadamente trinta minutos além do tempo despendido na consulta. O participante da pesquisa será abordado duas vezes para o preenchimento do questionário com intervalo de 3 meses, em dia de consulta de acompanhamento, apenas nesse dia.

É possível que o (a) Senhor (a) experimente algum desconforto, principalmente relacionado à possibilidade de constrangimento no momento das respostas ou cansaço durante o preenchimento. No entanto, o participante tem o direito de se negar a responder qualquer pergunta.

Alguns riscos relacionados ao estudo podem ser: possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer fase de uma pesquisa e dela recorrente. Esse estudo pode ser considerado de riscos mínimos por tratar-se de pesquisa com aplicação de questionários. Para os pacientes há um risco mínimo, porque existe a possibilidade de constrangimento no momento das respostas ou cansaço durante o preenchimento.

Os benefícios esperados com essa pesquisa são: um melhor conhecimento sobre o impacto socioeconômico da doença e a possibilidade de desenvolvimento de novos protocolos de tratamento farmacológico e não farmacológico. Embora nem sempre o (a) Senhor (a) seja diretamente beneficiado (a) por sua participação neste estudo, estará contribuindo indiretamente para o progresso científico.

O pesquisador Dr. Herberto José Chong Neto, responsável por este estudo, poderá ser localizado na Unidade de Alergia, Imunologia e Pneumologia, no endereço R. Padre Camargo, 453 – Alto da Glória, Curitiba – PR, 80030-110, por e-mail (h.chong@uol.com.br) ou por telefone (41 9255-4847), para esclarecer eventuais dúvidas que o (a) Senhor (a) possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

Se o (a) Senhor (a) tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UPFR pelo Telefone 3360-1041 das 08:00 horas as 14:00 horas de segunda a sexta-feira. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas: Prof. Dr. Herberto José Chong Neto, Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho e aluna Tatielly Kruk. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade.

Os questionários serão utilizados unicamente para esta pesquisa e serão armazenados pelo período de 15 anos.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa, como a impressão deste documento e do questionário de qualidade de vida, assim como o deslocamento dos pesquisadores não são de sua responsabilidade e o (a) Senhor (a) não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome e sim um código.

Eu,

_____ li esse Termo de Consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim nem para meu tratamento ou atendimento ordinários que eu possa receber de forma rotineira na Instituição. Eu entendi o que não posso fazer durante a pesquisa e fui informado que serei atendido sem custos para mim se eu apresentar algum problema diretamente relacionado ao desenvolvimento da pesquisa. Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Assinatura do Participante e/ou Responsável Legal

Assinatura do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

(Somente para o responsável do projeto)

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

Nome extenso do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

Assinatura do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

Curitiba,

ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA DO AEH (IHAE – QOL VERSÃO 1.1)

Desenvolvimento e Validação Intercultural 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 à deficiência do Inibidor de C1-Esterase (HAE) (DH-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 DE QUALIDADE DE VIDA DO AEH (IHAE-QoL versão 1.1)

Nome: _____

Data de preenchimento do questionário: _____ Horário de início do questionário: _____

Local em que questionário é completado: Centro de Saúde Casa Outro _____

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

- As respostas devem se referir aos últimos 6 meses.
- Para evitar repetir os nomes de marca das drogas nas perguntas, o nome do grupo farmacológico tem sido usado. Os grupos que vão aparecer no questionário estão listados abaixo, cada um seguido por seus nomes de marca e seus princípios ativos, para uso no seu caso específico.

Informações adicionais

¹Inibidor de C1 derivado do plasma: Berinert P®, Ceter®, ...

²Andrógenos atenuados: stanozolol (Winstrol®), danazol (Danatrol®), oxandrolona, ...

³Tratamento profilático a 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®), oxandrolona, ...), tratamentos antifibrinolíticos (ácido tranexâmico: Anchofibrin®, ...), ou a administração de plasma fresco congelado ou inibidor de C1 derivado do plasma (Berinert P®, Ceter®, ...) antes de tais procedimentos.

⁴Tratamento 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®), oxandrolona, ...), antifibrinolíticos (ácido epsilon aminocaproico: Caproamin®, ácido tranexâmico: Anchofibrin®) ou inibidor de C1 derivado do plasma (Berinert P®, Ceter®, ...).

⁵Tratamentos dos 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: Anchofibrin®, ...).

Definições de outros termos:

⁶Estrogênio: hormônios femininos produzidos pelo corpo humano que são encontrados em alguns tratamentos farmacológicos (contraceptivos orais, terapia de reposição hormonal para menopausa, ...) e que podem desencadear ataques de angioedema.

HAE: Angioedema Hereditário devido à deficiência do Inibidor de C1-Esterase

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 à deficiência do Inibidor de C1-Esterase (HAE) (DUX-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: _____

Nós gostaríamos de saber mais sobre alguns aspectos de sua saúde. As informações dadas serão guardadas de modo estritamente confidencial. Por favor, responda pessoalmente a todas as perguntas. Marque a opção que mais se ajusta a seu caso com um X e lembre-se que não há respostas "certas" ou "erradas".

	NOS ÚLTIMOS 6 MESES Qual a frequência:	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Algumas vezes	Poucas vezes	Nenhuma vez
1	Você tem recusado ir a um centro de saúde devido a possibilidade de que você não receberia tratamento adequado devido a falta de conhecimento sobre a sua doença?						
2	Você tem tido dificuldade em chegar a um centro de saúde para receber tratamento adequado (falta de transporte, longe de um centro de saúde, ...)?						
3	Você tem faltado ao trabalho ou escola/salas devido a um ataque de angioedema? Não aplicável por não estar trabalhando/ não indo à escola						
4	O angioedema tem impedido sua habilidade de executar atividades planejadas?						
5	A doença tem limitado sua habilidade de concentrar ou realizar seu trabalho ou estudos?						
6	Você tem decidido não ir ao dentista ou se submeter a outros procedimentos médicos por medo de um ataque de angioedema?						
7	Você tem tido problemas em receber tratamento adequado por outras doenças (medicamento para hipertensão arterial, contraceptivos orais, e outros tratamentos hormonais) devido ao angioedema hereditário?						

HAE: Angioedema Hereditário devido à deficiência do Inibidor de C1-Esterase

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 à deficiência do Inibidor de C1-Esterase (HAE) (DUX-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: _____

	NOS ÚLTIMOS 6 MESES Qual a frequência:	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Algumas vezes	Poucas vezes	Nenhuma vez
8	Você tem sentido inseguro, negligenciado, insatisfeito, ou tem tido outros sentimentos ruins devido a falta de conhecimento sobre a sua doença ou sobre tratamentos para angioedema no ambiente de cuidados a saúde?						
9	Você tem se sentido para baixo ou deprimido devido a sua doença?						
10	Você tem se sentido triste, com raiva ou assustado devido a falta de expectativa ou imprevisibilidade dos ataques de angioedema?						
11	Você tem sentido triste ou com raiva devido a influência dos ataques de angioedema na sua vida familiar?						
12	Tem se preocupado sobre a possibilidade que o tratamento possa não estar disponível quando necessitar dele?						
13	Você tem recusado usar tratamento ⁴ profilático por medo dos efeitos colaterais, mesmo se você necessita dele?						

⁴Tratamento 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; Danaton®; oxandrolona ...), antifibrinolíticos (ácido epsilon aminocaproico: Caprosamin®; ácido tranexâmico: Anchafibrin®) ou inibidor de C1 derivado do plasma (Berinart P®, Ceter®, ...).

HAE: Angioedema Hereditário devido à deficiência do Inibidor de C1-Esterase

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

Cód. Paciente: _____

	NOS ÚLTIMOS 6 MESES Em qual extensão:	Extremamente	Bastante	Moderadamente	Um pouco	De maneira alguma
14	seu(a) vida diária tem sido afetada pela necessidade de chegar a um centro de saúde para receber medicação para ataques agudos (inibidor de C1 derivado do plasma)?					
15	esta doença tem afetado sua vida social (p. ex. visitar parentes ou amigos)?					
16	esta doença tem afetado você em termos de realizar viagens ou deslocamentos?					
17	esta doença tem afetado você em termos de aproveitar do seu tempo livre ou praticar algum hobby ou esporte?					
18	esta doença influenciou sua decisão em ter ou não ter filhos?					
19	esta doença tem limitado sua habilidade de estabelecer um relacionamento com um parceiro?					
20	você tem tido sentimentos de culpa ou responsabilidade devido a possibilidade de transmitir a doença para seus filhos?					
21	esta doença tem limitado sua habilidade de trabalhar ou estudar o que você quer?					
22	os seus episódios de angioedema tem impedido você de cumprir suas atividades básicas da vida diária (asseio pessoal, comer, andar, etc)?					

↳ Inibidor de C1 derivado do plasma: Berinert P®, Cetor®, ...

HAE: Angioedema Hereditário devido à deficiência do Inibidor de C1-Esterase

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

Cód. Paciente: _____

	NOS ÚLTIMOS 6 MESES Em qual extensão:	Extremamente	Bastante	Moderadamente	Um pouco	De maneira alguma
23	Você tem se sentido discriminado quando requerendo um emprego ou tem que esconder sua doença por medo de discriminação?					
24	Esta doença tem influenciado você em termos de ter relacionamento sexual regular?					
25	À sua vida diária tem sido influenciada por evitar situações estressantes ou situações que requerem em esforço físico que poderia desencadear um ataque de angioedema?					
26	Você tem se preocupado sobre as repercussões dos ataques de angioedema na sua aparência física?					
27	Você tem sido afetado por ou se preocupado com o risco de asfixia?					
28	Você tem sido afetado pelo pensamento que esta doença é uma doença por toda a vida, sem uma cura?					
29	Você tem sido bem sucedido em lidar com a doença de maneira que ela não limite sua vida diária?					
30	Você tem sido afetado por não saber o quanto grave poderia ser um episódio de inchaço?					
31	Você tem se preocupado que seus sintomas vão aumentar ou que a doença vai piorar?					
32	Você tem se preocupado por não saber sobre qual parte do corpo seria afetada num ataque de edema?					

HAE: Angioedema Hereditário devido à deficiência do Inibidor de C1-Esterase

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

Cód. Paciente: _____

Nas próximas perguntas, a resposta/ escolha "Não utilizado" significa que o paciente não tem feito o tratamento referido na pergunta (marque esta coluna se você não tem usado este tratamento durante os últimos 6 meses).

	NOS ÚLTIMOS 6 MESES Em qual extensão	Extremamente	Bastante	Moderadamente	Um pouco	De maneira alguma	Não utilizado
33	Você tem se preocupado com o fato de que embora com tratamento ⁴ profilático a longo prazo, a doença não está completamente controlada?						
34	Você tem sido afetado por mudanças possíveis na sua aparência física devido aos efeitos colaterais dos andrógenos ⁴ atenuados?						
35	Você tem ficado satisfeito com o tratamento ³ profilático de curto prazo antes de procedimentos médicos arriscados (p. ex.: tratamento dentário, cirurgia, endoscopia, etc...)?						
36	Você tem ficado satisfeito com a resposta ao tratamento ⁴ profilático de longo prazo ou de manutenção?						
37	Você tem sido afetado pelos efeitos colaterais do tratamento ⁴ profilático de longo prazo?						
38	Você tem ficado aborrecido pela necessidade de tomar medicação ⁴ de manutenção para controlar a frequência e a gravidade dos ataques de angioedema?						

⁴Andrógenos atenuados: stanozolol (Winstrol®), danazol (Danazol®), oxandrolona...

³Tratamento profilático a 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 (Danazol®), oxandrolona,...), tratamentos antifibrinolíticos (ácido tranexâmico: Anchofibrin®,...), ou a administração de plasma fresco congelado ou inibidor de C1 derivado do plasma (Berinert P®, Ceter®, ...) antes de tais procedimentos.

⁴Tratamento 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: Danazol®, oxandrolona...), antifibrinolíticos (ácido epsilon aminocaproico: Caprosamin®, ácido tranexâmico: Anchofibrin®) ou inibidor de C1 derivado do plasma (Berinert P®, Ceter®,...).

HAE: Angioedema Hereditário devido à deficiência do Inibidor de C1-Esterase

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 à deficiência do Inibidor de C1-Esterase (HAE) (IX-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: _____					
NOS ÚLTIMOS 6 MESES Em qual extensão:		Extremamente	Bastante	Moderadamente	Um pouco	De maneira alguma	Não utilizado
39	Você está satisfeito com sua resposta ao tratamento que você tem recebido para ataques agudos?						
40	Você se sente mais a vontade em receber tratamento ⁴ profilático de manutenção?						
NOS ÚLTIMOS 6 MESES Em qual extensão:		Extremamente	Bastante	Moderadamente	Um pouco	De maneira alguma	Não disponível
41	Você se sente mais a vontade tendo inibidor ¹ de C1 derivado do plasma disponível em casa?						
42	Você se sente mais tranquilo ou mais seguro em ter informação disponível sobre sua doença e sobre seu tratamento?						
43	Você se sente mais tranquilo tendo informação disponível sobre o desenvolvimento de novos tratamentos?						

¹Inibidor de C1 derivado do plasma: Berinert P®, Ceter®, ...

⁴Tratamento 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: Danazol®, oxandrolona ...), antifibrinolíticos (ácido epsilon aminocaproico: Caprosmin®; ácido tranexâmico: Anchofibrin®) ou inibidor de C1 derivado do plasma (Berinert P®, Ceter®, ...).

⁵Tratamentos dos 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, Caprosmin®, ácido tranexâmico: Anchofibrin®, ...).

HAE: Angioedema Hereditário devido à deficiência do Inibidor de C1-Esterase

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 à deficiência do Inibidor de C1-Esterase (HAE) (IX-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: _____

		Extremamente	Bastante	Moderadamente	Um pouco	De maneira alguma
44	APENAS PARA MULHERES: Nos últimos 6 meses, em qual extensão você tem se preocupado com não sendo capaz de tomar medicação contendo estrogênios ⁶ ?					

⁶Estrogênios: hormônios femininos produzidos pelo corpo humano que são encontrados em alguns tratamentos farmacológicos (contraceptivos orais, terapia de reposição hormonal para menopausa, ...) e que podem desencadear ataques de angioedema.

Horário que o questionário é finalizado: _____

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

OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO!

ANEXO 3 - QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH (PSQI)

ÍNDICE DA QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH (PSQI-BR)

Data da avaliação: ___ / ___ / _____. Avaliador: _____.

NOME DO PACIENTE (SOCIAL)	ID:	DATA DE NASCIMENTO: / /
---------------------------	-----	-------------------------

As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos de sono durante o **último mês somente**. Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da **maioria** dos dias e noites do último mês. Por favor, responda a todas as perguntas.

1. Durante o último mês, quando você geralmente foi para a cama a noite?	Hora usual de deitar:
2. Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir a noite?	Número de minutos:
3. Durante o último mês, quando você geralmente levantou de manhã?	Hora usual de levantar:
4. Durante o último mês, quantas horas de sono você teve por noite? (Esta pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama)	Horas de sono por noite:

Para cada uma das questões restantes, marque a **melhor (uma)** resposta. Por favor, responda a todas as questões.

5. Durante o último mês, com que frequência você teve dificuldade para dormir porque você:	Nenhuma no último mês	Menos de uma vez por semana	Uma ou duas vezes por semana	Três ou mais vezes na semana
A) não conseguiu adormecer em até 30 minutos	0	1	2	3
B) acordou no meio da noite ou de manhã cedo	0	1	2	3
C) precisou levantar para ir ao banheiro	0	1	2	3
D) não conseguiu respirar confortavelmente	0	1	2	3
E) tossiu ou roncou forte	0	1	2	3
F) Sentiu muito frio	0	1	2	3
G) sentiu muito calor	0	1	2	3
H) teve sonhos ruins	0	1	2	3
I) teve dor	0	1	2	3
J) outras razões, por favor descreva: _____ Com que frequência, durante o último mês, você teve dificuldade para dormir devido a essa razão?	0	1	2	3
6. Durante o último mês como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral:	Muito boa 0	Boa 1	Ruim 2	Muito Ruim 3
	Nenhuma no último mês	Menos de uma vez por semana	Uma ou duas vezes por semana	Três ou mais vezes na semana
7. Durante o último mês, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou "por conta própria") para lhe ajudar	0	1	2	3
8. No último mês, que frequência você teve dificuldade para ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos)	0	1	2	3
9. Durante o último mês, quão problemático foi pra você manter o entusiasmo (ânimo) para fazer as coisas (suas atividades habituais)?	Nenhuma dificuldade 0	Um problema leve 1	Um problema razoável 2	Um grande problema 3
10. Você tem um parceiro (a), esposo (a) ou colega de quarto?	Não []	Parceiro ou colega, mas em outro quarto []	Parceiro no mesmo quarto, mas em outra cama []	Parceiro na mesma cama []

INTERPRETAÇÃO

Apenas as perguntas de auto-avaliação são incluídas na pontuação.

Qualidade subjetiva do sono (questão 06); Latência do sono (questões 02 e 05a); Duração do sono (questão 04); Eficiência habitual do sono (questões 04, 03 e 01); Distúrbios do sono (questões 5b a 5j); Uso de remédio para dormir (questão 07); Disfunção diurna (questões 08 e 09).

REFERÊNCIA

Byssse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Bemam SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatric Research*, 1989, 28(2):193-213.

Bertolazi AN. Tradução, adaptação cultural e validação de dois instrumentos de avaliação do sono: Escala de Sonolência de Epworth e Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh. 2008. 93p. Dissertação (mestrado em medicina) Faculdade de Medicina. Programa de Pós-graduação em medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, 2008. <<https://lume.ufrgs.br/handle/10183/14041>>.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
Departamento de Fisioterapia



ANEXO 4 - ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH (ESSE)

ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

Utilize a escala apresentada a seguir, para escolher um número mais apropriado a cada situação. Marque com um **X** ao lado do valor correspondente a sua escolha, na tabela abaixo.

<p>0 = nenhuma chance de cochilar 1 = pequena chance de cochilar 2 = moderada chance de cochilar 3 = alta chance de cochilar</p>


SITUAÇÃO	CHANCE DE COCHILAR			
	0 []	1 []	2 []	3 []
Sentado e lendo	0 []	1 []	2 []	3 []
Assistindo TV	0 []	1 []	2 []	3 []
Sentado em um lugar público (Ex: sala de espera, cinema, igreja, etc).	0 []	1 []	2 []	3 []
Como passageiro de trem, carro ou ônibus Andando uma hora sem parar	0 []	1 []	2 []	3 []
Deitando-se para descansar à tarde, quando as circunstâncias permitem	0 []	1 []	2 []	3 []
Sentado e conversando com alguém	0 []	1 []	2 []	3 []
Sentado calmamente após o almoço (sem álcool)	0 []	1 []	2 []	3 []
Imagine-se dirigindo um carro, enquanto para por alguns minutos ao pegar trânsito intenso.	0 []	1 []	2 []	3 []
TOTAL				

ANEXO 5 – AUTORIZAÇÃO PACIENTE PARA O USO DAS IMAGENS

AUTORIZAÇÃO PARA UTILIZAÇÃO DE IMAGEM

Eu [REDACTED] RG [REDACTED] autorizo Tatielly Kruk, Biomédica, aluna do Programa Medicina Interna e Ciências da Saúde a utilizar minhas imagens em sua tese de Mestrado.

Curitiba, 20 de agosto de 2019.



[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]