

Ferramentas para avaliação e acompanhamento do angioedema recorrente

Patient-reported outcome measures for the evaluation and follow-up of recurrent angioedema

Solange Oliveira Rodrigues Valle¹ , Sérgio Duarte Dortas-Junior¹ ,
Maria Luiza Oliveira Alonso¹ , Eliana Toledo² , Fernanda Gontijo Minafra³ ,
Fernanda Casares Marcelino⁴ , Herberto José Chong-Neto⁵ , Jane da Silva⁶ ,
Luisa Karla Arruda⁷ , Pedro Giavina-Bianchi⁸ , Régis de Albuquerque Campos⁹ ,
Eli Mansour¹⁰ , Anete Sevciovic Grumach¹¹ , Faradiba Sarquis Serpa¹² 

RESUMO

Os *Patient Reported Outcomes Measures* (PROMs) são desfechos relatados pelos pacientes que possibilitam avaliar a atividade, o controle e o impacto na qualidade de vida, permitindo decisões terapêuticas centradas no paciente. Existem cinco instrumentos específicos desenvolvidos para a avaliação de pacientes com angioedema recorrente. O *Angioedema Activity Score* (AAS) que mensura prospectivamente a atividade da doença, com diferença mínima clinicamente importante (*Minimal Clinically Important Difference / MCID*) de 8 pontos, o *Angioedema Control Test* (AECT) que avalia o controle percebido pelo paciente, com MCID de 3 pontos, o *Angioedema Quality of Life Questionnaire* (AE-QoL) que mede o impacto do angioedema na qualidade de vida com MCID de 6 pontos, e o *Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire* (HAE-QoL) que é específico para o angioedema hereditário por deficiência de C1INH (AEH-C1INH). O *Hereditary Angioedema Activity Score* (HAE-AS) também é específico para o AEH-C1INH e avalia a atividade da doença. No Brasil, o AAS, o AE-QoL e o HAE-QoL já foram traduzidos e validados para adultos e o AECT está em validação. Apesar de recomendados por diretrizes nacionais e internacionais, o uso clínico dos PROMs ainda é

ABSTRACT

Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) are outcomes reported directly by patients that allow assessment of disease activity, control, and impact on quality of life, enabling patient-centered therapeutic decisions. Five disease-specific instruments have been developed for evaluating patients with recurrent angioedema. The Angioedema Activity Score (AAS) measures disease activity prospectively, with a Minimal Clinically Important Difference (MCID) of 8 points; the Angioedema Control Test (AECT) assesses patient-perceived disease control, with an MCID of 3 points; the Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) measures the impact of angioedema on quality of life, with an MCID of 6 points; and the Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire (HAE-QoL) is specific for hereditary angioedema due to C1-INH deficiency (C1INH-HAE). The Hereditary Angioedema Activity Score (HAE-AS) is also specific for C1INH-HAE and assesses disease activity. In Brazil, the AAS, AE-QoL, and HAE-QoL have already been translated and validated for adults, and the AECT is currently undergoing validation. Although recommended by national and international guidelines, clinical use of PROMs remains limited,

¹Universidade Federal do Rio de Janeiro, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Serviço de Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

²Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Departamento de Pediatria e Cirurgia Pediátrica - São José do Rio Preto, SP, Brasil.

³Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria - Belo Horizonte, MG, Brasil.

⁴Hospital Regional da Asa Norte, Serviço de Alergia e Imunologia - Brasília, DF, Brasil.

⁵Universidade Federal do Paraná, Departamento de Pediatria, Serviço de Alergia e Imunologia - Curitiba, PR, Brasil.

⁶Universidade Federal de Santa Catarina, Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, Departamento de Clínica Médica - Florianópolis, SC, Brasil.

⁷Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Clínica Médica - Ribeirão Preto, SP, Brasil.

⁸Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina - São Paulo, SP, Brasil.

⁹Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde - Salvador, BA, Brasil.

¹⁰Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Clínica Médica, Serviço de Alergia e Imunologia - Campinas, SP, Brasil.

¹¹Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC - Santo André, SP, Brasil.

¹²Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Serviço de Atenção Especializada em Doenças Raras - Vitória, ES, Brasil.

limitado, representando uma lacuna importante. Sua aplicação favorece acompanhamento sistemático, definição da eficácia terapêutica e obtenção de desfechos desejáveis, sendo indispensável tanto na prática clínica quanto em pesquisas. Melhorias futuras incluem validação pediátrica e ampliação de conteúdos específicos da doença.

Descritores: Angioedema; angioedemas hereditários; qualidade de vida.

representing an important gap. Their implementation supports systematic follow-up, determination of therapeutic efficacy, and achievement of meaningful outcomes, making them essential in both clinical practice and research. Future improvements include pediatric validation and expansion of disease-specific content.

Keywords: Angioedema; angioedemas, hereditary; quality of life.

Introdução

O angioedema (AE) é caracterizado por edema localizado e autolimitado do tecido subcutâneo e/ou submucoso, decorrente de aumento transitório da permeabilidade vascular. Pode ocorrer de forma isolada ou associado a urticas. A classificação mais recente do AE sem urticas estabelece cinco subtipos principais: mediado por mastócitos (AE-MC); mediado por bradicinina (AE-BK); relacionado à disfunção do endotélio vascular (AE-VE); induzido por drogas (AE-DI); e de causa desconhecida (AE-UNK)¹.

O AE recorrente está associado a um significativo comprometimento na qualidade de vida de pacientes e familiares^{2,3}. Portanto, o diagnóstico preciso, associado a um manejo clínico adequado, é fundamental tanto para o correto estabelecimento do diagnóstico diferencial quanto para a condução das exacerbações e definição das estratégias profiláticas, que devem ser individualizadas conforme o mecanismo fisiopatológico subjacente^{4,5}.

A avaliação precisa do estado clínico, da atividade e evolução da doença é imprescindível para o controle adequado do AE. Nas doenças crônicas, o principal objetivo terapêutico é a redução do impacto na qualidade de vida, em diferentes domínios da vida do paciente⁶.

A utilização de instrumentos estruturados para avaliar o controle e a atividade da doença, bem como o impacto na qualidade de vida, permite a formulação de planos terapêuticos individualizados, alinhados ao objetivo central do tratamento: alcançar o controle total da doença e proporcionar uma vida normal ao paciente^{4,5,7}. Deste modo, o uso dos *Patient Reported Outcomes Measures* (PROMs), ou desfechos relatados pelo paciente, são cruciais na avaliação e monitoramento da atividade, controle e qualidade de vida no AE recorrente^{4,5,7}.

Atualmente, existem cinco instrumentos específicos desenvolvidos para a avaliação de pacientes com AE recorrente: o **Angioedema Activity Score (AAS)**,

o **Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL)**, o **Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire (HAE-QoL)**, o **Angioedema Control Test (AECT)** e o **Hereditary Angioedema Activity Score (HAE-AS)**⁸⁻¹³. No Brasil, três desses instrumentos — **AAS**, **AE-QoL** e **HAE-QoL** — já foram traduzidos ou validados para o português, com adaptação cultural à população brasileira^{14,15}. O **AECT** encontra-se atualmente em fase de validação transcultural e o **HAE-AS** ainda não foi validado, para o português do Brasil. Esses instrumentos estão validados para uso em adultos com AE recorrente; até o momento, não há instrumentos específicos traduzidos e validados para avaliação da população pediátrica.

O objetivo deste documento é apresentar os principais instrumentos traduzidos e/ou validados disponíveis para a avaliação da atividade da doença, do controle clínico e do impacto na qualidade de vida de pacientes com AE recorrente, com vistas a apoiar uma prática clínica mais sistemática e centrada no paciente.

Métodos

A seleção dos artigos foi realizada de forma sistematizada nas bases Pubmed, SciELO e ScienceDirect, sem restrição temporal. Foram utilizados os seguintes termos de busca: “angioedema”, “patient-reported outcome measures”, “quality of life”, “disease control” e “disease activity”, de acordo com as atuais diretrizes internacionais⁴.

Patient Reported Outcomes Measures adaptados transculturalmente, validados ou não, para o português brasileiro

Angioedema Activity Score (AAS)

O **Angioedema Activity Score (AAS)** (ANEXO 1) é um instrumento validado para mensurar a atividade do AE recorrente. É uma ferramenta prospectiva, composta por cinco perguntas, desenvolvida para ser preenchida

pelo próprio paciente. O questionário é respondido diariamente durante o período de quatro semanas que antecedem a consulta médica, possibilitando uma avaliação objetiva da atividade da doença¹⁴.

A primeira pergunta do AAS – “Teve algum inchaço nas últimas 24 horas?” – tem como função identificar os dias em que o paciente apresentou AE, sendo utilizada para contabilização, mas não pontuada. Caso não tenha ocorrido episódio de AE, o paciente não precisa responder às demais cinco perguntas. Quando há manifestação da doença, o paciente deve responder às perguntas subsequentes, pontuadas de 0 a 3, com pontuação máxima diária de 15, indicando maior atividade da doença.

O AAS permite avaliar o paciente por um dia (AAS), 7 dias (AAS7) ou 28 dias (AAS28). Uma limitação importante do instrumento é a dependência da adesão diária do paciente para o preenchimento correto e contínuo^{8,14}. Recomenda-se solicitar o preenchimento do AAS em todas as consultas, preferencialmente considerando o período de 28 dias, para uma avaliação mais abrangente dos episódios de AE^{4,5,7}.

A diferença mínima considerável do AAS7, ou seja, a menor mudança na pontuação que reflete uma alteração clinicamente relevante na atividade da doença, foi estimada em 8 pontos⁸.

Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL)

O *Angioedema Quality of Life Questionnaire* (AE-QoL) (ANEXO 2) é um instrumento validado para avaliar o impacto do AE recorrente na qualidade de vida dos pacientes. Portanto, este questionário não é específico, o que permite sua aplicação em qualquer tipo de AE. É composto por 17 perguntas, cada uma com cinco opções de resposta, que variam de 1 (nunca) a 5 (muito frequentemente), divididas em quatro dimensões: funcionalidade, fadiga/humor, medo/vergonha e nutrição. O escore total do AE-QoL varia de 17 a 85, e pontuações mais altas indicam maior impacto negativo na qualidade de vida relacionada à saúde⁹.

O AE-QoL deve ser aplicado durante a consulta ou na sala de espera, preferencialmente preenchido pelo próprio paciente, sem interferência. Na prática clínica, recomenda-se sua aplicação a cada 3 a 6 meses. Uma das principais limitações do instrumento é que o escore não pode ser calculado se mais de uma pergunta por dimensão for deixada sem resposta. Outra limitação é a ausência de pontos de corte definidos para estratificar o comprometimento da qualidade de vida em leve, moderado ou grave⁴⁻⁷. Como proposta de

escala, Weller K et al propõem valores de corte em torno de 30 como limite para comprometimento leve, 40 moderado e a partir de 50 um comprometimento grave da qualidade de vida¹⁶.

A diferença mínima clinicamente importante do AE-QoL, ou seja, a menor mudança de pontuação que representa uma melhoria relevante na qualidade de vida do paciente, é de 6 pontos¹⁷.

Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire (HAE-QoL)

Outro instrumento para avaliação da qualidade de vida, neste caso específico para o angioedema hereditário com deficiência do inibidor de C1 (AEH-C1INH), é o HAE-QoL (ANEXO 3). A versão final do HAE-QoL inclui 25 itens divididos em sete dimensões: dificuldades de tratamento, funcionamento físico e saúde, estigma relacionado à doença, papel emocional e participação social, preocupação com a prole, controle percebido sobre a doença e saúde mental. O escore total do HAE-QoL varia de 25 a 135, e pontuações mais altas indicam melhor qualidade de vida relacionada à saúde ou menor comprometimento em uma dimensão específica^{10,15}.

Angioedema Control Test (AECT)

O *Angioedema Control Test* (AECT) (ANEXO 4) é um instrumento desenvolvido especificamente para avaliar o grau de controle do AE recorrente, servindo como complemento ao AAS, que não contempla diretamente a percepção do paciente quanto ao controle da doença^{11,18}. O AECT encontra-se traduzido para o português brasileiro e, atualmente, em processo de validação transcultural para aplicação clínica no país. Trata-se de um questionário retrospectivo, composto por quatro perguntas, cada uma com cinco opções de resposta, que avalia a percepção do paciente sobre o controle do AE nas quatro semanas ou nos três meses anteriores.

Pode ser utilizado em pacientes com qualquer tipo de AE recorrente — incluindo formas mediadas por mastócitos, bradicinina, disfunções endoteliais, fármacos ou de causa desconhecida^{11,18}. Sua simplicidade e rapidez de aplicação o tornam adequado tanto para a prática clínica diária quanto para estudos clínicos. O escore total varia de 0 a 16 pontos. O valor mínimo (0) representa o pior grau de controle, enquanto o valor máximo (16) indica ausência de sintomas e percepção de controle total da doença. Na versão original validada em alemão, um escore ≥ 10 pontos é considerado indicativo de doença controlada^{11,18}.

Recomenda-se a aplicação do AECT em todas as consultas, preferencialmente na sala de espera ou no início da avaliação médica, como apoio à tomada de decisões terapêuticas^{4,5,7}. Além disso, demonstrou-se que uma variação de 3 pontos no escore representa a diferença mínima clinicamente importante (MCID), ou seja, uma mudança perceptível e relevante no grau de controle da doença¹⁹.

Hereditary Angioedema Activity Score (HAE-AS)

O *Hereditary Angioedema Activity Score* (HAE-AS) (ANEXO 5) é uma escala específica para avaliar a atividade da doença em pacientes com AEH-

C1INH. O instrumento é composto por 12 itens sobre número/localização das crises, crises tratadas, idas à emergência, tratamento psicológico/psiquiátrico e faltas ao trabalho/escola nos últimos 6 meses, além de saúde geral e impacto da dor no último mês. O escore bruto é somado e, em seguida, convertido em uma escala linear de 0–30; quanto mais alto, maior é a atividade do AEH-C1INH. Na interpretação, os autores apresentaram bom desempenho discriminativo e propuseram um ponto de corte >12 na escala 0–30 para classificar melhor os casos graves (sensibilidade 73,2%; especificidade 88,3%)^{12,13}.

No Quadro 1, apresentam-se as características, vantagens e limitações de cada um desses instrumentos.

Quadro 1

Instrumentos de avaliação do angioedema recorrente

Instrumento	Objetivo	Período Avaliado	Itens Domínios	Pontuação	Vantagens	Limitações
Angioedema Activity Score (AAS)	Avaliar prospectivamente a atividade do angioedema.	Prospectivo: Diário. AAS: 1 dia. AAS7: 7 dias. AAS28: 28 dias.	5 itens.	- AAS: 0 a 15. - AAS7: 0 a 105. - AAS28: 0 a 420. (quanto menor, menor atividade da doença). - MCID: 8 pontos (AAS7).	Fácil preenchimento.	- Não específico. - Requer resposta diária. - Validado apenas para >18 anos.
Angioedema Control Test (AECT)	Avaliar o controle dos sintomas e auxiliar em decisões terapêuticas.	Retrospectivo: Últimas 4 semanas ou 3 meses.	4 itens.	- 0 a 16 (quanto maior, melhor controle). - Ponto de corte: ≥10. - MCID: 3 pontos.	Fácil preenchimento. Rápido.	- Não específico para subtipos de angioedema. - Validado apenas para >18 anos.
Angioedema Quality of Life Questionnaire AE-QoL	Medir o impacto do angioedema na qualidade de vida.	Retrospectivo: Últimas 4 semanas.	17 itens (4 domínios).	- 17 a 85 (quanto maior, pior qualidade de vida). - MCID: 6 pontos.	Utilizado em estudos clínicos.	- Não específico. - Não calculável se >1 item sem resposta. - Sem ponto de corte. - Validado apenas para >18 anos.
Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire (HAE-QoL)	Avaliar qualidade de vida em pacientes com AEH por deficiência de C1INH.	Sem período definido (impacto global da doença).	25 itens (7 domínios)	- 25 a 135 (quanto maior, melhor qualidade de vida).	Específico para AEH.	- Muito extenso (25 itens). - Validado apenas para >18 anos.
Hereditary Angioedema Activity Score (HAE-AS)	Avaliar a atividade da doença em pacientes com AEH por deficiência de C1INH.	Retrospectivo: 6 meses para os itens de 1 a 10 e um mês para os itens 11 e 12.	12 itens.	0 a 30 (quanto maior a pontuação, maior a atividade da doença). >12 indica doença grave.	Específico para AEH-C1INH.	Pacientes podem não lembrar a atividade da doença nos últimos 6 meses. Validado apenas para pacientes >18 anos.

Legenda: AEH- angioedema hereditário, MCID- diferença mínima clinicamente importante.

Discussão

No momento faltam biomarcadores objetivos e específicos para o angioedema recorrente. Os PROMs específicos para angioedema tornaram-se centrais para compreender o impacto real da doença na vida dos pacientes, complementando as medidas de atividade e controle.

O AEQoL foi o primeiro instrumento específico desenvolvido para avaliar o prejuízo na qualidade de vida em pacientes com angioedema recorrente, independentemente da etiologia⁹. Mais recentemente, estudos de validação de conteúdo mostraram que o AEQoL também é pertinente para adultos e adolescentes com AEH, reforçando sua aplicabilidade em diferentes subgrupos de angioedema recorrente. Em paralelo, foram desenvolvidos instrumentos específicos para AEH, como o HAEQoL, desenvolvido para considerar domínios particulares dessa condição, como o impacto do risco de asfixia^{10,15}.

O AEQoL é mais adequado quando o objetivo é avaliar angioedema recorrente em cenários mistos (por exemplo, angioedema associado à urticária crônica espontânea, AEH, angioedema induzido por drogas ou idiopático), permitindo comparabilidade entre angioedemas de diferentes fenótipos e etiologias. No caso do HAEQoL, este deve ser priorizado quando a pergunta de um estudo é centrada exclusivamente em AEH, ou quando se pretende capturar aspectos muito particulares dessa doença, que podem não ser plenamente contemplados por um instrumento genérico de angioedema, como o impacto do risco de crises laríngeas, da necessidade de planejar viagens e da sobrecarga familiar associada a uma doença genética rara. Assim, na prática clínica, AEQoL e HAEQoL não são concorrentes, mas complementares, e a escolha deve ser guiada pela etiologia do angioedema. No caso de ensaios clínicos, a escolha deve ser guiada pela população-alvo, pelo desenho do estudo e pela necessidade de comparabilidade com a literatura existente.

Em nível assistencial, incluindo o Sistema Único de Saúde (SUS), o uso rotineiro de PROMs nas consultas permite monitorar a resposta ao tratamento. O uso de ferramentas de avaliação da qualidade de vida pode auxiliar na identificação de pacientes com controle clínico aparente, mas com importante comprometimento psicossocial, orientando intervenções não farmacológicas (educação, apoio psicológico, reorganização laboral/escolar). Além disso, PROMs padronizados facilitam a integração

em protocolos clínicos, prontuários eletrônicos e registros nacionais, favorecendo a construção de coortes multicêntricas brasileiras de angioedema, o que é particularmente relevante para doenças raras como o AEH.

Embora nem todos os instrumentos tenham sido validados para o português brasileiro, a existência de uma versão já adaptada transculturalmente permite o seu uso no dia a dia, porém, torna-se uma possível barreira no caso do seu uso em ensaios clínicos.

Considerações finais

Os PROMs são ferramentas fundamentais para a avaliação objetiva e padronizada do AE recorrente. Atualmente, seu uso permite capturar diferentes dimensões da doença de forma complementar: atividade da doença (AAS e HAE-AS), controle (AECT) e impacto na qualidade de vida (AE-QoL e HAE-QoL). Esses instrumentos foram desenvolvidos alinhados às metas terapêuticas, auxiliando na avaliação da eficácia do tratamento e no alcance de desfechos clínicos desejáveis.

Apesar da existência de PROMs validados e recomendados por diretrizes nacionais (para angioedema hereditário) e internacionais (para angioedema hereditário e urticária), seu uso na prática clínica ainda é limitado. Isso representa uma lacuna importante, especialmente em um cenário em que decisões terapêuticas baseadas em dados centrados no paciente tornam-se cada vez mais valorizadas.

Em ensaios clínicos com o objetivo de verificar a QoL em pacientes que utilizaram tratamento para as crises de AEH ou profilaxia de longo prazo, o uso do AE-QoL e HAE-QoL tem se demonstrado útil em detectar diferenças na eficácia destes tratamentos²⁰.

No contexto específico do angioedema hereditário, uma revisão sistemática recente recomendou moderadamente o uso desses instrumentos. Entretanto, ainda são necessárias melhorias, como a validação em populações pediátricas e a inclusão de conteúdos mais específicos da doença, para ampliar sua aplicabilidade e precisão²¹.

A incorporação, na prática clínica, de PROMs validados e específicos para o AE recorrente permite mensurar a percepção do paciente sobre o impacto da doença na sua qualidade de vida e a resposta ao tratamento instituído. Esses instrumentos são ferramentas indispensáveis tanto para o acompanhamento de pacientes com AE recorrente quanto para a condução de pesquisas clínicas.

Referências

- Reshef A, Buttgerit T, Betschel SD, Caballero T, Farkas H, Grumach AS, et al. Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE): AAAAI, ACAAI, ACARE, and APAAACI DANCE consensus. *J Allergy Clin Immunol*. 2024;154(2):398-411. e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.03.024>. PMID:38670233.
- Can PK, Degi Rmentepe EN, Etikan P, Kiziltaş K, Gelincik A, Demir S, et al. Assessment of disease activity and quality of life in patients with recurrent bradykinin-mediated versus mast cell-mediated angioedema. *World Allergy Organ J*. 2021;14(7):100554. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100554>. PMID:34221217.
- Sussman G, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, et al. Angioedema in chronic spontaneous urticaria is underdiagnosed and has a substantial impact: analyses from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2018;73(8):1724-34. <https://doi.org/10.1111/all.13430>. PMID:29460968.
- 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. <https://doi.org/10.1111/all.15214>. PMID:35006617.
- Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734-66. <https://doi.org/10.1111/all.15090>. PMID:34536239.
- Valle SOR, Dortas-Junior SD, Dias GAC, Motta AA, Falcao-Amaral CS, Martins EAPR, et al. Ferramentas para avaliação e acompanhamento da urticária crônica. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(2):209-24. <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20180021>.
- Campos RA, Serpa FS, Mansour E, Alonso MLO, Arruda LK, Aun MV, et al. Diretrizes brasileiras de angioedema hereditário 2022 - Parte 2: terapêutica. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2022;6(2):170-96. <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20220020>.
- Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy*. 2013;68(9):1185-92. <https://doi.org/10.1111/all.12209>. PMID:23919330.
- Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy*. 2012;67(10):1289-98. <https://doi.org/10.1111/all.12007>. PMID:22913638.
- Prior N, Remor E, Gómez-Traseira C, López-Serrano C, Cabañas 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(1):82. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-10-82>. PMID:22817696.
- Weller K, Donoso T, Magerl M, Aygören-Pürsün E, Staubach P, Martinez-Saguer I, et al. Development of the Angioedema Control Test-A patient-reported outcome measure that assesses disease control in patients with recurrent angioedema. *Allergy*. 2020;75(5):1165-77. <https://doi.org/10.1111/all.14144>. PMID:31815297.
- Forjaz MJ, Ayala A, Caminoa M, Prior N, Pérez-Fernández E, Caballero T. HAE-AS: a specific disease activity scale for hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(3):246-52. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0479>. PMID:31932270.
- Heibatí B, Borle J, Ritchie B, Adatia A. Disease control and disease activity in hereditary angioedema: two sides of the same coin? *Front Immunol*. 2025;16:1631448. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1631448>. PMID:40766317.
- Martins-Aquino B, Lacerda AE, Marcelino FC, Gonçalves-Silva B, Nunes ICC, Solé D, et al. Tradução e adaptação transcultural para o idioma português (Brasil) do instrumento "Angioedema Activity Score". *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(3):351-6.
- Prior N, Remor E, Pérez-Fernández E, Caminoa M, Gómez-Traseira C, Gayá F, et al. Psychometric field study of hereditary angioedema quality of life questionnaire for adults: HAE-QoL. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(3):464-473.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.12.010>. PMID:26969268.
- HAE International. 12th C1-Inhibitor deficiency & angioedema workshop. Lausanne: Frontiers Media SA; 2021 doi:<https://doi.org/10.3389/978-2-88966-549-5>.
- Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) - Assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2016;71(8):1203-9. <https://doi.org/10.1111/all.12900>. PMID:27038109.
- Weller K, Donoso T, Magerl M, Aygören-Pürsün E, Staubach P, Martinez-Saguer I, et al. Validation of the Angioedema Control Test (AECT)-A patient-reported outcome instrument for assessing angioedema control. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):2050-2057.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.02.038>. PMID:32173507.
- Fijen LM, Vera C, Buttgerit T, Bonnekoh H, Maurer M, Magerl M, et al. Sensitivity to change and minimal clinically important difference of the angioedema control test. *Clin Transl Allergy*. 2023;13(9):e12295. <https://doi.org/10.1002/ctt2.12295>. PMID:37746798.
- 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>. PMID:36994443.
- Baroni I, Paglione G, De Angeli G, Angolani M, Callus E, Magon A, et al. A COSMIN systematic review of instruments for evaluating health-related quality of life in people with Hereditary Angioedema. *Health Qual Life Outcomes*. 2025;23(1):12. <https://doi.org/10.1186/s12955-025-02342-6>. PMID:39948647.

Suporte financeiro: os autores declaram que nenhum apoio financeiro foi recebido.

Conflito de interesse: não.

Submetido em: 23/11/2025. **Aceito em:** 12/02/2026.

Editor-chefe: Ekaterini S. Goudouris.

Correspondência:

Solange Oliveira Rodrigues Valle
E-mail: solangevalle@gmail.com

ANEXO 1 – Angioedema Activity Score (AAS)

Angioedema Activity Score – AAS

Nome: _____

Questionário preenchido em: ____/____/____

Instruções: Você sofre de urticária. Com as seguintes perguntas nós gostaríamos de avaliar o estado atual da sua doença. Por favor, leia atentamente cada pergunta e escolha, entre as cinco respostas existentes, aquela que mais se aproxima do seu caso. Por favor, não demore a pensar na resposta e lembre-se de responder a todas as perguntas e escolher apenas uma resposta para cada pergunta.

Semana 1

Por favor, preencha o questionário, uma vez ao dia, sobre os seus sintomas nas últimas 24 horas. O Sr.(a) deve se referir às últimas 24 horas em cada sintoma. Por favor, responda a todas as perguntas da forma mais completa possível.

O(a) Sr.(a) teve nas últimas 24 horas um inchaço?		Dia						
		1	2	3	4	5	6	7
Não								
Sim								
Por favor, preencha as seguintes linhas somente se houver um inchaço nas últimas 24 horas								
Em qual ou quais espaços de tempo houve inchaços? (Por favor, marque todos os espaços de tempo)	0–8 horas							
	8–16 horas							
	16–24 horas							
Quais são ou foram as queixas fisiológicas causadas pelo(s) inchaço(s) (por exemplo, dores, queimação, coceira)?	Nenhuma							
	Leve							
	Média							
	Forte							
O Sr.(a) pode ou pôde exercer atividades diárias por causa do(s) inchaço(s) atuais das últimas 24 horas?	Nenhuma limitação							
	Leve limitação							
	Forte limitação							
	Atividade impossível							
	Não							
O Sr.(a) se sente ou sentiu incomodado na estética corporal por causa do(s) inchaço(s) atuais das últimas 24 horas?	Levemente							
	Medianamente							
	Fortemente							
Como o(a) Sr.(a) classifica ou classificaria no conjunto a intensidade do inchaço atual das últimas 24 horas?	Pode ser ignorada							
	Leve							
	Média							
	Forte							

ANEXO 2 – Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL)

Questionário de Avaliação da Qualidade de Vida no Angioedema – AE-QoL

Nome: _____

Questionário preenchido em: ____/____/____

Instruções: Neste questionário o Sr.(a) encontrará uma série de perguntas. Por favor, leia com atenção cada questão e escolha apenas uma das cinco respostas, aquela que seja a mais correta para você, ou seja, marque apenas um quadradinho em cada pergunta. Não precisa pensar muito, e lembre-se de responder a todas as perguntas.

Informe com que frequência nas últimas 4 semanas você precisou de restrições em áreas da vida cotidianas listadas abaixo, devido ao inchaço (angioedema) recorrente (independentemente de ter havido ou não os inchaços neste período de tempo).	Nunca	Raramente	Ocasionalmente	Frequente	Muito frequente
1. Trabalho	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Atividades físicas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Tempo livre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Relacionamentos sociais (pessoal e profissional)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Alimentação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Com as próximas perguntas, gostaríamos de saber sobre a dificuldade e sobre os problemas que podem estar associados ao seu inchaço recorrente (angioedema) (com relação às últimas 4 semanas)	Nunca	Raramente	Ocasionalmente	Frequente	Muito frequente
6. Tem dificuldade em adormecer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Acorda durante a noite?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Durante o dia está cansado(a), em consequência da noite mal dormida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Tem dificuldade para se concentrar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Se sente abatido(a)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Tem que limitar a escolha de alimentos ou bebidas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Os episódios de inchaço o(a) sobrecarregam/incomodam?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Você tem medo que o(s) inchaço(s) possa/possam aparecer de repente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Você tem medo de que a frequência do inchaço possa aumentar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Você sente vergonha de frequentar lugares públicos por causa do inchaço recorrente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Os inchaços recorrentes o(a) deixam constrangido(a) ou inibido(a)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Tem medo de que o tratamento do inchaço recorrente traga efeitos negativos a longo prazo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANEXO 3 – Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire (HAE-QoL)

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

Data de preenchimento do questionário: ____/____/____

Nome e Sobrenome: _____

Idade: _____

Data de nascimento: ____/____/____

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

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

Exemplo:

NOS ÚLTIMOS 6 MESES					
	Extremamente	Bastante	Moderadamente	Um pouco	De maneira alguma
Em qual extensão você tem se preocupado que seus sintomas vão aumentar ou que a doença vai piorar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

NOTA: Marque somente uma opção por questão.

NOS ÚLTIMOS 6 MESES					
	Extremamente	Bastante	Moderadamente	Um pouco	De maneira alguma
1. Em qual extensão os seus episódios de angioedema têm impedido você de cumprir suas atividades básicas da vida diária (asseio pessoal, comer, andar, etc)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

NOS ÚLTIMOS 6 MESES						
	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Algumas vezes	Poucas vezes	Nenhuma vez
2. Qual a frequência o angioedema tem impedido sua habilidade de executar atividades planejadas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Qual a frequência a doença tem limitado sua habilidade de concentrar ou realizar seu trabalho ou estudos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

NOS ÚLTIMOS 6 MESES					
	Extremamente	Bastante	Moderadamente	Um pouco	De maneira alguma
4. Em qual extensão você tem se sentido discriminado quando requerendo um emprego ou tem que esconder sua doença por medo de discriminação?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Em qual extensão esta doença tem afetado você em termos de aproveitar o seu tempo livre ou praticar algum hobby ou esporte?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANEXO 3 - continued...

NOS ÚLTIMOS 6 MESES					
	Extremamente	Bastante	Moderadamente	Um pouco	De maneira alguma
6. Em qual extensão esta doença tem afetado você em termos de realizar viagens ou deslocamentos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Em qual extensão a sua vida diária tem sido influenciada por evitar situações estressantes ou situações que requerem em esforço físico que poderia desencadear um ataque de angioedema?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NOS ÚLTIMOS 6 MESES					
	Extremamente	Bastante	Moderadamente	Um pouco	De maneira alguma
8. Em qual extensão esta doença tem afetado sua vida social (p.ex. visitar parentes ou amigos)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Em qual extensão esta doença tem influenciado você em termos de ter relacionamento sexual regular?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Em qual extensão esta doença tem limitado sua habilidade de estabelecer um relacionamento com um parceiro?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NOS ÚLTIMOS 6 MESES					
	Extremamente	Bastante	Moderadamente	Um pouco	De maneira alguma
11. Em qual extensão esta doença influenciou sua decisão em ter ou não ter filhos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Em qual extensão você tem tido sentimentos de culpa ou responsabilidade devido à possibilidade de transmitir a doença para seus filhos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NOS ÚLTIMOS 6 MESES					
	Extremamente	Bastante	Moderadamente	Um pouco	De maneira alguma
13. Em qual extensão você tem se preocupado por não saber sobre qual parte do corpo seria afetada num ataque de edema?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Em qual extensão você tem sido afetado por não saber o quanto grave poderia ser um episódio de inchaço?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANEXO 3 - continued...

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

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

OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO!

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

ANEXO 4 – Angioedema Control Test (AECT)

Teste de Controle de Angioedema (AECT)

Nome: _____ Data (dia/mês/ano): ____/____/____

Data de nascimento (dia/mês/ano): ____/____/____

Instruções: Você tem inchaços recorrentes (angioedema). O angioedema é um inchaço transitório e profundo da pele ou das mucosas, como lábios, pálpebras, língua, mãos ou pés, que dura de horas a alguns dias. Alguns pacientes também sofrem de angioedema abdominal. Muitas vezes, ele não é visível, mas pode ser doloroso. Outros pacientes podem apresentar além do angioedema também empolgação e coceira na pele.

As quatro perguntas a seguir destinam-se a registrar a situação atual da sua doença. Por favor, escolha entre as cinco respostas possíveis, a que melhor se aplica a você. Responda a todas as perguntas e selecione apenas uma resposta para cada pergunta.

1. Com que frequência você teve angioedema nas últimas 4 semanas?

 muito frequente frequente às vezes raramente nunca

2. Quanto sua qualidade de vida foi afetada pelo angioedema nas últimas 4 semanas?

 bastante muito mais ou menos pouco nada

3. Quanto a imprevisibilidade do angioedema o incomodou nas últimas 4 semanas?

 bastante muito mais ou menos pouco nada

4. O quanto o seu angioedema foi controlado pelo seu tratamento nas últimas 4 semanas?

 nada pouco mais ou menos bem totalmente

ANEXO 5 – Hereditary Angioedema Activity Score (HAE-AS)**1. Peripheral attacks in the last 6 months**

- 0. No attacks
- 1. 1 to 5 attacks
- 2. 6 to 20 attacks
- 3. >20 attacks

2. Abdominal attacks in the last 6 months

- 0. No attacks
- 1. 1 to 5 attacks
- 2. 6 to 20 attacks
- 3. >20 attacks

3. Facial attacks in the last 6 months

- 0. No attacks
- 1. 1 to 20 attacks
- 2. >20 attacks

4. Genital attacks in the last 6 months

- 0. No attacks
- 1. 1 to 5 attacks
- 2. 6 to 20 attacks
- 3. >20 attacks

5. Upper airway attacks in the last 6 months

- 0. No attacks
- 1. 1 to 20 attacks
- 2. >20 attacks

6. Attacks at other locations in the last 6 months

- 0. No attacks
- 1. 1 to 20 attacks
- 2. >20 attacks

7. Number of treated attacks in the last 6 months

- 0. No attacks
- 1. 1 to 20 attacks
- 2. >20 attacks

8. Emergency visits in the last 6 months

- 0. No
- 1. 1 to 10 visits
- 2. >10 visits

9. Psychological and/or psychiatric treatment due to C1INHAE in the last 6 months

- 0. No
- 1. Yes

10. Days not attending school/work due to C1INHAE in the last 6 months

- 0. 0 day
- 1. 1 to 5 days
- 2. 6 to 15 days
- 3. >15 days

ANEXO 5 - continued...

11. General health in the last month

- 0. Excellent
- 1. Good
- 2. Regular
- 3. Poor

12. Impairment in everyday work and activities due to pain in the last month

- 0. Not at all
- 1. A little bit
- 2. Quite a bit
- 3. Extremely