

Avaliação da qualidade de vida em doentes com angioedema hereditário

Quality of life evaluation in patients with hereditary angioedema

Data de recepção / Received in: 17/03/2011

Data de aceitação / Accepted for publication in: 29/06/2011

Rev Port Imunoalergologia 2011; 19 (3): 143-149

Sofia Luz¹, Joaquim Alves da Silva², Filipe Barbosa³, Amélia Spínola Santos⁴, Manuel Branco Ferreira⁵, Manuel Pereira Barbosa⁶

¹ Interna do Internato Complementar de Imunoalergologia do Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria

² Interno do Internato Complementar de Psiquiatria do Serviço de Psiquiatria do Centro Hospitalar Lisboa Central – Hospital de São Francisco Xavier

³ Psicólogo, do Serviço de Psicologia do Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria

⁴ Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria

⁵ Assistente Hospitalar do Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria, Professor de Medicina e Imunologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

⁶ Director do Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria, Professor agregado de Medicina e Imunologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

RESUMO

Introdução: O angioedema hereditário (AEH) é caracterizado por episódios recorrentes de edema que envolve a pele, aparelho gastrointestinal e outros órgãos, sendo o edema laríngeo a consequência mais grave que exige tratamento imediato. Estão disponíveis muito poucos trabalhos no que diz respeito ao impacto da qualidade de vida (QV) no AEH. O objectivo deste trabalho foi avaliar a QV dos doentes com AEH seguidos na consulta de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria, aplicando uma escala de avaliação da percepção da qualidade de vida (MOS SF-36) validada para a população portuguesa. Este instrumento avalia função física, desempenho físico e emocional, dor física, saúde em geral, vitalidade, função social, saúde mental. **Material e métodos:** Foram contactados todos os doentes com AEH (n=64) seguidos na consulta de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria. A amostra final foi composta pelos doentes que responderam ao questionário de QV (17 mulheres/8 homens; média de idades: 41,36 ± 12,93 anos; 7 doença grave/18 doença ligeira a moderada, critérios de Agostoni et al – JACI 2004). Compararam-se os scores de QV dos doentes, com valores de referência previamente publicados, referentes a uma amostra representativa da população portuguesa (n=2459).

Os scores sumários de SF-36 (componente mental e físico) dos doentes com doença grave foram também comparados com os dos doentes com doença ligeira a moderada. Foi usado o coeficiente de correlação de Spearman para determinar a correlação entre número de crises por ano e os scores sumários de QV. **Resultados:** Os doentes com AEH obtiveram scores de QV semelhantes aos da população de referência ($p>0,05$). No entanto, quando se compararam os doentes com doença grave ($n=7$) com os doentes com doença ligeira a moderada ($n=18$), os primeiros apresentaram scores sumários de QV mais baixos. Contudo, esta diferença foi estatisticamente significativa apenas para o componente mental ($p=0,046$). O número de crises por ano está negativamente correlacionado com o score do componente mental ($p=0,003$). **Conclusões:** Não foi possível encontrar diferenças de QV entre os doentes e a população de referência. Todos os doentes encontravam-se sob terapêutica, reduzindo assim o número de crises e levando, provavelmente, a uma melhoria na QV. Quando os doentes foram dicotimizados em dois grupos, doentes com doença grave e doentes com doença ligeira a moderada, os com doença grave obtiveram scores de QV inferiores. A maior limitação deste trabalho foi o reduzido número de doentes incluídos no estudo.

Palavras-chave: Angioedema hereditário, MOS SF-36, qualidade de vida.

ABSTRACT

Background: Hereditary angioedema (HAE) is characterized by episodic swelling involving the skin, gastrointestinal tract or other organs, of which life-threatening edema of the larynx is the most serious consequence. To our best knowledge, there are few data available about HAE impact on patient's quality of life (QoL). The aim of this study was to evaluate QoL in portuguese HAE patients. We used a health status questionnaire to analyze the QoL – Medical Outcomes Study Short-Form 36 (MOS SF-36, Portuguese version). This scale evaluates: physical functioning, limitations due to physical problems, limitations due to emotional problems, vitality, bodily pain, social functioning, mental health and general health perception. **Methods:** We contacted all subjects with HAE ($n=64$) currently followed in Santa Maria Hospital's immunoallergology department. The final sample was composed of all patients that answered the QoL questionnaire (17 females/9 males; mean age: 41.36 ± 12.93 yrs; 7 severe disease/18 mild to moderate disease, Agostoni et al criteria- JACI 2004). SF-36 scores of HAE patients were compared with the scores of a reference sample. SF-36 summary measures (physical and mental components) were compared between patients with severe HAE and patients with mild to moderate HAE. Spearman's Rho was used to determine the correlation coefficient between number of attacks per year and QoL summary scores. **Results:** Patients with HAE had QoL scores similar to the reference sample ($p>0.05$). However, when we compared patients with severe disease ($n=7$) with patients with mild to moderate disease ($n=18$), patients with severe disease showed lower scores on SF-36's summary measures. Nevertheless, this difference was only statistically significant for the mental component ($p=0.046$). The number of attacks per year was negatively correlated with the mental component score ($p=0.003$). **Conclusions:** We could not find any differences in QoL between our patients and the reference sample. All patients were currently receiving treatment, which by reducing the number of crises may have lead to a better QoL. When patients are dichotomized into severe and mild/moderate categories, the patients with more severe disease have lower QoL scores. The main limitation of this study is the low number of subjects evaluated.

Key-words: Hereditary angioedema, MOS SF-36, quality of life.

INTRODUÇÃO

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença relativamente rara, autossómica dominante, associada a um defeito a nível do gene que codifica o inibidor de C1 esterase. Esta doença surge habitualmente durante a segunda década de vida, sendo caracterizada por episódios de edema não pruriginoso e recorrente, localizado à pele e mucosas (face, extremidades, faringe, laringe, aparelho gastrointestinal e genitais externos), afectando regiões ricas em tecido conjuntivo laxo¹. Classicamente estão descritas duas variantes de AEH: tipo I (cerca de 85% dos casos), caracterizado por um défice quantitativo de C1 inibidor, e tipo II (cerca de 15% dos casos), caracterizado por um défice qualitativo de C1 inibidor. Recentemente foi descrito o tipo III-estrogénio-dependente, que habitualmente cursa sem alterações do complemento². Estão publicados muito poucos artigos avaliando a qualidade de vida (QV) dos doentes com AEH^{3,4}.

Actualmente há uma crescente preocupação por parte dos clínicos em avaliar os resultados de cuidados de saúde na perspectiva do doente, com base na forma como afectam o seu bem-estar e a funcionalidade física e emocional. A melhor medida de qualidade do serviço médico não é a simpatia ou frequência de consultas mas o quão próximo os resultados estão dos objectivos fundamentais da qualidade de vida QV do doente^{5,6}.

O objectivo deste trabalho foi avaliar a QV dos doentes com AEH seguidos na consulta de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria, aplicando uma escala de avaliação da percepção da qualidade de vida (MOS SF-36), validada para a população portuguesa⁵. Este instrumento foi construído de forma a representar oito conceitos importantes em saúde: função física, desempenho físico e emocional, dor física, saúde em geral, vitalidade, função social, saúde mental^{5,6}.

MATERIAL E MÉTODOS

População

Foi enviada a todos os doentes com AEH seguidos na consulta de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria (n=64) uma convocatória para uma reunião com o objectivo de se discutir a criação de uma associação nacional de doentes com AEH. Concomitantemente, foi enviado pelo correio um inquérito clínico e a escala de avaliação da percepção da qualidade de vida para serem entregues preenchidos no dia da reunião.

Para comparação com uma população saudável, foram utilizados dados de referência já publicados⁷ obtidos utilizando uma amostra representativa da população portuguesa (n=2449).

A gravidade do AEH foi determinada segundo os critérios de Agostoni *et al*⁸.

Instrumentos

Para avaliar a QV foi utilizado a escala Medical Outcomes Study Short-Form 36 (MOS SF-36), validada para a população portuguesa^{5,6}. Esta escala é composta por 36 itens que fornecem pontuações em oito dimensões da qualidade de vida: função física (desempenho de actividades diárias como aptidão para cuidar de si, vestir-se, tomar banho ou subir escadas), desempenho físico (impacto da saúde física no desempenho das actividades diárias e/ou profissionais), dor física (de acordo com o nível de dor e o impacto no desempenho das actividades diárias e/ou profissionais), saúde em geral (percepção subjectiva do estado geral de saúde), função social (reflexo da condição de saúde nas actividades sociais), desempenho emocional (reflexos das condições emocionais no desempenho das actividades diárias e/ou profissionais), vitalidade (disposição dos doentes em realizar tarefas do quotidiano) e saúde mental (escala de humor e bem-estar). A pontuação varia entre 0 e 100 pontos, que reflectem respectivamente o pior e o melhor estado geral de saúde possível. Estes oito parâmetros podem ser agrupados em duas medidas sumárias: O componente de saúde física (função física, desempenho

físico, dor física e saúde geral) e o componente de saúde mental (saúde mental, desempenho emocional, função social e vitalidade). Estas duas componentes são calculadas a partir de valores normalizados dos oito parâmetros do SF-36, multiplicados pelos coeficientes de correlação de cada parâmetro com cada componente. Para calcular estas medidas sumárias utilizou-se a metodologia sugerida por Ware et al⁹, e utilizando valores de coeficientes de correlação anteriormente descritos para a população portuguesa¹⁰. Estas medidas são apresentadas como *t-scores* com média de 50 e desvio-padrão de 10.

O SF-36 é uma escala que não é específica de doença ou grupo etário, sendo a simplicidade da sua execução um factor importante que facilita a sua utilização.

Análise estatística

As variáveis sexo, idade e gravidade da doença foram comparadas entre doentes respondedores e não respondedores. Para tal foi utilizado o teste qui-quadrado (sexo e gravidade da doença) e o teste não paramétrico Mann-Whitney (idade).

Compararam-se os *scores* de QV dos doentes com valores de referência previamente publicados, referentes a uma amostra representativa da população portuguesa⁷ (n=2459). Para esta comparação, foi utilizado o teste *t* para uma amostra, e os valores de *p* foram corrigidos para

múltiplas comparações (Bonferroni). O teste Mann-Whitney foi utilizado para as comparações entre os doentes com AEH ligeiro/moderado e AEH grave. O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para determinar a correlação entre número de crises por ano e os *scores* de QV. O nível de significância escolhido para os testes estatísticos foi de $p < 0,05$. Toda a análise estatística foi efectuada utilizando do programa SPSS 18.0.

RESULTADOS

Vinte e cinco dos 64 doentes contactados responderam ao questionário. Comparando os doentes que responderam e os que não responderam ao questionário, não se encontraram diferenças significativas em relação às principais variáveis demográficas e clínicas (Quadro 1). O grupo de doentes respondedores tinha uma duração média de doença de $13,12 \pm 8,22$ anos.

Todos os doentes que participaram neste estudo estavam medicados com androgénios de forma preventiva.

Os doentes com AEH obtiveram *scores* de QV semelhantes aos da população de referência ($p > 0,05$) (Quadro 2). Contudo, quando se compararam os doentes com doença grave (n=7) com os doentes com doença ligeira a modera-

Quadro 1. Caracterização e comparação dos doentes que responderam e não responderam ao questionário do estudo

	Doentes que responderam ao questionário do estudo	Doentes que não responderam ao questionário do estudo	Valor de <i>p</i>
Sexo	Homens: 8 (32%) Mulheres: 17 (68%)	Homens: 18 (46,2%) Mulheres: 21 (53,8%)	0,261◇
Idade (anos ± DP)	41,36 ± 12,90	46,25 ± 20,20**	0,446◇◇
Gravidade da doença*	Grave: 7 (28%) Ligeira/moderada: 18 (72%)	Grave: 9 (24,3%) Ligeira/moderada: 28 (75,7%)*	0,746◇

*segundo os critérios de Agostoni et al⁸

** dados omissos para três doentes

*** dados omissos para dois doentes

◇ Teste qui-quadrado

◇◇ Teste Mann-Whitney

Quadro 2. Média de scores SF-36 – Comparação entre doentes e população de referência

Parâmetros de MOS-SF36	Doentes (n=25)		População de referência (n=2459)		Diferença	Valor de p (teste t para uma amostra após correcções de Bonferroni)
	Média	DP	Média	DP		
Função física	83,20	±17,19	75,27	±26,74	7,93	NS
Desempenho físico	72,00	±38,41	71,21	±25,78	0,79	NS
Dor física	63,60	±31,13	63,34	±24,90	0,26	NS
Saúde geral	49,16	±24,68	55,83	±18,80	-6,67	NS
Função social	75,68	±26,54	74,95	±22,80	0,73	NS
Desempenho emocional	76,04	±35,40	73,56	±24,59	2,48	NS
Vitalidade	54,80	±23,47	58,43	±25,61	-3,63	NS
Saúde mental	64,64	±23,76	64,04	±22,84	0,60	NS

Quadro 3. Média de scores SF-36 – Comparação entre doentes com doença ligeira a moderada com os doentes com doença grave

Parâmetros de MOS-SF36	Doentes com doença ligeira a moderada n=18		Doentes com doença grave n=7		Valor de p (Mann-Whitney)
	Média	DP	Média	DP	
Componente físico	51,48	±8,69	43,91	±10,53	0,130
Componente mental	52,39	±8,55	40,29	±15,13	0,046

da (n=18), verificou-se que os primeiros têm piores scores físicos e mentais do que os últimos embora com diferença estatisticamente significativa apenas em relação ao componente mental da SF-36 (Quadro 3). Adicionalmente, o número de crises por ano está também negativamente correlacionado com o score do componente mental (coeficiente de correlação de Spearman: -0,569; $p=0,003$) mas não com o score do componente físico (-0,110; $p=0,600$).

DISCUSSÃO

As poucas publicações internacionais encontradas reflectem a necessidade de maior investimento clínico na avaliação da qualidade de vida neste contexto. Actualmente,

os resultados dos cuidados de saúde estão cada vez mais a ser avaliados, sendo extremamente importante saber o quão próximo os resultados estão dos objectivos. Neste caso, tratando-se de uma população com AEH, o objectivo era saber se estes doentes sob terapêutica mantêm uma QV aceitável. A terapêutica do AEH assenta na utilização de vários fármacos que poderão ter efeitos secundários importantes, como os androgénios (ex: danazol e estanozolol) e os antifibrinolíticos (ácido ϵ -aminocapróico e ácido tranexâmico)¹¹; no entanto ficou demonstrado que, de uma maneira geral, estes doentes, quando controlados, mantêm níveis de QV semelhantes à população portuguesa em geral. Contudo, quando os doentes com doença grave foram comparados com os doentes com doença ligeira a moderada, observou-se que os primeiros têm níveis de QV inferiores,

com diferença estatisticamente significativa no que respeita ao componente mental. Adicionalmente, o número de crises por ano está também negativamente correlacionado com o componente mental da QV. Estes dados sugerem que, apesar do progresso no tratamento da AEH, existe um subgrupo de doentes que têm um fenótipo mais grave que afecta significativamente a sua vida diária, com efeitos negativos na sua saúde mental. Isto poderá dever-se a dois aspectos principais: o primeiro poderá ser relacionado directamente com variáveis biológicas do doente que condicionam uma clínica mais grave. Por outro lado, a experiência clínica revela que os doentes mais graves apresentam frequentemente ansiedade e angústia relacionadas com o receio de morrer em consequência de uma crise.

Comparando o presente trabalho com o único trabalho semelhante publicado até à data³, é importante referir que os autores verificaram que os doentes com AEH tinham scores de qualidade de vida inferiores em relação a controlos saudáveis. Nesse trabalho avaliaram simultaneamente sintomatologia depressiva através da escala HDI-SF (Hamilton Depression Inventory-Short Form) e grau de produtividade através da escala WPAI-GH (Work Productivity and Activity Impairment-General Health questionnaire), revelando aumento de sintomatologia depressiva e menor produtividade nos doentes. Neste estudo, o tamanho da amostra de doentes foi bastante superior (n=457), os resultados obtidos através de um questionário *online*, utilizando uma versão mais curta do SF (SF-12) e obtiveram uma taxa de resposta de 19%. Apesar de terem uma distribuição de gravidade de doença semelhante ao da amostra do presente estudo, apenas 49,5% dos doentes estavam medicados com androgénios de forma preventiva. Isto poderá explicar a diferença em relação aos resultados aqui reportados, pois no presente estudo todos os doentes se encontravam medicados com androgénios.

Existe um outro trabalho publicado que avalia o impacto da autoadministração de CI-inibidor na QV dos doentes com AEH, evidenciando uma melhoria da QV após este tipo de tratamento⁴. Contudo, neste estudo foram utilizados apenas doentes com AEH muito grave (n=7).

O presente estudo tem várias limitações, sendo o número reduzido de doentes incluídos a sua maior limitação. Apesar de tudo, foram contactados todos os doentes seguidos num hospital central de referência, obtendo-se uma taxa de resposta razoável (39,1%). Por outro lado, a amostragem não foi aleatória, o que pode contribuir para o enviesamento dos resultados, nomeadamente para a ausência de diferenças entre os doentes e a amostra de referência. Contudo, estes resultados são importantes como primeiros dados publicados nesta área em Portugal. Este tipo de estudos fornece aos clínicos dados importantes que devem estimular a avaliação da qualidade de vida em doentes com AEH moderado-grave.

Este estudo deverá ser replicado com amostras maiores, e, sendo óbvia a dificuldade em se obter uma amostra grande de doentes, o esforço deverá passar por colaborações entre os diversos centros de referência do país.

CONCLUSÕES

Os doentes com AEH, quando seguidos regularmente e tratados de acordo com o estado da arte, têm, em geral, uma qualidade de vida semelhante à da população saudável. Contudo, os doentes mais graves apresentam qualidade de vida inferior, fundamentalmente no que diz respeito ao seu bem-estar mental. No futuro, a disponibilidade da autoadministração de fármacos eficazes no rápido controlo das crises, como o icatibant ou o CI inibidor, poderá ajudar na melhoria da qualidade de vida dos doentes, não só pela melhoria rápida dos sintomas, mas também por aumentar a autonomia e a sensação de capacidade de autocontrolo em relação às suas crises.

Financiamento: Nenhum

Declaração de conflitos de interesse: Nenhum a declarar

Contacto:

Sofia Pinto Luz

E-mail: sofia.pintoluz@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Khan DA. Hereditary angioedema: Historical aspects, classification, pathophysiology, clinical presentation, and laboratory diagnosis. *Allergy Asthma Proc* 2011;32:1-10.
2. Cadinha S, Castel-Branco MG, Malheiro D, Lopes I. Protocolo de diagnóstico, tratamento e seguimento de dentes com angioedema hereditário. *Rev Port Imunoalergologia* 2005;13:377-93.
3. Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:407-14.
4. Bygum A, Andersen KE, Mikkelsen CS. Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. *Eur J Dermatol* 2009;19:147-51.
5. Ferreira PL. Criação da versão portuguesa do MOS SF-36, Parte I-Adaptação cultural e linguística. *Acta Med Port* 2000;13:55-66.
6. Ferreira PL. Criação da versão portuguesa do MOS SF-36, Parte II-Testes de validação. *Acta Med Port* 2000;13:119-27.
7. Ferreira PL, Santana P. Percepção de estado de saúde e de qualidade de vida da população activa: contributo para a definição de normas portuguesas. *Rev Port Sau Pub* 2003;21:15-30.
8. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(Suppl 3):51-131.
9. Ware JE, Kosinski M, Bayliss MS, McHorney CA, Rogers WH, Raczek A. Comparison of methods for scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the medical outcomes study. *Med Care* 1995;33:264-79.
10. Severo M, Santos AC, Lopes C, Barros H. Fiabilidade e validade dos conceitos teóricos das dimensões de saúde física e mental da versão portuguesa do MOS SF-36. *Acta Med Port* 2006; 19: 281-88.
11. Riedl MA. Update on the acute treatment of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32:11-6.

Quality of life evaluation in patients with hereditary angioedema

Avaliação da qualidade de vida em doentes com angioedema hereditário

Data de receção / Received in: 17/03/2011

Data de aceitação / Accepted for publication in: 29/06/2011

Rev Port Imunoalergologia 2011; 19 (3): 143-149

Sofia Luz¹, Joaquim Alves da Silva², Filipe Barbosa³, Amélia Spínola Santos⁴, Manuel Branco Ferreira⁵, Manuel Pereira Barbosa⁶

¹ Resident, Allergology and Clinical Immunology Unit, Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria

² Resident, Psychiatry Unit, Centro Hospitalar Lisboa Central – Hospital de São Francisco Xavier

³ Psychologist, Psychology Unit, Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria

⁴ Consultant, Allergology and Clinical Immunology specialist, Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria

⁵ Consultant, Allergology and Clinical Immunology Unit, Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria, Professor of Medicine and Immunology, Faculty of Medicine, University of Lisbon

⁶ Director, Allergology and Clinical Immunology Unit, Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria, Associate Professor of Medicine and Immunology, Faculty of Medicine, University of Lisbon

ABSTRACT

Background: Hereditary angioedema (HAE) is characterized by episodic swelling involving the skin, gastrointestinal tract or other organs, of which life-threatening edema of the larynx is the most serious consequence. To our best knowledge, there are few data available about HAE impact on patient's quality of life (QoL). The aim of this study was to evaluate QoL in portuguese HAE patients. We used a health status questionnaire to analyze the QoL – Medical Outcomes Study Short-Form 36 (MOS SF-36, Portuguese version). This scale evaluates: physical functioning, limitations due to physical problems, limitations due to emotional problems, vitality, bodily pain, social functioning, mental health and general health perception. **Methods:** We contacted all subjects with HAE (n=64) currently followed in Santa Maria Hospital's immunoallergology department. The final sample was composed of all patients that answered the QoL questionnaire (17 females/9 males; mean age: 41.36 ± 12.93 yrs; 7 severe disease/18 mild to moderate disease, Agostoni et al criteria- JACI 2004). SF-36 scores of HAE patients were compared with the scores of a reference sample. SF-36 summary measures (physical and mental components) were compared between patients

with severe HAE and patients with mild to moderate HAE. Spearman's Rho was used to determine the correlation coefficient between number of attacks per year and QoL summary scores. **Results:** Patients with HAE had QoL scores similar to the reference sample ($p>0.05$). However, when we compared patients with severe disease ($n=7$) with patients with mild to moderate disease ($n=18$), patients with severe disease showed lower scores on SF-36's summary measures. Nevertheless, this difference was only statistically significant for the mental component ($p=0.046$). The number of attacks per year was negatively correlated with the mental component score ($p=0.003$). **Conclusion:** We could not find any differences in QoL between our patients and the reference sample. All patients were currently receiving treatment, which by reducing the number of crises may have lead to a better QoL. When patients are dichotomized into severe and mild/moderate categories, the patients with more severe disease have lower QoL scores. The main limitation of this study is the low number of subjects evaluated.

Key-words: Hereditary angioedema, MOS SF-36, Quality of life

RESUMO

Introdução: O angioedema hereditário (AEH) é caracterizado por episódios recorrentes de edema que envolve a pele, aparelho gastrointestinal e outros órgãos, sendo o edema laríngeo a consequência mais grave que exige tratamento imediato. Estão disponíveis muito poucos trabalhos no que diz respeito ao impacto da qualidade de vida (QV) no AEH. O objectivo deste trabalho foi avaliar a QV dos doentes com AEH seguidos na consulta de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria, aplicando uma escala de avaliação da percepção da qualidade de vida (MOS SF-36) validada para a população portuguesa. Este instrumento avalia função física, desempenho físico e emocional, dor física, saúde em geral, vitalidade, função social, saúde mental. **Material e métodos:** Foram contactados todos os doentes com AEH ($n=64$) seguidos na consulta de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria. A amostra final foi composta pelos doentes que responderam ao questionário de QV (17 mulheres/8 homens; média de idades: $41,36 \pm 12,93$ anos; 7 doença grave/18 doença ligeira a moderada, critérios de Agostoni et al – JACI 2004). Compararam-se os scores de QV dos doentes, com valores de referência previamente publicados, referentes a uma amostra representativa da população portuguesa ($n=2459$). Os scores sumários de SF-36 (componente mental e físico) dos doentes com doença grave foram também comparados com os dos doentes com doença ligeira a moderada. Foi usado o coeficiente de correlação de Spearman para determinar a correlação entre número de crises por ano e os scores sumários de QV. **Resultados:** Os doentes com AEH obtiveram scores de QV semelhantes aos da população de referência ($p>0,05$). No entanto, quando se compararam os doentes com doença grave ($n=7$) com os doentes com doença ligeira a moderada ($n=18$), os primeiros apresentaram scores sumários de QV mais baixos. Contudo, esta diferença foi estatisticamente significativa apenas para o componente mental ($p=0,046$). O número de crises por ano está negativamente correlacionado com o score do componente mental ($p=0,003$). **Conclusões:** Não foi possível encontrar diferenças de QV entre os doentes e a população de referência. Todos os doentes encontravam-se sob terapêutica, reduzindo assim o número de crises e levando, provavelmente, a uma melhoria na QV. Quando os doentes foram dicotimizados em dois grupos, doentes com doença grave e doentes com doença ligeira a moderada, os com doença grave obtiveram scores de QV inferiores. A maior limitação deste trabalho foi o reduzido número de doentes incluídos no estudo.

Palavras-chave: Angioedema hereditário, MOS SF-36, qualidade de vida.

INTRODUCTION

Hereditary angioedema (HAE) is a relatively rare autosomal dominant disease associated with a defect in the gene encoding the C1 esterase inhibitor. Onset of the disease usually occurs in the second decade of life and is characterised by recurrent non-pruritic oedema of the skin and mucosae (face, extremities, pharynx, larynx, gastrointestinal tract and external genitals), affecting regions rich in loose connective tissue¹. Two variants are classically described: type I (around 85% of cases), characterised by a quantitative deficit of C1 inhibitor, and type II (around 15% of cases), characterised by a qualitative deficit of C1 inhibitor. A type III was recently described – oestrogen dependent, which usually appears with no changes in the complement system². There are very few published articles evaluating quality of life (QoL) in HAE patients^{3,4}.

There is currently a growing concern among clinicians to evaluate healthcare results from the patients' point of view, based on how their well-being and physical and emotional functioning are affected. The best measurement of quality of medical service is not the niceness or frequency of appointments, but rather how close the results of the basic aims of the patient's QoL are⁶.

The aim of this study was to evaluate QoL in HAE patients currently followed in the Allergology and Clinical Immunology outpatient clinic at Hospital de Santa Maria. We used a health status questionnaire to analyse the QoL – Medical Outcomes Study Short-Form 36 (MOS SF-36, Portuguese version⁵). This scale evaluates eight important health concepts: physical functioning, physical and emotional performance, physical pain, general health, vitality, social functioning and mental health^{5,6}.

MATERIAL AND METHODS

Sample Population

All HAE patients currently followed in our Allergology and Clinical Immunology outpatient clinic ($n = 64$) were invited to a meeting set up to discuss the creation of a national association of HAE patients. At the same time, patients were mailed a health enquiry and a health status questionnaire to fill in and hand over at the meeting.

We used already published reference data⁷ obtained using a representative sample of the Portuguese population ($n = 2449$) to compare our sample with a healthy sample.

Severity of HAE was determined in line with the Agostoni *et al.* criteria⁸.

Tools

We used the Medical Outcomes Study Short-Form 36 (MOS SF-36), Portuguese version^{5,6}, to evaluate QoL. This scale is made up of 36 items which are scored in eight QoL areas: physical functioning (the carrying out of routine activities, such as being able to take care of oneself, dressing oneself, having a bath or climbing stairs), physical performance (the impact physical health has on the carrying out of routine and/or professional activities), physical pain (in line with the level of pain and the impact on the carrying out of routine and/or professional activities), general health (subjective perception of general well-being), social functioning (the impact health has on social activities), emotional performance (the impact emotion has on the carrying out of routine and/or professional activities), vitality (how patients feel on carrying out routine tasks) and mental health (mood and well-being scale).

Scores range from 0 to 100 points, going from the worst to the best health perception possible. These eight parameters can be grouped into two summary measures: the physical health component (physical functioning, phys-

ical performance, bodily pain and general health) and the mental health component (mental health, emotional performance, social functioning and vitality). These two components are calculated using normalised values of the SF-36's eight parameters, multiplied by the correlation coefficient of each parameter with each component. We used the methodology suggested by Ware *et al.*⁹ to calculate these summary measures and used the abovementioned correlation coefficient values for the Portuguese population¹⁰. These measures are given as T-scores with a mean of 50 and a standard deviation of 10.

The SF-36 is a scale non-specific to disease or age group, and its user-friendliness is an important factor.

Statistical analysis

The variables of sex, age and disease severity were compared in respondent and non-respondent patients using the chi-squared test (sex and disease severity) and the non-parametric Mann-Whitney test (age).

Patients' QoL scores were compared with already published reference values for the Portuguese population⁷ ($n = 2459$) using the students' *t*-test for one sample, with the p values corrected for multiple comparisons (Bonferroni).

The Mann-Whitney test was used for comparisons between patients with mild-to-moderate HAE and those with severe HAE. The Spearman correlation coefficient was used to determine the correlation between number of crises per year and QoL scores. The level of significance set for the statistical tests was $p < 0.05$. All the statistical analysis was performed using the SPSS 18.0 software program.

RESULTS

Twenty-five of the 64 patients contacted replied to the questionnaire. There were no significant differences seen in the main demographic and clinical variables between respondents and non-respondents (Table 1). The group of respondent patients had a mean duration of disease of 13.12 ± 8.22 years.

All patients who took part in this study were medicated with prophylactic androgens.

The patients with HAE had QoL scores similar to those of the reference population ($p > 0.05$) (Table 2). However, when comparing the patients with a severe form of the disease ($n = 7$) with those with a mild-to-moderate form of disease ($n = 18$) the former had worse physical and mental

Table 1. Characterisation and comparison of the patients who responded and who did not respond to the study questionnaire

	Respondents	Non-respondents	P-value
Sex	Men: 8 (32%); Women: 17 (68%)	Men: 18 (46,2%); Women: 21 (53,8%)	0,261◇
Age (years ± SD)	41,36 ± 12,90	46,25 ± 20,20**	0,446◇◇
Disease severity*	Severe: 7 (28%); Mild/moderate: 18 (72%)	Severe: 9 (24,3%); Mild/moderate: 28 (75,7%)***	0,746◇

*Agostoni *et al.* criteria⁸

** data missing for three patients

*** data missing for two patients

◇ Chi-squared test

◇◇ Mann-Whitney test

Table 2. Mean SF-36 Scores – Comparison between patients and reference population

MOS-SF36 Parameters	Patients (n=25)		Reference population (n=2459)		Difference	P-value (t-test for a sample after Bonferroni corrections)
	Mean	SD	Mean	SD		
Physical functioning	83,20	±17,19	75,27	±26,74	7,93	NS
Physical performance	72,00	±38,41	71,21	±25,78	0,79	NS
Physical pain	63,60	±31,13	63,34	±24,90	0,26	NS
General health	49,16	±24,68	55,83	±18,80	-6,67	NS
Social functioning	75,68	±26,54	74,95	±22,80	0,73	NS
Emotional performance	76,04	±35,40	73,56	±24,59	2,48	NS
Vitality	54,80	±23,47	58,43	±25,61	-3,63	NS
Mental health	64,64	±23,76	64,04	±22,84	0,60	NS

Table 3. Mean SF-36 Scores – Comparison between patients with mild-to-moderate disease and patients with severe disease

MOS-SF36 Parameters	Patients with mild-to-moderate disease n = 18		Patients with severe disease n = 7		P-value (Mann-Whitney)
	Mean	SD	Mean	SD	
Physical component	51,48	±8,69	43,91	±10,53	0,130
Mental component	52,39	±8,55	40,29	±15,13	0,046

scores than the latter, although attaining statistical significance only in relation to the mental component of the SF-36 (Table 3). Further, the number of crises per year was also negatively correlated with the mental component score (Spearman correlation coefficient: -0.569 ; $p = 0.003$) but not with the physical component score (-0.110 ; $p = 0.600$).

DISCUSSION

The few international publications we found show the need for greater clinical investment in evaluating QoL as part of this picture. There is an ever-increasing interest

nowadays in evaluating the results of healthcare and it is vital to know how close the results are to the objectives. Accordingly, in dealing with a population of HAE patients, the aim was to know if these patients under treatment had an acceptable QoL. Treatment of HAE relies on using several drugs, which could have significant secondary effects. These drugs include androgens (such as danazol and stanozolol) and antifibrinolytics (aminocaproic acid and tranexamic acid)¹¹ and it has been shown that overall, when managed, these patients maintain QoL levels similar to those of the Portuguese population in general. However, once patients with a severe form of the disease were compared to those with a mild-to-moderate form, the former

were seen to have lower QoL levels, with a statistically significant difference in the mental component. In addition, the number of crises per year is also negatively correlated with the QoL mental component. These data suggest that, despite progress in HAE treatment, there was a subgroup of patients with a more severe phenotype that significantly affects the patient's daily life, with negative effects on mental health. This could be due to two main aspects: The first could be directly connected to the patient's biological variables, which give rise to a more severe clinical picture. The second is that clinical experience reveals that more severe patients frequently have anxiety and anguish related to their fear of dying as a consequence of a crisis.

In comparing this study with the only similar one published to date³, it is important to mention that the authors found patients with HAE had lower QoL scores than healthy control subjects. That study simultaneously evaluated depressive symptoms using the HDI-SF (Hamilton Depression Inventory-Short Form) scale and degree of productivity using the WPAI-GH (Work Productivity and Activity Impairment-General Health questionnaire) scale. It found increased depressive symptoms and less productivity in the patients. The study had a greater sample size ($n = 457$) and the results were obtained via an on-line questionnaire using a shorter version of the SF (SF-12) and obtained a response rate of 19%. Although that study had a distribution of severity of disease similar to that of our study, only 49.5% of patients were medicated with prophylactic androgens. This could explain the difference in relation to our results, as all patients in our study were medicated with androgens.

There is another published study evaluating the impact of self-administration of a CI inhibitor on the QoL of HAE patients, and it shows an improved QoL after this type of treatment⁴. This study, however, only included patients with very severe HAE ($n = 7$).

Our study has several limitations, the small sample size being the main one. Having said that, we contacted all patients currently followed in a central referral hospital and obtained a reasonable response rate (39.1%). A further point concerns the fact that the sample was not a random one, something that could have contributed to a bias in the results, namely to the lack of differences between patients and reference sample. However, these results are important as the first data published in this field in Portugal. This type of study supplies important clinical data, which should stimulate the evaluation of QoL in patients with moderate-to-severe HAE.

This study should be replicated with larger samples and, in view of the obvious difficulty in obtaining large patient samples, there should be a transnational study encompassing Portugal's several referral centres.

CONCLUSIONS

Patients with HAE followed regularly and treated in accordance with the latest recommendations have an overall QoL similar to that of the healthy population. Patients with a more severe form of the disease, however, have a worse QoL, particularly in terms of mental well-being. The future availability of self-administering drugs effective for rapid crises management, such as icatibant or CI inhibitor, could help improve these patients' QoL, both in terms of rapid improvement of symptoms and also in increasing patient autonomy and feeling of being in control of their crises.

Funding: None

Conflict of interest disclosure: None

Contacto:
Sofia Pinto Luz
E-mail: sofia.pintoluz@gmail.com

REFERENCES

1. Khan DA. Hereditary angioedema: Historical aspects, classification, pathophysiology, clinical presentation, and laboratory diagnosis. *Allergy Asthma Proc* 2011;32:1-10.
2. Cadinha S, Castel-Branco MG, Malheiro D, Lopes I. Protocolo de diagnóstico, tratamento e seguimento de dentes com angioedema hereditário. *Rev Port Imunoalergologia* 2005;13:377-93.
3. Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:407-14.
4. Bygum A, Andersen KE, Mikkelsen CS. Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. *Eur J Dermatol* 2009;19:147-51.
5. Ferreira PL. Criação da versão portuguesa do MOS SF-36, Parte I-Adaptação cultural e linguística. *Acta Med Port* 2000;13:55-66.
6. Ferreira PL. Criação da versão portuguesa do MOS SF-36, Parte II-Testes de validação. *Acta Med Port* 2000;13:119-27.
7. Ferreira PL, Santana P. Percepção de estado de saúde e de qualidade de vida da população activa: contributo para a definição de normas portuguesas. *Rev Port Sau Pub* 2003;21:15-30.
8. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(Suppl 3): 51-131.
9. Ware JE, Kosinski M, Bayliss MS, McHorney CA, Rogers WH, Raczek A. Comparison of methods for scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the medical outcomes study. *Med Care* 1995;33:264-79.
10. Severo M, Santos AC, Lopes C, Barros H. Fiabilidade e validade dos conceitos teóricos das dimensões de saúde física e mental da versão portuguesa do MOS SF-36. *Acta Med Port* 2006; 19: 281-88.
11. Riedl MA. Update on the acute treatment of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32:11-6.