

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ – *CAMPUS*
DE FRANCISCO BELTRÃO, CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE,
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM
CIÊNCIAS APLICADA À SAÚDE – NÍVEL MESTRADO

LUCIANE MARTIGNONI

**ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO: DA MANIFESTAÇÃO PRECOCE
AO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

FRANCISCO BELTRÃO - PR
NOVEMBRO/2022

LUCIANE MARTIGNONI

**ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO: DA MANIFESTAÇÃO PRECOCE AO
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

DISSERTAÇÃO apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Aplicadas à Saúde - Mestrado, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora: Dra.Claudicéia Risso Pascotto

FRANCISCO BELTRÃO - PR
NOVEMBRO/2022

Catálogo na Publicação (CIP)

Sistema de Bibliotecas – UNIOESTE – Campus Francisco Beltrão

Martignoni, Luciane
ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO: DA MANIFESTAÇÃO PRECOCE AO
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO / Luciane Martignoni; orientadora
Claudicéia Riso Pascotto. -- Francisco Beltrão, 2023.
49 p.

Dissertação (Mestrado Acadêmico Campus de Francisco
Beltrão) -- Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro
de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências
Aplicadas à Saúde, 2023.

1. . I. Riso Pascotto, Claudicéia, orient. II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

LUCIANE MARTIGNONI

**ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO: DA MANIFESTAÇÃO PRECOCE AO
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

Essa dissertação foi julgada adequada para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde e aprovada em sua forma final pelo(a) Orientador(a) e pela Banca Examinadora.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Profa. Dra. Claudicéia Risso Pascotto
Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE

Membro da banca: Prof. Dr. Guilherme Welter Wendt
Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE

Membro da banca: Prof. Dr. Fernando Rodrigo Treco
Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE

FRANCISCO BELTRÃO, PR
Novembro/2022

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos para: Deus, professores, Universidade, Orientadora e a meus Pais.

A paciente e família estudada por serem tão receptivos e carinhosos.

A todos os mestres, em especial ao professor Arnaldo Porto Neto, que contribuíram com a minha formação acadêmica e profissional durante a minha vida.

Ao meu esposo, Cassiano e meus filhos, Ana Luiza, João Vicente e Romeo por estarem ao meu lado e por me fazerem ter assertividade nas minhas decisões.

Ao Doutor João Pesquero e sua equipe por ter realizado o teste genético para a paciente.

À Universidade Estadual do Oeste do Paraná, e todos os seus professores que sempre proporcionaram um ensino de alta qualidade.

À minha orientadora professora, Doutora Claudicéia Risso Pascotto pela sua dedicação e paciência durante o projeto. Seus conhecimentos fizeram grande diferença no resultado final deste trabalho.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Critérios diagnósticos do angioedema hereditário (AEH) com deficiência de C1-INH.....	15
Quadro 2 - Estratégia de busca baseada no MESH.....	18
Quadro 3 – Descritores não baseados no MESH.....	19

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AEH - Angioedema Hereditário

C1 – Complemento C1

C1-INH - Proteína inibidora de C1-esterase

pdC1-INH - Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano

C1-INH-HAE - Inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano-Angioedema Hereditário

PICO – acrônimo para: Paciente, Intervenção, Comparação e “*Outcomes*”

PECO - Paciente, Exposição, Controle, “*Outcomes*”

MESH – *Medical Subject Headings*

CEP - Comitê de Ética e Pesquisa

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TA - Termo de Assentimento

Angioedema Hereditário: da manifestação precoce ao diagnóstico e tratamento

Resumo

O angioedema hereditário (AEH) é uma afecção genética autossômica dominante com repercussões imunológicas, caracterizada por quadro de edema subcutâneo e submucoso. O AEH acomete principalmente as extremidades, face e abdome, sendo uma afecção ainda subdiagnosticada, causando consultas recorrentes. Dentre os principais problemas enfrentados pelos pacientes e familiares, destacam-se o retardo do diagnóstico e o risco de obstrução laríngea, evento com mortalidade estimada em 25 a 40%. O diagnóstico do AEH ocorre em torno de quatro a sete anos após o início dos sintomas. Sua fisiopatologia se baseia na alteração quantitativa ou qualitativa do sistema complemento C1, acarretando um aumento da bradicinina, a qual ao se ligar ao receptor B2 aumenta a permeabilidade capilar dos vasos sanguíneos resultando no quadro de angioedema. O objetivo deste trabalho foi descrever um caso clínico que iniciou os sintomas de AEH, ainda lactente, aos 18 meses de vida e fazer uma avaliação das particularidades inerentes aos diagnósticos nesta faixa etária, assim como a evolução e repercussão na qualidade de vida. Trata-se de um estudo do tipo “*case report*”. A revisão se pautou nos seguintes desfechos: epidemiologia, sinais e sintomas/diagnóstico e tratamento farmacológico. Estratégias de buscas baseadas no *Medical Subject Headings* (MESH) e uso de operadores booleanos foram empregados. A base de dados foi Medline/Pubmed, utilizando estudos originais e *guidelines*, selecionados conforme conveniência do tema e avaliado por pares. O diagnóstico assertivo DE AEH, trouxe orientação e terapêutica adequada para a paciente a qual sofria de crises recorrentes de edema de face, lábios e dor abdominal desde os dezoito meses. Há escassez de estudos epidemiológicos sobre AEH, evidenciando que os sinais e sintomas iniciam ainda antes dos dez anos de idade, sendo a dor abdominal limitante e recorrente um achado clínico comum. A distribuição topográfica da doença segue uma ordem de prevalência, sendo mãos (74%), pés (59%), aparelho gastrointestinal (58%) e face (50%). A gravidade da doença

acompanha o avançar da idade e quanto mais precoce as manifestações, maior a gravidade. O tratamento farmacológico infantil apresenta duas linhas terapêuticas, profilática (curto e longo prazo) e na crise aguda. o tratamento profilático de primeira linha é constituído por concentrados de C1-INH derivados do plasma humano e inibidores da calicreína. Acima de 12 anos, adotam-se os medicamentos da idade adulta. NA CRISE AGUDA, apenas duas classes medicamentosas estão aprovadas no Brasil: o pdC1-INH e o icatibanto. Observou-se poucos estudos na população pediátrica, especialmente na questão terapêutica, mínimos são os ensaios clínicos direcionados a essa população. A partir da revisão realizada, foi possível compreender a história natural da doença, bem como as principais dificuldades enfrentadas: diagnóstico e tratamento precoce. Esse estudo poderá contribuir com a inclusão do AEH nas hipóteses diagnósticas da prática pediátrica e, assim, aumentar a probabilidade diagnóstica e terapêutica, além da orientação genética adequada para a família, desta importante morbidade ainda negligenciada por profissionais da saúde.

Palavras-chave: Criança, Angioedema Hereditário, Inibidor de C1 Esterase, Diagnóstico, Tratamento.

Hereditary Angioedema: from early manifestation to diagnosis and treatment

Abstract

Hereditary angioedema (HAE) is an autosomal dominant genetic disorder with immunological repercussions, characterized by subcutaneous and submucosal edema, mainly affecting the extremities, face and abdomen. A condition still underdiagnosed, causing recurrent consultations. The main problems faced by patients and their families are delayed diagnosis and the risk of laryngeal obstruction and event with mortality estimated at 25 to 40%. On average, the diagnosis of HAE occurs around four to seven years after the onset of symptoms. Its pathophysiology based on the quantitative or qualitative alteration of the complement system C1, causing an increase in bradykinin, which, when binding to the B2 receptor, increases the capillary permeability of blood vessels, resulting in angioedema. The objective of this work was to describe the clinical case of an infant who started HAE symptoms at the age of 18 months and to evaluate the peculiarities inherent to the diagnoses in this age group, as well as the evolution and impact on the quality of life. Study of the "case report" type. The review was based on the following outcomes: epidemiology, signs and symptoms/diagnosis and pharmacological treatment. Despite being a non-systematic review, search strategies based on MESH and the use of Boolean operators were employed. The database was Medline/PubMed, using original studies and guidelines, selected according to the convenience of the topic and evaluated by peers. The assertive diagnosis of HAE brought adequate guidance and therapy to the patient who suffered from recurring breaks of edema on the face, lips and abdominal pain since the age of eighteen months. Regarding the review, there is a scarcity of epidemiological studies on HAE, showing that signs and symptoms begin even before the age of ten, with limiting and recurrent abdominal pain being a common clinical finding. The topographic distribution of the disease follows an order of prevalence, being hands(74%), feet (59%), gastrointestinal tract (58%) and face (50%). The severity of the disease accompanies advancing age and the earlier the manifestations, the greater the

severity. Child pharmacological treatment has two therapeutic lines, prophylactic (short and long term) and in the acute crisis. First-line prophylactic treatment consists of human plasma-derived C1-INH concentrates and kallikrein inhibitors. Above 12 years old, adult medication are adopted. In the acute crisis conditions, only two drug classes are approved in Brazil: pdC1-INH and icatibant. Few studies were observed in the pediatric population, especially in the therapeutic question, there are minimal clinical trials directed to this population. From the review realized, it was possible to understand the natural history of the disease, as well as the main difficulties faced: diagnosis and early treatment. This study may contribute to the inclusion of HAE in the diagnosis hypotheses of pediatric practice and thus increase the diagnostic and therapeutic probability, in addition to adequate genetic guidance for the family, of this important morbidity still neglected by health professionals.

Keywords: Child, Hereditary Angioedema, C1 Esterase Inhibitor, Diagnosis, Treatment.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO GERAL	13
2. OBJETIVOS	16
2.1 OBJETIVO GERAL	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3. METODOLOGIA	17
3.1 PERÍODO DA PESQUISA	17
3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO	17
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA O CASO CLÍNICO	17
3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO PARA O CASO CLÍNICO	17
3.5 COLETA DE DADOS DO CASO CLÍNICO	17
4. REFERÊNCIAS	20
5. ARTIGO CIENTÍFICO	22
6. APÊNDICES	32
7. ANEXOS	36

1. INTRODUÇÃO GERAL

O angioedema hereditário (AEH) é uma desordem genética do tipo autossômica dominante, com implicações imunológicas. Considerada uma doença rara, se caracteriza por edemas subcutâneos e mucosos (BUSSE; CHRISTIANSEN, 2020). Considera-se doença rara aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, o que equivale a 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos (BRASIL, 2020).

A probabilidade de um filho herdar o AEH é em torno de 50%, contudo, 25% dos diagnosticados com esse distúrbio não apresentam histórico familiar (KRACK; BERNSTEIN; RUDDY, 2021).

Em 1876 JL Milton descrevia pela primeira vez o AEH (CICARDI; AGOSTINI, 1996). Em 1882, Quincke apresentou uma nova nomenclatura à doença, “edema angioneurótico” (QUINCKE, 1882).

Já em 1888, Osler apresentou a comunidade médica uma descrição clínica mais precisa deste distúrbio conferindo ao AEH uma relação hereditária (OSLER, 2010; RESHEF; KIDON; LEIBOVICH, 2016). Porém, a base bioquímica desta morbidade só surgiu muito tempo depois, em 1964, quando Donaldson e Evans observaram que o marco fisiopatológico da doença, era a ausência de C1-INH (DONALDSON; EVANS, 1963 *apud* CAMPOS *et al.*, 2022).

Por muitos anos, o AEH foi considerado uma doença “órfã”, ou seja, poucos se dedicavam a estudá-la com profundidade. Entretanto, avanços a respeito do AEH vem surgindo nos últimos anos, especialmente no quesito terapêutico (BUSSE; CHRISTIANSEN, 2020).

Conforme um estudo de revisão, estima-se que a relação do AEH seja de 1,1 e 1,6 para 100.000 pessoas (AYGOREN-PURSUN *et al.*, 2018).

O primeiro estudo da América Latina, ao descrever o perfil sociodemográfico e clínico de crianças diagnosticadas com AHE, observou uma média de sete anos de idade dentre os avaliados, em torno 53,6% da amostra era do sexo masculino e 46% do sexo feminino. Os autores ressaltaram que ações educacionais devem ser pontualmente implantadas com o objetivo de reduzir o diagnóstico tardio da doença

(ARAÚJO-SIMOES *et al.*, 2021). Em um estudo europeu, também com crianças, a média de idade do início da doença foi de 4 anos (AABOM *et al.*, 2017).

A fisiopatologia do AEH está relacionada à uma ação ampla e intensa da bradicinina (BK) a qual aumenta a permeabilidade vascular via receptor do tipo BKR2, resultando no quadro de edema subcutâneo e mucoso (ZEERLEDER; LEVI, 2016). Fundamentalmente, as anormalidades do AEH estão atreladas a deficiência do inibidor funcional de C1 (C1-INH-HAE e -AAE), o qual é responsável por regular múltiplas proteases envolvidas no complemento, sistema de contato, coagulação e vias fibrinolíticas (BUSSE; CHRISTIANSEN, 2020).

O comprometimento de C1 pode ocorrer por inibição enzimática (tipo I) ou por mutação (tipo II) (KRACK; BERNSTEIN; RUDDY, 2021). O tipo 1 apresenta uma maior prevalência quando comparado ao tipo 2 (80% versus 15% respectivamente) (GHAZI; GRANT, 2013). A prevalência do tipo 1 sob o tipo 2 foi também observada em um estudo com crianças dinamarquesas, em que apenas 13% das crianças tinham a alteração do tipo 2 (AABOM *et al.*, 2017).

Os edemas podem ocorrer em diferentes topografias corporais, tais como via aérea superior, face, abdômen e extremidades (ZEERLEDER; LEVI, 2016). Dentre as principais alterações ocorrida na população pediátrica, destacam-se: extremidades (73,5%), trato gastrointestinal (57%) e face (50%) (ARAÚJO-SIMOES *et al.*, 2021).

Além da potencialidade crítica da doença, o AEH é também responsável por comprometer de forma significativa a qualidade de vida das crianças acometida. O comprometimento da qualidade de vida está diretamente relacionado com a idade do início dos sintomas e o local das lesões (OCAK *et al.*, 2021).

Um diagnóstico diferencial ao AHE é o edema histamínico, o que é descrito como um fator de atraso diagnóstico. Reforçando a importância da comunidade médica, especialmente dos pediatras em conhecer de forma mais aprofundada as particularidades dessa doença potencialmente fatal (KRACK; BERNSTEIN; RUDDY, 2021).

A análise clínica e laboratorial do AEH neste estudo se pautou nas diretrizes da Associação Brasileira de Alergologia e Imunologia.

O Quadro 1 apresenta de forma geral, os critérios diagnósticos utilizados nessa doença:

Quadro 1 - Critérios diagnósticos do AEH com deficiência de C1-INH

I – Critérios clínicos primários

- a) angioedema subcutâneo não inflamatório com duração superior a 12 horas;
- b) dor abdominal de etiologia orgânica com duração superior a seis horas;
- c) edema de laringe.

II – Critérios Clínicos secundários

- a) histórico familiar de angioedema hereditário.

III – Critérios bioquímicos

- a) deficiência quantitativa de C1-INH (<50% em duas amostras distintas);
- b) deficiência funcional de C1-INH (<50% em duas amostras distintas);
- c) mutação no gene codificador do C1-INH (SERPING 1).

Fonte: da autora (2022).

O AEH hereditário requer uma observação personalizada e pontual. Vários fatores poderiam de certa forma corroborar com essas questões, por exemplo, difundir entre os pares as experiências adquiridas e vividas com os pacientes, em especial as crianças, que sofrem desta comorbidade. Neste sentido, caberá ao presente estudo, apresentar a comunidade de pediatras, experiências e informações científicas vinculadas ao processo diagnóstico e terapêutico do angioedema hereditário.

Assim, considerando a revisão teórica já apresentada, esse projeto se pautou na seguinte pergunta de pesquisa: Quais são os aspectos clínicos e terapêuticos atuais relacionado ao angioedema hereditário na faixa pediátrica?

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Descrever aspectos epidemiológicos, clínicos diagnósticos e terapêuticos do angioedema hereditário infantil.

2.2 Objetivos específicos

Apresentar um caso clínico de uma criança com diagnóstico de angioedema hereditário;

Realizar revisão a respeito dos aspectos epidemiológicos, clínico-diagnóstico e terapêuticos do angioedema hereditário em crianças

3. METODOLOGIA

Caso clínico (*case report*).

3.1 Período da pesquisa

O estudo foi desenvolvido entre março de 2020 a maio de 2022.

3.2 População do estudo

O caso clínico foi realizado com a lactente, com sintomas de AEH aos 18 meses de idade.

3.3 Critérios de inclusão para o caso clínico

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; Termo de anuência; Dados sociodemográficos; Dados clínicos (anamnese contendo queixa principal e duração/motivo da consulta, histórico da moléstia atual, antecedentes pessoais, hábitos de vida, antecedentes familiares e condições socioeconômicas e culturais; métodos diagnósticos, terapêutica e evolução clínica até o momento da captação dos dados) (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2017; PUCCINI; HILÁRIO, 2008).

3.4 Critérios de exclusão para o caso clínico

Ausência de informações clínicas pertinentes ao diagnóstico do angioedema hereditário conforme diretriz de referência deste estudo.

3.5 Coleta de dados do caso clínico

Estudos originais e “*guidelines*”/diretrizes” a respeito dos seguintes temas: epidemiologia, sinais e sintomas, critérios diagnósticos e terapêutica do angioedema hereditário pediátrico com idioma inglês e português; Artigos com resumos completos; Artigos identificados na base de dados de interesse deste

projeto; Artigos utilizados como referência nas diretrizes a respeito da doença (quando originais).

O número e o teor dos artigos escolhidos foram estabelecidos por conveniência, relevância e importância do estudo, conforme julgamento do autor, especialista no tema em questão.

No intuito de se reduzir o viés da qualidade científica das informações descritas, os artigos originais foram selecionados por pares.

A base de dados utilizada foi a Medline/Pubmed. Ainda que este estudo não se trate de revisão sistemática ou integrativa, para a estratégia de busca, os acrônimos PICO e PECO foram aproveitados, sendo: P: crianças entre 2-12 anos (conforme o descritor MESH), E: Angioedema Hereditário, C: Controles, E: nesse tópico alocam-se os objetivos da revisão a partir dos temas de interesse, conforme mencionado anteriormente (epidemiologia, clínica e diagnóstico). O I do PICO se refere neste caso, às modalidades terapêuticas empregadas nesta morbidade (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007).

O buscador do Google foi utilizado para a identificação dos “*guidelines*” quando necessário. Uma estratégia de busca foi elaborada a partir do *Medical Subject Headings* (MESH). A seleção dos estudos foi realizada através da estratégia de busca elaborada via MESH. Operadores booleanos foram aplicados para ampliar a sensibilidade da busca (Quadro 2). Foi também utilizada estratégia não (MESH) conforme (quadro 3).

Quadro 2 - Estratégia de busca baseada no MESH (continua)

1. (((("Child, Preschool"[Mesh]) AND "Child"[Mesh]) AND "Hereditary Angioedema Types I and II"[Mesh]) AND "Angioedemas, Hereditary"[Mesh]) AND "Epidemiology"[Mesh]
2. (((("Child, Preschool"[Mesh]) AND "Child"[Mesh]) AND "Hereditary Angioedema Types I and II"[Mesh]) AND "Angioedemas, Hereditary"[Mesh]) ANDAND ("Signs and Symptoms"[Mesh] OR "Pathological Conditions, Signs and Symptoms"[Mesh])

Quadro 2 - Estratégia de busca baseada no MESH (conclusão)

3. ((((((("Child, Preschool"[Mesh]) AND "Child"[Mesh]) AND "Hereditary Angioedema Types I and II"[Mesh]) AND "Angioedemas, Hereditary"[Mesh]) AND ("Diagnosis"[Mesh] OR "diagnosis" [Subheading]))
4. (((((((("Child, Preschool"[Mesh]) AND "Child"[Mesh]) AND "Hereditary Angioedema Types I and II"[Mesh]) AND "Angioedemas, Hereditary"[Mesh]) AND AND ("Therapeutics"[Mesh] OR "therapy" [Subheading]))

Fonte: da autora (2022).

Quadro 3 – Descritores não baseados no MESH

1. Children* AND Hereditary Angioedema* AND Epidemiology*
2. Hereditary Angioedema* AND Epidemiology*
3. Hereditary Angioedema* AND Prevalence*
4. Child OR Children AND Hereditary Angioedema* AND Signs and Symptoms*
Hereditary Angioedema* AND Signs AND Diagnosis*
5. Child AND Angioedema Hereditary AND Treatment

Fonte: da autora (2022).

4. REFERÊNCIAS

AABOM, A. A. *et al.* Clinical characteristics and real-life diagnostic approaches in all Danish children with hereditary angioedema. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, London, v. 12, n. 1, p. 1-10, Mar. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28302171/>. Acesso em: 19 abr. 2022.

ARAÚJO-SIMOES, J. *et al.* The challenges in the follow-up and treatment of brazilian children with hereditary angioedema. **International Archives of Allergy and Applied Immunology**, New York, v. 182, n. 7, p. 585-591, Jan. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33508850/>. Acesso em: 19 mar. 2022.

AYGOREN-PURSUN, E.; MARGEL, M.; MAETZEL, A. *et al.* Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 13, n. 1, p. 73, May. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5935942/>. Acesso em: 20 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **O que são doenças raras**. Brasília, DF, 2020. *Homepage*. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/doencas-raras-1>. Acesso em: 19 mar. 2022.

BUSSE, P. J.; CHRISTIANSEN, S. C. Hereditary angioedema. **The New England Journal of Medicine**, London, v. 382, n. 12, p. 1136-1148, Mar. 2020. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1808012>. Acesso em: 19 mar. 2022.

CAMPOS, R. A.; SERPA, F. S.; MANSOUR, E.; ALONSO, M. L. O.; ARRUDA, L. K.; AUN, M. V. *et al.* Diretrizes brasileiras do angioedema hereditário 2022 – Parte 1: definição, classificação e diagnóstico. *Arq Asma AlergImunol.* 2022;6:151-69. <http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20220019>. Acesso em: 16 mar. 2022.

CICARDI, M.; AGOSTONI, A. Hereditary angioedema. **The New England Journal of Medicine**, London, v. 334, n. 25, p. 1666-1667, June 1996. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199606203342510>. Acesso em: 19 mar. 2022.

GHAZI, A.; GRANT, J. A. Hereditary angioedema: epidemiology, management, and role of icatibant. **Biologics**, Auckland, v. 7, p. 103-113, May 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23662043/>. Acesso em: 19 mar. 2022.

KRACK, A.; BERNSTEIN, J. A.; RUDDY, R. M. Recognition, evaluation, and management of pediatric hereditary angioedema. **Pediatric Emergency Care**, Hagerstown, v. 37, n. 4, p. 218-223, Apr. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33780405/>. Acesso em: 16 abr. 2022.

OCAK, M. *et al.* Health-related quality of life in children with hereditary angioedema compared with patients with histaminergic angioedema. **Allergy and**

Asthma Proceedings, Providence, v. 42, n. 4, p. 325-332, July 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34187624/>. Acesso em: 19 mar. 2022.

OSLER, W. Landmark publication from The American Journal of the Medical Sciences: hereditary angio-neurotic oedema. 1888. **The American Journal of the Medical Sciences**, Philadelphia, v. 339, n. 2, p. 175-178, Feb. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20145434/>. Acesso em: 19 mar. 2022.

QUINCKE, H. Concerning the acute localized edema of the skin. **Monatsh Prakt Dermatoly**, German, v. 1, p.129-131, 1882.

RESHEF, A.; KIDON, M.; LEIBOVICH, I. The story of angioedema: from Quincke to bradykinin. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, Totowa, v. 51, n. 2, p. 121-129, Oct. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27287037/>. Acesso em: 18 abr. 2022.

ZEERLEDER, S.; LEVI, M. Hereditary and acquired C1-inhibitor-dependent angioedema: from pathophysiology to treatment. **Annals of Medicine**, London, v. 48, n. 4, p. 256-267, Mar. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27018196/>. Acesso em: 19 mar. 2022.

5. ARTIGO CIENTÍFICO

HEREDITARY ANGIOEDEMA: FROM EARLY MANIFESTATION TO DIAGNOSIS AND TREATMENT – CASE REPORT

ABSTRACT

Objective:

The objective of this study is to present a case report of a child diagnosed with hereditary angioedema, aiming to contribute with knowledge that will help in the diagnosis and early treatment.

Case description:

A child who at 18 months of age started to present recurrent and refractory face edema. After numerous medical consultations and evaluations, hereditary angioedema was diagnosed, according to the current guidelines of the Brazilian Association of Immunology and Allergology, in 2019. After genetic examination of the *SERPING1* gene, in 2022, it was confirmed that it is indeed a type one hereditary angioedema.

Comments:

Although the symptoms are in an infant, in the patient of this study, the clinical findings presented are in line with the current guidelines of the Brazilian Association of Immunology and Allergology, a fact that encourages laboratory screening for hereditary angioedema.

Keywords:

Child; Hereditary angioedema; C1 esterase inhibitor; *SERPING1* gene; Diagnosis; Treatment

ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO: DA MANIFESTAÇÃO PRECOCE AO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO – RELATO DE CASO

RESUMO

Objetivo:

O objetivo deste estudo é apresentar o relato de caso de uma criança com diagnóstico de angioedema hereditário, visando contribuir com conhecimentos que auxiliarão no diagnóstico e tratamento precoce.

Descrição do Caso:

Criança que aos 18 meses de idade começou apresentar de forma recorrente e refratária de edema de face e dor abdominal. Após inúmeros atendimentos e avaliações médicas, foi diagnosticada angioedema hereditário tipo 1, complementado ao exame genético do gene *SERPING1*, o qual observou-se a variante patogênica no Exon 8 - c.1475t>a p.Met492Lys- em heterozigose.

Comentários:

Apesar dos sintomas serem em uma lactente, na paciente deste estudo, os achados clínicos apresentados vão ao encontro com as diretrizes atuais da Associação Brasileira de Imunologia e Alergologia, fato que encoraja a realização do rastreamento laboratorial do angioedema hereditário.

Palavras-chave:

Criança; Angioedema hereditário; Inibidor de C1 esterase; Gene *SERPING1*, Diagnóstico; Tratamento.

INTRODUCTION

Hereditary angioedema (HAE) is an autosomal dominant genetic disorder, with immunological implications. It is considered a rare disease, characterized by subcutaneous and mucosal edema.^{1,2} These edemas can occur in different body topographies, such as the upper airway, face, abdomen, and extremities.³

Its pathophysiology is related to a broad and intense action of bradykinin (BK) which increases vascular permeability via the BKR2-type receptor, resulting in subcutaneous and mucosal edema.³ Fundamentally, HAE abnormalities are linked to functional C1 inhibitor deficiency (C1-INH-HAE e -AAE), which is responsible for regulating multiple proteases involved in complement, contact system, coagulation and fibrinolytic pathways.² The C1 impairment may occur by enzymatic inhibition (type one) or by mutation (type two).⁴ The type one presents a higher prevalence when compared to type two (80% versus 15% respectively).¹

Besides the critical potentiality of the disease, the HAE is also responsible for significantly compromising the quality of life of affected children.⁵ Among the challenges of HAE are realization of early diagnosis and treatment. In this sense, the objective of this study is to present a case report of a child diagnosed with hereditary angioedema. This study was prepared based on the report of mother, anamnesis and analysis of the data contained in the medical records and exam reports, which were accessed after the mother (guardian) formal acceptance, via signature of the Free and Informed Consent Term and assent and child science. The *CARE case report* recommendations via *checklist* were used in the construction of this case.⁶

The guidelines of the Brazilian Association of Allergology and Immunology were adopted regarding the diagnostic definition of HAE. The diagnostic criteria include: non-inflammatory subcutaneous angioedema during more than 12 hours, abdominal pain of organic etiology during more than six hours, laryngeal edema, family history of hereditary angioedema, quantitative C1-INH deficiency, functional C1 deficiency-NH and mutation in the gene encoding C1-INH (SERPING 1).^{7,8}

CASE REPORT

It is a female infant, natural from state of Mato Grosso, Brazil. Born at term at 39 weeks, with normal birth and 3240g weight, firstborn child of non-consanguineous parents, with no known antecedents and no symptoms of HAE.

According to report of the mother, the child was born healthy and at 18 months of age, the first manifestation of HAE occurred. The same reported that the girl was in the day care center, when the tutors observed edema in the face. Subsequently, she was taken to the emergency department, being diagnosed with an allergic reaction, although she was apparently not exposed to any new or known risk factors. On that day, the intramuscular antiallergic, promethazine hydrochloride was prescribed, with complete improvement after two days. However, after this first episode, the symptoms of facial angioedema recurred, on average, six to eight times a year.

There were 8 visits to the emergency room, in which the prescription of antiallergic drugs like promethazine hydrochloride (intramuscular) and hydroxyzine (orally), prednisolone a corticosteroid (intravenous and oral) and sometimes adrenaline (0,01mg/kg intramuscular), was routine, considering that the diagnostic hypothesis was allergy to dyes. The relief of edema on the face occurred around three to five days after its start.

Due to the recurrence of the crises, the patient was seen by diverse specialists (general practitioners, pediatricians, dermatologists and rheumatologists), without an assertive diagnosis of the etiology. An investigation was realized for autoimmunity, however, without changes capable of justifying the condition.

Four years after the first manifestation of the facial edema, the child was seen again at the Emergency Care Unit (UPA) of municipality, however, on this occasion the child was presenting: significant swelling of the lips and face on the right. In addition, there was a picture of diffuse and intense abdominal pain (simulating an acute abdomen), without fever, diarrhea or vomiting.

Physical examination revealed regular general condition, eupneic in room air, normohydrated mucous membranes, painful facies, disfiguring swelling of the lips and right hemiface, absence of erythematous lesions on the face and body. Oxygen saturation of 97% in air ambient, temperature 36°C, respiratory rate of 40 breaths per minute and heart rate of 88 beats per

minute. Oroscopy showed swelling of the right tonsil. In the gastrointestinal tract: abdomen distended, painful and with defense to palpation. RHA present. Nothing noteworthy was observed in the other systems.

Also, on that occasion, blood count, C-reactive protein, ultrasound of the total abdomen was requested and the patient (0,01 mg/kg) was medicated with intravenous hydrocortisone a corticosteroid (1mg/kg), an intramuscular promethazine (0,5 mg/kg) and intramuscular adrenaline (0,01mg/kg). Despite the therapy, there was no improvement in the condition, and this fact caught the attention of the on-call doctor, who contacted (via phone) an allergist and immunologist. The doctor, when she became knowledge of the case, raised the diagnostic hypothesis of hereditary angioedema and then recommended 10ml/kg plasma transfusion. After the transfusion, an improvement in the clinical condition was observed and the patient was released with an action plan, in case of new crises and referral to an immunologist, with the request of the tests: C4 complement and qualitative and quantitative C1 esterase inhibitor, which were realized in two scenarios: with crisis and without crisis.

During the evaluation by the immunologist, laboratory tests outside the crisis resulted in: C4 2mg/dL (VR 12-36 mg/dL); quantitative C1 esterase inhibitor 5.1 mg/dL (VR 21.0-39.0 mg/dL). Repeated examinations during the crisis showed the following results: C4 8 mg/dL (VR 19-52 mg/dL); quantitative/antigenic C1 esterase inhibitor 7.4 mg/dL (VR 21.0-39.0 mg/dL).

Given the clinical information and laboratory test results, the diagnosis was made for HAE type one. As it was the first case in the family, genetic testing of the *SERPINC 1* gene was chosen, and the result showed the pathogenic variant in the exon 8 c.1475T>A (p.Met492Lys) in heterozygosity.

The minor continues to be monitored regularly and to use an intravenous C1 esterase inhibitor derived from human plasma Berinert® at a dose of 20 ml/kg, in acute attacks of facial and abdominal angioedema.

The last reported acute attack of HAE occurred in September 2022. The patient presented severe abdominal pain accompanied by angioedema of the face and trunk. On this occasion, with the medication Berinert® in hand, provided via judicialization, for acute attacks of HAE the patient can

benefit from the replacement of the deficient activity of the C1 esterase inhibitor, intravenously, with relief of symptoms in the first hours after the drug administration treatment.

DISCUSSION

HAE fits the criteria of a rare disease. Information regarding the epidemiology of HAE is fragile, especially in children. The probability of a child inheriting HAE is around 50%, however, 25% of those diagnosed with this disorder have no family history.⁴

The parents of the patient in question did not present a history of HAE. However, studies have shown that maternal inheritance is present in 55% of patients and paternal inheritance in 45%.⁹ In Sweden, it was also observed that 56% and 44% of children evaluated had a positive maternal and paternal history.¹⁰

Although the patient in this case was female, a Brazilian study, when evaluating 95 children diagnosed with HAE, observed that 51 were male and 44 were female (46%).⁹ However, in corroboration with this epidemiological finding, an American study that evaluated the profile and clinical-therapeutic evolution of 1,429 people observed that the proportion of HAE in children was 10%, with a means age of 12.3 years, with 84% female.¹¹

The first study in Latin America, when describing the sociodemographic and clinical profile of children diagnosed with HAE, observed an average age of seven years among those evaluated; around 53.6% of the sample was male and 46% were female. The authors emphasized that educational actions should be implemented with the objective of reduce the late diagnosis of the disease.⁹ In a European study also with children, the mean age of disease onset was four years.¹²

The low age of the patient regarding the beginning of the symptom draws attention. Only 7% of patients present signs and symptoms in the first year of live.¹³ Three Brazilian studies reported different periods of symptom onset, ranging from three and a half years, six and a half years to 11.5 years.^{14,15} Other international publications have ages ranging from 11.2 to 14 years old.¹⁶ Forty-eight percent of HAE patients started their clinical condition in the first decade of life.

At the beginning, it was reported that the first local affected was the face. The most affected topographies in children are: hands (74%), feet (59%), gastrointestinal tract (58%), face (50%), lips

(43%) and eyes (24%).⁹ Among the principal changes that occurred in the pediatric population, the following stand out: extremities (73,5%), gastrointestinal tract (57%) and face (50%).⁹ Abdominal disorders such as pain, diarrhea and vomiting are also reported in other study.¹⁰

The information above is in line with the clinical findings presented by the school. An important information found in the preliminary results of the global registry of hereditary angioedema is that the frequency of symptoms of the disease in children, when compared with adults, appears to be lower.¹⁷ This information needs to be more investigated via research, although, would this be a justification behind the diagnostic difficulty of HAE? When should the physician consider HAE as a diagnostic possibility?

According to the Brazilian guideline for 2022, the examiner must pay attention to the following events: subcutaneous (non-inflammatory) angioedema for more than 12 hours, abdominal pain of undefined organic etiology for more than six hours and laryngeal edema. This triad is quite pertinent in HAE.^{8,9}

A Danish study, when presenting the diagnostic course of HAE in children, described that, of the 22 children with angioedema, ten(45%) were diagnosed because of clinical symptoms, and of these, three had no family history.¹² Morbidity screening can occur through serum C4 dosage. The justification is that in the face of a quantitative deficiency or dysfunction of C1-INH, the “stabilization of the C1 complex is low”, which represents only partial activation. In this case, C4, which is its preferred substrate, will be depleted.^{7,8}

The initial diagnosis of the patient in this study, based on clinical complaints, was based on the quantitative analysis of the C4 complement. The laboratory recommendation involves the following steps: measuring C4 (complement protein). It is expected that C4, even outside of crises, will be reduced. If it is normal, you should repeat it during a future crisis. With C4 decreased, the next step is the quantitative (blood) dosage of C1 inhibitor in the blood. When this parameter is low, the HAE type one diagnosis is defined. However, if the quantitative dosage of this inhibitor is normal or even increased, the next step is to define the functionality of the C1 inhibitor. When this functionality is reduced, the diagnosis of HAE type two (functional C1 inhibitor deficiency) is defined.^{7,8}

The patient in this study presented after screening, a HAE type one diagnosis. The prevalence of type one over type two was also observed in a study with Danish children in which only 13% of children had type two alteration.¹²

According to pediatric consensus information, there is no obligation to perform genetic testing for diagnostic confirmation of C1-INH-HAE (C1 esterase inhibitor) unless a differential diagnosis in newborns or infants is necessary.¹⁸

The therapeutic approach in the pediatric population follows the same recommendation as in adults, however, few clinical trials target the pediatric age group, especially in children under 12 years of age.^{7,8} Prophylactic treatment is based on the following drugs: antifibrinolytic agents, plasmin inhibitors, C1 inhibitor concentrate (C1-INH) and kallikrein inhibitors.

REFERENCES

1. Ghasi A, Grant JA. Hereditary angioedema: epidemiology, management, and role of icatibant. *Biologics*. 2013;7:103-13. <https://doi.org/10.2147/btt.s27566>
2. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary angioedema. *New Engl J Med*. 2020;382:1136-48. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1808012>
3. Zeerleder S, Levi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor-dependent angioedema: from pathophysiology to treatment. *Ann Med*. 2016;48:256-67. <https://doi.org/10.3109/07853890.2016.1162909>
4. Krack A, Bernstein JA, Ruddy RM. Recognition, evaluation, and management of pediatric hereditary angioedema. *PediatrEmerg Care*. 2021;37:218-23. <https://doi.org/10.1097/pec.0000000000002402>
5. Ocak M, Nain E, Akarsu A, Sahiner UM, Sekerel BE, Soyer O. Health-related quality of life in children with hereditary angioedema compared with patients with histaminergic angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2021;42:325-32. <https://doi.org/10.2500/aap.2021.42.210019>

6. Care Case Report Guidelines [homepage on Internet]. What are the care guidelines [cited 2022 Apr 5]. Available from: <https://www.care-statement.org>[cited 2022 Mai 20].
7. Campos 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 AlergImunol.* 2022;6:151-69. <http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20220019>
8. 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 AlergImunol.* 2022;6:171-96. <http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20220020>
9. Araújo-Simoes J, Boanova AGP, Constantino-Silva RN, Fragnan NTML, Pinto JA, Minafra FG, et al. The challenges in the follow-up and treatment of brazilian children with hereditary angioedema. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182:585-91. <https://doi.org/10.1159/000512944>
10. Nygren A, Nordenfelt P, Lindfors A, Mallbris L, Björkander J, Wahlgren CF. Swedish children with hereditary angioedema report good overall health and quality of life despite symptoms. *Acta Paediatr.* 2016;105:529-34. <https://doi.org/10.1111/apa.13345>
11. Tachdjuan R, Johnson K, Casso D, Oliveira S, Devercelli G, Jain G, et al. Real-world cohort study of adult and pediatric patients treated for hereditary angioedema in the United States. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41:172-82. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.2000011>
12. Aabom AA Andersen KE, Fagerberg C, Fisker N, Jakobsen MA, Bygum A. Clinical characteristics and real-life diagnostic approaches in all Danish children with hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12:55. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0604-6>
13. Bork K, Ressel N. Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. *TransfusApherSci.* 2003;29:235-8. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2003.08.007>
14. Alonso MLO, Valle SOR, Tórtora RP, Grumach AS, França A, Ribeiro MG. Hereditary angioedema: a prospective study of a Brazilian single-center cohort. *Int J Dermatol.* 2020;59:341-4. <https://doi.org/10.1111/ijd.14676>
15. Grumach AS, Valle SOR, Toledo E, Vasconcelos DM, Villela MMS, Mansour E, et al. Hereditary angioedema: first report of the Brazilian registry and challenges. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:338-44. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04670.x>

16. Gómez-Traseira C, Pérez-Fernández E, López-Serrano MC, García-Ara MC, Pedrosa M, López-Trascasa M, et al. Clinical pattern and acute and long-term management of hereditary angioedema due to C1-esterase inhibitor deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25:358-64.
17. Cancian M, Perego F, Senter R, Arcolo F, De Pasquale T, Zoli A, et al. Pediatric angioedema: essential features and preliminary results from the hereditary angioedema global registry in Italy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31:22-4. <https://doi.org/10.1111/pai.13170>
18. Farkas H, Reshel A, Aberer W, Caballero T, McCarthy L, Hao J, et al. Treatment effect and safety of icatibant in pediatric patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:1671-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.04.010>

6. APÊNDICES



Aprovado na
CONEP em
04/08/2000

ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Título: ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO: DA MANIFESTAÇÃO INICIAL AO DIAGNÓSTICO – Relato de caso

Pesquisadora responsável: Luciane Martignoni - (54) 98172 2020

Pesquisador colaborador: Claudicéia Risso Pascotto - (46) 3520 0816

Eu, _____ através deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, autorizo a publicação do **relato do caso de Angioedema hereditário: da manifestação precoce ao diagnóstico e tratamento**, de minha filha após ter sido informada que para a redação do artigo científico, na forma de relato de caso, foram coletadas as informações sobre todos os procedimentos realizados durante o atendimento. Para isso foram utilizados os dados e informações coletados durante as consultas (anamnese da paciente), realizadas com a Dra. Luciane Martignoni e dos exames laboratoriais. Foram utilizados também informações de exames e dos laudos fornecidos pela mãe, que foram realizados por outros médicos em atendimentos anteriores. Na anamnese realizada pela Dra. Luciane, a mãe fez o relato detalhado desde a manifestação do primeiro edema, as crises, tratamentos, ou seja, todas as intercorrências envolvendo a doença. Foi perguntado também se tem algum membro da família com manifestações clínicas semelhantes.

As pesquisadoras garantiram que minha identidade e de minha filha não serão divulgadas e nossa privacidade será garantida, pois nossas informações serão tratadas de maneira sigilosa, sendo utilizadas apenas para este relato de caso, que será publicado em uma revista científica e fará parte de uma dissertação de mestrado. Estou ciente que, caso minha identidade e privacidade não sejam mantidas e meus dados ou de minha filha sejam expostos, em qualquer etapa da pesquisa, nos causando algum transtorno, dano ou constrangimento

teremos assistência imediata, integral e gratuita, pelo tempo que for necessário e ainda poderei buscar indenização, caso necessário.

Declaro que não houve nenhuma forma de pagamento financeiro para que o material para redação do artigo científico fosse fornecido e autorizado.

Tenho conhecimento que o diagnóstico tardio de angioedema hereditário, pode comprometer a qualidade de vida das crianças acometidas. A publicação deste relato de caso é importante para que outros profissionais da saúde tenham acesso a essas informações, contribuindo assim para que diagnósticos e tratamentos sejam realizados ao mais precoce possível e com isso beneficiar outras crianças e suas famílias.

Estou ciente que no caso de dúvidas ou da necessidade de maiores esclarecimentos, posso contatar os pesquisadores pelos telefones mencionados acima ou o Comitê de Ética pelo número (45) 3220-3272.

Este documento é assinado em duas vias, sendo uma delas entregue à única responsável pelo fornecimento dos dados, que deverá guardá-la e a outro arquivada pelos pesquisadores.

(responsável legal)

Francisco Beltrão, PR, _____ de _____ de _____.

Eu, Luciane Martignoni, declaro que forneci todas as informações do projeto aos responsáveis pela paciente.

Luciane Martignoni



Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP



Aprovado na
CONEP em
04/08/2000

ANEXO II

TERMO DE ASSENTIMENTO – TA

Título: ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO: DA MANIFESTAÇÃO INICIAL AO DIAGNÓSTICO – Relato de caso

Pesquisadora responsável: Luciane Martignoni - (54) 98172 2020

Pesquisador colaborador: Claudicéia Risso Pascotto - (46) 3520 0816

Eu, _____ filha de _____

_____, através deste Termo de Assentimento autorizo a publicação do **relato do caso de Angioedema hereditário: da manifestação precoce ao diagnóstico e tratamento**, após ter sido informados que para a escrever o relato do caso, foram coletadas as informações sobre todos os procedimentos realizados durante os atendimentos médicos, desde a manifestação do primeiro edema, quando eu tinha 18 meses de idade até a última consulta com a médica Dra. Luciane Martignoni. Nas consultas minha mãe contou para a médica como apareceu o primeiro edema e como foi o tratamento desde o começo, contou como eu ficava, cada vez que tinha uma crise, e como era cada o tratamento, levou os exames que fiz nas outras consultas, antes de me consultar com a Dra. Luciane. Ela pediu outros exames para confirmar que eu tenho Angioedema Hereditário.

As pesquisadoras afirmaram que minha identidade não será divulgada, garantindo minha privacidade, e as informações serão tratadas de maneira sigilosa, sendo utilizadas apenas para este relato de caso, que será publicado em uma revista científica e fará parte de uma dissertação de mestrado. Informaram também que, caso minha identidade e privacidade não sejam mantidas e meus dados sejam expostos, causando algum dano ou constrangimento terei assistência imediata, integral e gratuita, pelo tempo que for necessário e ainda poderei buscar indenização, caso necessário.

Declaro que não houve nenhuma forma de pagamento financeiro para que o material para redação do artigo científico fosse fornecido e autorizado.

Fui informada que o relato do meu caso só será publicado se meu responsável legal (mãe) autorizar mediante a assinatura de um Termo de Consentimento. Se ele não autorizar este Termo de Assentimento não terá validade e o relato do caso não será publicado e não fará parte da dissertação de mestrado da Dra. Luciane Martignoni.

No caso de dúvidas ou da necessidade de maiores esclarecimentos, posso contatar os pesquisadores pelos telefones mencionados acima ou o Comitê de Ética pelo número (45) 3220-3272.

Este documento é assinado em duas vias, uma delas entregue aos responsáveis pelo fornecimento dos dados, que deverá guardá-la e a outro arquivada pelos pesquisadores.

Declaro estar ciente do exposto e **autorizo a publicação do relato do meu caso sobre Angioedema Hereditário.**

assinatura

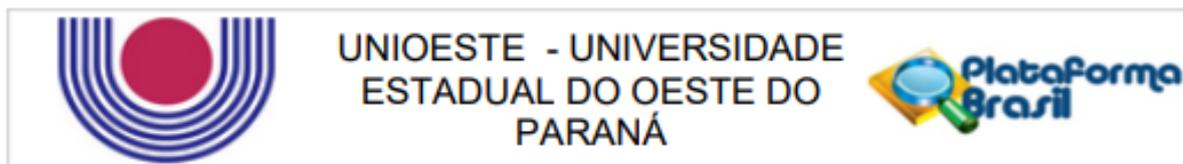
Francisco Beltrão, PR, _____ de _____ de _____.

Eu, Luciane Martignoni, declaro que forneci todas as informações do projeto aos responsáveis pela paciente.

Luciane Martignoni

7. ANEXOS

ANEXO A – Parecer Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO: DA MANIFESTAÇÃO PRECOCE AO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO- RELATO DE CASO

Pesquisador: LUCIANE MARTIGNONI

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 62686022.7.0000.0107

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.670.295

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de mestrado que apresenta o relato de caso de uma paciente de 10 anos de idade, que, aos 18 meses de vida, começou a apresentar de forma recorrente e refratária um edema em sua face. Após inúmeras crises, atendimentos e avaliações médicas de diversas especialidades, aos 6 anos de idade, foi diagnosticada com angioedema hereditário, mas a confirmação definitiva ocorreu em 2022 após exames mais fidedignos.

O relato está apresentado em forma de artigo, com introdução, objetivos, detalhamento metodológico do caso e discussão dos achados durante o processo diagnóstico da criança. O cronograma de atividades incluindo a publicação dos achados está em conformidade.

Apresenta relevância científica, na medida em que as pesquisadoras consideram a precocidade de manifestação desta doença, justificando sua investigação e divulgação da análise.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Apresentar o relato de caso de uma criança com manifestação precoce de angioedema hereditário;

Objetivo Secundário:

- Contribuir com conhecimentos que auxiliarão no diagnóstico e tratamento precoce da doença.

Endereço: RUA UNIVERSITARIA 2069

Bairro: UNIVERSITARIO

CEP: 85.819-110

UF: PR

Município: CASCAVEL

Telefone: (45)3220-3092

E-mail: cep.prppg@unioeste.br



Continuação do Parecer: 5.670.295

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Em conformidade.

Riscos:

Por se tratar de um relato de caso, pode ocorrer quebra do sigilo, podendo trazer danos psicológicos, materiais e moral a paciente ou à terceiros. Porém, todos os cuidados serão tomados para que a identidade da paciente não seja revelada.

Benefícios:

O relato de caso de uma doença rara e o diagnóstico tardio de angioedema hereditário, pode comprometer a qualidade de vida das crianças acometidas. A publicação deste relato de caso é importante para que outros profissionais da saúde tenham acesso a essas informações, contribuindo assim para que diagnósticos e tratamentos sejam realizados ao mais precoce possível e com isso beneficiar outras crianças e suas famílias.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo observacional do tipo descritivo, na forma de relato de caso. Para a realização do estudo foram analisadas as informações clínicas, os resultados dos exames laboratoriais e os dados registrados na ficha da paciente (informações relatadas pela mãe durante anamneses) e histórico clínico. A paciente é uma menina que atualmente tem 10 anos de idade e segue em acompanhamento médico por ter sido diagnosticada com angioedema hereditário.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em conformidade:

Anexo I – Formulário de pesquisa – anexado

Anexo II - Termo de Ciência do Responsável pelo Campo de Estudo - anexado

Anexo III - Declaração de uso de banco de dados - anexado

Folha de Rosto - anexada

Artigo - anexado

Instrumento de coleta de dados - anexado

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) - anexado e assinado pela mãe da paciente

Termo de Assentimento (TA) - anexado e assinado pela paciente

Endereço: RUA UNIVERSITARIA 2069

Bairro: UNIVERSITARIO

CEP: 85.819-110

UF: PR

Município: CASCAVEL

Telefone: (45)3220-3092

E-mail: cep.prppg@unioeste.br



Continuação do Parecer: 5.670.295

Recomendações:

Apresentar o relatório final ao CEP após a publicação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Apresentar o Relatório Final na Plataforma Brasil até 30 dias após o encerramento desta pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2006726.pdf	26/08/2022 13:54:45		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ARTIGO_AEH.pdf	26/08/2022 13:53:02	Claudiceia Pascotto	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto_assinada.pdf	26/08/2022 13:51:39	Claudiceia Pascotto	Aceito
Outros	Roteiro.pdf	25/08/2022 17:35:29	Claudiceia Pascotto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Mae.pdf	25/08/2022 17:34:18	Claudiceia Pascotto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Assentimento.pdf	25/08/2022 17:34:03	Claudiceia Pascotto	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Anexo_III.pdf	25/08/2022 16:58:56	Claudiceia Pascotto	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Anexo_II.pdf	25/08/2022 16:58:43	Claudiceia Pascotto	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Anexo_I.pdf	25/08/2022 16:58:31	Claudiceia Pascotto	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	25/08/2022 16:58:19	Claudiceia Pascotto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: RUA UNIVERSITARIA 2069

Bairro: UNIVERSITARIO

UF: PR

Município: CASCAVEL

CEP: 85.819-110

Telefone: (45)3220-3092

E-mail: cep.prppg@unioeste.br



UNIOESTE - UNIVERSIDADE
ESTADUAL DO OESTE DO
PARANÁ



Continuação do Parecer: 5.670.295

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CASCADEL, 28 de Setembro de 2022

Assinado por:
Dartel Ferrari de Lima
(Coordenador(a))

Endereço: RUA UNIVERSITARIA 2069

Bairro: UNIVERSITARIO

UF: PR

Telefone: (45)3220-3092

CEP: 85.819-110

Município: CASCADEL

E-mail: cep.prrpg@unioeste.br

ANEXO B – Normas da Revista e Comprovante de confirmação de submissão de artigo

Revista Paulista de Pediatria



HEREDITARY ANGIOEDEMA: FROM EARLY MANIFESTATION TO DIAGNOSIS AND TREATMENT – CASE REPORT

Journal:	<i>Revista Paulista de Pediatria</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Case Report
Keywords - Please find additional keywords from the following lists: http://decs.bvs.br/ and http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh .:	Child, Hereditary angioedema, SERPING1 gene, C1 esterase inhibitor

SCHOLARONE™
Manuscripts

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

ESCOPO E POLÍTICA

MISSÃO E POLÍTICA EDITORIAL

A **RPPed** é uma publicação anual da Sociedade de Pediatria de São Paulo (SPSP). Desde 1982, destina-se à publicação de artigos originais, de revisão e relatos de casos clínicos nas áreas de saúde e pesquisa de doenças em recém-nascidos, lactantes, crianças e adolescentes. Seu objetivo é divulgar pesquisas de qualidade metodológica relacionadas aos temas de interesse. Os artigos estão disponíveis na íntegra em formato eletrônico e acesso aberto. A **RPPed** está indexada nas bases *Web of Science*, *Pubmed Central*, *Medline*, *Scopus*, *Embase (Excerpta Medica Database)*, *SciELO (Scientific Electronic Library Online)*, *LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde)*, *Index Medicus Latino-Americano (IMLA)*, *Sumários de Revistas Brasileiras*, *Redalyc (Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal Scientific Information System)* e *Directory of Open Access Journals (DOAJ)*.

ACESSO ABERTO

Todo artigo revisado por pares, aprovado pelo corpo editorial desta Revista, será publicado em acesso aberto, o que significa que o artigo estará disponível gratuitamente no mundo via *Internet* de maneira perpétua. **Não há cobrança aos autores.** Todos os artigos serão publicados sob a licença *Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY)*, que orienta sobre a reutilização do artigo.

PROCESSO DE REVISÃO

Cada artigo submetido é encaminhado ao editor-chefe, que verifica se o mesmo obedece aos padrões mínimos especificados nas normas de publicação e se está enquadrado nos objetivos da Revista. A seguir, o artigo é enviado a pelo menos dois revisores, especialistas na área, cegos em relação à autoria do artigo a ser examinado, acompanhado de formulário específico para revisão. Uma vez feita essa revisão, os editores da Revista decidem se o artigo vai ser aceito sem modificações, se deve ser recusado ou se deve ser enviado aos autores para modificações e posterior reavaliação. Diante desta última opção, o artigo é reavaliado pelos editores para posterior decisão quanto à aceitação, recusa ou necessidade de novas modificações. Há a possibilidade de pedidos de revisão e de recusa em todas as etapas, até que se dê a decisão final pelo editor-chefe.

TIPOS DE ARTIGOS PUBLICADOS

- **Artigos originais:** incluem principalmente estudos epidemiológicos e clínicos. **Cartas ao editor:** refletem o ponto de vista do missivista a respeito de outros artigos publicados na Revista.
- **Editoriais:** encomendados pelos editores para discutir um tema ou algum artigo original controverso e/ou interessante/de tema relevante a ser publicado na Revista
- **Relatos de casos:** incluem artigos que descrevem casos de pacientes portadores de doenças raras ou intervenções pouco frequentes ou inovadoras.
 - **Artigos de revisão:** análises críticas ou sistemáticas da literatura a respeito de um tema selecionado, enviados de forma espontânea pelos autores. A **RPPed** prioriza as revisões sistemáticas, só aceitando outros tipos de revisão diante de temas inovadores.

FORMA E PREPARAÇÃO DE MANUSCRITOS

NORMAS GERAIS

As submissões devem ser feitas somente em inglês, a partir de 1º de novembro de 2021. O artigo deverá ser digitado em formato A4 (210x297mm), com margem de 25 mm em todas as margens, espaço duplo em todas as seções. Empregar fonte Times New Roman tamanho 11, páginas numeradas no canto superior direito e processador de textos Microsoft Word®. Os manuscritos deverão conter, no máximo:

- Artigos originais: **3.000 palavras** (sem incluir: resumo em inglês e português, tabelas, gráficos, figuras e referências bibliográficas) e até 30 referências.
- Revisões: **3.500 palavras** (sem incluir: resumo em inglês e português, tabelas, gráficos, figuras e referências bibliográficas) e até 55 referências.
- Relatos de casos: **2.000 palavras** (sem incluir: resumo em inglês e português, tabelas, gráficos, figuras e referências bibliográficas) e até 25 referências.

Cartas ao editor: **400 palavras no máximo**. As cartas devem fazer referência a artigos publicados nos seis meses anteriores à publicação definitiva; ter até 3 autores e 5 referências; conter no máximo 1 figura ou uma tabela. As cartas estão sujeitas a editoração, sem consulta aos autores.

Observação:

Ensaio clínico só será aceito mediante a apresentação do número de registro e base de cadastro, seguindo a normatização de ensaios clínicos da PORTARIA Nº 1.345, DE 2 DE JULHO DE 2008, Ministério da Saúde do Brasil.

Acessível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/prt1345_02_07_2008.html

Para registro, acessar: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br>

- **Informação referente ao apoio às políticas para registro de ensaios clínicos:** Segundo resolução da ANVISA – RDC 36, de 27 de junho de 2012, que altera a RDC 39/2008, todos os estudos clínicos fases I, II, III e IV devem apresentar comprovante de registro de pesquisa clínica na base de dados do Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC) (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br>), um registro gerenciado pela Fundação Oswaldo Cruz de estudos clínicos em seres humanos, financiados de modo público ou privado, conduzidos no Brasil. O número de ReBEC deve constar na página de rosto entre parênteses: “(O número de registro do caso clínico é: -site)”. Para casos anteriores a junho de 2012, serão aceitos comprovantes de outros registros primários da *International Clinical Trials Registration Platform* (ICTRP/OMS) (<http://www.clinicaltrials.gov>).
- É obrigatório o envio de carta de submissão **assinada por todos os autores**. Nessa carta, os autores devem referir que o artigo é original, nunca foi publicado e não foi nem não será enviado a outra revista enquanto sua publicação estiver sendo considerada pela **RPPed**. Além disso, deve ser declarado na carta qual foi o papel de cada autor na elaboração do estudo e do artigo e que todos concordam com a versão enviada para a publicação. A carta deve também citar que não foram omitidas informações a respeito de financiamentos para a pesquisa ou de ligação com pessoas ou companhias que possam ter interesse nos dados abordados pelo artigo ou caso. Finalmente, deve conter a indicação de que os autores são responsáveis pelo conteúdo do manuscrito.
- Transferência de direitos autorais: ao submeter o manuscrito para o processo de avaliação da **RPPed**, todos os autores devem assinar o formulário disponível no site de submissão, no qual os autores reconhecem que, a partir do momento da aceitação do artigo para publicação, a Associação de Pediatria de São Paulo passa a ser detentora dos direitos autorais do manuscrito.
- Todos os documentos obrigatórios estão disponíveis em: <http://www.rpped.com.br/documents-requireds>

ATENÇÃO

Deve ser feito o *upload* no sistema de cada um dos itens abaixo em separado:

1) Carta de submissão; 2) Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição; 3) Transferência de Direitos Autorais; 4) Formulário de Conformidade com a Ciência Aberta; 5) Página de rosto; 6) Documento principal com o resumo, palavras-chave, texto, referências bibliográficas, tabelas, figuras e gráficos — Não colocar os nomes dos autores neste arquivo; 7) Arquivos suplementares quando pertinente.

- **Para artigos originais**, anexar uma cópia da aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde foi realizada a pesquisa. A **RPPed** adota a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, que aprovou as “Novas Diretrizes e Normas Regulamentadoras da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos” (DOU 1996 Out 16; no201, seção 1:21082-21085). Somente serão aceitos os trabalhos elaborados de acordo com estas normas.
- **Para relato de casos** também é necessário enviar a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e, se houver possibilidade de identificação do paciente, enviar cópia do consentimento do responsável para a divulgação científica do caso clínico.
- **Para revisões de literatura**, cartas ao editor e editoriais, não há necessidade dessa aprovação.
- **As revisões sistemáticas**, submetidas a partir de agosto de 2021, precisam estar registradas na plataforma PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Review*), no site: <https://www.crd.york.ac.uk/prospere/>. O número do registro deve ser incluído no resumo, na seção *Data source* (Fontes de Dados).

A **RPPed** executa verificação de plágio.

NORMAS DETALHADAS

O conteúdo completo do artigo original deve obedecer aos “Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas”, publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (disponível em: <http://www.icmje.org/>). Cada uma das seguintes seções deve ser iniciada em uma nova página: resumo e palavras-chave, em inglês e português; texto e referências bibliográficas. As tabelas e figuras devem ser numeradas em algarismos arábicos e colocadas ao final do texto. Cada tabela e/ou figura deve conter título e notas de rodapé

PÁGINA DE ROSTO

Formatar com os seguintes itens:

- **Título do artigo, em inglês e português, (evitar abreviaturas):** no máximo 20 palavras; seguido do título resumido (no máximo 60 caracteres incluindo espaços).
- **Nome COMPLETO de cada um dos autores, número do ORCID** (essa informação é obrigatória — a falta da mesma impossibilitará a publicação do artigo), acompanhado do nome da instituição de vínculo empregatício ou acadêmico ao qual pertence (devendo ser apenas um), cidade, estado e país. Os nomes das instituições e programas deverão ser apresentados, preferencialmente, por extenso e na língua original da instituição; ou em inglês quando a escrita não é latina (Por exemplo: Grego, Mandarim, Japonês...).
- **Autor correspondente:** definir o autor correspondente e colocar endereço completo (endereço com CEP, telefone, fax e, obrigatoriamente, endereço eletrônico).
- **Ensaio clínico:** O número de Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC) deve constar entre parênteses: “(O número de registro do caso clínico é: -site)”.
- **Declaração de conflito de interesse:** descrever qualquer ligação de qualquer um dos autores com empresas e companhias que possam ter qualquer interesse na divulgação do manuscrito submetido à publicação. Se não houver nenhum conflito de interesse, escrever “The authors declare that there is no conflict of interests”.
- **Fonte financiadora do projeto:** descrever se o trabalho recebeu apoio financeiro, qual a fonte (por extenso), o país, e o número do processo. Não repetir o apoio nos agradecimentos.
- **Número total de palavras:** no texto (excluir resumo, abstract, agradecimento, referências, tabelas, gráficos e figuras) e no resumo. Colocar também o número total de tabelas, gráficos e figuras e o número de referências.
- **Contribuição dos autores:** colocar a contribuição de cada autor utilizando os descritores: study design; data collection; data analysis; manuscript writing; manuscript revision; study supervision.
- **Declaração: somente em artigos originais.** Declarar que “o banco de dados que deu origem ao artigo está disponível em repositório aberto (colocar o nome do repositório) ou a pedido, com autor correspondente”.

RESUMO

Deve estar em inglês e português, com o máximo de 250 palavras. Não usar abreviaturas. Deve ser estruturado de acordo com as seguintes orientações:

- **Resumo de artigo original:** deve conter as seções: Abstract: Objective, Methods, Results and Conclusions. (*Resumo: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões*).
- **Resumo de artigos de revisão:** deve conter as seções: Abstract: Objective, Data source, Data synthesis and Conclusions. (*Resumo: Objetivo, Fontes de dados, Síntese dos dados e Conclusões*).
- **Resumo de relato de casos:** deve conter as seções: Abstract: Objective, Case description and Comments. (*Resumo: Objetivo, Descrição do caso e Comentários*).

Para o *abstract*, é importante obedecer às regras gramaticais da língua inglesa. Deve ser feito por alguém fluente em inglês.

PALAVRAS-CHAVE

Deve estar em inglês e português. Fornecer, abaixo do resumo, 3 a 6 descritores, que auxiliarão a inclusão adequada do resumo nos bancos de dados bibliográficos. Empregar exclusivamente descritores da lista de “Descritores em Ciências da Saúde” elaborada pela BIREME e disponível no site <http://decs.bvs.br/>. Esta lista mostra os termos correspondentes em português e inglês.

TEXTO

É importante obedecer às regras gramaticais e à fluência da língua inglesa.

- **Artigo original:** dividido em *Introduction* (sucinta com 4 a 6 parágrafos, apenas para justificar o trabalho e contendo no final os objetivos); *Method* (especificar o delineamento do estudo, descrever a população estudada e os métodos de seleção, definir os procedimentos empregados, detalhar o método estatístico. É obrigatória a declaração da aprovação dos procedimentos pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição); *Results* (claros e objetivos — o autor não deve repetir as informações contidas em tabelas e gráficos no corpo do texto); *Discussion* (interpretar os resultados e comparar com os dados de literatura, enfatizando os aspectos importantes do estudo e suas implicações, bem como as suas limitações — finalizar essa seção com as conclusões pertinentes aos objetivos do estudo).
- **Artigos de revisão:** não obedecem a um esquema rígido de seções, mas sugere-se que tenham uma introdução para enfatizar a importância do tema, a revisão propriamente dita, seguida por comentários e, quando pertinente, por recomendações.
- **Relatos de casos:** divididos em *Introduction* (sucinta com 3 a 5 parágrafos, para ressaltar o que é conhecido da doença ou do procedimento em questão); *Case report* propriamente dito (não colocar dados que possam identificar o paciente) e *Discussion* (na qual é feita a comparação com outros casos da literatura e a perspectiva inovadora ou relevante do caso em questão).

TABELAS, GRÁFICOS E ILUSTRAÇÕES

É permitido no máximo 4 tabelas e 2 ilustrações (entre figuras e gráficos) por artigo. Devem ser submetidas no mesmo arquivo do artigo, sendo colocadas no final, depois das referências bibliográficas. Em caso de aprovação, serão solicitadas figuras e gráficos com melhor resolução.

Tabelas

As tabelas devem ser digitadas com fonte mínima 11. Para evitar o uso de tabelas na horizontal, a **RPPe** recomenda que os autores usem no máximo 100 caracteres em cada linha de tabela. É permitido até 4 tabelas por artigo, sendo respeitado os limites de uma lauda para cada uma. As explicações devem estar no rodapé da tabela e não no título. Não usar qualquer espaço do lado do símbolo \pm . Digitar as tabelas no processador de textos *Word*, usando linhas e colunas — não separar colunas como marcas de tabulação. Não importar tabelas do *Excel* ou do *Powerpoint*.

Numerais nas tabelas: quando os números forem inteiros, usar, no máximo, uma casa decimal. Para números decimais — de preferência — duas casas decimais. No **p-valor**, usar 3 casas decimais. No **odds ratio** ou **risco relativo** e **intervalos de confiança**, usar 2 casas decimais.

Gráficos

Numerar os gráficos de acordo com a ordem de aparecimento no texto e colocar um título abaixo do mesmo. Os gráficos devem ter duas dimensões, em branco/preto (não usar cores) e feitos em PowerPoint. Mandar em arquivo .ppt separado do texto: não importar os gráficos para o texto. A **RPPed** não aceita gráficos digitalizados.

Figuras

As figuras devem ser numeradas na ordem de aparecimento do texto. As explicações devem constar na legenda. Figuras reproduzidas de outras fontes devem indicar esta condição na legenda e devem ter a permissão por escrita da fonte para sua reprodução. A obtenção da permissão para reprodução das imagens é de inteira responsabilidade do autor. Para fotos de pacientes, estas não devem permitir a identificação do indivíduo — caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatória a carta de consentimento assinada pelo indivíduo fotografado ou por seu responsável, liberando a divulgação do material. Imagens geradas em computador devem ser anexadas nos formatos .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi. A **RPPed** não aceita figuras digitalizadas.

Numerais

Numerais inteiros (ordinais ou cardinais) de zero a dez, além de cem e mil, devem ser escritos por extenso.

Números iguais a 10 mil ou maiores devem ser escritos com o algarismo seguido da palavra que designa a ordem de grandeza.

Usar ponto de milhar em todos os numerais, exceto em indicações de grama e seus derivados, exemplo: Foram estudados 2.000 recém-nascidos com peso até 1000g.

Nas tabelas: quando os números forem inteiros, usar, no máximo, uma casa decimal. Para números decimais — de preferência - duas casas decimais. No **p-valor**, usar 3 casas decimais. No **odds ratio** ou **risco relativo** e **intervalos de confiança**, usar 2 casas decimais.

FINANCIAMENTO

Sempre antes da Declaração de Conflitos de Interesse. Os apoios da CAPES, CNPq e outras instituições devem conter nome por extenso e país. Não repetir o apoio nos agradecimentos. Se não houver, informar: *The study did not receive any funding.*

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSES

Descrever qualquer ligação dos autores com empresas e companhias que possam ter qualquer interesse na divulgação do manuscrito submetido à publicação. Se não houver nenhum conflito de interesses, escrever: *The authors declare that there is no conflict of interests.* Essa declaração deverá constar na página de rosto, antes do financiamento.

AGRADECIMENTOS

Agradecer de forma sucinta a pessoas ou instituições que contribuíram para o estudo, mas que não são autores. **Os agradecimentos devem ser colocados na folha de rosto** para evitar conflito de interesses com os revisores. Não repetir nos agradecimentos a instituição que apoiou o projeto financeiramente. Apenas destacar no apoio.

REFERÊNCIAS

- No corpo do texto: Devem ser numeradas e ordenadas em ordem crescente segundo a ordem de aparecimento no texto. As referências no corpo do texto devem ser identificadas por algarismos arábicos sobrescritos, sem parênteses e após a pontuação.
- No final do texto (lista de referências): Devem seguir o estilo preconizado no “*International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements*”, disponível em: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/manuscript-preparation/>

1. Artigos em Periódicos

Até 6 autores: listar todos os autores:

Jih WK, Lett SM, des Vignes FN, Garrison KM, Sipe PL, Marchant CD. The increasing incidence of pertussis in Massachusetts adolescents and adults, 1989-1998. *Infect Dis.* 2000;182:1409-16.

Mais do que 6 autores:

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935:40-6.

Grupos de pesquisa:

a. Sem autor definido:

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension.* 2002;40:679-86.

b. Com autor definido:

Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ; Alf-One Study Group. Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol.* 2003;169:2257-61.

c. Sem autores:

No-referred authorship. 21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ.* 2002;325:184.

Volume com suplemento:

Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. *Headache.* 2002;42 Suppl2:S93-9.

Artigo publicado eletronicamente, antes da versão impressa:

Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. *Blood*; Epub 2002 Jul 5.

Artigos aceitos para a publicação ainda no prelo:

Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. *Proc Natl Acad Sci USA.* In press 2002.

2. Livros e Outras Monografias

Livros:

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, Van Dorsten JP. *Operative obstetrics.* 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.
Obs: se for 1ª edição, não é necessário citar a edição.

Capítulos de livros:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* 2nd ed. New York: McGrawHill; 2002. p. 93-113.
Obs: se for a 1ª edição, não é necessário citar a edição.

Conferência publicada em anais de Congressos:

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. *Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming*; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Irlanda. p. 182-91.

Resumos publicados em anais de Congressos:

Blank D, Grassi PR, Schlindwein RS, Melo JL, Eckhert GE. The growing threat of injury and violence against youths in southern Brazil: a ten year analysis. Abstracts of the Second World Conference on Injury Control; 1993 May 20-23; Atlanta, USA. p. 137-8.

Teses de mestrado ou doutorado:

Afiune JY. Avaliação ecocardiográfica evolutiva de recém-nascidos pré-termo, do nascimento até o termo [master's thesis]. São Paulo (SP): USP; 2000.

Aguiar CR. Influência dos níveis séricos de bilirrubina sobre a ocorrência e a evolução da sepse neonatal em recém-nascidos pré-termo com idade gestacional menor que 36 semanas [PhD thesis]. São Paulo (SP): USP; 2007.

3. Outros materiais publicados

Artigos em jornais, boletins e outros meios de divulgação escrita:

Tynan T. Medical improvements lower homicide rate: study sees drop in assault rate. The Washington Post. 2002 Aug 12. p.1.

Leis, portarias e recomendações:

Brazil - Ministério da Saúde. Recursos humanos e material mínimo para assistência ao RN na sala de parto. Portaria SAS/MS 96, 1994. Institui diretrizes para a organização da atenção integral e humanizada ao recém-nascido (RN) no Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília (DF): Diário Oficial da União, 1994.

Brazil - Ministério da Saúde. Secretaria de políticas de saúde - área técnica de saúde da mulher. Parto, aborto e puerpério: assistência humanizada à mulher. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2001.

Brazil - Presidência da República. Decreto nº 6.871, de 4 de junho de 2009, do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Regulamenta a Lei nº 8.918, de 14 de julho de 1994, que dispõe sobre a padronização, a classificação, o registro, a inspeção, a produção e a fiscalização de bebidas. Brasília (DF): Diário Oficial da União; 2009. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2009/Decreto/D6871.htm

Obs: se o material for disponível na internet, colocar Available from: <http://www....>

4. Material Eletrônico

Artigo de periódico eletrônico:

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet].

2002;102 [cited 2002 Aug 12]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Monografia na internet ou livro eletrônico:

Foley KM, Gelband H. Improving palliative care for cancer [homepage on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>

Homepage/website:

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Parte de uma homepage ou de um site:

American Medical Association [homepage on the Internet]. AMA Office of Group Practice Liaison [cited 2002 Aug 12]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/cate-gory/1736.html> Brazil - Ministério da Saúde - DATASUS [homepage on the Internet]. Informações de Saúde- Estatísticas Vitais- Mortalidade e Nascidos Vivos:

nascidos vivos desde 1994 [cited 2007 Feb 10]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def> Observação: Comunicações pessoais não devem ser citadas como referências.

SUBMISSÃO ONLINE

Para submeter o seu artigo, acesse: <https://mc04.manuscriptcentral.com/rpp-scielo>. Para acessar os documentos obrigatórios: <http://www.rpped.com.br/documents-requireds>.

A **RPPed** não cobra taxas para avaliação e/ou publicação de artigos

Revista Paulista de Pediatria - Manuscript ID RPP-2022-0195

Paloma Ferraz <onbehalf@manuscriptcentral.com>

Qua, 19/10/2022 09:33

Para:<claudiceia.pascotto@unioeste.br>;

Cc:<martignonilu@outlook.com>;<cassianogoulart54@gmail.com>;<claudiceia_rp@hotmail.com>

19-Oct-2022

Dear Dr(a). Pascotto:

Your manuscript entitled "HEREDITARY ANGIOEDEMA: FROM EARLY MANIFESTATION TO DIAGNOSIS AND TRATMENT – CASE REPORT" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Revista Paulista de Pediatria.

Your manuscript ID is RPP-2022-0195.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/rpp-scielo> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc04.manuscriptcentral.com/rpp-scielo>.

Thank you for submitting your manuscript to the Revista Paulista de Pediatria.

Sincerely,

Revista Paulista de Pediatria Editorial Office