

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO  
ADOLESCENTE

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM  
CUIDADORES E PACIENTES COM OSTEOGÊNESE  
IMPERFEITA**

TESE DE DOUTORADO

ANA PAULA VANZ  
Porto Alegre  
2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E  
DO ADOLESCENTE

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM  
CUIDADORES E PACIENTES COM OSTEOGÊNESE  
IMPERFEITA**

ANA PAULA VANZ

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

**ORIENTADORA: PROF.<sup>a</sup> DRA. TÊMIS MARIA FÉLIX**

Porto Alegre  
2016

### CIP - Catalogação na Publicação

Vanz, Ana Paula

Avaliação da Qualidade de Vida em Cuidadores e Pacientes com Osteogênese Imperfeita / Ana Paula Vanz. -- 2016.  
123 f.

Orientadora: Têmis Maria Félix.  
Coorientadora: Neusa Sica da Rocha.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. Osteogênese Imperfeita. 2. Qualidade de Vida. 3. Qualidade de Vida Relacionada . 4. Cuidadores. 5. Crianças e Adolescentes. I. Félix, Têmis Maria, orient. II. Sica da Rocha, Neusa, coorient. III. Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO**  
**ADOLESCENTE**

ESTA TESE FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

08/08/2016

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dr. Eduardo Remor  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dra. Lavínia Schuler Faccini  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dra. Eliane Goldberg Rabin  
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

## AGRADECIMENTOS

À **UFRGS** pelo ensino de excelência e pela oportunidade de qualificação profissional.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente**, pela excelência em conduzir seus alunos, por ser constituído por um inigualável corpo docente que fazem diferença em nossa formação, não só profissional, mas também como cidadãos. Um agradecimento especial à **Rosane** sempre disponível, organizada e resolutiva.

À minha orientadora, **Prof.<sup>a</sup> Têmis Maria Félix** agradeço muito por todos os ensinamentos, as oportunidades de crescimento e a confiança desde o início da minha formação acadêmica até o momento. Agradeço também pela paciência e empenho nas inúmeras revisões deste trabalho.

À minha co-orientadora, **Prof.<sup>a</sup> Neusa Sica da Rocha** por ter compartilhado seu conhecimento e entusiasmo, sempre nos mostrando que havia mais de uma possibilidade a ser considerada.

À **Prof.<sup>a</sup> Ida Vanessa D. Schwartz**, por todas as oportunidades oferecidas, por todo crescimento pessoal e profissional.

À **Prof.<sup>a</sup> Nair Regina R. Ribeiro** que me inspira como profissional, minha primeira mentora. Obrigada por todo o carinho e ensinamentos.

À enfermeira **Solanger**, obrigada por compartilhar sua enorme experiência no atendimento a crianças. Obrigada também pelo seu ombro amigo, sempre com palavras que confortam.

A toda minha família, em especial, aos meus pais **Heitor e Maria Luiza** e meus queridos irmãos **Maurício e André**, por me oferecerem força, incentivo, amor, orações e estarem sempre ao meu lado.

Ao **Humberto**, que mesmo sem entender do assunto me escutou (muito) e pensou junto comigo. Obrigada por fazer parte de minha vida, por sempre me incentivar e me motivar. Obrigada por todos os momentos de descontração.

Aos queridos **Renato e Maria Marlene** por todos os conselhos, carinho e por terem me acolhido na família de maneira singular.

Ao **Antônio** que se comportou e “entendeu” o momento que eu estava passando.

Às colegas e amigas do ambulatório de OI, **Bruna, Marina, Liliane e Evelise**, por todas as experiências e conhecimentos construídos nos nossos seminários, além do apoio nas horas difíceis e por compartilharmos muitos momentos de alegria. E um agradecimento especial à **Bruna** que me ajudou quando eu estava com o braço engessado.

A todos os amigos do SGM e do CPC, em especial à **Tassia, Bruna, Kamila, André, Claudia, Sirlei, Débora, Tatiane**.

Às queridas amigas de longa data **Andressa, Silvia, Taiane, Silvani, Karine, Maqueli, Anelise, Camila**, por terem sempre palavras de apoio e estarem sempre presentes para escutar.

À amiga **Tatiéle**, excelente como colega de trabalho e como amiga. Obrigada por nunca me deixar sozinha nos momentos estressantes e por estar perto nos momentos de comemoração.

As amigas conterrâneas, **Ticiane, Maisa e Débora**, muito bom contar com vocês!

Aos colegas enfermeiras e amigas **Simone, Rita e Silvia**, vocês fazem muita diferença!

À querida amiga **Karyn** que como ninguém consegue me entender.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)** pelo apoio financeiro.

A **todos** que de forma direta e indireta participaram desse trabalho, meus sinceros agradecimentos.

## RESUMO

Osteogênese Imperfeita (OI) é uma doença da formação do colágeno que leva à baixa densidade mineral óssea e conseqüentemente a fraturas relacionadas ou não aos mínimos traumas. Pacientes com OI requerem acompanhamento médico regular, cirurgia corretiva, terapia periódica de medicamentos e fisioterapia, bem como as práticas específicas de cuidados diários. Além disso, na ocorrência de fraturas necessitam de imobilização que causam importante desconforto e podem gerar limitações a curto e longo prazo.

**Objetivo:** Avaliar a Qualidade de Vida (QV) de crianças, adolescentes e adultos com OI e seus cuidadores. **Métodos:** Estudo prospectivo transversal utilizando diferentes questionários para avaliação da QV, de acordo com a idade e condição médica. Em crianças e adolescentes foi utilizado o Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™), em adultos foi aplicado *The 36-Item Short form Health Survey Questionnaire* (SF-36) e em cuidadores foi utilizado WHOQOL-Bref. A classificação socioeconômica foi realizada utilizando o questionário desenvolvido pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Para classificação clínica da OI os participantes foram agrupados em forma leve (tipo I) ou moderada/grave (tipos III-V). A dor e o número de fraturas foram avaliados por auto relato. **Resultados:** Na avaliação de **crianças e adolescentes** a amostra foi composta por 52 pacientes com OI (com idade entre 5-17 anos); Em relação ao tipo de OI, 26 (50%) do tipo I, 13 (25%) do tipo IV, 12 (23,1%) do tipo III, e 1 (1,9%) do tipo V. A menor média dos domínios avaliados foi no *domínio físico* ( $62,07 \pm 2,9$ ), sendo observado diferença significativa entre OI leve versus moderada/grave ( $69,23 \pm 3,3$  vs  $54,56 \pm 4,4$ ;  $p= 0,01$ ), e correlacionada positivamente com a mobilidade ( $r= 0,43$ ,  $p= 0,01$ ) e negativamente com a dor ( $r= -0,33$ ,  $p= 0,025$ ). Na avaliação dos **adultos** com

diagnóstico de OI a amostra foi composta por 31 indivíduos, com média de idade de 32,84 anos ( $\pm 12,11$ ), destes 24 (77,4%) eram do sexo feminino. Em relação ao tipo de OI, 24 (77,4%) apresentavam OI tipo I, 2 (6,4 %) tipo III, 2 (6,4%) tipo IV, 3 (9,8%) tipo V. Com relação à QV, o escore que apresentou menor média foi de *capacidade funcional* ( $41,9\pm 12,3$ ) e o que apresentou melhor média foi a *vitalidade* ( $53,3\pm 9,3$ ). Quando comparados pela condição física, forma moderada/grave *versus* forma leve, o domínio de capacidade funcional continuou com a menor média (30,91), não sendo observada diferença significativa entre os grupos, por condição física. A variável dor mostrou correlação negativa nos escores *capacidade funcional* ( $p=0,04$   $r=-0,3$ ), aspectos sociais ( $p=0,02$   $r=-0,4$ ) e *aspectos emocionais* ( $p=0,02$   $r=-0,4$ ). Foi testada a correlação das variáveis classe econômica e número de fraturas em relação aos escores de QV estudados, não sendo encontrada significância estatística. Em relação à avaliação dos **cuidadores** foram incluídos 24 cuidadores de 27 pacientes com OI, 10 com OI tipo I, 4 com tipo III e 13 com tipo IV. Dezoito dos cuidadores eram mães, dois também apresentavam diagnóstico de OI, e 22 cuidavam de um indivíduo com OI, as demais cuidavam de dois ou mais. As médias dos domínios avaliados foram 14,59 ( $\pm 3,29$ ) para o domínio físico, 13,80 ( $\pm 2,8$ ) para o domínio psicológico, 15,19 ( $\pm 3,7$ ) para o domínio relações sociais, e 12,87 ( $\pm 2,9$ ) para o domínio ambiental; a pontuação QV total foi de 14,16. Os domínios de QV não diferiram significativamente de acordo com o tipo de OI ou com o número de fraturas. O nível socioeconômico não se correlacionou significativamente com os domínios de QV avaliados. **Conclusões:** De um modo geral podemos observar que a OI interfere na avaliação da QV, tanto na avaliação de crianças e adolescentes quanto em adultos, principalmente no dom físico, embora não avaliada por questionário específico, e, este domínio resultou em menores médias nos indivíduos com formas moderadas e



graves de OI. Observamos que a dor foi frequentemente relatada e foi uma das variáveis que mais interferiu nos domínios avaliados, isto reforça a importância do manejo e acompanhamento clínico desses pacientes. Em relação aos cuidadores a QV mostrou-se prejudicada em decorrência da doença daquele que recebe o cuidado. Ressaltamos que estudos adicionais são necessários para confirmar estes resultados e determinar quais os fatores que mais influenciam os domínios de QV.

**Palavras chaves:** osteogênese imperfeita, qualidade de vida, crianças, adolescentes, cuidadores.

## ABSTRACT

Osteogenesis Imperfecta (OI) is a congenital disorder of collagen biosynthesis which leads to low bone mineral density and consequently fractures related or not to minimum trauma. Patients are often requiring regular medical assistance, surgery, periodic drug therapy and physiotherapy, as well as specific practices for daily care activities. Moreover, immobilization leads to significant discomfort and physical limitations both at short and long term follow-up. **Objective:** To evaluate quality of life (QoL) of caregivers as well as children, adolescents and adults with OI. **Methods:** Cross-sectional study using different questionnaires to evaluate QoL, according to age and clinical data. The Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™), the 36-Item Short Form Health Survey Questionnaire (SF-36) and WHOQOL-Bref were used for QoL assessment in children/adolescents, adults and caregivers, respectively. The socioeconomic classification was assessed using the Brazilian Association of Research Companies (ABEP) survey. OI was classified as mild (type I) or moderate to severe forms (III-V types). Pain and number of fractures were assessed by self-report questionnaires. **Results:** The children and adolescents sample consisted of 52 patients with OI (aged 5-17 years); twenty-six (50%) of type I, 13 (25%) of type IV, 12 (23.1%) of type III, and 1 (1.9%) of type V. Physical domain reached lowest means ( $62.07 \pm 2.9$ ), with significant differences between mild versus moderate to severe OI ( $69.23 \pm 3.3$  vs  $54.56 \pm 4.4$ ,  $p = 0, 01$ ), being positively correlated with mobility ( $r = 0.43$ ,  $p = 0.01$ ) and negatively with pain ( $r = -0.33$ ,  $p = 0.025$ ). The adults sample consisted of 31 OI subjects with a mean age of 32.84 years ( $\pm 12.11$ ), of these 24 (77.4%) were female. Twenty-four (77.4%) had type I, 2 (6.4%) type III, 2 (6.4%) type IV and 3 (9.8%) type V OI. Functional capacity reached the lowest score ( $41.9 \pm 12.3$ ) and vitality the highest ( $53.3 \pm 9.3$ ). No significant difference between severity groups were observed in the functional capacity domain

when compared for physical condition. Pain showed negative correlation with the functional capacity scores ( $p = 0.04$   $r = -0.3$ ), social aspects ( $p = 0.02$   $r = -0.4$ ) and emotional aspects ( $p = 0.02$   $r = -0.4$ ). Economic class and number of fractures did not reached statistical significance when tested with QoL scores. Twenty-four caregivers of 27 patients were included, 10 with type I, 4 with type III and 13 with type IV OI. Eighteen caregivers were mothers, two diagnosed with OI, 22 took care of single patients, and the remainder took care of two or more. The means were  $14.59 (\pm 3.29)$  for the physical domain,  $13.80 (\pm 2.8)$  for the psychological domain,  $15.19 (\pm 3.7)$  for the social relationships domain, and  $12.87 (\pm 2.9)$  for the environmental domain; the total score QoL was 14.16. QoL domains did not differ significantly according to the type of OI or the number of fractures. The socioeconomic classification did not correlate with domains assessing QoL

**Conclusions:** OI interferes in the assessment of QoL, both in the evaluation of children, adolescents and adults, especially in the physical component. Although not evaluated by specific questionnaires, the study shows lower means in individuals with moderate and severe forms of OI. Pain was commonly reported and it was the main factor influencing the domains. This reinforces the importance of management and clinical monitoring of these patients. Regarding caregivers, QoL assessment proved to be impaired due to the disease of their dependents. We emphasize that further studies are needed to confirm these results and to determine which factors most influence in QoL domains.

**Key Words:** osteogenesis imperfecta, quality of life, child, adolescent, caregivers.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Tabela 1-</b> Características clínicas e padrão de herança genética para os diferentes tipos de OI.....	22
<b>Tabela 2-</b> Domínios e facetas do Instrumento de Avaliação de Qualidade de Vida da OMS.....	36
<b>Tabela 3-</b> Domínios e facetas do Instrumento Abreviado de Avaliação de Qualidade de Vida da OMS.....	37
<b>Tabela 4-</b> Escores e domínios do SF-36.....	38
 <b>ARTIGO 1</b>	
<b>Table 1</b> Characteristics of caregivers included in the study sample .....	62
<b>Table 2</b> Quality of life of caregivers of children and adolescents with osteogenesis imperfecta compared with control samples.....	62
 <b>ARTIGO 2</b>	
<b>Table I.</b> Demographic and clinical characteristic of the sample.....	78
<b>Table II.</b> PedsQL™ scores according to OI severity.....	79
<b>Table III.</b> The impacts of selected patient characteristics on PedsQL™ scores, as determined by multiple linear regression.....	79
 <b>ARTIGO 3</b>	
<b>Tabela 1-</b> Dados demográficos e características clínicas da amostra.....	98
<b>Tabela 2</b> – Comparação entre as médias dos domínios do SF 36 por critérios de Gravidade da Doença.....	99

## LISTA DE QUADROS E FIGURAS

<b>Quadro 1-</b> Centros de Referência para Osteogênese Imperfeita do Brasil.....	26
<b>Figura 1-</b> Processo de incapacidade na Osteogênese Imperfeita.....	28
<b>Figura 2-</b> Modelo de Qualidade de Vida.....	30
 <b>Artigo 3</b>	
<b>Figura 1-</b> Comparação entre estudos que avaliaram Qualidade de Vida em adultos com Osteogênese Imperfeita.....	99

## LISTA DE ABREVIATURAS

**ABEP-** Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa

**ABOI-** Associação Brasileira de Pacientes com Osteogênese Imperfeita

**CROI-** Centros de Referência para Osteogênese Imperfeita

**DI-** Dentinogênese Imperfeita

**ECLAMC-** Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas

**HCPA-** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**HRQoL-** *Health Related Quality of Life*

**MS-** Ministério da Saúde

**QVRS-** Qualidade de Vida relacionada à Saúde

**OI-** Osteogênese Imperfeita

**OMS-** Organização Mundial da Saúde

**PedsQL™** -*Pediatric Quality of Life Inventory*

**SF 36-** *The 36-Item Short form Health Survey Questionnaire*

**TCLE-** Termo de Consentimento Livre Esclarecido

**WHOQOL Group-** *World Health Organization Quality of Life*

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>16</b>
2.1 Osteogênese Imperfeita.....	16
2.1.1 Epidemiologia.....	17
2.1.2 Classificação da Osteogênese Imperfeita .....	18
2.1.3 Tratamento .....	23
2.1.4 Tratamento da Osteogênese Imperfeita no Brasil .....	26
2.1.5 Cuidadores na OI.....	27
2.2 Qualidade de Vida .....	30
2.2.1 Qualidade de Vida Relacionada à Saúde .....	32
2.2.2 Avaliação da Qualidade de Vida.....	33
2.2.3 Instrumentos para Avaliação da Qualidade de Vida em crianças e adolescentes.....	34
2.3.4 Instrumentos para Avaliação da Qualidade de Vida em adultos .....	35
2.3.5 Avaliação da Qualidade de Vida em Osteogênese Imperfeita.....	38
2.3.6 Avaliação da Qualidade de Vida em cuidadores de pacientes com Osteogênese Imperfeita.....	40
<b>3 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>42</b>
<b>4 HIPÓTESES.....</b>	<b>43</b>
<b>5 OBJETIVO GERAL .....</b>	<b>44</b>
5.1 Objetivos específicos .....	44

<b>6 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>45</b>
6.1 Delineamento .....	45
6.2 Amostra.....	45
6.2.1 Critérios de Inclusão .....	45
6.2.1 Critérios de Exclusão .....	46
6.3 Metodologia.....	46
6.4 Análise dos dados .....	47
6.5 Questões éticas.....	47
6.6 Logística do estudo .....	48
<b>7 REFERÊNCIAS DA REVISÃO.....</b>	<b>49</b>
<b>8- RESULTADOS .....</b>	<b>57</b>
8.1 ARTIGO CIENTÍFICO1 .....	58
8.2 ARTIGO CIENTÍFICO 2 .....	66
8.2 ARTIGO CIENTÍFICO 3 .....	86
<b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>102</b>
<b>12 APÊNDICES .....</b>	<b>105</b>
<b>13 ANEXOS.....</b>	<b>119</b>



## 1 INTRODUÇÃO

A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma doença genética, que afeta a estrutura e a função dos tecidos que contem colágeno. A incidência aproximada é de 1 a cada 10.000/20.000 nascimentos, sendo o padrão de herança autossômico dominante o mais frequente (GLORIEUX, 2008).

O quadro clínico da OI é caracterizado por fragilidade óssea, fraturas de repetição, baixa estatura e progressiva deformidade óssea, principalmente nos ossos longos como o fêmur e o úmero (GLORIEUX, 2008). Além disso, são manifestações comuns as escleróticas cinza ou azulada, a dentinogênese imperfeita (DI), hipoacusia, hiperelasticidade da pele, hipermobilidade articular e dor crônica. Também pode estar presente ossos *wormianos* nas suturas do crânio (ROUGHLEY, *et al*, 2003; BRIZOLA *et al*, 2016).

A OI apresentam variedades clínicas distintas. Sillence (1979) foi o primeiro a propor uma classificação baseada em características clínicas e radiográficas, distribuindo a OI em quatro tipos (tipo I ao IV). Com a evolução e incorporação de métodos diagnósticos, essa classificação foi estendida a dezoito apresentações do tipo I ao XVIII (ROUGHLEY, RAUCH, GLORIEUX, 2003; VAN DIJK *et al*, 2012).

Há pouco mais de 10 anos a terapia utilizada nos paciente com OI era baseada somente em fisioterapia e cirurgia corretiva; hoje há disponível inibidores da reabsorção óssea, os bisfosfonatos, os quais possuem benefícios estabelecidos. O tratamento das OI deve ser iniciado o mais precocemente possível em centros especializados que dispõem de uma equipe multiprofissional (ENGELBERT *et al*, 1998; ENGELBERT *et al*, 2004; BRIZOLA, 2015).

O conhecimento compreensivo por parte dos profissionais do impacto que a doença crônica traz ao paciente e seus familiares faz-se fundamental para um tratamento eficaz,

individualizado e humanizado. Isso influencia diretamente na QV de pacientes e cuidadores (MINAYO *et al*, 2000).

Atualmente existe a necessidade de avaliação dos pacientes além dos aspectos médicos convencionais. A percepção dos fatores: emocional, social e ambiental é fundamental para otimização dos cuidados e tratamentos prescritos pela equipe de saúde. Este cenário deu espaço aos instrumentos de avaliação de QV, os quais conseguem estimar de maneira multidimensional, através de escores, os diferentes aspectos da vida do avaliado (BATTISTA, HODGE, 1996; PIBERNIK-OKANOVIĆ, 2001; THE WHOQOL GROUP, 1998; FLECK *et al*, 2000).

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. Osteogênese Imperfeita

A OI é uma doença genética que afeta primordialmente os tecidos ricos em colágeno tipo I, que está presente no tecido ósseo (composto por 90% por fibras colágenas), ligamentos, tendões, dentina, esclera e pele (VENTURI, *et al*, 2006). Tem como principal característica a diminuição da massa óssea que leva a fragilidade óssea resultando em deformidade dos ossos decorrentes de fraturas de repetição com ou sem trauma (GLORIEUX, 2008).

É causada, primordialmente, por mutações nos genes *COL1A1* e *COL1A2* envolvidos na codificação do colágeno tipo I, a principal proteína responsável pela formação óssea, determinando redução na sua produção normal ou modificação na sua qualidade (GLORIEUX, 2008).

As manifestações clínicas da OI variam amplamente, podendo apresentar formas incompatíveis com a vida, fraturas intraútero ou até quadros leves cujas primeiras fraturas ocorrem na adolescência. Abaixo estão listadas as principais características clínicas observadas na OI (SILLENCE *et al*, 1979; GLORIEUX, 2008; VAN DIJK *et al*, 2014):

- Diminuição da massa óssea (osteopenia e osteoporose);
- Fragilidade óssea;
- Fraturas de repetição: ocorrem, na maioria das vezes, aos mínimos traumas;
- Baixa estatura: relacionada, principalmente, às deformidades esqueléticas dos ossos longos decorrentes das inúmeras fraturas;
- Dentinogênese Imperfeita (DI): também chamada de dentina opalescente, que ocorrem devido ao colágeno defeituoso que forma a dentina, resultando em dentes com aspecto opaco,

além disso, a junção dentina-esmalte é anormal desgastando-se facilmente e favorecendo a exposição da dentina;

- Escleróticas azuladas ou acinzentadas;

- Hiper mobilidade articular;

- Hiperelasticidade da pele;

- Perda auditiva: semelhante à otosclerose. Na maioria dos casos, a perda auditiva é do tipo condutivo inicialmente e, posteriormente, misto ou neurossensorial. Essa manifestação é comum em pacientes adultos e, geralmente, é progressiva (KUURILA *et al*, 2002).

Características menos frequentes são invaginação basilar, doença vascular e complicações oculares, tais como, o glaucoma e diminuição da espessura da córnea (BASEL *et al*, 2009; BEM AMOR *et al*, 2011).

### **2.1.1 Epidemiologia**

A OI não apresenta diferença na distribuição por gênero ou etnia. Estima-se que a incidência mundial de OI seja de um para 10.000 a 20.000 nascidos vivos (MONTI *et al*, 2010).

No Brasil não há um levantamento epidemiológico com dados de incidência e prevalência. Um estudo epidemiológico das displasias ósseas observadas ao nascimento realizado nos hospitais brasileiros colaboradores do Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênicas (ECLAMC) em um período de oito anos (2000-2007), a OI apresentou uma prevalência de 0,74% (BARBOSA-BUCK *et al*, 2012).

## 2.1.2 Classificações da Osteogênese Imperfeita

Em 1979, Sillence e colaboradores, baseados em critérios clínicos e radiológicos propuseram uma classificação para a OI, dividindo-a em quatro tipos, tipo I (forma leve, esclera azulada, herança autossômica dominante), tipo II (forma incompatível com a vida, de herança autossômica recessiva), tipo III (deformidades progressivas, herança autossômica recessiva), e tipo IV (herança autossômica dominante e com esclera normal).

Subsequentemente, alguns estudos relataram casos de famílias, em alguns casos, consanguíneos, com OI sem mutações nos genes *COL1A1* ou *COL1A2* (WALLIS *et al*, 1993; SANDBERG, 1991; AITCHISON *et al*, 1988). Junto a isso, a inovação das técnicas histológicas demonstrou que indivíduos com a apresentação clínica de OI semelhante podem apresentar uma arquitetura óssea muito diferente (ROUGHLEY *et al*, 2003). A apresentação de casos com a etiologia genética diferente da relatada por estudos anteriores e manifestações clínicas distintas levou a ampliação da classificação da OI (RAUCH, GLORIEUX, 2004).

Em 2010, Van Dijk e colaboradores, propuseram manter a classificação de Sillence, agrupando por características clínicas, incluindo a OI tipo V e VI, pois possuem características clínicas / radiológicas e / ou histológicas distintas dos demais tipos. Cabe ressaltar que a classificação proposta por Sillence e colaboradores, estendida ao tipo V e VI é amplamente utilizada na prática clínica, inclusive é a seguida no HCPA e nos demais centros participantes dos Centros de Referência para Osteogênese Imperfeita (CROI).

### OI TIPO I

É a forma mais prevalente e mais leve de OI. Apresentam leve ou nenhuma deformidade óssea e geralmente apresentam estatura normal, entretanto fraturas vertebrais são comuns e

podem levar à escoliose. Indivíduos com este tipo de OI apresentam esclerótica azulada e, na maioria dos casos ausência de DI. As fraturas geralmente são ausentes no nascimento e tem início na fase de deambulação da criança. Apesar das fraturas estarem presentes não afetam de forma substancial o crescimento e desenvolvimento da criança. As fraturas decrescem na puberdade devido à interferência da mudança hormonal (ROUGHLEY, RAUCH, GLORIEUX, 2003). Nas mulheres é comum a osteoporose principalmente na gestação, na amamentação e na menopausa (MONTI, 2010).

Com padrão de herança autossômico dominante, a OI tipo I ocorre devido a uma mutação de troca de código de leitura ou de sítios de *splicing* em um alelo dos genes *COL1A1* ou *COL1A2*. Uma vez que esta mutação conduz a um defeito quantitativo do colágeno tipo I, o fenótipo deste grupo é brando (CHEUNG, GLORIEUX, 2008).

## OI TIPO II

É a forma mais grave da doença, resultando em morte perinatal, com pacientes sobrevivendo por apenas alguns dias, cerca de 60% dos afetados morrem no primeiro dia de vida e 80% em uma semana após nascimento (ROUGHLEY *et al*, 2003). Os indivíduos apresentam inúmeras fraturas intrauterinas nas costelas e nos ossos longos, além de uma grave deformidade esquelética (BASEL, STEINER, 2009; FANO *et al*, 2010). A insuficiência respiratória é a principal causa de mortalidade por múltiplas fraturas de costelas (CHEUNG, GLORIEUX, 2008).

A análise histológica revela uma acentuada diminuição tanto na espessura do osso cortical quanto no osso trabecular (GLORIEUX, 2008; BASEL, STEINER, 2009).

O padrão de herança mais comum é autossômico recessivo, envolvendo mutações que geralmente causam a substituição de glicina nas cadeias *COL1A1* ou *COL1A2* (CHEUNG,

GLORIEUX, 2008). O mosaïcismo de linhagem germinativa também foi observado na OI tipo II, causando nesse caso, um aumento na taxa de recorrência (BASEL, STEINER, 2009).

### OI TIPO III

É a forma mais grave da doença compatível com sobrevivência após o período neonatal. É caracterizada por uma grave e progressiva deformidade do esqueleto. Os indivíduos afetados podem apresentar fraturas no nascimento, pois seus ossos são altamente frágeis. A incidência de fraturas continua elevada na vida adulta. Possuem baixa estatura com deformidades ósseas e, na maioria das vezes, não deambulam necessitando de auxílio de cadeira de rodas. A DI, escleras azuladas ou acinzentadas e perda auditiva são manifestações clínicas comuns neste grupo de pacientes (GLORIEUX, 2008; MARINI, 2010).

O padrão de herança comum é autossômico dominante, entretanto a forma autossômica recessiva também está descrita. Variantes recessivas nos genes *CRTAP*, *LEPRE1*, *PPIB*, *SERPINH1*, *SERPINF1*, *FKBP10* podem resultar num fenótipo clínico/radiológico de OI tipo III (BALDRIDGE *et al*, 2008; VAN DIJK *et al*, 2009; VAN DIJK *et al*, 2012(b); VAN DIJK *et al*, 2014 ).

### OI TIPO IV

É o grupo com as maiores diversidades clínicas. O fenótipo pode variar de grave a leve, sendo que a maioria dos indivíduos gravemente afetados apresentam fraturas no nascimento, deformidade moderada do esqueleto e baixa estatura. Podem apresentar esclera azul ou cinza. A forma grave está presente em cerca de 4 % desses pacientes (GLORIEUX, 2008). A perda auditiva está presente em cerca de 40 % dos casos (VAN DIJK *et al*, 2011).

Além das características descritas acima, apresentam deformidades esqueléticas complexas, como por exemplo, encurvamento dos ossos longos, sendo que tal particularidade os diferencia da OI do tipo I (ROUGHLEY *et al*, 2003).

O padrão de herança comum é autossômico dominante por mutações nos genes *COL1A1* e *COL1A2*. Mutações nos genes *CRTAP*, *PP1B*, *SP7* estão relacionado ao padrão de herança autossômico recessivo (PYOTT *et al*, 2011).

### OI TIPO V

A OI tipo V representa cerca de 5% dos casos de OI. Quanto às características clínicas, a mais específica é a presença de grandes calos hipertróficos nos ossos longos, nos locais das fraturas ou locais de cirurgias prévias. Estes calos hipertróficos também podem surgir espontaneamente, além disso, também está presente a calcificação da membrana intraóssea entre o rádio e a ulna restringindo a rotação do antebraço e podendo provocar luxação da cabeça do rádio (GLORIEUX *et al*, 2000).

Não apresentam esclera azulada, DI ou perda auditiva. No exame histológico, a organização das lamelas ósseas apresenta uma malha irregular, de aparência distinta do padrão lamelar normal (GLORIEUX *et al*, 2008).

A OI tipo V possui herança autossômica dominante e é causada por uma única mutação c.-14C>T no gene *IFITM5* (codificador transmembrana induzido por interferon proteína-5), no cromossomo 11p15 (BALASUBRAMANIAN *et al*, 2013; BRIZOLA *et al*, 2015).

### OI TIPO VI

Na OI tipo VI os pacientes apresentam moderada a grave deformidade esquelética. Não apresentam esclera azulada ou DI. A característica que diferencia este tipo de OI é a aparência



de “escamas de peixe” ósseas e a presença de excessivos osteócitos no exame histológico (GLORIEUX, 2008).

Com herança autossômica recessiva é causada por mutações no gene *SERPINF1* (VAN DIJK *et al*, 2011; SHAHEEN *et al*, 2012).

De forma resumida, na tabela 1, observam-se as principais características clínicas para os diferentes tipos de OI, baseados na revisão da classificação proposta por Van Dijk e colaboradores (2010).

**Tabela 1-** Características clínicas e padrão de herança genética para os diferentes tipos de Osteogênese Imperfeita.

Tipo de OI	Herança	Gravidade	Fraturas	Deformidades	Estatura	DI	Esclera	Perda auditiva
I	AD	Leve	Variável	Incomum	Normal ou levemente e baixo	Raro	Azul	Presente em 50% dos indivíduos
II	AD/AR	Morte perinatal	Múltiplas fraturas de costela, compressão de ossos longos	Grave	Baixa estatura	Presente	Azul escuro	—
III	AD/ AR	Grave	Costelas finas, epífises em forma de pipocas	Moderada/ grave	Baixa estatura	Presente	Azul	Frequente
IV	AD	Moderada/leve	Múltiplas	Leve/ moderada	Baixa estatura variável	Variável	Normal/ cinza	Alguns indivíduos
V	AD	Moderada	Múltiplas com calosidade hipertrófica	Moderada	Variável	Ausente	Normal	Ausente
VI	AR	Moderada	Múltiplas	Encurtamento Rizomélico	Baixa estatura leve	Ausente	Normal	Ausente

**Fonte:** Gene Reviews . Steiner RD, Pepin MG, Byers PH. Osteogenesis Imperfecta. Brittle Bone Disease. Disponível em [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1295/]

### 2.1.3. Tratamento

O tratamento para a OI durante muito tempo limitou-se a medidas conservadoras com mínima atividade física e eventuais correções cirúrgicas das deformidades ósseas. Vários tratamentos médicos foram testados isoladamente nos pacientes, tais como, vitamina C, vitamina D, flúor, magnésio, esteróides, anabolizantes, calcitonina, hormônio de crescimento e transplantes de medula óssea, porém nenhum deles se mostrou eficaz para pacientes com OI (PHILLIPI *et al*, 2008).

Atualmente, o tratamento de escolha são os bisfosfonatos. Esses medicamentos melhoram a força muscular ajudando na mobilidade, aumentam a massa óssea vertebral, diminuem a dor óssea e a quantidade de fraturas, contribuindo para aumentar as possibilidades de tratamento cirúrgico das deformidades (GLORIEUX, 2008; PHILLIPI *et al*, 2008).

Os bisfosfonatos são potentes inibidores da reabsorção óssea. São medicamentos utilizados para tratar adultos com perda de massa óssea e pacientes com aumento da fragilidade óssea. O mecanismo de ação da droga não é totalmente conhecido, mas sabe-se que atuam inibindo os osteoclastos e atrasam a apoptose dos osteoblastos (HUGLES *et al*, 1995; PHILLIPI *et al*, 2008).

Na análise dos primeiros 30 pacientes maiores de três anos de idade que receberam o tratamento com pamidronato, um tipo de bisfosfonato, no *Shriners Hospital for Children*, Montreal, Canadá, a densidade mineral óssea aumentou 41,9 +/-29% por ano, e o que é mais importante, o desvio do valor normal da densidade óssea (escore-Z) aumentou de -5,3 +/- 1,2 a -3,4 +/- 1,5. A cortical dos ossos metacarpeanos ficou mais espessa, assim como a altura dos corpos vertebrais. Todos os pacientes tratados referiram substancial alívio da dor e aumento da sua capacidade energética. O único efeito colateral observado foi na fase inicial, na primeira

vez que os pacientes usavam a droga, quando desenvolveram uma reação tipo pseudogripal, com febre de duração inferior a 24 horas (ENGELBERT *et al*, 1997; ENGELBERT *et al*, 2004).

Com esses resultados animadores, crianças com menos de três anos de idade também passaram a ser tratadas com o pamidronato. Neste grupo etário, os resultados foram ainda mais estimulantes que nas crianças maiores. Nove crianças com OI grave receberam tratamento durante 12 meses e os resultados foram comparados com outro grupo de seis crianças de idade e gravidade semelhantes, que não receberam tratamento medicamentoso. No grupo tratado, a densidade mineral óssea aumentou entre 86% e 227%, com expressivo incremento do escore-z, enquanto no grupo controle não foi observada alteração significativa da densidade óssea. A superfície projetada das vértebras (que reflete as fraturas vertebrais) aumentou significativamente após o tratamento e não variou no grupo controle. A redução do número de fraturas antes e depois do tratamento pode não ser um bom indicador da eficácia, pois é sabido que nos pacientes com OI esse número decresce com a idade, na maioria dos casos, devido às alterações hormonais da puberdade. No entanto, o número de fraturas foi significativamente menor no grupo submetido ao tratamento do que no grupo controle. Desse modo, esse estudo concluiu que o tratamento com pamidronato em pacientes com OI gravemente afetados, menores de 3 anos de idade, é seguro, aumenta a densidade mineral óssea e diminui a taxa de fraturas. (PLOTKIN *et al*, 2000).

Além do pamidronato, outro bisfosfonato utilizado no tratamento do OI é o alendronato, com via de administração oral. Seu uso foi liberado inicialmente como terapia para prevenir e curar a osteoporose em adulto, demonstrando benefícios também na osteoporose dos pacientes com OI (WARD *et al*, 2005; PLOTKIN *et al*, 2000).

O manejo clínico é baseado, principalmente, em três tipos de tratamento: o não cirúrgico (fisioterapia, órteses, próteses, terapia ocupacional, nutricional), o cirúrgico (intervenções com hastes intramedulares, entre outros) e farmacológico (bisfosfonatos) (BASEL, STEINER 2009; MONTIE *et al*, 2010; BRIZOLA *et al*, 2014; BRIZOLA *et al*, 2015; ZAMBRANO *et al*, 2015).

Conforme revisão do Cochrane Collaboration sobre a terapia com bisfosfonatos em OI, a incidência de fraturas não reduziu significativamente, mas há aumento da densidade óssea e altura na idade adulta. Neste estudo foram incluídos 14 ensaios clínicos, e a maioria deles não mostrou uma grande redução das fraturas em indivíduos afetados quando tratados com bisfosfonatos. Cada ensaio mostrou independentemente melhorias significativas na densidade mineral óssea após o tratamento com bisfosfonatos orais ou intravenoso. A dor óssea, crescimento e dados de QV não foram avaliados como desfecho primário e os efeitos do tratamento sobre estes indicadores necessita ser mais aprofundado (DWAN *et al*, 2014).

Brizola e colaboradores (2016), ressaltam que a objetivo principal no tratamento da OI é a prevenção de fraturas. Os bisfosfonatos são amplamente usados no tratamento de crianças e adultos, no entanto, há uma falta de estudos específicos e controlados que julguem a recomendação de que o tratamento deve ser continuado na ausência da diminuição no número de fraturas em crianças ou adultos. Com a ausência desses dados o tratamento pode ser continuado, sem tempo definido de término, e com isso pode ocorrer efeitos adversos sobre o osso.

### 2.1.4 Tratamento da OI no Brasil

O tratamento farmacológico está consolidado em diversos países, incluindo o Brasil. Em 2001, com a necessidade de ampliar a oferta de serviços e de criar mecanismos que facilitassem o acesso ao tratamento, o Ministério da Saúde (MS) estabeleceu Centros de Referência para Osteogênese Imperfeita (CROI). Inicialmente foram cadastrados nove, hoje, são treze instituições, conforme Quadro 1. O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) foi o centro credenciado no Rio Grande do Sul (BRASIL, 2001).

**Quadro 1:** Centros de Referência para Osteogênese Imperfeita do Brasil.

<b>Estado</b>	<b>Instituição</b>
Rio Grande do Sul	Hospital de Clínicas de Porto Alegre- HCPA
Santa Catarina	Hospital Infantil Joana de Gusmão
Paraná	Hospital Infantil Pequeno Príncipe- HIPP
São Paulo	Irmandade da Santa Casa de São Paulo
São Paulo	Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina
São Paulo	Escola Paulista de Medicina – Hospital São Paulo
Rio de Janeiro	Instituto Fernandes Figueira- FIOCRUZ
Espírito Santo	Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória
Minas Gerais	Hospital das Clínicas da Universidade de Minas Gerais
Brasília	Fundação Universidade de Brasília - Hospital Universitário de Brasília- FUB
Ceará	Hospital Infantil Albert Sabin
Pernambuco	Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira (IMIP)
Bahia	Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES/ UFBA)

Considerando a necessidade de atualizar a Portaria nº 2.305/GM/MS, de 19 de dezembro de 2001, o MS, em 2010, sob a portaria SAS 714, aprovou as diretrizes terapêuticas para o tratamento da OI. Assim, de maneira resumida, são tratados com alendronato pacientes com mais de 18 anos, com os seguintes critérios: diagnóstico de formas moderadas a graves, tipos III ou IV e mais de 3 fraturas/ano, fraturas de vértebras ou deformidade óssea, com comprovação radiológica. O uso do pamidronato restringe-se a, quando menor de 18 anos: portadores de fenótipos moderados a graves, tipos III ou IV, ou de fenótipo tipo I com dor crônica, mais de 3 fraturas/ano, sem trauma significativo nos últimos 2 anos, fraturas de vértebras ou com deformidades dos membros com necessidade cirúrgica e radiografia simples de crânio, coluna e ossos longos, evidenciando fraturas ou escoliose ou ossos *wormianos*. Nos pacientes com mais de 18 anos, os critérios são os seguintes: diagnóstico de formas moderadas a graves, tipos III ou IV, mais de 3 fraturas/ano, fraturas de vértebras ou deformidade óssea, com comprovação radiológica, laudo médico ou exames demonstrando intolerância ao bisfosfonato oral (dispepsia, refluxo gastroesofágico, hérnia de hiato) ou impossibilidade de manter ortostatismo após uso do medicamento (BRASIL, 2010).

### **2.1.5 Cuidadores na OI**

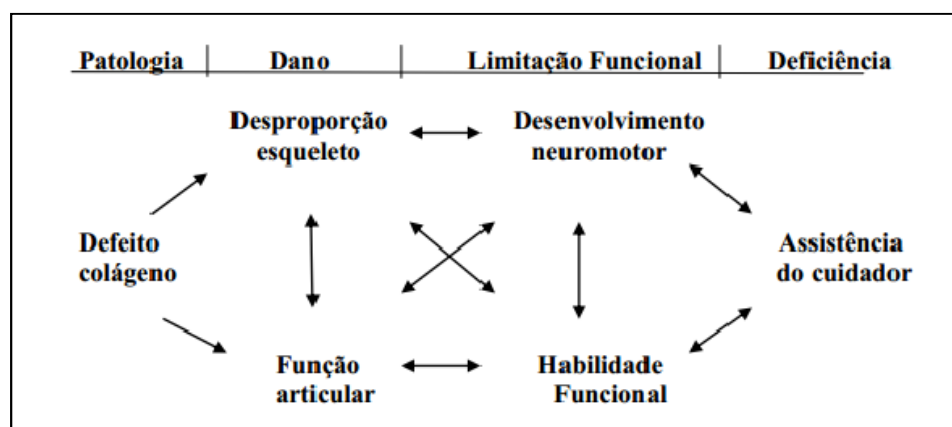
As manifestações clínicas na OI são heterogêneas e dependentes do tipo de OI apresentada pelo indivíduo. Na OI é comum os indivíduos apresentarem fraturas de repetição não associadas ao trauma as quais levam com frequência a deformidades ósseas e limitações funcionais (GLORIEUX, 2008). Esse quadro, na maioria dos pacientes, resulta em um

processo de incapacidade física (NAGI 1965; ENGELBERT *et al.*, 1999; ENGELBERT *et al.*, 2001).

Segundo Nagi (1965), o processo de incapacidade física é resultado dos impactos das condições crônicas da doença sobre o funcionamento dos sistemas, sobre o desempenho nas funções básicas humanas e sobre a relação do indivíduo e seu papel na sociedade. A autora também numera quatro fatores principais que conduzem a incapacidade, são eles: patologia ativa, comprometimento físico, limitação funcional e deficiência.

A estrutura conceitual de Nagi foi adaptada para a OI, conforme ilustrado na figura 1, desse modo, temos como a patologia ativa a falha na forma estrutural ou na produção do colágeno, o qual desencadeia um dano, no caso, uma desproporção do esqueleto e alteração na função articular, esses por sua vez, geram uma limitação funcional que acarreta a necessidade da assistência de um cuidador (NAGI 1965; ENGELBERT *et al.*, 1999).

**Figura 1-** Esquema do processo de incapacidade em Osteogênese Imperfeita



Fonte: Engelbert *et al.*, 1999

As crianças e adolescentes com doenças crônicas, como a OI, demandam de cuidados contínuos e, muitas vezes, de natureza complexa, gerando um desafio diário aos cuidadores.

Além disso, essa atenção em relação aos cuidados com o indivíduo com OI, pode mudar a dinâmica e rotina da família (MOTA, 2002).

Essas mudanças repentinas no núcleo familiar geram conflitos e com frequência a mãe é quem assume o papel de cuidador, acumulando funções dentro da família. Esta também é quem tenta gerenciar e resolver problemas advindos com a doença (HOEKSTRA-WEEBERS *et al*, 2007). Culturalmente, é esperado que a mulher assuma o papel de cuidadora, geralmente àquela que reside no mesmo domicílio, se tornando cuidadora de seus maridos, de seus pais e dos seus filhos. Devido a razões tradicionais, o papel da mulher cuidadora ainda é uma atribuição, que pode se dizer, “esperada” pela sociedade (BICALHO *et al*, 2008).

Não existe um consenso sobre a definição de cuidador. Segundo Bicalho e col. 2008, o cuidador familiar é um indivíduo que se dispõe a favor das necessidades de cuidados necessários ao doente, muitas vezes expondo-se a risco de comprometimento da sua própria saúde em benefício do paciente que está sob sua atenção.

Os cuidadores tem uma sobrecarga de trabalho, pois assumem múltiplas funções quando se tornam cuidadores únicos, precisam atentar-se para os cuidados específicos e muitas vezes complexos, além de terem suas necessidades próprias muitas vezes adiadas. Alguns autores trazem que o cuidador com o passar do tempo vai se despersonalizando, perdendo suas características e assumindo outro modo de ser (FLORIANI, SCHRAMM, 2006; LEAL, 2000).

O desgaste físico e psicológico sofrido pelo cuidador tem repercussão direta em sua saúde, alguns autores classificam como vítima oculta da doença ou paciente oculto. As necessidades de saúde dos cuidadores são geralmente negligenciadas pelos sistemas de saúde, geralmente o foco nas consultas e terapias são os pacientes “reais”, é muito raro o cuidador ser questionado e tratado juntamente com o paciente (MELLO *et al*, 2009).



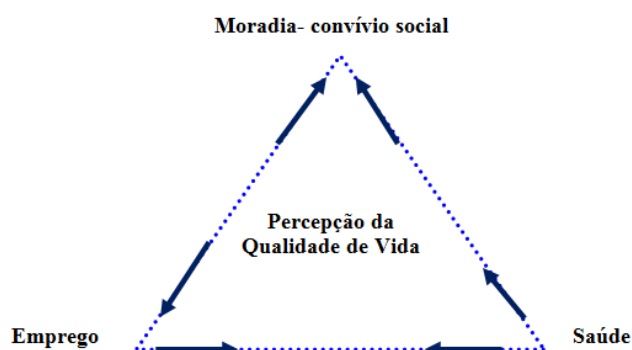
Acredita-se que o fato de o cuidador não receber essa atenção voltada ao seu estado tanto psicológico quanto físico, tem repercussão direta no cuidado prestado. Ou seja, um cuidador que não esta bem não desempenhará de forma efetiva os cuidados que a equipe de saúde espera que ele cumpra, comprometendo assim os resultados esperados com os tratamentos propostos para cada paciente (FIGUEIREDO *et al*, 2009) .

## 2.2 Qualidade de Vida

A QV é uma sensação humana, que se assemelha ao grau de satisfação encontrado na vida familiar, amorosa, social, ambiental e à própria estética existencial. Pressupõe a capacidade de efetuar uma síntese cultural de todos os elementos que determinada sociedade considera como padrão de conforto e bem-estar. O termo abrange muitos significados, que refletem conhecimentos, experiências e valores de indivíduos e coletividades que a ele se reportam em variadas épocas e espaços, sendo, portanto uma construção social com a marca da relatividade cultural (MINAYO *et al*, 2000).

Segundo Schalock (1997), a QV de um indivíduo advém da satisfação prévia de experiências em três domínios básicos de sua vida, são eles: saúde, moradia- vida social e condições de trabalho, todos eles interdependentes (Figura 2).

**Figura 2-** Modelo de Qualidade de vida- Adaptado de Schalock (1997).



Definições operacionais de QV são diversas. Essa variabilidade é composta não só por perspectivas individuais ou coletivas, mas também pela gama de modelos teóricos aplicáveis ou orientações acadêmicas dos pesquisadores (FELCE, PERRY, 1995). Liu (1976) sugeriu que devido às inúmeras definições de QV, o termo poderia ser considerado um axioma<sup>1</sup> do qual, os indivíduos diferem no que julgam importante para suas vidas.

Com o objetivo de “clarificação” do termo QV e da carência de ferramentas que avaliassem a QV na perspectiva transcultural a Organização Mundial da Saúde na década de 90 criou um grupo, *The WHOQOL Group- World Health Organization Quality of Life* (WHOQOL, 1995) o qual definiu a QV como: “*a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e do sistema de valores em que vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações*”.

### **2.2.1 Qualidade de Vida Relacionada à Saúde**

A QV tem sido estudada na área biomédica porque é uma importante ferramenta para a avaliação de impacto em saúde. O interesse pela mensuração da QV na área da saúde cresce de maneira exponencial nas práticas assistenciais e nas políticas públicas. Assim, a melhoria da QV passou a ser um dos resultados esperados, tanto nos campos da promoção da saúde como na prevenção de doenças (SCHUTTINGA, 1995).

Quando focada na área da saúde, o termo QV pode ser definido como a capacidade do indivíduo em superar as dificuldades dos estados ou condições impostas pelas enfermidades

---

<sup>1</sup> Um **axioma** ou **postulado** é uma sentença ou proposição que não é provada ou demonstrada e é considerada como óbvia ou como um consenso inicial necessário para a construção ou aceitação de uma teoria. Desse modo, é aceito como uma “verdade” e serve como ponto inicial discussão (dependentes de teoria).

(MINAYO *et al*, 2000). Para Gianchello (1996), QV é o valor atribuído pelo indivíduo sob a percepção de suas limitações físicas, psicológicas, funções sociais, oportunidades influenciadas pela doença, tratamento e outros agravos. Desse modo a avaliação da QV torna-se um dos principais indicadores dos resultados de intervenções.

Romero e colaboradores (2013), revisaram as aplicações práticas da Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) e concluíram que esta pode ser utilizada como medidas de utilidade na avaliação de tecnologias de saúde como uma ferramenta na área de economia, servindo como medida de eficiência dos sistemas de saúde e para medir ou avaliar o desempenho de ações em saúde pública. Além disso, serve como um indicador útil, especialmente quando se procura medir o nível de saúde e doença, como fazem a maioria dos indicadores de uso corrente. No entanto, há limitações metodológicas, como por exemplo, não permitir a comparação entre os países, especialmente quando se tem grandes diferenças socioeconômicas, fato que necessita ser resolvido para permitir essa comparação.

### **2.2.2 Avaliação da Qualidade de Vida**

Com o aprimoramento das tecnologias na área de saúde a procura por parâmetros mais amplos na avaliação dos pacientes que apenas o controle dos sintomas, diminuição da mortalidade e aumento da expectativa de vida. Com o passar do tempo abriu-se caminho para uma terceira dimensão no campo do tratamento indo além da eficiência e eficácia; iniciou-se a avaliação da QV (BECH, 1995).

Esse cenário passou a necessitar de estudos que sustentassem tanto a implementação de tratamentos mesmo quando dados clínico-laboratoriais não se exibissem numericamente

significativos embora pacientes e familiares relatassem melhora, quanto à alteração da expectativa de vida do paciente doente. Incorporando, assim aos estudos clínicos, a avaliação da QV (MINAYO *et al*, 2000).

Inicialmente a QV era avaliada por um observador externo. Com o passar do tempo pesquisadores enfatizam que a QV só pode ser aferida pela própria pessoa, ao contrário das tendências iniciais. Com isso cresceu o desenvolvimento de instrumentos e métodos de avaliação e que considerem, de maneira multidimensional, a perspectiva da população ou dos pacientes que serão estudados, e não a visão do que os cientistas e de profissionais de saúde consideram importantes (LEPLÈGE, RUDE, 1995; SLEVIN *et al*, 1988).

Para a construção de instrumentos de avaliação da QV deve ser levado em conta o consenso quanto à multidimensionalidade do conceito de QV, ou seja, o reconhecimento de que o construto é composto por diferentes dimensões. A identificação dessas dimensões é o primeiro passo no desenvolvimento destes instrumentos usando metodologias qualitativas e quantitativas. Os instrumentos de avaliação de QV devem preencher critérios metodológicos e estatísticos, chamados de propriedades psicométricas, tais como validade, quando um instrumento afere realmente aquilo que se pretende medir; produzir os mesmos resultados em avaliações repetidas em um determinado intervalo de tempo, usando as mesmas condições; sensível às mudanças quando as condições se alteraram (SMITH, AVIS, 1999; WHOQOL, 1998).

Há dois tipos de instrumentos de avaliação de QV, instrumentos genéricos e específicos. Os instrumentos genéricos podem ser utilizados em qualquer população em diferentes condições de saúde-doença, o que possibilita a comparação entre diferentes estudos, mas com o mesmo instrumento, já a desvantagem é de não medir algum aspecto importante em determina

condição clínica. São exemplos de questionários genéricos o *Short-Form Health Survey* (SF-36), *Pediatric Quality of Life Inventory* (*PedsQL<sup>TM</sup>*), *World Health Organization Quality of Life* (WHOQOL-100 WHOQOL- Bref) , o *Nottingham Health Survey* (NHP), o *Sickness Impact Profile* (SIP), o *McMaster Health Index Questionnaire* (MHQ), entre outros (GUYATT, 1995).

Os instrumentos específicos de avaliação da QV são construídos e validados de forma a serem sensíveis para determinadas condições de saúde. A vantagem no uso deste instrumento é avaliar o real impacto de uma doença específica nas diferentes dimensões da vida do pacientes, mas a desvantagem é que não permitem comparações entre diferentes doenças e são restritos aos domínios relevantes naquela doença (GUYATT, 1995).

### **2.2.3 Instrumentos para Avaliação da Qualidade de Vida em Crianças e Adolescentes**

#### ***Pediatric Quality of Life Inventory -PedsQL<sup>TM</sup>***

O *PedsQL<sup>TM</sup>* é um instrumento desenvolvido nos EUA, que utiliza questionários genéricos. Este instrumento é validado no Brasil e seu uso é permitido diante da licença solicitada à empresa, porém é gratuito para uso em estudos acadêmicos. Todos os instrumentos do *PedsQL<sup>TM</sup>* geram resultados por domínios, são eles: domínio físico, domínio emocional, domínio social, domínio escolar e geral.

O questionário é subdividido em faixas etárias. Para as crianças com idade de 2 até 4 anos o instrumento é respondido pelos responsáveis em nome da criança, ou seja, via procuração- *proxy*. Para as crianças pré-escolares (5- 7 anos) o instrumento é respondido pela própria criança com a utilização de figuras (carinhas) ilustrativas. Para as crianças

em idade escolar e adolescentes são utilizados os respectivos instrumentos, *PedsQL*<sup>TM</sup> 8-12 anos e *PedsQL*<sup>TM</sup> 13-17 anos.

#### 2.2.4 Instrumentos para Avaliação da Qualidade de Vida em adultos

O grupo WHOQOL desenvolveu dois principais instrumentos o WHOQOL-100 e o WHOQOL-Bref atualmente disponíveis em 20 idiomas diferentes. As versões em português seguiram a metodologia proposta pela Organização Mundial da Saúde WHOQOL GROUP, 1998.

##### World Health Organization Quality of Life -WHOQOL-100

O instrumento WHOQOL-100 foi desenvolvido pelo grupo WHOQOL. É um questionário autoaplicável, validado no Brasil, para avaliação genérica da QV compostos por seis domínios: o psicológico, o físico, o nível de independência, as relações sociais, o ambiente e a espiritualidade, sendo cada domínio subdividido em facetas, conforme tabela abaixo (WHOQOL, 1995).

**Tabela 2-** Domínios e facetas do Instrumento de Avaliação de Qualidade de Vida da OMS (WHOQOL, 1994; FLECK *et al.* 1999 ).

---

##### *Domínio e Facetas*

---

##### **Domínio I- Domínio Físico**

1. Dor e desconforto
2. Energia e fadiga
3. Sono e repouso

##### **Domínio II- Domínio psicológico**

4. Sentimentos positivos
  5. Pensar, aprender, memória e concentração
-

- 
6. Autoestima
  7. Imagem corporal e aparência
  8. Sentimentos negativos

**Domínio III- Nível de independência**

9. Mobilidade
10. Atividade da vida cotidiana
11. Dependência de medicação ou de tratamentos
12. Capacidade de trabalho

**Domínio IV- Relações sociais**

13. Relações pessoais
14. Suporte (apoio) social
15. Atividade sexual

**Domínio V- Ambiente**

16. Segurança física e proteção
17. Ambiente no lar
18. Recursos financeiros
19. Cuidados de saúde e sociais: disponibilidade e qualidade
20. Oportunidades de adquirir novas informações e habilidades
21. Participação em, e oportunidades de recreação e lazer
22. Ambiente físico
23. Transporte

**Domínio VI- Aspectos espirituais/ religião/crenças pessoais**

24. Esperitualidade/ religião/ crenças pessoais
- 

*World Health Organization Quality of Life -WHOQOL-Bref*

O instrumento WHOQOL-Bref é uma versão abreviada do WHOQOL-100, com 26 questões, estas extraídas do instrumento anterior, entre as que obtiveram os melhores desempenhos psicométricos, cobrindo quatro domínios: o físico, o psicológico, o social e o do meio ambiente (tabela 3) (WHOQOL, 1995; FLECK, *et al*, 1999; FLECK, *et al*, 2000).

**Tabela 3-** Domínios e facetas do Instrumento Abreviado de Avaliação de Qualidade de Vida da OMS (WHOQOL, 1994, FLECK, *et al*, 2000).

---

***Domínios e facetas do WHOQOL-Bref***

---

**Domínio I- domínio físico**

1. Dor e desconforto
  2. Energia e fadiga
-

- 
3. Sono e repouso
  4. Atividades de vida cotidiana
  5. Dependência de medicação ou tratamento
  6. Capacidade de trabalho

**Domínio II- domínio psicológico**

7. Sentimentos positivos
8. Pensar. Aprender, memória e concentração
9. Autoestima
10. Imagem corporal e aparência
11. Sentimentos negativos
12. Espiritualidade/crenças pessoais

**Domínio III- relações sociais**

13. Relações pessoais
14. Suporte (apoio) social
15. Atividade sexual

**Domínio IV- meio ambiente**

16. Segurança física e proteção
  17. Ambiente no lar
  18. Recursos financeiros
  19. Cuidados de saúde e sociais: disponibilidade e qualidade
  20. Oportunidades de adquirir novas informações e habilidades
  21. Participação em, e oportunidade de recreação/lazer
  22. Ambiente físico: poluição, ruídos, trânsito/clima
  23. Transporte
- 

### 2.2.5 The 36-Item Short form Health Survey Questionnaire- SF 36

O SF 36 é um instrumento de avaliação de QV autoaplicável, genérico, validado na população brasileira (CICONELLI, 1997; CICONELLI *et al* ,1999). É composto de 36 questões derivado do *Medical Outcomes Study-MOS*, o qual contém 149 questões. É composto de oito domínios que são agrupados em dois componentes: físico e mental, conforme tabela 4.

**Tabela 4-** Escores e domínios do SF-36

---

<b>Domínio Físico</b>	<b>Domínio Mental</b>
<i>Capacidade funcional</i>	<i>Saúde Mental</i>

---



---

<i>Estado geral da saúde</i>	<i>Vitalidade</i>
<i>Dor</i>	<i>Aspectos sociais</i>
<i>Aspectos físicos</i>	<i>Aspectos emocionais</i>

---

### **2.2.5 Avaliação da Qualidade de Vida em Osteogênese Imperfeita**

O universo de um indivíduo com uma condição genética é muito complexo e vai além da mera identificação dos achados clínicos da doença. Vários aspectos da vida desse indivíduo podem estar afetados, não somente àquele ligado a sua doença de base (COHEN, BIESECKER, 2010).

Desse modo, supõe-se que a QV de indivíduos com OI sofra um impacto significativo. Curiosamente a avaliação desta em indivíduos com distúrbios genéticos é, em geral, pouco estudada. Em revisão sistemática, Cohen e Biesecker (2010), encontraram 58 artigos que mensuraram a QV utilizando questionários validados em indivíduos com doenças genéticas, e somente um era referente a pacientes com OI (COHEN, BIESECKER, 2010). Nesse artigo foram avaliados 30 adultos com OI com a utilização do instrumento SF- 36, sendo observada diferença na capacidade funcional quando comparada com adultos saudáveis (WINDMANN, 2002).

Balkefors e colaboradores (2012) avaliaram adultos com OI através do SF-36, encontraram todos os domínios do componente físico significativamente menor nos pacientes com OI quando comparados à população normal. Além disso, observaram que a dor foi muito frequente relatada por 25 dos 29 participantes.

Fano e colaboradores (2013), utilizou o instrumento PedsQL para avaliar 65 crianças e adolescentes, 35 com OI tipo I foram comparados com 30 do tipo III-IV, o estudo encontrou diferença significativa no domínio físico em ambas as avaliações, tanto dos pacientes e quanto aplicado a versão proxy aos pais.

Seikaly e cols. (2005), avaliaram o impacto da terapia com alendronato na QV de crianças com OI, entretanto não usaram instrumentos específicos para mensuração da QV. O trabalho teve o foco em avaliar o autocuidado e habilidade funcional destes indivíduos, através do Pediatric Evaluation of Disability (PEDI) modificado, WeeFIM system e escala de bem estar, encontrando diferença significativa, favorável ao grupo em uso de alendronato em relação aos itens autocuidado, bem-estar, dor e uso de analgésico.

Em 2007, outro trabalho mensurou o impacto na QV de crianças em uso de um bisfosfonato oral (Olpadronato) *versus* placebo utilizando os instrumentos SPPC (Self-Perception Profile for Children) e HUI (Health-Utility Index). Esse estudo encontrou pequenas diferenças na avaliação da QV em favor do grupo com Olpadronato. Uma redução pequena, mas não significativa da dor foi detectada no grupo em uso do bisfosfonato (KOK *et al*, 2007). No Brasil um estudo que avaliou a QV em indivíduos com OI em 2011, utilizou o WHOQOL-100 junto a uma abordagem qualitativa (grupo focal). Nessa avaliação de 37 adolescentes com OI os escores do WHOQOL-100 que apresentaram os maiores valores foi o de religiosidade/espiritualidade/crenças pessoais e os menores valores foi observado no domínio ambiental, sendo este último o único que apresentou diferença significativa entre os tipos de OI (MARTINS, 2011).

Um estudo qualitativo, avaliou pacientes pediátricos com OI e observou receio na participação da educação física na escola por medo de se fraturar e também obstáculos

arquitetônicos que dificultam a liberdade e a autonomia de cadeirantes principalmente nas escolas. Os autores concluíram também que as crianças e adolescentes mostraram conhecer seu estado clínico e as implicações da doença e, além disso, são capazes de expressar seu conhecimento sobre o assunto (MELLO, MOREIRA, 2010).

### **2.2.6 Avaliação da Qualidade de Vida de Cuidadores de pacientes com Osteogênese Imperfeita**

Muitos indivíduos com doenças genéticas convivem com as condições que uma doença crônica impõe. Os pacientes necessitam de cuidados diários específicos, tratamento que requer consultas periódicas, cirurgias corretivas, além do uso de medicações e fisioterapia. Soma-se a isso a evolução dessas doenças que muitas vezes causam limitações, como uso contínuo de cadeiras de rodas (DE MELLO, MOREIRA, 2010). Todos esses cuidados sobrecarregam o cuidador que na maioria das vezes não é escutado, a não ser para falar da saúde do filho.

Alguns estudos avaliaram a QV de cuidadores, alguns de forma qualitativa, elencando as dificuldades e outro de forma quantitativa, estes usando de questionário genérico para avaliação da QV. Arabaci e colaboradores, elencaram os sentimentos de cuidadores de crianças e adolescentes com OI no diagnóstico e viram que, 93,5% eram mães. Todos eles disseram que se sentiam ansiosos (100%), enquanto 44 (95,7%) se sentiram triste / tristeza, 41 (89,1%) intrigados, 40 (87,0%) nervosos, 40 (87,0%) assustados, 39 (84,8%) desapontados, 29 (63%) chocados, e 28 (60,9%) deprimidos.

Um dos escassos estudos quantitativos acerca de avaliação da QV em cuidadores na OI, Szczepaniak-Kubat e col. (2012), utilizando o questionário WHOQOL-Bref, encontraram que 56% dos entrevistados avaliaram sua QV global como boa, enquanto 8% responderam ruim.

Neste trabalho o domínio com a média mais baixa foi o físico mostrando que mesmo não tendo uma doença potencial sofrem o impacto da doença daquele que estão prestando cuidados.

### 3. JUSTIFICATIVA

Através da portaria nº 2305 de 19 de dezembro de 2001 os vários serviços que possuíam estrutura para o tratamento e acompanhamento da OI foram designados Centro de Referência em Osteogênese Imperfeita (CROI), a mesma portaria instituiu na forma de um protocolo de tratamento, subsidiado pelo governo brasileiro, para esses pacientes.

A OI é uma doença da biossíntese do colágeno, levando a maioria dos indivíduos a apresentar baixa densidade óssea, fraturas de repetição associadas ou não ao trauma, deformidades ósseas e limitações funcionais. Dessa forma, estudos de QV em pacientes com OI e seus cuidadores tornam-se importantes para avaliar o impacto desta doença não só no quesito saúde, mas em todos os aspectos da vida que venham a influenciar o bem-estar destes indivíduos.

A mensuração e análise da QV nas doenças genéticas e em especial na OI são imprescindíveis para a avaliação dos tratamentos oferecidos. Essa intervenção pode possibilitar o trabalho dos profissionais destinado a modificar fatores que vão além do aspecto da saúde, tais como os ambientais, os psicossociais e escolares (no caso das crianças e adolescentes), que influenciam a QV do indivíduo.

Além da sua importância na otimização dos tratamentos, a avaliação da QV dos cuidadores e em pacientes com OI é de grande valia, uma vez que existem poucos relatos na literatura sobre o tema. Referente à análise da QV de cuidadores de indivíduos com OI há somente dois artigos sobre a temática até o momento publicado na literatura.

#### **4. HIPÓTESES**

a) A QV nos indivíduos com OI apresenta-se prejudicada em crianças, adolescentes e adultos.

b) As formas mais graves de OI (tipo III, IV e V) possuem escores menores nos domínios avaliados na QV em relação à forma leve (OI tipo I).

b) A demanda de cuidados advindos com a doença na criança e no adolescente está prejudicando a QV do cuidador.

## **5 OBJETIVO GERAL**

Caracterizar a qualidade de vida de pacientes com osteogênese imperfeita e seus cuidadores.

### **5.1 Objetivos Específicos**

- 1- Caracterizar a QV de pacientes com OI em diferentes idades, crianças, adolescentes e adultos;
- 2- Descrever e comparar a QV entre os diferentes tipos de OI.
- 3- Identificar o cuidador e caracterizar a sua QV;
- 4- Identificar a correlação entre os fatores socioeconômicos com os escores dos domínios de QV;

## **6. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **6.1 Delineamento**

Estudo transversal, com a participação de dois centros colaboradores, realizado no período de junho de 2013 a janeiro de 2016 com a coordenação do CROI- HCPA.

### **6.2 Amostra**

A amostragem foi por conveniência. A população deste estudo foi composta por crianças e adolescentes com diagnóstico de OI maiores de 2 anos (limitação imposta pelo instrumento PesdQL), provenientes dos CROIs de Porto Alegre e de Florianópolis. Os cuidadores de crianças e adolescentes e participantes adultos foram provenientes do CROI de Porto Alegre.

#### **6.2.1 Critérios de inclusão:**

- a) Para o estudo de QV em OI, participantes pediátricos, foram incluídos indivíduos de ambos o sexos com idade superior a 2 anos com diagnóstico clínico e radiológico de OI em acompanhamento no CROI- HCPA, Porto Alegre, RS e CROI –Joana Gusmão, Florianópolis, SC.
- b) Para o estudo de QV em cuidadores de OI foram incluídos indivíduos de ambos os sexos com idade superior a 18 anos, com ou sem diagnóstico de OI. O indivíduo auto designou-se o cuidador principal do paciente, ou seja, participava de forma direta e ativa dos cuidados da criança ou adolescente;



c) Para o estudo de adultos foram incluídos indivíduos maiores de 18 anos com diagnóstico clínico e radiológico de OI em acompanhamento no CROI- HCPA.

### **6.2.1 Critério de exclusão:**

- Falta de tempo para preencher os questionários.
- Diagnóstico ou em tratamento para transtornos psiquiátricos

## **6.3 Metodologia**

Foram empregados diferentes instrumentos de avaliação de QV, de acordo com a faixa etária do indivíduo. Para avaliação da QV dos cuidadores e indivíduos com OI adultos (acima de 18 anos) foram utilizados os instrumentos genéricos WHOQOL-Bref e SF-36 respectivamente. Para as crianças (2 a 4 anos) foi aplicado o *Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™)*, sendo o questionário respondido pelos responsáveis em nome da criança, ou seja, via procuração- *proxy*. Para as crianças pré-escolares (5- 7 anos) foi utilizado *PedsQL™* para a faixa etária correspondente. O instrumento foi respondido pela própria criança com a utilização de figuras ilustrativas. Para as crianças em idade escolar e adolescentes foram utilizado os respectivos instrumentos, *PedsQL™* 8-12 anos e *PedsQL™* 13-17 anos.

Todos os questionários utilizados na avaliação de QV são autoaplicáveis, quando o participante não compreende algum item o pesquisador lê a questão e todas as respostas de modo a não intervir na resposta. Os instrumentos foram aplicados por duas

pesquisadoras, para uniformização na coletada dos dados foi utilizado uma padronização através do uso de POP (Procedimento Operacional Padrão), conforme Apêndice 1.

Os participantes responderam a um questionário secundário (Apêndice 2 e 3), contendo dados sócio demográficos e clínicos .

Avaliação econômica foi realizada através de questionário utilizando os critérios de classificação Econômica do Brasil proposto pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa, 2012 -ABEP. Esta foi aplicada nos cuidadores e nos pacientes adultos (Anexo1).

#### **6.4 Análise Estatística**

Os instrumentos utilizados para avaliação da QV possuem uma sintaxe para análise estatística dos dados que permite a obtenção das médias ( $\pm$  desvio padrão) dos domínios avaliados.

As variáveis foram sumarizadas por meio de médias  $\pm$  desvio padrão e mediana com intervalo interquartis. Dependendo da distribuição dos dados, foi utilizado Teste t de Student entre amostras independentes ou pareadas. O coeficiente de correlação de Spearman ou de Pearson foi utilizado para analisar a correlação entre os domínios estudados com variáveis econômicas e variáveis clínicas (dor, número de fraturas). O nível de significância estatístico utilizado foi de 5%.

#### **6.5 Questões éticas**

O estudo foi iniciado após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 19041613.7.0000.5327) do HCPA e do Hospital Joana Gusmão (Anexo 2 e 3), e após a assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (Apêndice 4, 5 e 6) pelo paciente adulto ou responsável legal por cada criança.

Os participantes foram esclarecidos dos objetivos do trabalho e todas suas dúvidas foram respondidas antes da assinatura do TCLE. Além disso, foi orientado aos participantes o direito de não responder a alguma questão se não se sentisse à vontade.

## **6.6. Logística do estudo**

Este estudo foi realizado em 2 CROIs do Brasil. O Centro coordenador da pesquisa foi o HCPA. No CROI-HCPA foram recrutados pacientes e cuidadores que ao aceitar participar da pesquisa assinaram TCLE. Os questionários foram aplicados de acordo com a metodologia acima.

A análise de dados foi realizada somente no centro coordenador. Os resultados da pesquisa foram enviados a cada centro participante e serão apresentados na reunião anual dos CROIs.

## Referências

AITCHISON K, OGILVIE D, HONEYMAN M, THOMPSON E, SYKES B. Homozygous osteogenesis imperfecta unlinked to collagen I genes. **Hum Genet** 1988; 78:233-6.

ANDIA DC, CERRI PS, SPOLIDORIO LC. Bone tissue: morphological and histophysiological aspects. **Rev Odontol UNESP**. 2006; 35(2): 191-98.

ARABACI LB, BOZKURT S, VARA S, OZEN S, DARCAN S, SIMSEK DG. Difficulties experienced by caregivers of patients diagnosed with osteogenesis imperfecta (OI): example of a hospital. **J Pak Med Assoc**. 2015; 65(7):764-70.

BALASUBRAMANIAN, M., PARKER, M. J., DALTON, A., GIUNTA, C., LINDERT, U., PERES, L. C., WAGNER, B. E., ARUNDEL, P., OFFIAH, A., BISHOP, N. J. Genotype-phenotype study in type V osteogenesis imperfecta. **Clin. Dysmorph**. 2013; 22: 93-101.

BALKEFORS V, MATTSSON E, PERNOW Y, SÄÄF M. PHYSIOTHER. Functioning and quality of life in adults with mild-to-moderate osteogenesis imperfecta. **Res Int**. 2013; Dec;18(4):203-11.

BALDRIDGE D, SCHWARZE U, MORELLO R, LENNINGTON J, BERTIN TK, PACE JM, *et al*. CRTAP and LEPRE1 mutations in recessive osteogenesis imperfecta. **Hum Mutat**. 2008; 29:1435-42.

BARBOSA-BUCK CO, ORIOLI IM, DUTRA MG, LOPEZ-CAMELO J, CASTILLA EE, CAVALCANTI DP. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. **Am J Med Genet**. 2012; May; Part A 158A:1038–1045.

BASEL D, STEINER RD. Osteogenesis imperfecta: recent findings shed new light on this once well-understood condition. **Genet Med**. 2009; Jun;11(6):375-85.

BATTISTA RN, HODGE MJ. Quality of life research and health technology assessment-a time for synergy. **Quality of Life Research**. 1996; Aug; 5(4):413-18.

BECH P. Quality of life measurements in the medical setting. **European Psychiatry**. 1995; 10: (suppl 3) 83-85.

BEN AMOR IM, GLORIEUX FH, RAUCH F. Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant osteogenesis imperfecta. **J Osteoporos**. 2011; Epub September 6.

BICALHO CS, LACERDA MR, CATAFESTA F. Refletindo sobre quem é o cuidador familiar. **Cogitare Enferm** 2008; Jan/Mar; 13(1):118-23.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diário Oficial da União. Portaria 2305 de 19 de dezembro de 2001; 149-51.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diário Oficial da União. Portaria SAS/MS nº 714 de 17 de dezembro de 2010.

BRESLAU-SIDERIUS EJ, ENGELBERT RH, PALS G, VAN DER SLUIJS JA. Bruck syndrome: a rare combination of bone fragility and multiple congenital joint contractures. **J Pediatr Orthop B**. 1998;7:35–8.

BRIZOLA E, STAUB AL, FELIX TM. Muscle strength, joint range of motion, and gait in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. **Pediatric Physical Therapy**. 2014; 26(2), 245–252

BRIZOLA E, MATTOS EP, FERRARI J, FREIRE PO, GERMER R, LLERENA JC JR, FÉLIX TM. **Clinical and Molecular**. Characterization of Osteogenesis Imperfecta Type V. *Mol Syndromol*. 2015; Oct;6(4):164-72.

BRIZOLA E, FÉLIX TM, SHAPIRO JR. Pathophysiology and therapeutic options in osteogenesis imperfecta: an update. **Research and Reports in Endocrine Disorders**, p. 17-30, 2016.

BYERS PH, STEINER RD. Osteogenesis imperfecta. **Annu Rev Med**. 1992; 43:269-82.

BYERS, P.H; WALLIS, G.A; WILLING, M.C. Osteogenesis Imperfecta: Translation Of Mutation to Phenotype. **Journal of Medical Genetics** 1991; 7:433-42.

CABRAL WA, CHANG W, BARNES AM, WEIS M, SCOTT MA, LEIKIN S , *et al*. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. **Nat Genet**. 2008 Jul; 40(7):927.

CAMPOS LMA, LINPHAUS BL, SILVA CAA, PEREIRA RMR. Osteoporose na infância e na adolescência. **J. Pediatr**. 2003;79: 481-8.

CHEUNG MS, GLORIEUX FH. Osteogenesis Imperfecta: update on presentation and management. **Rev Endocr Metab Disord**. 2008; Jun;9(2):153-60.

COHEN, JS, BIESECKER B. Quality of life in rare genetic conditions: A systematic review of the literature. **Am J Med Genet Part A**. 2010; May; 152A(5):1136-1156.

DWAN K, PHILLIPI CA, STEINER RD, BASEL D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. **Cochrane Database Syst Rev**. 2014; Jul 23;7.

ENGELBERT RH, VAN DER GRAAF Y, VAN EMPELEN R. *et al.* Osteogenesis Imperfecta In Childhood: Impairment And Disability. **Pediatrics**. 1997; 2:1-7.

ENGELBERT RH, PRUIJS HE, BEEMER FA, HELDERS PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: treatment strategies. **Arch Phys Med Rehabil**. 1998; Dec;79(12):1590-4.

ENGELBERT RHH, RAOUL HH, FRITS AB, VAN DER GRAAF Y, HELDERS P. Osteogenesis imperfecta in childhood: Impairment and disability- A follow-up study. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**. 1999; 80: 896-903

ENGELBERT RH, GULMANS VA, UITERWAAL CS, HELDERS PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: perceived competence in relation to impairment and disability. **Arch Phys Med Rehabil**. 2001 Jul;82(7):943-8.

ENGELBERT RH, UITERWAAL CS, GERVER WJ, VAN DER NET JJ, PRUIJS HE, HELDERS PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: impairment and disability. A prospective study with 4-year follow-up. **Arch Phys Med Rehabil**. 2004 May;85(5):772-8.

FANO V, RODRÍGUEZ CELIN M, DEL PINO M, BUCETA S, OBREGÓN MG, PRIMOMO C, GARCÍA H, MISCIONE H, LEJARRAGA H. Osteogenesis imperfecta. Clinical, functional and multidisciplinary evaluation of 65 patients. **An Pediatr (Barc)**. 2010 May;72(5):324-30.

FELCE D, PERRY J. Quality of Life: its definition and measurement. **Research in developmental Disabilities**. 1995; 16 (1): 51-74.

FIGUEIREDO D, LIMA MP, SOUSA L. Os “pacientes esquecidos”: satisfação com a vida e percepção de saúde em cuidadores familiares de idosos. Kairós. **Revista da Faculdade de Ciências Humanas e Saúde**. 2009; 12 (1).

FLORIANI CA, SCHRAMM FR. Caregivers of elderly with advanced cancer: vulnerable actors. **Cad. Saúde Pública**. 2006; 22(3):527-534.

FLECK MPA, LEAL OF, LOUZADA S, XAVIER M, CHACHAMOVICH E, VIEIRA G, *et al.* Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da OMS (WHOQOL-100). **Rev Bras Psiquiatr**. 1999; 21(1), 19:28

FLECK MPA, LOUZADA S, XAVIER M, CHACHAMOVICH E, VIEIRA G, SANTOS L, PINZON V. Application of the portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-Bref. **Rev. Saúde Pública**. 2000. 34 (2) 178-83.

GABATZ RIB, RIBEIRO NRR. Crianças hospitalizadas com fibrose cística: percepções sobre as múltiplas hospitalizações. **Rev Bas Enfem**. 2007;60(1):37-41.

GIANCHELLO AL. Health outcomes research in Hispanics/ Latinos. **J. Med. Systems** 1996;21(5):235-54

- GLORIEUX FH. Osteogenesis Imperfecta. **Best Pract e Resarc Clin Rheumat.** 2008; 22:85-100.
- GLORIEUX FH, WARD LM, RAUCH F, LALIC L, ROUGHLEY PJ, TRAVERS R. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. **Journal of Bone and Mineral Research.** 2002; 17(1):30-8.
- GLORIEUX FH, RAUCH F, PLOTKIN H, WARD L, TRAVERS R, ROUGHLEY P, et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. **J Bone Miner Res.** 2000 Sep;15(9):1650-8.
- GUYATT GH. A taxonomy of health status instruments. **J Rheumatol.** 1995; Jun;22(6):1188-90.
- HOEKSTRA-WEEBERS J, JASPERS J, KAMPS W, & KLIP, E. Psychological adaptation and social support of parents of pediatric cancer patients. **Journal of Pediatric Psychology,** 2001. 26, 225–235
- HUGLES DE, WRIGHT KR, UY HL, SASAKI A, YONEDA T, ROODMAN GD. Bisphosphonates Promote Apoptosis In Murine Osteoclasts In Vitro And In Vivo. **J Bone Miner Res.** 1995; 10:1478-87.
- KOAY MA, BROWN MA. Genetic disorders of the LRP5-Wnt signalling pathway affecting the skeleton. **Trends Mol Med.** 2005;11:129–37.
- KOK DHJ, SAKKERS RJB, JANSE AJ, PRUIJS HEH, VERBOUT A, CASTELEIN RM, ENGELBERT RHH. Quality of life in children with osteogenesis imperfecta treated with oral bisphosphonates (Olpadronate): a 2-year randomized placebo-controlled trial. **European Journal of Pediatrics.** 2007; 166 (11):11-01
- KUURILA K, KAITILA I, JOHANSSON R, GRÉNMAN R. Hearing loss in Finnish adults with osteogenesis imperfecta: a nationwide survey. **Ann Otol Rhinol Laryngol.** 2002;111: 939-946.
- LEAL MGS, O desafio da longevidade e suporte ao cuidador. **Publicação SESC.** 2000; 11(20).
- LEPLÈGE A, RUDE N. The importance of patient's own view about their quality of life. **AIDS** 1995;
- LIU BC, Quality of life indicators in U.S. metropolitan areas: a statistical analysis. 1976. New York: praeger publishers.
- MARINI JC, CABRAL WA, BARNES AM, CHANG W. Components of the collagen prolyl 3-hydroxylation complex are crucial for normal bone development. **Cell Cycle.** 2007 Jul; 6(14):1675-81.

MARTINS AJ. Qualidade de vida de adolescentes com OI em tratamento no Instituto Fernandes Figueira. **Tese (Doutorado em Saúde da Criança e da Mulher)**. Rio de Janeiro, RJ, 2011.

MELLO DB, MOREIRA MCN. The hospitalization and the process of becoming ill through the children's and adolescents' perspective with cystic fibrosis and osteogenesis imperfecta. **Ciênc. saúde coletiva**. 2010; vol.15 no.2

MELLO MPD, ORSIN M, NASCIMENTO OJ, PERNES M, LIMA JMBD, HEITOR C, LEITE MAA. O paciente oculto: Qualidade de Vida entre cuidadores e pacientes com diagnóstico de Esclerose Lateral Amiotrófica. **Rev Bras Neurol**, 2009; 45(4), 5-16.

MINAYO MCS, HARTZ ZMA, BUSS PM. Qualidade de vida e saúde: um debate necessário. **Ciência & Saúde Coletiva** 2000; 5(1):7-18.

MONTI E, MOTTES M, FRASCHINI P, BRUNELLI P, FORLINO A, VENTURI G, DORO F, PERLINI S, CAVARZERE P, ANTONIAZZI F. Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. **Ther Clin Risk Manag**. 2010 Sep 7;6:367-81.

MOTTA, MGCO. O entrelaçar dos mundos: família e hospital. In. ELSENM I: Marcon SS; Silva MRS. O viver em família e sua interface com a saúde e a doença. Maringá:Eduem, 2002. 159-179.

NAGI S. Some conceptual issues in disability and rehabilitation. In: Sussman M, editor. *Sociology and rehabilitation*. Washington (DC): **American Sociological Association**; 1965. 100-13.

PIBERNIK-OKANOVIĆ M. Psychometric properties of the World Health Organisation quality of life questionnaire (WHOQOL-100) in diabetic patients in Croatia. **Diabetes Res Clin Pract**. 2001 Feb;51(2):133-43.

PHILLIPI CA, REMMINGTON T, STEINER RD. Bisphosphonate Therapy For Osteogenesis Imperfecta. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2008; Issue 4.

PYOTT SM, SCHWARZE U, CHRISTIANSEN HE, PEPIN MG, LEISTRITZ DF, DINEENR NR, *et al*. Mutations in PPIB (cyclophilin B) delay type I procollagen chain association and result in perinatal lethal to moderate osteogenesis imperfecta phenotypes. **Hum Mol Genet**. 2011; 20: 1595-609.

PLOTKIN H, RAUCH F, BISHOP NJ, MONTPETIT K, RUCK-GIBIS J, TRAVERS R, GLORIEUX FH. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 YEARS of age. **J Clin Endocrinol Metab**. 2000 May;85(5):1846-50.

RAUCH F, GLORIEUX FH. Osteogenesis imperfecta. **Lancet**. 2004; 363:1377–1385.



ROMERO M, VIVAS-CONSUELO D, ALVIS-GUZMAN N. Is Health Related Quality of Life (HRQoL) a valid indicator for health systems evaluation? **Springerplus**. 2013; 2(1): 664.

ROSS MH, ROMRELL LJ, KAYE, GI. **Hystology: a text and atlas**. 3ed. United States: Williams e Wilkins, 1995. 823 p.

ROUGHLEY PJ, RAUCH F, GLORIEUX F. Osteogenesis Imperfecta – Clinical and Molecular Diversity. **European Cells and Materials**. 2003; 5:41-47.

SANDBERG MM. Matrix in cartilage and bone development: current views on the function and regulation of major organic components. **Ann Med** 1991;23:207-17.

SEIKALYMG, KOPANATI S, SALHAB N. *et al*. Impact of alendronate on quality of life in children with osteogenesis imperfecta. **J Pediatr Orthopaed**. 2005; 25:786-791

SCHUTTINGA JA. Quality of life from a federal regulatory perspective. In: Dimsdale JE, Baum A, editors. Quality of life in behavioral medicine research. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 1995. p. 31-42.

SHAHEEN, R., ALAZAMI, A. M., ALSHAMMARI, M. J., FAQEIH, E., ALHASHMI, N., MOUSA, N., ALSINANI, A., ANSARI, S., ALZAHIRANI, F., AL-OWAIN, M., ALZAYED, Z. S., ALKURAYA, F. S. Study of autosomal recessive osteogenesis imperfecta in Arabia reveals a novel locus defined by TMEM38B mutation.2012; **J. Med. Genet**. 49: 630-635.

SHALOCK RL, COLLEGE H. Quality of life: Application to persons with disabilities. **American association on Mental retardation**. Washington DC, 1997.

SILLENCE DO, SENN A, DANKS DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. **J Med Genet**. 1979; 16:101-116.

SLEVIN ML, PLANT H, LYNCH D, DRINKWATER J, GREGORY WM. Who should measure quality of life, the doctor or the patient? **Br J Cancer** 1988; 57:109-12.

SMITH KW, AVIS NE, ASSMANN SF. Distinguishing between quality of life and health status in quality of life research. **Qual Life Res** 1999; 8:447-59.

THE WHOQOL GROUP. Development of the World Health Organization. WHOQOL-Bref. Quality of Life Assesment 1998. **Psychol Med**. 1998. 28: 551-8.0

VAN DIJK FS, NESBITT IM, NIKKELS PG, DALTON A, BONGERS EM, et al: *CRTAP* mutations in lethal and severe osteogenesis imperfecta: the importance of combining biochemical and molecular genetic analysis. **Eur J Hum Genet**. 2009; 17: 1560-69.

VAN DIJK FS, PALS G, VAN RIJN RR, NIKKELS PG, COBBEN JM. Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited. **Eur J Med Genet**. 2010; Jan-Feb;53(1):1-5.

VAN DIJK FS, BYERS PH, DALGLEISH R, MALFAIT F, MAUGERI A, ROHRBACH M, SYMOENS S, SISTERMANS EA, PALS G. EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta. **Eur J Hum Genet**. 2012 Jan; 20(1):11-29.

VAN DIJK FS, DALGLEISH R, MALFAIT F, MAUGERI A, RUSINSKA A, SEMLER O, SYMOENS S, PALS G. Clinical utility gene card for: osteogenesis imperfect. European Journal of Human Genetics 2012; **European Journal of Human Genetics advance online publication**, 26 2012 (b) Sep.

VAN DIJK FS, SILLENCE DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. **Am J Med Genet A**. 2014; Jun;164A(6):1470-81.

VENTURI G, TEDESCHI E, MOTTES M, VALLI M, CAMILOT M, VIGLIO S, et al. Osteogenesis imperfecta: clinical, biochemical and molecular findings. **Clin Genet**. 2006;70(2):131-9.

WALLIS GA, SYKES B, PH, MATHEW CG, VILJOEN D, BEIGHTON P. Osteogenesis imperfecta type III: mutations in the type I collagen structural genes, COL1A1 and COL1A2, are not necessarily responsible. **Med Genet**. 1993 Jun; 30(6): 492–496.

WARD LM, DENKER AE, PORRAS A, SHUGARTS S, KLINE W, TRAVERS R, MAO C, RAUCH F, MAES A, LARSON P, DEUTSCH P, GLORIEUX FH. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of alendronate 35- and 70-milligram tablets in children and adolescents with osteogenesis imperfecta type I. **J Clin Endocrinol Metab**. 2005 Jul; 90(7):4051-6.

WIDMANN RF, LAPLAZA FJ, BITAN FD, BROOKS CE, ROOT L. Quality of life in osteogenesis imperfecta. **Int Orthop**. 2002; 26:3–6.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Quality of Life Assessment: An Annotated Bibliography. 1994. Geneva: WHO.

ZAMBRANO MB, BRIZOLA E, PINHEIRO B, VANZ AP, MELLO ED, FÉLIX TM. Study of the Determinants of Vitamin D Status in Pediatric Patients With Osteogenesis Imperfecta. **J Am Coll Nutr**. 2015; May-Jun;35(4):339-45.

### **Referência eletrônica**

ABOI- Associação Brasileira de osteogênese imperfeita. 2012. Disponível em [[www.aboi.org.br](http://www.aboi.org.br)]. Acesso em 20/11/2014.

GENE REVIEWS. Steiner RD, Pepin MG, Byers PH. Osteogenesis Imperfecta Brittle Bone Disease. 2013. Disponível em [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1295/>]. Acesso em 09/07/2016.

## **8- RESULTADOS**

Os resultados do trabalho serão apresentados em forma de artigos científicos.

**Artigo Científico 1-** Publicado na revista Health And Quality of Life Outcomes

Título em Inglês: Quality of life in caregivers of children and adolescents with Osteogenesis Imperfecta

Título em Português: Qualidade de Vida de cuidadores de crianças e adolescentes com Osteogenese Imperfeita.

**Artigo Científico 2-** Submetido à Revista BMC Pediatrics

Título em Inglês: Health-Related Quality of Life of children and adolescent with Osteogenesis Imperfecta: A Cross-Sectional Study Using PedsQL™

Título em Português: Qualidade de Vida Relacionada à Saúde de crianças e adolescentes com Osteogenese Imperfeita: Um Estudo transversal utilizando PedsQL™

**Artigo Científico 3-** Em revisão pelos autores

Título em Inglês: Osteogenesis Imperfecta: Quality of life in adults

Título em Português: Osteogênese Imperfeita: Avaliação Da Qualidade De Vida De Pacientes Adultos

RESEARCH

Open Access

# Quality of life in caregivers of children and adolescents with Osteogenesis Imperfecta

Ana Paula Vanz<sup>1,2</sup>, Têmis M Félix<sup>2\*</sup>, Neusa Sica da Rocha<sup>3</sup> and Ida V D Schwartz<sup>1,2,4</sup>

## Abstract

**Background:** Osteogenesis imperfecta (OI) is a group of genetic disorders of collagen biosynthesis, characterized by low bone density leading to fractures. Most patients exhibit functional impairment and require the aid of a caregiver. The aim of this study is to assess the quality of life (QoL) of caregivers of patients with OI.

**Methods:** In this cross-sectional study, a convenience sampling strategy was used to enroll adult caregivers of children and adolescents with OI who attended a referral center in southern Brazil. The WHOQOL-BREF instrument was used to assess QoL.

**Results:** Twenty-four caregivers of 27 patients (10 with type I, 4 with type III, and 13 with type IV OI) were included in the study. Eighteen caregivers were the patients' mothers, two had OI, and 22 cared for only one patient. Mean WHOQOL-BREF scores were 14.59 for the physical health domain, 13.80 for the psychological domain, 15.19 for the social relationships domain, and 12.87 for the environmental domain; the mean total QoL score was 14.16. QoL scores did not differ significantly according to patients' OI type or number of fractures. Economic status was not correlated significantly with QoL scores.

**Conclusions:** QoL appears to be impaired in caregivers of patients with OI. Additional studies are required to confirm these findings and to ascertain which factors account for this phenomenon.

**Keywords:** Osteogenesis imperfecta, Quality of life, Caregivers, WHOQOL-BREF

## Background

The World Health Organization has defined quality of life (QoL) as "an individual's perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns". The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) Group has developed several tools for QoL assessment in research settings, such as the WHOQOL-100 questionnaire and its abridged version, the WHOQOL-BREF questionnaire, which is designed to assess global QoL in four domains (physical health, psychological, environmental, and social relationships) [1].

QoL measures have emerged in recent decades as essential tools for assessment of the impacts of diseases (especially chronic conditions) and therapeutic interventions, joining traditional indicators such as mortality.

QoL assessment is particularly essential in the context of disabling chronic conditions that force patients to modify their routines or prevent them from carrying out activities of daily living. Furthermore, patients living with chronic illness may be overwhelmed by physical, emotional, and financial uncertainties, social dilemmas, and costly expenditures, generating other chronic conditions that affect the whole family [2,3].

Osteogenesis imperfecta (OI) is a group of disorders caused by impairment of collagen biosynthesis and characterized by minimal traumatic fractures, dentinogenesis imperfecta, and hearing loss. The clinical features of OI represent a continuum ranging from perinatal lethality through severe skeletal deformity, mobility impairment, and very short stature to nearly asymptomatic manifestation with mild predisposition to fractures, normal stature, and normal lifespan [4]. The estimated incidence of OI is 1 in 10,000 live births, and autosomal dominant is the most common pattern of inheritance [5].

\* Correspondence: tfelix@hcupa.edu.br

<sup>2</sup>Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article

and “passing the baton”. Each

Several molecular studies identified 17 genes involved in the biosynthesis of collagen as causing OI, however the classification of OI is based on clinical and radio-logical features. A classification that remains in wide-spread use defines five distinct types of OI (types I–V). Type I OI is the mildest form of the disease; in the majority of cases, bone deformities are slight or absent and patients have characteristic blue sclerae. Type II OI, the most severe form of the disease, is incompatible with life, and death may occur in utero. Type III OI, the most severe disease form that is compatible with life, is characterized by progressive skeletal deformity and severe short stature. Type IV OI is the most clinically diverse form of the condition, with phenotypes ranging from mild to severe. Finally, OI type V is associated with callus formation of hyperplastic callus after corrective surgery or fracture, absence of dentinogenesis imperfecta (DI) and progressive calcification of the interosseous membrane between radius-ulna and/or tibia-fibula and dislocation of the radial head [6].

In OI, moderate to severe clinical manifestations lead to physical disability. The disablement process is the result of the impacts of chronic disease conditions on body system functioning, on the individual's ability to perform basic human functions, and on the individual's relationship with and within society. Four main factors lead to disablement: active pathology, physical impairment, functional limitation, and disability. The conceptual structure of disablement was adapted for OI in a model where active pathology was represented by a structural defect in collagen production or conformation, leading to impairments (skeletal disproportion and joint dysfunction), which, in turn, produce a functional limitation that leads to disability (makes the individual dependent on caregiver assistance) [7,8].

Children and adolescents with chronic diseases such as OI require continuous and often complex care, which poses a daily challenge to their caregivers. Furthermore, the provision of care and attention to a patient with OI may change the dynamics and routines of his or her family [8,9]. These sudden changes in the family environment are a source of conflict. Furthermore, mothers often assume the role of caregiver, adding to their existing family duties. Mothers are also burdened with managing and attempting to solve issues resulting from the disease. Chronic disease in children is a trigger of high stress levels in caregivers [10,11].

A recent qualitative study investigated how parents of children with severe and mild OI shape and manage their children's condition over time. The authors found that parental responses to OI are constituted by parents' feelings and actions, and identified four successive phases of response: initial reaction, acceptance, normalization,

stage affected subsequent stages and was influenced by the severity of OI, parents' individual characteristics, their day-to-day experiences and the entourage [12].

To date, only one study has examined the QoL of caregivers of patients with OI. The authors observed that environmental domain scores were worse in patients with severe OI than in those with mild OI, despite the receipt of more support from appropriate institutions by families in the severe OI group than by those in the mild OI group [13]. Within this context, the objective of the present study was to assess QoL in caregivers of children and adolescents with OI.

## Materials and methods

The research ethics committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) approved the protocol of this study (no. 110080). All participants provided written informed consent prior to study enrollment.

Data for this cross-sectional study were collected from August 2011 to August 2012 at HCPA, a university hospital in Southern Brazil. A convenience sampling strategy was used to recruit caregivers of children and adolescents with OI. Caregivers were defined as individuals who had direct contact with children or adolescents with OI (care recipients) and were in charge of coordinating and providing for the recipients' basic needs; this category included caregivers with OI. Subjects were recruited from the outpatient clinic of the Reference Center for Osteogenesis Imperfecta Treatment which is affiliated with the HCPA's Medical Genetics Service. Participants were invited to enroll in the study after attending routine outpatient appointments with their care recipients.

Clinical data regarding type of OI of the subject, treatment used and number of fractures during life time were recorded. The number of OI cases under care of the caregiver and the diagnosis of OI of the caregiver were also reported.

As so far, no instrument has been developed specifically to assess QoL in caregivers of individuals living with chronic illnesses, we used in this study the validated Brazilian Portuguese version of the WHOQOL-BREF, a generic instrument. The WHOQOL-BREF contain 26 questions distributed in four QoL domains – Physical, Psychological, Social, and Environmental. These domains aim to analyze physical capacity, psychological well-being, social relationships, and the environment where the individual is inserted. The answers for each domain are transformed in scores ranging from 4 to 20, with higher scores indicating better QoL [1,14].

Participants' socioeconomic status was assessed using a questionnaire based on the Brazilian Association of Research Companies Economic Classification Criterion. This questionnaire yields a score that can be used to

stratify the population into socioeconomic status ranges (A1, A2, B1, B2, C1, C2, D, and E), with "A" corresponding to the highest score and "E" to the lowest score [15].

Statistical analysis was conducted using SPSS 18.0 software. Ordinal quantitative variables were expressed as means and standard deviations. Student's t-test was used to assess potential associations between the number of fractures sustained by care recipients (dichotomized as  $\leq 10$  or  $>10$  fractures) and caregivers' QoL domain scores. The Kruskal–Wallis test was used to analyze the distribution of domain scores according to care recipients' OI type. Pearson correlation coefficients were used to test associations between socioeconomic status variables and QoL scores. The scores obtained at the different domains were compared to the mean scores of the normal population at validation of the instrument [14]. The significance level was set at 5% ( $p < 0.05$ ) and 95% confidence intervals were used.

## Results

Twenty-four caregivers from 24 unrelated families were included in this study. Their mean age was  $39 \pm 9.1$  years, and two caregivers had OI (types I and IV, respectively) but no major physical limitation. Eighteen (75%) caregivers were female and 16 of them were mothers of subject with OI. These 24 caregivers were responsible for the care of 27 patients with OI. Thirteen care recipients had type IV, 10 had type I, and four had type III OI (Table 1).

WHOQOL-BREF scores were highest for the social relationships domain and lowest for the environmental domain (Table 2). The distribution of WHOQOL-BREF scores was not associated with the number of fractures sustained by care recipients (t-test: physical health,  $p = 0.67$ ; psychological,  $p = 0.25$ ; social,  $p = 0.94$ ; environmental,  $p = 0.66$ ; overall,  $p = 0.86$ ), OI type, or caregivers' socioeconomic status.

All mean domain scores of our participants were significantly lower than those of healthy individuals from the original instrument validation sample (Table 2) [14]. These differences persisted after exclusion of the two caregivers with OI from analyses.

## Discussion

The diagnosis of a chronic illness in a child or adolescent constitutes a major challenge for the patient and his or her family, due to the burden of the condition and the impact of new routines imposed by continuous treatment. Adaptation to these changes requires the preparedness of all involved in the family environment, who must restructure their lives to deal with the disease and its implications [9,10].

Teams of professionals often focus on patients and



Table 1 Characteristics of caregivers included in the study sample

Characteristic	n (%)
Gender (n = 24)	
Female	18 (75)
Male	6 (25)
Educational attainment, years of schooling (mean $\pm$ SD; n = 24)	8.22 $\pm$ 4
Relationship to care recipient (n = 24)	
Mother	16 (66.6)
Father	6 (25)
Grandmother	1 (4.1)
Maternal Stepmother	1 (4.1)
Number of patients with OI in caregiver's care	
1	22 (91.6)
2	1 (4.1)
3	1 (4.1)
OI type of care recipient (n=27)	
I	10 (37)
III	4 (16.8)
IV	13 (48.14)
Socioeconomic class (n = 24)	
B2	1 (4.1)
C1	3 (12.5)
C2	4 (16.7)
D	14 (58.3)
E	2 (8.3)

OI, osteogenesis imperfecta; SD, standard deviation.

ready and vigilant, rarely recognizing that caregivers can be overwhelmed with duties and information. Caregivers may require attention and support as they adapt to care recipients' diagnoses [16].

Qualitative assessments of the QoL of caregivers of children and adolescents with cancer have identified conflicting situations experienced by caregivers and other factors that may impact QoL, including the sacri-fice of routine activities (i.e., school or work), adjustment

Table 2 Quality of life of caregivers of children and adolescents with osteogenesis imperfecta compared with control samples

WHOQOL-BREF Domain	Present sample (n = 24)	Control Brazilian population [14] (n = 50)	p
Physical	14.9 $\pm$ 3.29	16.6 $\pm$ 2.1	0.002*
Psychological	13.8 $\pm$ 2.8	15.6 $\pm$ 2.1	0.003*
Social	15.2 $\pm$ 3.7	15.5 $\pm$ 2.6	0.117
Environmental	12.87 $\pm$ 2.9	14.0 $\pm$ 2.1	<0.004*

Data are presented as mean scores  $\pm$  standard deviations. \*p < 0.05, present sample vs. control sample.

these domains.

to new living conditions, family involvement, changes in marital dynamics, personal satisfaction, social support, and care recipients' age [17,18]. Few studies, however, have addressed QoL in caregivers of patients with OI. A Polish study addressed this topic in a sample comprising the parents of 25 children with OI using the WHOQOL-BREF. In that study, 56% of respondents reported good global QoL and 8% had scores corresponding to poor QoL. Mean domain scores (scale, 4–20) were: physical health,  $12.2 \pm 1.2$ ; psychological,  $15.04 \pm 2.2$ ; environmental,  $13.32 \pm 2.0$ ; and social relationships,  $14.28 \pm 1.5$ . Environmental domain scores were lower among the parents of children with severe (type III) OI than among those of children with mild (type I or IV) OI [13].

Our data suggest that the majority of caregivers of patients with OI are their mothers, in agreement with a previous study showing that mothers were care-givers of 80% of children living with chronic disease. Mothers are generally more involved than fathers in the disease management process; they usually act as chaperones during their children's hospital visits and are more likely to interact with care management teams [19].

Our participants' WHOQOL-BREF scores were lowest in the environmental domain, which assesses respondents' financial resources, physical safety and security, home environment, opportunities to acquire new information and skills, participation in and opportunities for recreation/leisure, and physical environment (pollution, noise, traffic, climate), as well as the accessibility and quality of health and social care and transportation [1]. WHOQOL-BREF environmental domain scores were also lowest in a sample of 608 Brazilian adolescents aged 14–20 years and in the sample of healthy individuals used to validate this instrument in Brazil [20]. Psychological domain scores were also lower in our sample than in the general population [14]. A national sample in the United States was used to assess whether parents' self-reported psychological distress was related to the consequences of their children's chronic health conditions; the researchers found that parents of children with functional limitations were more distressed than were parents whose children experienced other types of consequence (or none) of their condition [21]. We believe that caregivers' impaired QoL in the psychological and environmental domains in this sample is attributable to having children with OI. Physical domain items assessed sleep quality, impact of pain on daily activities, need for medical treatment to function, amount of energy for everyday life, ability to get around, and satisfaction with work. The needs of children and adolescents with OI, who require special developmental support and treatment, explain the low scores observed in

The absence of a significant association between OI type and QoL domain scores in the present study contrasts with the significant association observed between environmental domain scores and type III OI in a Polish sample [13]. This difference may be due to the small number of patients with type III OI in the present study.

Assessment of socioeconomic status in this sample showed that eight of the 24 (33%) caregivers were in class C1. Socioeconomic data based on a 2005 Brazilian Institute of Statistic and Public Opinion survey show that 20.7% of the Brazilian population belongs to the C1 class. Since 2005, improvement in the population's economic status has been observed [22,23]. Economic level was not correlated with QoL scores in this study, in contrast to the positive correlations between socio-economic level and environmental and social domain scores reported by a previous study performed in South-ern Brazil [24].

## Conclusion

In our study using WHOQOL-BREF, the caregivers of patients with OI had significant lower scores for the physical health, psychological, and environmental domains. Larger samples and more appropriate study designs are required to identify the factors involved in this QoL impairment. Thus, future investigations require a joint effort from all researchers in this field, to enable more reliable analysis of the cornerstones of caregivers' QoL. Elucidation of these factors may enable direct interventions to address the major challenges faced by caregivers and, consequently, ensure comprehensive and efficient care of patients with OI.

## Abbreviations

OI: Osteogenesis Imperfecta; QoL: Quality of life; WHOQOL: World Health Organization quality of life; HCPA: Hospital de Clinicas de Porto Alegre; SD: Standard deviation.

## Competing interest

The authors declare that they have no competing interests.

## Authors' contributions

APV carried out the acquisition, analysis and interpretation of data. TMF participated in the study design, analysis and interpretation of data; NSR participated in the study design and interpretation of data; IVDS participated in the analysis and interpretation of data. All authors have read and approved the final manuscript.

## Acknowledgments

We would like to thank the study participants. This study was sponsored by the Research and Event Incentive Fund and the Graduate Research Group of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre.

## Author details

<sup>1</sup>Postgraduate Program in Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil. <sup>2</sup>Medical Genetics Service, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil. <sup>3</sup>Postgraduate Program in Medical Sciences: Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil. <sup>4</sup>Department of Genetics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Received: 12 November 2014 Accepted: 20 February 2015  
Published online: 01 April 2015

## References

1. The WHOQOL Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF Quality of Life Assessment. *Psychol Med*. 1998;28:551–8.
2. Taylor R, Kirby B, Burdon D, Caves R. The assessment of recovery in patients after myocardial infarction using three generic quality-of-life measures. *J Cardiopulm Rehabil*. 1998;18(2):139–44.
3. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med*. 1996;334(13):835–40.
4. Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22:85–100.
5. Steiner RD, Pepin MG, Byers PH. Osteogenesis Imperfecta. 2005 Jan 28. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1295/>.
6. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(6):1470–81.
7. Engelbert RHH, Raoul HH, Frits AB, Van der Graaf Y, Helden P. Osteogenesis imperfecta in childhood: Impairment and disability—A follow-up study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999;80:896–903.
8. Nagi S. Some conceptual issues in disability and rehabilitation. In: Sussman M, editor. *Sociology and rehabilitation*. Washington (DC): American Sociological Association; 1965. p. 100–13.
9. Dogba MJ, Bedos C, Durigova M, Montpetit K, Wong T, Glorieux FH, et al. The impact of severe osteogenesis imperfecta on the lives of young patients and their parents - a qualitative analysis. *BMC Pediatr*. 2013;13:153.
10. Motta MGC. O entrelaçar dos mundos: família e hospital. In: Elsen I, Marcon SS, Silva MRS, editors. *O viver em família e sua interface com a saúde e a doença*. Maringá: Eduem; 2004. p. 156–68.
11. Hoekstra-Weebers J, Jaspers J, Kamps W, Klip E. Psychological adaptation and social support of parents of pediatric cancer patients. *J Pediatr Psychol*. 2001;26:225–35.
12. Dogba MJ, Rauch F, Tre G, Glorieux FH, Bedos C. Shaping and managing the course of a child's disease: Parental experiences with osteogenesis imperfecta. *Disabil Health J*. 2014;7(3):343–9.
13. Szczepaniak-Kubat A, Kurnatowska O, Jakubowska-Pietkiewicz E, Chlebna-Sokót D. Assessment of quality of life of parents of children with osteogenesis imperfecta. *Adv Clin Exp Med*. 2012;21(1):99–104.
14. Fleck MPA, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, et al. Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-BREF. *Rev Saude Publica*. 2000;34(2):178–83.
15. Brasil- ABEP-Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critérios de Classificação Econômica Brasil, 2012. [Access at <http://www.abep.org/criterioBrasil.aspx>]
16. Beck ARM, Lopes MHB. Tensão de papel de cuidador entre cuidadores de crianças com câncer. *Rev Bras Enferm*. 2007;60(5):513–8.
17. Rubira EA, Marcon SR, Belasco AGS, Gaiva MAM, Espinosa MM. Burden and quality of life of caregivers of children and adolescents with chemotherapy treatment for cancer. *Acta Paul Enferm*. 2012;25(4):567–73.
18. Beck AR, Lopes MH. Caregivers of children with cancer: aspects of life affected by the caregiver role. *Rev Bras Enferm*. 2007;60(6):670–5.
19. Pelletier L, Godin G, Lepage L, Dussault G. Social support received by mothers of chronically ill children. *Child Care Health Dev*. 1994;20:115–31.
20. Gordia AP, Quadros TM, Campos WD. Sociodemographic variables as determinant of the environment domain of quality of life of adolescents. *Cien Saúde Colet*. 2009;14(6):2261–8.
21. Silver EJ, Westbrook LE, Stein REK. Relationship of parental psychological distress to consequence of chronic health conditions in children. *J Pediatr Psychol*. 1998;23:5–15.
22. Brasil- ABEP-Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critérios de Classificação Econômica Brasil, 2008. [Access at <http://www.abep.org/criterioBrasil.aspx>]
23. Brasil- ABEP-Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critérios de Classificação Econômica Brasil, 2008. Dados com base no Levantamento Sócio Econômico, 2005, IBOPE. [Access at [www.abep.org/Servicos/Download.aspx?id=07](http://www.abep.org/Servicos/Download.aspx?id=07)]
24. Rocha NS, Fleck MP. Evaluation of quality of life in adults with chronic health conditions: the role of depressive symptoms. *Rev Bras Psiquiatr*. 2010;32(2):119–24.

**Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution



## Comprovante de Submissão de Artigo Científico 2



Ana Paula Vanz <vanzanapaula@gmail.com>

### Notification to co-authors of submission to BMC Pediatrics

1 mensagem

BMC Pediatrics - Editorial Office <em@editorialmanager.com>  
Responder a: BMC Pediatrics - Editorial Office <bmcpediatr@biomedcentral.com>  
Para: Ana Paula Vanz <vanzanapaula@gmail.com>

3 de fevereiro de 2016 14:40

Dear author:

You are receiving this email because you have been listed as an author on a manuscript recently submitted to BMC Pediatrics. The manuscript details are below.

Title: Health-Related Quality of Life of Children and Adolescent with Osteogenesis Imperfecta: A Cross-Sectional Study Using PedsQL™  
Authors: Ana Paula Vanz; Juliana van de Sande Lee; Bruna Pinheiro; Marina Zambrano; Evelise Brizola; Neusa Sicca da Rocha; Ida Vanessa Schwartz; Maria Marlene de Souza Pires; Têmis Maria Félix, MD, PhD  
Corresponding author: MD, PhD Têmis Maria Félix

If you are not aware of the submission, or if you should not be listed as contributing author, please notify the Editorial Office. Contact details for the Editorial Office are available under "Contact Us" on the journal website.

Kind regards,

Editorial Office  
BMC Pediatrics  
<http://www.biomedcentral.com/bmcpediatr>

## Artigo Científico 2- Submetido à revista BMC Pediatrics

### *Qualidade de Vida onada à Saúde de Crianças e Adolescentes com osteogênese Imperfeita: Um estudo transversal utilizando PedsQL™*

Ana Paula Vanz, RN MS<sup>1</sup>, Juliana van de Sande Lee, MD MS<sup>2,3</sup>, Bruna Pinheiro, PT MS<sup>1</sup>, Marina Zambrano, RD PhD<sup>1</sup>, Evelise Brizola, PT MS<sup>1</sup>, Neusa Sicca da Rocha, MD PhD<sup>4</sup>, Ida Vanessa D. Schwartz, MD PhD<sup>5-8</sup>, Maria Marlene de Souza Pires, MD PhD<sup>2,3</sup> Têmis Maria Félix, MD PhD<sup>1,8</sup>.

### Resumo em Português

A Osteogenesis imperfecta (OI) é um distúrbio da formação óssea levando à baixa densidade mineral e fraturas com ou sem trauma. Crianças e adolescentes com OI requerem acompanhamento médico, cirurgias corretivas, tratamento periódico com medicamentos e fisioterapia, bem como as práticas específicas de cuidados diários. Além disso, eles têm uma maior incidência de fraturas, que requerem imobilização e causam grave desconforto e podendo levar à incapacidade física em longo prazo. **Objetivo:** Avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de

crianças e adolescentes com OI em dois centros de referência para tratamento de OI do sul do Brasil. **Métodos:** Neste estudo prospectivo transversal, o Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™) foi o instrumento utilizado para avaliação de QV. Crianças e adolescentes com idade  $\geq 5$  anos com diagnóstico clínico de OI foram incluídos. Os dados clínicos e status socioeconômico foram avaliados. Devido à expressão clínica altamente variável de OI, a análise comparou os dados de pacientes com moderada / grave (tipos III-V) e (tipo I) OI suave. **Resultados:** A amostra foi composta por 52 crianças e adolescentes com OI (com idade entre 5-17 anos); 26 (50%) participantes tiveram tipo I OI, 13 (25%) do tipo IV, 12 (23,1%) do tipo III, e 1 (1,9%) do tipo V OI. A menor média PedsQL™ foi no domínio físico ( $62,07 \pm 2,9$ ); Esta pontuação diferiu significativamente entre os participantes com OI leve e moderada/grave ( $69,23 \pm 3,3$  vs  $54,56 \pm 4,4$ ;  $p = 0,01$ ). O domínio físico se correlacionou positivamente com a mobilidade ( $r = 0,43$ ,  $p = 0,01$ ) e negativamente com a dor ( $r = -0,33$ ,  $p = 0,025$ ). **Conclusões:** No geral, este estudo revelou diferenças no domínio físico em relação à gravidade OI e mobilidade, reforçando a importância do manejo clínico desses pacientes com o objetivo de melhora funcional.

**Palavras-chave:** osteogênese imperfeita, qualidade de vida, criança, adolescente.

***Health-Related Quality of Life of children and adolescent with Osteogenesis Imperfecta: A Cross-Sectional Study Using PedsQL™***

Ana Paula Vanz, RN MS<sup>1</sup>, Juliana van de Sande Lee, MD MS<sup>2,3</sup>, Bruna Pinheiro, PT MS<sup>1</sup>, Marina Zambrano, RD PhD<sup>1</sup>, Evelise Brizola, PT MS<sup>1</sup>, Neusa Sicca da Rocha, MD PhD<sup>4</sup>, Ida Vanessa D. Schwartz, MD PhD<sup>5-8</sup>, Maria Marlene de Souza Pires, MD PhD<sup>2,3</sup> Têmis Maria Félix, MD PhD<sup>1,8</sup>.

1-Postgraduate Program in Child and Adolescent Health, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

2-Division of Pediatric Endocrinology, Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, Brazil

3-Postgraduate Program of Medical Sciences, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brazil

4- Postgraduate Program in Medical Sciences: Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

5- Postgraduate Program in Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

6- Department of Genetics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

7- Health Technology Assessment in Clinical Genetics Research Group, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

8- Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

**Authors' email addresses:**

**Ana Paula Vanz-** vanzanapaula@gmail.com

**Juliana Van de Sande Lee-** julianavslee@yahoo.com.br

**Bruna Pinheiro-** brunapi@hotmail.com

**Marina Zambrano-** marinazambrano@hotmail.com

**Evelise Brizola-** evelisebrizola@hotmail.com

**Neusa Sica da Rocha-** neusa-rocha@via-rs.net

**Ida V. D. Schwartz-** ischwartz@hcpa.edu.br

**Maria Marlene de Souza Pires-** mmspires@gmail.com

**Têmis M. Félix-** tfelix@hcpa.edu.br

***Corresponding author:***

***Têmis Maria Felix***

*Serviço de Genética Médica*

*Hospital de Clínicas de Porto Alegre- HCPA*

*Rua: Ramiro Barcelos, 2350*

*90035-903 - Porto Alegre- RS, BRAZIL*

*Tel. : + 55 51 33598011*

*Fax: + 55 51 33598010*

*E-mail: tfelix@hcpa.edu.br*

**Background:** Osteogenesis imperfecta (OI) is a disorder of bone formation leading to low mineral density and fractures. Children and adolescents with OI require periodic medical follow up, corrective surgery, drug therapy and physical therapy, as well as specific daily care practices. In addition, they have an increased incidence of fractures, which require immobilization and cause severe discomfort and short-term disability. **Purpose:** To evaluate the health-related quality of life of children and adolescents with OI in two reference centers for OI treatment in southern Brazil. **Methods:** In this prospective cross-sectional study, the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™) was applied in two university-affiliated reference centers for OI treatment in southern Brazil. Children and adolescents aged  $\geq 5$  years with clinical diagnoses of OI were included. Clinical data and socioeconomic status was evaluated. Due to the highly variable clinical expression of OI, the analysis compared data from patients with moderate/severe (types III-V) and mild (type I) OI. **Results:** The sample consisted of 52 children and adolescents with OI (aged 5-17 years); 26 (50%) participants had type I OI, 13 (25%) had type IV, 12 (23.1 %) had type III, and 1 (1.9%) had type V OI. The lowest mean PedsQL™ score was in the physical functioning domain ( $62.07 \pm 2.9$ ); this score differed significantly between participants with mild and moderate/severe OI ( $69.23 \pm 3.3$  vs.  $54.56 \pm 4.4$ ;  $p = 0.01$ ). Physical functioning domain was correlated positively with mobility ( $r = 0.43$ ,  $p = 0.01$ ) and negatively with pain ( $r = -0.33$ ,  $p = 0.025$ ). **Conclusions:** Overall, this study revealed differences in physical functioning in relation to OI severity and mobility, reinforcing the importance of the clinical management of these patients with the aim of functional improvement.

**Key Words:** Osteogenesis imperfecta, Quality of life, Sickness impact profile, Child, Adolescent.

## Background



Osteogenesis imperfecta (OI) is a disorder of bone formation leading to low mineral density and fractures [1,2]. The incidence of OI is approximately 1/10,000-20,000 births [1]. It is usually caused by pathogenic mutations in the genes involved in the production of type I collagen, the main building block of bone, leading to reduced collagen production or structural failure. Approximately 80-90% of mutations occur in the *COL1A1* and *COL1A2* genes, which encode the  $\alpha 1$  and  $\alpha 2$  subunits of type I collagen, respectively [3]. Recently, several molecular studies identified additional genes involved in the biosynthesis of collagen as causing OI. However, the classification of OI that remains in widespread use is based on clinical and radiological features and defines five distinct types (I-V) [4,5].

Many individuals with genetic disorders struggle with a variety of conditions that accompany chronic disease. Individuals with OI require periodic medical follow up, corrective surgery, drug therapy and physical therapy, as well as specific daily care practices. In addition, they have an increased incidence of fractures, seen more frequently in children and adolescents, which require immobilization and cause severe discomfort and short-term disability [6]. Thus, OI is assumed to have a major impact on patients' quality of life (QoL). Measurement and analysis of health-related quality of life (HRQoL) in individuals with genetic disorders, particularly OI, are essential for the evaluation not only of treatment outcomes, but also of patients' well-being. This intervention may facilitate the work of professionals by modifying factors that go beyond health outcomes, including environmental, psychosocial, and school-related aspects, which may affect patients' QoL. This study aimed to assess and characterize the HRQoL of children and adolescents with different types of OI.

## **Materials and Methods**

Participants in this prospective cross-sectional study were recruited by convenience sampling between December 2013 and January 2015 at two university-affiliated reference centers for OI treatment in two southern Brazilian states: the Clinical Hospital of Porto Alegre and Joana Gusmão Hospital in Florianópolis. The study was approved by the research ethics committees of both institutions and was conducted in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki. All parents or guardians provided written informed consent prior to patients' inclusion in the study.

### **Subjects**

The study subjects were invited to participate after routine outpatient visits. No patient presenting for a first visit to the hospital was included in the study. The sample included children and adolescents aged  $\geq 5$  years with clinical diagnoses of OI type I, III, IV, or V. The OI classification adopted in this study was based on the clinical criteria established by Van Dijk and Sillence [5]. Patients diagnosed with and/or treated for anxiety and depression were excluded from the study.

Participants' socioeconomic status was assessed using a Brazilian questionnaire based on the Brazilian Association of Research Companies Economic Classification Criterion [7]. This questionnaire yields a score that can be used to stratify the population into socioeconomic status ranges (A1, A2, B1, B2, C1, C2, D, and E), with "A" corresponding to the highest score and "E" to the lowest score [7].

### **Clinical Findings**

Bleck's criteria [8], modified by Land et al [9], were used to evaluate mobility: (0) not walking, (1) therapeutic walking, (2) household walking with or without assistance, (3) neighborhood or community walking with or without assistance, and (4) independently

walking. For statistical calculations, classifications of 0, 1, and 2 were grouped and compared with classifications of 3 and 4. Two researchers (JVL and APV) collected clinical data.

Given the wide range of patient age at the time of evaluation, we calculated the rate of fracture according to the number of fractures/year. Patients were also asked whether they remembered having felt pain in the last month. Bisphosphonate treatment was investigated in patients receiving intravenous pamidronate, which is usually indicated for the more severe forms of OI with bone quality compromise, alendronate, or no medication.

### **Measurement of HRQoL**

HRQoL was evaluated using the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™ 4.0 Generic Core), a generic assessment instrument that has been validated in Brazilian Portuguese [10]. This self-report instrument consists of 23 items in four domains: physical functioning (8 items), emotional functioning (5 items), social functioning (5 items), and school functioning (5 items). Responses are used to calculate total, psychosocial health, and physical summary scores. Scores were summarized according to a statistical model established by the authors of PedsQL™ 4.0 [11-16]. They were expressed as transformed scores on a 0-100 scale, with higher scores indicating better QoL. Children and adolescents filled out this self-report questionnaire.

### **Statistical Analysis**

Data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (version 18.0, IBM, Armonk, New York). Quantitative variables were expressed as means  $\pm$  standard deviations and medians. Ordinal and categorical qualitative variables were expressed as

counts and percentages. Pearson correlation coefficients were used to test associations of socioeconomic status, physical condition, pain, age, and fracture rate with QoL total and domain scores. Multiple linear regression was performed using independent variables (physical functioning, emotional functioning, social functioning, school functioning and total, psychosocial health and physical summary scores) and dependent variables (physical condition, medical treatment, fracture rate, pain score). Ninety-five percent confidence intervals were calculated and the level of significance was set at  $p < 0.05$ .

## Results

The sample was composed of 52 children and adolescents with OI: 12 from the Florianopolis center and 40 from the Porto Alegre center. Patient characteristics are summarized in Table I. Twenty-six (50%) participants had type I OI, 12 (23.1%) had type III, 13 (25%) had type IV, and one (1.9%) participant had type V OI. Twenty-five (48.1%) patients used pamidronate and one (1.9%) used alendronate; 19 (36.5%) patients were in physiotherapy. Thirteen (25%) patients used a wheelchair and 38 (73.01%) walked with support or independently. One patient was not included in the sample because he had a diagnosis of hyperactivity.

Thirty-seven (71.2%) children and 15 (28.8%) adolescents completed the PedsQL™. In the total sample, mean physical functioning scores were lowest ( $62.1 \pm 2.9$ ) and mean social functioning scores were highest ( $78.1 \pm 2.2$ ). In the analysis of mean domain scores according to clinical presentation, the physical functioning score differed significantly between participants with mild and moderate/severe forms of OI ( $69.9 \pm 3.5$  vs.  $54.6 \pm 4.4$ ,  $p < 0.01$ ; Table II).

Physical condition (moderate/severe) was correlated positively with the physical functioning domain ( $r = 0.43$ ,  $p = 0.01$ ). Pain was correlated negatively with the physical

functioning ( $r = -0.33$ ,  $p = 0.02$ ) and total ( $r = -0.31$ ,  $p = 0.03$ ) HRQoL scores. Socioeconomic status was correlated negatively with the school functioning domain score ( $r = -0.29$ ,  $p = 0.04$ ). Age was correlated positively with the social functioning domain score, although with borderline significance ( $r = 0.27$ ,  $p = 0.05$ ). The fracture rate showed no significant correlation with any domain score.

Multiple linear regression analysis showed that pain was most closely correlated with the total PedsQL<sup>TM</sup> score (beta coefficient =  $-0.29$ ,  $p = 0.03$ ) and specific domain and summary scores: physical functioning (beta coefficient =  $-0.25$ ,  $p = 0.05$ ), emotional functioning (beta coefficient =  $-0.28$ ,  $p = 0.04$ ), and psychosocial health (beta coefficient =  $-0.26$ ,  $p = 0.05$ ). Results for other variables are provided in Table III.

## Discussion

This study examined self-reported HRQoL of children and adolescents with OI using measures applicable to the age range investigated. Curiously, QoL is not frequently assessed in individuals with genetic disorders. A systematic review published in 2010 [17] identified 58 studies in which QoL was assessed using validated questionnaires in patients with genetic conditions. Only one of these studies examined patients with OI; QoL was assessed in an adult cohort using the SF-36, a validated health self-assessment questionnaire [18]. In a recently published scoping review that addressed the impacts of three genetic musculoskeletal diseases, 15 papers addressing OI were identified, but none focused on children and adolescents or assessed HRQoL with an available and validated inventory [19]. All articles used the term QoL, but the studies evaluated only physical factors such as functionality, and none used a tool designed to measure the QoL construct in children and adolescents.

Parents were formerly believed to be the appropriate informants about their children's HRQoL. The current perspective is that children are able to speak for themselves, enabling researchers to avoid relying solely on parents' opinions, which are influenced by their own experience and backgrounds [20-22]. Children and adolescents with chronic diseases requiring regular healthcare acquire knowledge about their health and are able to express their needs related to the disease. Often, their opinions about their health status are much more accurate than those of their parents or caregivers [23]. In this study, for example, two children using wheelchairs responded "never" to the item "It is hard for me to walk more than one block"; that is, their perception of "walking" was appropriate.

As reported by Fano et al [24], we found that patients with moderate/severe OI had lower physical functioning domain than did those with mild OI. This finding shows that the physical health component of QoL is compromised in severely affected patients, making them somewhat "uncomfortable." In a qualitative study of children and adolescents with OI, physical health status was associated with the following themes: being safe and careful, reduced function, pain, fear, isolation, and independence [22]. In another study in which QoL related to olpadronate use was evaluated using the Self-Perception Profile for Children, the athletic performance score was lowest [25]. In the assessment of HRQoL using PedsQL<sup>TM</sup> in patients with Duchenne muscular dystrophy, the most common inherited pediatric neuromuscular disorder and a cause of significant physical limitation, the physical domain score was lowest in children and adolescents [26].

In this study, physical condition (independence in walking) was correlated positively with physical functioning. In contrast, pain was correlated negatively with physical functioning. As reported by Engelbert et al [6], OI type is the most important clinical factor affecting the capacity to walk.

Multiple linear regression analysis showed that pain affected total, physical functioning, emotional functioning, and psychosocial health scores. In OI, bone fragility results in recurrent fractures, leading to bone pain. Bone deformity also contributes to physical discomfort. A previous analysis of emergency department records demonstrated the need for additional effort and resources to address the undertreatment of pain in children and adults with fractures in the emergency setting [27]. The authors stated that special attention should be given to analgesia for the very old and very young. They concluded that the education of providers on nonverbal options for measuring pain, especially in young children, may improve the measurement and documentation of pain status and facilitate recognition and treatment of pain in these vulnerable populations [27].

Socioeconomic status was correlated negatively with school functioning in the present sample, in which 26/52 (50%) patients' family status was classified as B2 or C1. The 2012 Brazilian Institute of Statistics and Public Opinion survey showed that 29% of the Brazilian population belongs to class C1, followed by classes C2 (24%) and B2 (21%). Since 2005, improvement in the population's economic status has been observed [28-29]. In contrast to the findings of the present study, economic level was not correlated with QoL scores in our previous study of caregivers of individuals with OI [30]. In another study conducted in southern Brazil, socioeconomic level was correlated positively with environmental and social domain scores [31].

Age was positively correlated with the social functioning domain score in the present study, although with borderline significance. Although the literature does not contain reports of the impact of fractures on the QoL of children and adolescents, fracture is an important modifier of physical condition. It was one the six main themes identified in a qualitative interview-based study involving children and adolescents with OI, as well as their parents [22].

Seikaly et al [32], evaluated the impact of alendronate therapy on QoL in children with OI; however, no specific instrument was used to measure QoL. Their study focused on assessing individuals' self-care and functional ability through application of a visual analog scale for pain and assessment of the number of days without pain. They found significant improvement in subjective well-being, pain, and analgesia use scores in subjects treated with alendronate. In the assessment of HRQoL using PedsQL™, Fano et al [24] also identified pharmacological treatment as a modifying factor in a linear regression analysis. The design of the present study did not enable the comparison of treatment regimens; randomized studies are needed to characterize the main effects of drug therapy on OI patients' QoL.

### **Conclusions**

Because QoL is a construct with multiple definitions and it is based on qualitative variables, its assessment using generic instruments that produce only quantitative variable values may have limited the analysis in this study. We believe that QoL can be assessed more accurately when quantitative and qualitative tools are used in combination. Moreover, the use of specific questionnaires is ideal for measurement of the impact of chronic disease on QoL with greater accuracy and sensitivity. To date, no specific questionnaire has been developed for patients with OI.

Most chronic illnesses should be seen as stressors that may ultimately affect child development and can restrict children's school and social performance, even in the family context. Estimation of the impact of chronic disease on the lives of children and adolescents is of fundamental importance for the development of interventions that can compensate for these deficits.

The measurement of QoL is gaining momentum and its consideration is having positive effects in health practice, as it allows the development and implementation of



comprehensive interventions, rather than focusing only on the health/disease process. Overall, this study revealed differences in physical functioning in relation to OI severity and mobility, reinforcing the importance of the clinical management of these patients with the aim of functional improvement. Further studies in the same population with specific instruments for the measurement of QoL are required to support these results and provide more representative data.

**Table I.** Demographic and clinical characteristic of the sample

<b>Variable <i>n</i> = 52</b>	<b>Frequency <i>n</i> (%)</b>
Patient sex (male)	29 (55.7)
Patient age (years)	
5-7	13 (25.0)
8-12	24 (46.2)
13-18	15 (28.8)
OI type	
I	26 (50.0)
III	12 (23.1)
IV	13 (25.0)
V	1 (1.9)
Treatment	
Sodium pamidronate	25 (48.1)
Sodium alendronate	01 (01.9)
Physiotherapy	19 (36.5)
Physical condition <sup>a</sup>	
Wheelchair	13 (25.0)
Walk or walk with support	38 (73.0)
Pain in the last month	
Yes	19 (36.5)
No	25 (48.1)
Missing	08 (15.3)
Mean fracture rate (SD) <sup>b</sup>	1.5 (1.5)
Social assistance	
Yes	20 (38.5)
No	22 (42.3)
Missing	10 (19.2)
Socioeconomic class	
A	1 (1.9)
B1	3 (5.8)

B2	13 (25.0)
C1	13(25.0)
C2	9(17.3)
D-E	8 (15.4)
Missing	5 (9.6)

Bleck's criteria,<sup>8</sup> modified by Land et al,<sup>9</sup> were used to evaluate mobility walking. For statistical calculations, classifications of 0, 1, and 2 were grouped and compared with classifications of 3 and 4.

<sup>b</sup>Number of fractures/year.

**Table II.** PedsQL™ scores according to OI severity

PedsQL™ score	Total sample <i>n</i> = 52	Clinical presentation		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Mild <i>n</i> = 26	Moderate/Severe <i>n</i> = 26	
Total	70.0 ± 1.8	71.9 ± 2.4	68.1 ± 2.7	0.397
Physical functioning	62.1 ± 2.9	69.9 ± 3.5	54.6 ± 4.4	0.011
Psychosocial health	72.6 ± 1.7	72.6 ± 2.3	72.6 ± 2.7	0.848
Emotional Functioning	66.5 ± 2.5	66.4 ± 3.3	66.7 ± 3.9	0.888
Social functioning	78.1 ± 2.2	77.0 ± 3.8	79.2 ± 2.5	0.502
School functioning	73.2 ± 2.1	74.5 ± 2.1	71.9 ± 3.6	0.564

Data are presented as means ± standard deviations. Ninety-five percent confidence intervals were calculated and the level of significance was set at *p* < 0.05. <sup>a</sup> Student's *t*-test

**Table III.** The impacts of selected patient characteristics on PedsQL™ scores, as determined by multiple linear regression

PedsQL™ domain/characteristic	Standardized beta coefficient	<i>p</i>
Total		
Physical condition	0.19	0.265
Medical treatment	0.23	0.248
Fracture rate	-0.31	0.071
Pain score	-0.29	0.034
Physical functioning		
Physical condition	0.32	0.04
Medical treatment	-0.03	0.85
Fracture rate	-0.15	0.34
Pain score	-0.25	0.05
Psychosocial health		
Physical condition	0.80	0.63
Medical treatment	0.34	0.09

Fractures/age (years)	-0.34	0.04
Pain score	-0.26	0.05
Emotional functioning		
Physical condition	0.07	0.66
Medical treatment	0.37	0.07
Fractures/age (years)	-0.32	0.06
Pain score	-0.28	0.04
Social functioning		
Physical condition	0.32	0.86
Medical treatment	0.96	0.65
Fracture rate	-0.11	0.52
Pain score	-0.18	0.22
School functioning		
Physical condition	0.08	0.64
Medical treatment	0.28	0.17
Fracture rate	-0.35	0.04
Pain score	-0.15	0.29

---

## **List of abbreviations**

**OI-** Osteogenesis imperfecta

**PedsQL<sup>TM</sup>**- Pediatric Quality of Life Inventory

**HRQoL-** Health-related quality of life

**QoL-** Quality of life

## **Competing interests**

The authors declare there is no conflict of interest and this statement was written in the text.

## **Author's contributions**

APV- planned the approach to the present paper, data collection, performed the statistical analysis and drafted the manuscript.

JVSL- planned the approach to the present paper, data collection, analysis and interpretation of results.

BP- participated in analysis and interpretation of results.

MZ- participated in the analysis and interpretation of results.

EB- participated in the analysis and interpretation of results.

NSR- participated in the analysis and interpretation of results.

IVS- participated in the design, analysis and interpretation of results.

MMSP- participated in the analysis and interpretation of results.

TMF- participated in the design, data collection and coordination of the study.

All authors read and approved the final manuscript.

## **Acknowledgments**

We thank the children and adolescents and their parents who participated in this study and the Group for Research and Postgraduate Studies (*Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação*) for their assistance with the statistical analysis, Fundação de Amparo à *Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul* (FAPERGS) and *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* (FIPE/HCPA). APV received a scholarship from *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior* (CAPES).

## **Compliance with Ethical Standards**

Ana Paula Vanz, Juliana van de Sande Lee, Bruna Pinheiro, Marina Zambrano, Maria Marlene de Souza Pires, Têmis Maria Félix declare that they have no conflicts of interest in the research.

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study was approved by the research ethics committees of both institutions and was conducted in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki. All parents or guardians provided written informed consent prior to patients' inclusion in the study.

## References

- 1- Cole WG. Advances in Osteogenesis Imperfecta. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2002; 401:6-16.
- 2- Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta. *Lancet*. 2004; 363: 1377-85.
- 3- Byers PH, Wallis GA, Willing MC. Osteogenesis imperfecta: translation of mutation to phenotype. *Journal of Medical Genetics*. 1991; 28(7):433-42.
- 4- Osteogenesis Imperfecta Foundation. Facts about Osteogenesis Imperfecta. [update 2015 Jun 16 cited 2015 Jun 16] Available from <http://www.oif.org/site/PageServer>.
- 5- Van Dijk FS, Silience DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A*. 2014; 164A(6):1470-1.
- 6- Engelbert RH, Uiterwaal CS, Gulmans VA, Pruijs H, Helders PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: prognosis for walking. *J Pediatr*. 2000; 137:397-402.
- 7- Brasil (2012). ABEP-Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critérios de Classificação Econômica Brasil, 2012. [update 2014 Dec 10 cited 2015 Jun 16]. Available from <http://www.abep.org/criterioBrasil.aspx>.
- 8- Bleck EE. Nonoperative treatment of osteogenesis imperfecta: orthotic and mobility management. *Clin Orthop Relat Res*. 1981; 159:111-122.
- 9- Land C, Rauch F, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Glorieux FH. (). Effect of intravenous pamidronate therapy on functional abilities and level of ambulation in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr*. 2006; 148:456-460.
- 10- Klatchoian DA, Len CA, Terreri MTRA, Silva M, Itamoto C, Ciconelli RM. *et al*. Quality of life of children and adolescents from São Paulo: reliability and validity of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory™ version 4.0 Generic Core Scales. *J Pediatr (Rio J)*. 2008; Aug 84(4): 308-15.
- 11- Varni JW, Seid M, Kurtin PS. The PedsQL™ 4.0: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0 Generic Core Scales in healthy and patient populations. *Medical Care*. 2001; 39(8): 800-812.
- 12- Varni JW, Seid M, Knight TS, Uzark K, Szer IS. The PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales: Sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making. *Journal of Behavioral Medicine*. 2002; 25, 175-193.
- 13- Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. (. The PedsQL™ 4.0 as a pediatric population health measure: Feasibility, reliability, and validity. *Ambulatory Pediatrics*. 2003; 3, 329-341.
- 14- Chan KS, Mangione-Smith R, Burwinkle TM, Rosen M, Varni JW. The PedsQL™: Reliability and validity of the Short-Form Generic Core Scales and Asthma Module. *Medical Care*. 2005; 43, 256-265.

- 15- Varni JW, Limbers CA. The PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales Young Adult Version: Feasibility, reliability and validity in a university student population. *Journal of Health Psychology*. 2009; 14, 611-622.
- 16- Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL™: Measurement Model for the Pediatric Quality of Life Inventory. *Medical Care*. 1999; 37(2):126-139.
- 17- Cohen JS, Biesecker B. Quality of life in rare genetic conditions: A systematic review of the literature. *Am J Med Genet Part A*. 2010; 152A(5):1136-1156.
- 18- Widmann RF, Laplaza FJ, Bitan FD, Brooks CE, Root L. Quality of life in osteogenesis imperfecta. *Int Orthop*. 2002; 26:3–6.
- 19- Dogba MJ, Rauch F, Douglas E, Bedos C. Impact of three genetic musculoskeletal diseases: a comparative synthesis of achondroplasia, Duchenne muscular dystrophy and osteogenesis imperfecta. *Health Qual Life Outcomes*. 2014; 12(1).
- 20- Prout A. Representing children: reflections on the children 5–15 programme. *Child Soc*. 2001
- 21- Bryman A. *Social Research Methods*. 2nd edition. Oxford: Oxford University Press. 2004
- 22- Hill CL, Baird WO, Walters SJ. Quality of life in children and adolescents with Osteogenesis Imperfecta: a qualitative interview based study. *Health Qual Life Outcomes*. 2014; 12:54.
- 23- Mello DB, Moreira MC. The hospitalization and the process of becoming ill through the children's and adolescents' perspective with cystic fibrosis and osteogenesis imperfecta. *Cien Saude Colet*. 2010; 15(2):453-61.
- 24- Fano V, del Pino M, Rodríguez CM, Buceta S, Obregón MG. Osteogenesis imperfecta: quality of life in children. *Arch Argent Pediatr*. 2013; 111(4):328-31.
- 25- Kok DHJ, Sackers RJB, Janse AJ, Pruijs HEH, Verbout A, Castelein RM, Engelbert RHH. Quality of life in children with osteogenesis imperfecta treated with oral bisphosphonates (Olpadronate): a 2-year randomized placebo-controlled trial. *European Journal of Pediatrics*. 2007; 166 (11):11-01.
- 26- Uzark K, King E, Cripe L, Spicer R, Sage J, Kinnett K, Wong B, Pratt J, Varni JW. Health-related quality of life in children and adolescents with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics*. 2012; Dec;130(6):e1559-66.
- 27- Brown JC, Klein EJ, Lewis CW, Johnston PC, Brian D.. Emergency Department Analgesia for Fracture Pain *Ann Emerg Med*. 2003; 42:197-205.
- 28- Brasil. ABEP-Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Dados com base no Levantamento Sócio Econômico, 2005. [update 2014 Dec 10 cited 2015 Jun 16] Available from [http:// www.abep.org/Servicos/Download.aspx?id=07](http://www.abep.org/Servicos/Download.aspx?id=07)

- 29- Brasil. ABEP-Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critérios de Classificação Econômica Brasil, 2014. [update 2014 Dec 10 cited 2015 Jun 16] Available from [www.abep.org/Servicos/Download.aspx?id=07](http://www.abep.org/Servicos/Download.aspx?id=07)
- 30- Vanz AP, Félix TM, da Rocha NS, Schwartz IV. Quality of life in caregivers of children and adolescents with Osteogenesis Imperfecta. *Health Qual Life Outcomes*. 2015; 13:41.
- 31- Rocha NS, Fleck MP. Evaluation of quality of life in adults with chronic health conditions: the role of depressive symptoms. *Rev Bras Psiquiatr*. 2010; 32(2):119-24.
- 32- SeikalyMG, Kopanati S, Salhab N. *et al*. Impact of alendronate on quality of life in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthopaed*. 2005; 25:786-791.



## ARTIGO CIENTÍFICO 3

### OSTEOGÊNESE IMPERFEITA: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES ADULTOS

Ana Paula Vanz<sup>1</sup>, Neusa Sica da Rocha<sup>2</sup>, Têmis Maria Félix<sup>1,3</sup>

1 Programa de Pós-Graduação em Medicina: Saúde da Criança e Adolescente,  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

2 Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria- Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil

3 Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil

#### Email dos autores:

Ana Paula Vanz- [vanzanapaula@gmail.com](mailto:vanzanapaula@gmail.com)

Neusa Sica da Rocha- [neusa-rocha@via-rs.net](mailto:neusa-rocha@via-rs.net)

Têmis Maria Félix- [tfelix@hcpa.edu.br](mailto:tfelix@hcpa.edu.br)

**Palavra chave:** Osteogênese imperfecta, qualidade de vida, qualidade de vida  
associada à saúde

#### Autor correspondente:

***Têmis Maria Félix***

*Serviço de Genética Médica*

*Hospital de Clínicas de Porto Alegre- HCPA*

*Rua Ramiro Barcellos, 2350*

*Porto Alegre- RS, Brasil*

*90035-903*

*Tel. : [+ 55 51 33598011](tel:+555133598011)*

*Fax: [+ 55 51 33598010](tel:+555133598010)*

*E-mail: [tfelix@hcpa.edu.br](mailto:tfelix@hcpa.edu.br)*

## RESUMO

A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma doença genética que afeta a biossíntese do colágeno, caracterizada por fragilidade óssea, fraturas de repetição, deformidades ósseas e baixa estatura. O quadro clínico leva a uma variável limitação funcional, dependendo da gravidade da OI. **Objetivo:** avaliar a qualidade de vida (QV) de indivíduos adultos com OI. **Métodos:** estudo transversal, com amostragem por conveniência. A QV foi mensurada pelo instrumento SF-36. Os pacientes foram classificados em tipos de OI de acordo com avaliação clínica e radiológica. As variáveis dor e número de fraturas foram coletadas de forma autorreferida. A classificação socioeconômica foi medida através de instrumento da ABEP. **Resultados:** Foram incluídos 31 adultos com diagnóstico de OI, com média de idade de 32,84 anos ( $\pm 12,11$ ), destes 24 (77,4%) do sexo feminino. Em relação ao tipo de OI, 24 (77,4%) apresentavam OI tipo I, 2 (6,4 %) OI tipo III, 2 (6,4%) OI tipo IV, 3 (9,8%) OI tipo V. Com relação à QV, o escore que apresentou menor média foi de *capacidade funcional* ( $41,9 \pm 12,3$ ) e o que apresentou melhor média foi a *vitalidade* ( $53,3 \pm 9,3$ ). Quando comparados pela condição física, forma moderada/grave (tipo III, IV e V) *versus* forma leve (tipo I), o domínio de capacidade funcional continuou com a menor média (30,91), não sendo observada diferença significativa entre os grupos. A variável dor mostrou correlação negativa nos escores *capacidade funcional* ( $p=0,04$   $r=-0,3$ ), *aspectos sociais* ( $p=0,02$   $r=-0,4$ ) e *aspectos emocionais* ( $p=0,02$   $r=-0,4$ ). Foi testado a correlação das variáveis classe econômica e número de fraturas em relação aos escores de QV estudados, não sendo encontrada significância estatística. **Conclusão:** Observou-se que os pacientes adultos, mesmo aqueles com forma leve da doença sofrem impacto da doença, principalmente na capacidade funcional, reforçando a importância do seguimento clínico destes pacientes.

## Introdução

A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma doença genética com incidência aproximada é de 1 a cada 10.000/20.000 nascimentos, sendo o padrão de herança autossômico dominante o mais frequente<sup>1</sup>. A OI é causada pela presença de mutações patogênicas em genes envolvidos na síntese do colágeno tipo I, o principal responsável pela formação óssea, determinando redução na sua produção normal ou falha em sua estrutura. Aproximadamente 90% das mutações ocorrem nos genes codificadores das cadeias do colágeno,  $\alpha 1$  (*COL1A1*) e  $\alpha 2$  (*COL1A2*)<sup>1-4</sup>.

O quadro clínico é variável e caracterizado por fragilidade óssea, fraturas de repetição, baixa estatura e progressiva deformidade óssea, principalmente nos ossos longos como o fêmur e o úmero<sup>1</sup>. Além disso, as manifestações mais comuns são escleróticas cinza ou azuladas, dentinogênese imperfeita, hipoacusia, hiperelasticidade da pele, hipermobilidade articular, dor crônica e ossos *wormianos* nas suturas do crânio<sup>4</sup>. Sillence (1979) foi o primeiro a propor uma classificação da OI. Essa classificação baseia-se nas características clínicas e radiográficas. Na classificação atual a OI está dividida em 5 tipos<sup>4,6</sup>.

Muitos indivíduos com doenças genéticas convivem com as condições que uma doença crônica impõe. Na OI, o indivíduo necessita de consultas médicas periódicas, cirurgias corretivas, uso de medicações e fisioterapia, bem como cuidados diários específicos. Soma-se a isso a ocorrência de fraturas, embora mais frequentes nas crianças e adolescentes, pacientes adultos não se eximem do problema<sup>7</sup>. Além disso, esses os pacientes convivem com a dor crônica.

Por esses motivos supõe-se que indivíduos com OI apresentem comprometimento de sua qualidade de vida (QV). Curiosamente, a avaliação da QV nesses indivíduos é, em

geral, pouco estudada. Na literatura encontram-se apenas dois estudos que avaliaram a QV em indivíduos adultos, ambos utilizaram o instrumento SF-36. O primeiro estudo<sup>8</sup>, encontrou diferenças significativas nos domínios capacidade física, aspectos físicos e dor quando comparados com adultos saudáveis. O segundo estudo<sup>9</sup>, encontrou resultados semelhantes nos domínios citados, além do domínio vitalidade.

A mensuração e análise da QV nas doenças genéticas e, em especial, em OI, são imprescindíveis para a avaliação global dos pacientes. Essa mensuração é importante uma vez que não sabemos o quanto a doença está influenciando ou modificando a vida do indivíduo adulto com OI.

Dessa forma o objetivo desse estudo foi avaliar a QV de indivíduos adultos com OI.

### **Materiais e Métodos:**

O estudo é do tipo transversal com amostragem por conveniência, e foi realizado no período de janeiro de 2014 a maio de 2016 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, hospital universitário situado na região sul do Brasil.

Foram incluídos indivíduos com diagnóstico clínicos de OI tipo I, III, IV e V. A classificação da OI nesses pacientes foi definida através do modelo proposto por Van Dijk e Silence<sup>10,11</sup>, assim resumido: a OI tipo I é a forma leve da doença, os pacientes apresentam deformidades ósseas atenuadas ou ausentes e esclera azulada está presente na maioria dos casos. A OI tipo II, por sua vez, é o tipo mais grave, sendo incompatível com a vida e estando associado ao óbito pré ou neonatal. A OI tipo III é a forma mais grave compatível com a vida, sendo caracterizada por deformidades ósseas progressivas. A OI tipo IV é o grupo com as maiores diversidades clínicas e o fenótipo pode variar de grave a leve. A OI tipo V representa cerca de 5% dos casos de OI, apresentando grandes calos hiperplásicos nos ossos longos, nos locais das fraturas ou secções cirúrgicas prévias,

calcificação da membrana intraóssea entre o rádio e a ulna restringindo a rotação do antebraço e podendo provocar luxação da cabeça do rádio.

Os pacientes foram recrutados no Ambulatório do Centro de Referência em Tratamento de Osteogênese Imperfeita do Rio Grande do Sul (CROI-RS) vinculado ao Serviço de Genética Médica do HCPA. Os indivíduos do estudo foram convidados a participar após a consulta ambulatorial de rotina.

A avaliação da QV de vida foi realizada através do instrumento *Medical Outcomes Study 36* (SF-36). O questionário foi aplicado por uma enfermeira em sala reservada. Foram coletados dados demográficos, dados clínicos e aplicado questionário de avaliação socioeconômica utilizando os critérios de classificação Econômica do Brasil proposto pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa, 2012 –ABEP.

*Medical Outcomes Study 36 – Item Short - Form Health Survey (SF- 36)*

É um instrumento genérico de avaliação de QV em adultos, traduzido e validado no Brasil<sup>12</sup>. O instrumento é composto por 36 itens que fornecem pontuações em oito dimensões de QV: **1-Capacidade Funcional:** aferida a partir de perguntas acerca da realização de atividades diárias como, capacidade para cuidar de si, como vestir-se, tomar banho, subir escadas, realizar alguma atividade vigorosa; **2-Aspectos Físicos:** impacto da saúde física no desempenho das atividades diárias e/ou profissionais, como redução no tempo de realização de alguma tarefa; **3- Dor:** nível de dor e o impacto no desempenho das atividades diárias e/ou profissionais; **4- Estado Geral de Saúde:** percepção subjetiva do estado geral de saúde; **5- Vitalidade:** disposição dos pacientes em realizar tarefas do cotidiano; **6- Aspectos Sociais:** reflexo da condição de saúde nas atividades sociais; **7- Aspectos Emocionais:** reflexos das condições emocionais no desempenho das atividades

diárias e/ou profissionais; **8- Saúde Mental:** sentimentos presentes, como tristeza, alegria, entre outros.

Os pacientes diagnosticados com e/ou tratado para a ansiedade e/ou depressão foram excluídos do estudo.

### ***Análise dos instrumentos***

Os escores da avaliação da QV foram sumarizados conforme um modelo estatístico indicado pelos autores dos mesmos. Os escores resultantes da mensuração da QV tratam de variáveis subjetivas, não existindo, portanto, um ponto de corte no qual os pesquisadores possam estabelecer uma classificação em grupos. Desse modo, quanto mais próximo de 100 o escore avaliado, melhor é a qualidade de vida do indivíduo.

A análise estatística foi realizada utilizando o programa R (versão 3.3.0). Os dados quantitativos foram descritos por média e desvio-padrão. Na presença de assimetria utilizamos mediana e percentis (25-75). Dados categóricos foram expressos por contagens e percentuais. Nas correlações entre variáveis quantitativas simétricas utilizamos o coeficiente de correlação produto-momento de Pearson. Na presença de observações discrepantes (*outliers*) utilizamos o coeficiente de correlação de Spearman. O teste t de Student de duas amostras foi utilizado na comparação das médias entre dois grupos. Para comparar três médias simultaneamente utilizamos a ANOVA *oneway* seguida do procedimento de *post-hoc* de Tukey. Foi estabelecido o intervalo de confiança de 95% ( $p < 0,05$ ).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (CAEE: 19041613.7.0000.5327). Todos os participantes consentiram sua participação através de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## **Resultados**

Participaram do estudo 31 pacientes adultos com diagnóstico de OI, com média de idade de 32,84 anos ( $\pm 12,11$ ), destes 24 (77,4%) do sexo feminino. Em relação ao tipo de OI, 24 (77,4%) com OI tipo I, 2 (6,4 %) com OI tipo III, 2 (6,4%) com OI tipo IV, 3 (9,8%) com OI tipo V. Três participantes não foram incluídos por terem diagnóstico de transtornos depressivos, um por não ter tempo para responder os instrumentos da pesquisa. Demais características da amostra estão descritas na tabela 1.

Com relação à mensuração da QV, o domínio que apresentou menor média foi o *capacidade funcional* ( $41,9 \pm 12,3$ ) e o que apresentou melhor média foi o domínio *vitalidade* ( $53,3 \pm 9,3$ ). Quando comparados pela condição física, forma moderada/grave (tipo III, IV e V) *versus* forma leve (tipo I) o domínio de capacidade funcional continuou com a menor média, sendo a forma moderada/grave com menor média (30,91), porém não foi observada diferença significativa entre os grupos, conforme tabela 2.

Os resultados foram comparados com dois estudos publicados com indivíduos com OI, um americano<sup>8</sup> e outro sueco<sup>9</sup>. Quando confrontadas as médias dos domínios avaliados com estudo americano de Wildman *et al* (2002), as médias do presente estudo apresentaram-se menores em todos os domínios, com significância estatística na maioria deles, com exceção dos domínios *capacidade funcional* e *vitalidade*. Na comparação com o estudo de Balkefors *et al* (2012), houve diferença estatística na maioria dos domínios, com exceção ao domínio *vitalidade*, sendo as menores médias pertencentes ao presente estudo, conforme figura 1.

Na correlação da variável dor com os escores em estudo, foi observada correlação negativa, com significância estatística, nos domínios *capacidade funcional* ( $p=0,04$   $r=-0,3$ ), *aspectos sociais* ( $p=0,02$   $r=-0,4$ ) e *aspectos emocionais* ( $p=0,02$   $r=-0,4$ ). Foi testado à correlação das variáveis classe econômica e número de fraturas em relação aos escores de QV estudados, não sendo encontrado significância estatística em nenhum domínio.

Na amostra, nove dos 31 indivíduos, além de terem OI, tem um filho com a doença, uma vez que na maioria dos casos a OI possui herança autossômica dominante. Assim, foram comparados os escores de adultos com filhos com OI *versus* adultos que não tem filhos afetados pela doença e não houve diferença significativa em nenhum domínio.

### **Discussão**

Este estudo foi o primeiro a mensurar a QV em adultos com OI na população brasileira. Embora sem o uso de instrumento específico para avaliar QV em OI, pois até o momento carecemos deste, podemos observar que a grande maioria dos domínios mostra-se comprometidos com menores médias dos escores quando comparados a outros estudos que avaliou QV com o mesmo instrumento em pacientes com OI<sup>8,9</sup>.

O domínio *capacidade funcional* foi o que se mostrou mais comprometido na avaliação destes pacientes. Mesmo que a amostra esteja composta majoritariamente por pacientes do tipo I, devido sua maior incidência, estudo prévio que avaliou somente adultos com formas leves observou que a maioria dos participantes relatou algum prejuízo funcional e limitações significativas não foram raras. Além disso, 56 % destes pacientes relataram alguma fratura na vida adulta<sup>13</sup>.

Quando separado por gravidade da OI moderada/grave, no domínio *capacidade funcional*, observa-se que este se encontra os menores escores, embora sem significância estatística, muito provável pelo número de indivíduos serem pouco representativo. Isso se explica devido à maior impacto da doença na condição física e pacientes com tipos mais graves (tipo III, IV e V) apresentarem maior número de fraturas, deformidades ósseas importantes, alguns até com limitação da deambulação<sup>6,14</sup>.

Quando comparados os escores do presente estudo com trabalhos prévios<sup>8,9</sup> observamos que todos os escores apresentam-se com menores médias. Se tomarmos por analisar somente os estudos com pacientes com OI observamos que no domínio capacidade



funcional e vitalidade possuem as médias de escores sem diferença significativa entre eles, mas menores quando comparados à população em geral nos seus respectivos estudos de validação.

O tratamento para OI em adultos é sintomático, realizado principalmente com fisioterapia, visando reabilitação da função física, focada no reforço muscular, melhoria da massa muscular e óssea<sup>15</sup>. Van Brussel *et al* (2008), concluíram que um programa de treinamento físico supervisionado pode melhorar a capacidade aeróbica e força muscular e reduzir os níveis de fadiga subjetiva em crianças com OI tipo I e IV de uma forma segura e eficaz. Todos os pacientes do presente estudo tinham indicação médica de realizar fisioterapia ou atividade física supervisionada, mas somente 22% da amostra seguiram as recomendações<sup>16</sup>.

A presença de dor foi relatada pela maioria dos participantes, 64% deles relataram que sentiram dor no último mês, este achado correlacionou-se negativamente com vários escores de QV avaliados. Na literatura há poucos estudos focados em avaliar a dor na OI, e mais escasso são os relacionados à pacientes adultos, em recente revisão sobre dor em crianças e adolescentes os pesquisadores concluíram que pesquisa sobre OI tem focado muito pouco sobre a experiência da dor em crianças e adolescentes, e não existe um método padrão, ou consenso do melhor instrumento de avaliação da dor nestes pacientes<sup>17</sup>.

Sabe-se que é muito comum em pacientes com OI a presença de escoliose, com prevalência de 39- 88%, estando associada à baixa massa muscular, hipermobilidade articular e fraturas vertebrais. Essa deformidade pode ser progressiva se agravando na idade adulta<sup>18-22</sup>. Estes fatores juntamente com baixa adesão ao tratamento fisioterápico pode explicar o número expressivo da presença de dor nestes pacientes.

## **Considerações Finais**

A mensuração da QV na prática em saúde vem ganhando espaço e repercussões positivas, pois possibilita as intervenções de forma global, não focadas somente no processo saúde-doença. Embora nesse estudo tenhamos encontrado achados numericamente significativos são necessários outros estudos na mesma população com uma casuística maior para que esses números possam ser sustentados e serem mais representativos.

Podemos observar o impacto na QV de pacientes com OI na idade adulta, mesmo que do ponto de vista clínico, seja uma fase mais estável da doença, uma vez que o número de fraturas e reparos cirúrgicos reduz significativamente. Observou-se a grande implicação na capacidade física, importante relato de dor e baixa adesão em relação ao tratamento fisioterápico, sendo pontos que devem ser melhor estudados para elencar os fatores que contribuem para esse efeito.

Sendo a QV uma expressão de definições múltiplas e alicerçada por variáveis qualitativas específicas de cada condição a sua avaliação por instrumentos genéricos tenha limitado tal análise neste trabalho. Acredita-se que a mensuração da QV seja melhor avaliada quando utilizados instrumentos específicos.

**Agradecimentos:** Agradecemos ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre em especial ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) e ao Grupo de Pesquisa e Pós Graduação (GPPG) pela assistência nas análises estatísticas.

## Referências

- 1- Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta. *Lancet* 2004; 363: 1377-85.
- 2- Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta. *Best Pract e Resarc Clin Rheumat.* 2008; 22:85-100.
- 3- Van Dijk FS, Dalgleish R, Malfait F, Maugeri A, Rusinska A, Semler O, Symoens S, Pals G. Clinical utility gene card for: osteogenesis imperfect. *European Journal of Human Genetics* 2012; *European Journal of Human Genetics* advance online publication, 26 September 2012;
- 4- Roughley PJ, Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta: clinical and molecular diversity. *Eur Cell Mater.* 2003; 5:41-7.
- 5- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *Jounal of Medical Genetics* 1979 Apr; 16(2):101-16.
- 6- Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, Nikkels PG, Cobben JM. Classification of osteogenesis imperfecta revisited. *Eur J Med Genet.* 2010. 53: 1–5.
- 7- Engelbert RHH, Pruijs HEH, Beemer FA, Helders PJM. Osteogenesis imperfecta in childhood: treatment strategies. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998; 79: 1590-4.
- 8- Widmann RF, Laplaza FJ, Bitan FD, Brooks CE, Root L. Quality of life in osteogenesis imperfecta. *Int Orthop.* 2002; 26:3–6.
- 9- Balkefors V, Mattsson E, Pernow Y, Sääf M. Physiother. Functioning and quality of life in adults with mild-to-moderate osteogenesis imperfecta. *Res Int.* 2013 Dec;18(4):203-11.
- 10- Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A.* 2014; 164A(6):1470-1.
- 11- Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, Ward L, Travers R, Roughley P, et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res.* 2000 Sep;15(9):1650-8.
- 12- Ciconello R, Ferraz M, Santos W, Meinão I, Quaresma M. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida F-36 (Brasil SF-36). *Revista Brasileira de Reumatologia.* 1999;39(3).
- 13- Fergus E, McKiernan. Musculoskeletal manifestations of mild osteogenesis imperfecta in the adult *Osteoporos Int.* 2005; 16: 1698–1702.
- 14- Burnei G, Vlad C, Georgescu I, Gavrilu TS, Dan D. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *J Am Acad Orthop Surg.* 2008; 16(6):356-66.

- 15- Thomas IH, DiMeglio LA. Advances in the Classification and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. *Curr Osteoporos Rep.* 2016 Feb;14(1):1-9.
- 16- Van Brussel M1, Takken T, Uiterwaal CS, Pruijs HJ, Van der Net J, Helders PJ, Engelbert RH. Physical training in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr.* 2008; Jan;152(1):111-6, 116.e1.
- 17- Nghiem T1, Louli J, Treherne SC, Anderson CE, Tsimicalis A, Lalloo C, Stinson J, Thorstad K. Pain Experiences of Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta: An Integrative Review. *Clin J Pain.* 2016; Jun 1.
- 18- Engelbert RHH, Pruijs HEH, Beemer FA, Helders PJM. Osteogenesis imperfecta in childhood: treatment strategies. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998; 79: 1590-4.
- 19- Widmann RF, Bitan FD, Laplaza FJ, Burke SW, DiMaio MF, Schneider R. Spinal deformity, pulmonary compromise, and quality of life in osteogenesis imperfecta. *Spine (Phila Pa 1976).* 1999; Aug 15;24(16):1673-8.
- 20- Anissipour AK, Hammerberg KW, Caudill A, Kostiuik T, Tarima S, Zhao HS, Krzak JJ, Smith PA. Behavior of scoliosis during growth in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; Feb 5;96(3):237-43.
- 21- Engelbert RH, Uiterwaal CS, van der Hulst A, Witjes B, Helders PJ, Pruijs HE. Scoliosis in children with osteogenesis imperfecta: influence of severity of disease and age of reaching motor milestones. *Eur Spine J.* 2003 Apr;12(2):130-4. Epub 2002 Dec 12.
- 22- Engelbert RH, Gerver WJ, Breslau-Siderius LJ, van der Graaf Y, Pruijs HE, van Doorne JM, Beemer FA, Helders PJ. Spinal complications in osteogenesis imperfecta: 47 patients 1-16 years of age *Acta Orthop Scand.* 1998; Jun;69(3):283-6.

**Tabela 1-** Dados demográficos e características clínicas da amostra.

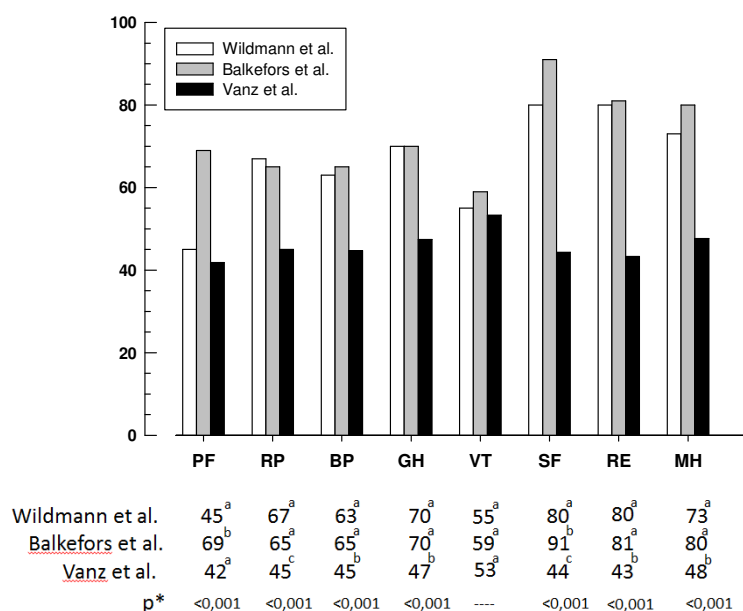
<b>Variáveis</b>	<b>Frequência N=31</b>
<b>Sexo da amostra n (%)</b>	
Feminino	24 (77,4)
<b>Mediana de idade (mín-máx)</b>	
	31(18-62)
<b>Tipo OI n (%)</b>	
Tipo I	24 (77,40)
Tipo III	2 (6,45)
Tipo IV	2 6,45)
Tipo V	3 (9,7)
<b>Tratamento n(%)</b>	
Alendronato sódico	04 (12,9)
Fisioterapia	07 (22.6)
<b>Condição Física<sup>a</sup> n (%)</b>	
Cadeirante	02 (6,4)
Deambula com ou sem ajuda	29 (93,6)
<b>Dor no último mês n (%)</b>	
	20 (64,5)
<b>Doença Crônica</b>	
	8 (25,8)
<b>Média de fraturas (DP)</b>	
	18,4 (±36,8)
<b>Classe Econômica n (%)</b>	
A	1(3,2)
B1	1(3,2)
B2	9(29)
C1	8(25,8)
C2	9(29)
D-E	3 (9,8)

**Tabela 2** – Comparação entre as médias dos domínios do SF 36 por critérios de Gravidade da Doença

Escore SF-36	Total da Amostra n = 31	Apresentação Clínica		p <sup>a</sup>
		Leve n = 24	Moderada/Grave n = 7	
<b>Componente Físico</b>				
Capacidade Funcional	41,9±12,3	45,06	30,91	0,06
Aspectos Físicos	45,0±11,7	45,78	42,28	0,5
Dor	44,7±12,7	45,65	41,44	0,4
Estado Geral da Saúde	47,4±7,6	47,03	48,80	0,6
<b>Componente Mental</b>				
Vitalidade	53,3±9,3	51,99	57,91	0,1
Capacidade Social	44,3±9,1	44,56	43,58	0,7
Aspectos Emocionais	43,3±10,6	43,89	41,44	0,6
Saúde Mental	47,6±10,2	46,71	50,81	0,2

Apresentação clínica leve: OI tipo I; Moderada/Grave: OI tipo III, IV e V. Os dados são apresentados como média ± desvio padrão. P: significância estatística pelo teste t de Student.

**Figura 1-** Comparação entre estudos que avaliaram Qualidade de Vida em adultos com Osteogênese Imperfeita



Os dados são apresentados como média. \*Teste ANOVA oneway. Letras índice não coincidentes representam diferenças estatisticamente significativas ( $p \leq 0,05$ ) no teste de post hoc de Tukey. Domínio do Instrumento SF-36 PF: *capacidade funcional*; Domínio RP: *aspectos físicos*; BP: *Dor*; Domínio GH: *Estado Geral de Saúde*; Domínio SF: *Aspectos Sociais*; Domínio RE: *Aspectos Emocionais*; Domínio MH: *Saúde Mental*;

## Referências

- 23- Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta. *Lancet* 2004; 363: 1377-85.
- 24- Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta. *Best Pract e Resarc Clin Rheumat.* 2008; 22:85-100.
- 25- Van Dijk FS, Dalgleish R, Malfait F, Mageri A, Rusinska A, Semler O, Symoens S, Pals G. Clinical utility gene card for: osteogenesis imperfect. *European Journal of Human Genetics* 2012; *European Journal of Human Genetics* advance online publication, 26 September 2012;
- 26- Roughley PJ, Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta: clinical and molecular diversity. *Eur Cell Mater.* 2003; 5:41-7.
- 27- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *Jounal of Medical Genetics* 1979 Apr; 16(2):101-16.
- 28- Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, Nikkels PG, Cobben JM. Classification of osteogenesis imperfecta revisited. *Eur J Med Genet.* 2010. 53: 1–5.
- 29- Engelbert RHH, Pruijs HEH, Beemer FA, Helders PJM. Osteogenesis imperfecta in childhood: treatment strategies. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998; 79: 1590-4.
- 30- Widmann RF, Laplaza FJ, Bitan FD, Brooks CE, Root L. Quality of life in osteogenesis imperfecta. *Int Orthop.* 2002; 26:3–6.
- 31- Balkefors V, Mattsson E, Pernow Y, Sääf M. Physiother. Functioning and quality of life in adults with mild-to-moderate osteogenesis imperfecta. *Res Int.* 2013 Dec;18(4):203-11.
- 32- Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A.* 2014; 164A(6):1470-1.
- 33- Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, Ward L, Travers R, Roughley P, et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res.* 2000 Sep;15(9):1650-8.
- 34- Ciconello R, Ferraz M, Santos W, Meinão I, Quaresma M. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida F-36 (Brasil SF-36). *Revista Brasileira de Reumatologia.* 1999;39(3).
- 35- Fergus E, McKiernan. Musculoskeletal manifestations of mild osteogenesis imperfecta in the adult *Osteoporos Int.* 2005; 16: 1698–1702.
- 36- Burnei G, Vlad C, Georgescu I, Gavrilu TS, Dan D. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *J Am Acad Orthop Surg.* 2008; 16(6):356-66.

- 37- Thomas IH, DiMeglio LA. Advances in the Classification and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. *Curr Osteoporos Rep.* 2016 Feb;14(1):1-9.
- 38- Van Brussel M1, Takken T, Uiterwaal CS, Pruijs HJ, Van der Net J, Helders PJ, Engelbert RH. Physical training in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr.* 2008; Jan;152(1):111-6, 116.e1.
- 39- Nghiem T1, Louli J, Treherne SC, Anderson CE, Tsimicalis A, Lalloo C, Stinson J, Thorstad K. Pain Experiences of Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta: An Integrative Review. *Clin J Pain.* 2016; Jun 1.
- 40- Engelbert RHH, Pruijs HEH, Beemer FA, Helders PJM. Osteogenesis imperfecta in childhood: treatment strategies. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998; 79: 1590-4.
- 41- Widmann RF, Bitan FD, Laplaza FJ, Burke SW, DiMaio MF, Schneider R. Spinal deformity, pulmonary compromise, and quality of life in osteogenesis imperfecta. *Spine (Phila Pa 1976).* 1999; Aug 15;24(16):1673-8.
- 42- Anissipour AK, Hammerberg KW, Caudill A, Kostiuk T, Tarima S, Zhao HS, Krzak JJ, Smith PA. Behavior of scoliosis during growth in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; Feb 5;96(3):237-43.
- 43- Engelbert RH, Uiterwaal CS, van der Hulst A, Witjes B, Helders PJ, Pruijs HE. Scoliosis in children with osteogenesis imperfecta: influence of severity of disease and age of reaching motor milestones. *Eur Spine J.* 2003 Apr;12(2):130-4. Epub 2002 Dec 12.
- 44- Engelbert RH, Gerver WJ, Breslau-Siderius LJ, van der Graaf Y, Pruijs HE, van Doorne JM, Beemer FA, Helders PJ. Spinal complications in osteogenesis imperfecta: 47 patients 1-16 years of age *Acta Orthop Scand.* 1998; Jun;69(3):283-6.



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os objetivos propostos neste trabalho podemos concluir:

### **1- Caracterizar a QV de pacientes com OI em diferentes idades: crianças, adolescentes e adultos;**

#### a) QV de crianças e adolescentes:

Na avaliação de QV de crianças e adolescentes utilizando o instrumento PedsQL, observamos que o *domínio físico* apresentou maior comprometimento, representado por menor média e o *domínio social* foi o domínio avaliado com a maior média.

A condição física (em relação à deambulação) interferiu apenas no *domínio físico*. Nesse ponto cabe ressaltar que durante a coleta dos dados duas crianças usuárias de cadeiras de rodas, responderam *nunca*, para a questão “*Você acha difícil andar?*”. Isto demonstra que devemos avaliar as crianças escutando-as e não simplesmente basear-se na avaliação dos pais, pois estas tem capacidade de dizer como se sentem e também possuem perspectivas próprias para fatores como a limitação física.

A dor mostrou-se influenciar negativamente os *domínios físico, emocional, social e score total*. As taxa de fraturas impactou negativamente no *domínio escolar*. Já o tratamento com bisfosfonatos não influenciou nenhum domínio avaliado nesta amostra. Esse achado pode ser devido ao fato da maioria das crianças gostarem do momento da internação hospitalar, pois recebem o medicamento endovenoso durante à noite ficando livre para atividades lúdicas durante o dia. A variável idade correlacionou-se positivamente com o domínio social, isso se deve, provavelmente, ao número de fraturas diminuir de forma significativa na puberdade, deixando-os com mais tempo livres e com maior

mobilidade, uma vez que diminuem por consequência disso, a utilização de gesso ou cirurgias ortopédicas.

b) QV em adultos: avaliação realizada utilizando o instrumento SF-36 no qual o domínio *Capacidade Funcional* foi o que apresentou o menor escore e o domínio *Vitalidade* o que apresentou maior escore. Todos os domínios da amostra estudada apresentaram menores médias quando comparados a outros estudos em OI.

## **2- Descrever e comparar a QV entre os diferentes tipos de OI.**

Na avaliação de crianças e adolescentes, observamos que nas formas moderadas e graves de OI (OI tipo III e IV) possuem maior comprometimento do *Domínio Físico* quando comparadas as formas leves da doença (OI tipo I);

Em adultos houve uma tendência do domínio *Capacidade Funcional* estar mais comprometido em formas grave e moderadas de OI (Tipo III e IV) quando comparados a formas leves (OI Tipo I). A falta de um maior número de amostras, principalmente, de formas moderadas e graves, provavelmente influenciou tal resultado.

## **3- Identificar o cuidador e caracterizar a sua QV;**

Observamos que grande parte dos cuidadores destes pacientes são mães, e algumas cuidam de mais de uma criança com OI.

Para a caracterização da QV de cuidadores foi utilizado o instrumento WHOQOL-Bref. O domínio ambiental apresentou menor média. Quando comparados os resultados da amostra com dados da população em geral o domínio físico, psicológico e ambiental apresentaram-se com menores médias de maneira significativamente.

#### **4- Identificar a correlação entre os fatores socioeconômicos com os escores dos domínios de QV;**

Na avaliação de crianças e adolescentes observamos correlação negativa entre fatores econômicos com o domínio escolar. Já na avaliação de cuidadores e de adultos com OI não houve correlação de nenhum domínio de QV avaliado com o nível socioeconômico.

Apesar desta avaliação ter sido realizada com instrumento genérico, concluímos que crianças, adolescentes e adultos com OI apresentam comprometimento da sua qualidade de vida. A inexistência de instrumentos específicos para avaliação da QV em OI limita o trabalho, isso porque fatores importantes para estes pacientes podem não ter sido avaliados.

Inexistência de consenso ou de questionário específico para avaliação da dor em OI prejudica a real interpretação e influência dessa variável, mesmo que é de conhecimento que sua presença sem dúvida altera de alguma forma a QV destes pacientes.

Portanto há necessidade de formulação de instrumentos específicos para avaliação da QV em OI.

Observamos também que a QV de cuidadores, embora não apresentando nenhuma doença, mostrou-se alterada significativamente se comparáramos à população em geral. Isto sugere que a doença daquele que esta sendo cuidado interfere em diferentes graus e aspectos da vida do cuidador. Para estudo futuros sugerimos investigar quais as variáveis mais impactam neste cuidador para que possamos estar intervindo e prevenindo alterações no estado de saúde deste indivíduos e com isso melhorando o cuidados que estes prestaram às crianças e adolescentes.

## APÊNDICE 1- PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO (POP)

**PROJETO:** Avaliação da qualidade de vida em cuidadores e pacientes com osteogênese imperfeita em acompanhamento clínico nos centros de referência em osteogênese imperfeita

**Elabora do por:** Ana Paula Vanz

**Revisado por:** Dra. Têmis Maria Felix

**TAREFA:** Aplicação dos instrumentos para avaliação da qualidade de vida de cuidadores e pacientes com diagnóstico de Osteogênese Imperfeita (OI);

**EXECUTANTE:** Integrante da equipe executora **treinado** para a tarefa;

**RESULTADO ESPERADO:** Uniformização das coletas dos dados;

### **RECURSOS NECESSÁRIOS:**

- Sala apropriada para manter a privacidade do participante;
- Questionário pertinente **a faixa etária do participante índex\*** e do cuidador
- Duas canetas (preta ou azul);

### **DESCRIÇÃO DO PROCEDIMENTO**

Seguir a ordem numérica a abaixo:

- 1- Identificar participante com critério de inclusão;
- 2- Identificar os pais e o cuidador;
- 2- Apresentar/explicar o projeto (objetivo, benefícios/riscos e forma de participação) ao cuidador e/ou ao participante índex.

3- Após aceite da participação, apresentar Termos de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE):

**a- Para crianças:**

- idade 2 a 7 anos 11 meses: TCLE dos responsáveis legais
- idade 8 anos até 18 anos: TCLE dos responsáveis legais e Termo assentimento

**b- Para cuidadores:** TCLE dos cuidadores

**c- Para adultos com OI:** TCLE de adultos

4- Fornecer TCLE para leitura, esclarecer as possíveis dúvidas;

5- Confirmar a voluntariedade da participação no projeto;

6- Assinar TCLE em duas vias (**uma deverá ser entregue ao participante de pesquisa, e outra deverá ficar arquivada com os questionários**);

7- Após a assinatura pode-se iniciar os procedimentos de coleta de dados;

8- **ATENÇÃO-** Utilizar os questionários de acordo com as faixas etárias do sujeito índice:

Para paciente

- 2-4 anos: PedsQL-2 -4 anos (Relato dos pais sobre o filho de 2 a 4 anos)
- 5-7 anos: PedsQL 5-7 anos (Relato da criança de 5 a 7 anos)
- 8-12 anos: PedsQL 8-12 anos (Relato da criança de 8-12 anos)
- 13-17 anos PedsQL 13-17 anos (Relato do adolescente 13-17 anos)
- Maiores de 18 anos: SF 36 v2

9- Em casos em que a criança não consiga compreender as perguntas os questionários devem ser respondidos por um dos pais (resposta por procuração). **Atenção:** existe um questionário específico para isso.

10- Em casos em que o participante não responder a alguma questão checar com ele se gostaria de deixar em branco (**lembrar que ele tem esse direito**) ou então se esqueceu de responder.

11- No final das aplicações dos questionários coletar a ficha de dados clínicos (preenchida pelo pesquisador) e fazer o *checklist* final;

## **AÇÕES CORRETIVAS**

- Lembre-se os questionários de avaliação de qualidade de vida são autoaplicáveis, o executante deve interferir o mínimo possível no preenchimento dos mesmos, devendo limitar-se a leitura literal da questão (sem interpretações).
- Em casos em que se faz necessária a leitura de alguma questão o executante deve ler a questão e todas as alternativas disponíveis, evitando a indução de respostas.

\* *Participante Índex*: Participante diagnosticado com Osteogênese Imperfeita

Kit para coleta de dados cuidador:

Kit para coleta de dados paciente adulto: 2 cópias de TCLE + SF 36 v2 + **Ficha Clínica**

### **PAIS E CUIDADORES**

**WHOQOL-Bref**

**+**

**Ficha Clínica**

Instrumentos utilizados para **participantes com 2 anos até 4 anos de idade**

**PedsQL relato dos pais sobre o filho ( 2 anos até 4 anos)**

**+**

**Ficha Clínica**

Instrumentos utilizados para **participantes com 5 anos até 7 anos de idade**

**PedsQL das crianças ( 5 anos até 7 anos)**

**Ou**

**PedsQL relato dos pais sobre o filho ( 5 anos até 7 anos)**

**+**

**Ficha Clínica**

Instrumentos utilizados para **participantes com 8 anos até 12 anos de idade**

**PedsQL das crianças ( 8 anos até 12 anos)**

**Ou**

**PedsQL relato dos pais sobre o filho ( 8 anos até 12 anos)**

**+**

**Ficha Clínica**

Instrumentos utilizados para **participantes com 13 anos até 17 anos de idade**

**PedsQL das adolescentes ( 13 anos até 17 anos)**

**Ou**

**PedsQL relato dos pais sobre o filho ( 13 anos até 17 anos)**

**+**

**Ficha Clínica**

## APÊNDICE 2- Ficha de dados Clínicos- Pais

1-Local: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

2-Médico responsável: \_\_\_\_\_

3-Número do participante (colocar mesmo número no questionário QV): \_\_\_\_\_

4-Data de nascimento do paciente: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

5-OI tipo: \_\_\_\_\_

6-Tempo estimado de diagnóstico: \_\_\_\_\_

8-Idade do pai: \_\_\_\_

9-Escolaridade do pai (anos de estudo): \_\_\_\_

10- Ocupação do pai: \_\_\_\_\_

11- Idade da mãe: \_\_\_\_

12- Escolaridade da mãe (anos de estudo): \_\_\_\_

13- Ocupação da mãe: \_\_\_\_\_

14-Estado civil entre os pais:

(a) solteiro

(b) casado/relação estável

(c) separado/divorciado

(d) viúvo

15- Quem está acompanhando na consulta: \_\_\_\_\_

16- Quem se intitula cuidador: \_\_\_\_\_ Número do Cuidador: \_\_\_\_\_

17- Quantas horas dispensa para o cuidado por dia (tempo estimado): \_\_\_\_\_

18- Recebe ajuda nos cuidados? ( ) Sim ( ) Não

19- Algum dos pais têm Osteogênese Imperfeita: ( ) Não ( ) Sim Quem: \_\_\_\_\_

Tipo: \_\_\_\_\_

20- Local de residência: \_\_\_\_\_ ( ) urbano ( ) rural



21-A criança /adolescente com OI recebe benefício do INSS? ( ) Não ( ) Sim

22- Utiliza de algum suporte institucional: ( ) Não ( ) Sim

22.1 Se sim:

( ) APAE ( ) ONG ( ) Outro: \_\_\_\_\_

23. Tipo **de transporte** que utiliza para levar o filho até as consultas:

( ) carro próprio/taxi ( ) transporte prefeitura/municipal ( ) transporte público

24. O cuidador desempenha alguma **atividade remunerada**: ( ) Não ( ) Sim

24.1 Se sim: qual: \_\_\_\_\_

25- O cuidador é portador de **doença crônica**: ( ) Não ( ) Sim Se sim, especificar:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

26- Os pais da criança/adolescente possuem **outros filhos** ( ) Não ( ) Sim

26.1 Se sim : número de filhos \_\_\_\_\_ Idades: \_\_\_\_\_

Observações Gerais: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### Apêndice 3- Ficha Clínica- Paciente

1- Local: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

2- Médico responsável: \_\_\_\_\_

3- Número do participante (colocar mesmo número no questionário QV): \_\_\_\_\_

4- Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

5- Sexo: ( )F ( )M

6- Para crianças e adolescentes- comparece nas atividades escolares ( ) Não ( ) Sim

6.1 Se sim: anos de estudo: \_\_\_\_\_

7- Para adultos- Escolaridade (anos de estudo): \_\_\_\_\_

#### Diagnóstico:

8- Tipo de OI :

OI-I ( )

OI- III ( )

OI- IV ( )

OI- V ( )

9- Idade do diagnóstico: \_\_\_\_\_ anos

#### 10- Outros Diagnósticos:

( ) Depressão

( ) Hipertensão

( ) Diabetes Mellitus

( ) Obesidade

( ) Artrite/artrose

( ) Outros \_\_\_\_\_

#### Tratamento

11- Recebe tratamento **medicamentoso para OI** : ( ) Não ( ) Sim

11.1 Se sim especifique:

( ) Pamidronato ( ) Alendronato ( ) outros bifosfonados

12- **Fisioterapia?** ( ) Não ( ) Sim

13- **Natação?** ( ) Não ( ) Sim

14- **Hidroterapia?** ( ) Não ( ) Sim

## 15- Condições Físicas

- (0) restrito a cadeira de rodas
- (1) capaz de caminhar com ajuda
- (2) capaz de caminhar em casa com ou sem ajuda
- (3) capaz de caminhar curtas distâncias com ou sem ajuda
- (4) capaz de caminhar independentemente

16- **Fraturas** ao nascimento: ( ) Não ( ) Sim \_\_\_\_\_ (número de fraturas)

17- **Fratura** no último ano: ( ) Não ( ) Sim \_\_\_\_\_ (número de fraturas)

18- Número de **Fraturas** ao todo (desde o nascimento): \_\_\_\_\_ (número aproximado)

19- **Cirurgias ortopédicas**: ( ) Não ( ) Sim Se sim especifique: \_\_\_\_\_

20- Em fila de espera para cirurgia ( ) Não ( ) Sim

21- Refere **dor** ( ) Não ( ) Sim

21.1- Intensidade de 0 a 10 (0 sem dor e 10 muita dor): \_\_\_\_\_

## Condições sociais/econômicas

22- Utiliza de algum benefício social ( ) Não ( ) Sim

23- Para maiores de 16 anos- Exerce alguma **atividade remunerada**: ( ) Não ( ) Sim 23.1 Qual \_\_\_\_\_ Quantas horas semanais: \_\_\_\_\_

24. Para pacientes adultos- Tipo de transporte que utiliza para ir até as consultas:  
( ) carro próprio/taxi ( ) transporte prefeitura/municipal ( ) transporte público

## **APÊNDICE 4- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Cuidadores**

**Título:** AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM CUIDADORES E PACIENTES COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA EM ACOMPANHAMENTO CLÍNICO NOS CENTROS DE REFERÊNCIA EM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

Estamos convidando você a participar do Documento5projeto de pesquisa com o título descrito acima, como *cuidador* de um indivíduo com osteogênese imperfeita Este projeto está sendo realizado em vários centros que acompanham pacientes com Osteogênese Imperfeita e tem como objetivo avaliar a qualidade de vida de cuidadores e pacientes com Osteogênese Imperfeita que estão em tratamento (com o uso de medicação ou não) em todo o Brasil.

Gostaríamos que você soubesse que:

- Sua participação neste estudo é voluntária, sem custos.
- A decisão de participar, ou não, deste estudo não irá afetar de forma alguma a assistência e os tratamentos que estiverem sendo, ou vierem a ser, dispensados a você e à sua família no Hospital.
- Você tem a liberdade de desistir de participar a qualquer momento do estudo e isso não acarretará nenhuma punição ou sanção.

A sua participação será através de entrevista, na qual será solicitado que responda questionários para a avaliação de sua qualidade de vida. Esta entrevista poderá demorar até 30 minutos. As perguntas serão sobre sua saúde, bem-estar físico, lazer, condições socioeconômicas e em relação aos seus sentimentos. Você poderá não responder a algum item caso não se sentir à vontade.

Os dados do questionário serão analisados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os resultados desta pesquisa serão publicados em revistas científicas que circulam entre os profissionais de saúde que tenham interesse nessa área. Sempre que ocorrerem publicações científicas, a sua identidade, assim como de sua família será preservada.

Os possíveis riscos envolvidos na participação são as:

- Demora no preenchimento do questionário. Você tem direito de interromper a participação a qualquer momento e também pode solicitar ao pesquisador que faça a leitura dos questionários;
- Mobilizações de sentimentos, que caso ocorram, serão conduzidas de forma adequada. Se necessário o participante poderá ser encaminhado ao Serviço de Psicologia ou Psiquiatria conforme a orientação do pesquisador responsável.

Não existe um benefício imediato em sua participação nessa pesquisa. Você estará nos ajudando a melhorar o que sabemos sobre a qualidade de vida na osteogênese imperfeita, tal conhecimento pode vir a beneficiar os pacientes no futuro.

Você poderá indagar e ser informado sobre os achados desta pesquisa a qualquer momento. Somente pessoas autorizadas da equipe de pesquisa poderão analisar seus dados, usar, ou ter acesso, a quaisquer informações coletadas no estudo. Você poderá decidir parar de participar nesta pesquisa a qualquer momento e poderá solicitar que todos os dados referentes a você e sua família sejam apagados e/ou destruídos, entrando em contato com a Dra. Têmis Maria Félix ou Ana Paula Vanz no telefone 51 3359 8011.

Eu, \_\_\_\_\_ concordo em participar do projeto: “*Avaliação da qualidade de vida em cuidadores e pacientes com osteogênese imperfeita em acompanhamento clínico nos centros de referência em osteogênese imperfeita*”. Declaro que recebi as devidas explicações sobre esse projeto através do (a) pesquisador (a) \_\_\_\_\_ que se encontra no telefone \_\_\_\_\_. Estou ciente sobre os itens acima descritos e que minha participação é voluntária e consentida.

\_\_\_\_\_  
**Nome do Cuidador (Por extenso)**

\_\_\_\_\_  
**Assinatura do Cuidador**

\_\_\_\_\_  
**Local/Data**

**Pesquisador:** Declaro ter esclarecido todas as dúvidas, bem como reforçado a natureza do estudo.

\_\_\_\_\_  
**Nome do Pesquisador (Por extenso)**

\_\_\_\_\_  
**Assinatura do Pesquisador que obteve o consentimento**

\_\_\_\_\_  
**Local/Data**

*Você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro coordenador pelo telefone: (51)- 3359 8304.*

## **APÊNDICE 5- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Participantes**

### **Adultos**

Título: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM CUIDADORES E PACIENTES COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA EM ACOMPANHAMENTO CLÍNICO NOS CENTROS DE REFERÊNCIA EM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA.

Estamos convidando você a participar do projeto de pesquisa com o título descrito acima por você apresentar diagnóstico de osteogênese imperfeita. Este projeto está sendo realizado em vários centros que acompanham pacientes com Osteogênese Imperfeita e tem como objetivo avaliar a qualidade de vida de cuidadores e pacientes com Osteogênese Imperfeita que estão em tratamento (com o uso de medicação ou não) em todo o Brasil.

Gostaríamos que você soubesse que:

- Sua participação neste estudo é voluntária, sem custos.
- A decisão de participar, ou não, deste estudo não irá afetar de forma alguma a assistência e os tratamentos que estiverem sendo, ou vierem a ser, dispensados a você e à sua família no Hospital.
- Você tem a liberdade de desistir de participar a qualquer momento do estudo e isso não acarretará nenhuma punição ou sanção.

A sua participação será através de entrevista, na qual será solicitado que responda questionários para a avaliação de sua qualidade de vida. Esta entrevista poderá demorar até 30 minutos. As perguntas serão sobre sua saúde, bem-estar físico, lazer, condições socioeconômicas e em relação aos seus sentimentos. **Você poderá não responder a algum item caso não se sentir à vontade.**

Os dados do questionário serão analisados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os resultados desta pesquisa serão publicados em revistas científicas que circulam entre os profissionais de saúde que tenham interesse nessa área. Sempre que ocorrerem publicações científicas a sua identidade, assim como de sua família, será preservada.

#### **Os possíveis riscos envolvidos na participação são as:**

- Demora no preenchimento do questionário. Você tem direito de interromper a participação a qualquer momento e também pode solicitar ao pesquisador que faça a leitura dos questionários;
- Mobilizações de sentimentos, que caso ocorram, serão conduzidas de forma adequada. Se necessário o participante poderá ser encaminhado ao Serviço de Psicologia ou Psiquiatria conforme a orientação do pesquisador responsável.

Não existe um benefício imediato em sua participação nessa pesquisa. Você estará nos ajudando a melhorar o que sabemos sobre a qualidade de vida na osteogênese imperfeita, tal conhecimento pode vir a beneficiar os pacientes no futuro.

Você poderá indagar e ser informado sobre os achados desta pesquisa a qualquer momento. Somente pessoas autorizadas da equipe de pesquisa poderão analisar seus dados, usar, ou ter acesso, a quaisquer informações coletadas no estudo. Você poderá decidir parar de participar desta pesquisa a qualquer momento e poderá solicitar que todos os dados referentes a você e sua família sejam apagados e/ou destruídos, entrando em contato com a Dra. Têmis Maria Félix ou Ana Paula Vanz no telefone (51) 3359 8011.

Eu, \_\_\_\_\_ concordo em participar do projeto: “*Avaliação da qualidade de vida em cuidadores e pacientes com osteogênese imperfeita em acompanhamento clínico nos centros de referência em osteogênese imperfeita*”. Declaro que recebi as devidas explicações sobre esse projeto através do (a) pesquisador (a) \_\_\_\_\_ que se encontra no telefone \_\_\_\_\_. Estou ciente sobre os itens acima descritos e que minha participação é voluntária e consentida.

\_\_\_\_\_  
**Nome do Participante Adulto (Por extenso)**

\_\_\_\_\_  
**Assinatura**

\_\_\_\_\_  
**Local/Data**

**Pesquisador:** Declaro ter esclarecido todas as dúvidas, bem como reforçado a natureza do estudo.

\_\_\_\_\_  
**Nome do Pesquisador (Por extenso)**

\_\_\_\_\_  
**Assinatura do Pesquisador que obteve o consentimento**

\_\_\_\_\_  
**Local/Data**

*Você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro coordenador pelo telefone: (51)- 3359 8304.*

**APÊNDICE 6- Termo de Consentimento Livre Esclarecido para Participantes  
Pediátricos**

**Título: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM CUIDADORES E PACIENTES  
COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA EM ACOMPANHAMENTO CLÍNICO NOS  
CENTROS DE REFERÊNCIA EM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA**

Estamos convidando seu filho (a) com diagnóstico de osteogênese imperfeita para participar do projeto de pesquisa com o título descrito acima. Este projeto está sendo realizado em vários centros que acompanham pacientes com Osteogênese Imperfeita e tem como objetivo avaliar a qualidade de vida de cuidadores e pacientes com Osteogênese Imperfeita que estão em tratamento (com o uso de medicação ou não) em todo o Brasil.

Gostaríamos que você soubesse que:

- A participação de seu filho (a) neste estudo é voluntária, sem custos.
- A decisão de participar, ou não, deste estudo não irá afetar de forma alguma a assistência e os tratamentos que estiverem sendo, ou vierem a ser, dispensados à você e à sua família no Hospital.
- Você tem a liberdade de desistir de participar a qualquer momento do estudo e isso não acarretará nenhuma punição ou sanção.

A participação do seu filho (a) será através da resposta de um questionário para a avaliação da sua qualidade de vida.

**Referente a este questionário gostaríamos que soubesse que:**

- É específico para a idade da criança/adolescente que estará respondendo, ou seja, terá questionário para crianças e para o adolescente e eles não serão iguais, cada um terá a linguagem adaptada para a idade.

- Já foi aplicado anteriormente em crianças/adolescentes e é validado no Brasil, ou seja, é cientificamente aprovado.

- Este questionários irá perguntar sobre: sobre a saúde (por exemplo: se sente dor), os sentimentos (por exemplo, se sente raiva, medo) o convívio com outras crianças/adolescentes e atividade escolar.

- Esta entrevista poderá demorar até 30 minutos.

Será falado para a criança/adolescente que caso ele (a) não queira responder alguma pergunta não terá problema.

Você poderá ler o questionário antes do pesquisador entregar à seu filho (a) e se achar que não é adequado e julgar que ele não deva participar, não terá nenhum problema. Apenas informe ao pesquisador.

**Os possíveis riscos envolvidos na participação são :**



- Demora no preenchimento do questionário. Você tem direito de interromper a participação do seu filho a qualquer momento e também pode solicitar ao pesquisador que faça a leitura dos questionários;

- Mobilizações de sentimentos, que caso ocorram, serão conduzidas de forma adequada. Se necessário o participante poderá ser encaminhado ao Serviço de Psicologia ou Psiquiatria conforme a orientação do pesquisador responsável.

Você poderá indagar e ser informada sobre os achados desta pesquisa a qualquer momento. Somente pessoas autorizadas da equipe de pesquisa poderão analisar seus dados médicos e usar, ou ter acesso, a quaisquer informações coletadas no estudo. Você poderá decidir parar de participar nesta pesquisa a qualquer momento e poderá solicitar que todos os dados referentes a você e sua família sejam apagados e/ou destruídos, entrando em contato com a Dra. Têmis Maria Félix ou Ana Paula Vanz no telefone (51) 3359 8011 .

Eu, \_\_\_\_\_ concordo que meu filho  
(a) \_\_\_\_\_ participe do projeto de pesquisa com o título “*Avaliação da qualidade de vida em cuidadores e pacientes com osteogênese imperfeita em acompanhamento clínico nos centros de referência em osteogênese imperfeita*”. Declaro que recebi as devidas explicações sobre esse projeto, estar ciente sobre os itens acima descritos e que a participação é voluntária e consentida.

Eu, \_\_\_\_\_ aceitei responder esse questionário.

\_\_\_\_\_  
Assinatura da criança/adolescente (**maiores de 8 anos**)

\_\_\_\_\_  
Local/Data

\_\_\_\_\_  
Nome do Representante Legal

\_\_\_\_\_  
Relação com a criança (por exemplo, mãe/pai)

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Representante Legal

\_\_\_\_\_  
Local/Data

**Pesquisador:** Declaro ter esclarecido todas as dúvidas, bem como reforçado a natureza do estudo.

\_\_\_\_\_  
Nome do Pesquisador(**Por extenso**)

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador(**Por extenso**)

\_\_\_\_\_  
Local/Data

**Você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa pelo telefone: 51- 3359 8304.**

## ANEXO 1- CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA- INSTRUMENTO ABEP

### 1. POSSE DE ITENS

	Quantidade de Itens				
	0	1	2	3	4 ou +
Banheiro	( )	( )	( )	( )	( )
Empregados domésticos	( )	( )	( )	( )	( )
Automóvel	( )	( )	( )	( )	( )
Microcomputador	( )	( )	( )	( )	( )
Lava Louças	( )	( )	( )	( )	( )
Geladeira	( )	( )	( )	( )	( )
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	( )	( )	( )	( )	( )
Lava Roupas	( )	( )	( )	( )	( )
DVD	( )	( )	( )	( )	( )
Microondas	( )	( )	( )	( )	( )
Motocicleta	( )	( )	( )	( )	( )
Secadora de roupas	( )	( )	( )	( )	( )

### 2. GRAU DE INSTRUÇÃO DO CHEFE DA FAMÍLIA

Analfabeto /Primário incompleto	( )
Primário completo / Ginásial incompleto	( )
Fundamental I completo / fundamental I incompleto	( )
Fundamental II completo / Médio Incompleto	( )
Superior completo	( )

### 3. SERVIÇOS PÚBLICOS

Água encanada	( ) NÃO	( ) SIM
Rua Pavimentada	( ) NÃO	( ) SIM

## ANEXO 2 - Aprovação do Projeto de Pesquisa Centro Coordenador

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM CUIDADORES E PACIENTES COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA EM ACOMPANHAMENTO CLÍNICO NOS CENTROS DE REFERÊNCIA EM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

**Pesquisador:** Têmis Maria Félix

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 19041613.7.0000.5327

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.152.452

**Data da Relatoria:** 15/07/2015

#### Apresentação do Projeto:

Em 30/06/2015 os pesquisadores adicionaram emenda 2 ao projeto, com o objetivo de inclusão de metodologia qualitativa no projeto. Esta emenda é exclusiva do centro coordenador.

#### Objetivo da Pesquisa:

A partir da emenda 2 foram adicionados os seguintes objetivos ao projeto específicos ao projeto:

- 7- Identificar os principais fatores que atuam como modificadores da QV em cuidadores;
- 8- Identificar o que os cuidadores de crianças e adolescentes com OI julgam como fatores que possam influenciar no dia-a-dia no seu bem-estar;
- 9- Identificar os recursos pessoais utilizados para o enfrentamento nas etapas mais críticas, como por exemplo, no diagnóstico, na entrada na creche ou escola.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos que podem ocorrer são mobilizações de emoções. Caso ocorram, os participantes receberão atenção adequada, caso necessário, serão encaminhados para psicóloga da equipe ou a Psiquiatria. Em contrapartida, maior conhecimentos sobre a qualidade de vida de cuidadores de crianças e adolescentes com Osteogênese Imperfeita poderá auxiliar no manejo dos pacientes e

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
Bairro: Bom Fim CEP: 90.035-903  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)359-7640 Fax: (51)359-7640 E-mail: cephcpa@hcpa.ufrgs.br

seus familiares.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Com a finalidade de avaliar a qualidade de vida de cuidadores de crianças e adolescentes com Osteogênese Imperfeita, de forma ampla, os pesquisadores necessitam elencar os principais fatores que possam estar influenciando os domínios estudados. Para isso, será desenvolvida uma etapa descritiva com abordagem qualitativa, que não estava prevista inicialmente no projeto.

Para tanto, foi ajustados no projeto os objetivos, métodos proposto para esta etapa, e novo TCLE para cuidadores. Esta etapa é restrita ao centro coordenador, não vai gerar custos adicionais e nem a necessidade de prorrogação do presente projeto.

As informações serão coletadas através de entrevista semiestruturada (apêndice 1). Serão entrevistados cuidadores de crianças e adolescentes com OI, maiores de 18 anos. As entrevistas serão gravadas e depois transcritas. Será utilizada uma sala reservada para as entrevistas.

Para a análise das informações neste estudo será utilizada a análise de conteúdo proposto por Gomes (2002). Os cuidadores serão convidados a participar da pesquisa e serão informados de forma clara dos objetivos do estudo, do caráter voluntário, dos benefícios e possíveis riscos da participação. Os benefícios deste estudo estão relacionados ao conhecimento em relação aos fatores que influenciam o bem-estar dos cuidadores. Os riscos que podem ocorrer são mobilizações de emoções. Caso ocorram, os participantes receberão atenção adequada, caso necessário, serão encaminhados para psicóloga da equipe ou a Psiquiatria. Após o entendimento e aceitação por parte dos pesquisados será solicitado a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, em duas vias, uma destinada à pesquisadora outra ao pesquisado.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Adequados.

**Recomendações:**

Incluir no TCLE que após a transcrição as entrevistas serão desgravadas e também, que o mesmo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não apresenta pendências.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

<b>Endereço:</b> Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F		
<b>Bairro:</b> Bom Fim	<b>CEP:</b> 90.035-903	
<b>UF:</b> RS	<b>Município:</b> PORTO ALEGRE	
<b>Telefone:</b> (51)359-7640	<b>Fax:</b> (51)359-7640	<b>E-mail:</b> cepcpa@hcpa.ufrgs.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.152.452

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Emenda 2 aprovada, devendo ser observadas as recomendações deste parecer.

PORTO ALEGRE, 17 de Julho de 2015

---

**Assinado por:**  
**José Roberto Goldim**  
**(Coordenador)**

### ANEXO 3 - Aprovação do Projeto de Pesquisa Centro Colaborador

HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO/ SES -SC		Plataforma Brasil
Continuação do Parecer: 626.549		
<b>Recomendações:</b> Solicita-se que a pesquisadora deste centro entregue ao CEP, para arquivamento, um CD/DVD com os documentos postados na Plataforma Brasil.		
<b>Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:</b> O projeto encontra-se bem formulado e fundamentado, não apresentando questões éticas relevantes que contraindiquem sua aprovação.		
<b>Situação do Parecer:</b> Aprovado		
25 de Abril de 2014		
_____ Assinador por: Vanessa Borges Platt (Coordenador)		
Endereço: Rui Barbosa, nº 152 Bairro: Agronômica CEP: 86.025-301 UF: SC Município: Telefone: (483)251-9092 Fax: (483)251-9092 E-mail: cep@jg@ssude.sc.gov.br		