

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**Avaliação da qualidade de vida em cuidadores e pacientes com osteogênese
imperfeita acompanhados no Centro de Referência em Osteogênese
Imperfeita do Rio Grande do Sul**

ANA PAULA VANZ

**Porto Alegre
2013**

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**Avaliação da qualidade de vida em cuidadores e pacientes com osteogênese
imperfeita acompanhados no Centro de Referência em Osteogênese
Imperfeita do Rio Grande do Sul**

ANA PAULA VANZ

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção
do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em
Medicina: Ciência Médica da Universidade Federal do Rio
Grande do Sul

**Porto Alegre
2013**

CIP - Catalogação na Publicação

Vanz, Ana Paula

Avaliação da qualidade de vida em cuidadores e pacientes com osteogênese imperfeita acompanhados no Centro de Referência em Osteogênese Imperfeita do Rio Grande do Sul / Ana Paula Vanz. -- 2013.
87 f.

Orientadora: Ida Vanessa Doederlein Schwartz.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. Osteogênese imperfeita. 2. Qualidade de vida.
3. Adolescentes. 4. Crianças. 5. Cuidadores. I.
Doederlein Schwartz, Ida Vanessa, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

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

À minha orientadora, Prof.^a Ida Schwartz, por todas as oportunidades oferecidas, pela paciência e empenho na revisão desse trabalho.

À Prof.^a Têmis Felix por ter me acolhido, no início da minha graduação, como bolsista de iniciação científica. Agradeço muito por todos os ensinamentos, as oportunidades de crescimento e a confiança desde o início da minha formação acadêmica até o momento.

À Prof.^a Neusa Sica Rocha por todas as orientações e compartilhamento de saberes.

À Prof.^a Nair Regina que me inspira como profissional ética e que muito me ensinou na graduação.

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, meu companheiro de discussões científicas e interpretações estatísticas. Agradeço muito pela ajuda, compreensão e amizade.

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

A todos os colegas e amigos do SGM, em especial à Tássia, André, Marina, Evelise, Matheus, Tatiéle e Tatiane.

Aos colegas e amigos, Simone, Laura, Aline e Ricardo pela dedicação diária e por terem entendido meus momentos de ausência.

Às queridas amigas Andressa, Silvia, Taiane, Silvani, Ticiane e Janaína.

RESUMO

As Osteogêneses Imperfeitas (OI) são um grupo de doenças genéticas que afetam a biossíntese do colágeno. São caracterizadas por fragilidade óssea, baixa estatura e DI (dentinogênese imperfeita). O quadro clínico gera uma limitação funcional na maioria dos pacientes, o que acarreta a necessidade da assistência de um cuidador. Objetivo: avaliar a qualidade de vida (QV) de indivíduos com OI e a QV dos cuidadores de crianças e adolescentes com OI em tratamento no CROI-RS (Centro de Referência em Osteogênese Imperfeita do Rio Grande do Sul). Métodos: estudo transversal, com amostragem por conveniência. O WHOQOL-Bref e o *PedsQLTM* foram os instrumentos utilizados para a mensuração da QV dos pacientes com idade ≤ 18 anos e > 18 anos, respectivamente, sendo que, para os pacientes com idade < 5 anos, o instrumento foi respondido por procuração. Para avaliação nos cuidadores foi utilizado o WHOQOL-Bref. Resultados: *avaliação da QV dos pacientes com OI:* foram incluídos 32 indivíduos com OI, com idade de 2-4 anos (n= 5), 5 a 12 anos (n= 13), 13-17 anos (n= 6) e maiores de 18 anos (n= 8). Dezenove indivíduos apresentavam OI tipo I, 11 tipo IV e 2 tipo III. Foi observada diferença significativa no domínio emocional ($p= 0,025$) entre a OI tipo I (mediana do escore= 50) e tipo IV (mediana do escore= 75). Quando comparados os tratamentos recebidos com os escores de QV, foi observada diferença significativa no domínio ambiental em relação ao tratamento não farmacológico (mediana dos escores= 50) e uso de alendronato (mediana= 75; $p= 0,018$). Os escores de QV não variaram de acordo com o número de fraturas prévias. *Avaliação da QV dos cuidadores:* foram incluídos 27 cuidadores (média de idade= $37 \pm 8,1$ anos; mães= 19/27), sendo que 5 também apresentavam o diagnóstico de OI. Vinte e dois cuidadores assistiam apenas um indivíduo com OI. Em relação ao tipo de OI dos assistidos, 16 indivíduos apresentavam o tipo IV, 14 o tipo I e 4 o tipo III. Considerando a amostra total, a média do escore total (ET) 4-20 do WHOQOL-Bref foi 14,09 no domínio físico;

13,45 no psicológico; 14,27 no social; 12,13 no ambiental; e do escore total de QV foi 14,0. Não foi observada diferença significativa dos escores de QV de acordo com o tipo de OI do assistido ou com o número de fraturas apresentadas. A correlação entre o nível econômico e os escores de QV não se mostrou significativa. Conclusões: A QV dos indivíduos com OI no domínio emocional apresentou uma distribuição diferente e com maior comprometimento com significância estatística comparação da OI do tipo I com relação ao tipo IV (mais comprometida no tipo I). Em relação à QV de cuidadores de pacientes com OI, esta, mostrou-se comprometida quando comparada com indivíduos normais.

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

ABSTRACT

Osteogenesis imperfecta (OI) is a group of genetic disorders that affects collagen biosynthesis. It is characterized by bone fragility, short stature, and dentinogenesis imperfecta. Clinical symptoms lead to functional limitation in most patients. Objective: To assess the quality of life (QOL) of Brazilian individuals with OI and caregivers. Methods: This was a cross-sectional study with convenience sampling. The WHOQOL-BREF was used to measure QOL in patients aged >18 years and the PedsQL™ in patients ≤18 years. In patients <5 years of age, the instrument was answered by proxy respondents. Results: *Assessment individuals with OI:* The sample consisted of 32 individuals with OI aged 2-4 years (n= 5), 5-12 years (n= 13), 13-17 years (n= 6), and >18 years (n= 8). Nineteen individuals had OI type I, 11 had OI type IV, and 2 had OI type III. There was a significant difference in the psychological health (p= 0.025) between OI type I (median score= 50) and type IV (median score= 75). When treatment received was compared to QOL scores, there was a significant difference in the environment domain between non-pharmacological treatment (median score=50) and alendronate therapy (median score= 75, p= 0.018).

Assessment caregivers of OI: A total of 27 caregivers were included (mean age, 37 ± 8.1 years), 19 of whom were mothers and 5 of whom also had OI. Twenty-two caregivers cared for only one patient with OI. Regarding OI subtype, 16 patients had type IV, 14 had type I, and 4 had type III disease. Overall, mean total WHOQOL-Bref scores (range 4–20) were 14.09 for the physical health domain, 13.45 for the psychological domain, 14.27 for the social relationships domain, and 12.13 for the environment domain, yielding a mean total QoL score of 14.0. There were no significant differences in QoL scores associated with OI subtype or number of fractures of the care recipient. There was no significant correlation between economic status and QoL scores. Conclusions: The QOL of individuals with OI in the

psychological health showed a different distribution and a worst distribution with statistical significance in comparison with the OI type I with respect to the type IV. Regarding QOL of caregivers of patients with OI, this, was compromised when compared with normal subjects.

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

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Estrutura do Colágeno tipo I	17
Figura 2- Esquema do processo de incapacidade em OI	31
Figura 3- Modelo de Qualidade de Vida	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características clínicas e padrão de herança genética para os diferentes tipos de OI	25
Tabela 2- Principais diferenças entre Osteogênese imperfeita e Osteoporose juvenil idiopática.....	27
Tabela 3- Domínios e facetas do Instrumento de Avaliação de Qualidade de Vida da OMS 35	
Tabela 4- Domínios e facetas do Instrumento Abreviado de Avaliação de Qualidade de Vida da OMS	36
 <i><u>Artigo Científico 1</u></i>	
Table 1- Overall profile of caregivers included in the study sample.....	61
Table 2- Quality of life of caregivers of children and adolescents with osteogenesis imperfecta as compared with that of controls	62
 <i><u>Artigo Científico 2</u></i>	
Table 1 - Osteogenesis Imperfecta and Quality of Life – Sample characteristics and quality of life domain scores	75

LISTA DE ABREVIATURAS

- ABOI- Associação Brasileira de Osteogênese Imperfeita
- ABEP- Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
- 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
- HUI- Health Utility Index
- MS- Ministério da Saúde
- OMS- Organização Mundial da Saúde
- PedsQL- Pediatric Quality of Life Inventory
- QV- Qualidade de Vida
- QOL- Quality of life
- SGM-HCPA- Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- SPPC- Self-perception Profile for Children
- TCLE- Termo de Consentimento Livre- Esclarecido
- WHOQOL- *World Health Organization Quality of Life*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 Tecido ósseo	15
2.1.1 Osteoblastos.....	15
2.1.2 Osteoclastos.....	16
2.1.3 Colágeno tipo I	16
2.1.4 Massa óssea	17
2.2 Osteogênese Imperfeita	18
2.2.2 Epidemiologia.....	19
2.2.3 Classificação da Osteogênese Imperfeita	20
2.2.4 Diagnóstico	25
2.2.5 Diagnóstico diferencial.....	26
2.2.6 Tratamento	27
2.2.7 Cuidadores na OI	30
2.3 Qualidade de vida	32
2.3.1 Qualidade de vida na área biomédica	33
2.3.2 Avaliação da qualidade de vida na área biomédica	33
2.3.3 Avaliação da qualidade de vida em Osteogênese imperfeita.....	36
3 JUSTIFICATIVA	39
4 HIPÓTESES	40

5 OBJETIVOS	41
Objetivo primário	41
Objetivo secundário	41
6 MATERIAL E MÉTODOS	42
6.1 Delineamento	42
6.2 Amostra	42
6.2.1 Critérios de Inclusão	42
6.2.1 Critérios de Exclusão	42
6.3 Metodologia	43
6.4 Análise econômica	44
6.5 Análise dos dados	44
6.6 Questões éticas	45
7 REFERÊNCIAS DA REVISÃO	46
8 ARTIGO CIENTÍFICO1.....	52
9 ARTIGO CIENTÍFICO 2.....	65
10 CONCLUSÕES	79
11 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	81
12 APÊNDICES	82
13 ANEXOS	88

1 INTRODUÇÃO

As Osteogênese Imperfeitas (OI) são doenças genéticas que afetam a estrutura e a função dos tecidos que contêm colágeno. A incidência aproximada é de 1 a cada 10.000 nascimentos, sendo o padrão de herança autossômico dominante o mais frequente (GLORIEUX, 2008).

As OI são causadas por mutações em genes envolvidos na formação do colágeno tipo I, o principal responsável pela formação óssea, determinando redução na sua produção normal. Em torno de 90 % das mutações ocorrem nos genes codificadores da cadeia α do colágeno, o $\alpha 1$ (*COL1A1*) e o $\alpha 2$ (*COL1A2*). Recentemente novos genes foram identificados, tais como a proteína associada a cartilagem (*CRTAP*) e o proteoglicano prolina enriquecido de leucina-Leprecan (*LEPRE1*), entre outros (RAUCH, GLORIEUX, 2004; MARINI *et al*, 2008; VAN DIJK *et al*, 2012).

O quadro clínico nas OI é caracterizado por fragilidade óssea, 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), a hipoacusia, a hiperelasticidade da pele, a hipermobilidade articular e a dor crônica. Também podem apresentar ossos *wormianos* nas suturas do crânio (ROUGHLEY, *et al*, 2003).

As 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 oito apresentações do tipo I ao VIII (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 os médicos dispõem de inibidores da reabsorção óssea, os bifosfonados, 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).

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 emocionais, sociais e ambientais 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 Tecido Ósseo

O tecido ósseo é responsável por funções primordiais como sustentação, proteção e locomoção do corpo; e, para sua plena função necessita estar em constante remodelação (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 1995).

Macroscopicamente, o tecido ósseo está disposto de forma compacta na região periférica do osso, denominada de cortical, esta circundada pelo periósteo que confere resistência a este tecido. Já o osso esponjoso ou trabecular é disposto em rede de trabéculas interligadas que abrigam a medula óssea (ANDIA *et al*, 2006).

Sob o aspecto microscópico é constituído por matriz celular (osteoclastos, osteoblastos, osteócitos e células de revestimento ósseo), componentes orgânicos (proteínas colágenas), componentes inorgânicos (fosfato de cálcio organizados em cristais de hidroxiapatita, magnésio, bicarbonato, sódio e potássio). Para sua homeostase duas células têm um papel fundamental, são elas os osteoblastos e os osteoclastos (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 1995).

2.1.1 Osteoblastos

São células mononucleadas, cuboides ou ligeiramente alongadas. Os osteoblastos formam uma camada celular contínua sobre a superfície óssea que está sendo formada. Estas células são responsáveis pela produção da matriz orgânica do osso bem como pela sua mineralização. A matriz orgânica é constituída por várias proteínas colágenas e não colágenas, sendo o colágeno tipo I a proteína mais abundante do tecido ósseo. Essas proteínas interagem

entre si e organizam-se formando um arcabouço que permite a deposição de sais minerais (ANDIA *et al*, 2006).

2.1.2 Osteoclastos

São células multinucleadas, formadas a partir da fusão de monócitos, caracterizadas citoquimicamente por apresentar enzimas, tais como fosfatase ácida resistente ao tartarato que promovem a desmineralização e a degradação da matriz óssea permitindo assim, a constante remodelação óssea (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 1995).

2.1.3 Colágeno tipo I

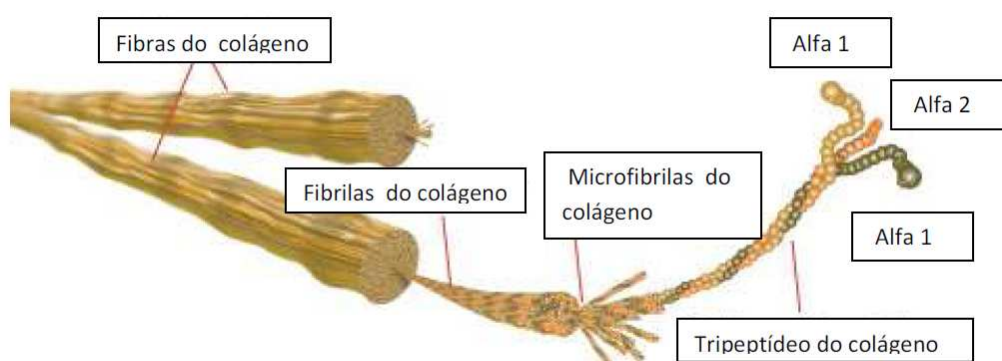
O colágeno é a proteína estrutural mais importante do organismo, é sintetizado pelos fibroblastos e representa aproximadamente 30% do total de proteínas do corpo humano. É constituído por macromoléculas complexas de diversos tipos, sendo que cada uma delas é o produto de um gene diferente. O colágeno mais abundante é o colágeno tipo I, presente no tecido ósseo, ligamentos, tendões, dentina, esclera e pele. A matriz óssea é composta por cerca de 90% fibras colágenas tipo I (VENTURI, *et al*, 2006).

A molécula do colágeno tipo I é constituída por uma tripla hélice, que contém duas cadeias idênticas α_1 , codificadas pelo gene *COL1A1* localizado no cromossomo 17 e uma cadeia α_2 , codificada pelo gene *COL1A2* localizado no cromossomo 7 (figura 1). As cadeias polipeptídicas formam uma estrutura triplo-helicoidal. Para que as três cadeias se entrelacem corretamente, elas devem ter um resíduo de glicina em cada terceira posição na estrutura da molécula. As alterações mais comuns associadas com OI são mutações de ponto que afetam um resíduo de glicina em *COL1A1* ou *COL1A2*. Células com tal mutação produzem uma mistura

normal e anormal de colágeno. O fenótipo resultante pode variar de muito leve a letal, dependendo em qual das cadeias alfa é afetado, e em qual posição da tripla hélice ocorre a substituição da glicina (GLORIEUX, 2008).

As fibras de colágeno são normalmente direcionadas pelo cristal de hidroxiapatita $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ localizados dentro das mesmas. Os cristais de hidroxiapatita fornecem a rigidez mecânica e resistência ao osso enquanto as fibras colágenas fornecem elasticidade. Os indivíduos com OI têm menor quantidade e/ou são mais pobres na qualidade dessas fibras (ENGELBERT *et al.*, 1997; BYERS *et al.*, 1991).

Figura 1- Estrutura do Colágeno tipo I



Fonte: modificado de <http://www.maxway.com.br/Essence/protein3.htm>

2.1.4 Massa óssea

A matriz óssea (osteóide), cuja parte orgânica é produzida pelos osteoblastos (consiste de colágeno tipo I, proteoglicanos e glicoproteínas), é capaz de concentrar fosfato de cálcio. Essa parte inorgânica da matriz se organiza em forma de cristais de hidroxiapatita. A associação das fibras colágenas e dos cristais de hidroxiapatita é responsável pela dureza e resistência do tecido ósseo. De modo experimental, quando removido o cálcio do tecido ósseo, o osso mantém-se intacto na sua forma, porém torna-se flexível como os tendões. Já a destruição da

parte orgânica, que é formada principalmente por colágeno, também o deixa com sua forma intacta, entretanto o osso torna-se tão quebradiço que sua manipulação é impossível (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 1995).

A reabsorção da matriz óssea é realizada por macrófagos relacionados com os osteoclastos e é essencial para adaptação à mobilização, crescimento, reparação e homeostase mineral (ROSS *et al*, 1995).

2.2 Osteogênese Imperfeita

A OI é uma doença hereditária que afeta primordialmente os tecidos ricos em colágeno tipo I. Tem como principal característica a fragilidade e diminuição da massa óssea o que geralmente conduz à deformidade dos ossos decorrentes de fraturas de repetição com ou sem trauma (GLORIEUX, 2008).

É causada, primordialmente, por mutações em genes envolvidos na codificação do colágeno tipo I, determinando redução na sua produção normal ou modificação na sua qualidade. Além do tecido ósseo outras estruturas dependente do colágeno também sofrem alterações, são elas, a pele, a dentina, os tendões e a esclera (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. As principais características clínicas observadas na OI são (SILLENCE *et al*, 1979; GLORIEUX, 2008):

- 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;
- 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).

2.2.2 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, entretanto estima-se que existam cerca de 12.000 indivíduos com OI, segundo a Associação Brasileira de Osteogênese Imperfeita (ABOI, 2009).

O ECLAMC (Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas) realizou um levantamento epidemiológico das displasias ósseas em todos os hospitais colaboradores em um período de oito anos (2000-2007) e a OI apresentou uma prevalência de 0,74% (BARBOSA-BUCK *et al*, 2012).

2.2.3 Classificações da Osteogênese Imperfeita

Em 1979, Silience e colaboradores, baseados em critérios clínicos e radiológicos propuseram uma classificação numérica para a OI, dividindo-a em quatro tipos, tipo I (OI leve, esclera azulada, herança autossômica dominante), tipo II (OI 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 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, que passou a apresentar oito tipos (tabela 1) (RAUCH, GLORIEUX, 2004).

OI TIPO I

É a forma mais prevalente e mais leve de OI. Apresentam deformidade óssea leve ou ausente 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 ao 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 *splice* 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 até uma semana após nascimento (ROUGHLEY, RAUCH, GLORIEUX, 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 na prole de indivíduos com filhos com OI (BASEL, STEINER, 2009). Mutações em vários genes estão relacionadas a um padrão de herança autossômico recessivo (MONTI *et al*, 2010).

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 ao nascimento, pois seus ossos são altamente frágeis. A incidência de fraturas continua elevada na vida adulta. Possuem baixa estatura em decorrência das 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 mais frequente 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)).

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 ao 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. Mutações nos genes *CRTAP*, *PPIB*, *SP7* estão relacionado ao padrão de herança autossômico recessivo (PYOTT *et al*, 2011).

OI TIPO V

Não apresentam esclera azulada, DI e perda auditiva, porém é comum apresentarem moderada a grave fragilidade óssea com formação de calos hipertróficos nos locais de fratura. No exame histológico, a organização das lamelas ósseas apresenta uma malha irregular, de aparência distinta do padrão lamelar normal (GLORIEUX, 2008).

OI TIPO VI

No 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).

A descrição de um casos de recorrência entre irmãos e consanguinidade entre os pais sugere herança autossômica recessiva (GLORIEUX *et al*, 2002; VAN DIJK *et al*, 2011).

OI TIPO VII

No tipo VII a deformidade esquelética e fragilidade óssea variam de moderada a grave. Não possuem esclera azulada e DI. A característica clínica da doença é uma diminuição rizomélica do úmero e do fêmur, e, a coxa vara pode estar presente desde a infância. Essa forma de OI foi encontrada apenas em uma comunidade de nativos canadenses no norte de Quebec, nos quais foi observado um padrão de herança autossômico recessivo (GLORIEUX, 2008).

OI TIPO VIII

Apresenta fenótipo grave semelhante ao tipo II e ao tipo III. Com padrão de herança autossômico recessivo (CABRAL, 2008).

Tabela1- Características clínicas e padrão de herança genética para os diferentes tipos de OI.

Tipo de OI	Herança	Gravidade	Fraturas	Deformidades	Estatura	DI	Esclera	Perda auditiva
I	AD	Leve	Múltiplas	Incomum	Normal ou levemente 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/ raro recessivo	Grave	Costelas finas, epífises em forma de pipocas	Moderada/ grave	Baixa estatura	Presente	Azul	Frequente
IV	AD	Moderado/leve	Múltiplas	Leve/ moderada	Baixa estatura variável	Variável	Normal/ cinza	Alguns indivíduos
V	AD	Moderado	Múltiplas com calosidade hipertrófica	Moderada	Variável	Ausente	Normal	Ausente
VI	Incerto	Moderado	Múltiplas	Encurtamento Rizomélico	Baixa estatura leve	Ausente	Normal	Ausente
VII	AR	Moderado	Múltiplas	Moderada/ grave	Baixa estatura leve	Ausente	Normal	Ausente
VIII	AR	Letal	Múltiplas	Grave	Baixa estatura grave	—	—	—

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

2.2.4 Diagnóstico

No pré-natal a OI tipo II e III podem ser diagnosticadas através da visualização de fraturas intraútero por ultrassom (VAN DIJK *et al*, 2012). Outros achados característicos da OI que podem ser visualizados, geralmente, após as 20 semanas de gestação são, o encurvamento dos ossos longos, as anormalidades da coluna vertebral e as deformidades dos pés (BYERS, STEINER, 1992).

O diagnóstico da OI pode ser simples quando há história familiar aliada à clínica da doença. No entanto, não é incomum, principalmente nos tipos com fenótipos brandos, ter o diagnóstico na infância ou na adolescência somente após a ocorrência de fraturas (CHEUNG, GLORIEUX, 2008).

Para concluir o diagnóstico, em muitos casos, é realizado um exame físico detalhado aliado a exames radiográficos. Em casos suspeitos é necessário o acompanhamento clínico, isso porque a densidade mineral óssea, em lactentes, costuma ser normal em alguns tipos de OI (CHEUNG, GLORIEUX, 2008).

2.2.5 Diagnóstico Diferencial

A OI diferencia-se da síndrome da osteoporose pseudo maligna, pois esta é resultante de uma mutação homozigota em LRP5 e que também causa comprometimento da visão. Distingue-se da síndrome de Bruck porque, além da fragilidade óssea, essa doença caracteriza-se por apresentar contraturas graves que estão presentes desde o nascimento. Em relação à osteoporose idiopática infantil, embora a osteoporose clínica também seja uma consequência da OI, pacientes com OI, geralmente, não têm modificações em níveis séricos de cálcio e nem de vitamina D, outras características importantes para a diferença entre as duas doenças estão na tabela 2 (COLE, CARPENTER, 1987; BRESLAU-SIDERIUS *et al*, 1998; KOAY, BROWN, 2005; CHEUNG, GLORIEUX, 2008)

Tabela 2- Principais diferenças entre Osteogênese imperfeita e Osteoporose juvenil idiopática.

<i>Características</i>	<i>Osteogênese Imperfeita</i>	<i>Osteoporose Juvenil Idiopática</i>
História familiar	Geralmente positiva	Negativa
Duração dos sinais e sintomas	Toda a vida (intermitentes)	Dois a três anos antes da puberdade
Achados clínicos	Ossos finos, baixa estatura, surdez, alteração na dentição, escleras azuladas, hipermobilidade articular	Segmento superior geralmente maior que o inferior, cifose, escoliose, alteração na deambulação
Achados radiográficos	Ossos finos e longos, costelas estreitas, fraturas patológicas (raramente metafisárias)	Fraturas na coluna lombar (por compressão), presença de fraturas metafisárias.
Estudos moleculares	Colágeno anormal	Colágeno normal

Fonte: CAMPOS *et al*, 2003.

2.2.6. 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, esteroides, anabolizantes, calcitonina, hormônio de crescimento e transplantes de medula óssea. Nenhum deles se mostrou eficaz para pacientes com OI (PHILLIPI *et al*, 2008).

Atualmente, o tratamento que tem alterado para melhor a QV dos pacientes são os bifosfonados. 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 bifosfonados 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 bifosfonado, 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 espessura da cortical dos ossos metacarpeanos aumentou, 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 serem 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, mas 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 bifosfonado 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 nos 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, entre outros), o cirúrgico (intervenções com hastes intramedulares, entre outros) e farmacológico (bifosfonados) (BASEL, STEINER 2009; MONTIE *et al*, 2010).

Na atualidade, o tratamento farmacológico está consolidado em diversos países, incluindo o Brasil. Em 2001, o Ministério da Saúde (MS) estabeleceu Centros de Referência para Osteogênese Imperfeita (CROI), com o objetivo de otimizar e controlar o tratamento dos pacientes com OI. O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) foi o centro credenciado no Rio Grande do Sul (BRASIL, 2001).

Em 2010 sob a portaria SAS 714 o MS aprovou o protocolo clínico e as diretrizes terapêuticas para o tratamento da OI. Assim 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 bisfosfonado oral (dispepsia, refluxo gastroesofágico, hérnia de hiato) ou impossibilidade de manter ortostatismo após uso do medicamento (BRASIL, 2010).

2.2.7 Cuidadores na OI

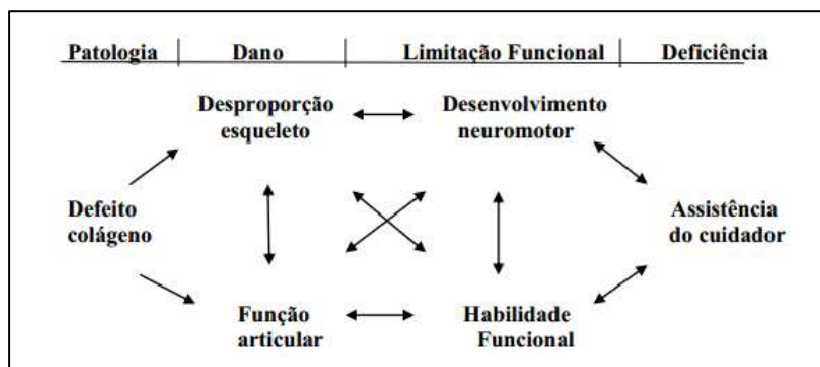
As manifestações clínicas na OI são heterogêneas e dependentes do tipo de OI apresentada pelo indivíduo. Na OI é comum os indivíduos apresentarem fraturas de repetição não associadas ao trauma as quais levam com frequência a deformidades ósseas e limitações funcionais (GLORIEUX, 2008). Esse quadro, na 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 2, 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 2- Esquema do processo de incapacidade em OI



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).

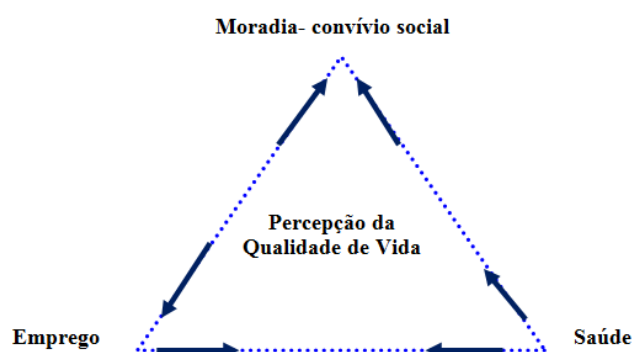
Essas mudanças repentinas no núcleo familiar geram conflitos e com frequência a mãe é quem assume o papel de cuidador, acumulando funções dentro da família. Esta também é quem tenta gerenciar e resolver problemas advindos com a doença (HOEKSTRA-WEEBERS *et al.*, 2007).

2.3 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 seu 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 3).

Figura 3- 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 axioma¹ do qual, os indivíduos diferem no que julgam importante para suas vidas.

2.3.1 Qualidade de vida na área biomédica

A QV vem sendo muito 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 e 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 (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 o principal indicador dos resultados de intervenções.

2.3.2 Avaliação da Qualidade de Vida na área biomédica

Com o aprimoramento das tecnologias na área de saúde iniciou-se uma procura por parâmetros mais amplos 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

¹ 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).

dimensão no campo do tratamento indo além da eficiência e eficácia; iniciando a avaliação da QV (BECH, 1995).

Esse cenário passou a necessitar de estudos que justificassem tanto a implementação de tratamentos mesmo quando dados clínico-laboratoriais não se exibissem significativos embora o paciente relatasse melhora, quanto à alteração da expectativa de vida do paciente doente. Incorporando, assim aos estudos clínicos, a avaliação da QV (MINAYO *et al*, 2000).

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* (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*” (WHOQOL, 1995).

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. O instrumento WHOQOL-100 é um questionário autoaplicável, validado no Brasil, para avaliação genérica² 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).

² Questionário genérico é utilizado na população sem especificar patologias.

Tabela 3- 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. Espiritualidade/ religião/ crenças pessoais

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 4 (WHOQOL, 1995; FLECK, *et al.*, 1999; FLECK, *et al.*, 2000).

Tabela 4- 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
-

2.2.3 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 aquele ligado a sua doença de base (COHEN, BIESECKER, 2010).

Muitos indivíduos com doenças genéticas convivem com as condições que uma doença crônica impõe. Como é o caso da OI, na qual o indivíduo necessita de cuidados diários para evitar as fraturas, e de tratamento o qual requer consultas periódicas, cirurgias corretivas, além do uso de medicações e fisioterapia. Soma-se a isso a ocorrência de fraturas, que são mais frequentes nas crianças e adolescentes com OI, que quando ocorrem geram a necessidade de imobilização e causam muito desconforto e limitação ao indivíduo com OI (DE MELLO, MOREIRA, 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. Dos 58 artigos encontrados somente um foi 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 função física quando comparada com adultos saudáveis (WINDMANN, 2002).

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, no autocuidado, bem-estar, dor e uso de analgésico.

Em 2007, outro trabalho mensurou o impacto na QV de crianças em uso de um bifosfonado 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 Olpadronate. Uma redução pequena,

mas não significativa da dor foi detectada no grupo em uso do bisfosfonado (KOK *et al*, 2007).

No Brasil, o único estudo que avaliou a QV em indivíduos com OI foi em 2011, utilizando WHOQOL-100 junto da 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 no o ambiental. O único domínio que apresentou diferença significativa entre os tipos de OI foi o ambiental (MARTINS, 2011).

3. JUSTIFICATIVA

Através da portaria nº 2305, de 19 de dezembro de 2001, o SGM-HCPA foi designado um Centro de Referência em Osteogênese Imperfeita (CROI). A mesma portaria instituiu um protocolo de tratamento, subsidiado pelo governo brasileiro, para esses pacientes. O presente estudo foi realizado no Centro de Referência em Tratamento de Osteogênese Imperfeita do Rio Grande do Sul (CROI-RS).

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 de 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 genética, 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 nos 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 em cuidadores de indivíduos com OI há somente um artigo sobre a temática até o momento publicado na literatura.

4. HIPÓTESES

a) A QV do cuidador de indivíduos com OI esta prejudicada.

b) As formas mais graves de OI (tipo III e tipo IV) possuem escores menores nos domínios avaliados de QV em relação ao tipo I.

5. OBJETIVO PRIMÁRIO

Caracterizar a QV de uma amostra de pacientes com OI e seus cuidadores acompanhada no Centro de Referência em Osteogênese Imperfeita do Rio Grande do Sul.

5.1 Objetivos Secundários

- Descrever e comparar a QV entre os diferentes tipos de OI;
- Descrever e comparar os escores de QV em relação ao tratamento.

6. MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Delineamento

Estudo transversal realizado no período de agosto de 2011 a agosto de 2012 no CROI-RS localizado no HCPA da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

6.2 Amostra

A amostragem foi por conveniência. Os participantes foram recrutados no Ambulatório de Osteogênese Imperfeita, vinculado ao CROI-RS no HCPA. Os sujeitos do estudo foram convidados a participar após a consulta ambulatorial de rotina.

6.2.1 Critério de inclusão:

Para os cuidadores:

- Ter idade superior a 18 anos;
- Participar de forma direta e ativa dos cuidados da criança ou adolescente;
- Apresentar ou não diagnóstico de OI

Para os indivíduos com OI:

- Possuir idade superior a dois anos;

6.2.1 Critério de exclusão:

- Recusa em participar do estudo.

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) foi utilizado o instrumento genérico WHOQOL-Bref. 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 foi utilizado os respectivos instrumentos, *PedsQL™* 8-12 anos e *PedsQL™* 13-17 anos.

Os instrumentos desenvolvidos pelo grupo francês *PedsQL™* utilizados neste trabalho são questionários genéricos, validados no Brasil e seu uso é permitido diante da compra de sua licença. Todos os instrumentos do *PedsQL™* geram resultados por domínios, são eles: domínio físico, domínio emocional, domínio social, domínio escolar e geral.

O instrumento desenvolvido pelo WHOQOL GROUP, o WHOQOL-Bref é também, um questionário genérico e validado no Brasil, seu uso é livre e está disponível por meio eletrônico. Esse instrumento gera os resultados nos seguintes domínios: físico, psicológico, ambiental e geral.

Todos os questionários utilizados na avaliação são autoaplicáveis, quando o participante não compreendia algum item o pesquisador lia a questão e todas as respostas de modo a não intervir na resposta. Ocorreram casos isolados em que o participante negou-se a responder determinada questão e essa decisão foi respeitada pelo pesquisador.

Para auxiliar na análise dos dados foi preenchido um formulário secundário (apêndice 3 e 4).

6.4 Avaliação econômica

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- (Anexo 2).

6.5 Análise de dados

Os instrumentos de avaliação de QV empregados no estudo possuem uma sintaxe para análise estatística dos dados, que permite a obtenção das médias de pontos dos domínios e dos aspectos de QV. Os escores foram pontuados utilizando o programa estatístico SPSS (versão 18.0). Os escores dos diferentes domínios estudados foram expressos em médias e medianas. As demais variáveis estudadas, tais como, dados demográficos, socioeconômicos, tipo de OI, foram sumarizados por meio de médias ou medianas.

Para a análise dos dados relacionados com a avaliação da QV dos cuidadores foi utilizados o teste *t de Student* para verificar a relação entre o número de fraturas do assistido e os domínios de QV. O teste de *Kruskal – Wallis* foi utilizado para a análise da distribuição entre os diferentes domínios estudados com os tipos de OI.

A correlação de *Pearson* foi realizada para avaliar as variáveis econômicas com os escores de qualidade de vida. Na análise da QV de pacientes com OI o teste de *Kruskal– Wallis* foi utilizado para verificar a distribuição entre os diferentes domínios calculados de acordo com os tipos de OI (I, III e IV) e diferentes faixas etárias. Foi estabelecido o intervalo de confiança de 95% ($p < 0,05$).

6.6 Questões éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA sob nº 110080, conforme carta de aprovação (anexo 1).

Todos os participantes consentiram sua participação assinando Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) anexo (apêndice 1 e 2). Nos casos em que o participante era criança ou adolescente após seu consentimento verbal foi solicitado o consentimento dos pais ou responsável legal.

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

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.
- Baldrige D, Schwarze U, Morello R, Lenington 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. 2012. 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 Hispaniccs/ 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.

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.

Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia básica*. 8 ed. Rio de janeiro: Guanabara Koogan, 1995.

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.

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.

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, Remington T, Steiner RD. Bisphosphonate Therapy For Osteogenesis Imperfecta. *Cochrane Database Of Systematic Reviews* 2008; Issue 4. Art. No.: Cd005088. Doi: 10.1002/14651858.Cd005088.Pub2.

Pyott SM, Schwarze U, Christiansen HE, Pepin MG, Leistriz 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.

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.

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.

The Whoqol Group. Development of the World Health Organization. WHOQOL-bref. *Quality of Life Assesment* 1998. *Psychol Med*. 1998. 28: 551-8.

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, Byers PH, Dagleish R, Malfait F, Maugeri A, Rohrbach M, Symoens S, Siermans 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, Dagleish R, Malfait F, Maugeri A, Rusinska A, Semler O, Symoens S, Pals G. Clinical utility gene card for: osteogenesis imperfecta. *European Journal of Human Genetics* 2012; *European Journal of Human Genetics* advance online publication, 26 2012 (b) Sep: doi:10.1038/ejhg.2012.210.

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, Byers 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.

Referência eletrônica

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

Gene Reviews. Steiner RD, Pepin MG, Byers PH. Osteogenesis Imperfecta Brittle Bone Disease. 2005. Disponível em [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1295/]. Acesso em 11/12/2012.

Marini JC. Osteogenesis Imperfecta. Endotext- The most accessed source on endocrinology for Medical Professional . 2010. Acesso em: 22/11/2012. Disponível em [https://www.endotext.org/parathyroid/parathyroid17/parathyroidframe17.htm].

7. ARTIGO CIENTÍFICO 1- a ser submetido à Revista Latino Americana de Enfermagem

**QUALITY OF LIFE IN CAREGIVERS OF CHILDREN AND ADOLESCENTS
WITH OSTEOGENESIS IMPERFECTA TYPE I, III, AND IV**

Ana Paula Vanz^{1,2}, Têmis M. Felix², Neusa Sica da Rocha³,

Ida V. D. Schwartz^{1,2,4,5}

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

2 Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

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

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

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

Institution: Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Author emails:

Ana Paula Vanz- avanz@hcpa.ufrgs.br

Têmis M. Felix- tfelix@hcpa.ufrgs.br

Ida V. D. Schwartz- ischwartz@hcpa.ufrgs.br

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

Key Words: osteogenesis imperfecta, quality of life, caregivers

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.ufrgs.br

ABSTRACT

Osteogenesis imperfecta (OI) is a group of genetic disorders of collagen biosynthesis, characterized by fragile bones, short stature, and dentinogenesis imperfecta. Most patients exhibit functional impairment and require the aid of a caregiver. Objective: To assess the quality of life (QoL) of caregivers of children and adolescents with OI. Methods: This was a cross-sectional study. A convenience sampling strategy was used. The WHOQOL-Bref instrument was used for assessment of QoL. Results: A total of 27 caregivers were included (mean age, 37 ± 8.1 years), 19 of whom were mothers and 5 of whom also had OI. Twenty-two caregivers cared for only one patient with OI. Regarding OI subtype, 16 patients had type IV, 14 had type I, and 4 had type III disease. Overall, mean total WHOQOL-Bref scores (range 4–20) were 14.09 for the physical health domain, 13.45 for the psychological domain, 14.27 for the social relationships domain, and 12.13 for the environment domain, yielding a mean total QoL score of 14.0. There were no significant differences in QoL scores associated with OI

subtype or number of fractures of the care recipient. There was no significant correlation between economic status and QoL scores. Conclusions: QoL appears to be impaired in caregivers of patients with OI. Additional studies are required to confirm these findings and attempt to ascertain which factors may account for this phenomenon.

Introduction

Osteogenesis imperfecta (OI) is a group of disorders characterized by fractures with minimal or absent trauma, dentinogenesis imperfecta (DI), and hearing loss. The clinical features of OI represent a continuum ranging from perinatal lethality through severe skeletal deformities, mobility impairments, and very short stature to nearly asymptomatic individuals with a mild predisposition to fractures, normal stature, and normal lifespan¹. The incidence of OI has been estimated at 1 in 10,000 live births, and autosomal dominance is the most common pattern of inheritance².

Sillence (1979)³ was the first to propose a classification of OI based on clinical and radiological features. This classification, still in widespread use, provides for four distinct types of OI (I, II, III, and IV). OI type I is the mildest form of the disease; in the majority of cases, bone deformities are mild or absent and patients have characteristic blue sclerae. OI type II, the most severe form of the disease, is incompatible with life, and death may occur in utero. OI type III is the most severe form that is still compatible with life, and is characterized by progressive skeletal deformity. Finally, OI type IV is the most clinically diverse form of the condition, with phenotypes ranging from mild to severe.

In most patients with OI, these clinical manifestations lead to physical disability^{4,5}. According to Nagi (1965), the process of disablement is the result of the impact 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 role within society. Nagi (1965)

described four main factors that lead to disablement, namely: active disease, physical impairment, functional limitation, and disability. Nagi's conceptual structure of disablement was adapted for OI by Engelbert et al. (1999), in a model where active disease is represented by a structural failure of collagen production or conformation, which leads to impairments (skeletal disproportion and joint dysfunction), which, in turn, produce a functional limitation that makes the individual dependent on the aid of a caregiver^{4,5}.

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 the OI patient may change the dynamics and routines of his or her family⁶.

These sudden changes in the family environment are a source of conflict. Furthermore, the role of caregiver is often taken on by the mother, adding to her existing duties within the family. The mother is also burdened with managing and attempting to solve issues resulting from the disease. Moreover, chronic disease in children is a trigger of high stress levels in caregivers⁷.

There is a dearth of studies on the quality of life (QoL) of caregivers of patients with OI. Thus far, Szczepaniak-Kubat et al. (2012)⁸ were the only authors to address this theme. The objective of the present study was to assess QoL in caregivers of children and adolescents with OI.

Materials and Methods

The study protocol was approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) Research Ethics Committee with judgment no. 110080. All participants provided written informed consent prior to involvement in any study procedures.

This was a cross-sectional study. Data collection took place from August 2011 through August 2012 at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a large teaching 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 (the care recipients) and were in charge of coordinating and providing for the recipients’ basic needs, even when caregivers themselves were afflicted with OI. Subjects were recruited from the outpatient clinic of the Rio Grande do Sul Referral Center for Management of Osteogenesis Imperfecta (CROI-RS), which is affiliated with the HCPA Medical Genetics Service (SGM-HCPA). Participants were invited to enroll in the study after attending routine outpatient appointments with their care recipients.

There are no specific instruments for assessment of QoL in caregivers of individuals living with chronic illness. Hence, we chose to use a generic instrument developed by the World Health Organization, the WHOQOL-Bref (World Health Organization Quality of Life assessment, short version), for which a Brazilian Portuguese version has been validated. This questionnaire provides scores for the following domains: physical health, psychological, environment, and overall quality of life^{9,10}. In scoring the WHOQOL-Bref, we used transformed scores (TS) ranging from 4–20 (TS 4–20) and from 0–100 (TS 0–100). This second transformation, which converts scores to a 0–100 scale, is recommended by the authors who developed the instrument so that scores can be compared with the WHOQOL-100. The higher the score, i.e. the closer to 100 (TS 0–100), the higher the respondent’s quality of life^{9,10}.

Socioeconomic status assessment was conducted by means of a questionnaire based on the Brazilian Association of Research Companies (*Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa*, ABEP) Economic Classification Criterion, 2012 edition. 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 score¹¹.

Statistical analysis was conducted in the SPSS 18.0 software environment. Ordinal quantitative and qualitative variables were expressed as means and standard deviations. Student's *t*-test was used to assess the potential correlation between number of fractures of the care recipient (stratified into two groups, ≤ 10 fractures or >10 fractures) and caregiver scores for the aforementioned QoL domains. The Kruskal–Wallis test was used to analyze the distribution of domain scores according to the OI type of care recipients. Pearson correlation coefficients were used to test for association between economic status variables and QoL scores. The significance level was set at 5% ($p < 0.05$) and 95% confidence intervals were used throughout.

Results

Twenty-seven caregivers from 27 unrelated families were included in the study. Mean age was 37 ± 8.1 years, and 5 of the 27 caregivers also had OI (4 with type I, 1 with type IV), but had no physical limitations. These 27 caregivers were responsible for the care of 34 OI patients. Regarding OI type, 16 care recipients had type IV, 14 had type I and 4 had type III (Table 1).

WHOQOL-Bref scores were highest for the social relationships domain and lowest for the environment domain (Table 2). There was no statistically significant association between the distribution of WHOQOL-Bref scores and number of fractures (*t*-test: physical, $p=0.67$; psychological, $p=0.25$; social, $p=0.94$; environment, $p=0.66$; overall, $p=0.86$). Type of OI and caregiver economic status were also unrelated with QoL scores.

Comparison with normal controls (Table 2) showed that caregivers of OI patients had lower WHOQOL-Bref scores in the physical, psychological, and environment domains. This difference remained when the sample was restricted to the 22 caregivers who did not have OI themselves.

Discussion

The diagnosis of chronic illness in a child or adolescent constitutes a major challenge to be faced by the patient and his or her family, due to the burden of these conditions and the impact of new routines imposed by treatment. The process of adaptation to these changes requires preparedness on part of all those involved in the family environment, who will need to restructure their lives so as to deal with the disease and its implications⁶.

The patient is often the focus of a team of professionals, whereas the caregiver is regarded as someone who must always be ready and vigilant and is rarely recognized as being overwhelmed with duties and information. Furthermore, caregivers may themselves be in a process of adapting to the diagnosis, and may thus require attention and support¹².

Some investigators have conducted qualitative assessments of caregivers of children and adolescents with cancer and identified conflicting situations experienced by these caregivers that may have an impact on quality of life. These include giving up routine activities (school or work), adjusting to new living conditions, family involvement, changes in marital dynamics, personal satisfaction, social support, and age of the care recipient¹³.

Few quantitative studies have assessed caregiver quality of life in Brazil. Szczepaniak-Kubat et al. (2012) addressed this topic in a sample comprising the parents of 25 children with OI, using the WHOQOL-Bref for analysis. Their findings were significantly different to those of the present study in terms of physical, psychological, and environment domain scores.

Our data suggest that most caregivers are the mothers of care recipients, a finding similar to that reported by Pelletier et al. (1994), who noted that, in 80% of cases, the caregiver of a child living with chronic disease is his or her mother. Mothers are generally

more involved in the disease management process than fathers; they usually act as chaperones during their child's hospital visits and are more likely to interact with the management team¹⁵.

When the mean scores of our participants were compared with the mean domain scores of healthy individuals (data used in instrument validation), all scores were lower in our sample—significantly so in the physical, psychological, and environment domains¹.

We believe that impairment of caregivers' psychological and environment domain scores in this sample is attributable to OI. Physical domain scores were assessed from the standpoint of 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. We believe impairment on these items, due to the special developmental and treatment needs of children and adolescents with OI, justifies the lower scores observed.

We found no significant association between type of OI and QoL domain scores, unlike Szczepaniak-Kubat et al. (2012), who found a significant association between environment domain scores and OI type III. This difference may have been due to the small number of patients with OI type III in the present study.

Assessment of socioeconomic status in this sample showed that 8 of the 25 caregivers (32%) were in class C1. ABEP data (2008) based on a 2005 IBOPE survey show that, as of that year, the C1 socioeconomic class accounted for 15.7% of the Brazilian population. However, we believe these 2005 data are not representative of the current population.

CONCLUSIONS

Our study showed that all caregivers had lower QoL scores, for all domains, as compared with non-caregivers. This difference was significant for the physical, psychological, and environment domains. Larger sample sizes and more appropriate study designs are required to identify the factors involved in this QoL impairment. Therefore, future

investigations require a joint effort from all researchers working in this field so as to enable a more reliable analysis of the cornerstones of caregiver quality of life. 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.

Acknowledgements: We would like to thank Hospital de Clínicas de Porto Alegre, particularly the Research and Event Incentive Fund (FIPE) and the Graduate Research Group (GPPG), for their assistance with statistical analysis and for funding the translation of this manuscript.

Table 1 - Overall profile of caregivers included in the study sample

Variable	n
Gender (n=27)	
Female	20
Male	7
Educational attainment, years of schooling (n=27) (mean ± SD)	
	8.22 ±4
Relationship between caregiver and care recipient (n= 27)	
Mother	19
Father	05
Grandmother, maternal	01
Stepmother	01
Stepfather	01
Number of OI patients cared for by each caregiver	
- One	22
- Two	03
- Three	02
OI type of care recipient	
-Type I	14
-Type III	04
-Type IV	16
Socioeconomic class (n= 25)	
B1	02
B2	07
C1	08
C2	05
D	03

OI, osteogenesis imperfecta; SD, standard deviation.

Table 2- Quality of life of caregivers of children and adolescents with osteogenesis imperfecta as compared with that of controls (mean WHOQOL-BREF domain scores) (n= 27)

Domain	TS	Present sample (n=27) Mean ± DP	Szczepaniak-Kubat et al. (2012) (n=49) Mean ± DP	Fleck et al. (2002) (n=50 controls)* Mean ± DP	p
Physical	4–20	14.09 ± 3.4**	12.2 ± 1.2	16.6 ± 2.1**	< 0,001
	0–100	63.88 ± 21.5	NA	NA	
Psychological	4–20	13.45 ± 2.9**	15.5 ± 2.2	15.6 ± 2.1**	<0,001
	0–100	59.10 ± 18.0	NA	NA	
Social	4–20	14.27 ± 4.2	14.2 ± 1.5	15.5 ± 2.6	0,117
	0–100	64.19 ± 26.5	NA	NA	
Environment	4–20	12.13 ± 3.1**	13.3 ± 2	14.0 ± 2.1**	<0,002
	0–100	50.81 ± 19.8	NA	NA	

TS 4–20, total score converted to a 4–20 scale; **TS 0–100**, total score converted to a 0–100 scale; **SD**, standard deviation (±x); **NA**: not available.

* Mean sum of domain scores for control subjects used in validation of the WHOQOL-BREF instrument.

** Statistically significant difference between the present sample and Fleck et al. controls (p<0.05).

References

- 1- 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/>
- 2- Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta. *Best Pract e Resarc Clin Rheumat.* 2008; 22:85-100.
- 3- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *Joual of Medical Genetics* 1979 Apr; 16(2):101-16.
- 4- Engelbert RHH, Raoul HH, Frits AB, Van der Graaf Y, Helden P. Osteogenesis imperfecta in childhood: Impairment and disability- A follow-up study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 1999. 80: 896-903.
- 5- Nagi S. Some conceptual issues in disability and rehabilitation. In: Sussman M, editor. *Sociology and rehabilitation.* Washington (DC): American Sociological Association; 1965. 100-13.
- 6- Motta, MGCO. O entrelaçar dos mundos: família e hospital. In. ELSENMI.: Marcon SS; Silva MRS. *O viver em família e sua interface com a saúde e a doença.* Maringá:Eduem, 2002. 159-179.
- 7- 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.
- 8- Szczepaniak-Kubat A, Kurnatowska O, Jakubowska-Pietkiewicz E, Chlebna-Sokót D. Assessment of quality of life of parents of children with osteogenesis imperfect. *Adv Clin Exp Med.* 2012. 21 (1). 99-104.
- 9- The Whoqol Group. Development of the World Health Organization. WHOQOL-bref. *Quality of Life Assesment* 1998. *Psychol Med.* 1998. 28: 551-8.
- 10- 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.
- 11- Brasil- ABEP-Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. *Critérios de Classificação Econômica Brasil,* 2012.
- 12- Beck ARM, Lopes MHBM. Tensão de papel de cuidador entre cuidadores de crianças com câncer. *Rev Bras. Enferm* 2007 set-out; 60(5): 513-8.
- 13- Rubira EA, Marcon SR, Belasco AGS, Gaíva 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.
- 14- Pelletier L, Godin G, Lepage L, Dussault G. Social support received by mothers of chronically ill children. *Child, care, health and development,* n. 20, p. 115-131, 1994.
- 15- Brasil- ABEP-Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. *Critérios de Classificação Econômica Brasil,* 2008.
- 16- Silver EJ, Westbrook LE, Stein REK, Relationship of parental psychological distress to consequence of chronic health conditions in children. *Journal of Pediatric psychology.* 23, 5-15, 1998.

8. ARTIGO CIENTÍFICO 2- a ser submetido à revista *Quality of Life Research*

Quality of life assessment in Brazilian patients with osteogenesis imperfecta types I, III, and IV: a cross-sectional study using WHOQOL-BREF and PedsQL™

Ana Paula Vanz^{1,2}, Têmis M. Felix², Neusa Sica da Rocha³,

Ida V. D. Schwartz^{1,2,4,5}

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

2 Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

3 Postgraduate Program in Medical Sciences: Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

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

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

Institution: Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Authors' email:

Ana Paula Vanz- avanz@hcpa.ufrgs.br

Têmis M. Felix- tfelix@hcpa.ufrgs.br

Ida V. D. Schwartz- ischwartz@hcpa.ufrgs.br

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

Key Words: osteogenesis imperfecta, quality of life, child, adolescent

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.ufrgs.br

ABSTRACT

Osteogenesis imperfecta (OI) is a group of genetic disorders that affect collagen biosynthesis. It is characterized by bone fragility, short stature, and dentinogenesis imperfecta. Clinical symptoms lead to functional limitation in most patients. Objective: To assess the quality of life (QOL) of Brazilian individuals with OI. Methods: This was a cross-sectional study with convenience sampling. The WHOQOL-Bref was used to measure QOL in patients aged >18 years and the PedsQL™ in patients ≤18 years. In patients <5 years of age, the instrument was answered by proxy respondents. Results: The sample consisted of 32 individuals with OI aged 2-4 years (n=5), 5-12 years (n=13), 13-17 years (n=6), and >18 years (n=8). Nineteen individuals had OI type I, 11 had OI type IV, and 2 had OI type III. There was a significant difference in the psychological health (p=0.025) between OI type I (median score=50) and type IV (median score=75). When treatments received were compared to QOL scores, there was a significant difference in the environment domain between non-pharmacological treatment (median

score=50) and alendronate therapy (median score=75, $p=0.018$). QOL scores did not vary according to the number of previous fractures. Although our findings indicate differences in the QOL of patients with OI according to age range (with greater impairment in adults) and OI type (with greater impairment in type I), further studies with a larger sample size are warranted to confirm these results.

Introduction

The term Osteogenesis Imperfecta (OI) is used to describe a group of genetic disorders that affect collagen biosynthesis. OI has an incidence of approximately 1/10,000 births, and has usually autosomal dominant inheritance.¹ OI is caused by pathogenic mutations in the gene involved in the production of type I collagen, the main building block of bone, leading to reduced collagen production or structural failure. Approximately 90% of mutations occur in the *COL1A1* and *COL1A2* genes, which encode the $\alpha 1$ and $\alpha 2$ subunits of type I collagen, respectively. Other genes have been recently identified, such as cartilage-associated protein (*CRTAP*) and leucine proline-enriched proteoglycan –Leprecan (*LEPRE1*), among others¹⁻³.

OI is a disorder of clinical variability characterized by bone fragility, short stature, and progressive skeletal deformity mainly of long bones, such as the humerus and femur.¹ Other common symptoms include blue or gray sclera, dentinogenesis imperfecta (DI), hearing loss, skin hyperlaxity, joint hypermobility, and chronic pain. Patients may also present with wormian bones in the cranial sutures.⁴

Sillence et al. (1979) were the first to propose a classification of OI. This widely used classification is based on clinical and radiological features of the patient and outlines four types of OI (types I to IV).⁵ Briefly, OI type I is a mild form of the disease, bone deformity is slight or absent and blue sclera is present in most cases. OI type II is the most severe form, being

incompatible with life and often associated with perinatal death. OI type III is the most severe form that is compatible with life, characterized by progressive bone deformity. OI type IV is the most clinically diverse group, and phenotype may range from severe to mild.

However, with the evolution and incorporation of laboratory diagnostic methods, the classification expanded to eight types (types I to VIII).^{4,6}

Many individuals with genetic disorders struggle with a variety of conditions that surround a chronic disease. Individuals with OI require periodic consultation, corrective surgery, drug therapy and physical therapy, as well as specific daily care practices. In addition, there is an increased incidence of fractures, seen more frequently in children and adolescents, which require immobilization and cause severe discomfort and limitation to individuals.^{7,8} Thus, it is assumed that OI has a major impact on patients' quality of life (QOL). Curiously, QOL is not usually assessed in individuals with genetic disorders. A systematic review of the literature found 58 studies that measured QOL using validated questionnaires in patients affected with genetic conditions. Of these, only one examined patients with OI.⁹ That study investigated an adult cohort using the SF-36, a validated health self-assessment questionnaire.¹⁰

Measurement and analysis of QOL in genetic disorders, particularly in OI, are essential for the evaluation of treatment outcomes. This intervention may facilitate the work of professionals by modifying factors that go beyond health outcomes, including environmental, psychosocial, and school-related aspects (in the case of children and adolescents), which may affect the QOL of individuals.

This study aimed to assess and characterize the QOL of patients with different types of OI across different age ranges.

Materials and Methods

This was a cross-sectional study and participants were recruited by convenience sampling between August 2011 and August 2012 at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a university-affiliated hospital located in southern Brazil. The study was approved by the Research Ethics Committee of the institution (protocol no. 110080) and was conducted in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki. All participants (or their parents/guardian, in the case of minors) provided written informed consent prior to their inclusion in the study.

The sample included individuals with a clinical diagnosis of OI type I, III, or IV. Classification of OI in these patients was based on the model proposed by Sillence et al. (1979).⁵

Patients were recruited from the outpatient clinic of the Reference Center for Treatment of Osteogenesis Imperfecta of the State of Rio Grande do Sul, the southernmost state of Brazil, which is connected to HCPA Medical Genetics Service. The study subjects were invited to participate after routine outpatient visit.

The PedsQL™ was used to measure QOL in patients aged ≤ 18 years and the WHOQOL-Bref in patients > 18 years.

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™) Version 4.0

The PedsQL™ 4.0 is a generic assessment instrument, already validated in Portuguese, and consists of 23 questions that result in scores in four dimensions (Physical, Emotional, Social, and School Functioning).

The PedsQL™ 4.0 has specific questionnaires for various age ranges. In this study, parent proxy-report included ages 2-4 years (toddler) and child self-report included ages 5-7 years (young child), 8-12 years (child), and 13-17 years (adolescent). Given the small sample size, age ranges 5-7 and 8-12 years were grouped together for statistical analysis purposes, resulting in the age range 5-12 years used in this study.¹¹⁻¹⁷

World Health Organization Quality of Life assessment instrument – short version (WHOQOL-Bref)

The WHOQOL-Bref is a generic, cross-cultural assessment instrument developed by the World Health Organization, which has already been validated in Portuguese. It comprises 26 items, which measure the following broad domains: Physical Health, Social Relationships, Psychological Health, and Environment. This instrument is recommended for assessing QOL in adults^{18,19}.

Analysis of instruments

QOL assessment scores from both instruments were summarized according to a statistical model indicated by their authors¹¹⁻¹⁹. Score values were expressed as Transformed Scores (TS) in a 0-100 scale (TS 0-100) for both the PedsQL™ and the WHOQOL-Bref. Score values resulting from QOL assessment are subjective variables; therefore, there was no cutoff point at which the investigators could establish a classification into groups. Thus, within the full range of possible scores (0-100), higher scores indicated better QOL.

In this study, School Functioning scores from patients aged <18 years and Environment scores from adults were grouped together as the environment dimension. Also, the words ‘domain’ and ‘dimension’ were used interchangeably as synonyms.

Statistical analysis

Data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 18.0. Quantitative variables were expressed as mean \pm standard deviation and median and interquartile range (25th–75th percentiles). Ordinal and categorical qualitative variables were expressed as count and percentage. The Kruskal-Wallis test was used to analyze differences in

the distribution of scores between different domains according to OI types (I, III, and IV) and age ranges. A 95% confidence interval (95%CI) was calculated and the level of significance was set at $p < 0.05$.

Results

Characteristics of participants, scores obtained in each domain and statistically significant comparisons are described in Table 1.

Regarding measurement of QOL, there was a statistically significant difference in psychological health scores in relation to OI type (I vs. IV, $p = 0.025$) (Table 1).

Regarding the analysis of non-pharmacological treatment and bisphosphonate therapy (alendronate sodium or pamidronate disodium), there was a significant difference in environment domain scores – patients receiving alendronate sodium had higher scores than patients receiving clinical care and non-pharmacological treatment ($p = 0.018$) (Table 1). There were no significant differences in domains when both drug therapies were compared.

There was no statistically significant correlation between the number of fractures in individuals with OI and their QOL scores.

Discussion

To date, this is the first report of QOL assessment in individuals of different age groups affected with OI, using specific instruments for the age ranges investigated. The domains of the instruments used to assess QOL, determined by scores, serve as a support and may draw attention to key factors involved in treatment, family life, and environment. In this study, we found differences in the QOL of patients with OI according to age range (with greater impairment in adults) and OI type (with greater impairment in type I).

Regarding the distribution of OI types in this sample, our findings are consistent with data from the literature, which demonstrate a higher prevalence of OI type I.¹

Patients with OI type IV had higher scores in the psychological health than patients with OI type I. In this sample, all patients with OI type IV were treated with bisphosphonates (Table 1), since this therapy is indicated in the treatment of moderate to severe forms of OI (types III and IV).²⁰ One may speculate that patients on drug therapy have higher scores because of guided care. That is, although the disease is considered more severe, these patients have a specific drug for their underlying disease and are therefore more likely to have a better perception of the treatment received, which may be reflected in the scores evaluated. We found no evidence in the literature involving these scores to support this finding. Therefore, further studies should be conducted to reinforce this association.

Regarding pharmacological treatment, alendronate sodium was the most widely used bisphosphonate in this sample. When comparing users of alendronate and patients without pharmacological treatment, a decrease in the environment score was observed in the latter group. However, the significant difference found in this domain in relation to alendronate therapy lacks support in the literature. The present study does not have an adequate design to compare treatment regimens, but it will be crucial to the characterization of the main effects of drug therapy on patients' QOL that these scores be analyzed in randomized studies.

Seikaly et al. (2005)²¹ evaluated the impact of alendronate therapy on QOL in children with OI; however, no specific instruments were used to measure QOL. Their study focused on assessing self-care and functional ability of the individuals. In 2007, a study measured QOL in children with OI treated with oral bisphosphonates (Olpadronate) vs. placebo, using the Self-perception Profile for Children (SPPC) and the Health-utility Index (HUI), and found slight

differences in QOL in favor of the users of Olpadronate. A small but not significant decrease in pain was detected in the bisphosphonate group²².

Because quality of life is an expression of multiple definitions and based on qualitative variables, its assessment by generic instruments that result only in quantitative variables may have limited the analysis in this study. We believe that quality of life can be more accurately assessed when quantitative and qualitative tools are used in combination.

Final remarks

Measurement of quality of life is gaining momentum and showing a positive repercussion in health practice, as it allows interventions in a comprehensive fashion, rather than focusing only on the health/disease process. Although the present findings are numerically significant, further studies in the same population but with a larger sample are required to support these results and provide more representative data.

Acknowledgments: We thank Hospital de Clínicas de Porto Alegre, in particular the Research and Event Incentive Fund (Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos, FIPE) and the Group for Research and Postgraduate Studies (Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, GPPG), for their assistance with the statistical analysis and support in the translation of this manuscript.

Table 1- Osteogenesis Imperfecta and Quality of Life – Sample characteristics and quality of life domain scores

	n (%)	Domains				
		Psychological health Median (IQR 25-75)	Environment Median (IQR 25-75)	Physical Median (IQR 25-75)	Social Median (IQR 25-75)	General QOL Median (IQR 25-75)
Age (years)						
2-4	5 (15.6)	75 (75 – 83)	55 (20 – 100)	53 (44 – 86)	70 (48 – 90)	73 (51 – 81)
5-13	13 (40.6)	60 (45 – 70)	55 (50 – 78)	56 (39 – 78)	65 (50 – 75)	60 (56 – 66)
13-17	6 (18.7)	90 (58 – 93)	70 (61 – 81)	77 (47 – 88)	58 (54 – 100)	73 (65 – 81)
>18	8 (25)	50 (39 – 58)	42 (29 – 59)	48 (35 – 63)	46 (35 – 50)	44 (35 – 60)
OI type						
I: 19 (59.4)		50 (45 – 60)*	60 (44 – 66)	50 (34 – 75)	56 (45 – 70)	60 (44 – 66)
III: 2 (6.3)		---	---	---	---	---
IV: 11 (34.4)		75 (60 – 90)*	62 (54 – 80)	64 (53 – 81)	60 (47 – 80)	62 (54 – 80)
Treatment						
Non-pharmacological: 14 (47)		48 (40 – 75)	50 (37 – 58) [#]	63 (34 – 82)	58 (48 – 73)	58 (43 – 67)
Alendronate sodium: 9 (30)		63 (54 – 90)	75 (66 – 80) [#]	64 (52 – 79)	50 (43 – 88)	66 (61 – 76)
Pamidronate disodium: 7 (23)		60 (58 – 75)	50 (45 – 75)	53 (38 – 70)	60 (50 – 80)	54 (51 – 47)

Data are expressed as n (%) and median (interquartile range [IQR]: 25th-75th percentiles). OI = osteogenesis imperfecta; QOL = quality of life.

* p values ($p < 0.05$) refer to the psychological health in the age range 13-17 and >18 years. ** p values ($p < 0.05$) refer to general QOL in the age range 13-17 and >18 years. *** p values ($p < 0.05$) refer to the psychological health in OI type I and type IV. # p values ($p < 0.05$) refer to the environment domain in relation to non-pharmacological treatment and alendronate therapy.

Quality of life of individuals aged 2-17 years was assessed using the PedsQL™ (answered by proxy respondents in the case of participants aged 2-4 years). All other participants were assessed using the WHOQOL-Bref.

References

- 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; doi:10.1038/ejhg.2012.210
- 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. *Journal 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- 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.
- 9- 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.
- 10- Widmann RF, Laplaza FJ, Bitan FD, Brooks CE, Root L. Quality of life in osteogenesis imperfecta. *Int Orthop.* 2002; 26:3–6.
- 11- Varni JW, et al. The PedsQL™: Measurement Model for the Pediatric Quality of Life Inventory. *Medical Care*, 1999; 37(2):126-139.

- 12- Varni, J.W., et al. 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.
- 13- Varni, J.W., et al., (2002). The PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales: Sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making. *Journal of Behavioral Medicine*, 25, 175-193.
- 14- Varni, J.W., et al. (2003). The PedsQL™ 4.0 as a pediatric population health measure: Feasibility, reliability, and validity. *Ambulatory Pediatrics*, 3, 329-341.
- 15- Chan, K.S., Mangione-Smith, R., Burwinkle, T.M., Rosen, M., & Varni, J.W. (2005). The PedsQL™: Reliability and validity of the Short-Form Generic Core Scales and Asthma Module. *Medical Care*, 43, 256-265.
- 16- Varni, J.W., & Limbers, C.A. (2009). The PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales Young Adult Version: Feasibility, reliability and validity in a university student population. *Journal of Health Psychology*, 14, 611-622.
- 17- Klatchoian Denise A., Len Claudio A., Terreri Maria Teresa R. A., Silva Marina, Itamoto Caroline, Ciconelli Rozana M. *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.)*, Porto Alegre. 2008 Aug 84(4): 308-15 .
- 18- The Whoqol Group. Development of the World Health Organization. WHOQOL-bref. Quality of Life Assessment 1998. *Psychol Med.* 1998. 28: 551-8.

- 19- 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.
- 20- Brasil. Ministério da Saúde. Diário Oficial da União. Portaria 2305 de 19 de dezembro
de 2001; 149-51
- 21- 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
- 22- 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

9. CONCLUSÕES

OBJETIVO PRIMÁRIO

Caracterizar a QV de pacientes com OI e seus cuidadores.

Os nossos dados sugerem que, na mensuração da QV, o domínio emocional foi o que apresentou uma distribuição diferente e com significância estatística na comparação da OI do tipo I com relação ao tipo IV. Já nos cuidadores foram observados em todos os domínios valores mais baixos em relação à população normal, diferindo significativamente nos domínios físico, psicológico e ambiental. O número de fraturas, nessa amostra, não interferiu significativamente nos domínios de QV dos indivíduos com OI.

Objetivos secundários

- Descrever e comparar a QV entre os diferentes tipos de OI;

Em decorrência da distribuição dos tipos de OI na amostra e do seu tamanho reduzido houve uma limitação na análise estatística, contudo encontramos diferença significativa do domínio emocional e do escore total de QV do tipo IV em relação ao tipo I, sendo que os valores foram maiores no tipo IV.

- Descrever os escores de QV em relação ao tratamento;

Em relação ao tratamento, a amostra era composta por três grupos, tratamento não farmacológico, tratamento com alendronato e tratamento com pamidronato. Foi observada

diferença significativa no domínio ambiental entre o grupo com uso de alendronato com tratamento não farmacológico, sendo a mediana maior em que esta em uso de alendronato.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

A utilização da mensuração da QV nas doenças genéticas e, em especial, nas OI, são fundamentais para aprimorar os tratamentos oferecidos. Isso porque essa ferramenta foi desenvolvida para aperfeiçoar as intervenções e com isso possibilitar o trabalho dos profissionais destinado a modificar fatores que vão além do aspecto da saúde, tais como os ambientais, os psicológicos e sociais, que influenciam a QV do indivíduo.

Para a presente avaliação foram utilizados instrumentos genéricos e validados em língua portuguesa. Esses questionários possuem uma sintaxe específica, sendo comum aos questionários a pontuação (0-100), assim, quanto mais próximo de 100 melhor a QV do indivíduo avaliado.

O estudo teve como limitações o pequeno número amostral devido principalmente ao reduzido número de pacientes em função da baixa prevalência da OI.

O reduzido número de trabalhos nessa população com essa temática limitou as discussões e impossibilitou algumas comparações.

Como perspectivas, planejamos estender essa avaliação em um estudo incluindo pacientes de todos os Centros de Referência em Osteogênese Imperfeita no Brasil (CROIs).

APÊNDICES

Apêndice 1- TCLE adultos

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Estamos convidando você a participar do projeto de pesquisa com o título: "Avaliação da qualidade de vida em cuidadores e pacientes com osteogênese imperfeita".

Este projeto tem por objetivo avaliar a qualidade de vida de cuidadores e pacientes com Osteogênese Imperfeita que estão em acompanhamento neste hospital.

Gostaríamos que você soubesse que:

- Sua participação neste estudo é voluntária.
- 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.

Procedimento da pesquisa: a sua participação será através de entrevista, na qual será solicitado que responda questionários para a avaliação de sua qualidade de vida. As perguntas serão sobre sua saúde, bem-estar físico, lazer, condições socioeconômicas. O tempo médio de sua participação será aproximadamente 30 minutos. Você poderá não responder a algum item caso não se sentir à vontade. Não haverá custos para sua participação. O possível desconforto é a mobilização de sentimentos caso ocorra será conduzido de forma adequada.

Os resultados 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.

Você estará nos ajudando a melhorar nossos conhecimentos sobre a osteogênese imperfeita.

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, usar, ou ter acesso, a quaisquer informações coletadas no estudo. Você poderá

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA
VERSÃO APROVADA

16/05/2011

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.

O TCLE é composto por duas vias uma ficará com o investigador e outra com o participante da pesquisa.

Eu, _____, concordo em participar do projeto: "Avaliação da qualidade de vida em cuidadores e pacientes com osteogênese imperfeita em acompanhamento clínico no hospital de clínicas de Porto Alegre". Declaro haver recebido as devidas explicações sobre esse projeto, estar ciente sobre os itens acima descritos e que minha participação é voluntária e consentida.

Participante da Pesquisa

Local/Data

Pesquisador

Local/Data

Declaro ter estado presente quando este termo de consentimento foi lido ao sujeito da pesquisa e que todas as suas questões, bem como a natureza do estudo, foram adequadamente esclarecidas.

Você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa pelo telefone: 51- 3359 8403

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA

VERSÃO APROVADA

16 / 05 / 2011 NP.
11-0080

Apêndice 2- TCLE menores de 18 anos

Termo de Consentimento Livre Esclarecido

Estamos convidando seu filho (a) _____ a participar do projeto de pesquisa com o título "Avaliação da qualidade de vida em cuidadores e pacientes com osteogênese imperfeita".

Este projeto tem por objetivo avaliar a qualidade de vida de cuidadores e pacientes com Osteogênese Imperfeita que estão em acompanhamento neste hospital.

Gostaríamos que você soubesse que:

- A participação de seu filho(a) neste estudo é voluntária
- 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.

Procedimentos da pesquisa: a sua participação será através de entrevista, na qual será solicitado que responda questionários para a avaliação da qualidade de vida de seu filho. As perguntas serão sobre saúde, bem-estar físico e lazer. O tempo médio de sua participação será aproximadamente 30 minutos. Você poderá não responder a algum item caso não se sentir à vontade. Não haverá custos para sua participação. O possível desconforto é a mobilização de sentimentos caso ocorra será conduzido de forma adequada.

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 em participar do projeto de pesquisa título "Avaliação da qualidade de vida em cuidadores e pacientes com

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA

VERSÃO APROVADA

16 / 05 / 2011

11-0080

NP

osteogênese imperfeita em acompanhamento clínico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre”.

Declaro haver recebido as devidas explicações sobre esse projeto, estar ciente sobre os itens acima descritos e que minha participação é voluntária e consentida.

_____	_____
Participante da Pesquisa	Local/Data
_____	_____
Assinatura do Sujeito Representante Legal*	Local/Data
*Necessário caso o sujeito da pesquisa seja menor de idade	
_____	_____
Pesquisador	Local/Data

Declaro ter estado presente quando este termo de consentimento foi lido ao sujeito da pesquisa e que todas as suas questões, bem como a natureza do estudo, foram adequadamente esclarecidas.

Você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa pelo telefone: 51-3359 8403

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA

VERSÃO APROVADA

16 / 05 / 2011 
11-0080

Apêndice 3- Ficha de coleta de dados - Cuidadores

Nº _____

Data: ___/___/___

Nome: _____

Data de nascimento: ___/___/___

Idade: _____ Sexo: F M

Localidade: _____

Nome do paciente: _____

Tipo de OI do paciente: _____

Grau de parentesco: _____

Escolaridade: _____

Apêndice 4- Ficha de coleta de dados- Pacientes

Nº _____ Data: / ____ / ____
 Paciente: _____
 Registro: _____ Data de nascimento: ____/____/____
 Idade: _____ Sexo: ()F ()M
 Localidade: _____
 Escolaridade: _____

Diagnóstico

Tipo de OI : OI-I() OI- III() OI- IV() OI- V() OI- VI() OI- VII()

Idade do diagnóstico: _____ anos

Tratamento

Tipo do tratamento que recebe

() Via oral () Via endovenosa

Tratamento não medicamentoso?

() não () sim

Condições físicas

Deambulação: () sim () não

Cirurgias prévias: () não () sim – Qual(is)? _____

Uso de órteses ou próteses: () não () sim - Qual(is)? _____

ANEXOS

Anexo 1- Aprovação do projeto



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

COMISSÃO CIENTÍFICA E COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

A Comissão Científica e o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP/HCPA), que é reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB00000921) analisaram o projeto:

Projeto: 110080

Versão do Projeto:

Data da Versão: 05/04/2011

Versão do TCLE:

Data da Versão: 09/05/2011

Pesquisadores:

IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ

NEUSA SICA DA ROCHA

ANA PAULA VANZ

TEMIS MARIA FELIX

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

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos e metodológicos, bem como o respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as diretrizes e normas nacionais e internacionais de pesquisa clínica, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde.

- Os membros da Comissão Científica e do Comitê de Ética em Pesquisa não participaram do processo de avaliação dos projetos nos quais constam como pesquisadores.
- Toda e qualquer alteração do projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao CEP/HCPA.
- Somente poderá ser utilizado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido no qual conste o carimbo de aprovação do CEP/HCPA.

Porto Alegre, 16 de maio de 2011.


Prof. Nadine Clausell
Coordenadora GPPG e CEP/HCPA

Anexo 2- Avaliação Econômica- ABEP

SISTEMA DE PONTOS

Posse de itens

	Quantidade de Itens				
	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	1	2	3	4
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	4	5	6	7
Automóvel	0	4	7	9	9
Empregada mensalista	0	3	4	4	4
Máquina de lavar	0	2	2	2	2
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	4	4	4	4
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	2	2	2	2

Grau de Instrução do chefe de família

Nomenclatura Antiga	Nomenclatura Atual	
Analfabeto/ Primário incompleto	Analfabeto/ Fundamental 1 Incompleto	0
Primário completo/ Ginásial incompleto	Fundamental 1 Completo / Fundamental 2 Incompleto	1
Ginásial completo/ Colegial incompleto	Fundamental 2 Completo/ Médio Incompleto	2
Colegial completo/ Superior incompleto	Médio Completo/ Superior Incompleto	4
Superior completo	Superior Completo	8

CORTES DO CRITÉRIO BRASIL

Classe	Pontos
A1	42 - 46
A2	35 - 41
B1	29 - 34
B2	23 - 28
C1	18 - 22
C2	14 - 17
D	8 - 13
E	0 - 7