

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**CONSTRUÇÃO DE UM QUESTIONÁRIO  
ESPECÍFICO PARA AVALIAÇÃO DE QUALIDADE  
DE VIDA DE PACIENTES BRASILEIROS COM  
MUCOPOLISSACARIDOSE: FASES PILOTO E  
VALIDAÇÃO**

NICOLE RUAS GUARANY

Porto Alegre, abril de 2015

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**CONSTRUÇÃO DE UM QUESTIONÁRIO  
ESPECÍFICO PARA AVALIAÇÃO DE QUALIDADE  
DE VIDA DE PACIENTES BRASILEIROS COM  
MUCOPOLISSACARIDOSE: FASES PILOTO E  
VALIDAÇÃO**

NICOLE RUAS GUARANY

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina:  
Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul,  
como requisito para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, abril de 2015

### CIP - Catalogação na Publicação

Guarany, Nicole Ruas  
CONSTRUÇÃO DE UM QUESTIONÁRIO ESPECÍFICO PARA  
AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES  
BRASILEIROS COM MUCOPOLISSACARIDOSE: FASES PILOTO E  
VALIDAÇÃO / Nicole Ruas Guarany. -- 2015.  
265 f.

Orientadora: Ida Vanessa Doederlein Schwartz.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-  
Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2015.

1. Mucopolissacaridose. 2. Qualidade de Vida. 3.  
Validação de instrumento. I. Schwartz, Ida Vanessa  
Doederlein, orient. II. Título.

## **BANCA EXAMINADORA**

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria Paz Loayza Hidalgo- Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas (UFRGS)

Prof. Dr. Eduardo Remor- Instituto de Psicologia (UFRGS)

Prof. Dr. José Roberto Goldim- Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas (UFRGS)

Dr. Filippo Vairo- Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Dedico esse trabalho a todas as pessoas com Mucopolissacaridose, que este estudo possa servir de subsídio para um melhor tratamento e qualidade de vida.

## **Agradecimentos**

À minha orientadora Ida Vanessa Doederlein Schwartz por ter sido sempre a maior incentivadora do meu trabalho, não somente neste estudo. Obrigada por toda dedicação, incentivo e apoio na construção deste estudo e principalmente, por ter dado este primeiro passo para construção de um questionário de avaliação de qualidade de vida que pode auxiliar muito o cotidiano das pessoas com Mucopolissacaridose. Você foi essencial no meu aprendizado na docência e sempre será um exemplo.

À equipe do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por todo suporte e disponibilidade durante a construção deste estudo.

À minha família pelo incansável apoio, compreensão e carinho nos momentos em que estive ausente.

Ao meu marido Fábio Coelho Guarany por ser aquele que mais acredita em mim sendo meu principal incentivador. Obrigada pelas opiniões sinceras, pelas críticas construtivas e por não deixar que me perdesse durante este percurso.

Aos meus alunos do curso de Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Pelotas. Vocês são o incentivo para me tornar uma professora cada vez melhor.

A todos os pacientes e familiares por terem concedido a participação neste estudo. O objetivo sempre foi tornar a vida de vocês o melhor possível.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul pela oportunidade de concretizar a pós-graduação.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e ao Fundo de Incentivo a Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo financiamento deste estudo.

*“...Mas é preciso ter manha  
É preciso ter graça  
É preciso ter sonho sempre  
Quem traz na pele essa marca  
Possui a estranha mania  
de ter fé na vida...”*

Maria, Maria – Milton Nascimento

## RESUMO

**Introdução:** Não existem instrumentos específicos para avaliação da qualidade de vida (QV) de pacientes com Mucopolissacaridoses (MPS). Este estudo tem como objetivo apresentar as análises psicométricas das três versões do *Mucopolissacaridose Quality of Life Questionnaire* (MPS-QOL): Criança-CR (8-12 anos), Adolescente-ADOL (13-17 anos) e Adulto-ADU ( $\geq 18$  anos), utilizados nas fase piloto e validação deste estudo.

**Métodos:** Estudo transversal, multicêntrico, com amostragem por conveniência. A amostra foi composta por 53 pacientes (MPS I=8, MPS II=19, MPS III-A=1, MPS III-B=2, MPS IV-A=6, MPS VI=14; presença de envolvimento cognitivo= 21; sexo masculino=35; crianças=22; adolescentes=16; adultos=15) no estudo piloto e por 110 pacientes (MPS I=15, MPS II=27, MPS IV-A=27, MPS VI=34; Crianças= 42, Adolescentes= 33, Adultos=35) na fase de validação, para esta última etapa ainda foram incluídos 72 pacientes com outras doenças genéticas (Fenilcetonúria=27; Doença de Gaucher=13; Osteogênese Imperfeita=32). No estudo piloto, os pacientes ou seus responsáveis responderam uma das três versões do questionário MPS-QOL e um questionário genérico para avaliação de QV (crianças= CHQ-PF50; adolescentes e adultos= WHOQOL-BREF-DIS no estudo piloto; crianças e adolescentes=PedsQol específico para cada faixa etária e adultos= WHOQOL-BREF-DIS). Realizou-se a análise de frequência dos dados por efeito *ceilling*, *floor* e *missing*, confiabilidade interna através do Alfa de Cronbach, validade convergente entre o MPS-QOL e os outros instrumentos pelo Teste de Correlação de Spearman e validade discriminante através do Teste Mann-Whitney para ambas as fases.

**Resultados:** A análise de frequência das questões indicou a exclusão de questões para os três instrumentos (MPS-QOL CR= 22; ADO=24; ADU= 21 no estudo piloto; MPS-

QOL CR= 03; ADO=03; ADU= 06 na fase validação). A confiabilidade interna foi superior a 0,70 para os três questionários na fase piloto; e no estudo de validação foi maior do que 0,70 a MPS-QOL CR e MPS-QOL ADU. Análise da validade convergente sugeriu que os instrumentos de MPS-QOL ADOL e ADU são semelhantes aos do WHOQOL-BREF-DIS para ambas as fases do presente estudo. A validade discriminante demonstrou que os instrumentos MPS-QOL conseguiram discriminar quais questionários foram respondidos pelos pacientes e por Proxy no estudo piloto; no estudo de validação o MPS-QOL foi capaz de discriminar as diferenças entre os tipos de MPS (Domínio Psicológico para MPS-QOL CR ( $p=0,035$ ), grupo de pacientes (MPS x controles; Domínio Físico para MPS-QOL CR ( $p=0,004$ ), MPS-QOL ADOL ( $p=0,001$ ) e MPS-QOL ADU ( $p=0,001$ ) e Domínio Social para MPS-QOL ADU ( $p=0,007$ ) e tratamento por TRE (Domínio Psicológico para MPS-QOL CR ( $p=0,027$ ) e MPS-QOL ADU ( $p=0,038$ )).

**Conclusões:** Os resultados do estudo piloto e de validação sugerem que os instrumentos MPS-QOL são confiáveis para avaliar a QV de pacientes brasileiros com MPS I, II, IV-A e VI.

## ABSTRACT

**Introduction:** There are no specific instruments to assess the quality of life (QOL) of patients with Mucopolysaccharidosis (MPS). The present study reports the results of psychometric analysis of the three versions of the Mucopolysaccharidosis Quality of Life Questionnaire (MPS-QOL): Child-CH (8-12 years), Adolescent-ADOL (13-17 years) and Adult-ADU ( $\geq 18$  years), used in the pilot phase and validation of this study.

**Methods:** Cross-sectional multicenter study with convenience sampling. The sample comprised 53 patients (MPS I=8, MPS II=19, MPS III-A = 1, MPS III-B=2, MPS IV-A=6, MPS VI=14; presence of cognitive involvement=21 ; male=35; children=22; adolescents=16; adults=15) in the pilot study and 110 patients (MPS I=15, MPS II=27, MPS IV-A=27, MPS VI=34; children=42, adolescents=33, adults=35) in the validation phase, 72 patients with other genetic disorders were also included in this last stage (Phenylketonuria=27; Gaucher Disease=13; Osteogenesis Imperfecta=32). In the pilot study, patients or their legal guardians answered one of the three versions of the MPS-QOL questionnaire and a generic questionnaire to evaluate QOL (children= CHQ-PF50; adolescents and adults= WHOQOL-BREF-DIS in the pilot study, children and adolescents= PedsQol specific for each age group, and adults= WHOQOL-BREF-DIS). Frequency of data analysis for ceiling, floor, and missing effect, internal reliability using Cronbach's Alpha, convergent validity between the MPS QOL and other instruments using the Spearman correlation test, and discriminant validity using the Mann-Whitney test for both phases were done. **Results:** The frequency analysis of the questions indicated the exclusion generic questions for the three instruments (MPS-QOL CH= 22; ADO= 24; ADU= 21 in the pilot study; MPS-QOL CH= 03; ADO= 03; ADU= 06 in the validation phase). Internal consistency was above 0.70 for the three questionnaires in the

pilot phase; and in the validation study it was higher than 0.70 for MPS-QOL CR and MPS-QOL ADU. Analysis of convergent validity suggested that MPS-QOL ADOL and ADU instruments are similar to the WHOQOL-BREF-DIS for both stages of the present study. Discriminant validity demonstrated that the MPS-QOL instruments were able to discern which questionnaires were completed by patients themselves and those completed by Proxy in the pilot study. The validation study showed that the MPS-QOL instruments were able to detect the differences between MPS types (Psychological Domain for MPS-QOL CH ( $p=0.035$ ), group of patients (MPS x non-MPS; Physical Domain for MPS-QOL CH ( $p=0.004$ ), MPS-QOL ADOL ( $p=0.001$ ) and MPS-QOL ADU ( $p=0.001$ ), and Social Domain for MPS-QOL ADU ( $p=0.007$ ) and treatment with ERT (Psychological Domain for MPS-QOL CH ( $p=0.027$ ), and MPS-QOL ADU ( $p=0.038$ )). **Conclusions:** The results of the pilot and validation study suggest that MPS-QOL instruments are reliable to evaluate the QOL of Brazilian patients with MPS I, II, IV-A and VI.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estratégia para localizar e selecionar informações.....	21
Figura 2. Questionários PRO e não PRO.....	45
Figura 3. Tipos de escalas de resposta.....	49
Figura 4. Etapas de elaboração de um questionário.....	50
Figura 5. Esquema do Marco teórico.....	53

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação das Mucopolissacaridoses.....	22
Tabela 2. Principais manifestações clínicas das Mucopolissacaridoses.....	25

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CHAQ: Child Health Assesment Questionnaire

CHQ: Child Health Questionnaire

DL: Doenças Lisossômicas

EUA: Estados Unidos da América

GAGs: Glicosaminoglicanos

GPPG: Grupo de Pesquisa em Pós-Graduação

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HS-FOCUS: Hunter Syndrome-Fuctional Outcomes for Clinical Understading Scale

MIF: Medida de Independência Funcional

MPS: Mucopolissacaridose

MS: Ministério da Saúde

OMS: Organização Mundial da Saúde

ORO: Observer Reported Outcome

PRO: Patient Reported Outcome

QV: Qualidade de Vida

QVRS: Qualidade de vida relacionada à saúde

SNC: Sistema Nervoso Central

TCHT: Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas

TRE: Terapia de Reposição Enzimática

UFRGS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul

UFRJ: Universidade Federal do Rio de Janeiro

WHOQOL: World Health Organization Quality of Life

## ÍNDICE

<b>1 Introdução.....</b>	<b>18</b>
<b>2 Revisão da Literatura.....</b>	<b>20</b>
2.1 Estratégias para localizar e selecionar informações.....	20
2.2 Doenças Lisossômicas.....	22
2.2.1 Mucopolissacaridoses.....	22
2.2.1.1 Mucopolissacaridose I.....	25
2.2.1.2 Mucopolissacaridose II.....	28
2.2.1.3 Mucopolissacaridose III.....	30
2.2.1.4 Mucopolissacaridose IV.....	31
2.2.1.5 Mucopolissacaridose VI.....	32
2.2.1.6 Mucopolissacaridose VII.....	33
2.2.1.7 Mucopolissacaridose IX.....	34
2.3 Qualidade de vida e Qualidade de vida relacionada à saúde.....	34
2.3.1 Qualidade de vida de pacientes com Mucopolissacaridose.....	37
2.3.2 Construção de questionário de qualidade de vida.....	41
2.3.2.1 Etapas de elaboração de questionários de qualidade de vida.....	48
2.3.2.2 Propriedades psicométricas.....	50
<b>3. Marco teórico.....</b>	<b>53</b>
<b>4. Justificativa.....</b>	<b>54</b>
<b>5. Considerações sobre a metodologia do estudo.....</b>	<b>55</b>
<b>6. Objetivos.....</b>	<b>56</b>
6.1 Objetivo Primário.....	56
6.2 Objetivos Secundários.....	56

7. Aspectos éticos e legais.....	57
Referências.....	58
8. Artigo I- Psychometric properties of a specific instrument for assessment of quality of life in patients with mucopolysaccharidosis: pilot study results.....	66
9. Artigo II- Mucopolissacaridose Quality of Life- MPS-QOL: uma nova medida de avaliação de qualidade de vida.....	86
10. Artigo III- Qualidade de vida de pacientes com brasileiros com Mucopolissacaridose I, II, IV-A e VI utilizando o Mucopolissacaridose Quality of Life (MPS-QOL).....	109
11. Conclusões.....	127
11.1 Objetivo Primário.....	127
11.2 Objetivos Secundários.....	127
12. Considerações e Perspectivas finais.....	129
<b>APÊNDICES</b>	
APÊNDICE A- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Fase de reuniões.....	131
APÊNDICE B- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Fase Pré-Piloto.....	134
APÊNDICE C- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Fase Piloto.....	136
APÊNDICE D- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Fase Validação- MPS.....	138
APÊNDICE E- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Fase Validação Controles.....	141
APÊNDICE F- Termo de Consentimento para utilização dos dados.....	144
APÊNDICE G- Ficha de Entrevista.....	145
APÊNDICE H- MPS-QOL CR: Fase Piloto.....	147
APÊNDICE I- MPS-QOL ADOL: Fase Piloto.....	152
APÊNDICE J- MPS-QOL ADU: Fase Piloto.....	157
APÊNDICE K- MPS-QOL CR: Fase Validação.....	163
APÊNDICE L- MPS-QOL ADOL: Fase Validação.....	167
APÊNDICE M- MPS-QOL ADU: Fase Validação.....	171

APÊNDICE N- MPS-QOL CR: Final.....	176
APÊNDICE O- MPS-QOL ADOL: Final.....	180
APÊNDICE P- MPS-QOL ADU: Final.....	183
APÊNDICE Q- Manual de Instruções MPS-QOL.....	187
APÊNDICE R- Mucopolysaccharidosis: caregiver quality of life .....	197
<b>ANEXOS</b>	
ANEXO A- PEDSQL Crianças.....	212
ANEXO B- PEDSQL Adolescentes.....	214
ANEXO C- WHOQOL-ID-BREF.....	216
ANEXO D- CHAQ.....	222
ANEXO E- Teste de Aquiescência.....	226
ANEXO F- Artigo Qualidade de vida e mucopolissacaridose: experiência de grupo focal com crianças.....	227
ANEXO G- Artigo Health Care Professionals' Perceptions about Quality of Life in Mucopolysaccharidoses: Towards the Construction of a Specific Questionnaire.....	236
ANEXO H- Quality of life in Mucopolysaccharidosis: Construction of a specific measure using the focus group technique.....	251

## 1. INTRODUÇÃO

As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças genéticas raras causadas pela atividade deficiente de enzimas lisossômicas específicas que afetam o catabolismo de glicosaminoglicanos (GAGs). Esta deficiência promove o acúmulo de GAGs no organismo resultando em sinais e sintomas que levam a um quadro clínico multisistêmico. Até o momento 11 defeitos enzimáticos foram identificados causando sete tipos diferentes de MPS. As MPS são herdadas de modo autossômico recessivo, com exceção somente da MPS II que é ligada ao cromossomo X<sup>1</sup>.

Devido à grande variabilidade de manifestações clínicas, o diagnóstico muitas vezes é complexo ou ignorado, podendo ocorrer uma subestimativa da frequência de alguns tipos de MPS, o que dificulta estimar a incidência da doença.<sup>2,3</sup> Estudos internacionais estimam a incidência das MPS, de maneira geral, entre 1,9 a 4,5/100.000 nascimentos.<sup>1,3,4</sup>

As manifestações clínicas surgem após o nascimento e desenvolvem-se de forma progressiva. São comuns às MPS algumas características como face infiltrada, macroglossia, opacificação de córnea, hepatoesplenomegalia, alterações cardíacas e respiratórias, baixa estatura, alterações esqueléticas, contraturas musculares, rigidez articular, alterações sensoriais, atraso de desenvolvimento e regressão neurológica.<sup>1,5,6,7</sup>

Os casos “mais leves” podem apresentar sobrevida normal e ausência de envolvimento cognitivo, mas o comprometimento somático associado acaba por diminuir a qualidade de vida (QV) dos pacientes.<sup>5,8,9,10</sup>

As MPS não possuem cura, mas existem tratamentos que podem repor a enzima deficiente, retardar a progressão da doença, melhorar anormalidades sistêmicas e

proporcionar melhor QV aos pacientes. Existem tratamentos caracterizados como de suporte, onde os pacientes são acompanhados por diversas especialidades médicas e profissionais da área de reabilitação que visam à melhora dos sintomas clínicos, manutenção das funções clínicas existentes e orientação aos pacientes e familiares.<sup>11,12,13, 14</sup>

As características comuns às MPS podem afetar a QV dos pacientes e de seus familiares<sup>1</sup>. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a QV é definida como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto cultural e no sistema de valores em que ele vive e em relação a seus objetivos, expectativas, preocupações e desejos”<sup>15</sup>. A grande variabilidade de manifestações clínicas implica na necessidade de maior apoio de familiares, modificações na rotina dos pacientes, acesso irrestrito aos tratamentos de suporte e a busca por melhor QV.

Percebeu-se a importância de dispor de maneiras para mensurar QV das pessoas que vivem com as doenças crônicas após o progresso da medicina, em que tratamentos foram viabilizados, que apesar de não proporcionarem cura, controlam os sintomas, prolongando a vida. A partir de então foi introduzido o conceito de QV, na década de 1970<sup>16</sup>.

Considerando essas questões, a equipe deste estudo se propôs a desenvolver e validar instrumentos específicos para mensuração da QV dos indivíduos com MPS.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Estratégias para localizar e selecionar informações

Esta revisão da literatura está focada na descrição das MPS, seus sintomas e características clínicas, sua epidemiologia e tratamento. Também são apresentados os conceitos de QV, e validação de questionários sobre QV. A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: LILACS, SciELO, e PubMed.

Foram realizadas buscas, através dos termos “*mucopolysaccharidosis*”, “*mucopolysaccharidosis and treatment*”, “*mucopolysaccharidosis and quality of life*”, “*quality of life and questionnaire validation*”. Suas combinações são apresentadas na Figura 1.

Cabe ressaltar que apesar do grande número de artigos encontrados, alguns não se referiam especificamente ao termo pesquisado, estavam repetidos em diferentes bases de dados, incluíam testes em animais ou doenças que não eram de interesse para este estudo. Neste sentido, os artigos foram selecionados observando-se o título dos artigos e seus resumos, buscando aqueles que se relacionassem com a temática deste estudo conforme seleção do autor.

	PUBMED	LILACS	SCIELO	FINAL
Mucopolysaccharidosis	6.187	47	98	<b>60</b>
Mucopolysaccharidosis and treatment	2.016	34	17	<b>45</b>
Mucopolysaccharidosis and quality of life	95	01	01	<b>8</b>
Quality of life and questionnaire validation	4.986	119	101	<b>31</b>

Figura 1. Estratégias para localizar e selecionar informações. Fonte: A autora (2015)

## 2.2 Doenças Lisossômicas

As doenças lisossômicas (DL) são um grupo de erros inatos do metabolismo que englobam aproximadamente 50 doenças<sup>17</sup> e que tem uma incidência estimada em 1:7.000 recém-nascidos vivos.<sup>4,18,19</sup> As DL podem ser classificadas conforme o tipo de substrato acumulado, fazendo parte delas as MPS, onde o substrato acumulado são os GAGs.<sup>20</sup>

### 2.2.1 Mucopolissacaridoses

Várias enzimas lisossômicas agem sequencialmente na degradação dos GAGs e a atividade deficiente de cada uma delas associa-se a um tipo específico de MPS (Tabela 1), e que é caracterizado pelo acúmulo intralisossomal e aumento da excreção urinária de GAGs. A estimativa da incidência conjunta deste grupo de doenças é de 1,9 a 4,9/100.000 recém-nascidos vivos.<sup>2,3,4,18,21,22</sup> Não existem, ainda, estudos relativos à incidência das MPS no Brasil.

**Tabela 1. Classificação das Mucopolissacaridoses**

Doença	Epônimo	Enzima Deficiente	Incidência (Meikle et al. 1999a)	Gravidade de sintomas	Tratamentos aprovados
<b>MPS I</b>	Scheie	$\alpha$ -L-iduronidase	1:100.000	Atenuado	TRE
	Hurler-Scheie			Intermediário	TCHT
	Hurler			Severo	
<b>MPS II</b>	Hunter	Iduronate-2-sulfatase	1:162.000	Atenuado Severo	TRE TCHT
<b>MPS III-A</b>	Sanfilippo A	Heparan-N-sulfatase	1:128.000	Atenuado Severo	Indisponível
<b>MPS III-B</b>	Sanfilippo B	$\alpha$ -N-acetylglucosaminidase	1:135.000	Atenuado Severo	Indisponível
<b>MPS III-C</b>	Sanfilippo C	Acetyl-CoA: $\alpha$ - glucosaminide acetyltransferase	1:1.407.000	Atenuado Severo	Indisponível
<b>MPS III-D</b>	Sanfilippo D	N-acetylglucosamine-6-	1:1.056.000	Atenuado	Indisponível

<b>MPS IV-A</b>	Morquio A	sulfatase N-acetylgalactosamine-6-	1:201.000	Severo Atenuado	TRE
<b>MPS IV- B</b>	Morquio B	sulfatase $\beta$ -galactosidase	1:715.000	Severo Atenuado	Indisponível
<b>MPS VI</b>	Maroteaux- Lamy	Arylsulfatase B	1:248.000	Severo Atenuado	TRE
<b>MPS VII</b>	Sly	$\beta$ -glucuronidase	1:2.111.000	Severo Atenuado	Indisponível
<b>MPS IX</b>	Natowicz	Hyaluronidase	1 case	Severo Intermediário	Indisponível

\*apenas um paciente foi descrito, até o momento com MPS IX.

TRE: Terapia de Reposição Enzimática TCHT: Transplante de Células-tronco hematopoiéticas

Por não existir tratamento curativo para as MPS, o tratamento disponível é de suporte (Tabela 2), incluindo o aconselhamento genético, e o específico (terapia de reposição enzimática ou transplante de medula óssea). Outras estratégias, tais como uso de chaperonas, inibidores de síntese de substrato e terapia gênica, estão ainda em fase de desenvolvimento.<sup>23</sup> A terapia de reposição enzimática (TRE) envolve a aplicação periódica, de forma endovenosa, de enzima recombinante semelhante àquela que o paciente não produz adequadamente, estando disponível para as MPS I, II IV-A e VI.<sup>10,24,25,26,27</sup> Há estudos sendo realizados para MPS III-B e MPS VII.<sup>27</sup> Para MPS VII um estudo recente descreve o primeiro tratamento com  $\beta$ -glucuronidase humana recombinante como terapia experimental através de TRE, em 24 semanas de tratamentocom 2mg/kg a cada duas semanas, observou-se a não ocorrência de efeitos adversos, excreção de GAGs uriniários diminuíram em 50%, redução de baço e fígado, diminuiu a necessidade de uso de oxigênio e ventilação mecânica, paciente recuperou a capacidade de alimentação via oral, ganhou peso e apresentou maior vitalidade.<sup>28</sup>

A TRE apresenta limitações e entre elas está a necessidade de administrações repetidas e a sua incapacidade em atingir certos tecidos-alvos, como o Sistema Nervoso Central (SNC) e ossos impedindo a correção, de maneira eficiente, do defeito

metabólico nesses órgãos. Neste sentido, novas formas de administração da enzima já foram identificadas como a administração intra-tecal, assim como a administração pré e pós-transplante de medula óssea.<sup>23,29</sup>

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCHT) é bastante arriscado, pois está associado a alta morbi-mortalidade, mas que tem a vantagem de ter efeito benéfico sobre o SNC; atualmente, está indicado principalmente para as formas graves da MPS I, desde que o paciente tenha idade inferior a 24 meses e quociente de inteligência maior que 70.<sup>12,23</sup>

A Terapia Gênica consiste na introdução de uma cópia normal do gene (através de vetores virais ou não virais) dentro do organismo, visando aumentar a síntese da enzima e permitir que esta seja produzida em quantidades suficientes. Estudos com terapia gênica (pré-clínicos) tem sido realizados para MPS I, MPS II, MPS III-A, MPS III-B, MPS VI e MPS VII.<sup>13,30,31</sup>

A Terapia de Inibição da Síntese do Substrato baseia-se na utilização de pequenas moléculas que agem como inibidores da síntese dos compostos que não podem ser degradados devido à atividade enzimática deficiente.<sup>29</sup> Isto é, proporciona a restauração do equilíbrio entre a síntese e a degradação destes compostos. Se esta molécula inibitória ultrapassar a barreira hemato-encefálica pode corrigir também as alterações do SNC, não somente as manifestações clínicas em tecidos somáticos.<sup>32</sup>

Em relação às manifestações clínicas, todos os tipos de MPS apresentam semelhanças, sendo as mais comuns a presença de face infiltrada, hepatoesplenomegalia, displasia esquelética (disostose múltipla), contraturas articulares, e obstrução de vias aéreas superiores e inferiores, entre outros (Tabela 2). Em geral o comprometimento do SNC ocorre mais na MPS III e no fenótipo severo de MPS II. A expectativa de vida

costuma ser diminuída e a causa de óbito é geralmente cardio-respiratória.<sup>33</sup> O diagnóstico depende da identificação da atividade deficiente da enzima específica, geralmente realizada através da análise de plasma ou leucócitos.

**Tabela 2 – Principais manifestações clínicas das MPS e opções de tratamentos de suporte/sintomáticos**

<b>Órgão/sistema</b>	<b>Manifestação clínica</b>	<b>Tratamento</b>
<b>Sistema nervoso central</b>	Atraso de desenvolvimento neuropsicomotor  Hidrocefalia  Crises convulsivas, alteração ciclo sono-vigília, distúrbio do comportamento	Psicopedagogia, fonoaudiologia, fisioterapia, psicomotricidade  Derivação ventrículo-peritoneal  Farmacológico, psicologia
<b>Sistema Nervoso Periférico</b>	Compressão medular  Síndrome do Túnel do Carpo	Cirurgia, fisioterapia  Cirurgia
<b>Olhos</b>	Acuidade visual diminuída  Opacificação de córnea	Lentes corretivas  Transplante de córnea (em casos específicos)
<b>Vias aéreas</b>	Síndrome da apnéia obstrutiva do sono  Infecções de repetição, hipersecreção  Doença pulmonar restritiva	Amigdalectomia, adenoidectomia, oxigenioterapia  Farmacológico  Fisioterapia
<b>Tecido conjuntivo</b>	Hérnias	Cirurgia
<b>Articulações</b>	Dor, contraturas	Fisioterapia, terapia ocupacional
<b>Ossos</b>	Giba toracolombar, genu valgo	Coletes, cirurgias
<b>Orelhas</b>	Hipoacusia  Otites de repetição	Próteses (em casos específicos)  Farmacológico, cirúrgico
<b>Gastrointestinal</b>	Diarreia  Ganho inadequado ou excessivo de peso  Distúrbio deglutição	Orientação nutricional  Orientação nutricional  Farmacológico, fonoaudiologia
<b>Bucomaxilo</b>	Mal oclusão, dentição anômala	Cirurgia

### **2.2.1.1 Mucopolissacaridose I**

A MPS I é causada pela atividade deficiente da enzima  $\alpha$ -L-iduronidase (Tabela 1) e está associada a três formas clássicas, que diferem entre si com base na presença de comprometimento neurológico, na velocidade de progressão da doença e na gravidade

do acometimento dos órgãos-alvo (SNC, ossos, articulações vias aéreas superiores e inferiores, coração e córnea, principalmente):<sup>1,24,34,35,36</sup>

Forma grave (síndrome de Hurler): os pacientes costumam ser diagnosticados até os 2 anos de idade, apresentar atraso de desenvolvimento aparente entre os 14 e 24 meses e estatura máxima de 110 cm. A idade funcional máxima atingida é de 2 a 4 anos. A história clínica apresenta problemas respiratórios com infecção de vias aéreas, otites e rinorréia. O óbito ocorre geralmente durante a primeira década de vida, por insuficiência cardíaca ou respiratória.<sup>35,37,38</sup>

Forma intermediária ou moderada (síndrome de Hurler-Scheie): Apresentam sinais clínicos da doença entre os 3 e 8 anos de idade. A baixa estatura final é importante. Quase todos apresentam inteligência normal, e a sobrevivência até a idade adulta é comum.<sup>39</sup>

Forma atenuada (síndrome de Scheie): a sintomatologia costuma iniciar entre os 5 e 15 anos de idade. O curso clínico é dominado por problemas ortopédicos. A altura final é normal ou quase normal, assim como o tempo de vida, o qual pode se mostrar reduzido pela doença cardíaca.<sup>40,41</sup>

Contudo, nem sempre estes fenótipos são claramente delineados, uma vez que pode haver sobreposição e variabilidade entre os sintomas apresentados, tanto em relação à gravidade quando à progressão da doença.

Os principais sintomas pré-diagnóstico encontrados em um estudo foram atraso para fala e para o controle esfinteriano.<sup>24,33</sup> Os pacientes com MPS I apresentam diversas anormalidades esqueléticas e que geralmente, segundo os estudos atuais, não são modificadas substancialmente com os tratamentos disponíveis. Os pacientes

apresentam giba toracolombar, displasia acetabular, subluxação de quadril, redução da mobilidade das articulações e rigidez articular que interferem progressivamente na mobilidade dos pacientes.<sup>1,35,42,43,44</sup>

A principal indicação é para os pacientes com a forma grave da doença, devendo ser realizado antes dos dois anos de idade, pois neste período o TCHT parece modificar de forma significativa o comprometimento cognitivo. Além da dificuldade de encontrar um doador compatível, é difícil prever, no início da doença, quais pacientes desenvolverão a forma grave, nos quais vale a pena correr os riscos associados a este procedimento.<sup>45,46,47</sup>

Este procedimento pode estagnar o déficit neurológico, impedir a morte precoce por doença cardíaca ou hepática, melhorar as alterações oftalmológicas e prolongar a sobrevida destes pacientes. Apesar disto, o TCTH não corrige as deformidades esqueléticas. Alguns estudos realizados sobre este tratamento mostram um significativo progresso neste procedimento, com sobrevida acima de 70%.<sup>35,48</sup> Atualmente tem sido o tratamento de primeira escolha para os pacientes com menos de 2,5 anos de idade.<sup>47</sup>

O tratamento com TRE é realizado com laronidase,  $\alpha$ -L-iduronidase recombinante (Aldurazyme®) que é uma enzima produzida por tecnologia de DNA recombinante. Os estudos realizados utilizando a TRE para tratamento da doença referem, de maneira geral, aumento da capacidade vital forçada e diminuição da hepatomegalia e da excreção urinária de GAGs.<sup>24,44,47,48,50,51</sup>

Em agosto de 2005, este medicamento recebeu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), mas não se encontra incluído na lista de medicamentos excepcionais do Ministério da Saúde (MS). Estima-se que os pacientes brasileiros estejam sendo atualmente tratados com laronidase via programa de acesso subsidiado

pela indústria, ou como uso comercial (financiado diretamente pelos respectivos governos estaduais).<sup>52,53</sup>

### 2.2.1.2 Mucopolissacaridose II

A MPS II, conhecida como Síndrome de Hunter, é uma doença ligada ao X caracterizada pela deficiência da enzima lisossomal iduronato-2-sulfatase (Tabela 1). Entre as características clínicas estão alterações músculo-esqueléticas, oftálmicas, cardíacas e respiratórias, hepatomegalia, hérnias umbilicais e inguinais, otites de repetição normalmente com déficit auditivo.<sup>54,55,56,57,58,59,60</sup>

As manifestações clínicas são semelhantes a MPS I com envolvimento multisistêmico crônico e progressivo, inclusive do SNC, podendo ser classificada como forma grave (neuronopata) ou atenuada (não-neuronopata). Assim como a progressão da doença, sua expressão fenotípica abrange um amplo espectro de gravidade clínica.<sup>1,60,61,62,63,64</sup>

Na forma grave, os sintomas surgem entre os 2 e 4 anos de idade e a regressão neurológica ocorre entre os 6 e 8 anos, resultando em severo retardo mental. O óbito ocorre, geralmente, na 1ª ou 2ª década de vida devido às complicações cardíacas e respiratórias.<sup>1,25,65,66</sup>

Na forma atenuada da doença os sintomas aparecem mais tardiamente e o envolvimento neurológico é inexistente ou mínimo e sobrevivem até a idade adulta.<sup>1,61,65,67</sup>

A idade de surgimento dos sintomas é variável. O recém-nascido apresenta desenvolvimento normal, mas dentro de alguns anos torna-se física e, na maior parte dos casos, mentalmente comprometido.<sup>3,67</sup> Na forma grave, os sintomas surgem entre os 2 e

4 anos de idade e a regressão neurológica ocorre entre os 6 e 8 anos, resultando em severo retardo mental. O óbito acontece por volta da segunda década de vida, mas alguns indivíduos com formas menos graves podem sobreviver até a 4<sup>o</sup> ou 5<sup>o</sup> décadas.<sup>56,68</sup>

A avaliação da capacidade funcional de 27 pacientes entre 5 e 41 anos, através do protocolo de Medida de Independência Funcional (MIF), identificou que os indivíduos com fenótipo grave apresentaram maior dificuldade em realizar atividades do cotidiano do que seus controles, crianças em desenvolvimento normal. Os pacientes com a forma atenuada apresentaram escores próximos dos controles normais.<sup>69</sup>

O tratamento específico é realizado através de TRE com idursulfase (Elaprase®), forma recombinante da iduronato-2-sulfatase. Os estudos indicam que o tratamento com TRE propicia redução da excreção de GAGs urinários, redução da hepatoesplenomegalia, aumento da capacidade cardiorespiratória e melhora na mobilidade articular do cotovelo, mas não apresenta impacto ou melhora no comprometimento do SNC.<sup>25,59,60,63,70,71,72,73</sup> O medicamento idursulfase foi aprovado e registrado na ANVISA (em 2008), estando fora da lista de medicamentos dispensados pelo MS.

O tratamento com TCHT não tem sido indicado aos pacientes com MPS II, principalmente pela falta de resultados que demonstrem benefícios quanto ao déficit neurológico e pela alta taxa de morbi-mortalidade do procedimento, apesar de proporcionar benefícios em relação à outras questões clínicas.<sup>74,75</sup>

### 2.2.1.3 Mucopolissacaridose III

A MPS III, ou Síndrome de Sanfilippo, é classificada em quatro tipos (A, B, C ou D), conforme a enzima deficiente (Tabela 1). Estudos indicam que, a MPS III-A é a mais frequente, sendo ainda este o tipo considerado por alguns autores, o mais grave.<sup>76,77,78,79,80</sup> As MPS III-C e III-D são mais raras.<sup>80</sup> Parece haver uma menor incidência relativa das MPS III no Brasil (este tipo corresponde somente a 16% dos casos registrados pela Rede MPS Brasil), a qual poderia ser explicada pela maior dificuldade de diagnóstico em relação às MPS I, II e VI ou por uma menor incidência real deste grupo em nosso meio.<sup>33</sup>

De todas as MPS, a MPS III é a que apresenta anormalidades físicas mais leves. Alterações cardíacas são raras e há leve aumento de baço e fígado sem causar problemas. As principais complicações são a regressão neurológica e os distúrbios de comportamento.<sup>80,81</sup>

No entanto, considera-se a MPS III-A mais grave com início mais precoce, mais rápida progressão dos sintomas e menor sobrevida. Na MPS III-B, os pacientes podem sobreviver até a 3ª ou 4ª década de vida, enquanto as MPS III-C e MPS III-D parecem ser mais heterogêneas.<sup>1,82</sup>

A evolução da doença se dá de forma variável, as manifestações clínicas surgem entre os dois e seis anos de idade com a presença de atraso de desenvolvimento, hiperatividade, distúrbios de comportamento e do sono, por fim, regressão neurológica.<sup>78,79,82,83</sup>

O declínio neurocognitivo é variável em relação à idade e tempo de diagnóstico; no entanto, estes dados não estão bem documentados. Os déficits no desenvolvimento da

linguagem, habilidades motoras e desenvolvimento intelectual são relatados a partir dos 2 anos de idade.<sup>80</sup>

A diferença clínica entre os quatro tipos de MPS III é pequena, pois o GAG acumulado é o mesmo. A TRE não está disponível para MPS III e em relação ao TCHT, mesmo que realizado precocemente, não parece alterar o curso natural da doença.<sup>78,84</sup> No entanto, observa-se na literatura um aumento do número de estudos utilizando genesteína para tratamento de pessoas com MPS III, no entanto os resultados ainda são inconclusivos quanto à potencial melhora dos pacientes, foram observadas diminuição significativa na excreção de GAGs na urina e na concentração plasmática, contudo para questões neurocognitivas não foi observada melhora.<sup>85</sup>

#### **2.2.1.4 Mucopolissacaridose IV**

A MPS IV, ou Síndrome de Morquio, é uma doença de herança autossômica recessiva caracterizada pela deficiência, no subtipo A, da enzima lisossomal N-acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatase, e, no subtipo B, da enzima  $\beta$ -galactosidase (Tabela 1). As manifestações clínicas surgem entre 18 e 24 meses de idade, com baixa estatura, opacidade da córnea, hepatomegalia, alterações cardíacas, déficit sensorial e alterações esqueléticas como nanismo, cifose, hiperlordose, escoliose, deformidade das vértebras e hiperextensão de articulações.<sup>86,87,88,89,90,91,92</sup>

A MPS IV-A acomete ambos os sexos da mesma maneira. As manifestações clínicas surgem entre 18 e 24 meses de idade, com baixa estatura, opacidade da córnea, hepatomegalia, alterações cardíacas, déficit sensorial e alterações esqueléticas como nanismo, cifose, hiperlordose, escoliose, deformidade das vértebras e hiperextensão de articulações. A inteligência está preservada durante toda a vida. Com as manifestações clínicas controladas, a doença geralmente estabiliza-se na adolescência com sobrevida

até a 4ª década de vida ou mais.<sup>86,87,88</sup> Na MPS IV-B há deficiência na atividade da enzima  $\beta$ -galactosidase. Foi inicialmente considerada a forma mais leve da MPS IV, com progressão da displasia óssea e baixa estatura menos acentuadas do que na MPS IV-A. No entanto, estudos subseqüentes indicam que o quadro clínico da MPS IV-B pode ser tão grave quanto o apresentado pelos pacientes com MPS IV-A.<sup>1,88,89,90,91,92</sup>

Em fevereiro e abril de 2014, nos Estados Unidos da América (EUA) e na Europa respectivamente, foi aprovada a GALNS humana recombinante, chamada de Elosulfase alfa (Vimizim®) como TRE para MPS IV-A. Os primeiros estudos publicados sugerem melhoras clínicas para este grupo de pacientes acima de 5 anos de idade, principalmente no teste de caminhada, na capacidade vital forçada e também para realização de atividades cotidianas, no entanto os resultados não foram estatisticamente significativos na comparação do grupo tratado com a medicação e do grupo controle.<sup>27,93</sup> No entanto, os estudos ainda são insuficientes, portanto, o tratamento é voltado essencialmente para os aspectos sintomáticos.<sup>13,92</sup> Sobre a realização de TCHT, não há consenso sobre os resultados nem sobre as indicações.

#### **2.2.1.5 Mucopolissacaridose VI**

A MPS VI causada pela atividade deficiente da enzima N-acetilgalactosamina 4-sulfatase (arilsulfatase B ou ARSB) (Tabela 1). O desenvolvimento pode ser normal nos primeiros anos de vida, estagnando ao redor dos 6 ou 8 anos. A maioria dos indivíduos evolui para óbito na 2ª ou 3ª década de vida e o envolvimento cardíaco é responsável por grande parte da morbimortalidade destes pacientes.<sup>9,26,94,95,96</sup>

As principais manifestações clínicas são desaceleração do crescimento, deformidades ósseas, rigidez articular e obstrução das vias aéreas superiores. Enquanto o envolvimento somático assemelha-se aos pacientes com MPS I, porém, os pacientes

com MPS VI possuem inteligência normal. As aquisições cognitivas nos pacientes com MPS VI podem ser prejudicadas pelos déficits sensoriais (auditivo e visual) e pelas limitações físicas.<sup>9,26,97,98</sup>

A galsulfase (N-acetilgalactosamina 4-sulfatase recombinante) (Naglazyme®) é uma enzima produzida por tecnologia de DNA recombinante em células de ovário de hamster chinês. O registro da galsulfase na ANVISA foi obtido em 2009 e este medicamento também não consta na tabela de medicamentos dispensados pelo MS.

Estudos realizados observaram redução da excreção de GAGs pela urina, melhora na capacidade funcional para locomoção e subida em escadas, melhora na função pulmonar, além de uma sensação de melhora na rigidez e dor articular.<sup>10,101,103,104,105,106</sup>

Este procedimento é considerado uma alternativa terapêutica para MPS VI, mas nestes pacientes prefere-se utilizar a TRE, pois os riscos do TCHT parecem não superar os benefícios deste procedimento neste tipo de MPS.<sup>103</sup>

#### **2.2.1.6 Mucopolissacaridose VII**

A MPS VII é um dos tipos mais raros de MPS sendo causada pela deficiência da enzima  $\beta$ -glicuronidase (Tabela 1).

Existe uma extensa gama de expressão fenotípica associada a essa MPS, incluindo manifestações no período neonatal como hidropisia. O tratamento das complicações clínicas e dos sintomas tem sido o foco do manejo dos pacientes, posto que não há tratamento específico para a etiologia primária dessa doença.<sup>104</sup>

### **2.2.1.7 Mucopolissacaridose IX**

Até o momento um único paciente foi identificado com MPS IX. Apresenta dismorfia craniofacial, baixa estatura, amplitude de movimento articular sem limitações e inteligência normal. Exames radiográficos identificaram nódulos bilaterais intra-articulares e em tecidos moles, com erosão acetabular. Estas manifestações clínicas são conseqüências da deficiência de hialuronidase e do acúmulo de GAGS nas cartilagens e fluído sinovial<sup>1</sup>.

### **2.3 Qualidade de Vida e Qualidade de Vida Relacionada a Saúde**

A QV é entendida como um conceito amplo que inclui a percepção de bem-estar e felicidade em relação ao ambiente em que a pessoa vive e participa socialmente (lar, comunidade, escola, trabalho), independentemente de doenças e disfunções orgânicas.<sup>105</sup>

Embora não haja consenso, há alguma concordância entre os pesquisadores com relação a algumas características sobre a definição de QV<sup>106</sup>:

1) É subjetiva (percepção) e está relacionada com aspectos objetivos (observáveis). Dessa forma, deve ser avaliada sob a perspectiva do indivíduo e a forma como ele se relaciona com estas questões.

2) É multidimensional, incluindo as dimensões comuns a diversas culturas: física (percepção do indivíduo do seu estado físico), psicológica (percepção do indivíduo do seu estado cognitivo e afetivo) e social (percepção do indivíduo sobre o papel dos relacionamentos interpessoais e sociais na sua vida).

3) Inclui a percepção do indivíduo sobre dimensões positivas (como satisfação e contentamento) e negativas (como dependência de medicações e dor).

A QV é uma sensação semelhante à satisfação encontrada na vida familiar, amorosa, social, ambiental e à própria existência. O termo abrange diferentes significados, que refletem conhecimentos, experiências e valores, individuais ou coletivos, sendo, portanto uma construção social.<sup>107</sup>

A experiência de viver com uma doença genética rara, é muito mais complexa do que suas características clínicas e qualquer aspecto da vida de um indivíduo pode ser afetada. Em se entendendo as doenças genéticas como doenças crônicas e que, muitas vezes, causam algum tipo de deficiência, é importante considerar o termo “adaptação” no conceito de QV, que diz “adaptação é o processo de chegar a um acordo entre as implicações de uma doença à saúde e os resultados observáveis desse processo”.<sup>108</sup> Neste sentido, a QV para pessoas com doenças crônicas ou deficientes pode ser conceituada como um resultado do processo de adaptação.

A Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) tem sido entendida como uma forma de compreender quanto um problema de saúde pode afetar todas as dimensões que representam a QV de um indivíduo. No entanto, a conceituação de QVRS é considerada problemática por alguns estudiosos, porque implica na necessidade das pessoas diferenciarem entre uma parte de sua vida que é influenciada pela saúde e entre outras partes que não o são. Ou então, que a QV deva ser entendida somente como a ausência de doença.<sup>108</sup> Entretanto, entender e estudar a QVRS tem se mostrado uma meta importante a ser conquistada por todas as organizações de saúde, sendo uma preocupação política e não somente dos pesquisadores e profissionais da área da saúde<sup>109</sup>.

O termo QV para a saúde pode ser definido como a capacidade do sujeito superar as dificuldades dos estados ou condições impostas pelas enfermidades.<sup>107</sup> A QV também

pode ser considerada a percepção das limitações físicas, psicológicas, funções sociais, oportunidades influenciadas pela doença, tratamento e outros agravos.<sup>110</sup>

Viver com alguma doença e/ou deficiência pode afetar o cotidiano de várias maneiras. Algumas pessoas com deficiência necessitam continuamente de atendimento médico especializado, assim como, precisam de adaptações no ambiente em que vivem e nos instrumentos que utilizam no dia-a-dia para manterem-se independentes.

Alguns estudos demonstram que as crianças com deficiência têm menor QVRS do que a maioria das crianças normais e que isto aparece na transição para a vida adulta também<sup>111</sup>.

Em função da multidimensionalidade do conceito de QV é importante buscar instrumentos que alinhem as necessidades específicas dos pacientes, no entanto, as dimensões mais amplas do conceito de QV (físico, social, psicológico e espiritual) devem ser entendidas como parte deste processo.<sup>109</sup>

Parece essencial procurar os fatores que influenciam a associação de QV com patologias específicas ou com a deficiência em si, para que os profissionais de saúde possam responder de uma forma mais orientada e garantir intervenções e apoio necessário aos pacientes.<sup>112</sup>

O fato de possuir um diagnóstico raro pode ser um fardo por si só. No entanto, ainda não está claro se isso se aplica aos pacientes com MPS. As medidas de QV ou QVRS no Brasil não são geradas pelo sistema nacional de informação sobre saúde e essas informações são obtidas somente por meio de pesquisas de saúde. Além disso, é através dessas informações que se pode formular e avaliar políticas públicas de saúde importantes para população.<sup>105</sup>

Desse modo a avaliação da QV torna-se o principal indicador dos resultados de intervenções.

### **2.3.1 Qualidade de vida de pacientes com Mucopolissacaridoses**

A grande variedade de manifestações clínicas das MPS, tanto em termos de número de órgãos/sistemas envolvidos quanto de grau de comprometimento dos mesmos, certamente tem diferentes impactos na QV dos pacientes. Estudos de caracterização clínica de pacientes brasileiros com diversos tipos de MPS, realizados pela equipe proponente, confirmam a grande morbidade associada a estas doenças.<sup>11,33,61,94,104, 113,114</sup>

A deterioração visual e sensibilidade à luz pode reduzir substancialmente a QV em pacientes com MPS, particularmente quando deixada sem tratamento.<sup>115</sup> As limitações na capacidade funcional, incluindo andar em uma velocidade lenta ou a necessidade de um dispositivo de assistência, estão relacionados com a diminuição da independência nas atividades comunitárias e diminuição da autoestima, levando a QV mais baixa.<sup>116</sup> A perda de audição é progressiva, e uma vez que o elemento sensorial está presente, ela pode ser grave e é quase universalmente encontrados em pacientes que sobrevivem para além da segunda década.

De uma maneira geral, à medida que a MPS progride, a QV dos pacientes declina consideravelmente. Os pacientes tornam-se progressivamente mais dependentes de cuidadores em função das dificuldades visuais e auditivas, por problemas cardíacos e respiratórios que limitam a realização de atividades de esforço e resistência, além da necessidade do acompanhamento nas atividades diárias de rotina.<sup>117</sup> No entanto, este impacto, assim como a sua evolução, não foi ainda “medido” de forma sistemática. Apenas dois estudos com crianças com MPS II avaliaram a impacto da doença na QV

dos pacientes. Em um dos estudos a amostra foi composta por 96 respondentes (pacientes e cuidadores), sendo que 14 indivíduos com MPS responderam o questionário de forma independente. O *Child Health Assessment Questionnaire* (CHAQ) apresentou baixos escores para as atividades de vida diária como higiene e vestuário. Além disso, os domínios dor, estresse, funcionamento físico, relações sociais, autoestima e coesão familiar obtiveram escores muito baixos, sugerindo um impacto acentuado na QV dos mesmos.<sup>64</sup> Os resultados do estudo indicam que a MPS II tem um impacto considerável na QVRS, principalmente em relação as questões físicas e psicológicas apresentando menores na maioria das dimensões do instrumento (particularmente a dor e autoestima) do que de outras populações pediátricas comparáveis.<sup>64</sup>

Nenhum estudo com adultos foi encontrado, até o momento na literatura, nem mesmo estudos utilizando instrumentos genéricos de avaliação da QV, tais como o SF36 ou o WHOQOL (World Health Organization Quality of Life).

A revisão da literatura sugere que instrumentos para avaliação do estado funcional mostram correlação positiva e significativa com a QV dos indivíduos em questão.<sup>118</sup> Em relação à avaliação da capacidade funcional, existem poucas citações na literatura sobre o uso de instrumentos genéricos como a Escala de Medida de Independência Funcional ou a Escala *Pediatric Evaluation of Disability Inventory*, já validados para população brasileira e largamente utilizados em sujeitos portadores de doenças incapacitantes.<sup>119,120</sup>

Um estudo realizado no Japão utilizando a MIF para avaliar a funcionalidade em pacientes com MPS II - os dados obtidos revelaram que os pacientes apresentavam limitações importantes para realização das tarefas do cotidiano, assim como necessitavam de auxílio para desempenharem as mesmas. Apesar do estudo não avaliar

a QV, os seus resultados sugeriram que as limitações na independência e autonomia interferem de forma importante na QV dos pacientes e, conseqüentemente, dos familiares.<sup>69</sup>

Para população americana, foi validado um instrumento para medir o desempenho físico de indivíduos com MPS I – versão revisada (o “*revised MPS Physical Performance Measure*”)<sup>37</sup>; os resultados deste estudo indicam que o tempo necessário para a execução de tarefas funcionais é bastante elevado nesta doença e que, em função da evidente relação entre a capacidade funcional e a gravidade da doença, a QV destes pacientes deve ser medida para que se possa monitorar a evolução da doença e suas implicações na vida do paciente.<sup>121</sup>

Uma série de casos que avaliou a habilidade motora grosseira de 4 pacientes com MPS I- Hurler entre 9 e 16 meses de idade, através do instrumento Peabody Developmental Motor Scales, identificou baixa habilidade motora em comparação com os controles normativos de mesma idade. Os pacientes apresentaram dificuldades para realizar transferências e trocas de decúbito, assim como dificuldades para atividades de lazer como chutar e arremessar uma bola. Estas limitações na infância são muito importantes, pois podem prejudicar o desenvolvimento motor e cognitivo da criança e sua interação com o ambiente em que vive.<sup>122</sup>

Recentemente um estudo apresentou as propriedades psicométricas da validação de um instrumento específico para pacientes com MPS II (versão paciente e versão cuidadores) chamado “Hunter Syndrome-Functional Outcomes for Clinical Understanding Scale (HS-FOCUS)”. Não foi realizada análise fatorial para construção dos domínios do instrumento, contudo os autores identificaram redundância em alguns itens do instrumento; a confiabilidade interna de ambos testes foi acima de 0,70 para a

maior parte dos domínios, a validade de construto foi considerada de moderada a alta comparada a instrumentos amplamente utilizados como CHAQ e Child Health Questionnaire (CHQ).<sup>123,124</sup>

Um estudo que avaliou a o efeito da TRE na capacidade funcional de pacientes com MPS indicou que não houve melhora na capacidade funcional dos pacientes e que as alterações na mobilidade articular não foram estatisticamente significativas após o tratamento, o que parece indicar que os benefícios da TRE, podem não ser extensivos à funcionalidade dos pacientes de maneira geral. No entanto, os autores sugerem que este resultado pode estar relacionado a maior cronicidade da doença, gravidade do tipo de MPS, comprometimento de amplitude de movimento articular e retardo mental.<sup>11</sup>

A quase inexistência de estudos sobre QV em MPS é reflexo das seguintes questões: 1) raridade da doença, mesmo quando todos os tipos são considerados em conjunto, e conseqüente desconhecimento da sua história natural; 2) embora algumas das manifestações clínicas das MPS possam ser consideradas semelhantes entre todos os tipos, existem outras manifestações que são tipo-específicas. Desta forma, questiona-se: se é possível a criação de um instrumento específico para MPS em geral; 3) da mesma forma, existe grande heterogeneidade clínica dentro de um mesmo grupo, suscitando semelhante pergunta: “É necessária a criação de um instrumento específico para um tipo específico de MPS, ou a criação de um questionário específico para as formas mais graves deste tipo, e de outro para as formas mais leves?”.

Atualmente, a ausência de uma opção de tratamento sistêmico eficaz e seguro para todos os tipos de MPS, requer uma intervenção regular das terapias de suporte e acompanhamento constante da equipe de saúde para maximizar a QV destes pacientes. Apesar do conhecimento de que a doença é progressiva, a avaliação da QV

concomitantemente com os tratamentos existentes, pode ser uma forma de manter os pacientes ativos, livre de dor, e independentes pelo maior tempo possível.<sup>117</sup>

Embora os profissionais de saúde se esforcem para promover o bem-estar do paciente e o termo QV seja muitas vezes invocado para se referir a esse resultado, há uma falta de clareza quanto ao que realmente contribui para a QV a partir da perspectiva do paciente. Historicamente, a pesquisa sobre doenças genéticas tem sido limitada a história natural e as descrições das características clínicas. Nos últimos anos, cada vez mais a QV está sendo estudada em condições genéticas.<sup>108</sup>

A avaliação de QV tem recebido atenção crescente tanto no campo da prática clínica quanto da pesquisa.<sup>125</sup> Esta surgiu diante da necessidade de se avaliar outros aspectos da vida dos pacientes que não a mera identificação de sintomas. Além disto, o avanço tecnológico conquistado pela Medicina fez com que as medidas tradicionais de morbi-mortalidade se tornassem insuficientes para descrever as necessidades e expectativas das pessoas quando acometidas por enfermidades, bem como para a definição de tratamentos e políticas de saúde.<sup>126</sup>

Neste ambiente científico, vários instrumentos para medir QV foram sendo construídos e estudados em diferentes populações, dado o reconhecimento geral da importância de adaptar as medidas de QV para populações específicas<sup>127,128,129</sup> porém não existem instrumentos específicos para a avaliação da QV de pacientes acometidos pelas MPS.

### **2.3.2 Construção de questionários de Qualidade de Vida**

O interesse na QV foi estimulado pelo prolongamento do tempo de vida das pessoas e principalmente pelo desejo dos pacientes: viver bem e não somente

sobreviver<sup>130</sup>. Esse cenário passou a necessitar de estudos que justificassem a implementação de tratamentos mesmo quando os resultados iniciais não fossem significativos, embora o paciente relatasse melhora e alteração na expectativa de vida do paciente doente. Incorporando, assim aos estudos clínicos, a avaliação da QV.<sup>107</sup>

Medir a QV tem sido um desafio permanente em função das diversas definições sobre o melhor método e o melhor instrumento para esta avaliação. A escolha do método (abordagem) e do instrumento varia de acordo com o entendimento dos pesquisadores sobre o conceito de QV e/ou QVRS. Os estudiosos sobre o assunto tentam distinguir os conceitos que compõem a QV como satisfação com a vida, moral, felicidade, mas em geral, esses conceitos ainda são considerados subjetivos. No entanto, alguns indicadores como nível de segurança, condições socioeconômicas, nível de liberdade e oportunidades sociais podem respaldar algumas observações.<sup>130</sup>

Em relação a estes conceitos, entende-se que satisfação com a vida, geralmente, está relacionada a aceitação das circunstâncias de sua própria vida quando comparada com algum outro padrão de referência ou suas próprias aspirações; a moral é mais subjetiva e refere-se ao senso de otimismo, confiança, tristeza ou depressão que podem resultar daquilo que é entendido como satisfação com a vida e felicidade geralmente refere-se a sentimentos transitórios de curta duração de bem-estar em resposta a acontecimentos do dia-a-dia.<sup>131</sup>

O paciente deve ser o centro de qualquer intervenção em saúde, no entanto, a percepção deste muitas vezes não é considerada pela equipe de saúde. Atualmente, tem-se utilizado um termo específico para denominar esta nova prática de identificação da percepção do paciente quanto à sua saúde, o tratamento realizado ou intervenção cirúrgica, por exemplo; este termo é o Patient Reported Outcomes (PRO) sendo

conceituado como qualquer relato do estado do estado de saúde de um paciente que vem diretamente dele, sem a interpretação da resposta do paciente por um médico ou qualquer outra pessoa envolvida em seu atendimento.<sup>131</sup>

Os profissionais da saúde podem medir e avaliar diversos dados de seus pacientes, contudo, alguns são obtidos apenas através do paciente como sintomas não observáveis clinicamente (fadiga, dor de cabeça), sintomas psicológicos (depressão, ansiedade), frequência e severidade dos sintomas não observáveis, o impacto da doença ou sintoma nas atividades cotidianas do paciente e a percepção do paciente em relação ao tratamento proposto.<sup>131</sup>

Como instrumentos PRO baseiam seus escores naquilo que o paciente diz, sem qualquer interpretação, ele dá uma imagem clara sobre a condição do paciente sendo úteis para estes, membros da família, prestadores de cuidados em saúde, autoridades reguladoras e pesquisadores trazendo informações importantes para todos aqueles envolvidos no tratamento ou atendimento às pessoas.<sup>131</sup>

A maior parte dos instrumentos apresenta em seu conteúdo dimensões que avaliam os domínios físico, psicológico, emocional e social dos indivíduos.<sup>108,132</sup>

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 OMS<sup>132</sup>. O instrumento WHOQOL-100 é um questionário autoaplicável, validado no Brasil, para avaliação genérica da QV compostos por seis domínios: psicológico, físico, nível de independência, relações sociais, ambiente e espiritualidade, sendo cada domínio subdividido em facetas.<sup>15</sup>

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.<sup>15,133,134</sup>

Uma avaliação abrangente da QV deve incluir no mínimo três domínios principais: físico, emocional/psicológico e social (relações sociais-família e amigos). Sintomas específicos da doença e aqueles relacionados ao tratamento passam a constituir domínios adicionais, assim como quando o instrumento é específico à uma faixa etária estes domínios são enfatizados, como por exemplo instrumentos que avaliem o desempenho escolar para crianças.<sup>134,135</sup>

Além disso quando se pensa em questionários de avaliação de QV construídos e aplicados através da metodologia PRO, deve-se observar em que perspectiva eles serão respondidos: relato médico/clínico (por exemplo, desempenho do paciente), relato do cuidador (estado funcional do paciente observado), fisiológico (por exemplo, resultados de exames específicos) ou relato do paciente (por exemplo, sintomas). É importante destacar que quando os resultados são provenientes de observação por parte de outras pessoas eles são chamados de Observer Reported Outcomes (ORO), então como exemplo da diferença entre PRO e ORO tem-se o paciente indicando no questionário que ele apresenta dor de cabeça matinal (PRO) e o médico pedindo para que o paciente descreva sua dor de cabeça matinal (ORO) (Figura 2).<sup>131</sup>

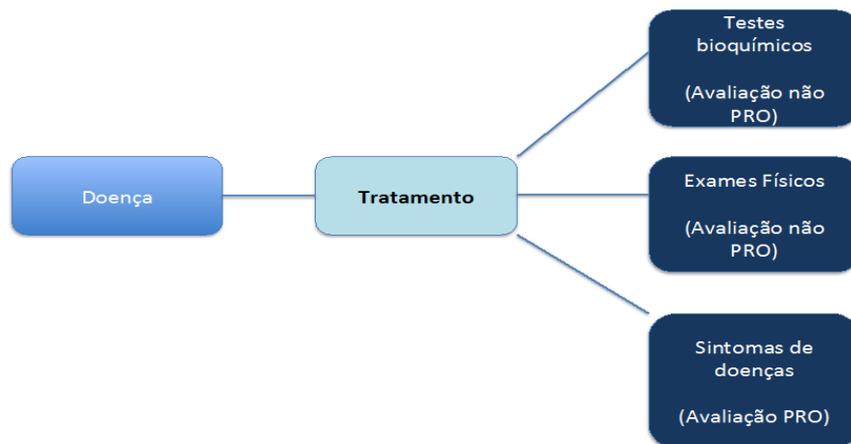


Figura 2. Questionários PRO e não PRO. Adaptado de Deshpande, 2011.

De maneira geral, existem dois métodos principais para medir a QV: o uso de escalas genéricas e o uso de escalas de doenças específicas.

**Escalas genéricas (WHOQOL-100 e SF-36, por exemplo):** são projetadas para analisar a QV independente da condição de saúde, muitos dados normativos já foram produzidos com a utilização deste tipo de instrumento. Estes instrumentos focam nas experiências e percepções subjetivas do sujeito, podendo ser aplicados tanto em indivíduos saudáveis como naqueles acometidos por uma determinada condição patológica, evidenciando as aspirações, objetivos e sentimentos de competência em relação a padrões internos ou a um grupo externo de comparação. No entanto, pesquisadores entendem que este tipo de instrumento pode ser, por vezes, tendencioso por:

a) Medida do status (nível de comprometimento ou satisfação) dos domínios da QV, sem avaliar a importância (qualitativamente) de cada domínio.

b) Avaliação do impacto da condição de saúde sobre os aspectos gerais da vida da pessoa, principalmente relacionadas ao domínio físico. Esta abordagem é limitada e incongruente com a definição de QV que abrange outros domínios também.

Instrumentos de avaliação de QV mais recentes passaram a incorporar estes e outros domínios como índice de satisfação e questões espirituais, afastando-se um pouco da questão única da saúde<sup>108,130,131</sup>.

**Escalas de doenças específicas:** De forma, mais recente, tem sido desenvolvidas escalas de QV para doenças específicas como a fibrose cística e anemia falciforme. Estes instrumentos possuem os mesmos domínios das escalas genéricas, mas também apresentam questões que dizem respeito a condições particulares associadas à doenças, sintomas, funcionamento e incapacidades dos pacientes, podendo ser, por exemplo, exclusivos para uma função (capacidade física, sono, função sexual), para uma população (idosos, jovens) ou para uma alteração (dor).<sup>136,137</sup> Escalas de QV específicas para doenças podem ser úteis para fazer avaliações dentro do grupo assim como auxiliar em estudos clínicos específicos para a doença.<sup>107</sup>

A principal vantagem de contar com questionários próprios é que esses responderão às necessidades particulares de uma pesquisa, doença ou grupo alvo.

No entanto, questionários do tipo PRO sugerem algumas outras modalidades como:<sup>131</sup> dimensão específica (questionário sobre dor, por exemplo); por localidade (questionário brasileiro sobre hipertensão, por exemplo); e individualizado (instrumentos em que o entrevistado tem permissão para selecionar questões, preocupações ou domínios de interesse pessoal que não são predeterminados pela lista de itens do questionário).

Um estudo propôs nove características consideradas essenciais na construção de um instrumento de avaliação de QV específico, sendo elas: a) incluir a abordagem da função física, desempenho escolar/ocupacional, ajustamento social e autossatisfação; b) ter sensibilidade para detectar os problemas funcionais mais comuns em doenças crônicas; c) ser confiável e válido para o grupo de pacientes em que será utilizado; d) ser breve, simples, fácil de administrar e computar, e reproduzível; e) valer-se de informação de cuidadores/familiares no trato com sujeito f) ser corrigido para a idade, sob normas populacionais, no caso de crianças; g) estar adequado para detectar desempenho acima da média; h) permitir estimativa confiável do funcionamento pré-mórbido; e, i) permitir à todos entender o conceito de QV ou seus componentes a oportunidade de fornecer sua auto-avaliação.<sup>136</sup>

Um modelo para avaliar a QV no contexto da deficiência propõe oito domínios: envolvimento pessoal, autodeterminação, relações interpessoais, inclusão social, direitos, bem-estar emocional, bem-estar físico e bem-estar material.<sup>137</sup>

Os questionários PRO tem como propriedades ideais os seguintes conceitos:<sup>131</sup> a) ele deve ser específico para o conceito que está sendo medido; b) deve ser baseado em modelo de “*end point*”; c) deve ter equivalência conceitual; d) deve basear-se em um quadro conceitual; e) conter número ideal de itens; f) possuir propriedades de medidas fáceis e específicas (mais simples para a população destina-se a estudar); g) uso de evidências adequadas para o quadro conceitual; h) manter a confidencialidade do paciente; i) ser reproduzível.

A construção de um questionário de QV, geralmente, é um processo complexo e demorado. Não existe um método único quanto ao número de domínios e itens a serem incluídos, no entanto, três grandes domínios estão sempre presentes: Físico, Psicossocial

e Social.

As perguntas do instrumento são chamadas de “itens” que, tanto individualmente quanto em conjunto, avaliam o mesmo constructo, são operacionalizadas por escores numéricos, e estes itens representam um determinado domínio. A soma dos escores de cada domínio, forma o escore total da escala.

### **2.3.2.1 Etapas de elaboração dos questionários**

Geralmente a elaboração dos questionários segue algumas etapas, que podem ser alteradas podendo retornar a etapas anteriores (Figura 4).<sup>138,139,140</sup>

- **Etapa de Conceitualização:** Nesta etapa objetiva-se planejar a construção do instrumento pensando sobre seu conteúdo, contexto, para qual população será construído, como será administrado, com qual objetivo está sendo construído (individual ou populacional), se será genérico ou específico, qual será a capacidade de discriminar, descrever e prever a QV e, por fim, determinar os domínios, tamanho e comportamento psicométrico esperado.

- **Etapa de Elaboração:** Neste momento desenvolvem-se os itens por domínio e por instrumento. Deve-se realizar uma pesquisa sobre o assunto, opiniões de experts, de pesquisadores e de indivíduos no grupo alvo (fase de reuniões e grupos focais), organizar a redação das perguntas, o sistema de respostas e codificação das mesmas.

A construção do sistema de respostas é um item muito importante, pois existem diversos métodos de apresentar as respostas dos itens ao paciente (categorias, números, faces) e estas devem ser claras, a escolha correta do esquema de respostas também pode gerar menos dificuldade de entendimento por parte dos respondentes (Figura 3). Além da melhor ordem dos itens e dos domínios do instrumento.

Tipo de Escala	Exemplo
<b>Likert</b>	Sinto que minhas atividades de lazer são prejudicadas pela minha doença.  <input type="checkbox"/> Concordo <input type="checkbox"/> Concordo Parcialmente <input type="checkbox"/> Não concordo
<b>Escala Visual Analógica</b>	Quanto as suas atividades de lazer estão prejudicadas pela sua doença? 
<b>Escala Facial</b>	Circule a face que representa melhor sua percepção em relação a realização de suas atividades de lazer 
<b>Escala de Classificação</b>	Quantas vezes por semana você realiza atividades de lazer?  <input type="checkbox"/> 1 vez <input type="checkbox"/> 2 vezes <input type="checkbox"/> 3 vezes   ou mais
<b>Checklist</b>	Você realiza atividades de lazer?  <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não

Figura 3. Tipos de escala de resposta. Adaptado de Deshpande, 2011.

Nesta etapa recomenda-se a padronização da aplicação do instrumento, construindo-se um manual indicando como ele deve ser administrado. A administração do questionário pode variar bastante e isto deve ficar claro que ele deve ser autoexplicativo, aplicado no formato de aplicação assistida, quando o respondente não entende o significado de alguma pergunta o entrevistador relê a mesma de forma lenta; ou aplicação administrada, quando o respondente não possui condições de ler o questionário em função de suas condições de saúde ou de alfabetização, o questionário deve ser lido pelo entrevistador<sup>108,140,141</sup>. Não devem ser utilizados sinônimos ou dadas explicações, para evitar a modificação do sentido original da questão.

A testagem em um grupo piloto pequeno e realização da primeira análise psicométrica é indicada.

**- Etapa de estudo empírico para psicometria:** Nesta etapa, as propriedades psicométricas são testadas em uma amostra com maior representatividade estatística realizando-se a avaliação da confiabilidade e da validade, além da análise fatorial. Neste

momento realiza-se a validação do instrumento construído.

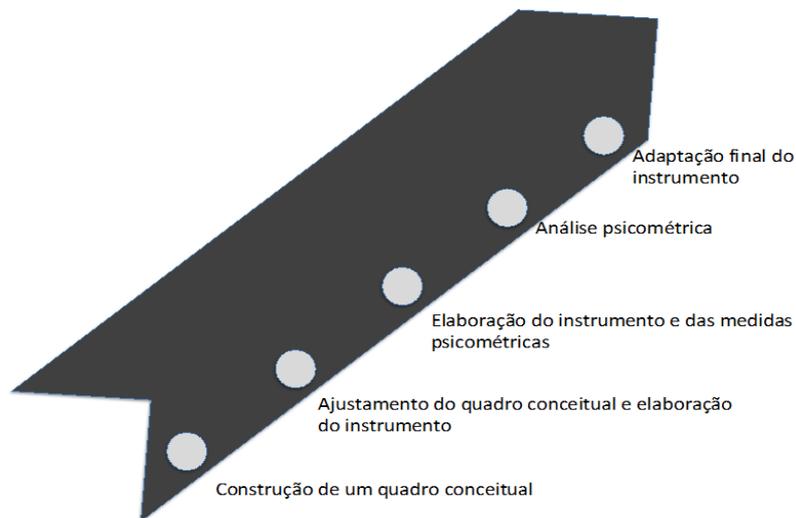


Figura 4. Etapas de elaboração de questionários. Adaptado de Deshpande, 2011.

### 2.3.2.2 Propriedades Psicométricas

Existem diversas formas de realizar a análise das propriedades psicométricas dos questionários, no entanto, duas propriedades são mais comuns: Validade e Confiabilidade. Abaixo apresentam-se alguns aspectos de ambas às propriedades.

#### - Evidências de Validade

A evidência de validade é a capacidade do instrumento medir aquilo que se pretende e, geralmente, é subdividida em: de conteúdo, de critério e de construto.<sup>143</sup>

Validade de Conteúdo: Refere-se ao número de itens necessários para medir as variáveis.

Validade de Critério: Mede o comportamento do questionário quando comparado com um padrão de referência para prever o desempenho específico de um sujeito.

Validade de Construto: Mede a escala conforme as hipóteses propostas que pode ser identificada pela análise representativa do construto (técnica de análise fatorial) e pela análise da hipótese (validade convergente/validade discriminante).<sup>143</sup>

A análise fatorial verifica quantos construtos semelhantes são necessários para explicar as intercorrelações entre os itens. A validade convergente/discriminante, deve determinar duas questões: a) se há correlação significativa com outras variáveis com as quais o construto medido pelo teste deveria estar relacionado (validação convergente) e, b); se não se correlaciona com variáveis com as quais ele deveria diferir (validade discriminante).<sup>134,144</sup>

### **- Confiabilidade**

A confiabilidade do instrumento refere-se à consistência das pontuações obtidas. Identificar a confiabilidade permite descrever a magnitude da imprecisão do instrumento, que pode estar relacionada ao instrumento, ao examinador ou ao próprio sujeito. Três componentes fazem parte da confiabilidade:

a) Consistência Interna: indica o grau de coerência dos itens do instrumento ou do domínio entre si, normalmente medida pelo coeficiente de  $\alpha$  de Cronbach;

b) Reprodutibilidade: reflete a estabilidade dos resultados nos quais o construto medido não apresentou mudanças, geralmente avaliada através da Correlação Intra Classe;

c) Sensibilidade: demonstra as mudanças nos escores e construto, quando houver. Pode ser medida através do Tamanho do Efeito ou do cálculo da Diferença Mínima Importante.<sup>139,140</sup>

Para medir a QV há três formas diferentes de coleta de dados: relatos exclusivos dos pacientes; relatos de pessoas próximas sobre a QV dos pacientes (proxy) ou medidas que combinam as duas formas de obtenção dos dados<sup>131</sup>.

Nas crianças, em especial as muito pequenas ou com incapacidade física/mental, é comum que se avalie a QV da criança a partir do relato de pessoas próximas como os pais. No entanto, medir a QVRS de crianças e adolescentes não é fácil, o instrumento deve levar em consideração o desenvolvimento social, físico, emocional e cognitivo que ocorre durante estas fases.<sup>144</sup>

### 3. MARCO TEÓRICO

Abaixo está apresentado o marco teórico deste estudo.

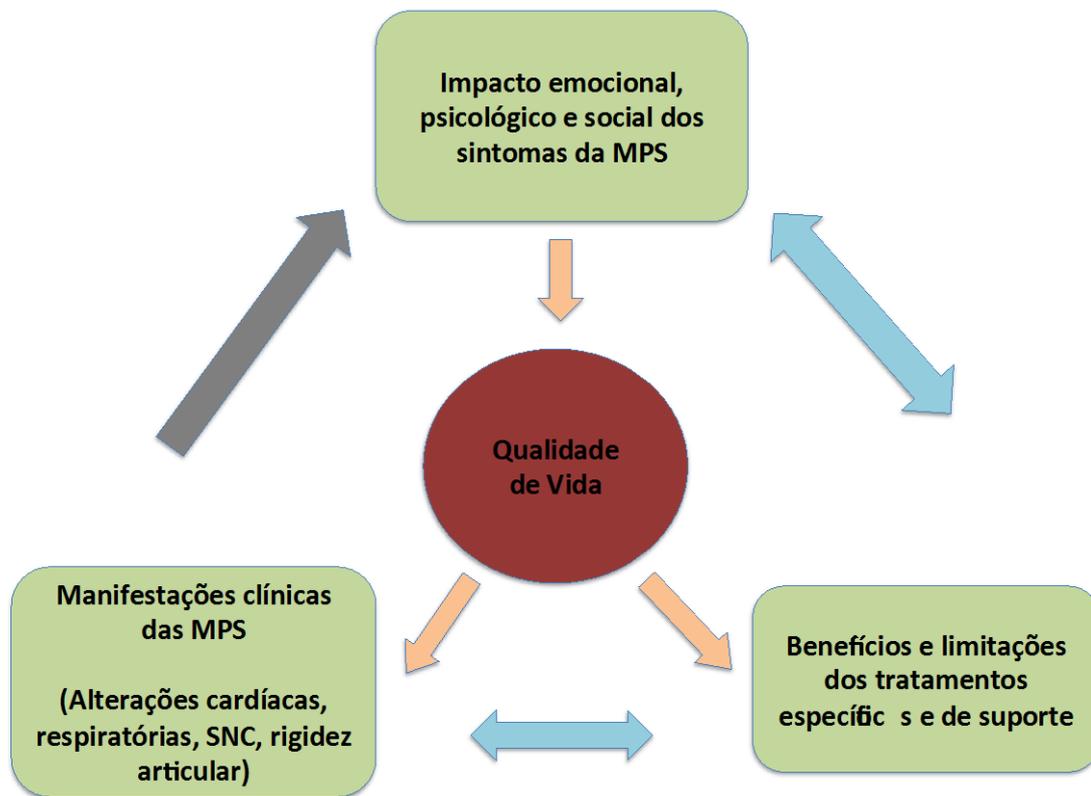


Figura 5. Esquema marco teórico. Fonte: A autora (2015).

#### **4. JUSTIFICATIVA**

A revisão de literatura indica que há um aumento do interesse de cientistas médicos e de pesquisa básica em relação às MPS, provavelmente despertado pela emergência de comprovação de tratamentos específicos, tal como a TRE, não somente no âmbito das questões clínicas e sintomatológicas, mas também nas questões relacionadas à QV dos pacientes.

Além disso, existe um grande grupo de pacientes para os quais não existe tratamento específico e a avaliação da QV destes pacientes se torna crucial para o desenvolvimento de novas abordagens no cuidado e atenção à saúde.

A relevância deste estudo está na necessidade de se ter instrumentos específicos ou validados para avaliar a QV dos pacientes com MPS. A validação deste instrumento fornecerá uma melhor forma de identificar as questões subjetivas do paciente referentes ao seu bem estar e QV.

## 5. CONSIDERAÇÕES SOBRE A METODOLOGIA DO ESTUDO

Por se tratar de um estudo com diferentes etapas, optou-se por apresentar anteriormente aos objetivos e resultados do estudo, a metodologia geral de realização de todo o estudo visando uma melhor compreensão por parte do leitor.

A metodologia empregada foi a mesma proposta e já utilizada pelo grupo WHOQOL<sup>124</sup> para construção de seus instrumentos e que será apresentada a seguir. As reuniões que incluíram a participação de pacientes/familiares/cuidadores foram realizadas em dias de consulta ou agendadas previamente com os participantes. A mesma observação foi válida para a aplicação dos questionários (pré-piloto e piloto).

O centro coordenador do estudo, Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Departamento de Genética/Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), foi o responsável pelo gerenciamento de todas as atividades referentes a pesquisa: distribuição dos questionários, treinamento dos aplicadores, construção do banco de dados, análise estatística e redação dos artigos científicos.

Os dados de todas as etapas do estudo estão descritos nos Anexos S, R e T. A metodologia e o resultado do estudo Pré-piloto, Estudo Piloto e Estudo de validação são apresentadas nos artigos que se seguem nesta tese.

Os instrumentos utilizados no estudo Piloto estão apresentados nos Apêndices H, I e J; aqueles utilizados no estudo Validação nos Apêndices K, L e M; e os instrumentos finais MPS-QOL estão nos Apêndices N, O e P. O Manual de Instruções para utilização dos questionários MPS-QOL está descrito no Apêndice Q.

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1 Objetivo primário**

Desenvolver e validar instrumentos específicos para avaliação da qualidade de vida de pacientes brasileiros com mucopolissacaridoses.

### **6.2 Objetivos secundários**

- Avaliar a qualidade de vida de pacientes com MPS no Brasil a partir do instrumento construído.

- Avaliar se o MPS-QOL é capaz de detectar efeitos sobre a qualidade de vida de pacientes com MPS submetidos à TRE em relação aos não submetidos.

- Analisar a diferença entre os questionários respondidos pelos pacientes com MPS e aqueles respondidos pelos pais de pacientes com a doença.

## **7. ASPECTOS ÉTICOS**

Este estudo foi aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG-HCPA), cujo Comitê de Ética é reconhecido pela CONEP. Quando necessário, também foi submetido ao Comitê de Ética de cada instituição participante. Todos os integrantes deste estudo assinaram um Termo de Confidencialidade relativo aos dados a serem obtidos (Termo de Compromisso de Sigilo e Utilização dos Dados, Apêndice F).

As informações sobre QV foram obtidas por meio de questionários aplicados aos participantes deste estudo (pacientes e/ou cuidadores). Estas etapas previam a aplicação prévia de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A, B, C, D e E).

Em relação ao acesso aos bancos de dados, este foi feito por senha e restrito aos integrantes da equipe.

Este projeto não envolveu aspectos de biossegurança.

## REFERÊNCIAS

1. NEUFELD E.F.; Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. **The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases**, New York, (2001), pp. 3.421-3452
2. NELSON, J. Incidence of mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. **Hum Genet** 1997;101:355-358
3. BAEHNER, F. et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. **J Inherit Metab Dis.** (2005); 28(6):1011-1017.
4. POORTHUIS B.J. et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. **Hum Genet** (1999);105:151-6.
5. GIUGLIANI, R. Mucopolysaccharidoses: From understanding to treatment, a century of discoveries. **Genetics and Molecular Biology** (2012) 35, 4 (suppl), 924-931
6. BRAULIN E.A. et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. **J Inherit Metab Dis** (2011) 34:1183–1197
7. BECK. M.; MUENZER, J.; SCARPA, M. Evaluation of disease severity in mucopolysaccharidoses. **Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine: An Interdisciplinary Approach** 3 (2010) 39–46
8. GUO, L. et al. Etiological Analysis of Neurodevelopmental Disabilities: Single-Center Eight-Year Clinical Experience in South China. **Journal of Biomedicine and Biotechnology** (2011)
9. WHITE K.K.; HALE, S.; GOLDBERG, M.J. Musculoskeletal health in Hunter disease (MPS II): ERT improves functional outcomes. **Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine: An Interdisciplinary Approach** 3 (2010) 101–107
10. GIUGLIANI, R. et al Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux–Lamy syndrome)—10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI survey study. **Am J Med Genet Part A** (2014) 9999:1–12
11. GUARANY, N.R. et al. Functional capacity evaluation of patients with mucopolysaccharidosis. **Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine: An Interdisciplinary Approach** 5 (2012) 37–46
12. GIUGLIANI, R. et al. Terapia de Reposição Enzimática para as Mucopolissacaridoses I, II e VI: Recomendações de um grupo de especialistas brasileiros. **Rev Assoc Med Bras** (2010); 56(3): 257-77
13. TOMATSU, S. et. al. Newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses. **Mol Genet Metab.** (2013); 110(0): 42–53
14. HENDRIKSZ, C.J. et al. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. **J Inherit Metab Dis** (2013) 36:309–322
15. THE WHOQOL GROUP. WHOQOL: development and psychometric properties.. **Soc. Sci. Med.** (1998) Vol. 46, No. 12, pp. 1569±1585
16. FLECK, M. Problemas conceituais em qualidade de vida. In: Fleck MPdA, ed. **A avaliação de qualidade de vida: guia prático para profissionais de saúde**. Porto Alegre: Artmed (2008):19-28.
17. WRAITH, J.E. Lysosomal disorders. **Semin Neonatol** (2002);7:75-83.
18. MEIKLE PJ. et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. **JAMA** (1999);281 (3):249-54.
19. MEIKLE PJ. et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders. **Molecular Genetics and Metabolism** 88 (2006) 307–314
20. GIESELMANN, V. Lysosomal storage diseases. **Biochim Biophys Acta** (1995); 1270:103-36.

21. NELSON, J. et al. Incidence of the mucopolisaccharidoses in Western Australia. **Am J Hum Genet.** (2003); 123(3):310-313.
22. APPLGARTH, D.A.; Toone, J.R.; Lowry, R.B. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia. 1969-1996. **Pediatrics** (2000); 105:109-205.
23. SCHWARTZ, I.V.D.; SOUZA, C.F.; GIUGLIANI, R. Treatment of inborn errors of metabolism. **J Pediatr.** Rio de Janeiro (2008) 22;84 (Suppl).
24. DORNELLES, A.D. et al. Enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis Type I among patients followed within the MPS Brazil Network. **Genetics and Molecular Biology** (2014), 37, 1, 23-29
25. LAMPE, C. et al. Long-term experience with enzyme replacement therapy (ERT) in MPS II patients with a severe phenotype: an international case series. **J Inherit Metab Dis** (2014)
26. POLITEI, J. et al. Mucopolisaccharidosis VI: aspectos clínicos, diagnósticos y del tratamiento con terapia de reemplazo enzimático. **Arch Argent Pediatr** (2014); 112(3):258-262
27. LYSENG-WILLIAMSON, K.A. Elosulfase Alfa: A Review of Its Use in Patients with Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio A Syndrome). **Bio Drugs** (2014)
28. FOX, J.E. et al. First human treatment with investigational rhGUS enzyme replacement therapy in an advanced stage MPS VII patient. **Mol Genet Metab.** (2015) Feb;114(2):203-8
29. MUNOZ-ROJAS, M.V. et al. Intrathecal enzyme replacement therapy in a patient with mucopolysaccharidosis type I and symptomatic spinal cord compression. **Am J Med Genet Part A** (2008) 146A:2538–2544.
30. BECK, M. New therapeutic options of lysosomal storage disorders: enzyme replacement, small molecules and gene therapy. **Human Genet** (2006) Nov
31. WOLF, D.A. et al. Gene therapy for neurologic manifestations of mucopolysaccharidoses. **Expert Opin Drug Deliv.** (2015) Feb;12(2):283-96.
32. BANECKA-JAKÓBKIEWICZ, J.; WÊGRZYN, A.; WÊGRZYN, G. Substrate deprivation therapy: a new hope for patients suffering from neuronopathic forms of inherited lysosomal storage diseases. **J Appl Genet** (2007) 48(4), pp. 383–388.
33. VIEIRA, T. et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: What Happens From Birth to Biochemical Diagnosis? **American Journal of Medical Genetics Part A** (2008)146A:1741–1747
34. D'ACO, K. et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. **Eur J Pediatr** (2012) 171:911–919
35. BECK, M. et al. The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. **American College of Medical Genetics and Genomics** (2014)
36. MUNOZ-ROJAS, M.V. et al. Clinical manifestations and treatment of mucopolysaccharidosis type I patients in Latin America as compared with the rest of the world. **J Inherit Metab Dis** (2011) 34:1029–1037
37. TAYLOR, C. et al. Mobility in Hurler Syndrome. **J Pediatr & Orthop** (2008) Volume 28, Number 2, March
38. VALAYANNOPOULOS, V. et al. Cognitive and neuroradiological improvement in three patients with attenuated MPS I treated by laronidase. **Molecular Genetics and Metabolism** (2010)
39. HALEY, S.M. et al. Physical Testing for Mucopolysaccharidosis Type I. **Developmental Medicine & Child Neurology** (2006), 48: 576–581.

40. PASTORES, G.M. et al. The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I. **Mol Genet Metab.** (2007) May;91(1): 37-47
41. SOLIMAN, O.I.I. et al. Cardiac abnormalities in adults with the attenuated form of mucopolysaccharidosis type I. **J Inherit Metab Dis.** (2007) Oct;30(5):750-7
42. PASTORES, G.M.; MEERE, P.A. Musculoskeletal complications associated with lysosomal storage disorders: Gaucher disease and Hurler–Scheie syndrome (mucopolysaccharidosis type I) **Curr Opin Rheumatol** (2005)17:70–78
43. TOLAR, J.; ORCHARD, P.J.  $\alpha$ -L-iduronidase therapy for mucopolysaccharidosis type I. **Biologics: Targets & Therapy** (2008):2(4) 743–751
44. LIN, S. et al. A pilot newborn screening program for Mucopolysaccharidosis type I in Taiwan. **Orphanet Journal of Rare Diseases** (2013), 8:147
45. MUENZER, J. et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome. **Pediatrics.** (2009) Dec;124(6):e1228-39
46. EISENGART, J.B. et al. Enzyme replacement is associated with better cognitive outcomes after transplant in Hurler syndrome. **J Pediatr.** (2013) February; 162(2): 375–380
47. JAMENSON, E.; JONES, S.; WRAITH, J.E. Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I. **Cochrane Database Syst Rev.** (2013) Nov 21;11
48. BOELEN, J.J. Trends in haematopoietic cell transplantation for inborn errors of metabolism. **J Inherit Metab Dis.** (2006) Apr-Jun;29(2-3):413-20. Review.
49. WRAITH, J.E. et al. Enzyme Replacement Therapy for Mucopolysaccharidosis I: a Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multinational Study of Recombinant Human  $\alpha$ -L-Iduronidase (Laronidase). **Journal of Pediatrics** (2004); 104(5): 581-8.
50. SIFUENTES, M. et al. A Follow-Up Study of MPS I Patients Treated with Laronidase Enzyme Replacement Therapy for 6 years. **Mol Genet Metab** (2007);90:171-80.
51. TYLKI-SZYMANSKA, A. et al. Efficacy of recombinant human  $\alpha$ -L-iduronidase (laronidase) on restricted range of motion of upper extremities in mucopolysaccharidosis type I patients. **J Inherit Metab Dis** (2010) 33:151–157
52. de SOUZA, M.V. et al. High cost drugs for rare diseases in Brazil: the case of lysosomal storage disorders. **Cien Saúde Colet.** (2010) Nov; 15 suppl 3:3443-3454.
53. BOY, R. et al. Ethical issues related to the access to orphan drugs in Brazil: the case of mucopolysaccharidosis type I. **J Med Ethics** (2010)
54. SCHUMACHER, R.G. et al. Sonographic ocular findings in patients with mucopolysaccharidoses I, II and VI. **Pediatr Radiol May** (2008); 38 (5):543-50
55. MARTIN, R. et al. Recognition and Diagnosis of Mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome). **Pediatrics** (2008) Feb;121(2):377-86. Review.
56. Wraith, J.E. et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. **Eur J Pediatr.** (2008);167:267-277.
57. SANJURJO-CRESPO, P. Mucopolissacaridosis de tipo II: aspectos clínicos. **Rev. Neurol** (2007); 44 (Supl I): S3-S6.
58. LITTLE, C.; GOULD, R.; HENDRIKSZ, C. The management of children with Hunter syndrome – a case study. **British Journal of Nursing** (2009)Vol 18, No 5

59. JONES, S.A. et al. The HOS Natural History Working Group on behalf of the HOS Investigators. The effect of idursulfase on growth in patients with Hunter syndrome: Data from the Hunter Outcome Survey (HOS). **Molecular Genetics and Metabolism** 109 (2013) 41–48
60. SCARPA, M. et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. **Orphanet Journal of Rare Diseases** (2011) 6:72
61. SCHWARTZ, I.V.D. et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. **Acta Paediatr Suppl.** (2007) Apr;96(455):63-70.
62. AL SAWAF, S.; MAYATEPEK, E.; HOFFMANN, B. Neurological findings in Hunter disease: Pathology and possible therapeutic effects reviewed. **J Inherit Metab Dis** (2008) 31:473–480
63. OKUYAMA, T. et al. Japan Elaprase\_ Treatment (JET) study: Idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II). **Molecular Genetics and Metabolism** 99 (2010) 18–25.
64. RALLUY-CALLADO, M. et al. The impact of Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II) on health-related quality of life. **Orphanet Journal of Rare Diseases** (2013), 8:101
65. JONES, S.A. et al. Mortality and cause of death in mucopolysaccharidosis type II—a historical review based on data from the Hunter Outcome Survey (HOS). **J Inherit Metab Dis** (2009) 32:534–543
66. TOKIC, V. et al. Enzyme replacement therapy in two patients with an advanced severe (Hurler) phenotype of mucopolysaccharidosis I. **Eur J Pediatr** (2007) 166:727–732.
67. QUAIO, C.R.D.C. et al. Report of a large brazilian family with a very attenuated form of Hunter Syndrome (MPS II). **JIMD Reports** (2011)
68. KWON, J.Y. et al. High prevalence of carpal tunnel syndrome in children with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). **Am J Med Genet Part A** (2011) 155:1329–1335.
69. KATO, T. et al. of ADL in patients with Hunter disease using FIM score. **Brain & Development** 29 (2007) 298–305
70. MUENZER, J. et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). **Genet Med** (2006); 8 (8) 465-473.
71. WHITE, K.K.; HALE, S.; GOLDBERG, M.J. Musculoskeletal health in Hunter disease (MPS II): ERT improves functional outcomes. **Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine: An Interdisciplinary Approach** 3 (2010) 101–107
72. CHO, S.Y. et al. Impact of Enzyme Replacement Therapy on Linear Growth in Korean Patients with Mucopolysaccharidosis Type II (Hunter Syndrome). **J Korean Med Sci** (2014); 29: 254-260
73. ZUBER, Z. et al. The Effect of Recombinant Human Iduronate-2-Sulfatase (Idursulfase) on Growth in Young Patients with Mucopolysaccharidosis Type II. **PLoS ONE** (2014) 9(1): e85074.
74. VELLODI, A. et al. Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: experience of two British centres. **Arch Dis Child.** (1997) Feb;76(2):92-9.
75. ZAREBA, G. Idursulfase in Hunter syndrome treatment. **Drugs Today** (2007) 43(11):759-767.
76. MEYER, A. et al. Scoring evaluation of the natural cause of mucopolysaccharidosis type IIIA. **Pediatrics** (2007); 120(5):e1255-61.
77. RUIJTER, G.J.G. et al. Clinical and genetic spectrum of Sanfilippo type C (MPS IIIC) disease in The Netherlands. **Molecular Genetics and Metabolism** 93 (2008); 104-111.
78. VALSTAR, M.J. et al. Sanfilippo syndrome: A mini review. **J Inherit Metab Dis.** (2008);31:240-252.

79. DELANEY, K.A. et al. Methods of Neurodevelopmental Assessment in Children with Neurodegenerative Disease: Sanfilippo Syndrome. **JIMD Reports** (2013)
80. DELGADILLO, V. et al. Natural history of Sanfilippo syndrome in Spain. **Orphanet Journal of Rare Diseases** (2013) 8:189
81. GARBUZOVA-DAVIS, S. et al. Blood-brain barrier impairment in MPS III patients. **BMC Neurology** (2013) 13:174
82. MOOG, U, et al. Is Sanfilippo Type B in Your Mind When You See Adults With Mental Retardation and Behavioral Problems? **American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)** (2007) 145C:293–301
83. UCAR, S.K. et al. Clinical overview of children with mucopolysaccharidosis type III A and effect of Risperidone treatment on children and their mothers psychological status. **Brain & Development** (2009)
84. PETERS, C. et al. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. **Bone Marrow Transplant.** (2003); Feb;31(4):229-39.
85. DELGADILLO, V. et al. Genistein supplementation in patients affected by Sanfilippo disease. **J Inherit Metab Dis** (2011) 34:1039–1044
86. OBANDO, F.S.; MONTROYA, I.Z. Aspectos clínicos y manejo integral del síndrome de Morquio. **Universitas Médica** (2007) Vol. 48 N° 2
87. CHAVES, AG. et al. Síndrome de Morquio: relato de caso e revisão da literatura. (2003) vol.69, n.2, 267-71, mar./abr.
88. BOUZIDI, H. et al. Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome): clinical, biological and therapeutic aspects. **Ann Biol Clin** (2007) Jan-Feb;65(1):5-11.
89. HARMATZ, P. et al. The Morquio A Clinical Assessment Program: Baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. **J Inherit Metab Dis** (2013) 34:1183–1197
90. HENDRIKSZ, C.J et al. Burden of disease in patients with Morquio A syndrome: results from an international patient-reported outcomes survey. **Orphanet Journal of Rare Diseases** (2014) 9:32
91. ASLAM, R. et al. Subjective and Objective Assessment of Hand Function in Mucopolysaccharidosis IVA Patients. **JIMD Reports** (2012)
92. HENDRIKSZ CJ. et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. **J Inherit Metab Dis** (2014)
93. TOMATSU, S. et al. Therapies of mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome). **Expert Opin Orphan Drugs.** (2013) Oct 1;1(10):805-818.
94. AZEVEDO, A.C. et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. **Clin Genet** (2004); 66:208-213.
95. DILBER, E. et al. Permanent transfemoral pacemaker implantation in a child with Maroteaux Lamy syndrome. **Pacing Clin Electrophysiol** (2002);25:1784-5.
96. HARMATZ, P. et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). **J Pediatr.** (2004) May; 144(5):574-80.

97. MCDONALD, A. et al. Clinical utility of endurance measures for evaluation of treatment in patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). **Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine: An Interdisciplinary Approach** 3 (2010) 119–127
98. HARMATZ, P. et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis IV: a phase 3, randomized, double-blind, placebo controlled, multinacional study of recombinant human n-acetilgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or RHASB) and follow-on open label extension study. **The journal of pediatrics** (2006);148:533-39.94.
99. HARMATZ, P. et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylglactosamine 4-sulfatase. **Pediatrics** (2005) Jun; 115(6):681-9.
100. HARMATZ, P. Entering a new treatment age for mucopolysaccharidosis VI disease: a search for better markers of disease progression and response to treatment. *Jornal de Pediatria* (2008); 84 (2): 103-106.1
101. HOROVITZ, D.D.G. et al.; Enzyme replacement therapy with galsulfase in 34 children younger than five years of age with MPS VI. **Molecular Genetics and Metabolism** 109 (2013) 62–69
102. MCGILL, J.J. et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI from 8 weeks of age—a sibling control study. **Clin Genet** (2009).
103. GIUGLIANI, R.; HARMATZ, P.; WRAITH, JE. Management Guidelines for Mucopolysaccharidosis VI. **Pediatrics** (2007) Vol. 120 No. 2 August 1 pp. 405 -418
104. SCHWARTZ, I.V.D. et al. Mucopolysaccharidosis VII: clinical, biochemical and molecular investigation of a Brazilian family. **Clin Genet.** (2003) Aug;64(2):172-5.
105. LIMA, M.G. et al. Health related quality of life among the ederly a population-based study using SF-36 survey. **Cad. Saúde Pública** (2009) 25(10):2159-2167, out
106. WHO. The World Health Organization Quality Of Life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. **Soc Science Med** (1995);41(10):1403-1409.
107. MINAYO, M.C.S.; HARTZ, Z.M.A.; BUSS, P.M. Qualidade de vida e saúde: um debate necessário. **Ciência & Saúde Coletiva** (2000), v. 5, n. 1, p. 7-18
108. COHEN, J.S.; BIESECKER, B.B. Quality of life in rare genetic conditions: A systematic review of the literature. **Am J Med Genet Part A** (2010) 152A:1136–1156.
109. BAKAS, T. et al. Systematic review of health-related quality of life models. **Health and Quality of Life Outcomes** (2012) 10:134
110. GIANCHELLO, A.L. Health outcomes research in Hispaniccs/Latinos. **Journal of Medical Systems** (1996) 21(5): 235-254
111. JOHANSEN, H. et al. Health-related quality of life for children with rare diagnoses, their parents' satisfaction with life and the association between the two. **Health and Quality of Life Outcomes** (2013) 11:152
112. WEITKAMP, K. et al. Health-related quality of life of children and adolescents with mental disorders. **Health and Quality of Life Outcomes** (2013) 11:129
113. PINTO, LLC. et al. Prospective study of 11 Brazilian patients with mucopolysaccharidosis II. **Jornal de Pediatria.** (2006);82(4):273-8.
114. CARDOSO-SANTOS, A. et al. Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome): assessment of joint mobility and grip and pinch strength. **Jornal de Pediatria** (2008);84(2).
115. FERRARI, S. et al. Diagnosis and management of ophthalmological features in patients with mucopolysaccharidosis. **Br J Ophthalmol** (2011);95:613e619.

116. DUSING, S.C. et al. Gross Motor Development of Children With Hurler Syndrome After Umbilical Cord Blood Transplantation. **Physical Therapy** (2007) November-Volume 87 Number 11
117. SCATTOLIN, F.A.; DIOGO, M.J.; COLOMBO, R.C. Correlation between instruments for measuring health-related quality of life and functional independence in elderly with heart failure. **Cad Saude Publica** (2007) Nov;23(11):2705-15.
118. MANCINI, M.C.; MELLO, M.A.F. Métodos e Técnicas de Avaliação nas áreas de desempenho ocupacional. In: CAVALCANTI, Alessandra; Galvão, Cláudia. **Terapia Ocupacional: Fundamentação e Prática**. Rio de Janeiro, 2007 Ed. Guanabara Koogan.
119. RIBERTO, M. et al. Validation of the brazilian version of Functional Independence Measure. **Revista ACTA Fisiatrica** (2004).
120. DUMAS, H.M. et al. Physical performance testing in mucopolysaccharidosis I: a pilot study. *Pediatric Rehabilitation* (2004) vol. 7, no 2, 125-131.
121. DUSING, SC. et al. Gross motor abilities in children with Huerler syndrome. **Developmental Medicine & Child Neurology** (2006) 48: 927-930.
122. LEPLEGE, A.; HUNT, S. The problem of quality of life in medicine. **JAMA** (1997) 278(1):47-50.
123. WIKLUND, I. et al. The Hunter Syndrome-Functional Outcomes for Clinical Understanding Scale (HS-FOCUS) Questionnaire: evaluation of measurement properties. **Qual Life Res** (2013) 22:875–884
124. WIKLUND, I. et al. The Hunter Syndrome-Functional Outcomes for Clinical Understanding Scale (HS-FOCUS) Questionnaire: item reduction and further validation. **Quality of Life Research** (2014) April
125. FLECK, M. Problemas conceituais em qualidade de vida. In: Fleck MPdA, ed. A avaliação de qualidade de vida: guia prático para profissionais de saúde. Porto Alegre: **Artmed** (2008):19-28.
126. JENKINSON, C.; COULTER, A.; WRIGHT, L. Short form 36 (SF36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. **BMJ Clinical research** (1993) May 29;306(6890):1437-40.
127. HURST, NP. et al. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). **British journal of rheumatology**. (1997) May;36(5):551-9.
128. EAPEN, V. et al. Conceptualisation and Development of a Quality of Life Measure for Parents of Children with Autism Spectrum Disorder. **Autism Research and Treatment** (2014).
129. FLECK, M.P. et al. Application of the Portuguese version of the instrument for the assessment of quality of life of the World Health Organization (WHOQOL-100). **Revista de Saúde Pública** (1999) 33(2):198-205.
130. STREINER, D.L.; NORMAN, G.R. Health measurement scales-A practical guide to their development and use. 4th ed. (2002) **Oxford University Press**
131. DESHPANDE, P.R. et al. Patient-reported outcomes: A new era in clinical research. **Perspect Clin Res**. (2011) Oct-Dec; 2(4): 137–144.
132. FLECK, M.P. et al. Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref. **Revista de Saúde Pública**. (2000) Apr; 34(2):178-83.
133. SEID, M.; VARNI, J.W.; KURTIN, P.S. Measuring Quality of Care for Vulnerable Children: Challenges and Conceptualization of a Pediatric Outcome Measure of Quality. **American Journal of Medical Quality** (2000) 15: 182
134. CICONELLI, R.M. Medidas de avaliação de qualidade de vida. **Rev Bras Reumatol** (2003), v. 43, n. 2, p. IX-XIII, mar./abr.

135. PREBIANCHI, H.B. Medidas de qualidade de vida para crianças: aspectos conceituais e metodológicos. **Psicologia: Teoria e Prática** (2003) v. 5, n.1, p. 57-69
136. MULHERN, R.K.; HOROWITZ, M.E.; OCHS, J. Assessment of quality of life among pediatric patients with cancer: psychological assessment. **J Consult Clin Psychol** (1989) v. 1, p. 130-136
137. SCHALO, R.; BONHAM, G.; MARCHAND, C. Consumer based quality of life assessment: A path model of perceived satisfaction. **Evaluation and Program Planning** (2000) 23, 77-87.
136. CASAS-ANGUITA, J. et al. Medidas de calidad de vida relacionada con la salud. Conceptos básicos, construcción y adaptación cultural. **Med Clin (Barc)** 2001;116:798-796
137. STREINER, D.L.; NORMAN, G.R Health Measurement Scales (a practical guide to theirs development and use). 2nd ed: **Oxford University Press**; 2003.
138. GONZÁLES, J.G. Calidad de vida relacionada con la salud: conocoer e implementar en la toma de decisiones basada en pruebas en pediatría. **An Pediatr (Barc)** (2004);60(6):507-513.
139. VELARDE, J.E.; AVILA, F.C. Consideraciones metodológicas para evaluar la calidad de vida. **Salud Pública Mex** (2002);44(5):448-463.
140. PASQUALI, L. Psicometria: Teória dos testes na psicologia e na educação. 1a. ed. Petrópolis, RJ: **Editora Vozes**; 2003.
141. CHASSANY, O. et al. Patient reported outcomes: the example of health related quality of life - a european guidance document for the improved integration of health related quality of life assessment in the drug regulatory process. **Drug Information Journal** (2002);36:209-238
142. DeVELLIS, RF. Scale Development: Theory and applications, 2<sup>th</sup> ed, vol 26. (2003).
143. JUNIPER, E.F. et al. Relationship between quality of life and clinical status in asthma: a factor analysis. **Eur Respir J** (2004);23:287-291.
144. VARNI, J.W.; SEID, M.; KURTIN, P.S. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. **Med Care** (2001);39(8):800-12.

# **8. ARTIGO I**

**Submetido à revista Journal of Inherited  
Metabolic Disease**



Nicole Guarany <nicolerg.ufpel@gmail.com>

---

## Acknowledgement of Receipt

1 mensagem

---

**Journal of Inherited Metabolic Disease** <em@editorialmanager.com> 19 de março de 2015 09:46  
Responder a: Journal of Inherited Metabolic Disease <verena.peters@med.uni-heidelberg.de>  
Para: Nicole Ruas Guarany <nicolerg.ufpel@gmail.com>

Dear Mrs Guarany:

Thank you for submitting your manuscript, "Psychometric properties of a specific instrument for assessment of quality of life in patients with mucopolysaccharidosis: pilot study results", to Journal of Inherited Metabolic Disease.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the following web site:

<http://boli.edmgr.com/>

**Psychometric properties of a specific instrument for assessment of quality of life in patients with mucopolysaccharidosis: pilot study results**

**Nicole Ruas Guarany**

School Occupational Therapy-Universidade Federal de Pelotas (UFPEL)

**Neusa Sica da Rocha**

Psychiatric Service – Hospital de Clínicas de Porto Alegre-HCPA

**Carolina Fishinger Moura de Souza, Roberto Giugliani**

Medical Genetics Service - HCPA, Genetics Department - UFRGS

**Angelina Xavier Acosta**

Departamento de Pediatria- Universidade Federal da Bahia- UFBA

**Gisele Rozone de Lucca**

Hospital Joana de Gusmão, Brazil

**Heber de Souza Maia Filho**

Universidade Federal Fluminense, Brazil

**Márcia Gonçalves Ribeiro**

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brazil

**Ida V. D. Schwartz (correspondent autor)**

Medical Genetics Service - HCPA, Genetics Department - UFRGS

Rua Ramiro Barcellos, 2350. 90035-003 - Porto Alegre-RS, BRAZIL

ida.ez@terra.com.br

\* Brazilian MPS Quality of Life Research Group: Ana Paula Vanz<sup>1</sup>, Matheus Vernet Machado Bressan Wilke<sup>2</sup>, Emerson Santana Santos<sup>3</sup>, Erlane Ribeiro<sup>4</sup>, Mara Lúcia Santos<sup>5</sup>, Liane de Rosso Giuliani<sup>6</sup>, Michele Rosana Oliveira<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Post-Graduate Program in Medicine: Child and Adolescent Health – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>2</sup> School of Medicine – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>3</sup> Department of Medicine- Universidade Federal de Sergipe, Brazil

<sup>4</sup> Hospital Albert Sabin, Brazil

<sup>5</sup> Department of neuropediatrics- Hospital Pequeno Príncipe, Brazil

<sup>6</sup> Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Brazil

**Keywords:** Mucopolysaccharidosis, Quality of life, MPS-QOL, Specific questionnaire, Pilot study

## Summary

There are no specific instruments for assessment of quality of life in patients with mucopolysaccharidosis (MPS). The present study reports the results of psychometric analyses of the three versions of the Mucopolysaccharidosis Quality of Life Questionnaire (MPS-QOL): Child-CH (8–12 years, 50 items); Adolescent-ADOL (13–17 years, 60 items); and Adult-ADU ( $\geq 18$  years, 50 items), as used in the pilot stage of the study. Multicenter, cross-sectional study with a convenience sampling strategy. The sample comprised 53 patients (MPS I=8, MPS II=19, MPS III-A=1, MPS III-B=2, MPS IV-A=9, MPS VI=14; 21 with cognitive involvement; 35 male; 22 children; 16 adolescents; 15 adults). Patients or their legal guardians (by proxy; n=21, 12 children, 6 adolescents, 3 adults) completed one of the three versions of the MPS-QOL questionnaire and a generic quality of life questionnaire (CHQ-PF50 for children; WHOQOL-BREF-DIS for adolescents and adults). Item frequency analysis suggested that items be excluded from all three versions of the instrument (CH=22; ADO=24; ADU=21). Internal consistency exceeded  $\alpha=0.70$  for all three questionnaires. Convergent validity analysis suggested that the MPS-QOL ADOL and ADU instruments are similar to the WHOQOL-BREF-DIS. Discriminant validity analysis demonstrated that the MPS-QOL was able to discriminate between questionnaires completed by patients themselves and those completed by proxy. This pilot study suggests that the MPS-QOL instruments are reliable for the assessment of quality of life in patients with MPS.

**Keywords:** Mucopolysaccharidosis, Quality of life, MPS-QOL, Specific questionnaire, Pilot study

**Conflict of interest**

Nicole Ruas Guarany, Neusa Sica da Rocha, Carolina Fishinger Moura de Souza, Roberto Giugliani, Angelina Xavier Acosta, Gisele Rozone de Lucca, Heber de Souza Maia Filho, Márcia Gonçalves Ribeiro e Ida Vanessa Doederlein Schwartz declare that they have no conflict of interest.

**Informed Consent**

All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. Informed consent was obtained from all patients for being included in the study.

**Animal Rights**

This article does not contain any studies with animal subjects performed by the any of the authors.

## Introduction

The mucopolysaccharidoses (MPS) are lysosomal storage disorders with an estimated incidence of 1.9–4.5/100,000 live births (Table 1) [1]. They are severe, chronic, multisystem, highly heterogeneous diseases, and are associated with high rates of morbidity and mortality during childhood. Clinical manifestations arise after birth and develop progressively. Patients with an attenuated phenotype may experience normal survival and absence of cognitive involvement [2-5].

Some features shared by the various forms of MPS, such as coarse facial features, macroglossia, corneal opacities, hepatosplenomegaly, cardiorespiratory abnormalities, short stature, skeletal abnormalities, muscle contractures, joint stiffness, sensory abnormalities, developmental delay, and neurologic regression, can affect the quality of life (QOL) of patients and their family members [2,6,7]. MPS is incurable, but treatments are available, such as enzyme replacement therapy (ERT), which can replace the deficient enzyme and thus delay disease progression and improve systemic abnormalities [3,5,8,9,10]. However, intravenously ERT cannot cross the blood–brain barrier and does not appear to alter the natural history of neurologic manifestations. Therefore, patients with more severe disease become progressively dependent on their caregivers due to cognitive, visual, and hearing impairments, to cardiorespiratory issues that limit ability to carry out strenuous activities, and to the need for continuous monitoring of the activities of daily living [11].

Many studies have associated the presence of comorbidities in MPS with a reduction in QOL [11-17]; however, few studies conducted thus far have specifically sought to evaluate the QOL of MPS patients by means of QOL questionnaires as a primary objective [18,19]. This may suggest, for instance, that healthcare professionals mistakenly believe there is a direct association between QOL and functional capacity.

Within this context, our research group is developing a novel, specific instrument for assessment of QOL in patients with MPS, the Mucopolysaccharidosis Quality of Life Questionnaire (MPS-QOL), with specific versions for three different age ranges. The present article seeks to report the psychometric properties of the three versions of the MPS-QOL: Child (CH), Adolescent (ADOL), and Adult (ADU), which were used in the pilot stage of the study. It was intended to assess discriminant validity, presence of ambiguous or unnecessary items, adequacy of the number of items, wording, and operationalization of the three instruments [20].

## Methods

The present questionnaires were constructed on the basis of the World Health Organization concept of QOL, defined as “individuals’ perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards, and concerns” [21].

The methodology used was the same proposal and used by the WHOQOL group (World Health Organization quality of life) to build their instruments [21]. A group of Brazilian experts in MPS produced a summary of the main aspects and defined a concept of QoL for patients with MPS, which were discussed in focus groups. The focus group discussions were conducted at two centers specialized in MPS (Porto Alegre and Rio de Janeiro). The focus groups were evaluated: (1) health professionals; (2) adult patients (age > 18 years); (3) adolescent patients (aged 12 to 18 years); (4) patients children (between 8 and 12 years); (5) family members and caregivers of patients. The objectives of this stage were: a) inclusion other items in the QoL questionnaire; b) review and modify definitions of facets proposed by the experts; c) generate any additional facets considered as important to the QoL of these patients.

Ten focus groups were conducted with two of each type, in approximately six months and each group consisted of approximately 5 members, the meetings lasted between 1-2 hours, being recorded, transcribed and then summarized. During the focus groups held to read the facets of understandability analysis, the wording of the questions, the adequacy of facets and their definitions for the instrument. Suggestions of new facets or modification of existing ones were made. After completion of this step the findings were discussed and the MPS QOL instruments were rewritten to application of debriefing and the pilot study.

Prior steps in the construction of the present questionnaires (meeting with experts for identification of the main aspects and definition of a QOL concept for patients with MPS and focus groups with experts, patients, and caregivers to discuss inclusion, revision, and modification of items and inclusion of facets) will be or have been described elsewhere [22].

The pilot study is intended to assess discriminant validity, presence of ambiguous or unnecessary items, adequacy of the number of items, wording, and operationalization of the three instruments [19]. The questionnaires administered in this pilot study were the MPS-QOL CH (for individuals aged 8–12 years; 50 items), the MPS-QOL ADOL (for individuals aged 13–17; 60 items), and the MPS-QOL ADU (for individuals aged  $\geq$  18 years; 50 items). The instruments were based on a Likert-type scale of 1 to 3 (a

little, somewhat, or very; always, sometimes, or never; poor, fair, or good), which could be inverted (reverse-scored) depending on the statement of the item. In addition, a “smiley faces” rating scale was included to facilitate interpretation of the items by the research subjects (Figure 1). The three versions of the questionnaire are composed of four domains (General, Physical, Psychological, and Social). Items in the General Domain pertain to the concept of QOL; those in the Physical Domain, to physical aspects and medical attention; those in the Psychological Domain, to family, community, the provider–patient relationship, and psychological aspects; and those in the Social Domain, to leisure, sports, transport and accessibility, knowledge of the disease, and socioeconomic aspects.

### **Construction, administration, and results of debriefing**

The debriefing sample comprised eight Brazilian patients (MPS I=2; MPS II=4; MPS IV-A=1; MPS VI=1) recruited from the study coordinating center, located in Porto Alegre, state of Rio Grande do Sul (Southern Brazil, n=2) and from the collaborating center in Salvador, state of Bahia (Northeast Brazil, n=6), between the ages of 8 and 21. This stage revealed issues concerning the wording of the items (some of which were found difficult to interpret by the research subjects) and the layout of the questionnaire (the font size was too small). The instruments were corrected for the pilot stage.

### **Development and conduction of the pilot study**

The pilot study was conducted from November 2011 to July 2012, with patients recruited from several collaborating centers, after obtaining written informed consent. Centers were contacted by email, post, and through the Brazilian Society of Medical Genetics directory. Patients were included if they had any type of MPS and were aged > 8 years, regardless of the presence or absence of mental retardation and of whether they were receiving any disease-specific treatment or rehabilitation. In patients with relevant cognitive impairment, as identified by an acquiescence response test, the instruments were administered by proxy (i.e., completed by the patient’s legal guardian); otherwise, the instruments were self-reported. Demographic data and information on participants’ health were collected by the investigators by means of a questionnaire developed for this purpose.

All three versions of the MPS-QOL questionnaire were used, as well as generic QOL scales (Child Health Questionnaire-CHQ-PF50 for children aged 8–12 years; WHOQOL-BREF-DIS for participants aged > 13 years).

### Statistical analysis

Analyses were carried out in the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 16.0 for Windows. Qualitative variables were described as simple frequencies, whereas quantitative variables were expressed as medians and interquartile ranges. The main psychometric properties of the instrument (reliability, convergent validity, and discriminant validity) were tested.

For frequency analysis of ceiling and floor effects, it was decided *a priori* that items with an effect > 60% would be excluded. Furthermore, it was decided that items with more than two missing data points would be excluded from the questionnaires.

In preparation for reliability analysis, we first conducted a theoretical analysis of the items, organizing them by instrument domain; for conceptual reasons, items could not be allocated to any domain. We then conducted a reliability analysis of the internal consistency of the instruments by means of Cronbach's alpha. Values > 0.70 were deemed acceptable, and those  $\geq 0.80$  were considered excellent [23].

Convergent validity between total scores and domain scores of the MPS-QOL ADOL and MPS-QOL ADU vs. WHOQOL-BREF-DIS and MPS-QOL CH vs. CHQ PF-50 was assessed by means of Spearman's correlation coefficients. Values in the region of 0.30 were deemed satisfactory, those 0.30–0.50 as indicative of moderate correlation, and those > 0.50, as indicative of strong correlation [24]. To ascertain whether the proposed measure was affected by interference from theoretically unrelated factors (discriminant validity), we used the Mann–Whitney *U* test for the MPS-QOL questionnaires and the variables questionnaires completed by proxy and ERT treatment.

### Results

The sample consisted of 53 patients recruited from different MPS treatment centers in Brazil. The characteristics of the sample are described in Table 2.

Analysis of floor effect, ceiling effect, and missing data suggested that 22 items be excluded from the MPS-QOL CH (21 due to ceiling effect and one for missing data), 24 items be excluded from the MPS-QOL ADOL (19 for ceiling effect, 1 for floor effect, and three for missing data), and 21 items be excluded from the MPS-QOL ADU (17 for ceiling effect and four due to floor effect -supplementary material).

The excluded items (n=67) were jointly reviewed by five team members (two medical geneticist and MPS expert; one psychiatrist and QOL expert; one neurologist and QOL expert; and one occupational therapist

and MPS expert), and the decision was made to retain items more specifically related to the disease (e.g.: Do you trust the treatment you receive?) and exclude others that had not originally been marked for exclusion but were deemed excessively nonspecific (e.g.: Do you love your family? - supplementary material). Therefore, the final questionnaires to be administered during the validation stage were composed as follows: MPS-QOL CH, 33 items; MPS-QOL ADOL, 30 items; MPS-QOL ADU, 44 items. Cronbach's alpha coefficient was 0.88 for the MPS-QOL CH, 0.86 for the MPS-QOL ADOL, and 0.84 for the MPS-QOL ADU.

Regarding convergent validity, the MPS-QOL CH questionnaire did not correlate significantly with CHQ PF-50 domains. The MPS-QOL ADOL and MPS-QOL ADU questionnaires correlated strongly, positively, and significantly with several domains of the WHOQOL-BREF-DIS. The MPS-QOL ADOL questionnaire had the highest number of statistically significant correlation (Table 3).

Analysis of discriminant validity showed that, overall, the MPS-QOL instruments were able to discriminate between self-reported questionnaires and those completed by proxy (Table 4). However, no differences related to ERT treatment were observed.

## **Discussion**

All health interventions should be patient-centered. However, the patient's perception is often taken for granted by the care team. A specific term has been used increasingly to refer to this novel practice of identifying patients' perceptions of their health and of medical treatments or surgical interventions received: patient-related outcomes (PROs). PROs are conceived of as any report of a patient's state of health provided directly by the patient, without any interpretation by a physician or by any other individual involved in the patient's care [25]. The development of the MPS-QOL was based on these perspectives. The decision to construct a specific questionnaire for all forms of MPS, without stratification by type, was based on the finding that the MPSs are much more similar than they are different in terms of clinical manifestations and symptoms. The development of specific questionnaires for each type of MPS would also be hindered by statistical issues, in view of the small sample size available for each type in isolation.

Constructing a specific questionnaire for MPS patients in Brazil is an innovative and quite complex idea, not only due to the number of steps and subjects involved in the process but also because instruments usually reflect the perceptions of the evaluated population during the construction process; therefore, they

require cross-cultural adaptation and *de novo* validation for use in other populations [23]. Development of a questionnaire that reflects the Brazilian condition is a particularly challenging endeavor, as Brazil is a country of continental dimensions and major cultural differences exist among its regions. However, the results of the present study suggest that the MPS-QOL instruments appear to be effective for the assessment of QOL in Brazilian patients with MPS.

The wording and layout issues identified at the debriefing stage played an important role in making the questionnaire clearer and accessible to the entire Brazilian population, as there are massive cultural differences across the regions of Brazil and all three questionnaires were developed in the South of the country.

The sample of the present study (i.e., the pilot study) comprised a relatively small number of patients, most of whom were from the South and Southeast regions of Brazil. According to the São Paulo State Association of Mucopolysaccharidosis (*Associação Paulista de Mucopolissacaridose*, APMPS), located in the Southeast region of Brazil, at the time of the study, there were 645 living patients with MPS in the country (i.e., our sample would correspond to approximately 10% of Brazilian patients). As in the present study, MPS II and VI were the most prevalent types. Therefore, our sample appears to reflect the distribution of MPS types in Brazil.

All three versions of the MPS-QOL had items excluded due to floor effect, ceiling effect, and missing data; most were excluded due to ceiling effect. A floor or ceiling effect is detected when respondents select the lowest or highest possible scores on the scale for a given item [26]. Overall, this finding may suggest a positive personal assessment of QOL despite the clinical issues that characterize MPS, such as coarse facial features, macroglossia, corneal opacities, hepatosplenomegaly, cardiorespiratory abnormalities, short stature, skeletal abnormalities, muscle contractures, joint stiffness, sensory abnormalities, developmental delay, and neurologic regression [2].

Cronbach's alpha coefficients exceeded 0.70 for all three versions of the instrument, which demonstrates a satisfactory level of internal consistency reliability, similar to the internal consistency of the other instruments used in this study. The internal consistency of the WHOQOL-DIS during its validation study was 0.836 for the Intellectual Disabilities module and 0.858 for the Physical Disabilities module [27]. The CHQ-PF50, when validated for the Brazilian population, had a Cronbach's alpha of 0.94 (overall analysis) [28].

Regarding convergent validity, only the MPS-QOL ADOL and MPS-QOL ADU were found to exhibit moderate-to-strong, statistically significant correlations with the WHOQOL-BREF-DIS, with a greater number of correlations for the Disability module than for the BREF model, which is indicative of content similarity between the two instruments. The absence of correlations between the MPS-QOL CH instrument and the CHQ-PF50 may be related to the large number of domains in the CHQ-PF50 and to content differences between the two instruments. However, the child subgroup of the sample accounted for the largest number of questionnaires completed by proxy, which also may have influenced this result, as administration by proxy can alter the reliability of a questionnaire [29,30]. An instrument other than the CHQ-PF50 should be used in the validation stage.

Regarding discriminant validity, the MPS-QOL CH and MPS-QOL ADU were able to identify which questionnaires were completed by patients themselves and which were completed by proxy. This is an important finding, because the literature suggests that proxy administration may alter reliability and validity of QOL assessment questionnaires, as it reflects the perceptions of parents/caregivers rather than the patient's actual perception, thus interfering with assessment of actual QOL [29]. Studies have demonstrated that the proxy-report method may be unreliable, as parents often answer on the basis of their own judgment rather than that of the child [29,30]. Another validation study of a specific instrument designed to assess functional capacity in patients with MPS II demonstrated similar results regarding the use of parents as respondents [31]. For the validation stage, we will exclude from the sample patients who would require a proxy to complete the questionnaire.

We expected that the MPS-QOL instruments would be able to identify an influence of ERT, but this hypothesis was not confirmed and will be retested during the validation stage of instrument testing. The small sample size may have contributed to this finding, as well as the design of the study (we compared patients "on" and "off ERT in a transversal study, and not patients in "pre" and "post" treatment periods in a longitudinal study).

## **Conclusion**

The results of this study suggest that all three versions of the MPS-QOL are adequate, valid, and reliable in comparison with the generic QOL instruments most commonly used in the literature at present. The sample size of this study is small to make psychometric analyzes, however, because is a rare disease with

a worldwide incidence so small, it is believed that these results may provide reliable data regarding the QOL of persons with MPS.

Important issues will be addressed during the validation stage: a) a larger sample composed of patients recruited from treatment centers throughout Brazil, which may thus be more heterogeneous and take into account the cultural characteristics of each region; b) use of another QOL measure for children that covers health relationships, social participation, emotions, and school activities; c) assessment of the potential interference of the proxy-report method on QOL assessment in a larger sample; and d) discrimination of QOL between MPS patients who are on ERT and those who are not.

### **Acknowledgements**

The authors would like to thank the team of the Medical Genetics Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil, as well the MPS-Brazil Network for their support and collaboration in this study.

### **Financial Support**

This study was financially supported in part by FINEP/HCPA, Porto Alegre, Brazil and by CNPq resources through the following grants: MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT 37/2008, MCT/CNPq/67/2009 MS-SCTIE-DECIT.

## References

1. Meikle PJ. et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* (1999); 281:249-54.
2. Neufeld EF and Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet B, Valle D, et al. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases*, 8<sup>th</sup> ed, vol 3. New York (2001), pp. 3.421-3452
3. Giugliani, R. Mucopolysaccharidoses: From understanding to treatment, a century of discoveries. *Genetics and Molecular Biology*, 35, 4 (suppl), 924-931 (2012)
4. McDonald A. et al. Clinical utility of endurance measures for evaluation of treatment in patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine: An Interdisciplinary Approach* 3 (2010) 119–127
5. Dornelles AD, et al.; Enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis Type I among patients followed within the MPS Brazil Network. *Genetics and Molecular Biology* (2014), 37, 1, 23-29
6. Ferrari S. et al. Diagnosis and management of ophthalmological features in patients with mucopolysaccharidosis. *Br J Ophthalmol* (2011) 95:613e619.
7. Hendriksz C. et al. Burden of disease in patients with Morquio A syndrome: results from an international patient-reported outcomes survey. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2014) 9:32
8. Giugliani R. et al. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux–Lamy syndrome)—10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI survey study. *Am J Med Genet Part A* (2014) 9999:1–12
9. Giugliani R et al. Terapia de Reposição Enzimática para as Mucopolissacaridoses I, II e VI: Recomendações de um grupo de especialistas brasileiros. *Rev Assoc Med Bras* (2010); 56(3): 257-77
10. Beck M, Muenzer J, Scarpa M. Evaluation of disease severity in mucopolysaccharidoses. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine: An Interdisciplinary Approach* 3 (2010) 39-46
11. Hendriksz CJ. et al. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. *J Inherit Metab Dis* (2013) 36:309–322
12. Muñoz-Rojas MV. et al. Clinical manifestations and treatment of mucopolysaccharidosis type I patients in Latin America as compared with the rest of the world. *J Inherit Metab Dis* (2011) 34:1029–1037
13. Meikle PJ. et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Molecular Genetics and Metabolism* 88 (2006) 307–314
14. Wraith JE. et al. Enzyme Replacement Therapy for Mucopolysaccharidosis I: a Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multinational Study of Recombinant Human  $\alpha$ -L-Iduronidase (Laronidase). *Journal of Pediatrics* (2004); 104(5): 581-8.
15. D’Aco K. et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr* (2012) 171:911–919
16. Delgadillo V. et al. Genistein supplementation in patients affected by Sanfilippo disease. *J Inherit Metab Dis* (2011) 34:1039–1044
17. Kwon JY. et al. High prevalence of carpal tunnel syndrome in children with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Am J Med Genet Part A* (2011) 155:1329–1335.
18. Raluy-Callado M. et al. The impact of Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II) on health-related quality of life. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2013) 8:101

19. Needham M. et al. Health-Related Quality of Life in Patients with MPS II. *Journal of Genetic Counseling* (2014).
20. Pasquali L. Princípios de elaboração de escalas psicológicas. *Rev Psiq Clín.* (1998); 25(5):206-13.
21. The WHOQOL Group. WHOQOL: development and psychometric properties. *Soc Sci Med.* (1998) Vol. 46, No. 12, pp. 1569±1585
22. Oliveira, Michele Rosana. Construção de um instrumento de avaliação de qualidade de vida (QV) para as mucopolissacaridoses (MPS): descrição da etapa de grupos focais. (Master's Degree in Psychiatry) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul School of Medicine, Porto Alegre, 2014.
23. DeVellis RF. *Scale Development: Theory and applications*, 2<sup>th</sup> ed, vol 26. (2003).
24. Rueda FJM, Castro NR. Evidences of convergent validity and of Validity by Comparison of Related Constructs for the intelligence test. *Psicologia em Pesquisa- UFJF* 6(02); 101-110; Jul–Dec (2012)
25. Deshpande PR. et al. Patient-reported outcomes: A new era in clinical research. *Perspect Clin Res.* (2011) Oct-Dec; 2(4): 137-144.
26. Terwee, CB. et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol.* 2007; 60(1):34-42
27. Power MJ, Green AM. The WHOQOL-Dis Group. Development of the WHOQOL disabilities module. *Qual Life Res* (2010) 19:571–584
28. Machado CSM. et al. The Brazilian version of the CHAQ and CHQ. *Clin Exp Rheumatol* (2001); 19 (Suppl. 23): S25-S29
29. Pickard AS, Knigh S. Proxy evaluation of health-related quality of life: a conceptual framework for understanding multiple proxy perspective. *Med Care* (2005);43:493-99
30. Meeske K. et al. Parent Proxy–Reported Health-Related Quality of Life and Fatigue in Pediatric Patients Diagnosed with Brain Tumors and Acute Lymphoblastic Leukemia. *The American Cancer Society* November 1, (2004) / Volume 101 / Number 9
31. Wiklund I. et al. The Hunter Syndrome-Functional Outcomes for Clinical Understanding Scale (HS-FOCUS) Questionnaire: item reduction and further validation. *Quality of Life Research* (2014), April.

## Tables

**Table 1. Classification and clinical characteristics of the mucopolysaccharidoses.**

<b>Disease</b>	<b>Eponym</b>	<b>Deficient Enzyme</b>	<b>Symptom Severity</b>	<b>Incidence**</b>	<b>FDA/EMA-Approved ERT</b>
<b>MPS I</b>	Scheie	$\alpha$ -L-iduronidase	Attenuated	1:100,000	Yes
	Hurler-Scheie		Intermediate		
	Hurler		Severe		
<b>MPS II</b>	Hunter	Iduronate-2-sulfatase	Attenuated	1:162,000	Yes
			Severe		
<b>MPS III-A</b>	Sanfilippo A	Heparan N-sulfatase	Attenuated Severe	1:128,000	No
<b>MPS III-B</b>	Sanfilippo B	$\alpha$ -N-acetylglucosaminidase	Attenuated Severe	1:135,000	No
<b>MPS III-C</b>	Sanfilippo C	Acetyl-Coa: $\alpha$ -glucosaminide N-acetyltransferase	Attenuated Severe	1:1,407,000	No
<b>MPS III-D</b>	Sanfilippo D	N-acetylglucosamine-6-sulfatase	Attenuated Severe	1:1,056,000	No
<b>MPS IV-A</b>	Morquio A	N-acetylgalactosamine-6-sulfatase	Attenuated Severe	1:201,000	Yes*
<b>MPS IV-B</b>	Morquio B	B-galactosidase	Attenuated Severe	1:715,000	No
<b>MPS VI</b>	Maroteaux-Lamy	Arylsulfatase B	Attenuated	1:248,000	Yes
<b>MPS VII</b>	Sly	B-glucuronidase	Attenuated Severe	1:2,111,000	No
<b>MPS IX</b>	Natowicz	Hyaluronidase	Mild	1 case	No

\*At the time of the study, ERT for MPS IV-A was still investigational and undergoing clinical trials. \*\* Meikle et al. 1999a

**Table 2. Demographic profile of pilot study participants.**

	Children (n=22)	Adolescents (n=16)	Adults (n=15)
	8-12 years	13-17 years	> 18 years
Sex (F/M)	6/16	5/11	7/8
Age, median (IQR)	9.6 years (8–11 years)	14.4 years (13–15.25 years)	26.5 years (19.50–33.50 years)
MPS type	MPS I = 3 MPS II = 8 MPS III-B = 2 MPS VI = 9	MPS I = 2 MPS II = 5 MPS III-A = 1 MPS IV-A = 4 MPS VI = 4	MPS I = 3 MPS II = 6 MPS IV-A = 5 MPS VI = 1
On ERT	16	9	10
Instrument completed by proxy*	12 (54%)	6 (37%)	3 (5%)

\*The instrument was completed by proxy when acquiescence response testing suggested that the patient lacked the intellectual capacity required to complete the questionnaire.

**Table 3. Convergent validity: MPS-QOL ADOL vs. WHOQOL-BREF-DIS and MPS-QOL ADU vs. WHOQOL-BREF-DIS**

	General Domain MPS-QOL	Physical Domain MPS-QOL	Psychological Domain MPS-QOL	Social Domain MPS-QOL
<b>MPS QOL ADOL</b>				
<b>WHOQOL-BREF Module</b>				
General	r=0.291	r=0.416	r=0.856**	r=0.311
Physical	r=0.362	r=0.701	r=0.687**	r=0.398
Psychological	r=0.428	r=0.452	r=0.776**	r=0.14
Social Relationships	r=0.450	r=0.463	r=0.675**	r=0.249
Environment	r=0.644**	r=0.494	r=0.488	r=0.282
<b>WHOQOL-DIS Module</b>				
General	r=0.403	r=0.772**	r=0.816**	r=0.253
Physical	r=-0.319	r=0.375	r=0.082	r=-0.028
Psychological	r=0.146	r=0.727**	r=0.661**	r=0.26
Social Relationships	r=0.640**	r=0.644**	r=0.680**	r=0.168
<b>MPS QOL ADU</b>				
<b>WHOQOL-BREF Module</b>				
General	r=-0.349	r=-0.121	r=-0.242	r=-0.349
Physical	r=-0.537*	r=0.069	r=-0.219	r=-0.537*
Psychological	r=-0.691**	r=-0.101	r=-0.515*	r=-0.691**
Social Relationships	r=-0.29	r=-0.096	r=-0.659**	r=-0.29
Environment	r=-0.159	r=0.001	r=-0.255	r=-0.159
<b>WHOQOL-DIS Module</b>				
General	r=-0.388	r=-0.009	r=-0.495	r=-0.156
Physical	r=-0.530*	r=0.423	r=-0.061	r=-0.029
Psychological	r=-0.204	r=-0.152	r=-0.355	r=-0.056
Social Relationships	r=-0.511	r=0.072	r=-0.595*	r=-0.318

AD: Adolescent ADU: Adult \*Correlation coefficient significant at  $p>0.05$

\*\* Correlation coefficient significant at

$p>0.001$

**Table 4. Discriminant validity: MPS-QOL CH, MPS-QOL ADOL, and MPS-QOL ADU**

	Proxy			Treatment		
	Yes	No	p	Yes	No	p
<b>MPS-QOL CH (n=22)</b>	n=12	n=10		n=16	n=6	
General Domain	9.17	14.30	0.069	11.72	8.70	0.354
Physical Domain	8.42	15.20	0.014*	12.34	6.70	0.075
Psychological Domain	8.75	14.80	0.021*	10.97	11.10	0.968
Social Domain	8.63	14.95	0.030*	12.03	7.70	0.179
<b>MPS-QOL ADOL (n=16)</b>	n=6	n=10		n=9	n=4	
General Domain	10.92	7.05	0.118	7.22	6.50	0.825
Physical Domain	10.83	7.10	0.147	6.78	7.50	0.825
Psychological Domain	9.75	7.75	0.428	6.28	8.63	0.330
Social Domain	9.58	7.85	0.492	6.78	7.50	0.825
<b>MPS-QOL ADU (n=15)</b>	n=3	n=12		n=10	n=5	
General Domain	3.33	8.75	0.048*	7.55	8.90	0.594
Physical Domain	5.83	8.54	0.365	8.15	7.70	0.859
Psychological Domain	5.00	8.75	0.734	6.90	10.20	0.206
Social Domain	7.17	8.21	0.233	7.40	9.20	0.513

\*\* Correlation coefficient significant at  $p < 0.05$

## FIGURES

	ruim	mais ou menos	boa
1.Você acha que a qualidade de sua vida é...			
	1	2	3

Figure 1. Likert-type scale used in the MPS-QOL CH, ADOL, and ADU instruments

**SUPPLEMENTARY MATERIAL**

**Table 1. MPS-QOL: items excluded due to floor effect, ceiling effect, and missing data.**

<b>Reason</b>	<b>MPS-QOL CH</b>	<b>MPS-QOL ADOL</b>	<b>MPS-QOL ADU</b>
<b>Ceiling effect</b>	Do you sleep well? How do you sleep? Do you sleep... Do you trust the treatment you receive? Are you satisfied with the treatment you receive? Do you love your family? Are you well treated by your family? Do you think you need your family to lead your life? Do you get along well with your classmates? Do you get along with the professionals who take care of your health? Do you feel accepted by people? Are you satisfied with your appearance? Do you feel happy? Do your parents do things for you? Are you satisfied with your life? Do you think your life has meaning? Do you think your religion helps you deal with your problems? Do you think you get the affection you need? Do you think you have enough friends?	Do you think your health is... Do you think your life is... Are you satisfied with your ability to feed yourself?*\br/>           Do you trust the treatment you receive?*\br/>           Are you satisfied with the health treatment you receive? Do you have access to the health treatments you need? Are you satisfied with the relationship you have with your family? Do you think you need your family to lead your life? Do you get along well with your teachers? Do you feel part of the community where you live? Do you get along with the professionals who take care of your health? Do you feel that people reject you because of your health condition? Do you feel happy?*\br/>           Do you think your life has meaning? Do you think faith helps you deal with your problems? Are you treated well when you feel sick? Do you have access to the means of transportation you need? How important is it to you to have knowledge of your condition? Have you received guidance about your condition?	Are you satisfied with your ability to dress yourself?*\br/>           Are you satisfied with your ability to feed yourself?*\br/>           Are you satisfied with your ability to put on your own shoes?*\br/>           How important is family in your life? Are you able to keep up with your family's activities? Are you satisfied with your school life? Do you find it hard to keep up with your studies? Do you feel part of the community where you live? Do you get along with the professionals who take care of your health? Do you have enough independence to do what you want?*\br/>           Do you have enough freedom to do what you want? Do you think you will live long enough to do what you want? Do you think faith helps you deal with your problems? Do you have hope in life? Does thinking about death disrupt your life?*\br/>           Would health insurance be necessary to complete your treatment? Are you satisfied with the resources at your disposal to get you to work?*\br/>           What degree of knowledge do you have about the inheritance of your disease?*\br/>           Are you satisfied with the health treatment you receive?
<b>Floor effect</b>	Do you feel cheerful?*	Do you think you will live long enough to do what you want?	Are you satisfied with the health treatment you receive?

			<p>Do you have access to the health treatments you need?</p> <p>Do you think your disease interferes with your studies?</p> <p>Does your condition interfere with the performance of your work?</p>
<b>Missing data</b>		<p>Are you satisfied with your love life?</p> <p>Are you satisfied with your sexual life?</p> <p>Are you satisfied with your financial situation?</p> <p>Are you satisfied with your savings (\$\$)?</p>	

\* Items that were retained because they were regarded by the team as important for assessment of quality of life in MPS patients

# **9. ARTIGO II**

**(em elaboração)**

**Mucopolissacaridose Quality of Life- MPS QOL: uma nova medida de avaliação de qualidade de vida**

**Nicole Ruas Guarany**

School Occupational Therapy-Universidade Federal de Pelotas (UFPEL)  
Avenida Duque de Caxias, 250 (CEP)  
Pelotas-RS-Brazil

**Carolina Fishinger Moura de Souza, Roberto Giugliani, Ida Vanessa Doederlein Schwartz**

Medical Genetics Service - HCPA, Genetics Department - UFRGS  
Rua Ramiro Barcellos, 2350  
90035-003 - Porto Alegre-RS, BRAZIL

**Angelina Xavier Acosta**

Departamento de Pediatria- Universidade Federal da Bahia- UFBA

**Dafne Horovitz**

Centro de Genética Médica- Instituto Fernandes Figueira, FIOCRUZ, Rio de Janeiro

**Erlane Ribeiro**

Hospital Albert Sabin- Fortaleza-Ceará

**Mara Lucia**

**Jordão Corrêa Neto**

Hospital do Servidor Público- São Paulo

**Ana Carolina Paula**

**Márcia Gonçalves Ribeiro**

Departamento de Pediatria- Universidade Federal do Rio de Janeiro-UFRJ

**Têmis Felix**

Medical Genetics Service - HCPA, Genetics Department - UFRGS  
Rua Ramiro Barcellos, 2350  
90035-003 - Porto Alegre-RS, BRAZIL

**Heber de Souza Maia Filho**

Genetics Department-Universidade Federal do Rio de Janeiro-UFRJ

**Neusa Sica da Rocha**

Psychiatric Service – Hospital de Clínicas de Porto Alegre-HCPA

\* Brazilian MPS Quality of Life Research Group: Nicole Ruas Guarany, Carolina Fishinger Moura de Souza, Roberto Giugliani, Ida Vanessa Doederlein Schwartz, Angelina Xavier Acosta, Dafne Horovitz, Erlane Ribeiro, Mara Lucia, Jordão Corrêa Neto, Ana Carolina Paula, Márcia Gonçalves Ribeiro, Heber Maia, Neusa Sica da Rocha, Ana Paula Vanz, Matheus Wilke, Carlos Steiner, Charles Marques Lourenço, Emerson Santana Santos, Eugênia Ribeiro Valadares, Gisele Rosone de Lucca, Isabel Neves de Souza, Isaias Paiva, Chong Ae Kim, José Franco, José Simeonato, Liane de Rosso Giuliani, Louise Lapagesse Camargo Pinto, Maria Celso, Anneliese Barth e Ana Carolina Esposito.

**Autor correspondente:**

Ida Vanessa. D. Schwartz

Medical Genetics Service - HCPA, Genetics Department - UFRGS

Rua Ramiro Barcellos, 2350

90035-003 - Porto Alegre-RS, BRAZIL

ida.ez@terra.com.br

**Palavras-chave:** Mucopolissacaridose, Qualidade de vida

**Número de palavras no texto: 3.679**

## Abstract

As Mucopolissacaridoses (MPS) apresentam diferentes manifestações clínicas que provocam impacto na qualidade de vida (QV) dos pacientes. O objetivo deste estudo é apresentar as propriedades psicométricas do MPS-QOL para suas três versões: MPS QOL-CR (age: 8-12 years), MPS QOL-ADOL (age: 23-17 years), and MPS QOL-ADU (age: >18 anos). A amostra incluiu 110 pacientes brasileiros com diferentes tipos de MPS (MPS I=16, MPS II=27, MPS III-A=1, MPS III-B=1, MPS IV-A=27, MPS VI=34; Crianças= 42, Adolescentes= 33, Adultos=35); de várias regiões do país; idade > ou=8 years; sem comprometimento cognitivo severo de acordo com o teste de Aquiescência; recebendo ou não terapia de reposição enzimática; e 72 pacientes com outras doenças genéticas (Fenilcetonúria=27; Doença de Gaucher=13; Osteogênese Imperfeita=32). Para os dois grupos de pacientes (MPS e controles), as três versões do MPS QOL foram aplicadas, além de instrumentos genéricos (WHOQOL-BREF-DIS para os adultos e PedsQOL para crianças e adolescentes). Uma entrevista sobre dados clínicos e demográficos também foi aplicada. A análise psicométrica foi realizada através da análise de frequência dos dados, confiabilidade interna, validade convergente e validade discriminante. A análise de frequência das questões indicaram a exclusão de questões genéricas (MPS QOL CR=03, MPS QOL-ADOL=03 e MPS QOL ADU=06). O Alpha de Cronbach foi maior que 0.70 para MPS QOL- CR e MPS QOL-ADU. A validade convergente indicou a existência de correlação entre os questionários MPS-QOL e os instrumentos genéricos de QV. A validade discriminante demonstrou que os instrumentos MPS QOL conseguiram discriminar diferenças entre os tipos de MPS (Domínio Psicológico do MPS QOL-CR;  $p=0,035$ ), grupo de pacientes (MPS x controles) para os Domínios Físico do MPS QOL-CR ( $p=0,004$ ), MPS QOL-ADOL ( $p=0,001$ ) e MPS QOL-ADU ( $p=0,001$ ) e Domínio Social para MPS QOL-ADU ( $p=0,007$ ) e tipo de tratamento (TRE ou não) para o Domínio Psicológico do MPS QOL-CR ( $p=0,027$ ) e MPS QOL-ADU ( $p=0,038$ ). Os resultados da validação sugerem que os instrumentos MPS QOL são confiáveis para avaliar a QV de pacientes brasileiros com MPS.

**Conflitos de interesse**

Nicole Ruas Guarany, Carolina Fishinger Moura de Souza, Roberto Giugliani, Ida Vanessa Doederlein Schwartz, Angelina Xavier Acosta, Dafne Horovitz, Erlane Ribeiro, Mara Lucia, Jordão Corrêa Neto, Ana Carolina Paula, Márcia Gonçalves Ribeiro, Heber Maia, Neusa Sica da Rocha, Ana Paula Vanz, Matheus Wilke, Carlos Steiner, Charles Marques Lourenço, Emerson Santana Santos, Eugênia Ribeiro Valadares, Gisele Rosone de Lucca, Isabel Neves de Souza, Isaias Paiva, Chong Ae Kim, José Franco, José Simeonato, Liane de Rosso Giuliani, Louise Lapagesse Camargo Pinto, Maria Celso, Anneliese Barth e Ana Carolina Esposito declare that they have no conflict of interest.

**Informed Consent**

All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. Informed consent was obtained from all patients for being included in the study.

**Animal Rights**

This article does not contain any studies with animal subjects performed by the any of the authors.

## Introdução

As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças genéticas raras com incidência estimada em 1,9 a 4,5/100.000 recém-nascidos vivos. Até o momento sete tipos de MPS foram identificadas pela ciência, todas são consideradas doenças graves e multissistêmicas (Tabela 1) (Meikle, 1999a). Sintomas como face infiltrada, macroglossia, opacificação de córnea, hepatoesplenomegalia, alterações cardíacas e respiratórias, baixa estatura, alterações esqueléticas, contraturas musculares, rigidez articular, alterações sensoriais, atraso de desenvolvimento e regressão neurológica, geralmente são observados precocemente, mas o diagnóstico é realizado, na maioria dos casos, tardiamente (Beck, 2010; Ferrari et al., 2012; Giugliani, 2012; Harmatz et al., 2013;; Hendrickz et al., 2013). As MPS não possuem cura, mas existem tratamentos que auxiliam a retardar a progressão da doença repondo a enzima deficiente, melhorando anormalidades sistêmicas e a qualidade de vida (QV) dos pacientes, dentre os quais a Terapia de Reposição Enzimática (TRE) é o mais comum. No entanto, este tratamento está disponível apenas para MPS I, II, IV-A e VI (Neufeld; Muenzer, 2001; Dornelles et al., 2014; Lampe et al., 2014; Politei et al., 2014; Giugliani et al., 2014; Lyseng-Williamson, 2014; Hendriksz et al., 2014).

A avaliação de QV surge da necessidade de se avaliar outros aspectos da vida dos pacientes que não a mera identificação de sintomas (Leplege, 1997; Fleck, 2008; Raluy-Calado et al, 2013). Um estudo sobre a experiência de pessoas com MPS em realizar TRE indica que os indivíduos afetados estão preocupados com a tentativa de levar uma vida normal, com a gestão de sua identidade, expectativas futuras e as relações sociais (Lawes, 2007). Outro estudo que avaliou a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de pessoas com MPS II indicou que esta estava afetada em relação à função física, realização das atividades de vida diária e em aspectos psicológicos (Raluy-Calado et al, 2013)

A grande variedade de manifestações clínicas das MPS tem diferentes impactos na QV. Estudos de caracterização clínica de pacientes brasileiros com diversos tipos de MPS, confirmam a grande morbidade associada a estas doenças (Schwartz et al., 2003; Azevedo et al., 2004; Pinto et al., 2006; Schwartz et al., 2007; Vieira et al., 2008; Cohen, 2010; Matos et al; 2013; Raluy-Callado et al., 2013; Dornelles et al., 2014).

O nosso grupo, desde 2009, está envolvido na confecção de um questionário específico para avaliação da qualidade de vida de pacientes com MPS, o questionário MPS QOL. O MPS QOL baseia-se no conceito da Organização Mundial de Saúde (OMS) que define a QV como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto cultural e no sistema de valores em que ele vive e em relação a seus objetivos, expectativas, preocupações e desejos” (The Whoqol Group, 1998). A sua elaboração ocorreu em etapas (grupos focais, pré-piloto e piloto), as quais já foram descritas em outros artigos deste mesmo grupo que estão em processo de publicação (Oliveira, 2013; Maia et al, 2015-em submissão; Protas et al, 2015-em submissão; Gauarny et al, 2015-em submissão). A opção pelo desenvolvimento de um questionário específico para as MPS em geral, e não para um tipo específico, justifica-se pelo número relativamente pequeno de indivíduos afetados (e, portanto, de um tamanho amostral reduzido quando comparado a outros estudos do gênero), e pelo fato de todos os tipos de MPS apresentarem semelhanças na sua

apresentação clínica. Este estudo tem como objetivo principal apresentar as propriedades psicométricas da etapa de validação do MPS QOL.

### **Metodologia**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG-HCPA) e seguiu todas as normas de pesquisa clínica, inclusive aquelas relativas à aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido.

O MPS QoL foi construído a partir de uma escala likert com pontuações entre 1 e 3 (pouco, mais ou menos e muito; sempre, às vezes e nunca; ruim, mais ou menos e boa), podendo apresentar-se invertidas conforme o enunciado da questão. Além disso, inclui expressões faciais que indicam também as pontuações, facilitando a interpretação dos itens (Figura 1).

As três versões do questionário são compostas por 4 domínios diferentes: geral, físico, psicológico e social. O MPS-QOL foi concebido para ser um instrumento auto-avaliativo e auto-explicativo, podendo ser aplicado no formato de aplicação assistida ou de aplicação administrada (quando o respondente não possui condições de ler o questionário, o questionário é lido pelo entrevistador).

Para a etapa de validação foram utilizados como controles pacientes com as seguintes doenças genéticas tratáveis: Osteogênese Imperfeita (OI), Doença de Gaucher (DG) e Fenilcetonúria. A OI é uma doença genética, geralmente autossômica dominante, em que as principais características clínicas são o aumento da fragilidade óssea, fraturas patológicas, hipermobilidade articular, baixa estatura, hipotonia muscular, escoliose esclera azul, dentinogênese imperfeita e perda auditiva, sua variabilidade clínica é ampla, desde a letalidade perinatal e deformidades graves até formas leves da doença. Embora não exista tratamento curativo, existem várias ferramentas terapêuticas capazes de melhorar o curso da doença, maximizando a função, diminuindo a incapacidade e melhorando a QV do paciente (Fano et al. 2010; Hoyer-Kuhn et al. 2014; Harrington et al. 2014). Muitas vezes estes indivíduos dependem de tecnologias assistivas como uma cadeira de rodas para sua locomoção. Devido ao nível reduzido de atividades motoras e períodos recorrentes de imobilização após fraturas, a maioria das crianças com OI apresentam desenvolvimento motor atrasado. (Hoyer-Kuhn et al. 2014).

A DG é uma doença de herança autossômica recessiva causada pela atividade deficiente da beta-glicosidase ácida. Clinicamente, apresenta uma grande variedade de sinais e sintomas e é classificada como não-neuronopática (Tipo 1) ou neuronopáticas (Tipos 2 e 3). A DG tipo 1 (mais comum), geralmente se manifesta com esplenomegalia, hepatomegalia, anemia, trombocitopenia, doença óssea e atraso no crescimento. O Tipo 2 é caracterizada por degeneração precoce e rápida do tronco cerebral não respondendo ao tratamento e a morte ocorre dentro dos primeiros dois anos de vida. Já o Tipo 3 apresentam doença neurológica de evolução lenta com convulsões, alterações dos movimentos oculares e envolvimento sistêmico ameno, com sobrevida média até a terceira década de vida. O tratamento específico da GD é baseado na TRE (Souza et al. 2014; Oliveira et al. 2012). A fenilcetonúria é um

distúrbio autossômico recessivo causada por mutações do gene que codifica a enzima fenilalanina hidroxilase, levando a um acúmulo de fenilalanina (Phe) no sangue e no cérebro que, gradualmente, prejudica o desenvolvimento cognitivo. Uma intervenção alimentar precoce baseada numa dieta restrita em Phe com suplementação de aminoácidos é capaz de manter baixos os níveis sanguíneos de Phe, evitando atraso mental ou anormalidades neurológicas já descritas em pacientes não tratados. Esta dieta deve ser mantida ao longo da vida e isso requer um grande esforço, do paciente e da família visto que os pacientes devem passar por controles bioquímicos frequentes, avaliações nutricionais e ajustes de dieta que representam fatores de estresse para ambos (Cazzorla, et al. 2014; Liemburg et al, 2014). A OI e a DG são tratadas principalmente com medicamentos endovenosos, de maneira similar à TRE para as MPS, enquanto o tratamento da Fenilcetonúria envolve o manejo dietético. A OI e a DG podem comprometer o sistema esquelético e causar manifestações clínicas estigmatizantes (principalmente no caso da OI), de forma semelhante ao que acontece nas MPS (Fano et al. 2010; Hoyer-Kuhn et al. 2014; Harrington et al. 2014; Souza et al. 2014; Oliveira et al. 2012). Por outro lado, os pacientes com Fenilcetonúria, especialmente os casos com diagnóstico tardio, podem apresentar comprometimento neurológico. Assim sendo, o grupo controle abrangeu várias das características semelhantes apresentadas por pacientes com MPS: a cronicidade e os aspectos psicológicos das doenças genéticas; o estigma físico; as manifestações esqueléticas; e as manifestações neurológicas.

A amostra foi caracterizada por ser de conveniência para os dois grupos (MPS e controle). Os pacientes com MPS foram recrutados pelos centros pertencentes à Rede MPS Brasil ([www.ufrgs.br/redempsbrasil](http://www.ufrgs.br/redempsbrasil)), enquanto o grupo controle foi proveniente apenas do Centro de Porto Alegre (Serviço de Genética Médica do HCPA). Os entrevistadores pertenciam aos centros locais e foram previamente treinados pela equipe do centro coordenador do estudo.

Os critérios de inclusão foram ter idade igual ou superior a 8 anos; apresentar diagnóstico bioquímico e/ou genético de qualquer tipo de MPS; não apresentar comprometimento cognitivo; e estar recebendo ou não TRE (ou qualquer outra forma de tratamento). Para os controles os critérios foram os mesmos, exceto o tipo de doença.

Os pacientes com MPS foram divididos em três grupos conforme a idade indicada para responder aos questionários MPS QOL (8-12 anos; 13-17 anos; e  $\geq 18$  anos). Dados demográficos, além dos relacionados à saúde dos indivíduos participantes, foram coletados pelos investigadores por meio de entrevista e/ou revisão de prontuário para os pacientes com MPS; em relação aos controles foram coletados dados referentes à idade, sexo, tipo da doença e realização ou não de tratamento medicamento específico.

Os pacientes e controles responderam uma das 3 versões do MPS-QOL e questionários genéricos para avaliação de QV conforme a faixa etária: Pediatric Quality of Life Inventory<sup>TM</sup> (PedsQL<sup>TM</sup> 4.0) para crianças entre 8 e 12 anos e para adolescentes (> 12 anos) e WHOQOL-BREF-DIS para incapacidade intelectual para maiores de 18 anos. O Teste de Aquiescência foi aplicado primeiramente para

identificação de alterações cognitivas que limitassem a resposta dos instrumentos, caso fosse detectado alguma dificuldade o paciente não seria incluído no estudo (Seid, 2000; Power, 2010).

A aplicação dos questionários compreendeu o período de novembro de 2011 a janeiro de 2013, em uma única visita com duração de aproximadamente 40 minutos.

### **Análise estatística**

As variáveis qualitativas foram descritas na forma de frequência simples e as quantitativas na forma de média e desvio padrão. Foram testadas as principais propriedades psicométricas do instrumento (confiabilidade, validade convergente e validade discriminante).

Para análise de frequência de efeito teto e chão, decidiu-se que questões com efeito superior a 70% seriam excluídas. Este estudo não conta com análise de dados perdidos, pois foi realizada a mediana das pontuações de cada questão incluindo este valor nas questões não respondidas, evitando perda no número amostral. A análise de consistência interna dos questionários foi realizada através da medida de Alfa de Cronbach considerados valores acima de 0,70 como aceitáveis e a partir de 0,80 ou mais como excelentes (DeVilles, 2003).

A análise de validade convergente foi realizada através do Teste de Correlação de Spearman entre os escores totais e de cada domínio dos instrumentos MPS QOL e seus pares (PedsQol<sup>TM</sup> 4.0- crianças e adolescentes- e WHOQOL-BREF-DIS- adultos), em função da distribuição anormal da amostra. Foi considerado valores de correlação próximos de 0,30 como satisfatórios, entre 0,30 e 0,50 de moderada magnitude, acima de 0,50 de forte magnitude (Rueda e Castro, 2012). A validade discriminante foi avaliada segundo o Teste de Mann Whitney para os questionários MPS QOL entre sexo, grupo de paciente, tipo de MPS, tratamento por TRE e centro de origem do paciente.

As pontuações do MPS QOL foram geradas por meio de um sistema próprio do instrumento para cada domínio como média e desvio padrão. Os valores brutos são convertidos para 100 contabilizando as pontuações dentro de cada domínio, escores mais próximo a 100 pontos indicam melhor QV e escores mais próximo de 0 pontos representam menor QV, escores em torno de 50 pontos indicam QV mediana.

### **Resultados**

O estudo foi composto incluiu 110 pacientes com MPS (Tabela 2), sendo o maior número de pacientes com MPS VI (n=39) e MPS IV-A (n=28), do sexo masculino (n=70) e proveniente da região sudeste (n=46) e sul (n=32) do Brasil.

A amostra de controles incluiu 72 pacientes, sendo 13 com DG, 27 com Fenilcetonúria e 32 com OI. Em relação aos controles com DG, a amostra foi composta por 03 adolescentes, sendo 1 do sexo feminino e 2 sexo masculino com idade média de 16 anos e 10 adultos, sendo 4 do sexo feminino e 6 sexo masculino com idade média de 27 anos; para os controles com Fenilcetonúria, 10 eram crianças (2 do sexo feminino

e 8 sexo masculino com idade média de 11 anos), 8 adolescentes (4 do sexo feminino e 4 sexo masculino com idade média de 14 anos) e 09 adultos (3 do sexo feminino e 6 sexo masculino com idade média de 27 anos); e em relação a amostra de OI Osteogênese Imperfeita, 13 eram crianças (6 do sexo feminino e 7 masculino e média de idade de 9,5 anos) 11 adolescentes (3 do sexo masculino e 8 feminino e média de idade de 15 anos) e 8 adultos (todos do sexo feminino e média de idade de 26 anos).

A análise de efeito teto e chão indicou a exclusão de questões generalistas, todas por efeito teto (Tabela 3). Foram excluídas 03 questões do MPS QOL CR, 03 questões do MPS-QOL ADOL e 06 questões do MPS-QOL ADU, e os questionários finais ficaram compostos com 30, 27 e 38 questões, respectivamente.

O coeficiente alfa de Cronbach foi de 0,81 para o MPS-QOL CR, 0,72 para o MPS-QOL ADU e 0,63 para o MPS-QOL ADOL.

A análise da validade convergente entre o MPS QOL e os instrumentos genéricos de avaliação de QV indicou maior número de correlações estatisticamente significativas para os questionários aplicados para pacientes com MPS (para todas as faixas etárias da amostra) do que para os aplicados aos controles, isto é, os resultados sugerem que os questionários MPS QOL e os instrumentos genéricos de avaliação de QV avaliam os mesmos constructos e estão relacionados e portanto, apresentam conceitualizações adequadas sobre estes construtos. As Tabelas 4, 5 e 6 apresentam as correlações entre MPS QOL e os instrumentos genéricos de avaliação de QV para os dois grupos estudados.

Em relação à validade discriminante os resultados demonstraram que os instrumentos MPS-QOL, através de seus domínios, conseguiram discriminar diferenças estatisticamente significativas entre os grupo de pacientes (controle ou não), tipos de MPS e tratamento por TRE, contudo este resultado não foi igual para todos os domínios do instrumento. O instrumento não discriminou diferenças entre sexo ou região do Brasil de origem (Tabela 7).

## **Discussão**

Embora os profissionais de saúde se esforcem para promover o bem-estar do paciente, e o termo QV seja muitas vezes invocado para se referir a esse resultado, há uma falta de clareza quanto ao que realmente contribui para a QV a partir da perspectiva do paciente (Cohen & Biesecker, 2010). Historicamente, a pesquisa sobre doenças genéticas tem sido limitada à história natural e a descrições das características clínicas. Nos últimos anos, cada vez mais a QV está sendo estudada em condições genéticas e é neste sentido que este estudo contribui, trazendo resultados que sugerem que o instrumento MPS-QOL é eficaz na avaliação da QV dos pacientes com MPS quanto às suas análises psicométricas. Contudo, entende-se que a adequação dos instrumentos MPS-QOL quanto às suas propriedades psicométricas será recorrente, visto que este é um instrumento de avaliação de QV que conta com a análise subjetiva e individual de cada paciente que pode ser modificada por questões pessoais, culturais, sociais e econômicas que interfiram, de alguma forma, na vida deste sujeito. Além disso, a realização de novas análises psicométricas com a aplicação dos questionários MPS QOL em uma amostra maior e homogênea quanto

ao tipo de MPS, tratamento e local de origem para cada faixa etária do instrumento poderia trazer novos resultados que corroborariam com os apresentados até o momento neste estudo.

Em relação ao estudo piloto do MPS QoL (Guarany et al, 2015-em submissão), quatro foram as principais diferenças ocorridas na etapa da validação ora relatada: 1) a diminuição significativa do número de questões de cada questionário, uma vez que o piloto indicou a exclusão de um grande número de questões (22 questões no MPS-QOL CR; 24 questões no MPS-QOL ADOL e 21 questões no MPS-QOL ADOL). Na etapa de validação, as três versões do MPS-QOL tiveram questões excluídas apenas por efeito teto e, em comparação ao estudo Piloto, em muito menor número, dado que indica que o instrumento tornou-se mais específico; 2) a não-aplicação por proxy, uma vez que os dados do piloto demonstraram que a aplicação por Proxy do MPS QoL influenciou os resultados finais; 3) o tipo de questionário genérico aplicado, visto que no estudo piloto um questionário com um maior número de domínios e com construtos muito diferentes do MPSQOL havia sido utilizado; 4) o uso de um grupo controles, a fim de ser testada a especificidade do instrumento.

Embora o tamanho amostral seja um dos limitantes do estudo, a amostra incluída corresponde a cerca de 15% do número total de pacientes brasileiros com MPS. Segundo a Associação Paulista de Mucopolissacaridose (APMPS), em outubro de 2014 havia 733 pacientes vivos com MPS no Brasil (MPS I= 138, MPS II= 231, MPS III todos tipos= 39, MPS IV todos tipos= 125, MPS VI= 198, e MPS VII= 2 (comunicação pessoal; Nilton Próspero, 2014). Não há estudos publicados sobre a incidência/prevalência de MPS no Brasil. De maneira geral, a amostra foi composta por um número maior de pacientes da região sul e sudeste do Brasil; as regiões nordeste e norte do país são mais desprovidas de recursos e, muitas vezes, com difícil acesso aos centros de saúde e de especialistas na doença. Esta questão também pode ter interferido no número amostral, pois, apesar do longo tempo de avaliação do estudo, muitos pacientes podem não ter comparecido às avaliações em centros de tratamento.

Assim como no estudo piloto, o coeficiente Alfa de Cronbach foi superior a 0,70 para duas versões do instrumento (MPS QOL-CR e MPS QOL-ADU) e inferior para o MPS QOL-ADOL. Conduto, acredita-se que este resultado pode ser devido ao pequeno tamanho amostral do grupo de adolescentes quando comparado ao número de respondentes dos outros dois questionários.

Em comparação aos instrumentos genéricos utilizados, os três questionários MPS-QOL apresentaram Alpha de Cronbach semelhante para as suas populações específicas. O Alpha de Cronbach do estudo de validação do instrumento Whoqol-BREF-DIS foi de 0,836 para o módulo de Incapacidade Cognitiva e de 0,858 para o módulo de Incapacidade Física (Power, 2010). O PedsQol<sup>TM</sup> 4.0, quando validado para população brasileira, apresentou Alpha de Cronbach de 0,81 (Icaza, 2001).

Em relação à validade convergente, observou-se que os três instrumentos MPS-QOL apresentaram correlações com os instrumentos genéricos de avaliação de QV. Tanto o instrumento MPS-QOL CR quanto o MPS-QOL ADOL apresentaram maior número de correlações com o PedsQol<sup>TM</sup> 4.0 para pacientes com MPS do que para os controles o que indica que os instrumentos MPS-QOL avaliam

adequadamente a QV de pacientes com MPS quanto aos seus construtos. Contudo observou-se também que houve correlação entre domínios que, teoricamente, não estariam correlacionados (exemplo, Domínio Físico do MPS-QOL e domínio social do PedsQol). Acredita-se que isto ocorreu porque cada instrumento e, por consequência seus domínios e facetas, foi constituído a partir de concepções diferentes da QV ou do que a compõe, no caso específico do MPS-QOL seu conteúdo é relevante para população específica, visto que foi constituído pelos pacientes diagnosticados com a doença e especialistas em seu tratamento.

O instrumento PedsQol<sup>TM</sup> 4.0 foi constituído para ser uma medida de avaliação de QVRS e não uma medida de QV geral, conforme é o MPS-QOL (Seid et al., 2000). A QVRS pode ser conceituada como as repercussões que uma doença e seu tratamento podem provocar na vida, no equilíbrio psicológico e grau de bem estar do paciente (Guyatt, 1993), já a QV geral é entendida como um conceito amplo que inclui a sensação de bem-estar e felicidade em relação ao ambiente em que vive e participa socialmente (lar, comunidade, escola, trabalho), independentemente de doenças e disfunções orgânicas (Lima et. al, 2009). Esta diferença de conceituações modifica o conceito sob o qual os instrumentos são constituídos e por isso pode haver diferença entre os construtos dos questionários.

O questionário MPS QOL-ADU apresentou correlações significativas com o instrumento WHOQOL-BREF-DIS, no entanto, estas foram melhores para o módulo BREF, que não possui perguntas específicas relacionadas à doença que constam no Módulo Incapacidade. Assim como nos resultados do MPS QOL-CR e MPS QOL-ADOL, este resultado parece demonstrar que o instrumento MPS QOL é realmente uma medida de avaliação de QV global, já que o módulo BREF é baseado no conceito de QV global, idêntico ao conceito sob o qual foi constituído o MPS QOL, e o Módulo Incapacidade parece avaliar de forma mais contundente a repercussão da doença na vida do indivíduo.

Talvez para o Grupo MPS de adultos, que conta com tipos de MPS de, maneira geral, mais brandos e com sintomatologia menos grave, o Módulo Incapacidade do WHOQOL-BREF não avalie adequadamente a QV destes indivíduos. Os casos mais atenuados, de qualquer tipo da doença, podem apresentar sobrevida normal, os sintomas progridem lentamente e, geralmente, há ausência de envolvimento cognitivo, mas o comprometimento somático associado acaba por diminuir a QV dos pacientes (Neufeld e Muenzer, 2001; White et al., 2010; Giugliani, 2012; Giugliani et al., 2014).

A validade discriminante entre a QV e os tipos específicos de MPS identificou diferença estatisticamente significativa apenas para o Domínio Psicológico do instrumento MPS-QOL. Esse resultado pode sugerir alguma influência maior do tipo de MPS neste domínio especificamente, composto por questões sobre as relações sociais, autoestima, suporte emocional e relações familiares

A análise de validade discriminante indicou que as três versões do instrumento conseguiram diferenciar a QV daqueles que pertenciam ao Grupo MPS e os que faziam parte do Grupo Controle, porém somente para alguns domínios do instrumento. Os instrumentos MPS-QOL CR e MPS-QOL ADOL discriminaram diferenças na QV entre o Grupo MPS e o Grupo Controle para o Domínio Físico e o MPS-QOL ADU para o Domínio Físico e Domínio Social, com uma tendência de os controles apresentarem maiores

pontuações, ou seja, melhor QV aparente. Acredita-se que, de maneira geral, a sintomatologia clínica, principalmente a relacionada às questões físicas das MPS podem levar à dificuldades de participação social diminuindo sua interação com outros que não possuem deficiência, a necessidade de equipamentos diferenciados e acessibilidade física para sua inclusão (Johansen, 2013). A utilização de controles também com doenças genéticas com características clínicas, em parte, semelhante às MPS visava verificar a especificidade dos questionários construídos para os pacientes com MPS, o que talvez não fosse possível utilizando uma amostra de pacientes saudáveis. Os resultados demonstram que os instrumentos foram eficazes na identificação das diferenças entre os grupos. Uma revisão sistemática sobre o impacto das doenças genéticas identificou que na literatura existente havia pouca diferença na QV global de pessoas diagnosticadas com OI, em comparação com a população em geral. Entre os resultados encontrados, as limitações funcionais foram mais importantes para as formas graves de OI e maior satisfação com a vida, resiliência, menores índices de depressão e conquistas sociais eram mais pronunciadas (Dogba et al. 2014).

Um estudo sobre QV em pacientes com fenilcetonúria identificou maiores pontuações para crianças com a forma leve da doença em tratamento com BH4 do que àqueles que possuíam a forma clássica e eram tratados com dieta alimentar. Além disso, o estudo também indicou que pacientes pediátricos com maior tempo de tratamento, independente de qual, possuíam melhor QV. Para os pacientes adultos, a QV foi menor para aqueles do sexo masculino e que possuíam menor escolaridade Cazzorla, et al. 2014.

Em um estudo sobre QV de pacientes com DG identificou que aqueles que faziam tratamento com TRE obtiveram melhores escores na avaliação de QV do que aqueles que não faziam o tratamento (Oliveira et al, 2012).

Já a validade discriminante da QV dentre o Grupo MPS entre aqueles que faziam tratamento por TRE e aqueles que não faziam indicou diferenças estatisticamente significativas. No entanto, esperava-se encontrar melhor QV para os pacientes que faziam tratamento por TRE, mas os instrumentos MPS-QOL CR e MPS-QOL ADU demonstraram que aqueles que não faziam uso de TRE obtiveram maiores pontuações nos domínios dos instrumentos, sendo estatisticamente significativo somente para o Domínio Psicológico. Acreditamos que estes resultados podem estar relacionados à: a) Reduzido tamanho amostral; e b) Aceitação e condicionamento dos pacientes sem tratamento às suas dificuldades e manifestações clínicas da doença, que pode ter tornado mais positiva a auto-percepção da QV destes pacientes e não esteja diretamente relacionada ao tratamento específico disponível, visto que os domínios com maiores pontuações para o grupo sem tratamento foram o Social e Psicológico.

Diversos estudos sugerem efeitos clínicos importantes com a utilização da TRE nos pacientes com MPS como diminuição da hepatoesplenomegalia, aumento de estatura e peso, diminuição de GAGs na urina, melhora na mobilidade articular e aumento da capacidade cardiorrespiratória (Giugliani, 2010; Hendrickz, 2013; Valayannopoulos, 2011; Tylki-Szymanska, 2010; Muenzer, 2014; Freedman, 2013; Dornelles et al. 2014; Lampe et al. 2014; Cho et al. 2014; Zuber et al. 2014). Por este motivo, este resultado direciona para novos estudos que possam auxiliar a reconhecer mais efeitos da TRE.

## **Conclusão**

Todos os resultados identificados neste estudo corroboram aqueles já apresentados no estudo piloto: que os MPS QOL são uma medida válida, confiável e específica para avaliar a QV de pacientes brasileiros com MPS. Acreditamos que seu uso será de extrema relevância para o uso da QV como um possível marcador de evolução da doença ou como desfecho clínico para outras medidas como tratamentos específicos ou terapias de suporte. No entanto, acreditamos que a realização de novas análises psicométricas ao longo da aplicação dos instrumentos na prática clínica e na pesquisa possa trazer outros resultados que auxiliem a melhorar os questionários MPS QOL. Além disso, acredita-se que o instrumento deva ser aplicado em uma amostra maior e homogênea em relação aos tipos de MPS e tratamento específico.

## **Agradecimentos**

Os autores gostariam de agradecer ao Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil, assim como a Rede MPS Brasil pelo suporte e colaboração neste estudo. Este estudo foi financiado em parte pelo FIPE/HCPA, Porto Alegre, Brasil and pelo CNPq através dose seguintes editaos de apoio: MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT 37/2008, MCT/ CNPq/67/2009 MS-SCTIE-DECIT.

## Referências

- Azevedo A. C. et al. (2004) Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clin Genet*; 66:208-213.
- Beck M, Muenzer J, Scarpa M. (2010) Evaluation of disease severity in mucopolysaccharidoses. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine: An Interdisciplinary Approach* 3 39–46
- Cazzorla et al. (2014) Quality of Life (QoL) assessment in a cohort of patients with Phenylketonuria. (2014) *BMC Public Health*, 14:1243
- Cho, SY et al. (2014) Impact of Enzyme Replacement Therapy on Linear Growth in Korean Patients with Mucopolysaccharidosis Type II (Hunter Syndrome). *J Korean Med Sci*; 29: 254-260
- Cohen JS and Biesecker BB. (2010). Quality of life in rare genetic conditions: A systematic review of the literature. *Am J Med Genet Part A* 152A:1136–1156.
- DeVellis RF. (2003) *Scale Development: Theory and applications*, 2<sup>th</sup> ed, vol 26.
- Dogba MJ et al. (2014) Impact of three genetic musculoskeletal diseases: a comparative synthesis of achondroplasia, Duchenne muscular dystrophy and osteogenesis imperfect. *Health and Quality of Life Outcomes* 12:151
- Dornelles, AD et al.; Enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis Type I among patients followed within the MPS Brazil Network. *Genetics and Molecular Biology*, 37, 1, 23-29 (2014)
- Fano V et al. (2010) Osteogénesis imperfecta. Evaluación clínica, funcional y multidisciplinaria de 65 pacientes. *An Pediatr (Barc)* 72(5):324–330
- Ferrari S. et al. (2011) Diagnosis and management of ophthalmological features in patients with mucopolysaccharidosis. *Br J Ophthalmol*; 95:613e619.
- Fleck M. Problemas conceituais em qualidade de vida. In: Fleck, M. *A avaliação de qualidade de vida: guia prático para profissionais de saúde*. Porto Alegre: Artmed 2008:19-28.
- Freedman R et al. (2013) Receiving Enzyme Replacement Therapy for a Lysosomal Storage Disorder: A Preliminary Exploration of the Experiences of Young Patients and Their Families. *J Genet Counsel* 22:517–532
- Giugliani R et al. (2014) Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux–Lamy syndrome)—10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI survey study. *Am J Med Genet Part A* 9999:1–12
- Giugliani R et al. (2010) Terapia de Reposição Enzimática para as Mucopolissacaridoses I, II e VI: Recomendações de um grupo de especialistas brasileiros. *Rev Assoc Med Bras*; 56(3): 257-77
- Giugliani R. (2012) Mucopolysaccharidoses: From understanding to treatment, a century of discoveries. *Genetics and Molecular Biology*, 35, 4 (suppl), 924-931
- Guyatt GH. (1193) Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med*; 118:622-629
- Harmatz P et al. (2013) The Morquio A Clinical Assessment Program: Baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *J Inherit Metab Dis* 34:1183–1197
- Harrington J, Sochett E, Howard A. (2014) Update on the evaluation and treatment of osteogenesis imperfecta. *Pediatr Clin North Am*. Dec;61(6):1243-57.

- Hendrickz CJ et al. (2014) Burden of disease in patients with Morquio A syndrome: results from an international patient-reported outcomes survey. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9:32
- Hendrickz CJ et al. (2014) Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. *J Inher Metab Dis*
- Hendriksz CJ et al. (2013) Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. *J Inher Metab Dis* 36:309–322
- Hoyer-Kuhn H, et al. (2014) A specialized rehabilitation approach improves mobility in children with osteogenesis imperfecta. *J Musculoskelet Neuronal Interact*; 14(4):445-453
- Icaza, EES. Validação de Campo dos questionários de qualidade de vida relacionada a saúde, o Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire e o Pediatric Quality of Life Inventory em crianças asmáticas do Rio Grande do Sul. 2001. 115 f. Tese (doutorado em Ciências Pneumológicas)- Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2001.
- Johansen H, Dammann B, Andresen I, Fagerland MW. (2013) Health-related quality of life for children with rare diagnoses, their parents' satisfaction with life and the association between the two. *Health and Quality of Life Outcomes* 11:152
- Lampe C et al. (2014) Long-term experience with enzyme replacement therapy (ERT) in MPS II patients with a severe phenotype: an international case series. *J Inher Metab Dis*
- Lawes, R. (2007) Mucopolysaccharidosis I Patient Narratives. *Clin Ther*. 29(Suppl C):S99–S100
- Leplege A and Hunt S. (1997) The problem of quality of life in medicine. *JAMA*; 278(1):47-50.
- Liemburg GB et al. (2014) Is BRIEF a useful instrument in day to day care of patients with phenylketonuria? *Mol Genet Metab*. Dec 12
- Lima MG et al. (2009) Health related quality of life among the elderly a population-based study using SF-36 survey. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 25(10):2159-2167
- Lyseng-Williamson KA. (2014) Elosulfase Alfa: A Review of Its Use in Patients with Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio A Syndrome). [BioDrugs](#).
- Matos MA, Barreto R, Acosta AX. (2013) Evaluation of motor response in mucopolysaccharidosis patients treated with enzyme replacement therapy. *Ortop Traumatol Rehabil*. Oct 31;15 (5): 389-93.
- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* (1999); 281:249-54.
- Muenzer J. (2014). Early initiation of enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharidoses. *Molecular Genetics and Metabolism* 111 63–72
- Neufeld EF and Muenzer J. (2001) The Mucopolysaccharidoses. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases*, New York, pp. 3.421-3452
- Nilton Próspero. Prevalência. [mensagem pessoal]. [idaschwartz@gmail.com](mailto:idaschwartz@gmail.com). Dec 13, 2012
- Oliveira FL et al. (2012) Quality of Life of Brazilian Patients with Gaucher Disease and Fabry Disease. *JIMD Reports*
- Pinto LC et al. (2006) Prospective study of 11 Brazilian patients with mucopolysaccharidosis II. *Jornal de Pediatria*. 2006;82(4):273-8.
- Politei J, Schenone A, Blanco M, Szlago M. (2014) Mucopolisacaridosis VI: aspectos clínicos, diagnósticos y del tratamiento con terapia de reemplazo enzimático. *Arch Argent Pediatr*;112(3):258-262

- Power MJ and Green AM. (2010) The WHOQOL-Dis Group. Development of the WHOQOL disabilities module. *Qual Life Res* 19:571–584
- Raluy-Callado et al. (2013) The impact of Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II) on health-related quality of life. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8:101
- Rueda FJM and Castro NR. (2012) Evidences of convergent validity and of Validity by Comparison of Related Constructs for the intelligence test. *Psicologia em Pesquisa- UFJF* 6(02); 101-110
- Schwartz IVD et al. (2003) Mucopolysaccharidosis VII: clinical, biochemical and molecular investigation of a Brazilian family. *Clin Genet*. Aug;64(2):172-5.
- Schwartz IVD et al. (2007) A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. *Acta Paediatrica*; 96:63-70.
- Seid M, Varni JW, Kurtin PS. (2000) Measuring quality of care for vulnerable children: challenges and conceptualization of a Pediatric Outcome Measure Quality of Life. *American Journal of Medical Quality*. Vol. 15, nº4
- Souza AMA, Muniz TP, Brito RM. (2014) Study of enzyme replacement therapy for Gaucher Disease: comparative analysis of clinical and laboratory parameters at diagnosis and after two, five and ten years of treatment. *rev bras hematol hemoter*. 36(5):345–350
- The WHOQOL Group (1998). WHOQOL: development and psychometric properties.. *Soc. Sci. Med*. Vol. 46, No. 12, pp. 1569±1585
- Tylki-Szymanska A, Jurecka A, Syczewska M, Czartoryska B. (2010) Efficacy of recombinant human  $\alpha$ -L-iduronidase (Iaronidase) on restricted range of motion of upper extremities in mucopolysaccharidosis type I patients. *J Inherit Metab Dis* 33:151–157
- Valayannopoulos V, Wijburg FA. (2011) Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology*; 50:v49–v59
- Vieira T, et al. (2008) Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? *Am J Med Genet*; 146 A: 1741-7.
- White KK, Hale S, Goldberg MJ. (2010) Musculoskeletal health in Hunter disease (MPS II): ERT improves functional outcomes. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine: An Interdisciplinary Approach* 3; 101–107
- WHO. The World Health Organization Quality Of Life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Soc Science Med* 1995;41(10):1403-1409.
- Zuber Z, Rozdzynska-Swiatkowska A, Jurecka A, Tylki-Szymanska A. (2014) The Effect of Recombinant Human Iduronate-2-Sulfatase (Idursulfase) on Growth in Young Patients with Mucopolysaccharidosis Type II. *PLoS ONE* 9(1): e85074.

## Tabelas

**Tabela 1. Características clínicas, bioquímicas e epidemiológicas e tratamento das Mucopolissacaridoses.**

<b>Doença</b>	<b>Epônimo</b>	<b>Enzima Deficiente</b>	<b>Incidência</b> (Meikle et al. 1999a)	<b>Severidade de Sintomas</b>	<b>Tratamento aprovado</b>
<b>MPS I</b>	Scheie	$\alpha$ -L-iduronidase	1:100,000	Atenuado	TRE
	Hurler-Scheie			Intermediário	TCHT
	Hurler			Severo	
<b>MPS II</b>	Hunter	Iduronate-2-sulfatase	1:162,000	Atenuado	TRE
				Severo	TCHT
<b>MPS III-A</b>	Sanfilippo A	Heparan-N-sulfatase	1:128,000	Atenuado Severo	Indisponível
<b>MPS III-B</b>	Sanfilippo B	$\alpha$ -N-acetylglucosaminidase	1:135,000	Atenuado Severo	Indisponível
<b>MPS III-C</b>	Sanfilippo C	Acetyl-CoA: $\alpha$ -glucosaminide acetyltransferase	1:1,407,000	Atenuado Severo	Indisponível
<b>MPS III-D</b>	Sanfilippo D	N-acetylglucosamine-6-sulfatase	1:1,056,000	Atenuado Severo	Indisponível
<b>MPS IV-A</b>	Morquio A	N-acetylgalactosamine-6-sulfatase	1:201,000	Atenuado Severo	TRE*
<b>MPS IV- B</b>	Morquio B	$\beta$ -galactosidase	1:715,000	Atenuado Severo	Indisponível
<b>MPS VI</b>	Maroteaux-Lamy	Arylsulfatase B	1:248,000	Atenuado	TRE
<b>MPS VII</b>	Sly	$\beta$ -glucuronidase	1:2,111,000	Atenuado Severo	Indisponível
<b>MPS IX</b>	Natowicz	Hyaluronidase	1 case	Intermediário	Indisponível

\*Até o momento deste estudo, TRE para MPS IV-A ainda estava em investigação e estudos clínicos. MPS: Mucopolissacaridose  
TRE: Terapia de Reposição Enzimática; TCHT: transplante de células tronco-hematopoiéticas

**Tabela 2. Características demográficas dos participantes do estudo de Validação- Grupo MPS**

	<b>Crianças (n=42)</b>	<b>Adolescentes (n=33)</b>	<b>Adultos (n=35)</b>
<b>Origem (Região)</b>	Sul= 9 Sudeste= 17 Centro-oeste=1 Nordeste=13 Norte=1	Sul=10 Sudeste=13 Centro-oeste=1 Nordeste=8 Norte=2	Sul=13 Sudeste=16 Nordeste=5 Norte=1
<b>Idade (média +/- DP, anos)</b>	10,4 +/- 1,4	14,9 +/- 1,4	24,5 +/- 6,1
<b>Tipo de MPS</b>	MPS I=5 MPS II=8 MPS IV-A=13 MPS VI=16	MPS I=2 MPS II=9 MPS IV-A=8 MPS VI=14	MPS I=9 MPS II=10 MPS IV-A=7 MPS VI=9
<b>Em tratamento-TRE</b>	26 (61,9%)	22 (64,7%)	27 (75%)
<b>Sexo (F/M)</b>	15 (35,7%)/27 (64,3%)	11 (33,3%)/22 (66,6%)	15 (42,8%)/20 (57,2%)
<b>Características clínicas*</b>			
Hipoacusia (sim/não)	7 (17,1%) / 34 (82,9%)	7 (21,2%) / 26 (78,7%)	5 (14,2%) / 30 (85,8%)
Cegueira (sim/não)	2 (4,9%) / 39 (95,1%)	3 (9,09%) / 30 (90,9%)	3 (8,5%) / 32 (91,5%)
Uso óculos (sim/não)	23 (56,1%) / 18 (43,9%)	20 (60,6%) / 13 (39,4%)	3 (8,5%) / 32 (91,5%)
Cadeira de Rodas (sim/não)	4 (9,7%) / 37 (90,2%)	10 (30,3%) / 23 (69,7%)	2 (5,7%) / 33 (94,3%)
Uso de bengala (sim/não)	1 (2,3%) / 41 (92,6%)	0	1 (2,8%) / 34 (97,2%)
Uso de CPAP (sim/não)	6 (14,6%) / 35 (85,4%)	5 (15,1%) / 28 (84,9%)	2 (5,7%) / 33 (94,3%)
Prótese Auditiva (sim/não)	3 (7,3%) / 38 (92,7%)	3 (9,09%) / 30 (90,9%)	2 (5,7%) / 33 (94,3%)

MPS: Mucopolysaccharidosis; TRE: Terapia de Reposição Enzimática CPAP: Continuous Positive Airway Pressure \*de acordo

com relato

**Tabela 3. Enunciado das questões indicadas para exclusão por efeito teto\***

<b>Motivo</b>	<b>MPS-QOL CR (n=3)</b>	<b>MPS-QOL ADOL (n=3)</b>	<b>MPS-QOL ADU (n=6)</b>
<b>Efeito teto</b>	Você se sente feliz? Você se dá bem com seu professor? Você está satisfeito com a sua capacidade de alimentar-se sozinho?	Você confia no tratamento que recebe? Você se sente feliz? Você está satisfeito com a sua capacidade de alimentar-se sozinho?	Você confia no tratamento que recebe? Você está satisfeito com o relacionamento com os seus familiares? Você acha que tem amigos suficiente? Para você é importante ter o benefício do INSS? Você foi orientado sobre a sua doença? Você está satisfeito com a sua capacidade de alimentar-se sozinho?

\*Não houve questões excluídas por efeito chão ou dados perdidos

**Tabela 4. Validade Convergente MPS-QOL CR e PedsQL- Grupo MPS (n=42) e Grupo Controle (n=23)**

<b>PedsQL</b>	<b>Domínio Geral MPS-QOL CR</b>	<b>Domínio Físico MPS-QOL CR</b>	<b>Domínio Social MPS-QOL CR</b>	<b>Domínio Psicológico MPS-QOL CR</b>
Grupo MPS- Domínios				
Físico	r=,273	r=,461**	r=,277	r=,056
Emocional	r=,297	r=,230	r=,409**	r=,372*
Escolar	r=,226	r=,246	r=,410**	r=,071
Social	r=,216	r=,403**	r=,476**	r=,077
Total	r=,319*	r=,504**	r=,489**	r=,157
Grupo Controle-Domínios				
Físico	r=,086	r=,307	r=,275	r=,184
Emocional	r=,684**	r=,455**	r=,363	r=,0,86
Escolar	r=,369	r=,094	r=,412	r=,062
Social	r=,236	r=,122	r=,204	r=,219
Total	r=,324	r=,285	r=,459*	r=,123

\*Coeficiente de correlação significativa p>0,05 \*\* Coeficiente de correlação significativa p>0,001

**Tabela 5. Validade Convergente MPS-QOL ADOL e PedsQL- Grupo MPS (n=33) e Grupo Controle (n=22)**

<b>PedsQL</b>	<b>Domínio Geral MPS-QOL ADOL</b>	<b>Domínio Físico MPS-QOL ADOL</b>	<b>Domínio Social MPS-QOL ADOL</b>	<b>Domínio Psicológico MPS-QOL ADOL</b>
Grupo MPS- Domínios				
Físico	r=,278	r=,841**	r=,086	r=,215
Emocional	r=,288	r=,559**	r=,231	r=,314
Escolar	r=,574**	r=,235	r=,337	r=,423*
Social	r=,399*	r=,703**	r=,251	r=,422
Total	r=,442**	r=,823**	r=,257	r=,433*
Grupo Controle-Domínios				
Físico	r=,181	r=,356	r=,378	r=,214
Emocional	r=,032	r=,324	r=,079	r=,372
Escolar	r=,036	r=,515*	r=,359	r=,599**
Social	r=,158	r=,224	r=,364	r=,517*
Total	r=,155	r=,477*	r=,303	r=,498*

\*Coeficiente de correlação significativa p>0,05 \*\* Coeficiente de correlação significativa p>0,001

**Tabela 6. Validade Convergente MPS-QOL AD x WHOQOL-BREF-DIS e MPS- Grupo MPS (n=35) e Grupo Controle (n=27)**

	Domínio Geral MPS-QOL	Domínio Físico MPS-QOL	Domínio Social MPS-QOL	Domínio Psicológico MPS-QOL
<b>Grupo MPS</b>				
Módulo Whoqol-BREF- Domínios				
Geral	r=,629**	r=,398*	r=,628**	r=,212
Físico	r=,632**	r=,834**	r=,605**	r=,054
Psicológico	r=,449*	r=,317	r=,660**	r=,341*
Relações Sociais	r=,259	r=,347*	r=,576**	r=,294
Meio Ambiente	r=,515**	r=,436**	r=,560**	r=,004
Módulo Whoqol-DIS- Domínios				
Geral	r=,287	r=,430**	r=,372	r=,133
Físico	r=,389*	r=,339*	r=,206	r=,130
Psicológico	r=,564**	r=,526**	r=,504**	r=,153
Relações Sociais	r=,469**	r=,455**	r=,431**	r=,344*
<b>Grupo Controle</b>				
Módulo Whoqol-BREF- Domínios				
Geral	r=,746**	r=,216	r=,506**	r=,248
Físico	r=,387	r=,656**	r=,250	r=,212
Psicológico	r=,570**	r=,014	r=,684**	r=,314
Relações Sociais	r=,318	r=,225	r=,500*	r=,366
Meio Ambiente	r=,687**	r=,130	r=,509**	r=,501*
Módulo Whoqol-DIS- Domínios				
Geral	r=,028	r=,212	r=,016	r=,453*
Físico	r=,417*	r=,010	r=,431*	r=,113
Psicológico	r=,350	r=,248	r=,298	r=,091
Relações Sociais	r=,589**	r=,238	r=,684**	r=,392

\*Coeficiente de correlação significativa  $p > 0,05$  \*\* Coeficiente de correlação significativa  $p > 0,001$

Tabela 7. Validade discriminante e média de pontos dos questionários MPS QOL entre sexo, grupo de pacientes, tratamento, centro de origem e tipo de MPS

	Sexo		Sexo (p)	Grupo Pacientes		Grupo Pacientes (p)	Tratamento		Tratamento (p)
	M	F		MPS	Controle**		Em TRE	Sem TRE	
<b>MPS-QOL CR (n=42)</b>	n= 27	n=15		n= 42	n=23		n=26	n=15	
Escore Domínios									
Geral	69,75	76,66	0,347	72,22	78,03	0,185	71,15	75,55	0,602
Físico	62,83	64,04	0,772	63,26	73,86	0,004*	65,93	60,95	0,192
Social	77,75	71,09	0,968	72,44	76,94	0,572	72,52	75,71	0,827
Psicológico	51,85	51,42	0,759	51,70	54,54	0,336	48,62	58,09	0,027*
<b>MPS-QOL ADOL (n=33)</b>	n=22	n=11		n= 33	n= 22		n=22	n=11	
Escore Domínios									
Geral	76,08	80,30	0,985	77,45	87,50	0,076	78,03	70,37	0,270
Físico	64,42	66,52	0,897	65,10	83,40	0,001*	67,35	58,08	0,238
Social	61,95	66,47	0,325	63,41	71,87	0,052	59,94	69,44	0,272
Psicológico	64,13	62,12	0,737	63,48	72,08	0,080	60,22	66,66	0,259
<b>MPS-QOL ADU (n=35)</b>	n=20	n=15		n=35	n=27		n=27	n=8	
Escore Domínios									
Geral	81,66	77,08	0,501	79,62	89,10	0,080	79,01	79,16	0,918
Físico	59,54	59,65	0,898	59,59	73,42	0,001*	60,10	57,38	0,636
Social	60,76	62,01	0,725	61,32	72,33	0,007*	59,54	66,82	0,314
Psicológico	56,81	61,93	0,084	59,09	55,24	0,286	56,37	65,34	0,038*

\*Coeficiente de correlação significativa  $p < 0,05$     \*\* Doença de Gaucher (n=13), Fenilcetonúria (n=25) e Osteogênese Imperfeita (n=30) TRE: Terapia de Reposição Enzimática

Continuação da Tabela 7. Validade discriminante e média de pontos dos questionários MPS QOL entre sexo, grupo de pacientes, tratamento, centro de origem e tipo de MPS

	Centro Origem					Centro Origem (p)	Tipo MPS				Tipo MPS (p)
	Sul	Sudeste	Centro-oeste	Nordeste	Norte		I	II	IV-A	VI	
<b>MPS-QOL CR (n=42)</b>	n=10	n=17	n=1	n=13	n=1		n=5	n=8	n=13	n=16	
Escore Domínios											
Geral	81,48	76,47	66,66	63,88	50,00	0,171	83,33	58,33	78,20	72,91	0,217
Físico	61,90	62,60	76,78	63,39	57,14	0,989	78,57	62,94	62,63	62,27	0,157
Social	80,15	72,68	64,28	69,64	57,14	0,601	85,71	65,17	76,37	72,76	0,196
Psicológico	51,58	50,42	60,71	50,59	64,28	0,076	57,14	50,89	59,34	45,53	0,035*
<b>MPS-QOL ADOL (n=33)</b>	n=9	n=13	n=1	n=8	n=2		n=2	n=9	n=8	n= 14	
Escore Domínios											
Geral	81,48	75,64	100,00	70,83	83,33	0,661	41,66	77,77	77,08	83,33	0,587
Físico	78,78	56,64	68,18	64,20	62,12	0,906	56,81	78,28	58,52	63,31	0,373
Social	75,00	63,94	75,00	49,21	60,41	0,343	59,37	59,72	69,53	62,94	0,430
Psicológico	71,29	64,10	75,00	56,25	52,77	0,161	58,33	62,96	73,95	60,71	0,062
<b>MPS-QOL ADU (n=35)</b>	n=13	n=16		n=5	n=1		n=9	n=10	n=7	n=9	
Escore Domínios											
Geral	83,33	76,47	-	76,66	100,00	0,661	77,77	78,33	88,09	79,62	0,587
Físico	62,23	57,21	-	59,09	68,18	0,906	62,62	63,18	62,33	54,54	0,373
Social	67,15	56,33	-	60,76	73,07	0,343	57,26	57,69	68,68	64,95	0,430
Psicológico	63,63	55,34	-	59,09	63,63	0,161	53,53	57,27	66,88	58,58	0,062

# **10. ARTIGO III**

**(em elaboração)**

**Qualidade de vida de pacientes com brasileiros com Mucopolissacaridose I, II, IV-A e VI utilizando o Mucopolissacaridose Quality of Life (MPS QOL)**

**Nicole Ruas Guarany**

School Occupational Therapy-Universidade Federal de Pelotas (UFPEL)

Avenida Duque de Caxias, 250 (CEP)

Pelotas-RS-Brazil

**Carolina Fischinger Moura de Souza, Roberto Giugliani, Ida Vanessa Doederlein Schwartz**

Medical Genetics Service - HCPA, Genetics Department - UFRGS

Rua Ramiro Barcellos, 2350

90035-003 - Porto Alegre-RS, BRAZIL

**Angelina Xavier Acosta**

Departamento de Pediatria- Universidade Federal da Bahia- UFBA

**Dafne Horovitz**

Centro de Genética Médica- Instituto Fernandes Figueira, FIOCRUZ, Rio de Janeiro

**Erlane Ribeiro**

Hospital Albert Sabin- Fortaleza-Ceará

**Mara Lucia**

**Jordão Corrêa Neto**

Hospital do Servidor Público- São Paulo

**Ana Carolina Paula**

**Márcia Gonçalves Ribeiro**

Departamento de Pediatria- Universidade Federal do Rio de Janeiro-UFRJ

**Heber de Souza Maia Filho**

Genetics Department-Universidade Federal do Rio de Janeiro-UFRJ

**Neusa Sica da Rocha**

Psychiatric Service – Hospital de Clínicas de Porto Alegre-HCPA

\* Brazilian MPS Quality of Life Research Group: Nicole Ruas Guarany, Carolina Fishinger Moura de Souza, Roberto Giugliani, Ida Vanessa Doederlein Schwartz, Angelina Xavier Acosta, Dafne Horovitz, Erlane Ribeiro, Mara Lucia, Jordão Corrêa Neto, Ana Carolina Paula, Márcia Gonçalves Ribeiro,

Heber Maia, Neusa Sica da Rocha, Ana Paula Vanz, Matheus Wilke, Carlos Steiner, Charles Marques Lourenço, Emerson Santana Santos, Eugênia Ribeiro Valadares, Gisele Rosone de Lucca, Isabel Neves de Souza, Isaias Paiva, Chong Ae Kim, José Franco, José Simeonato, Liane de Rosso Giuliani, Louise Lapagesse Camargo Pinto, Maria Celso, Anneliese Barth e Ana Carolina Esposito.

**Autor correspondente:**

Ida Vanessa. D. Schwartz

Medical Genetics Service - HCPA, Genetics Department - UFRGS

Rua Ramiro Barcellos, 2350

90035-003 - Porto Alegre-RS, BRAZIL

ida.ez@terra.com.br

**Palavras-chave:** Mucopolissacaridose, Qualidade de vida

**Número de palavras no texto: 2.815**

**Abstract**

**Introdução:** As mucopolissacaridoses (MPS) são causadas pela atividade deficiente de enzimas lisossômicas que afetam o catabolismo de glicosaminoglicanos (GAGs). O objetivo deste estudo foi avaliar a QV de pacientes brasileiros não-neuronopatas com MPS I, II, IV-A e VI a partir do instrumento Mucopolissacaridose Quality of Life (MPS QOL).

**Métodos:** Estudo transversal, multicêntrico, com amostragem por conveniência. Os critérios de inclusão foram idade igual ou superior a 8 anos, qualquer tipo de MPS, sem comprometimento cognitivo, recebendo ou não TRE (ou qualquer outra forma de tratamento). Utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney para comparar as médias das pontuações geradas pelo MPS QOL e as variáveis de interesse sexo, tratamento por TRE, tipo de MPS e região do Brasil de procedência.

**Resultados:** Amostra composta por 110 pacientes: Grupo de Crianças (n=42; MPS I =4, MPS II=8, MPS IV-A=13 e MPS VI=16); Grupo de Adolescentes (n=33 pacientes; MPS I=2, MPS II=9, MPS IV-A=7 e MPS VI=9) e Grupo de Adultos (n=35; MPS I=9, MPS II=10, MPS IV-A=7 e MPS VI=9). A avaliação da QV indicou maiores pontuações nos Domínios Geral e Social para as crianças (72 pontos em ambos) e adultos (79 pontos e 61 pontos, respectivamente), e nos Domínios Geral (72 pontos) e Físico (65 pontos) para os adolescentes. Encontrou-se influência do tipo de MPS no Domínio Psicológico do MPS QOL-CR ( $p=0,035$ ), e do tipo de tratamento (TRE ou não) no Domínio Psicológico do MPS QOL-CR ( $p=0,027$ ) e do MPS QOL-ADU ( $p=0,038$ ).

**Conclusões:** O estudo identificou que os pacientes com MPS apresentam QV acima de 50 pontos na maior parte dos domínios e segundo o instrumento valores próximos a 100 pontos identificam melhor QV, sendo o Domínio Geral com melhores pontuações. Este foi o primeiro estudo utilizando o MPS-QOL. Novos estudos devem ser realizados explorando um número amostral maior e mais homogêneo quanto aos tipos de MPS, incluindo MPS III, para confirmar os resultados desta.

**Conflitos de interesse**

Nicole Ruas Guarany, Carolina Fishinger Moura de Souza, Roberto Giugliani, Ida Vanessa Doederlein Schwartz, Angelina Xavier Acosta, Dafne Horovitz, Erlane Ribeiro, Mara Lucia, Jordão Corrêa Neto, Ana Carolina Paula, Márcia Gonçalves Ribeiro, Heber Maia, Neusa Sica da Rocha, Ana Paula Vanz, Matheus Wilke, Carlos Steiner, Charles Marques Lourenço, Emerson Santana Santos, Eugênia Ribeiro Valadares, Gisele Rosone de Lucca, Isabel Neves de Souza, Isaias Paiva, Chong Ae Kim, José Franco, José Simeonato, Liane de Rosso Giuliani, Louise Lapagesse Camargo Pinto, Maria Celso, Anneliese Barth e Ana Carolina Espositodeclare that they have no conflict of interest.

**Informed Consent**

All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. Informed consent was obtained from all patients for being included in the study.

**Animal Rights**

This article does not contain any studies with animal subjects performed by the any of the authors.

## Introdução

As mucopolissacaridoses (MPS) fazem parte de um grupo de mais de 50 doenças lisossômicas, sendo causadas pela atividade deficiente de enzimas lisossômicas específicas que afetam o catabolismo de glicosaminoglicanos (GAGs), componentes da membrana celular e da matriz extracelular. Esta deficiência promove o acúmulo de GAGs no organismo resultando em sinais e sintomas que levam a um quadro clínico multisistêmico. Até o momento, 11 defeitos enzimáticos foram identificados causando sete tipos diferentes de MPS. As MPS são herdadas de modo autossômico recessivo, com exceção somente da MPS II que é ligada ao cromossomo X (Tabela 1) (Neufeld; Muenzer, 2001).

A estimativa da incidência conjunta deste grupo de doenças é de 1,9 a 4,9/100.000 recém-nascidos vivos segundo estudos internacionais (Baehner *et al.*, 2005; Meikle *et al.*, 1999; Poorthuis, 1999; Tomatsu, 2013). Não existem estudos relativos à incidência das MPS no Brasil (Coelho *et al.*, 1997).

O quadro clínico das MPS é bastante variável, no entanto, há semelhanças entre os diferentes tipos de MPS como presença de face infiltrada, hepatoesplenomegalia, displasia esquelética, contraturas articulares, e obstrução de vias aéreas superiores e inferiores, alterações sensoriais, atraso de desenvolvimento e regressão neurológica (Braulín *et al.*, 2011; Beck *et al.*, 2010; Giugliani, 2012; Neufeld; Muenzer, 2001; Harmatz *et al.*, 2013; Giugliani, 2010; Degalillo, 2013). Envolvimento do sistema nervoso central não costuma ocorrer nas MPS IV-A e VI, mas é a principal manifestação clínica da MPS III e das MPS I e II em seu fenótipo severo (Degalillo, 2013; Garbuzova-Davis, 2013; Giugliani, 2014). A expectativa de vida costuma ser diminuída e a causa de óbito é geralmente cardio-respiratória (Vieira *et al.*, 2008; Braulin *et al.*, 2011).

Os casos “mais leves” podem apresentar sobrevida normal e ausência de envolvimento cognitivo, mas o comprometimento somático associado acaba por diminuir a qualidade de vida (QV) dos pacientes. Estudos de caracterização clínica de pacientes brasileiros com diversos tipos de MPS confirmam a grande morbidade associada a estas doenças e estas características clínicas comuns as MPS podem afetar a QV dos pacientes e de seus familiares (Horovitz *et al.*, 2013; Dornelles *et al.*, 2014; Martins *et al.*, 2011; Muñoz-Rojas *et al.*, 2011; Schwartz *et al.*, 2003; Azevedo *et al.*, 2004; Pinto *et al.*, 2006; Beck, 2010; Braulin *et al.*, 2011; Ferrari *et al.*, 2012; Giugliani, 2012; Harmatz *et al.*, 2013; Hendrickz *et al.*, 2013; Guo *et al.*, 2011; White *et al.*, 2010)

As MPS não possuem cura, mas existem tratamentos que auxiliam a retardar a progressão da doença repondo a enzima deficiente, melhorando anormalidades sistêmicas e QV dos pacientes, dentre os quais a Terapia de Reposição Enzimática (TRE) é o mais comum. Contudo, este tratamento está disponível apenas para MPS I, II e VI no Brasil (Neufeld; Muenzer, 2001; Dornelles *et al.*, 2014; Lampe *et al.*, 2014; Politei *et al.*, 2014; Giugliani *et al.*, 2014). Recentemente foi aprovada o uso de TRE para MPS IV-A nos Estados Unidos e os primeiros estudos publicados sugerem melhoras clínicas para pacientes acima de 5 anos de idade (Lyseng-Williamson, 2014; Hendriksz *et al.*, 2014).

O objetivo deste estudo é avaliar a QV de pacientes com MPS I, II, IV-A e VI no Brasil a partir do instrumento Mucopolissacaridose Quality of Life (MPS QOL) construído exclusivamente para estes indivíduos e já validado para população brasileira (Guarany et al 2015-em submissão).

### **Métodos**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, e seguiu as boas práticas em pesquisa clínica.

O questionário MPS QOL baseou-se no conceito da Organização Mundial de Saúde (OMS) que define a QV como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto cultural e no sistema de valores em que ele vive e em relação a seus objetivos, expectativas, preocupações e desejos” (The Whoqol Group, 1998). O instrumento possui três versões: para crianças entre 8 e 12 anos com 30 questões (MPS QOL-CR), para adolescentes entre 13 e 17 anos com 27 questões (MPS QOL-ADOL) e para adultos acima de 18 anos com 38 questões (MPS QOL-ADU) e foi construído a partir de uma escala *likert* com pontuações entre 1 e 3 (pouco, mais ou menos e muito; sempre, às vezes e nunca; ruim, mais ou menos e boa). Os três questionários são compostos por 4 domínios diferentes: geral, físico, psicológico e social, cada um destes domínios é composto por facetas com conteúdo que contemplem o domínio a que correspondem.

O MPS-QOL foi concebido para ser um instrumento auto-avaliativo e auto-explicativo, pode ser aplicado no formato de aplicação assistida, quando o respondente não entende o significado de alguma pergunta o entrevistador relê a mesma de forma lenta; ou aplicação administrada, quando o respondente não possui condições de ler o questionário, o questionário é lido pelo entrevistador.

O instrumento possui um manual de aplicação que contabiliza, através de sintaxe específica de cada um dos questionários, as pontuações das questões dentro de cada domínio. Sendo assim, escores mais próximo a 100 pontos indicam melhor QV e escores mais próximo de 0 representam menor QV, escores em torno de 50 pontos indicam QV mediana.

A amostra foi caracterizada por ser de conveniência sendo convidados a participar todos centros colaboradores da Rede MPS Brasil. Os critérios de inclusão foram idade igual ou superior a 8 anos, qualquer tipo de MPS, sem comprometimento cognitivo, recebendo ou não TRE (ou qualquer outra forma de tratamento).

A aplicação dos questionários compreendeu o período de novembro de 2011 a janeiro de 2013, em uma única visita com duração de aproximadamente 40 minutos.

Dados demográficos, além dos relacionados à saúde dos participantes, como sexo, realização de tratamento através de TRE, tipo de MPS e região do Brasil de procedência, foram coletados pelos investigadores.

### **Análise estatística**

As variáveis qualitativas foram descritas na forma de frequência simples e as quantitativas na forma de média e desvio padrão. As pontuações geradas pelo MPS QOL foram apresentadas para cada domínio como média  $\pm$  desvio padrão.

Utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney para comparar as médias das pontuações geradas pelo MPS QOL e as variáveis de interesse sexo, tratamento por TRE, tipo de MPS e região do Brasil de procedência. A normalidade da amostra foi verificada através do teste de Kolmogorov-Smirnov. A significância estatística foi estabelecida em 5% ( $p < 0,05$ ).

### **Resultados**

O estudo incluiu 110 pacientes brasileiros com MPS, sendo o maior número de pacientes com MPS VI ( $n=39$ ) e MPS IV-A ( $n=28$ ), do sexo masculino ( $n=70$ ) e provenientes da região sul ( $n=32$ ) e sudeste ( $n=46$ ) do Brasil.

O Grupo de Crianças foi composto por 42 pacientes com MPS I ( $n=4$ ), MPS II ( $n=8$ ), MPS IV-A ( $n=13$ ) e MPS VI ( $n=16$ ); o Grupo de Adolescentes por 33 pacientes com MPS I ( $n=2$ ), MPS II ( $n=9$ ), MPS IV-A ( $n=7$ ) e MPS VI ( $n=9$ ) e o Grupo de Adultos foi composto por 35 pacientes com MPS I ( $n=9$ ), MPS II ( $n=10$ ), MPS IV-A ( $n=7$ ) e MPS VI ( $n=9$ ). A maior parte da amostra fazia tratamento com TRE, contudo alguns pacientes não realizavam este tratamento, visto que para os pacientes MPS IV-A ele ainda não está disponível no Brasil e também porque este medicamento não é distribuído pelo Sistema Único de Saúde fazendo com que para se ter acesso a eles, os pacientes tenham que recorrer a processos judiciais ou a participação em projetos de pesquisa clínica. As características da amostra estão descritas na Tabela 2.

Para o Grupo de Crianças o estudo identificou que o domínio com maior pontuação foi o Domínio Geral (72,22 pontos; DP  $\pm$  22,59 pontos) seguido pelo Domínio Social (72,49 pontos; DP  $\pm$  19,03 pontos), Domínio Físico (63,26 pontos; DP  $\pm$  14,84 pontos) e Domínio Psicológico (51,70 pontos; DP  $\pm$  14,18 pontos).

No Grupo de Adolescentes observou-se maiores pontuações para o Domínio Geral (77,45 pontos; DP  $\pm$  22,05 pontos), seguido pelo Domínio Físico (65,10 pontos; DP  $\pm$  20,86 pontos), Domínio Psicológico (63,48 pontos; DP  $\pm$  16,41 pontos) e Domínio Social (63,41 pontos; DP  $\pm$  15,92 pontos).

E entre o Grupo de Adultos observou-se maiores pontuações para o Domínio Geral (79,62 pontos; DP  $\pm$  21,86 pontos), seguido pelo Domínio Social (61,32 pontos; DP  $\pm$  15,81 pontos) Domínio Psicológico (59,09 pontos; DP  $\pm$  12,90 pontos), e Domínio Físico (59,59 pontos; DP  $\pm$  19,09 pontos).

Os resultados da influência das variáveis de interesse na avaliação da QV indicou que no Grupo de Crianças o tipo de MPS e o tratamento com TRE parecem ter alguma influência no Domínio Psicológico do MPS-QOL CR ( $p=0,035$  e  $p=0,027$ , respectivamente). Em relação ao tipo de MPS as

pontuações no Domínio Psicológico apresentam-se mais baixas do nos outros domínios, sendo pior para MPS VI. Quanto à TRE aqueles que não faziam uso de TRE obtiveram maiores pontuações neste mesmo domínio.

Para o Grupo de Adolescentes não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as pontuações médias do MPS QOL-ADOL para as variáveis estudadas.

O Grupo de Adultos apresentou diferença estatisticamente significativa somente para a variável Tratamento por TRE e o Domínio Psicológico do MPS QOL-ADU ( $p=0,038$ ), contudo aqueles que não faziam uso de TRE obtiveram maiores pontuações neste domínio. (Tabela 3).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na avaliação da QV em relação ao sexo e local de procedência em relação à faixa etária dos grupos avaliados pelo MPS-QOL.

### **Discussão**

A amostra do estudo representa cerca de 15% do número total de pacientes com MPS no Brasil, segundo os dados mais recentes da Associação Paulista de Mucopolissacaridose (APMPS) (comunicação pessoal; Nilton Próspero, 2014). Segundo a APMS, em outubro de 2014 havia 733 pacientes vivos com MPS no Brasil 138 possuem MPS I, 231 MPS II, 39 MPS III, 125 MPS IV, 198 MPS VI e 2 MPS VII (comunicação pessoal; Nilton Próspero, 2014). No entanto, não há estudos de incidência de MPS no Brasil.

O estudo foi composto por um número maior de pacientes da região sul e sudeste do Brasil e por ser um país de grandes dimensões com diferenças culturais, sociais e econômicas variadas em cada região, as regiões nordeste e norte do país sendo menos desprovidas de recursos, muitas vezes, com difícil acesso aos centros de saúde e de especialistas na doença pode ter influenciado nas características da amostra. Visto que, apesar do longo tempo de avaliação do estudo muitos pacientes destas regiões podem não ter conseguido comparecer às avaliações em centros de tratamento.

De maneira geral, o Domínio Geral das três versões do MPS-QOL apresentaram maiores pontuações, este domínio refere-se a avaliação individual sobre como o paciente acredita ser sua qualidade de vida (boa, mais ou menos ou ruim) e este dado pode caracterizar uma auto avaliação positiva de sua vida. É importante ressaltar que a QV é entendida como um conceito amplo que inclui a sensação de bem-estar e felicidade em relação ao ambiente em que a pessoa vive e participa socialmente (lar, comunidade, escola, trabalho), independentemente de doenças e disfunções orgânicas e também compreendida de forma subjetiva (sensação) relacionada com aspectos objetivos (observáveis). Dessa forma, deve ser avaliada sob a perspectiva do indivíduo e a forma como ele se relaciona com estas questões (Lima et al, 2009; WHO, 1995).

O Grupo de Crianças apresentou menor pontuação principalmente para o Domínio Psicológico que possui questões referente à família, comunidade, relação profissional-paciente e aspectos psicológicos. Apenas um estudo com crianças com MPS II avaliou o impacto da doença na QV dos pacientes e o

resultado indicou baixos escores para as atividades de vida diária como higiene e vestuário. Além disso, os domínios dor, estresse, funcionamento físico, relações sociais, autoestima e coesão familiar obtiveram escores muito baixos, sugerindo um impacto acentuado na QV dos mesmos, maior do que em outras populações pediátricas comparáveis (Raluy-Callado et al., 2013).

Alguns estudos demonstram que as crianças com deficiência têm menor qualidade de vida relacionada à saúde do que a maioria das crianças normais e que isto aparece na transição para a vida adulta também (Johansen et.al, 2013). Um estudo utilizando o instrumento *Autoquestionnaire Qualité de Vie Enfant Imagé* (AUQEI) com uma amostra de 353 crianças, entre 4 e 12 anos, identificou diferenças estatisticamente significativas entre a população masculina e feminina, sendo os fatores mais correlacionados função e família e os de menor correlação foram autonomia e lazer (Assumpção, 2007).

Já o Grupo de Adolescentes apresentou pontuações semelhantes entre os Domínios Físico, Psicológico e Social, este último que trata do lazer, esportes, transporte e acessibilidade, conhecimento sobre a doença e aspectos socioeconômicos. As limitações clínicas impostas pela MPS podem reduzir a participação social dos adolescentes diminuindo sua QV. Os resultados de um estudo com MPS II indicam que esta tem um impacto considerável na QV principalmente em relação às questões físicas e psicológicas apresentando menores pontuações particularmente para dor e autoestima) do que em outras populações comparáveis (Raluy-Callado et al., 2013).

De maneira geral, o Grupo de Adultos apresentou menores pontuações na QV no Domínio Físico que diz respeito aos aspectos físicos e tratamento medico. Este dado pode indicar que à medida que a MPS progride, a QV pode declinar. A literatura retrata que os pacientes tornam-se progressivamente mais dependentes de cuidadores em função das dificuldades visuais e auditivas, por problemas cardíacos e respiratórios que limitam a realização de atividades de esforço e resistência, além da necessidade do acompanhamento nas atividades diárias de rotina (Hendriksz, et. al, 2013; Giugliani, 2014). As limitações na capacidade funcional estão relacionadas com a diminuição da independência nas atividades comunitárias e da auto-estima, levando a QV mais baixa (Dusing, 2007).

Contudo, não foram encontrados estudos com indivíduos MPS adolescentes e adultos, utilizando instrumentos genéricos de avaliação da QV, tais como o SF-36 ou WHOQOL.

Acreditava-se que os instrumentos MPS-QOL conseguissem identificar a influência do tratamento com TRE na QV, de forma estatisticamente significativa para as três faixas etárias, visto que há diversos estudos que apresentam efeitos clínicos importantes com a utilização deste tratamento como diminuição da hepatoesplenomegalia, aumento de estatura e peso, diminuição de GAGs na urina, melhora na mobilidade articular e aumento da capacidade cardiorrespiratória (Giugliani, 2010; Hendrickz, 2013; Valayannopoulos, 2011; Tytki-Szymanska, 2010; Muenzer, 2014; Freedman, 2013; Dornelles et al. 2014; Lampe et al, 2014; Cho et al, 2014; Zuber et al, 2014). No entanto, esta diferença foi estatisticamente significativa somente para o Domínio Psicológico para os instrumentos

MPS-QOL CR e MPS-QOL ADU, e além disso, aqueles que não faziam uso de TRE obtiveram maiores pontuações nos domínios dos instrumentos.

Estes resultados pode indicar a melhor aceitação e condicionamento dos pacientes sem tratamento às dificuldades e manifestações clínicas da doença, tornando mais positiva sua auto-percepção da QV e não estar diretamente relacionada ao tratamento específico disponível, visto que os domínios com maiores pontuações para àqueles sem tratamento foram o Domínio Social e Domínio Psicológico (Giugliani et al., 2010; Giugliani et al., 2012; Dornelles et al., 2014).

Os resultados do estudo indicam que há diferença na QV dos diferentes tipos de MPS dentro dos três grupos de pacientes avaliados, sendo estatisticamente significativa apenas para o Domínio Psicológico do MPS QOL-CR. A amostra do estudo não era homogênea quanto número de pacientes em cada tipo de MPS nos grupos estudados e isto pode ter influenciado o resultado final. Este resultado pode indicar que há muito mais semelhanças do que diferenças entre os tipos de MPS incluídos no presente estudo, principalmente em se tratando da sintomatologia clínica, (Guarany *et. al.*, 2012).

### **Conclusão**

A experiência de viver com uma doença genética rara, é muito mais complexa do que suas características clínicas e qualquer aspecto da vida de um indivíduo pode ser afetado. Os resultados deste estudo indicam que viver com alguma doença e/ou deficiência pode afetar o cotidiano de várias maneiras, sendo necessário atendimento médico especializado continuamente, adaptações no ambiente em que vivem e nos instrumentos que utilizam no dia-a-dia para manterem-se independentes.

Embora os profissionais de saúde genética se esforcem para promover o bem-estar do paciente, e o termo QV seja muitas vezes invocado para se referir a esse resultado, há uma falta de clareza quanto ao que realmente contribui para a QV a partir da perspectiva do paciente.

O estudo identificou que os pacientes com MPS I, II, IV-A e VI apresentam QV acima de 50 pontos na maior parte dos domínios, no entanto as pontuações variam entre os domínios para cada faixa etária avaliada. A diferença entre as pontuações da QV para crianças, adolescentes e adultos em relação ao Domínio Físico do MPS-QOL pode sugerir que esta tende a diminuir conforme a doença progride com o aumento da idade dos pacientes e, talvez, um maior número de dificuldades associadas às questões clínicas possam surgir.

## Referências

- Assumpção Jr FB, Adamo S. Reconhecimento olfativo dos Transtornos invasivos do desenvolvimento. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65(4-B):1200-1205
- Azevedo AC et al. (2004) Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clin Genet* (2004); 66:208-213.
- Baehner F et al. (2005) Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(6):1011-1017.
- Braunlin E et al. (2011) Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis* (2011) 34:1183–1197
- Coelho JC et al. (1997) Selective screening of 10.000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. *European Journal of Pediatric*, 156, pp.650-654.
- Cho, SY et al. (2014) Impact of Enzyme Replacement Therapy on Linear Growth in Korean Patients with Mucopolysaccharidosis Type II (Hunter Syndrome). *J Korean Med Sci*; 29: 254-260
- Cohen JS and Biesecker BB. (2010). Quality of life in rare genetic conditions: A systematic review of the literature. *Am J Med Genet Part A* 152A:1136–1156.
- Delgado V. et al (2013) Natural history of Sanfilippo syndrome in Spain. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8:189
- Dornelles, AD et al. (2014) Enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis Type I among patients followed within the MPS Brazil Network. *Genetics and Molecular Biology*, 37, 1, 23-29
- Dusing SC et al (2007) Temporal and Spatial Gait Characteristics of Children With Hurler Syndrome After Umbilical Cord Blood Transplantation. *PHYS THER.*; 87:978-985.
- Ferrari S. et al. (2011) Diagnosis and management of ophthalmological features in patients with mucopolysaccharidosis. *Br J Ophthalmol*; 95:613e619.
- Freedman R. et al. (2013) Receiving Enzyme Replacement Therapy for a Lysosomal Storage Disorder: A Preliminary Exploration of the Experiences of Young Patients and Their Families. *J Genet Counsel* 22:517–532
- Garbuzova-Davis et al (2013) Blood-brain barrier impairment in MPS III patients. *BMC Neurology*, 13:174
- Giugliani R et al. (2014) Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux–Lamy syndrome)—10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI survey study. *Am J Med Genet Part A* 9999:1–12
- Giugliani R et al. (2010) Terapia de Reposição Enzimática para as Mucopolissacaridoses I, II e VI: Recomendações de um grupo de especialistas brasileiros. *Rev Assoc Med Bras*; 56(3): 257-77
- Giugliani R. (2012) Mucopolysaccharidoses: From understanding to treatment, a century of discoveries. *Genetics and Molecular Biology*, 35, 4 (suppl), 924-931
- Guarany NR et al (2012) Functional capacity evaluation of patients with mucopolysaccharidosis. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine: An Interdisciplinary Approach* 5 37–46
- Harmatz P (2013) The Morquio A Clinical Assessment Program: Baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *J Inherit Metab Dis* (2013) 34:1183–1197

- Hendrickz CJ et al. (2014) Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. *J Inherit Metab Dis*
- Hendriksz CJ et al. (2013) Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. *J Inherit Metab Dis* 36:309–322
- Horovitz, DDG et al (2013) Enzyme replacement therapy with galsulfase in 34 children younger than five years of age with MPS VI. *Molecular Genetics and Metabolism* 109 62–69
- Johansen H et al (2013) Health-related quality of life for children with rare diagnoses, their parents' satisfaction with life and the association between the two. *Health and Quality of Life Outcomes* 11:152
- Lampe C et al. (2014) Long-term experience with enzyme replacement therapy (ERT) in MPS II patients with a severe phenotype: an international case series. *J Inherit Metab Dis*
- Lima MG et al. (2009) Health related quality of life among the elderly a population-based study using SF-36 survey. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro*, 25(10):2159-2167
- Lyseng-Williamson KA. (2014) Elosulfase Alfa: A Review of Its Use in Patients with Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio A Syndrome). [BioDrugs](#).
- Matos MA, Barreto R, Acosta AX. (2013) Evaluation of motor response in mucopolysaccharidosis patients treated with enzyme replacement therapy. *Ortop Traumatol Rehabil*. Oct 31;15 (5): 389-93.
- Meikle PJ et al (1999) Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*; 281:249-54.
- Muenzer J. (2014). Early initiation of enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharidoses. *Molecular Genetics and Metabolism* 111 63–72
- Muñoz-Rojas, MV et al (2011) Clinical manifestations and treatment of mucopolysaccharidosis type I patients in Latin America as compared with the rest of the world. *J Inherit Metab Dis* 34:1029–1037
- Neufeld EF and Muenzer J. (2001) The Mucopolysaccharidoses. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases*, New York, pp. 3.421-3452
- Nilton Próspero. Prevalência. [mensagem pessoal]. [idaschwartz@gmail.com](mailto:idaschwartz@gmail.com). Dec 13, 2014
- Pinto LC et al. (2006) Prospective study of 11 Brazilian patients with mucopolysaccharidosis II. *Jornal de Pediatria*; 82(4):273-8.
- Politei J, Schenone A, Blanco M, Szlago M. (2014) Mucopolisaccharidosis VI: aspectos clínicos, diagnósticos y del tratamiento con terapia de reemplazo enzimático. *Arch Argent Pediatr*;112(3):258-262
- Poorthuis BJ et al. (1999) The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*;105:151-6.
- Raluy-Callado et al. (2013) The impact of Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II) on health-related quality of life. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8:101
- Schwartz IVD et al. (2003) Mucopolysaccharidosis VII: clinical, biochemical and molecular investigation of a Brazilian family. *Clin Genet*. Aug;64(2):172-5.
- Schwartz IVD et al. (2007) A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. *Acta Paediatrica*; 96:63-70.
- Tomatsu T et al (2013) Newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*; 110(0): 42–53

Tylki-Szymanska A, Jurecka A, Syczewska M, Czartoryska B. (2010) Efficacy of recombinant human  $\alpha$ -L-iduronidase (Iaronidase) on restricted range of motion of upper extremities in mucopolysaccharidosis type I patients. *J Inher Metab Dis* 33:151–157

Valayannopoulos V, Wijburg FA. (2011) Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology*; 50:v49–v59

Vieira T, et al. (2008) Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? *Am J Med Genet*; 146 A: 1741-7.

White KK, Hale S, Goldberg MJ. (2010) Musculoskeletal health in Hunter disease (MPS II): ERT improves functional outcomes. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine: An Interdisciplinary Approach* 3; 101–107

WHO. The World Health Organization Quality Of Life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Soc Science Med* 1995;41(10):1403-1409.

Zuber Z, Rozdzynska-Swiatkowska A, Jurecka A, Tylki-Szymanska A. (2014) The Effect of Recombinant Human Iduronate-2-Sulfatase (Idursulfase) on Growth in Young Patients with Mucopolysaccharidosis Type II. *PLoS ONE* 9(1): e85074.

## Tabelas

**Tabela 1. Características clínicas, bioquímicas e epidemiológicas e tratamento das Mucopolissacaridoses.**

<b>Doença</b>	<b>Epônimo</b>	<b>Enzima Deficiente</b>	<b>Incidência</b> (Meikle et al. 1999a)	<b>Severidade de Sintomas</b>	<b>Tratamento aprovado</b>
<b>MPS I</b>	Scheie	$\alpha$ -L-iduronidase	1:100,000	Atenuado	TRE
	Hurler-Scheie			Intermediário	TCHT
	Hurler			Severo	
<b>MPS II</b>	Hunter	Iduronate-2-sulfatase	1:162,000	Atenuado Severo	TRE TCHT
<b>MPS III-A</b>	Sanfilippo A	Heparan-N-sulfatase	1:128,000	Atenuado Severo	Indisponível
<b>MPS III-B</b>	Sanfilippo B	$\alpha$ -N-acetylglucosaminidase	1:135,000	Atenuado Severo	Indisponível
<b>MPS III-C</b>	Sanfilippo C	Acetyl-CoA: $\alpha$ -glucosaminide acetyltransferase	1:1,407,000	Atenuado Severo	Indisponível
<b>MPS III-D</b>	Sanfilippo D	N-acetylglucosamine-6-sulfatase	1:1,056,000	Atenuado Severo	Indisponível
<b>MPS IV-A</b>	Morquio A	N-acetylgalactosamine-6-sulfatase	1:201,000	Atenuado Severo	TRE*
<b>MPS IV- B</b>	Morquio B	$\beta$ -galactosidase	1:715,000	Atenuado Severo	Indisponível
<b>MPS VI</b>	Maroteaux-Lamy	Arylsulfatase B	1:248,000	Atenuado	TRE
<b>MPS VII</b>	Sly	$\beta$ -glucuronidase	1:2,111,000	Atenuado Severo	Indisponível
<b>MPS IX</b>	Natowicz	Hyaluronidase	1 case	Intermediário	Indisponível

\*Até o momento deste estudo, TRE para MPS IV-A ainda estava em investigação e estudos clínicos. MPS: Mucopolissacaridose TRE: Terapia de Reposição Enzimática; TCHT: transplante de células tronco-hematopoiéticas

**Tabela 2. Características demográficas dos participantes do estudo**

	<b>Crianças (n=42)</b>	<b>Adolescentes (n=33)</b>	<b>Adultos (n=35)</b>
<b>Origem (Região)</b>	Sul= 9 Sudeste= 17 Centro-oeste=1 Nordeste=13 Norte=1	Sul=9 Sudeste=13 Centro-oeste=1 Nordeste=8 Norte=2	Sul=13 Sudeste=16 Nordeste=5 Norte=1
<b>Idade (média +/- DP, anos)</b>	10,4 +/- 1,4	14,9 +/- 1,4	24,5 +/- 6,1
<b>Tipo de MPS</b>	MPS I=5 MPS II=8 MPS IV-A=13 MPS VI=16	MPS I=2 MPS II=9 MPS IV-A=8 MPS VI=14	MPS I=9 MPS II=10 MPS IV-A=7 MPS VI=9
<b>Em tratamento-TRE</b>	26 (61,9%)	22 (64,7%)	27 (75%)
<b>Sexo (F/M)</b>	15 (35,7%)/27 (64,3%)	11 (33,3%)/22 (66,6%)	15 (42,8%)/20 (57,2%)
<b>Características clínicas*</b>			
Hipoacusia (sim/não)	7 (17,1%) / 34 (82,9%)	7 (21,2%) / 26 (78,7%)	5 (14,2%) / 30 (85,8%)
Cegueira (sim/não)	2 (4,9%) / 39 (95,1%)	3 (9,09%) / 30 (90,9%)	3 (8,5%) / 32 (91,5%)
Uso óculos (sim/não)	23 (56,1%) / 18 (43,9%)	20 (60,6%) / 13 (39,4%)	3 (8,5%) / 32 (91,5%)
Cadeira de Rodas (sim/não)	4 (9,7%) / 37 (90,2%)	10 (30,3%) / 23 (69,7%)	2 (5,7%) / 33 (94,3%)
Uso de bengala (sim/não)	1 (2,3%) / 41 (92,6%)	0	1 (2,8%) / 34 (97,2%)
Uso de CPAP (sim/não)	6 (14,6%) / 35 (85,4%)	5 (15,1%) / 28 (84,9%)	2 (5,7%) / 33 (94,3%)
Prótese Auditiva (sim/não)	3 (7,3%) / 38 (92,7%)	3 (9,09%) / 30 (90,9%)	2 (5,7%) / 33 (94,3%)

MPS: Mucopolissacaridose TRE: Terapia de Reposição Enzimática CPAP: Continuous Positive Airway Pressure \*de acordo com relato

**Tabela 3. Média de pontos dos questionários MPS QOL e as variáveis sexo, tratamento, centro de origem e tipo de MPS**

	Sexo		Sexo (p)	Tratamento		Tratamento (p)
	M	F		Em TRE	Sem TRE	
<b>MPS-QOL CR (n=42)</b>	n= 27	n=15		n=27	n=15	
Escore Domínios						
Geral	69,75	76,66	0,347	71,15	75,55	0,602
Físico	62,83	64,04	0,772	65,93	60,95	0,192
Social	77,75	71,09	0,968	72,52	75,71	0,827
Psicológico	51,85	51,42	0,759	48,62	58,09	0,027*
<b>MPS-QOL ADOL (n=33)</b>	n=22	n=11		n=22	n=11	
Escore Domínios						
Geral	76,08	80,30	0,985	78,03	70,37	0,270
Físico	64,42	66,52	0,897	67,35	58,08	0,238
Social	61,95	66,47	0,325	59,94	69,44	0,272
Psicológico	64,13	62,12	0,737	60,22	66,66	0,259
<b>MPS-QOL ADU (n=35)</b>	n=20	n=15		n=27	n=8	
Escore Domínios						
Geral	81,66	77,08	0,501	79,01	79,16	0,918
Físico	59,54	59,65	0,898	60,10	57,38	0,636
Social	60,76	62,01	0,725	59,54	66,82	0,314
Psicológico	56,81	61,93	0,084	56,37	65,34	0,038*

\* p<0,05.

**Continuação da Tabela 3. Média de pontos dos questionários MPS QOL e as variáveis sexo, tratamento, centro de origem e tipo de MPS**

	Centro Origem					Centro Origem (p)	Tipo MPS				Tipo MPS (p)
	Sul	Sudeste	Centro-oeste	Nordeste	Norte		I	II	IV-A	VI	
<b>MPS-QOL CR (n=42)</b>	n=10	n=17	n=2	n=12	n=1		n=5	n=8	n=13	n=16	
Escore Domínios											
Geral	81,48	76,47	66,66	63,88	50,00	0,171	83,33	58,33	78,20	72,91	0,217
Físico	61,90	62,60	76,78	63,39	57,14	0,989	78,57	62,94	62,63	62,27	0,157
Social	80,15	72,68	64,28	69,64	57,14	0,601	85,71	65,17	76,37	72,76	0,196
Psicológico	51,58	50,42	60,71	50,59	64,28	0,076	57,14	50,89	59,34	45,53	0,035*
<b>MPS-QOL ADOL (n=33)</b>	n=9	n=13	n=1	n=8	n=2		n=2	n=9	n=8	n=14	
Escore Domínios											
Geral	81,48	75,64	100,00	70,83	83,33	0,661	41,66	77,77	77,08	83,33	0,587
Físico	78,78	56,64	68,18	64,20	62,12	0,906	56,81	78,28	58,52	63,31	0,373
Social	75,00	63,94	75,00	49,21	60,41	0,343	59,37	59,72	69,53	62,94	0,430
Psicológico	71,29	64,10	75,00	56,25	52,77	0,161	58,33	62,96	73,95	60,71	0,062
<b>MPS-QOL ADU (n=35)</b>	n=13	n=16		n=5	n=1		n=9	n=10	n=7	n=9	
Escore Domínios											
Geral	83,33	76,47	-	76,66	100,00	0,661	77,77	78,33	88,09	79,62	0,587
Físico	62,23	57,21	-	59,09	68,18	0,906	62,62	63,18	62,33	54,54	0,373
Social	67,15	56,33	-	60,76	73,07	0,343	57,26	57,69	68,68	64,95	0,430
Psicológico	63,63	55,34	-	59,09	63,63	0,161	53,53	57,27	66,88	58,58	0,062

\* p<0,05

## **11. CONCLUSÕES**

### **11.1 Objetivo primário:**

*- Desenvolver e validar instrumentos específicos para avaliação da qualidade de vida de pacientes brasileiros com mucopolissacaridoses.*

Este objetivo foi alcançado tendo sido construídos e validados para pacientes brasileiros com MPS I, II, IV-A e VI instrumentos de avaliação de qualidade de vida específicos que proporcionaram uma visão mais ampla das características e necessidades dessa população, atrelada não somente às questões clínicas, mas também à sua interferência no cotidiano. As análises psicométricas dos instrumentos demonstraram adequada confiabilidade interna e validade convergente e discriminante.

### **11.2 Objetivos secundários**

*- Avaliar a qualidade de vida de pacientes com MPS no Brasil a partir do instrumento construído.*

Após a validação dos instrumentos MPS QOL foi possível realizar a avaliação de QV de pacientes com MPS I, II, IV-A e VI a partir desta nova medida. Foram avaliados 110 indivíduos com MPS e observou-se que, segundo a pontuação descrita no Manual de Instruções do MPS-QOL, a qualidade de vida foi inferior a 70 pontos em praticamente todos os domínios para as três faixas etárias avaliadas (crianças, adolescentes e adultos). Os resultados indicaram o Domínio Físico como um dos que apresentaram menores pontuações seguidos pelos Domínio Psicológico e Domínio Social, o que sugere que as características clínicas das MPS interferem diretamente em sua participação social e interação com o ambiente.

*- Avaliar se o MPS-QOL é capaz de detectar efeitos sobre a qualidade de vida de pacientes com MPS submetidos à TRE em relação aos não submetidos.*

Os resultados do estudo de validação indicaram diferenças estatisticamente significativas para QV entre aqueles que faziam tratamento por TRE e aqueles que não faziam. Os instrumentos MPS-QOL CR e MPS-QOL ADU demonstraram que aqueles que não faziam uso de TRE obtiveram maiores pontuações no domínio psicológico dos instrumentos.

*- Analisar a diferença entre os questionários respondidos pelos pacientes com MPS e aqueles respondidos pelos pais de pacientes com a doença.*

Para o estudo de validação optou-se por não utilizar uma amostra de pacientes não respondentes por comprometimento neurológico, evitando-se assim, modificações nas respostas, já que os questionários seriam respondidos pelos pais. Esta metodologia foi utilizada pelo grupo já haver percebido, durante o estudo piloto, uma possível influência dos pais/cuidadores ao responderem aos questionários em nome dos filhos/indivíduos com MPS para os instrumentos MPS-QOL CR e MPS-QOL ADU. Este achado fez com que o grupo perceba-se a necessidade de desenvolver instrumentos específicos para estes indivíduos com MPS que apresentam comprometimento cognitivo e que necessitam de outras pessoas para responderem por si e novos questionários serão desenvolvidos exclusivamente para pais e cuidadores.

## 12. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Todos os resultados identificados neste estudo indicam que o instrumento MPS-QOL é uma medida sensível para avaliar a QV de pacientes brasileiros com MPS I, II, IV-A e VI possuindo potencial para ser uma medida válida para verificar a QV desta população. Acreditamos que seu uso será de extrema relevância para auxiliar a identificar modificações na QV sendo um possível marcador de evolução da doença ou como desfecho clínico para outras medidas como tratamentos específicos ou terapias de suporte.

Através dos resultados evidenciados pelo estudo, o grupo pesquisador considera que seja viável construir um instrumento específico para ser respondido por outras pessoas que possuam convívio direto com o paciente utilizando a técnica de *proxy—proxy perspective*, onde o substituto responde com o que acredita ser verdade, para avaliar a QV daqueles pacientes que não possuem condições neurológicas e cognitivas de responder de forma independente. Visto que esta é uma doença rara há necessidade de instrumentos e estudos que incluam a totalidade de pacientes, em seus diferentes tipos e características.

Além disso, a realização de um estudo com um número amostral mais homogêneo entre pacientes que realizam tratamento com TRE e aqueles que não realizam pode apresentar dados que corroborem com os estudos de eficácia dos tratamentos, já que entende-se que a QV é um fator primordial para o bem-estar do paciente e somente o tratamento específico não conseguirá alcançar o benefício completo à esta população.

# APÊNDICES

## APÊNDICE A

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido–Fase de Reuniões

**Projeto: Construção de Questionário Específico para a Avaliação da Qualidade de Vida de pacientes com Mucopolissacaridoses**

**Investigador Responsável:** Dra Ida Vanessa Schwartz, e que está à disposição pelo telefone (51) 2101-8011 no **Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre** na Rua Ramiro Barcelos, 2350. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

**Paciente:** \_\_\_\_\_

Prezado paciente, responsável, familiar, profissional da saúde ou cuidador de paciente com mucopolissacaridose, a avaliação da qualidade de vida é importante para a identificação dos principais problemas que uma doença traz para as pessoas, e, também, para avaliar se os tratamentos existentes para essa doença são adequados e se apresentam inconvenientes. Ao identificar os principais problemas que uma doença traz para os portadores, a avaliação da qualidade de vida também ajuda os médicos e pesquisadores a entenderem melhor essa doença e seus tratamentos existentes, e a planejarem melhores formas de tratamento.

A avaliação da qualidade de vida de portadores de determinada doença geralmente é feita por meio de questionários. Tais questionários são formados por uma série de perguntas relativas à saúde e à doença do portador, e devem ser preferencialmente respondidos pelo portador (ou, quando necessário, pelo responsável). Essas perguntas são previamente escolhidas a partir de um processo chamado “construção de questionário de qualidade de vida”, o qual inclui diversas fases. A primeira fase é a realização de **reuniões** com portadores, familiares, cuidadores, pesquisadores e profissionais da saúde que cuidam de pessoas que têm determinada doença. Após essas reuniões serem realizadas, e após análise das informações pelos pesquisadores, um novo questionário é feito, e deve ser testado primeiro em um número pequeno de portadores (chamamos esta fase de **Pré-Piloto**; no **Pré-Piloto**, o portador deve responder ao novo questionário e, também, a algum outro questionário de qualidade de vida já conhecido). Após a análise dos questionários preenchidos no pré-piloto, são feitas as modificações necessárias no questionário, e um número maior de portadores deve responder à sua nova versão (este é o chamado “**Estudo Piloto**”). Somente após a realização do estudo piloto, é que podem ser feitas outras análises para ver se o questionário é válido e se ele pode ser aplicado para avaliação da qualidade da vida de todas as pessoas que têm a doença analisada. Infelizmente, não existem questionários feitos especificamente para avaliar a qualidade de vida de quem tem mucopolissacaridose.

Você está sendo convidado a participar deste projeto de pesquisa, na etapa cujo objetivo é a construção de um questionário específico para a avaliação da qualidade de vida de quem tem essa doença.

Para tanto, será necessário que você participe da construção do questionário específico, mais especificamente da fase de **reunião**. Se você concordar em participar, saiba que essa reunião tem tempo de duração previsto de 1 a 2 horas, que ela será gravada, que serão perguntadas informações gerais sobre você (como nome, idade, cidade em que nasceu, tipo de mucopolissacaridose) e que nela serão discutidos aspectos relativos à qualidade

de vida das pessoas afetadas por mucopolissacaridose. Você participará de somente uma reunião, mas ocorrerão quatro tipos de reuniões (você participará daquela que corresponde a você): 1) uma reunião envolvendo somente portadores adultos; 2) uma reunião envolvendo somente portadores entre 8 e 16 anos de idade; 3) uma reunião envolvendo somente familiares ou cuidadores; 4) uma reunião envolvendo somente profissionais da saúde. Em cada reunião, participarão em torno de 5 pessoas, além de pesquisadores da equipe.

Cabe salientar que esse estudo talvez não traga benefício direto para você ou para seu filho/paciente, mas que pode ajudar a melhorar, futuramente, o entendimento e as opções de tratamento para pacientes com mucopolissacaridose.

#### RISCOS

Não se imagina que este estudo traga riscos aos seus participantes, pois não envolve a realização de exames, nem a coleta de sangue.

#### CUSTOS

Não haverá compensação financeira pela sua participação no estudo e você não terá nenhuma despesa para participar desse estudo.

#### RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO NA PARTICIPAÇÃO DO ESTUDO

Sua participação no estudo é voluntária. Se você decidir não participar do estudo, isto não afetará em nada o seu tratamento no seu hospital (ou o do seu filho/paciente). A sua participação pode também ser interrompida a qualquer momento, se esta for a sua vontade. Em qualquer caso, você/seu filho/seu paciente não serão penalizados.

#### CONFIDENCIALIDADE DAS INFORMAÇÕES

As informações obtidas nessa pesquisa serão mantidas em sigilo, sendo apenas utilizadas de forma científica e anônima, em relatos especializados. Caso alguma informação derivada desse estudo for importante a você, todo esforço será realizado para informá-lo.

#### DÚVIDAS

Se você tiver alguma dúvida em relação à pesquisa, deve contatar a Dra. Ida Vanessa D. Schwartz (Fone: 51 - 2101-8011), no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Pelo presente termo, você declara que foi informado (a), de forma clara e detalhada, sobre a presente pesquisa, que concorda em participar da mesma e que teve suas dúvidas esclarecidas por \_\_\_\_\_ . Declara ter sido esclarecido que não receberá nenhuma remuneração financeira pela participação no estudo. Declara que foi informado da garantia de receber resposta ou esclarecimento sobre a pesquisa a ser realizada, bem como da liberdade de não participar do estudo e da possibilidade de desistir, em qualquer momento, da participação. Além disso, declara que assinou duas vias deste consentimento, e que uma ficou em seu poder.

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Paciente (ou participante): \_\_\_\_\_

Responsável legal pelo paciente: \_\_\_\_\_

Eu expliquei a \_\_\_\_\_ os objetivos, riscos, benefícios e procedimentos necessários para esta pesquisa, e entreguei cópia deste termo de consentimento para o mesmo.

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE B

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-Fase de Pré-Piloto

Projeto: **Construção de Questionário Específico para a Avaliação da Qualidade de Vida de pacientes com Mucopolissacaridoses**

**Investigador Responsável:** Dra Ida Vanessa Schwartz, e que está à disposição pelo telefone (51) 2101-8011 no **Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre** na Rua Ramiro Barcelos, 2350. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

**Paciente:** \_\_\_\_\_

Prezado paciente ou responsável, a avaliação da qualidade de vida é importante para a identificação dos principais problemas que uma doença traz para as pessoas, e, também, para avaliar se os tratamentos existentes para essa doença são adequados e se apresentam inconvenientes. Ao identificar os principais problemas que uma doença traz para os portadores, a avaliação da qualidade de vida também ajuda os médicos e pesquisadores a entenderem melhor essa doença e seus tratamentos existentes, e a planejarem melhores formas de tratamento.

A avaliação da qualidade de vida de portadores de determinada doença geralmente é feita por meio de questionários. Tais questionários são formados por uma série de perguntas relativas à saúde e à doença do portador, e devem ser preferencialmente respondidos pelo portador (ou, quando necessário, pelo responsável). Essas perguntas são previamente escolhidas a partir de um processo chamado "construção de questionário de qualidade de vida", o qual inclui diversas fases. A primeira fase é a realização de **reuniões** com portadores, familiares, cuidadores, pesquisadores e profissionais da saúde que cuidam de pessoas que têm determinada doença. Após essas reuniões serem realizadas, e após análise das informações pelos pesquisadores, um novo questionário é feito, e deve ser testado primeiro em um número pequeno de portadores (chamamos esta fase de **Pré-Piloto**; no Pré-Piloto, o portador deve responder ao novo questionário e, também, a algum outro questionário de qualidade de vida já conhecido). Após a análise dos questionários preenchidos no pré-piloto, são feitas as modificações necessárias no questionário, e um número maior de portadores deve responder à sua nova versão (este é o chamado "**Estudo Piloto**"). Somente após a realização do estudo piloto, é que podem ser feitas outras análises para ver se o questionário é válido e se ele pode ser aplicado para avaliação da qualidade da vida de todas as pessoas que têm a doença analisada. Infelizmente, não existem questionários feitos especificamente para avaliar a qualidade de vida de quem tem mucopolissacaridose.

Você está sendo convidado a participar deste projeto de pesquisa, na etapa cujos objetivos é a construção de um questionário específico para a avaliação da qualidade de vida de quem tem essa doença.

Para tanto, será necessário que você participe da construção do questionário específico, mais especificamente da fase de **Pré-Piloto**. Se você concordar em participar, terá de responder, somente uma vez, a dois questionários: o novo questionário que está sendo construído, e um já conhecido (denominado WHOQOL).

Cabe salientar que esse estudo talvez não traga benefícios direto para você ou para seu filho, mas que pode ajudar a melhorar, futuramente, o entendimento e as opções de tratamento para pacientes com mucopolissacaridose.

RISCOS

Não se imagina que este estudo traga riscos aos seus participantes, pois não envolve a realização de exames, nem a coleta de sangue.

#### CUSTOS

Não haverá compensação financeira pela sua participação no estudo e você não terá nenhuma despesa para participar desse estudo.

#### RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO NA PARTICIPAÇÃO DO ESTUDO

Sua participação no estudo é voluntária. Se você decidir não participar do estudo, isto não afetará em nada o seu tratamento no seu hospital (ou o do seu filho/paciente). A sua participação pode também ser interrompida a qualquer momento, se esta for a sua vontade. Em qualquer caso, você/seu filho não serão penalizados.

#### CONFIDENCIALIDADE DAS INFORMAÇÕES

As informações obtidas nessa pesquisa serão mantidas em sigilo, sendo apenas utilizadas de forma científica e anônima, em relatos especializados. Caso alguma informação derivada desse estudo for importante a você, todo esforço será realizado para informá-lo.

#### DÚVIDAS

Se você tiver alguma dúvida em relação à pesquisa, deve contatar a Dra. Ida Vanessa D. Schwartz (Fone: 51 - 2101-8011), no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Pelo presente termo, você declara que foi informado (a), de forma clara e detalhada, sobre a presente pesquisa, que concorda em participar da mesma e que teve suas dúvidas esclarecidas por \_\_\_\_\_ . Declara ter sido esclarecido que não receberá nenhuma remuneração financeira pela participação no estudo. Declara que foi informado da garantia de receber resposta ou esclarecimento sobre a pesquisa a ser realizada, bem como da liberdade de não participar do estudo e da possibilidade de desistir, em qualquer momento, da participação. Além disso, declara que assinou duas vias deste consentimento, e que uma ficou em seu poder.

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_

Paciente: \_\_\_\_\_

Responsável legal: \_\_\_\_\_

Eu expliquei a \_\_\_\_\_ os objetivos, riscos, benefícios e procedimentos necessários para esta pesquisa, e entreguei cópia deste termo de consentimento para o mesmo.

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE C

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido–Fase de Estudo Piloto

Projeto: **Construção de Questionário Específico para a Avaliação da Qualidade de Vida de pacientes com Mucopolissacaridoses**

**Investigador Responsável:** Dra Ida Vanessa Schwartz, e que está à disposição pelo telefone (51) 2101-8011 no **Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre** na Rua Ramiro Barcelos, 2350. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

**Paciente:** \_\_\_\_\_

Prezado paciente ou responsável, a avaliação da qualidade de vida é importante para a identificação dos principais problemas que uma doença traz para as pessoas, e, também, para avaliar se os tratamentos existentes para essa doença são adequados e se apresentam inconvenientes. Ao identificar os principais problemas que uma doença traz para os portadores, a avaliação da qualidade de vida também ajuda os médicos e pesquisadores a entenderem melhor essa doença e seus tratamentos existentes, e a planejarem melhores formas de tratamento.

A avaliação da qualidade de vida de portadores de determinada doença geralmente é feita por meio de questionários. Tais questionários são formados por uma série de perguntas relativas à saúde e à doença do portador, e devem ser preferencialmente respondidos pelo portador (ou, quando necessário, pelo responsável). Essas perguntas são previamente escolhidas a partir de um processo chamado “construção de questionário de qualidade de vida”, o qual inclui diversas fases. A primeira fase é a realização de **reuniões** com portadores, familiares, cuidadores, pesquisadores e profissionais da saúde que cuidam de pessoas que têm determinada doença. Após essas reuniões serem realizadas, e após análise das informações pelos pesquisadores, um novo questionário é feito, e deve ser testado primeiro em um número pequeno de portadores (chamamos esta fase de **Pré-Piloto**; no Pré-Piloto, o portador deve responder ao novo questionário e, também, a algum outro questionário de qualidade de vida já conhecido). Após a análise dos questionários preenchidos no pré-piloto, são feitas as modificações necessárias no questionário, e um número maior de portadores deve responder à sua nova versão (este é o chamado “**Estudo Piloto**”). Somente após a realização do estudo piloto, é que podem ser feitas outras análises para ver se o questionário é válido e se ele pode ser aplicado para avaliação da qualidade da vida de todas as pessoas que têm a doença analisada. Infelizmente, não existem questionários feitos especificamente para avaliar a qualidade de vida de quem tem mucopolissacaridose.

Você está sendo convidado a participar deste projeto de pesquisa, na etapa cujos objetivos é a construção de um questionário específico para a avaliação da qualidade de vida de quem tem essa doença.

Para tanto, será necessário que você participe da construção do questionário específico, mais especificamente da fase de **Estudo Piloto**. Se você concordar em participar, terá de responder, somente uma vez, a um questionário: o novo questionário que está sendo construído.

Cabe salientar que esse estudo talvez não traga benefício direto para você ou para seu filho, mas que pode ajudar a melhorar, futuramente, o entendimento e as opções terapêuticas para pacientes com mucopolissacaridose.

RISCOS

Não se imagina que este estudo traga riscos aos seus participantes, pois não envolve a realização de exames, nem a coleta de sangue.

#### CUSTOS

Não haverá compensação financeira pela sua participação no estudo e você não terá nenhuma despesa para participar desse estudo.

#### RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO NA PARTICIPAÇÃO DO ESTUDO

Sua participação no estudo é voluntária. Se você decidir não participar do estudo, isto não afetará em nada o seu tratamento no seu hospital (ou o do seu filho/paciente). A sua participação pode também ser interrompida a qualquer momento, se esta for a sua vontade. Em qualquer caso, você/seu filho não serão penalizados.

#### CONFIDENCIALIDADE DAS INFORMAÇÕES

As informações obtidas nessa pesquisa serão mantidas em sigilo, sendo apenas utilizadas de forma científica e anônima, em relatos especializados. Caso alguma informação derivada desse estudo for importante a você, todo esforço será realizado para informá-lo.

#### DÚVIDAS

Se você tiver alguma dúvida em relação à pesquisa, deve contatar a Dra. Ida Vanessa D. Schwartz (Fone: 51 - 2101-8011), no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Pelo presente termo, você declara que foi informado (a), de forma clara e detalhada, sobre a presente pesquisa, que concorda em participar da mesma e que teve suas dúvidas esclarecidas por \_\_\_\_\_ . Declara ter sido esclarecido que não receberá nenhuma remuneração financeira pela participação no estudo. Declara que foi informado da garantia de receber resposta ou esclarecimento sobre a pesquisa a ser realizada, bem como da liberdade de não participar do estudo e da possibilidade de desistir, em qualquer momento, da participação. Além disso, declara que assinou duas vias deste consentimento, e que uma ficou em seu poder.

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Paciente: \_\_\_\_\_

Responsável legal: \_\_\_\_\_

Eu expliquei a \_\_\_\_\_ os objetivos, riscos, benefícios e procedimentos necessários para esta pesquisa, e entreguei cópia deste termo de consentimento para o mesmo.

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE D

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Pacientes com Mucopolissacaridose

#### Fase de Estudo Validação

**Projeto: Construção de Questionário Específico para a Avaliação da Qualidade de Vida de pacientes com Mucopolissacaridoses**

**Investigador Responsável:** Dra Ida Vanessa Schwartz, e que está à disposição pelo telefone (51) 3359-8011 no **Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre** na Rua Ramiro Barcelos, 2350. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Prezado paciente, a avaliação da qualidade de vida é importante para a identificação dos principais problemas que uma doença traz para as pessoas, e, também, para avaliar se os tratamentos existentes para essa doença são adequados e se apresentam inconvenientes. Ao identificar os principais problemas que uma doença traz para os portadores, a avaliação da qualidade de vida também ajuda os médicos e pesquisadores a entenderem melhor essa doença e seus tratamentos existentes, e a planejarem melhores formas de tratamento.

A avaliação da qualidade de vida de portadores de determinada doença geralmente é feita por meio de questionários. Tais questionários são formados por uma série de perguntas relativas à saúde e à doença do portador, e devem ser preferencialmente respondidos pelo portador (ou, quando necessário, pelo responsável). Essas perguntas são previamente escolhidas a partir de um processo chamado “construção de questionário de qualidade de vida”, o qual inclui diversas fases. A primeira fase é a realização de **reuniões** com portadores, familiares, cuidadores, pesquisadores e profissionais da saúde que cuidam de pessoas que têm determinada doença. Após essas reuniões serem realizadas, e após análise das informações pelos pesquisadores, um novo questionário é feito, e deve ser testado primeiro em um número pequeno de portadores (chamamos esta fase de **Pré-Piloto**; no Pré-Piloto, o portador deve responder ao novo questionário e, também, a algum outro questionário de qualidade de vida já conhecido). Após a análise dos questionários preenchidos no pré-piloto, são feitas as modificações necessárias no questionário, e um número maior de portadores deve responder à sua nova versão (este é o chamado **“Estudo Piloto”**). Somente após a realização do estudo piloto, é que podem ser feitas outras análises para ver se o questionário é válido e se ele pode ser aplicado para avaliação da qualidade da vida de todas as pessoas que têm a doença analisada. Essa última fase é chamada **“Validação”**; na validação, o questionário construído (e, também, algum outro questionário de qualidade de vida já conhecido) é aplicado a um maior número de portadores e, também, a um grupo “controle” (o grupo controle é composto por pessoas que não têm a doença analisada).

Infelizmente, não existem questionários feitos especificamente para avaliar a qualidade de vida de quem tem mucopolissacaridose. O objetivo desse estudo é justamente este: fazer um questionário que avalie a qualidade de vida de quem tem mucopolissacaridose. Você está sendo convidado a participar da **etapa de “Validação”** desse estudo.

Se você concordar em participar, terá de responder, somente uma vez, a dois questionários: o novo questionário que está sendo construído e outro já validado que também avalia qualidade de vida. Além disso, serão feitas perguntas gerais sobre o seu estado de saúde e sobre a sua condição. Isso lhe tomará cerca de 40 minutos.

Cabe salientar que esse estudo talvez não traga benefício direto para você ou para seu filho, mas que pode ajudar a melhorar, futuramente, o entendimento e as opções terapêuticas para pacientes com mucopolissacaridose.

#### RISCOS

Esse estudo não envolve a realização de exames, nem a coleta de sangue. Os questionários irão lhe perguntar sobre a sua satisfação em diversas áreas da sua vida, e lhe tomará cerca de 40 minutos.

#### CUSTOS

Não haverá compensação financeira pela sua participação no estudo e você não terá nenhuma despesa para participar desse estudo.

#### RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO NA PARTICIPAÇÃO DO ESTUDO

Sua participação no estudo é voluntária. Se você decidir não participar do estudo, isto não afetará em nada o seu tratamento no seu hospital (ou o do seu filho/paciente). A sua participação pode também ser interrompida a qualquer momento, se esta for a sua vontade. Em qualquer caso, você/seu filho não serão penalizados.

#### CONFIDENCIALIDADE DAS INFORMAÇÕES

As informações obtidas nessa pesquisa serão mantidas em sigilo, sendo apenas utilizadas de forma científica e anônima, em relatos especializados. Caso alguma informação derivada desse estudo for importante a você, todo esforço será realizado para informá-lo.

#### DÚVIDAS

Se você tiver alguma dúvida em relação à pesquisa, deve contatar a Dra. Ida Vanessa D. Schwartz (Fone: 51 - 3359-8011), no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Comitê de Ética em Pesquisa (Fone: 51 – 3359-8304) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Pelo presente termo, você declara que foi informado (a), de forma clara e detalhada, sobre a presente pesquisa, que concorda em participar da mesma e que teve suas dúvidas esclarecidas por \_\_\_\_\_ . Declara ter sido esclarecido que não receberá nenhuma remuneração financeira pela participação no estudo. Declara que foi informado da garantia de receber resposta ou esclarecimento sobre a pesquisa a ser realizada, bem como da liberdade de não participar do estudo e da possibilidade de desistir, em qualquer momento, da participação. Além disso, declara que assinou duas vias deste consentimento, e que uma ficou em seu poder.

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Paciente: \_\_\_\_\_

Responsável legal: \_\_\_\_\_

Eu expliquei a \_\_\_\_\_ os objetivos, riscos, benefícios e procedimentos necessários para esta pesquisa, e entreguei cópia deste termo de consentimento para o mesmo.

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE E

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Pacientes Controles

#### Fase de Estudo Validação

Projeto: **Construção de Questionário Específico para a Avaliação da Qualidade de Vida de pacientes com Mucopolissacaridoses –**

**Investigador Responsável:** Dra Ida Vanessa Schwartz, e que está à disposição pelo telefone (51) 3359-8011 no **Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre** na Rua Ramiro Barcelos, 2350. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Prezado paciente, a avaliação da qualidade de vida é importante para a identificação dos principais problemas que uma doença traz para as pessoas, e, também, para avaliar se os tratamentos existentes para essa doença são adequados e se apresentam inconvenientes. Ao identificar os principais problemas que uma doença traz para os portadores, a avaliação da qualidade de vida também ajuda os médicos e pesquisadores a entenderem melhor essa doença e seus tratamentos existentes, e a planejarem melhores formas de tratamento.

A avaliação da qualidade de vida de portadores de determinada doença geralmente é feita por meio de questionários. Tais questionários são formados por uma série de perguntas relativas à saúde e à doença do portador, e devem ser preferencialmente respondidos pelo portador (ou, quando necessário, pelo responsável). Essas perguntas são previamente escolhidas a partir de um processo chamado “construção de questionário de qualidade de vida”, o qual inclui diversas fases. A primeira fase é a realização de **reuniões** com portadores, familiares, cuidadores, pesquisadores e profissionais da saúde que cuidam de pessoas que têm determinada doença. Após essas reuniões serem realizadas, e após análise das informações pelos pesquisadores, um novo questionário é feito, e deve ser testado primeiro em um número pequeno de portadores (chamamos esta fase de **Pré-Piloto**; no Pré-Piloto, o portador deve responder ao novo questionário e, também, a algum outro questionário de qualidade de vida já conhecido). Após a análise dos questionários preenchidos no pré-piloto, são feitas as modificações necessárias no questionário, e um número maior de portadores deve responder à sua nova versão (este é o chamado **“Estudo Piloto”**). Somente após a realização do estudo piloto, é que podem ser feitas outras análises para ver se o questionário é válido e se ele pode ser aplicado para avaliação da qualidade da vida de todas as pessoas que têm a doença analisada. Essa última fase é chamada **“Validação”**; na validação, o questionário construído (e, também, algum outro questionário de qualidade de vida já conhecido) é aplicado a um maior número de portadores e, também, a um grupo “controle” (o grupo controle é composto por pessoas que não têm a doença analisada, como é o seu caso).

Infelizmente, não existem questionários feitos especificamente para avaliar a qualidade de vida de quem tem mucopolissacaridose. O objetivo desse estudo é justamente este: fazer um questionário que avalie a qualidade de vida de quem tem mucopolissacaridose.

Você não tem mucopolissacaridose, mas está sendo convidado a participar do estudo como controle, na etapa de **Validação**. A sua participação é importante porque as suas respostas às perguntas dos questionários serão comparadas às respostas dos pacientes com mucopolissacaridose; a partir dessa comparação, será possível saber se o novo questionário está “bom” ou não.

Se você concordar em participar, terá de responder, somente uma vez, a dois questionários: o novo questionário que está sendo construído e outro já validado que também avalia qualidade de vida. Além disso, serão feitas perguntas gerais sobre o seu estado de saúde e sobre a sua condição. Isso lhe tomará cerca de 40 minutos.

Cabe salientar que esse estudo provavelmente não trará benefício direto para você, mas que pode ajudar a melhorar, futuramente, o entendimento e as opções terapêuticas para pacientes com mucopolissacaridose.

#### RISCOS

Esse estudo não envolve a realização de exames, nem a coleta de sangue. Os questionários irão lhe perguntar sobre a sua satisfação em diversas áreas da sua vida, e isso lhe tomará cerca de 40 minutos.

#### CUSTOS

Não haverá compensação financeira pela sua participação no estudo e você não terá nenhuma despesa para participar desse estudo.

#### RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO NA PARTICIPAÇÃO DO ESTUDO

Sua participação no estudo é voluntária. Se você decidir não participar do estudo, isto não afetará em nada o seu tratamento no seu hospital (ou o do seu filho/paciente). A sua participação pode também ser interrompida a qualquer momento, se esta for a sua vontade. Em qualquer caso, você/seu filho não serão penalizados.

#### CONFIDENCIALIDADE DAS INFORMAÇÕES

As informações obtidas nessa pesquisa serão mantidas em sigilo, sendo apenas utilizadas de forma científica e anônima, em relatos especializados. Caso alguma informação derivada desse estudo for importante a você, todo esforço será realizado para informá-lo.

#### DÚVIDAS

Se você tiver alguma dúvida em relação à pesquisa, deve contatar a Dra. Ida Vanessa D. Schwartz (Fone: 51 - 3359-8011), no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Comitê de Ética em Pesquisa (Fone: 51 - 3359-8304) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Pelo presente termo, você declara que foi informado (a), de forma clara e detalhada, sobre a presente pesquisa, que concorda em participar da mesma e que teve suas dúvidas esclarecidas por \_\_\_\_\_ . Declara ter sido esclarecido que não receberá nenhuma remuneração financeira pela participação no estudo. Declara que foi informado da garantia de receber resposta ou esclarecimento sobre a pesquisa a ser realizada, bem como da liberdade de não participar do estudo e da possibilidade de desistir, em qualquer momento, da participação. Além disso, declara que assinou duas vias deste consentimento, e que uma ficou em seu poder.

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Paciente: \_\_\_\_\_

Responsável legal: \_\_\_\_\_

Eu expliquei a \_\_\_\_\_ os objetivos, riscos, benefícios e procedimentos necessários para esta pesquisa, e entreguei cópia deste termo de consentimento para o mesmo.

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_



## APÊNDICE G

### FICHA DE ENTREVISTA

#### I. IDENTIFICAÇÃO:

NOME: \_\_\_\_\_

NÚMERO DE IDENTIFICAÇÃO: \_\_\_\_\_

NOME DO MÉDICO RESPONSÁVEL: \_\_\_\_\_

CENTRO DE TRATAMENTO: \_\_\_\_\_

NOME DO RESPONSÁVEL: \_\_\_\_\_

( ) MÃE ( ) PAI ( ) OUTRO: \_\_\_\_\_

LOCAL DE APLICAÇÃO DO INSTRUMENTO: \_\_\_\_\_

DATA DE APLICAÇÃO DO INSTRUMENTO: ( \_\_/\_\_/\_\_ )

#### II. DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS:

SEXO: ( ) MASCULINO ( ) FEMININO

IDADE (EM ANOS): \_\_\_\_\_ DATA DE NASCIMENTO: \_\_\_\_\_

ESCOLARIDADE: EM ANOS DE ESTUDO, A COMEÇAR DO 1º ANO (ALFABETIZAÇÃO, DESCONSIDERANDO AS REPROVAÇÕES)

ESCOLARIDADE DO RESPONSÁVEL (EM ANOS DE ESTUDO, A COMEÇAR DO 1º ANO):

#### III. DADOS CLÍNICOS

##### TIPO DE MUCOPOLISSACARIDOSE:

( ) MPS I ( ) MPS II ( ) MPS IIIA ( ) MPS III-B ( ) MPS IIIC ( ) MPS III-D  
( ) MPS IVA ( ) MPS IVB ( ) MPS VI ( ) MPS VII

##### TRATAMENTO:

EM USO DE TRE ( ) DESDE QUANDO? \_\_/\_\_/\_\_ NUNCA FEZ TRE ( )  
FEZ TMO ( ) JÁ FEZ TRE ( )

##### LIMITAÇÕES FÍSICAS:

SURDEZ ( ) SIM ( ) NÃO  
CEGUEIRA ( ) SIM ( ) NÃO  
USA ÓCULOS ( ) SIM ( ) NÃO  
PRESENÇA DE RETARDO MENTAL ( ) SIM ( ) NÃO  
USA CADEIRA DE RODAS ( ) SIM ( ) NÃO  
USA BENGALA ( ) SIM ( ) NÃO  
USA CPAP ( ) SIM ( ) NÃO  
USA PRÓTESE AUDITIVA ( ) SIM ( ) NÃO

OUTRA: \_\_\_\_\_

#### IV. CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA

##### 1. POSSE DE ITENS

	QUANTIDADE DE ITENS				
	0 ( )	1 ( )	2 ( )	3 ( )	4 OU + ( )
TELEVISÃO EM CORES	0 ( )	1 ( )	2 ( )	3 ( )	4 OU + ( )
RÁDIO	0 ( )	1 ( )	2 ( )	3 ( )	4 OU + ( )
BANHEIRO	0 ( )	1 ( )	2 ( )	3 ( )	4 OU + ( )
AUTOMÓVEL	0 ( )	1 ( )	2 ( )	3 ( )	4 OU + ( )
EMPREGADA MENSALISTA	0 ( )	1 ( )	2 ( )	3 ( )	4 OU + ( )
ASPIRADOR DE PÓ	0 ( )	1 ( )	2 ( )	3 ( )	4 OU + ( )
MÁQUINA DE LAVAR	0 ( )	1 ( )	2 ( )	3 ( )	4 OU + ( )
VÍDEO CASSETE E/OU DVD	0 ( )	1 ( )	2 ( )	3 ( )	4 OU + ( )
GELADEIRA	0 ( )	1 ( )	2 ( )	3 ( )	4 OU + ( )
FREEZER (APARELHO INDEPENDENTE OU PARTE DA GELADEIRA DUPLEX)	0 ( )	1 ( )	2 ( )	3 ( )	4 OU + ( )

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

ANALFABETO / PRIMÁRIO INCOMPLETO	0 ( )
PRIMÁRIO COMPLETO / GINASIAL INCOMPLETO	1 ( )
GINASIAL COMPLETO / COLEGIAL INCOMPLETO	2 ( )
COLEGIAL COMPLETO / SUPERIOR INCOMPLETO	3 ( )
SUPERIOR COMPLETO	4 ( )

CLASSE: (1) A1 (30-34) (2) A2 (25-29) (3) B1 (21-24) (4) B2 (17-20) (5) C (11-16)  
(3) D (6-20) (6) E (0-5)

##### V. CHECKLIST DE DOCUMENTOS, PEDIDOS E PROCEDIMENTOS:

TERMO DE CONSENTIMENTO	SIM ( )	NÃO ( )
AQUIESCÊNCIA	SIM ( )	NÃO ( )
DADOS CLÍNICOS	SIM ( )	NÃO ( )
WHOQOL DIS/ PEDSQOL	SIM ( )	NÃO ( )
INSTRUMENTO QUALIDADE DE VIDA	SIM ( )	NÃO ( )

## APÊNDICE H

### MPS QOL CRIANÇAS (08-12 anos)- Fase Piloto

#### Instruções

Este questionário é sobre como você avalia sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. **Por favor, responda a todas as questões.** Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas aquela que corresponda melhor à sua preferência, ou seja, aquela que você mais goste.

Por favor, tenha em mente que suas respostas têm como referência as **duas últimas semanas**.

Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número que lhe parece a melhor resposta.

	ruim	mais ou menos	boa
1. Você acha que sua vida é...	☹	☺	☺
	1	2	3

<b><i>Você está satisfeito com sua capacidade de:</i></b>			
	pouco	mais ou menos	muito
2. Tomar banho sozinho	☹	☺	☺
	1	2	3
3. Vestir-se sozinho	☹	☺	☺
	1	2	3
4. Alimentar-se sozinho	☹	☺	☺
	1	2	3
5. Caminhar sozinho	☹	☺	☺
	1	2	3
6. Locomover-se	☹	☺	☺
	1	2	3
	sempre	às vezes	nunca
7. Você se sente alegre?	☺	☺	☹
	1	2	3
8. Você se sente disposto (com energia) no seu dia-a-dia?	☺	☺	☹
	1	2	3
9. Você se sente com vontade de fazer	☺	☺	☹

as coisas?	1	2	3
------------	---	---	---

	muito	mais ou menos	pouco
10.Você costuma ter dor no corpo?	☹	☺	☺
	1	2	3

	nunca	às vezes	sempre
11.Você dorme bem?	☹	☺	☺
	1	2	3

	sempre	às vezes	nunca
12.Você dorme cansado?	☹	☺	☺
	1	2	3

	nunca	às vezes	sempre
13.Você dorme disposto?	☹	☺	☺
	1	2	3

	mal	mais ou menos	bem
14.Como você dorme?	☹	☺	☺
	1	2	3

	muito	mais ou menos	pouco
15. O quanto o seu tratamento influencia no seu sono?	☹	☺	☺
	1	2	3

	cansado	disposto
16.Você dorme...	☹	☺
	1	3

<b>Tratamento</b>			
<i>As questões a seguir referem-se a todos os tratamentos que você realiza, incluindo consultas, terapias, exames, medicações e infusão.</i>			
	pouco	mais ou menos	muito
17.Você confia (acredita) no tratamento que você recebe?	☹	☺	☺
	1	2	3
18.Você está satisfeito com o	☹	☺	☺

tratamento de saúde que você recebe?			
	1	2	3

	nunca	às vezes	sempre
19.Você consegue acompanhar as atividades da sua família? (passeios, aniversários, reuniões).	☹	☺	☺
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
20.Você tem amor pela sua família?	☹	☺	☺
	1	2	3
21.Você é bem tratado pela sua família?	☹	☺	☺
	1	2	3
22.Você acha que precisa de sua família para levar a sua vida?	☹	☺	☺
	1	2	3
23.Quanta facilidade você tem para realizar suas atividades de lazer (por exemplo, brincar, jogar, andar de bicicleta, brincar com animais de estimação)?	☹	☺	☺
	1	2	3
24.Quanta facilidade você tem para praticar esportes?	☺	☺	☹
	1	2	3
25.Você está satisfeito com sua capacidade de brincar?	☹	☺	☺
	1	2	3
	muito	mais ou menos	pouco
26.Você acha que a sua doença interfere nas suas brincadeiras?	☹	☺	☺
	1	2	3
	pouco	mais ou menos	muito
27.Você está satisfeito com sua vida escolar?	☹	☺	☺
	1	2	3
	muito	mais ou menos	pouco
28.Você acha difícil acompanhar seus estudos?	☹	☺	☺
	1	2	3
	pouco	mais ou menos	muito
29.Você se dá bem com seu professor?	☹	☺	☺
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
30.Você se dá bem com seus colegas?	☹	☺	☺

	1	2	3
31. Você se sente igual aos outros?	☹	☺	☺
	1	2	3
32. Você se dá bem com os profissionais que cuidam de sua saúde?	☹	☺	☺
	1	2	3

	sempre	às vezes	nunca
33. Você sente que as pessoas lhe ignoram?	☹	☺	☺
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
34. Você se sente aceito pelas pessoas?	☹	☺	☺
	1	2	3

	sempre	às vezes	nunca
35. Você sente que as pessoas lhe rejeitam por seu problema de saúde?	☹	☺	☺
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
36. Você está satisfeito com a sua aparência?	☹	☺	☺
	1	2	3
37. Você se sente feliz?	☹	☺	☺
	1	2	3
38. Seus pais fazem as coisas por você (lhe oferecem muita ajuda)?	☺	☺	☹
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
39. Você aceita bem as dificuldades de sua vida?	☹	☺	☺
	1	2	3

	não	sim
40. Você está satisfeito com sua vida?	☹	☺
	1	3

	pouco	mais ou menos	muito
41. Você faz planos para o seu futuro?	☹	☺	☺
	1	2	3
42. Você sente que sua vida faz sentido?	☹	☺	☺
	1	2	3

	não	mais ou menos	sim
43. Você acha que a sua religião lhe ajuda a enfrentar os seus problemas?	☹	☺	☺
	1	2	3
	sim	mais ou menos	não
44. Pensar na morte atrapalha a sua vida?	☹	☺	☺
	1	2	3
	não	mais ou menos	sim
45. Você acha que recebe o carinho de que precisa?	☹	☺	☺
	1	2	3
46. Você acha que tem amigos suficientes?	☹	☺	☺
	1	2	3

	não	mais ou menos	sim
47. Você está satisfeito com suas economias \$\$\$ ?	☹	☺	☺
	1	2	3

	não	às vezes	sim
48. Você acha que sua família tem dinheiro?	☹	☺	☺
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
49. Quanto é importante para você ter conhecimento sobre sua doença?	☹	☺	☺
	1	2	3

	sim	mais ou menos	não
50. Ter uma doença genética (hereditária) atrapalha sua vida?	☹	☺	☺
	1	2	3

Alguém lhe ajudou a preencher este questionário? .....

Quanto tempo você levou para preencher este questionário?.....

Você tem algum comentário sobre o questionário?.....

**OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO**

## APÊNDICE I

### MPS QOL ADOLESCENTES (13 a 17 anos)- Fase Piloto

#### Instruções

Este questionário é sobre como você avalia sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. **Por favor, responda a todas as questões.** Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas aquela que corresponda melhor à sua preferência, ou seja, aquela que você mais goste.

Por favor, tenha em mente que suas respostas têm como referência as **duas últimas semanas.**

Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número que lhe parece a melhor resposta.

	pouco	mais ou menos	muita
1.Você acha que a qualidade de sua vida é...	☹	☺	☺
	1	2	3
	ruim	mais ou menos	boa
2.Você acha que sua saúde é...	☹	☺	☺
	1	2	3
3.Você acha que sua vida é...	☹	☺	☺
	1	2	3

<b><i>Você está satisfeito com sua capacidade de:</i></b>			
	pouco	mais ou menos	muito
4.Tomar banho sozinho	☹	☺	☺
	1	2	3
5.Vestir-se sozinho	☹	☺	☺
	1	2	3
6.Alimentar-se sozinho	☹	☺	☺
	1	2	3
7.Calçar-se sozinho	☹	☺	☺
	1	2	3
	pouco	mais ou menos	muito
8.Locomover-se	☹	☺	☺
	1	2	3
	sempre	às vezes	nunca
09.Você se sente disposto (com energia) no seu dia-a-dia?	☺	☺	☹
	1	2	3

10.Você costuma ter dor no corpo?	☹	☺	☺
	1	2	3

	ruim	mais ou menos	boa
11.Como você avalia a qualidade do seu sono?	☹	☺	☺
	1	2	3

<b>Tratamento</b>			
<b>Considerando todos os tratamentos que você faz, como: consultas, exames, medicamentos, terapias e infusão, responda as próximas 04 (quatro) perguntas.</b>			
	pouco	mais ou menos	muito
12.Você fica preocupado em não conseguir dar continuidade em seu tratamento de saúde?	☺	☺	☹
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
13.Você confia no tratamento que você recebe?	☹	☺	☺
	1	2	3
14.Você está satisfeito com o tratamento de saúde que você recebe?	☹	☺	☺
	1	2	3

	nunca	às vezes	sempre
15.Você tem acesso aos tratamentos de saúde que necessita?	☹	☺	☺
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	sempre
16.Você está satisfeito com o relacionamento que você tem com seus familiares?	☹	☺	☺
	1	2	3
17.Você acha que precisa de sua família para levar a sua vida?	☺	☺	☹
	1	2	3

	pouca	média	muita
18.Quanta facilidade você tem para realizar suas atividades de lazer (por exemplo, brincar, jogar no computador, jogar videogame, passear, andar de	☹	☺	☺

bicicleta, brincar com animais de estimação)?	1	2	3
19.Quanta facilidade você tem para praticar esportes?	☹	☺	☺
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
20.Você está satisfeito com seu lazer?	☹	☺	☺
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
21.Você está satisfeito com sua vida escolar?	☹	☺	☺
	1	2	3
22.Você acha difícil acompanhar seus estudos?	☺	☺	☹
	1	2	3
23.Você se dá bem com seus professores?	☹	☺	☺
	1	2	3
24.Você sente que faz parte da comunidade em que você vive?	☹	☺	☺
	1	2	3
25.Você se dá bem com os profissionais que cuidam de sua saúde?	☹	☺	☺
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
26.Você tem liberdade suficiente para fazer o que deseja?	☹	☺	☺
	1	2	3

	sempre	às vezes	nunca
27. Você sente que as pessoas lhe rejeitam por seu problema de saúde?	☹	☺	☺
	1	2	3
	nunca	às vezes	sempre
28.Você se sente aceito?	☹	☺	☺
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
29.Você se sente feliz?	☹	☺	☺
	1	2	3
30.Você acha que as pessoas que cuidam de você lhe protegem demais?	☺	☺	☹
	1	2	3

31. Você aceita as dificuldades de sua vida?	☹	☺	☺
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
32. Você faz planos para o seu futuro?	☹	☺	☺
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
33. Você sente que sua vida faz sentido?	☹	☺	☺
	1	2	3

	não	às vezes	sim
34. Você acha que viverá tempo suficiente para fazer aquilo que deseja?	☹	☺	☺
	1	2	3
35. Você acha que a fé lhe ajuda a enfrentar os seus problemas?	☹	☺	☺
	1	2	3
36. Você tem esperança na vida?	☹	☺	☺
	1	2	3
	sim	mais ou menos	não
37. Pensar na morte atrapalha a sua vida?	☹	☺	☺
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	sim
38. Você está satisfeito com sua vida amorosa?	☹	☺	☺
	1	2	3
39. Você está satisfeito com sua vida sexual?	☹	☺	☺
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
40. Você acha que tem amigos suficientes?	☹	☺	☺
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
41. Você está satisfeito com sua condição financeira?	☹	☺	☺
	1	2	3

	não	às vezes	sim
--	-----	----------	-----

42.Você é bem atendido quando passa mal?	☹	☺	☺
	1	2	3
43.Você tem acesso aos meios de transporte de que necessita em sua vida?	☹	☺	☺
	1	2	3
	não	às vezes	sim
44.Você acha que seu tratamento de saúde atrapalha seu trabalho?	☺	☺	☹
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
45.Você tem dúvidas com relação à sua doença?	☺	☺	☹
	1	2	3
46.Quanto é importante para você ter conhecimento sobre a sua doença?	☹	☺	☺
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
47.Você foi orientado sobre a sua doença?	☹	☺	☺
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
48.Qual o grau de conhecimento (ou qual seu entendimento) sobre a causa da sua doença?	☹	☺	☺
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
49.Ter uma doença genética (hereditária) atrapalha sua vida?	☹	☺	☺
	1	2	3

Alguém lhe ajudou a preencher este questionário? .....

Quanto tempo você levou para preencher este questionário?.....

Você tem algum comentário sobre o questionário?.....

**OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO**

## APÊNDICE J

### MPS QOL ADULTOS ( $\geq 18$ anos)- Fase Piloto

#### Instruções

Este questionário é sobre como você avalia sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. **Por favor, responda a todas as questões.** Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas aquela que corresponda melhor à sua preferência, ou seja, aquela que você mais goste.

Por favor, tenha em mente que suas respostas têm como referência as **duas últimas semanas**.

Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número que lhe parece a melhor resposta.

	pouco	mais ou menos	muita
1.Você acha que a qualidade de sua vida é...	☹	☺	☺
	1	2	3
	ruim	mais ou menos	boa
2.Você acha que sua saúde é...	☹	☺	☺
	1	2	3
3.Você acha que sua vida é...	☹	☺	☺
	1	2	3

<b><i>Você está satisfeito com sua capacidade de:</i></b>			
	pouco	mais ou menos	muito
4.Tomar banho sozinho	☹	☺	☺
	1	2	3
5.Vestir-se sozinho	☹	☺	☺
	1	2	3
6.Alimentar-se sozinho	☹	☺	☺
	1	2	3
7.Calçar-se sozinho	☹	☺	☺
	1	2	3
8.Locomover-se	☹	☺	☺
	1	2	3

	sempre	às vezes	nunca
9.Você se sente disposto (com energia) no seu dia-a-dia?	☺	☹	☹
	1	2	3
10.Você costuma ter dor no corpo?	☹	☹	☺
	1	2	3

	ruim	mais ou menos	boa
12.Como você avalia a qualidade do seu sono?	☹	☹	☺
	1	2	3

<b>Tratamento</b>			
<b>Considerando todos os tratamentos que você faz, como: consultas, exames, medicamentos, terapias e infusão, responda as próximas 04 (quatro) perguntas.</b>			
	pouco	mais ou menos	muito
13.Você fica preocupado em não conseguir dar continuidade em seu tratamento de saúde?	☺	☹	☹
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
14.Você confia no tratamento que você recebe?	☹	☹	☺
	1	2	3
15.Você está satisfeito com o tratamento de saúde que você recebe?	☹	☹	☺
	1	2	3

	nunca	às vezes	sempre
16.Você tem acesso aos tratamentos de saúde que necessita?	☹	☹	☺
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
17.Você está satisfeito com o relacionamento que você tem com seus familiares?	☹	☹	☺
	1	2	3
18.Você acha que precisa de sua família para levar a sua vida?	☺	☹	☹
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
19.Qual a importância da família em sua vida?	☹	☹	☺
	1	2	3
20.Você consegue acompanhar as atividades de sua família (passeios, aniversários, reuniões)?	☹	☹	☺

	1	2	3
	pouca	média	muita
21. Quanta facilidade você tem para realizar suas atividades de lazer?	☹	☺	☺
	1	2	3
22. Quanta facilidade você tem para praticar esportes?	☹	☺	☺
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
23. Você está satisfeito com seu lazer?	☹	☺	☺
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
24. Você acha que a sua doença atrapalha suas atividades de lazer?	☺	☹	☹
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
25. Você está satisfeito com sua vida escolar?	☹	☺	☺
	1	2	3
26. Você acha difícil acompanhar seus estudos?	☺	☹	☹
	1	2	3
27. Você se dá bem com seus professores?	☹	☺	☺
	1	2	3
28. Você acha que sua doença interfere em seus estudos?	☺	☹	☹
	1	2	3
29. Você sente que faz parte da comunidade em que você vive?	☹	☺	☺
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
30. Você se dá bem com os profissionais que cuidam de sua saúde?	☹	☺	☺
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
31. Você tem independência suficiente para fazer o que deseja?	☹	☺	☺
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
32. Você tem liberdade suficiente para fazer o que deseja?	☹	☺	☺
	1	2	3

	nunca	às vezes	sempre
--	-------	----------	--------

33. Você sente que as pessoas lhe aceitam como você é?	☹	☺	☺
	1	2	3
34. Você se sente aceito como você é?	☹	☺	☺
	1	2	3
	não	às vezes	sim
35. Você está satisfeito com a sua aparência?	☹	☺	☺
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
36. Você se sente feliz?	☹	☺	☺
	1	2	3
37. Você acha que as pessoas que cuidam de você lhe protegem demais?	☺	☺	☹
	1	2	3
38. Você aceita as dificuldades de sua vida?	☹	☺	☺
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
39. Você faz planos para o seu futuro?	☹	☺	☺
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
40. Você sente que sua vida faz sentido?	☹	☺	☺
	1	2	3

	não	às vezes	sim
41. Você acha que viverá tempo suficiente para fazer aquilo que deseja?	☹	☺	☺
	1	2	3
42. Você acha que a fé lhe ajuda a enfrentar os seus problemas?	☹	☺	☺
	1	2	3
43. Você tem esperança na vida?	☹	☺	☺
	1	2	3
	sim	mais ou menos	não
44. Pensar na morte atrapalha a sua vida?	☹	☺	☺
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
45. Você está satisfeito com sua vida amorosa?	☹	☺	☺
	1	2	3
46. Você está satisfeito com sua vida sexual?	☹	☺	☺
	1	2	3

	não	mais ou menos	sim
47.Você acha que tem amigos suficientes?	☹	☺	☺
	1	2	3

	não	mais ou menos	sim
48.Você está satisfeito com sua situação financeira?	☹	☺	☺
	1	2	3
49.Para você é importante ter o benefício do INSS?	☺	☺	☹
	1	2	3
50.Um plano de saúde seria necessário para completar seu tratamento?	☺	☺	☹
	1	2	3
51.Você se sente bem informado a respeito de seus direitos?	☹	☺	☺
	1	2	3
52.Você tem acesso aos meios de transporte de que necessita em sua vida?	☹	☺	☺
	1	2	3
53.Você acha que seu tratamento de saúde atrapalha seu trabalho?	não	às vezes	sim
	☺	☺	☹
54.Sua patologia interfere no desempenho do seu trabalho?	1	2	3
	☹	☺	☺
55.Você está satisfeito com sua vida profissional?	1	2	3
	☹	☺	☺
56.Você está satisfeito com os recursos de que dispõe para chegar em seu trabalho?	1	2	3
	☹	☺	☺

	pouco	mais ou menos	muito
57.Você tem dúvidas com relação à sua doença?	☺	☺	☹
	1	2	3
58.Qual o grau de conhecimento que você tem sobre a origem de sua doença?	☹	☺	☺
	1	2	3

	não	mais ou menos	sim
59.Você foi orientado sobre a sua doença?	☹	☺	☺
	1	2	3

	nenhum	mais ou menos	muito
60.Qual o grau de conhecimento (ou qual seu entendimento) sobre a hereditariedade da sua doença?	☹	☺	☺
	1	2	3

	não	mais ou menos	sim
61.Ter uma doença genética (hereditária) atrapalha sua vida?	☺	☺	☹
	1	2	3

Alguém lhe ajudou a preencher este questionário? .....

Quanto tempo você levou para preencher este questionário?.....

Você tem algum comentário sobre o questionário?.....

**OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO**

## APÊNDICE K

### MPSQOL CRIANÇAS (08- 12 anos)- Fase Validação

Instrumento- Qualidade de Vida em MPS- Validação- Crianças de 8 a 12 anos

Por favor, tenha em mente que suas respostas têm como referência **as duas últimas semanas**.  
 Leia cada questão, veja o que você acha e circule no número a que lhe parece a melhor resposta.

1. Você acha que sua vida é...	ruim	mais ou menos	boa
			
	1	2	3
<b>Você está satisfeito com a sua capacidade de:</b>			
2. Tomar banho sozinho	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
3. Vestir-se sozinho	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
4. Alimentar-se sozinho	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
5. Caminhar sozinho	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
6. Locomover-se	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
7. Calçar-se sozinho	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
8. Você se sente alegre?	sempre	às vezes	nunca
			
	1	2	3
9. Você se sente disposto (com energia) no seu dia-a-dia?	sempre	às vezes	nunca
			
	1	2	3
10. Você se sente com vontade de fazer as coisas?	sempre	às vezes	nunca
			
	1	2	3

Instrumento- Qualidade de Vida em MPS- Validação- Crianças de 8 a 12 anos

11. Você costuma ter dor no corpo?	muito	mais ou menos	pouco
			
	1	2	3
12. Você dorme cansado?	sempre	às vezes	nunca
			
	1	2	3
13. Você dorme disposto?	sempre	às vezes	nunca
			
	1	2	3
14. O quanto o seu tratamento influencia no seu sono?	muito	mais ou menos	pouco
			
	1	2	3
15. Você se sente feliz?	muito	mais ou menos	pouco
			
	1	2	3
<b>Tratamento: A questão a seguir refere-se a todos os tratamentos que você realiza, incluindo consultas, terapias, exames, medicações e infusão.</b>			
16. Você está satisfeito com o tratamento de saúde que você recebe?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
17. Você consegue acompanhar as atividades de sua família? (passeios, aniversários, reuniões).	nunca	às vezes	sempre
			
	1	2	3
18. Quanta facilidade você tem para realizar suas atividades de lazer (por exemplo, brincar, jogar, passear andar de bicicleta, brincar com os animais de estimação)?	pouca	mais ou menos	muita
			
	1	2	3
19. Quanta facilidade você tem para praticar esportes?	pouca	média	muita
			
	1	2	3

Instrumento- Qualidade de Vida em MPS- Validação- Crianças de 8 a 12 anos

20. Você está satisfeito com sua capacidade de brincar?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
21. Você acha que a sua doença interfere nas suas brincadeiras?	muito	mais ou menos	pouco
			
	1	2	3
22. Você está satisfeito com sua vida escolar?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
23. Você acha difícil acompanhar seus estudos?	muito	mais ou menos	pouco
			
	1	2	3
24. Você se dá bem com seu professor?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
25. Você se sente igual aos outros?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
26. Você sente que as pessoas lhe ignoram?	sempre	às vezes	nunca
			
	1	2	3
27. Você sente que as pessoas lhe rejeitam por seu problema de saúde?	sempre	às vezes	nunca
			
	1	2	3
28. Você aceita bem as dificuldades de sua vida?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
29. Você acha que sua família tem dinheiro?	não	às vezes	sim
			
	1	2	3

Instrumento- Qualidade de Vida em MPS- Validação- Crianças de 8 a 12 anos

	pouco	mais ou menos	muito
30. Você faz planos para o seu futuro?			
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
31. Pensar na morte atrapalha a sua vida?			
	1	2	3

	pouco	mais ou menos	muito
32. Quanto é importante para você ter conhecimento sobre sua doença?			
	1	2	3

	sim	mais ou menos	não
33. Ter uma doença genética (hereditária) atrapalha sua vida?			
	1	2	3

Alguém lhe ajudou a preencher este questionário?.....

Quanto tempo você levou para preencher este questionário?.....

Você tem algum comentário sobre o questionário?.....

**OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO**

## Apêndice L

### MPSQOL ADOLESCENTES (13-17 anos)- Fase Validação

Instrumento- Qualidade de Vida em MPS- Validação- Adolescentes 13 a 17 anos

Por favor, tenha em mente que suas respostas têm como referência **as duas últimas semanas**.  
 Leia cada questão, veja o que você acha e circule no número a que lhe parece a melhor resposta.

1. Você acha que a qualidade de sua vida é...	ruim	mais ou menos	boa
			
	1	2	3
<b>Você está satisfeito com a sua capacidade de:</b>			
2. Tomar banho sozinho	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
3. Vestir-se sozinho	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
4. Alimentar-se sozinho	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
5. Calçar-se sozinho	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
6. Caminhar sozinho	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
7. Locomover-se	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
8. Você se sente disposto (com energia) no seu dia-a-dia?	sempre	às vezes	nunca
			
	1	2	3
9. Você costuma ter dor no corpo?	sempre	às vezes	nunca
			
	1	2	3
10. Como você avalia a qualidade do seu sono?	ruim	mais ou menos	boa
			
	1	2	3

Instrumento- Qualidade de Vida em MPS- Validação- Adolescentes 13 a 17 anos

<b>Tratamento: Considerando todos os tratamentos que você faz, como: consultas, exames, medicamentos, terapias e infusão, responda as próximas 02 (duas) perguntas.</b>			
11. Você fica preocupado em não conseguir dar continuidade em seu tratamento de saúde?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
12. Você confia no tratamento que recebe?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
13. Quanta facilidade você tem para realizar suas atividades de lazer (por exemplo, brincar, jogar no computador, jogar video-game, passear andar de bicicleta, brincar com os animais de estimação)?	pouca	média	muita
			
	1	2	3
14. Quanta facilidade você tem para praticar esportes?	pouca	média	muita
			
	1	2	3
15. Você está satisfeito com seu lazer?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
16. Você está satisfeito com sua vida escolar?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
17. Você acha difícil acompanhar seus estudos?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
18. Você tem liberdade suficiente para fazer o que deseja?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
19. Você se sente aceito?	nunca	às vezes	sempre
			
	1	2	3

Instrumento- Qualidade de Vida em MPS- Validação- Adolescentes 13 a 17 anos

20. Você se sente feliz?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
21. Você acha que as pessoas que cuidam de você lhe protegem demais?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
22. Você aceita as dificuldades de sua vida?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
23. Você faz planos para o seu futuro?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
24. Pensar na morte atrapalha sua vida?	sim	mais ou menos	não
			
	1	2	3
25. Você acha que tem amigos suficientes?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
26. Você tem acesso aos meios de transporte de que necessita em sua vida?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
27. Você acha que seu tratamento de saúde atrapalha seu trabalho?	não	às vezes	sim
			
	1	2	3
28. Você tem dúvidas com relação à sua doença?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
29. Qual o grau de conhecimento (ou seu entendimento) sobre a causa de sua doença?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3

Instrumento- Qualidade de Vida em MPS- Validação- Adolescentes 13 a 17 anos

	pouco	mais ou menos	muito
30. Ter uma doença genética (hereditária) atrapalha sua vida?			
	1	2	3

Alguém lhe ajudou a preencher este questionário?.....

Quanto tempo você levou para preencher este questionário?.....

Você tem algum comentário sobre o questionário?.....

**OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO**

## APÊNDICE M

### MPS QOL ADULTOS ( $\geq 18$ anos)- Fase Validação

Instrumento- Qualidade de Vida em MPS- Validação- Adultos maiores de 18 anos

Por favor, tenha em mente que suas respostas têm como referência **as duas últimas semanas**.  
Leia cada questão, veja o que você acha e circule no número a que lhe parece a melhor resposta.

1. Você acha que a qualidade de sua vida é...	ruim	mais ou menos	boa
			
	1	2	3

2. Você acha que sua saúde é...	ruim	mais ou menos	boa
			
	1	2	3

3. Você acha que sua vida é...	ruim	mais ou menos	boa
			
	1	2	3

<b>Você está satisfeito com a sua capacidade de:</b>			
4. Tomar banho sozinho	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3

5. Vestir-se sozinho	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3

6. Alimentar-se sozinho	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3

7. Calçar-se sozinho	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3

8. Caminhar sozinho	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3

9. Locomover-se	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3

10. Você se sente disposto (com energia) no seu dia-a-dia?	sempre	às vezes	nunca
			
	1	2	3

Instrumento- Qualidade de Vida em MPS- Validação- Adultos maiores de 18 anos

11. Você costuma ter dor no corpo?	sempre	às vezes	nunca
			
	1	2	3
12. Como você avalia a qualidade do seu sono?	ruim	mais ou menos	boa
			
	1	2	3
<b>Tratamento: Considerando todos os tratamentos que você faz, como: consultas, exames, medicamentos, terapias e infusão, responda as próximas 02 (duas) perguntas.</b>			
13. Você fica preocupado em não conseguir dar continuidade em seu tratamento de saúde?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
14. Você confia no tratamento que recebe?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
15. Você está satisfeito com o relacionamento que você tem com seus familiares?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
16. Você acha que precisa de sua família para levar a sua vida?	pouca	mais ou menos	muita
			
	1	2	3
17. Quanta facilidade você tem para praticar esportes?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
18. Você está satisfeito com seu lazer?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
19. Você acha que sua doença atrapalha suas atividades de lazer?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
20. Você acha que sua doença interfere em seus estudos?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3

Instrumento- Qualidade de Vida em MPS- Validação- Adultos maiores de 18 anos

21. Você acha que tem independência suficiente para fazer o que deseja?	muita	mais ou menos	pouca
			
	1	2	3
22. Você sente que as pessoas lhe aceitam como você é?	nunca	às vezes	sempre
			
	1	2	3
23. Você se sente aceito como você é?	nunca	às vezes	sempre
			
	1	2	3
24. Você está satisfeito com a sua aparência?	não	às vezes	sim
			
	1	2	3
25. Você se sente feliz?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
26. Você acha que as pessoas que cuidam de você lhe protegem demais?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
27. Você aceita as dificuldades de sua vida?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
28. Você faz planos para o seu futuro?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
29. Você sente que sua vida faz sentido?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
30. Pensar na morte atrapalha a sua vida?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
31. Você está satisfeito com sua vida amorosa?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3

Instrumento- Qualidade de Vida em MPS- Validação- Adultos maiores de 18 anos

32. Você está satisfeito com a sua vida sexual?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
33. Você acha que tem amigos suficientes?	não	mais ou menos	sim
			
	1	2	3
34. Você está satisfeito com sua situação financeira?	não	mais ou menos	sim
			
	1	2	3
35. Para você é importante ter o benefício do INSS?	não	mais ou menos	sim
			
	1	2	3
36. Você se sente bem informado a respeito de seus direitos?	não	mais ou menos	sim
			
	1	2	3
37. Você tem acesso aos meios de transporte de que necessita em sua vida?	não	mais ou menos	sim
			
	1	2	3
38. Você acha que seu tratamento de saúde atrapalha seu trabalho?	não	às vezes	sim
			
	1	2	3
39. Sua patologia interfere no desempenho do seu trabalho?	não	às vezes	sim
			
	1	2	3
40. Você está satisfeito com sua vida profissional?	não	às vezes	sim
			
	1	2	3
41. Você tem dúvidas com relação à sua doença?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
42. Você foi orientado sobre sua doença?	não	mais ou menos	sim
			
	1	2	3

Instrumento- Qualidade de Vida em MPS- Validação- Adultos maiores de 18 anos

43. Qual o grau de conhecimento (ou seu entendimento) sobre a causa de sua doença?	nenhum	mais ou menos	muito
			
	1	2	3

44. Ter uma doença genética (hereditária) atrapalha sua vida?	não	mais ou menos	sim
			
	1	2	3

Alguém lhe ajudou a preencher este questionário?.....

Quanto tempo você levou para preencher este questionário?.....

Você tem algum comentário sobre o questionário?.....

**OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO**

## APÊNDICE N

### MPS QOL CR- Questionário Final

#### Mucopolissacaridose Quality of life- MPS QOL CR 8-12 anos

Por favor, tenha em mente que suas respostas têm como referência **as duas últimas semanas**.  
 Leia cada questão, veja o que você acha e circule no número a que lhe parece a melhor resposta.

1. Você acha que sua vida é...	ruim	mais ou menos	boa
			
	1	2	3
<b>Você está satisfeito com a sua capacidade de:</b>			
2. Tomar banho sozinho	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
3. Vestir-se sozinho	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
4. Caminhar sozinho	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
5. Locomover-se	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
6. Calçar-se sozinho	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
7. Você se sente alegre?	sempre	às vezes	nunca
			
	1	2	3
8. Você se sente disposto (com energia) no seu dia-a-dia?	sempre	às vezes	nunca
			
	1	2	3
9. Você se sente com vontade de fazer as coisas?	sempre	às vezes	nunca
			
	1	2	3

**Mucopolissacaridose Quality of life- MPS QOL CR 8-12 anos**

10. Você costuma ter dor no corpo?	muito	mais ou menos	pouco
			
	1	2	3

11. Você dorme cansado?	sempre	às vezes	nunca
			
	1	2	3

12. Você dorme disposto?	sempre	às vezes	nunca
			
	1	2	3

13. O quanto o seu tratamento influencia no seu sono?	muito	mais ou menos	pouco
			
	1	2	3

**Tratamento: A questão a seguir refere-se a todos os tratamentos que você realiza, incluindo consultas, terapias, exames, medicações e infusão.**

14. Você está satisfeito com o tratamento de saúde que você recebe?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3

15. Você consegue acompanhar as atividades de sua família? (passeios, aniversários, reuniões).	nunca	às vezes	sempre
			
	1	2	3

16. Quanta facilidade você tem para realizar suas atividades de lazer (por exemplo, brincar, jogar, passear andar de bicicleta, brincar com os animais de estimação)?	pouca	mais ou menos	muita
			
	1	2	3

17. Quanta facilidade você tem para praticar esportes?	pouca	média	muita
			
	1	2	3

**Mucopolissacaridose Quality of life- MPS QOL CR 8-12 anos**

18. Você está satisfeito com sua capacidade de brincar?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3

19. Você acha que a sua doença interfere nas suas brincadeiras?	muito	mais ou menos	pouco
			
	1	2	3

20. Você está satisfeito com sua vida escolar?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3

21. Você acha difícil acompanhar seus estudos?	muito	mais ou menos	pouco
			
	1	2	3

22. Você se sente igual aos outros?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3

23. Você sente que as pessoas lhe ignoram?	sempre	às vezes	nunca
			
	1	2	3

24. Você sente que as pessoas lhe rejeitam por seu problema de saúde?	sempre	às vezes	nunca
			
	1	2	3

25. Você aceita bem as dificuldades de sua vida?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3

26. Você acha que sua família tem dinheiro?	não	às vezes	sim
			
	1	2	3

**Mucopolissacaridose Quality of life- MPS QOL CR 8-12 anos**

18. Você está satisfeito com sua capacidade de brincar?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3

19. Você acha que a sua doença interfere nas suas brincadeiras?	muito	mais ou menos	pouco
			
	1	2	3

20. Você está satisfeito com sua vida escolar?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3

21. Você acha difícil acompanhar seus estudos?	muito	mais ou menos	pouco
			
	1	2	3

22. Você se sente igual aos outros?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3

23. Você sente que as pessoas lhe ignoram?	sempre	às vezes	nunca
			
	1	2	3

24. Você sente que as pessoas lhe rejeitam por seu problema de saúde?	sempre	às vezes	nunca
			
	1	2	3

25. Você aceita bem as dificuldades de sua vida?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3

26. Você acha que sua família tem dinheiro?	não	às vezes	sim
			
	1	2	3

## Apêndice O

### MPSQOL ADOL- Questionário Final

#### Mucopolissacaridose Quality of life- MPS QOL ADOL 13-17 anos

Por favor, tenha em mente que suas respostas têm como referência **as duas últimas semanas**.  
 Leia cada questão, veja o que você acha e circule no número a que lhe parece a melhor resposta.

1. Você acha que sua vida é...	ruim	mais ou menos	boa
			
	1	2	3
<b>Você está satisfeito com a sua capacidade de:</b>			
2. Tomar banho sozinho	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
3. Vestir-se sozinho	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
4. Caminhar sozinho	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
5. Locomover-se	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
6. Calçar-se sozinho	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
7. Você se sente disposto (com energia) no seu dia-a-dia?	sempre	às vezes	nunca
			
	1	2	3
8. Você costuma ter dor no corpo?	sempre	às vezes	nunca
			
	1	2	3
9. Como você avalia a qualidade do seu sono?	ruim	mais ou menos	boa
			
	1	2	3

**Mucopolissacaridose Quality of life- MPS QOL ADOL 13-17 anos**

<b>Tratamento: A questão a seguir refere-se a todos os tratamentos que você realiza, incluindo consultas, terapias, exames, medicações e infusão.</b>			
10. Você fica preocupado em não conseguir dar continuidade em seu tratamento de saúde?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
11. Quanta facilidade você tem para realizar suas atividades de lazer (por exemplo, brincar, jogar, passear andar de bicicleta, brincar com os animais de estimação)?	pouca	mais ou menos	muita
			
	1	2	3
12. Quanta facilidade você tem para praticar esportes?	pouca	média	muita
			
	1	2	3
13. Você está satisfeito com seu lazer?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
14. Você está satisfeito com sua vida escolar?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
15. Você acha difícil acompanhar seus estudos?	muito	mais ou menos	pouco
			
	1	2	3
16. Você tem liberdade suficiente para fazer o que deseja?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
17. Você se sente aceito?	nunca	às vezes	sempre
			
	1	2	3
18. Você acha que as pessoas que cuidam de você lhe protegem demais?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3

**Mucopolissacaridose Quality of life- MPS QOL ADOL 13-17 anos**

19. Você aceita bem as dificuldades de sua vida?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
20. Você faz planos para o seu futuro?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
21. Pensar na morte atrapalha a sua vida?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
22. Você acha que tem amigos suficientes?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
23. Você tem acesso aos meios de transporte de que necessita em sua vida?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
24. Você acha que seu tratamento de saúde atrapalha seu trabalho?	não	às vezes	sim
			
	1	2	3
25. Você tem dúvidas com relação à sua doença?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
26. Qual o grau de conhecimento (ou seu entendimento) sobre a causa de sua doença?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
27. Ter uma doença genética (hereditária) atrapalha sua vida?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3

Alguém lhe ajudou a preencher este questionário?.....

Quanto tempo você levou para preencher este questionário?.....

Você tem algum comentário sobre o questionário?.....

**OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO**

## APÊNDICE P

### MPS QOL ADU- Questionário Final

#### Mucopolissacaridose Quality of life- MPS QOL ADU maiores de 18 anos

Por favor, tenha em mente que suas respostas têm como referência **as duas últimas semanas**.  
 Leia cada questão, veja o que você acha e circule no número a que lhe parece a melhor resposta.

1. Você acha que a qualidade de sua vida é...	ruim	mais ou menos	boa
			
	1	2	3
2. Você acha que sua saúde é...	ruim	mais ou menos	boa
			
	1	2	3
3. Você acha que sua vida é...	ruim	mais ou menos	boa
			
	1	2	3
<b>Você está satisfeito com a sua capacidade de:</b>			
4. Tomar banho sozinho	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
5. Vestir-se sozinho	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
6. Calçar-se sozinho	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
7. Caminhar sozinho	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
8. Locomover-se	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
9. Você se sente disposto (com energia) no seu dia-a-dia?	sempre	às vezes	nunca
			
	1	2	3
10. Você costuma ter dor no corpo?	sempre	às vezes	nunca
			
	1	2	3

**Mucopolissacaridose Quality of life- MPS QOL ADU maiores de 18 anos**

	ruim	mais ou menos	boa
11. Como você avalia a qualidade do seu sono?			
	1	2	3
<b>Tratamento: Considerando todos os tratamentos que você faz, como: consultas, exames, medicamentos, terapias e infusão, responda as próximas 02 (duas) perguntas.</b>			
12. Você fica preocupado em não conseguir dar continuidade em seu tratamento de saúde?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
13. Você acha que precisa de sua família para levar a sua vida?	pouca	mais ou menos	muita
			
	1	2	3
14. Quanta facilidade você tem para praticar esportes?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
15. Você está satisfeito com seu lazer?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
16. Você acha que sua doença atrapalha suas atividades de lazer?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
17. Você acha que sua doença interfere em seus estudos?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
18. Você acha que tem independência suficiente para fazer o que deseja?	muita	mais ou menos	pouca
			
	1	2	3
19. Você sente que as pessoas lhe aceitam como você é?	nunca	às vezes	sempre
			
	1	2	3

## Mucopolissacaridose Quality of life- MPS QOL ADU maiores de 18 anos

20. Você se sente aceito como você é?	nunca	às vezes	sempre
			
	1	2	3
21. Você está satisfeito com a sua aparência?	não	às vezes	sim
			
	1	2	3
22. Você se sente feliz?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
23. Você acha que as pessoas que cuidam de você lhe protegem demais?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
24. Você aceita as dificuldades de sua vida?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
25. Você faz planos para o seu futuro?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
26. Você sente que sua vida faz sentido?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
27. Pensar na morte atrapalha a sua vida?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
28. Você está satisfeito com sua vida amorosa?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3
29. Você está satisfeito com a sua vida sexual?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3

## Mucopolissacaridose Quality of life- MPS QOL ADU maiores de 18 anos

30. Você está satisfeito com sua situação financeira?	não	mais ou menos	sim
			
	1	2	3

31. Você se sente bem informado a respeito de seus direitos?	não	mais ou menos	sim
			
	1	2	3

32. Você tem acesso aos meios de transporte de que necessita em sua vida?	não	mais ou menos	sim
			
	1	2	3

33. Você acha que seu tratamento de saúde atrapalha seu trabalho?	não	às vezes	sim
			
	1	2	3

34. Sua patologia interfere no desempenho do seu trabalho?	não	às vezes	sim
			
	1	2	3

35. Você está satisfeito com sua vida profissional?	não	às vezes	sim
			
	1	2	3

36. Você tem dúvidas com relação à sua doença?	pouco	mais ou menos	muito
			
	1	2	3

37. Qual o grau de conhecimento (ou seu entendimento) sobre a causa de sua doença?	nenhum	mais ou menos	muito
			
	1	2	3

38. Ter uma doença genética (hereditária) atrapalha sua vida?	não	mais ou menos	sim
			
	1	2	3

Alguém lhe ajudou a preencher este questionário?.....

Quanto tempo você levou para preencher este questionário?.....

Você tem algum comentário sobre o questionário?.....

**OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO**

## APÊNDICE Q

### Manual de aplicação do Mucopolissacaridose Quality of Life-MPS QOL

**MPS QOL CR- Crianças entre 08 e 12 anos**

**MPS QOL ADOL- Adolescentes entre 13 e 17 anos**

**MPS QOL ADU- Adultos  $\geq$  18 anos**

Este manual foi elaborado por Nicole Ruas Guarany em nome do Brazilian MPS Quality of Life Research Group (MPS QOL-BR). O grupo MPS QOL-BR compreende um grupo coordenador vinculado ao Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sendo dirigido pela Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ida Vanessa Doederlein Schwartz e tendo como colaboradores investigadores de diversos centros de tratamento de Mucopolissacaridose no Brasil.

#### **Maiores informações podem ser obtidas através do seguinte contato:**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Medical Genetics Service - HCPA, Genetics Department - UFRGS

Rua Ramiro Barcellos, 2350

90035-003 - Porto Alegre-RS, BRAZIL

ida.ez@terra.com.br

Este documento não pode ser divulgado para o público em geral e todos os direitos são reservados à coordenação do MPS QOL-BR. Este documento não pode ser revisado, resumido, reproduzido, traduzido, referido na matérias bibliográficas ou citado, em parte ou no todo; nenhuma parte deste documento pode ser armazenada em um sistema de recuperação ou transmitida de qualquer forma por qualquer meio - eletrônico, mecânico ou outros - sem a prévia autorização por escrito do coordenador do MPS QOL-BR.

## **Introdução**

O Questionário de Avaliação de Qualidade de Vida de indivíduos brasileiros com Mucopolissacaridose (MPS QOL) foi desenvolvido pelo MPS QOL-BR com centros brasileiros distribuídos em todas as regiões do país sendo referência no atendimento e tratamento das Mucopolissacaridose. Todas as etapas de desenvolvimento do instrumento estão descritas em publicações deste grupo, algumas ainda em fase de elaboração.

Este documento fornece uma base conceitual para a definição de qualidade de vida (QV) e do MPS QOL-BR, além de descrever de forma abreviada o desenvolvimento do MPS QOL. Ele também inclui as três versões do instrumento MPS QOL (MPS QOL CR, MPS QOL ADOL e MPS QOL ADU) em português, instruções para administração e pontuação.

## **Justificativa para o desenvolvimento do MPS QOL**

A iniciativa de desenvolver uma avaliação da qualidade de vida específica para pessoas com Mucopolissacaridose surgiu por uma série de razões, mas principalmente pela necessidade de se avaliar outros aspectos da vida dos pacientes que não a mera identificação de sintomas e também a quase inexistência de estudos sobre qualidade de vida em MPS (Leplege, 1997; Fleck, 2008; Raluy-Calado *et al*, 2013). Acredita-se que esta situação ocorra, até este momento, em função da raridade da doença, mesmo quando todos os tipos são considerados em conjunto, e consequente desconhecimento da sua história natural, da mesma forma, existe grande heterogeneidade clínica dentro de um mesmo grupo.

Apesar de já existirem muitos instrumentos genéricos de avaliação de QV, a maioria foi desenvolvida em outros países e a tradução destas medidas para uso no Brasil é demorada e pode ser insatisfatória, principalmente em relação a questão de diferenças culturais existentes.

Contudo, entende-se que o principal objetivo do desenvolvimento desta nova medida específica de avaliação de QV é centrar a atenção no bem-estar dos pacientes.

## **Etapas do desenvolvimento do MPS QOL**

O processo de desenvolvimento do MPS QOL consistiu em várias etapas. Estas são explicadas brevemente no presente documento. Para uma descrição detalhada, o leitor deve ler as publicações referentes ao assunto deste grupo.

A metodologia empregada foi a mesma proposta e já utilizada pelo grupo World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) (Fleck, 2000) para construção de seus instrumentos, em que a QV é definida como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto cultural e no sistema de valores em que ele vive e em relação a seus objetivos, expectativas, preocupações e desejos”.

Para construção do MPS QOL, um grupo de especialistas se reuniu e produziu uma síntese dos principais aspectos ou facetas e definiu um conceito de QV para pacientes com MPS, que foram discutidos nos

grupos focais de profissionais de saúde; pacientes adultos (idade  $\geq$  18 anos), adolescentes (idade entre 13 e 17 anos), crianças (entre 8 e 12 anos) em diferentes estágios da doença e familiares e cuidadores de pacientes.

As questões propostas foram então reescritas pelo Centro Coordenador, segundo os critérios definidos previamente para os instrumentos WHOQOL (Seid, 2000): basear-se nas sugestões dos pacientes; relacionar-se com o conceito de QV definido pelos grupos focais; refletir o significado das facetas; linguagem simples; questões curtas; evitar duas negações; compatíveis com escala de avaliação; explorar um só problema por faceta; evitar referências em relação a tempo ou outra comparação; ser aplicável em vários graus de disfunção; ser formulada como questão e não como afirmação.

O estudo piloto foi composto por 53 pessoas com MPS de diversos centros de referência das regiões Sul, Sudeste, Nordeste e Centro-Oeste do Brasil e envolveu a administração desta primeira versão dos três instrumentos MPS QOL. Após este teste de campo foram realizadas modificações no instrumento quanto ao número de questões e lay-out dos questionários.

As três versões dos questionários MPS QOL foram construídas a partir de uma escala *likert* com pontuações entre 1 e 3 (pouco, mais ou menos e muito; sempre, às vezes e nunca; ruim, mais ou menos e boa), podendo apresentar-se invertidas conforme o enunciado da questão. Além disso, há *faces* para facilitar a interpretação dos itens por parte dos sujeitos da pesquisa. As três versões dos questionários são compostas por quatro domínios: Domínio Geral com questões relacionadas ao conceito de QV; Domínio Físico sobre os aspectos físicos e de tratamento médico; Domínio Psicológico com questões sobre família, comunidade, relação profissional-paciente e aspectos psicológicos e Domínio Social sobre ao lazer, esportes, transporte e acessibilidade, conhecimento sobre a doença e aspectos socioeconômicos.

Mais uma vez optou-se por seguir a metodologia empregada pelo Grupo WHOQOL que baseou o WHOQOL-bref também em 4 domínios acreditando ser esta uma metodologia de aplicação mais adequada (Fleck, 2000).

### **Desenvolvimento do MPS QOL**

O MPS QOL foi construído para ser uma avaliação prática e dinâmica da QV das pessoas com MPS e por isso foram realizadas diversas modificações durante as fases de teste e validação para deixá-lo mais dinâmico. Assim como nas outras fases de desenvolvimento do MPS QOL, foram convidados centros de referência em tratamento das MPS de todas as regiões do Brasil para o estudo de validação dos instrumentos finais.

O MPS QOL- CR é composto por 30 questões; o MPS QOL-ADOL possui 28 questões e o MPS QOL-ADU contém 38 questões.

No momento o MPS QOL está disponível apenas em português brasileiro e sob nenhuma circunstância estes instrumentos devem ser utilizados sem consulta ao Grupo MPS QOL-BR.

Para os outros países que desejarem desenvolver uma versão do instrumento em sua própria língua, deverão contatar o grupo proponente para que as informações metodológicas sejam repassadas.

Para qualquer tipo de reprodução, após o consentimento do Grupo MPS QOL-BR, algumas orientações devem ser seguidas:

- O lay-out do instrumento não pode ser modificado: As perguntas devem estar ordenadas conforme aparecem no exemplo das três versões do instrumento fornecidas neste documento, com instruções e cabeçalhos inalterados.
- As perguntas são agrupadas por formato de resposta e estas não podem ser alteradas, modificando-se a pontuação, as faces ou o enunciado das questões.

### **Administração do MPS QOL**

Deve-se observar a existência dos seguintes critérios para aplicação dos instrumentos:

- O indivíduo deve ser adequadamente informado sobre o objetivo da aplicação do instrumento, o modo de aplicação e o destino dos dados obtidos. Deve também sentir-se à vontade para esclarecer quaisquer dúvidas ao longo da aplicação.
- A privacidade deve ser buscada e o paciente não deve responder ao instrumento acompanhado de familiar, cônjuge ou companheiro de quarto quanto internado, ou em qualquer situação que promova constrangimento.
- Os instrumentos apresentam faixas etárias específicas para as quais devem ser utilizadas que devem ser respeitadas; não devem ser aplicados em pessoas com idades diferentes.
- Estes instrumentos não foram construídos para serem aplicados na forma de procuração (proxy), isto é, não é indicado que pais/cuidadores/responsáveis respondam os questionários em nome das pessoas com MPS, pois isto altera a fidedignidade do instrumento e da avaliação da QV desta população. Este dado já foi comprovado em outros estudos deste grupo.
- Qualquer uma das versões do MPS QOL devem ser auto-administrados se os entrevistados possuem capacidade suficiente para ler e responder as questões de forma independente, caso contrário, o entrevistador pode realizar a administração assistida, na qual as perguntas e respostas são lidas pelo entrevistador ao respondente.
- Durante a aplicação dos questionários não podem ser utilizados sinônimos ou dadas explicações referentes às perguntas, para evitar a modificação do sentido original da questão.
- Solicita-se que os entrevistadores sejam previamente treinados para aplicação dos instrumentos por algum membro do centro coordenador do MPS QOL-BR.
- Na aplicação dos instrumentos sugere-se um período de tempo de duas semanas como referência para a avaliação da QV. No entanto, entende-se que diferentes intervalos de tempo possam

ser necessários em função de particularidades dos pacientes. Por exemplo, na utilização dos instrumentos em estudos de eficácia de medicações em que um período de tempo mais longo pode ser preferível.

- O instrumento deve ser respondido em somente um encontro, isto é, a aplicação do mesmo não pode ser dividida em diferentes momentos.

- Caso o paciente, por algum motivo, não deseje responder a uma questão (por exemplo, não entender a questão após as medidas descritas ou se opuser a marcar uma resposta), deve ser assinalado um código próprio (p. ex. código 8). Este código diferencia as questões que eventualmente o paciente possa ter esquecido de responder.

- Quando mais de 20% dos dados não houverem sido respondidos, o questionário deve ser descartado, pois não será possível fazer a pontuação do instrumento.

- Quando um item estiver faltando, a média de outros itens no domínio pode ser realizada e o item não respondido deve ser substituído por esta média.

- Quando mais de dois itens de um mesmo domínio não tiver sido respondido, o escore deste domínio não deve ser calculado.

- Ao término do questionário deve-se verificar se o paciente não deixou nenhuma questão sem resposta e se marcou somente uma alternativa por questão.

### **Utilizações propostas para o MPS QOL**

Prevê-se que os instrumentos MPS QOL sejam utilizados em larga escala para pessoas com MPS, sendo de grande utilidade em estudos clínicos, no estabelecimento de escores de base em uma série de áreas e olhar direcionado para as mudanças na QV ao longo das intervenções.

Espera-se que o MPS QOL também seja útil para aqueles casos em que não é possível o tratamento ou que o prognóstico da doença não seja favorável no qual o tratamento venha a ser muito mais paliativo do que curativo.

Para a investigação epidemiológica, o MPS QOL permitirá o detalhamento da QV desta população facilitando a compreensão da influência da doença nas diversas áreas de desempenho da vida destas pessoas. Além disso, com este instrumento torna-se possível realizar comparações quanto à QV de pessoas de diferentes localidades de um mesmo país ou de países diferentes aumentando a gama de informações sobre a doença que podem vir a auxiliar na construção de novas intervenções baseadas nestes resultados.

Na prática clínica, o MPS QOL poderá auxiliar a equipe de saúde na tomada de decisões sobre as áreas em que um paciente é mais afetado pela doença que vão desencadear mudanças nas decisões em relação ao tratamento.

Juntamente com outras medidas, o MPS QOL permitirá aos profissionais de saúde avaliar mudanças na QV ao longo do tempo e do tratamento.

Acredita-se também que este instrumento pode ser útil em pesquisas sobre políticas de saúde, atualmente no Brasil, pois como foi desenvolvido de forma multicêntrica e transcultural em diferentes regiões do país, este instrumento torna-se uma medida verdadeiramente sensível.

### **Pontuando o MPS QOL**

O MPS QOL produz um perfil de QV, sendo possível identificar escores diferentes relativos a cada um dos domínios do instrumento e um escore total que representaria a QV de maneira geral do indivíduo.

Os escores dos domínios denotam uma percepção individual da QV em cada domínio em particular.

Tanto os escores de cada domínio quanto a pontuação total do instrumento são escalonados em uma direção positiva: quanto mais próxima de 100 melhor a QV, ou em uma direção negativa, quanto mais próxima de 0 pior é a QV.

A pontuação média dos itens dentro de cada domínio é usada para calcular a pontuação de domínio. Os escores médios são, então, multiplicado por 4, a fim de tornar os escores dos domínios comparáveis.

Instruções explícitas para verificação e limpeza de dados e para o cálculo de escores dos domínios, são apresentados abaixo e quaisquer outras informações necessárias podem ser questionadas ao grupo MPS QOL-BR. O programa a ser utilizado para o cálculo dos escores do MPS QOL é o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS).

### Sintaxe MPS QOL CR

#### \*\*\* "Limpeza" dos escores para valores entre 1 a 3 \*\*\*

```
RECODE MPS1 MPS2 MPS3 MPS4 MPS5 MPS6 MPS7 MPS8 MPS9 MPS10 MPS11 MPS12 MPS13 MPS14
MPS15 MPS16 MPS17 MPS18 MPS19 MPS20 MPS21 MPS22 MPS23 MPS24 MPS25 MPS26 MPS27 MPS28
MPS29 MPS30 MPS31 MPS32 MPS33 (1=1) (2=2) (3=3) (ELSE=SYSMIS).
```

#### \*\*\* Inversão das questões negativas \*\*\* .

```
RECODE mps7 mps8 mps9 (1=3) (2=2) (3=1) INTO mps7i mps8i mps9i .
EXECUTE .
```

#### \*\*\* Cálculo das médias por domínio, permitindo 1 item sem resposta por domínio \*\*\* .

\*(scores transformed to a 0-100 scale).

```
COMPUTE MPSd1= (MEAN.2 (MPS1,MPS32,MPS33) - 1) / 2 * 100.
```

```
COMPUTE MPSd2=(MEAN.13 (MPS2, MPS3, MPS4, MPS5, MPS6, MPS7, MPS10, MPS11, MPS12,
MPS13, MPS14, MPS18, MPS19, MPS20) - 1) / 2 * 100 .
```

```
COMPUTE MPSd3 = (MEAN.7 ( MPS16, MPS17, MPS21, MPS22, MPS23, MPS24, MPS27, MPS29) - 1) / 2
* 100 .
```

```
COMPUTE MPSd4 = (MEAN.7 (MPS8, MPS9, MPS15, MPS25, MPS26, MPS28, MPS30, MPS31) - 1) / 2 *
100 .
```

```
EXECUTE.
```

```
VARIABLE LABELS
```

```
MPSd1 'Geral'
```

```
MPSd2 'Físico'
```

```
MPSd3 'Social'
```

```
MPSd4 'Psicológico' .
```

### Sintaxe MPS QOL ADOL

**\*\*\* "Limpeza" dos escores para valores entre 1 a 3 \*\*\***

```
RECODE MPS1 MPS2 MPS3 MPS4 MPS5 MPS6 MPS7 MPS8 MPS9 MPS10 MPS11 MPS12 MPS13 MPS14
MPS15 MPS16 MPS17 MPS18 MPS19 MPS20 MPS21 MPS22 MPS23 MPS24 MPS25 MPS26 MPS27 MPS28
MPS29 MPS30
(1=1) (2=2) (3=3) (ELSE=SYSMIS) .
```

**\*\*\* Inversão das questões negativas \*\*\* .**

```
RECODE mps8 mps11 mps17 mps21 mps27 mps28 (1=3) (2=2) (3=1) INTO mps8i mps11i mps17i mps21i
mps27i mps28i .
EXECUTE .
```

**\*\*\* Cálculo das médias por domínio, permitindo 1 item sem resposta por domínio \*\*\* .**

\*(scores transformed to a 0-100 scale).

```
COMPUTE MPSd1= (MEAN.2 (MPS1,MPS26,MPS27i) - 1) / 2 * 100.
```

```
COMPUTE MPSd2= (MEAN.10 (MPS2, MPS3, MPS4, MPS5, MPS6, MPS7, MPS8i, MPS9, MPS10, MPS13,
MPS14) - 1) / 2 * 100 .
```

```
COMPUTE MPSd3 = (MEAN.7 (MPS15, MPS16, MPS17i, MPS18, MPS25, MPS28i, MPS29, MPS30) - 1) / 2
* 100 .
```

```
COMPUTE MPSd4= (MEAN.7 (MPS11i, MPS12, MPS19, MPS20, MPS21i, MPS22, MPS23, MPS24) - 1) / 2
* 100 .
```

```
EXECUTE.
```

```
VARIABLE LABELS
```

```
MPSd1 'Geral'
```

```
MPSd2 'Físico'
```

```
MPSd3 'Social'
```

```
MPSd4 'Psicológico' .
```

### Sintaxe MPS QOL ADU

**\*\*\* "Limpeza" dos escores para valores entre 1 a 3 \*\*\***

```
RECODE MPS1 MPS2 MPS3 MPS4 MPS5 MPS6 MPS7 MPS8 MPS9 MPS10 MPS11 MPS12 MPS13 MPS14
MPS15 MPS16 MPS17 MPS18 MPS19 MPS20 MPS21 MPS22 MPS23 MPS24 MPS25 MPS26 MPS27 MPS28
MPS29 MPS30 MPS31 MPS32 MPS33 MPS34 MPS35 MPS36 MPS37 MPS38 MPS39 MPS40 MPS41 MPS42
MPS43 MPS44
(1=1) (2=2) (3=3) (ELSE=SYSMIS) .
```

**\*\*\* Inversão das questões negativas \*\*\* .**

```
RECODE mps20 mps38 mps39 (1=3) (2=2) (3=1) INTO mps20i mps38i mps39i .
EXECUTE .
```

**\*\*\* Cálculo das médias por domínio, permitindo 1 item sem resposta por domínio \*\*\* .**

\*(scores transformed to a 0-100 scale).

```
COMPUTE MPSd1= (MEAN.2 (MPS1,MPS2,MPS3) - 1) / 2 * 100.
```

```
COMPUTE MPSd2 = (MEAN.11 (MPS4, MPS5, MPS6, MPS7, MPS8, MPS9, MPS10, MPS11, MPS12,
MPS13, MPS14, MPS17) - 1) / 2 * 100 .
```

```
COMPUTE MPSd3 = (MEAN.14 ( MPS18, MPS19, MPS20i, MPS24, MPS28, MPS31, MPS32, MPS33,
MPS34, MPS35, MPS36, MPS37, MPS38i, MPS39i, MPS40) - 1) / 2 * 100 .
```

```
COMPUTE MPSd4 = (MEAN.13 (MPS15, MPS16, MPS21, MPS22, MPS23, MPS25, MPS26, MPS27,
MPS29, MPS30, MPS41, MPS42, MPS43, MPS44) - 1) / 2 * 100 .
```

```
EXECUTE.
```

```
VARIABLE LABELS
```

```
MPSd1 'Geral'
```

```
MPSd2 'Físico'
```

```
MPSd3 'Social'
```

```
MPSd4 'Psicológico' .
```

**Referências**

Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, et al. **Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref.** Revista de Saúde Pública. 2000 Apr; 34(2):178-83.

Fleck M. **Problemas conceituais em qualidade de vida.** In: Fleck MPdA, ed. A avaliação de qualidade de vida: guia prático para profissionais de saúde. Porto Alegre: Artmed 2008:19-28.

Leplege A, Hunt S. **The problem of quality of life in medicine.** JAMA 1997;278(1):47-50.

Raluy-Callado et al. **The impact of Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II) on health-related quality of life.** Orphanet Journal of Rare Diseases 2013, 8:101

Seid M, Varni JW, Kurtin PS. **Measuring Quality of Care for Vulnerable Children: Challenges and Conceptualization of a Pediatric Outcome Measure of Quality.** 2000; American Journal of Medical Quality 2000 15: 182

## APÊNDICE R

### Artigo Submetido à *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*

#### MUCOPOLYSACCHARIDOSIS: CAREGIVER QUALITY OF LIFE

**Nicole Ruas Guarany<sup>3,4</sup>; Ana Paula Vanz<sup>7</sup>; Mateus Bressan Wilke<sup>5</sup>; Daniele Dorneles Bender<sup>2</sup>; Mariana Dumer Borges<sup>2</sup>; Roberto Giugliani<sup>1,6</sup>; Ida Vanessa Doederlein Schwartz<sup>1,3,6</sup>**

<sup>1</sup> Department of Medical Genetics, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

<sup>2</sup> Undergraduate Program in Occupational Therapy, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brazil

<sup>3</sup> Graduate Program in Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

<sup>4</sup> Professor, Undergraduate Program in Occupational Therapy, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brazil

<sup>5</sup> Medical student, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

<sup>6</sup> Department of Genetics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>7</sup> Graduate Program in Pediatrics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

**Corresponding author: Ida V. D. Schwartz**

Medical Genetics Service - HCPA  
Rua Ramiro Barcellos, 2350  
Porto Alegre, RS 90035-003, Brazil  
Phone:  
Email: ida.ez@terra.com.br

**Abstract**

The mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of rare genetic diseases caused by a deficiency of specific enzymes involved in catabolism of glycosaminoglycans, which causes multisystem abnormalities. Quality of life (QoL) is directly associated with physical, mental, and psychological well-being and with social relationships, including family and friends. Aims: To evaluate the QoL of caregivers of patients with MPS. Methods: Cross-sectional study using a convenience sampling strategy. The sample comprised mothers of MPS patients seen at the Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. WHOQOL-BREF was used to assess QoL. Results: Mothers of 12 patients with MPS (MPS I=1; MPS II=3; MPS III=3; MPS IV=4; MPS VI=1) were included. Of these, two mothers had more than one affected child. The average WHOQOL-BREF score was 46.59, with the physical health domain scoring highest and the environmental domain scoring lowest. The lower quality of life of mothers of children with MPS II seems to be related to the worse clinical condition of these children, with more severe symptoms and greater need for help with daily activities, as well as with a feeling of responsibility for the inheritance pattern of the disease.

## INTRODUCTION

The mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of rare genetic diseases, with an estimated incidence of 1.3 to 4.5:100,000 live births. The MPSs are a subset of the lysosomal storage diseases (LSDs), caused by a deficiency of specific enzymes that catalyze degradation of glycosaminoglycans (GAGs), which then build up in the body and cause a variety of pathologic changes<sup>1,2,3</sup>. Seven types of MPS have hitherto been identified; They are severe, chronic, multisystem, highly heterogeneous diseases, and are associated with high rates of morbidity and mortality during childhood. Patients with an attenuated phenotype may experience normal survival and absence of cognitive involvement (Table 1). The MPSs are inherited in an autosomal recessive pattern, with the exception of MPS II, which is X-linked<sup>2</sup>.

The MPSs have a chronic, progressive course and share several clinical aspects, such as multisystem involvement; hepatomegaly; heart, lung, bone, and joint tissues; and visual and auditory changes. Some forms of MPS may feature neurological involvement. Bone and joint involvement is common and follows a progressive course, sometimes leading to limited range of motion in some joints<sup>4,5,6</sup>.

These systemic changes can hinder performance of the activities of daily living, such as feeding, dressing, and personal hygiene, and may delay acquisition of motor skills. Respiratory and cardiac involvement affects the performance of activities such as climbing and descending stairs, walking long distances or playing sports. Neurological regression, a characteristic of some forms of MPS, limits the independent performance of daily activities such as shopping, riding on public transportation, and managing one's own life<sup>7,8,9,10,11</sup>.

Although the different types of MPS feature a broad spectrum of severity, symptoms always arise in childhood, with progressive limitations in social involvement, which mean that patients require the support and assistance of caregivers throughout most of their lives<sup>12</sup>.

According to the World Health Organization (WHO), quality of life is defined as “individuals’ perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards, and concerns”<sup>13</sup>.

QoL is directly linked to physical, mental, psychological, and emotional well-being<sup>13</sup>. A “caregiver” is someone, usually a relative, who takes care of or otherwise supports an ill or disabled individual. Caregivers are largely

family members and predominantly women; in fact, this role is most commonly taken on by the individual's mother<sup>14</sup>.

Caregivers of individuals with disabilities and/or limitations are prone to reductions in QoL due to their complete dedication to the patient, which leads them to neglect their own lives<sup>15</sup>. Socioeconomic status, social support networks, and the characteristics of the disabled care recipient also influence caregiver QoL. One study showed that caregivers tend to become more stressed and tired when the patient is not sleeping well or is not responding positively to treatment<sup>16</sup>.

Caregivers of children with chronic illness exhibit significantly lower QoL than parents of healthy children. Among the former group, parents of children with metabolic diseases reported even lower QoL than parents of children with other conditions, such as end-stage renal disease or Duchenne muscular dystrophy<sup>17</sup>.

Within this context, the present study sought to assess QoL in mother caregivers of children with MPS.

## **METHODS**

Mothers of patients with MPS seen at the Outpatient MPS Clinic of the Medical Genetics Service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, state of Rio Grande do Sul, Brazil, were invited to take part in the study. A convenience sampling strategy was used whereby mothers were recruited during the MPS Symposium held in Porto Alegre in 2012. Caregiver QoL was assessed with the WHOQOL-BREF questionnaire in its version validated for the Brazilian population,<sup>18,19</sup> and data on demographic variables and clinical characteristics were collected by means of a questionnaire developed by the investigators. Socioeconomic stratification of the sample was performed in accordance with the 2013 Brazilian Economic Classification Criterion. For patients with MPS I and II, disease phenotype was classified as severe or attenuated on the basis of the attending physician's impression, as recorded in patient charts. Likewise, data on the presence or absence of cognitive impairment were collected by means of a chart review, as no IQ test results were available.

The WHOQOL-BREF instrument comprises 26 items. The closer the total score is to 100 points, the better the QoL; lower scores denote worse QoL (Table 2). The demographics questionnaire contained items on geographic origin, age, sex, and clinical characteristics of MPS. Caregivers were asked to sign an informed consent form confirming their agreement to participate in the study and have their data made public.

WHOQOL-BREF domain and total scores were calculated by means of the instrument's own specific scoring syntax. Results were analyzed descriptively for all caregivers and disaggregated by MPS type, as were demographic and clinical data.

## RESULTS

The study sample comprised 12 mothers, including one who had two children with MPS. The median age was 35 years (IQR, 31.5–36.5 years; range, 29–43 years). Socioeconomic classification yielded the following results: A1, n=1; B1, n=2; B2, n=4; C1, n=4. MPS IV-A was the most common MPS type (n=4). Most patients were male (n=9) and had a median age of 16.5 years (IQR, 11–20.5 years). Regarding geographic origin, five mothers were from the state of Rio Grande do Sul, two each from the states of Bahia, Minas Gerais, and São Paulo, and one from the state of Santa Catarina.

The most common clinical features of MPS patients were sensory impairments (vision and hearing) and mental retardation. A need for assistive technology devices (e.g., eyeglasses, hearing aids) was also reported. Patients who do not use wheelchairs have the ability to move around the place without assistance or with minimal assistance, caregiver (Table 3).

The mean QoL score was 48.06. Regarding specific WHOQOL-BREF domains, the highest scores were found for the *physical health* domain, with a pooled mean of 56.03 points, whereas the lowest scores were found for the *social relationships* domain, with a pooled mean score of 36.11 points.

The total score of QoL revealed that caregivers of patients with MPS I-Hurler syndrome had the lowest scores, with a pooled mean of 45.19 points. Caregivers of patients with MPS IV-A had the highest scores, with a pooled mean of 49.30 points. Data stratified by MPS type are shown in Table 4.

## DISCUSSION

Although limited by the small sample size, the results of this study suggest that mothers of MPS patients have low QoL. This phenomenon may be related to socioeconomic condition, clinical characteristics, and disease severity.

In this study, caregivers of patients with MPS reported lower scores than in previous studies that investigated caregiver QoL with the same instrument. One study of QoL among caregivers of patients with sickle-cell anemia

identified scores of 59.69 points for caregivers of patients on hydroxyurea therapy and 58.42 points for caregivers of patients who were not on said therapy<sup>16</sup>.

Another study on the influence of social support on QoL of family caregivers of persons with disabilities identified a general QoL score of 54.06 points,<sup>15</sup> and a study of caregivers of physically disabled individuals found an overall QoL score of 61.02 points<sup>20</sup>.

The *social relationships* domain of the WHOQOL-BREF, which assesses interpersonal relations, sexual activity, and social support, exhibited the lowest scores in our sample. This suggests that the mothers interviewed may be the sole caregivers of their children and may receive little or no support from others. Previous research corroborates this hypothesis; in one study, 26.8% of caregivers stated they received no support from others in providing essential care to their children<sup>15</sup>. Genetic diseases are considered chronic diseases that often cause a disability. Therefore, patients and their caregivers consider the process of "adaptation" as part of the concept of QOL, which says "adaptation is the process of reaching an agreement between the implications of a health disease and the observable results of this process".<sup>21</sup>

In addition, the increased burden faced by these caregivers may reduce their involvement in social relationships and with their partners, which may have implications for reduced QoL. Factors potentially associated include degree of emotional support, disease awareness, available leisure activities, and other family members with health issues<sup>22</sup>.

In a study that evaluated the QOL of mothers of children with mitochondrial disease observed higher caregiver burden levels and poorer quality of life, mainly related to functionality, vitality and mental health. Also had higher levels of depression and anxiety.<sup>23</sup> As the MPS, the inheritance mechanism of the disease and the lack of information about the disease can affect the quality of life of mothers, as well as increase the anxiety and caregiver burden.

In our sample, the highest scores were found for the *physical health* domain of the WHOQOL-BREF, which consists of items that assess pain and discomfort, sleep and rest, work capacity, mobility, activities of daily living, and dependence on medicinal substances and medical aids; nevertheless, these scores were only minimally above average. This result demonstrates that the constituent items of this domain play an essential role in caregiver QoL. As reported in the literature, enzyme replacement therapy for MPS has beneficial effects on the majority of clinical symptoms, reducing hepatosplenomegaly, increasing cardiopulmonary fitness,

improving functional capacity for ambulation and stair-climbing, and producing subjective improvement in joint pain and stiffness. This may have been a preponderant factor in the perception of better QoL by mothers, because this treatment can provide significant clinical improvements in patients' health, which can make them more autonomous in some activities of daily life and lessen the burden on caregivers<sup>24,25,26,27,28,29,30,31,32</sup>.

Analysis of caregiver QoL stratified by MPS type showed that, in the caregiver of an MPS I patient, only two domains scored higher than average; even so, both scored below 65 points. Lower scores in the *environment*, *social relationships*, and *psychological* domains may be attributable to the clinical characteristics of the child and to the physical and emotional support structure required to provide such care. The patient included in the study had the severe form of MPS I (Hurler syndrome) and accordingly severe clinical features, including coarse facial features, progressive mental retardation, corneal clouding, airway obstruction, heart disease, hepatosplenomegaly, and skeletal deformities<sup>4,33</sup>. Therefore, the caregiver's lower QoL scores may be explained by the significantly greater number of responsibilities and needs related to caring for a gravely ill child<sup>34</sup>.

The results obtained in caregivers of children with MPS II (Hunter syndrome) were distinct as a result of the difference in clinical manifestations between the two disease phenotypes. In the severe form, symptoms arise between ages 2 and 4, and two-thirds of patients exhibit developmental delay and/or neurological regression. In the attenuated form, symptoms arise later, neurological involvement is absent or minimal, and patients survive into adulthood<sup>35,36,37,25,7</sup>. Behavioral disturbances, such as hyperactivity and aggressiveness, are common in the severe form.

Only two studies in children with MPS II evaluated the impact of the disease on patient QoL. The sample consisted of 96 respondents (patients and caregivers), and 14 individuals with MPS answered the questionnaire independently. The Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ) had low scores for activities of daily living such as hygiene and clothing. In addition, the domains of pain, stress, physical functioning, social relationships, self-esteem and family cohesion obtained very low scores, suggesting a marked impact on QoL of them. The study results indicate that the MPS II has a considerable impact on health-related quality of life (HRQoL), with lower scores in most of the instrument's dimensions (particularly pain and self-esteem).<sup>11</sup>

Another study evaluated the QOL of patients with MPS also through the two versions of the instrument Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL<sup>™</sup>) (patient's account and the account of parents). The results indicate that

parents and patients had lower scores in all areas of the PedsQL™ and these data suggest a lower overall HRQoL.<sup>38</sup>

For caregivers of MPS III patients, QoL was similar regardless of disease subtype. Only *physical health* domain scores were lower in caregivers of patients with MPS III-B; all other domains scored similarly in both subtypes. This finding is corroborated by the literature, which states that MPS III is the least severe of all MPS forms. The main complications are neurological regression and behavioral disturbances. MPS III-B is possibly a more attenuated phenotype than MPS III-A<sup>39,40,41</sup>.

Caregivers of patients with MPS IV-A had the highest scores in the *physical health* domain. Despite the mobility issues faced by these patients as a result of clinical features, such as dwarfism, kyphosis, hyperlordosis, scoliosis, vertebral deformities, and hyperextended joints,<sup>5,24,42</sup> it appears that their caregivers do not experience a need for greater physical support. Moreover, as patients with MPS IV-A do not have mental retardation, they appear to be more independent and autonomous for activities of daily living and thus require less maternal support.

QoL assessment of caregivers of patients with MPS VI identified low QoL scores on all domains. This finding may be associated with the clinical features of this form of MPS, which include slow growth, skeletal deformities, joint stiffness, and upper airway obstruction, as well as limited cognitive development due to sensory deficits (visual and hearing impairment) and physical limitations, which mean that mothers must provide greater care and support for activities of daily living<sup>43,44,45,20</sup>. However, we were unable to confirm this hypothesis, as the study sample included only one caregiver of a child with MPS VI.

Many studies have assessed QoL in caregivers of patients with other conditions, such as Down syndrome, autism spectrum disorders, and cerebral palsy,<sup>15,22,33</sup> However, we were unable to find any studies evaluating QoL in caregivers of MPS patients.

According to the 2013 Brazilian Economic Classification Criterion, the average household income of families in socioeconomic classes B2 and C1 is R\$2,654.00 and R\$1,685.00 respectively. For families that have a disabled child with special needs, this income is often insufficient to meet even the most basic requirements. Assessment of the socioeconomic status of our sample revealed that most mothers were living in low-income or middle-income settings, and that many of these mothers had to devote the majority of their time to child care, often leading them to forgo self-care and leisure activities and even to quit their jobs<sup>47</sup>.

In patients with MPS, disease severity and clinical characteristics such as visual and auditory changes and neurological problems that lead to mental retardation and make patients wheelchair-bound may also be associated with lower maternal QoL, due to the need for increased support and dedication to help these children perform the activities of daily living<sup>2,3,46</sup>.

Caregivers may face strains that affect their health and well-being. Furthermore, the special needs of patients with MPS may be an additional burden and cause great concern; this, in turn, can impact the caregiver's job performance and social life<sup>20</sup>.

One limitation of this study was the small sample size, which precluded assessment of correlations with age, educational attainment, and marital status. We were thus unable to identify potential effects of these factors on caregiver QoL.

## **CONCLUSION**

The results of this study show that caregivers of MPS patients experience low QoL, with caregivers of patients with MPS II experiencing the poorest quality. However, further studies designed to collect more data from larger samples may provide a clearer picture of the importance of assessing QoL among parents of children with MPS. Such research may enable these individuals to receive care that meets not only the needs of their children, but also their own personal and emotional needs.

## **Acknowledgements**

The authors would like to thank the staff at the Medical Genetics Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil, as well the MPS-Brazil Network for their support and collaboration in this study. This study was financially supported in part by FIPE/HCPA, Porto Alegre, Brazil and by CNPq grants awarded through the following protocols: MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT 37/2008, MCT/ CNPq/67/2009 MS-SCTIE-DECIT.

## References

1. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281(3):249-54
2. Neufeld EF and Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet B, Valle D, et al. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases*, 8<sup>th</sup> ed, vol 3. New York (2001), pp. 3.421-3452
3. Giugliani, R. Mucopolysaccharidoses: From understanding to treatment, a century of discoveries. *Genetics and Molecular Biology*, 35, 4 (suppl), 924-931 (2012)
4. Dornelles AD, et al. Enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis Type I among patients followed within the MPS Brazil Network. *Genetics and Molecular Biology*, 37, 1, 23-29 (2014)
5. Harmatz, P. et al. The Morquio A Clinical Assessment Program: Baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *J Inher Metab Dis* (2013) 34:1183–1197
6. Ferrari S, Ponzin D, Ashworth JL, Tear Fahnehjelm C, Summers GC, Harmatz PR, Scarpa M. Diagnosis and management of ophthalmological features in patients with mucopolysaccharidosis. *Br J Ophthalmol* 2011;95:613e619.
7. Guarany NR, Schwartz IVD, Guarany FC, Giugliani R. Functional capacity evaluation of patients with mucopolysaccharidosis. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine: An Interdisciplinary Approach* 5 (2012) 37–46
8. Beck M, Muenzer J, Scarpa M. Evaluation of disease severity in mucopolysaccharidoses. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine: An Interdisciplinary Approach* 3 (2010) 39–46
9. Kato T, Kato Z, Kuratsubo I, Ota T, Orii T, Kondo N, Suzuki Y. Evaluation of ADL in patients with Hunter disease using FIM score. *Brain & Development* 29 (2007) 298-305.
10. Lyseng-Williamson KA. Elosulfase Alfa: A Review of Its Use in Patients with Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio A Syndrome). *BioDrugs*. 2014
11. Raluy-Callado et al. The impact of Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II) on health-related quality of life. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013, 8:101
12. Vieira T, et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? *Am J Med Genet* 2008; 146 A: 1741-7.
13. The WHOQOL Group. WHOQOL: development and psychometric properties. *Soc. Sci. Med.* 1998 Vol. 46, No. 12, pp. 1569±1585
14. Oliveira EF, Limongi SCO. Qualidade de vida de pais/cuidadores de crianças e adolescentes com síndrome de Down. *J Soc Bras Fonoaudiol.* 2011;23(4):321-7
15. Amendola F, Oliveira MAC, Alvarenga MRM. Influência do apoio social na qualidade de vida do cuidador familiar de pessoas com dependência. *Rev Esc Enferm USP* 2011; 45(4): 884-9
16. Silva LBL, Ivo ML, Souza AS, Pontes ERJC, Pinto AMAC, Araujo OMR. The burden and quality of life of caregivers of sickle cell anemia patients taking hydroxyurea versus those not taking hydroxyurea. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2012;34(4):270-4
17. Hatzmann J, Heymans HSA, Ferrer-i-Carbonell A, van Praag BMS, Grootenhuis MA. Hidden consequences of success in pediatrics: Parental health-related quality of life—Results from the care project. *Pediatrics*, (2008)122(5), e1030– e1038.
18. Fleck MP, 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.

19. The WHOQOL Group. WHOQOL: development and psychometric properties. *Soc. Sci. Med.* Vol. 46, No. 12, pp. 1569±1585, 1998
20. Trigueiro LCL, Lucena NMG, Aragão POR, Lemos MTM. Perfil sociodemográfico e índice de qualidade de vida de cuidadores de pessoas com deficiência física. *Fisioterapia e Pesquisa*, 2011São Paulo, v.18, n.3, p. 223-7, jul/set.
21. Cohen JS, Biesecker BB. 2010. Quality of life in rare genetic conditions: A systematic review of the literature. *Am J Med Genet Part A* 152A:1136–1156.
22. Johansen H, Dammann B, Andresen I, Fagerland MW. Health-related quality of life for children with rare diagnoses, their parents' satisfaction with life and the association between the two. *Health and Quality of Life Outcomes* 2013, 11:152
23. Kim KR, Lee E, Namkoong K, Lee YM, Lee JS, Kim HD. Caregiver's burden and quality of life in mitochondrial disease. *Pediatr Neurol.* 2010 Apr;42(4):271-6.
24. Hendriksz CJ, Al-Jawad M, Berger KI, Hawley SM, Lawrence R, Mc Ardle C, Summers G, Wright E, Braunlin E. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. *J Inherit Metab Dis* (2013) 36:309–322
25. Valayannopoulos V, Wijburg FA. Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology* 2011; 50:v49–v59
26. Tyłki-Szymanska A, Jurecka A, Syczewska M, Czartoryska B. Efficacy of recombinant human  $\alpha$ -L-iduronidase (Iaronidase) on restricted range of motion of upper extremities in mucopolysaccharidosis type I patients. *J Inherit Metab Dis* (2010) 33:151–157
27. Kakkis ED, et al. Enzyme replacement therapy in feline mucopolysaccharidosis I. *Mol Genet Metab* (2001); 72:199-208
28. Wraith, JE. Limitations of enzyme replacement therapy: Current and future. *J Inherit Metab Dis* 2006 29:442–447
29. Muenzer J, Guscsavas-calikoglu M, Shawn E, McCandles SE, Scuuertz TJ, Kimura A. A phase I/II clinical trial of enzyme replacemet therapy in mucopolisaccharidosis II (Hunter Syndrome). *Mol Gen Metab*; (2007) 90: 329-337.
30. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng C, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolisaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med*; (2006) 8 (8) 465-473.
31. Harmatz P, et al. Direct comparasion of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of Mucopolisaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy Syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-labem clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Pediatrics*; (2005) Jun:115 (6):e681-e689.
32. Harmatz P. Entering a new treatment age for mucopolysaccharidosis VI disease: a search for better markers of disease progression and response to treatment - *Jornal de Pediatria* (2008); 84 (2): 103-106.1
33. Taylor C, Brady P, O'meara A, Moore D, Dowling F, Fogarty F. Mobility in Hurler Syndrome. *J Pediatr Orthop* 2008 Volume 28, Number 2, March
34. Szczepaniak-Kubat A, Kurnatowska O, Jakubowska-Pietkiewicz E, Danuta Chlebna-Sokół D. Assessment of Quality of Life of Parents of Children with Osteogenesis Imperfecta. *Adv Clin Exp Med* 2012, 21, 1, 99–104
35. Schwartz IVD, et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. *Acta Paediatrica* (2007); 96:63-70.
36. Jones SA, et al. Mortality and cause of death in mucopolysaccharidosis type II—a historical review based on data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *J Inherit Metab Dis* (2009) 32:534–543

37. Wiklund I, Raluy-Callado M, Chen W, Muenzer J, Fang J, Whiteman, D. The Hunter Syndrome-Functional Outcomes for Clinical Understanding Scale (HS-FOCUS) Questionnaire: item reduction and further validation. *Qual Life Res* 2014
38. Needham M, Packman W, Quinn N, Rappoport M, Aoki C, Bostrom A, Cordova M, Macias S, Morgan C, Packman S. Health-Related Quality of Life in Patients with MPS II. *Journal of Genetic Counseling* (2014).
39. Delaney KA, Rudser KR, Yund BD, Whitley CB, Haslett PAJ, Shapiro EG. Methods of Neurodevelopmental Assessment in Children with Neurodegenerative Disease: Sanfilippo Syndrome. *JIMD Reports* (2013)
40. Delgadillo V, O'Callaghan MD, Gort L, Coll MJ, Pineda M, Natural history of Sanfilippo syndrome in Spain. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013, 8:189
41. Garbuzova-Davis S, Mirtyl S, Sallot SA, Hernandez-Ontiveros DG, Haller E, Sanberg PR. Blood-brain barrier impairment in MPS III patients. *BMC Neurology* 2013, 13:174
42. Hendriksz C, et al. Burden of disease in patients with Morquio A syndrome: results from an international patient-reported outcomes survey. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:32
43. Horovitz DDG, et al. Enzyme replacement therapy with galsulfase in 34 children younger than five years of age with MPS VI. *Molecular Genetics and Metabolism* 109 (2013) 62–69
44. Swiedler SJ, et al. Threshold Effect of Urinary Glycosaminoglycans and the Walk Test as Indicators of Disease Progression in a Survey of Subjects With Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux–Lamy Syndrome). *American Journal of Medical Genetics* (2005) 134A:144–150
45. McDonald A, Steiner R, Kuehl K, Turbeville S. Clinical utility of endurance measures for evaluation of treatment in patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine: An Interdisciplinary Approach* 3 (2010) 119–127
46. Giugliani R, Lampe C, Guffon N, Ketteridge D, Teles EL, Wraith JE, Jones SA, Piscia-Nichols C, Lin P, Quartel A, Harmatz P. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux–Lamy syndrome)—10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI survey study. *Am J Med Genet Part A* 2014 9999:1–12
47. Barbosa MRP and Fernandes FDM. Qualidade de vida dos cuidadores de crianças com transtorno do espectro autista. *Rev Soc Bras Fonoaudiol.* 2009;14(3):482-6

## Tables and Figures

Table 1. Clinical and epidemiological features of mucopolysaccharidoses.

Disease	Eponym	Deficient enzyme	Symptom severity	Inheritance pattern	Incidence*
<b>MPS I</b>	Scheie Hurler-Scheie Hurler	Alpha-L-iduronidase	Attenuated Intermediate Severe	AR	1:100,000
<b>MPS II</b>	Hunter	Iduronato-2-sulfatase	Attenuated Severe	X-linked	1:162,000
<b>MPS III-A</b>	Sanfilippo A	Heparan-N-sulfatase	Attenuated Severe	AR	1:128,000
<b>MPS III-B</b>	Sanfilippo B	$\alpha$ -N-acetylglucosaminidase	Attenuated Severe	AR	1:135,000
<b>MPS III-C</b>	Sanfilippo C	Acetyl-CoA: $\alpha$ -glucosaminide N-acetyltransferase	Attenuated Severe	AR	1:1,407,000
<b>MPS III-D</b>	Sanfilippo D	N-acetylglucosamine 6-sulfatase	Attenuated Severe	AR	1:1,056,000
<b>MPS IV-A</b>	Morquio A	N-acetylgalactosamine 6-sulfatase	Attenuated Severe	AR	1:201,000
<b>MPS IV-B</b>	Morquio B	$\beta$ -galactosidase	Attenuated Severe	AR	1:715,000
<b>MPS VI</b>	Maroteaux-Lamy	Arylsulfatase B	Attenuated	AR	1:248,000
<b>MPS VII</b>	Sly	B-glucuronidase	Attenuated Severe	AR	1:2,111,000
<b>MPS IX</b>	Natowicz	Hyaluronidase	Mild	AR	One case

AR, autosomal recessive.

\* Meikle et al. 1999a

Table 2: WHOQOL-BREF domains (The WHOQOL Group, 1998)

Domain	Facet
I. Physical health	1. Pain and discomfort 2. Energy and fatigue 3. Sleep and rest 4. Mobility 5. Activities of daily living 6. Dependence on medicinal substances and medical aids 7. Work capacity
II. Psychological	8. Positive feelings 9. Thinking, learning, memory and concentration 10. Self-esteem 11. Bodily image and appearance 12. Negative feelings 13. Spirituality/religion/personal beliefs
III. Social relationships	14. Personal relationships 15. Social support 16. Sexual activity
IV. Environment	17. Freedom, physical safety and security 18. Home environment 19. Financial resources 20. Health and social care: accessibility and quality 21. Opportunities for acquiring new information and skills 22. Participation in and opportunities for recreation/leisure activities 23. Physical environment (pollution/noise/traffic/climate) 24. Transport

**Table 3: Profile of MPS patients whose mothers participated in the study**

	<b>MPS I- Hurler (n=1)</b>	<b>MPS II- severe (n=1)</b>	<b>MPS II- attenuated (n=2)</b>	<b>MPS III-A (n=1)</b>	<b>MPS III –B (n=3)</b>	<b>MPS IV-A (n=4)</b>	<b>MPS VI (n=1)</b>
<b>Sex (M/F)</b>	M	M	M	F	F	M	M
<b>Median age (years)</b>	2	13	13	5	21.5	17	18
<i>Range</i>			04-22		20-23	15-24	
<b>ERT (n)</b>	1		2	-	-	-	1
<i>Median duration of ERT (months)</i>	60	24	36	-	-	-	60
<i>Range</i>			18-96	-	-	-	
<b>Deafness</b>	-		-		-	2	-
<b>Hearing aid</b>	-		1		-	3	-
<b>Eyeglasses</b>	-		1		-	3	1
<b>Cognitive disturbances</b>	1		1		3	-	-
<b>Wheelchair- bound</b>	-		-		3	2	-

**Table 4. WHOQOL-BREF quality of life scores of mothers participating in this study, stratified by child MPS type\***

	<b>MPS I-H</b>	<b>MPS II-A</b>	<b>MPS II-S</b>	<b>MPS III-A</b>	<b>MPSIII-B</b>	<b>MPS IV-A</b>	<b>MPS VI</b>
<b>TOTAL</b>	45.19	44.62	45.00	45.19	48.50	49.30	46.15
<b>Physical health</b>	50.00	51.43	54.17	42.86	57.14	61.61	46.43
<b>Psychological</b>	45.83	50.00	41.67	45.83	50.00	54.17	45.83
<b>Social relationships</b>	33.33	35.00	33.33	33.33	45.83	31.25	50.00
<b>Environment</b>	40.63	31.88	34.38	37.50	38.62	31.25	37.50
<b>Self-assessed QoL</b>	62.50	70.00	87.50	100.00	56.25	84.38	75.00

MPS I-H, Hurler syndrome; MPS II-A, attenuated; MPS II-S, severe.

\*Higher scores (out of 100) denote better quality of life.

# ANEXOS

## ANEXO A

N° de identificação: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

# PedsQL™

## Questionário pediátrico sobre qualidade de vida

Versão 4.0 – Português (Brasil)

**RELATO DA CRIANÇA (8 a 12 anos)****INSTRUÇÕES**

A próxima página contém uma lista de coisas com as quais **você** pode ter dificuldade.

Por favor, conte-nos se **você tem tido dificuldade** com cada uma dessas coisas durante o **ÚLTIMO MÊS**, fazendo um "X" no número:

- 0** se você **nunca** tem dificuldade com isso
- 1** se você **quase nunca** tem dificuldade com isso
- 2** se você **algumas vezes** tem dificuldade com isso
- 3** se você **muitas vezes** tem dificuldade com isso
- 4** se você **quase sempre** tem dificuldade com isso

Não existem respostas certas ou erradas.

Caso você não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.

PedsQL 2

Durante o **ÚLTIMO MÊS**, você tem tido **dificuldade** com cada uma das coisas abaixo?

<b>SOBRE MINHA SAÚDE E MINHAS ATIVIDADES (dificuldade para...)</b>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Para mim é difícil andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Para mim é difícil correr	0	1	2	3	4
3. Para mim é difícil praticar esportes ou fazer exercícios físicos	0	1	2	3	4
4. Para mim é difícil levantar coisas pesadas	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil tomar banho de banheira ou de chuveiro sozinho/a	0	1	2	3	4
6. Para mim é difícil ajudar nas tarefas domésticas	0	1	2	3	4
7. Eu sinto dor	0	1	2	3	4
8. Eu me sinto cansado/a	0	1	2	3	4

<b>SOBRE MEUS SENTIMENTOS (dificuldade para...)</b>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Eu sinto medo	0	1	2	3	4
2. Eu me sinto triste	0	1	2	3	4
3. Eu sinto raiva	0	1	2	3	4
4. Eu durmo mal	0	1	2	3	4
5. Eu me preocupo com o que vai acontecer comigo	0	1	2	3	4

<b>COMO EU CONVIVO COM OUTRAS PESSOAS (dificuldades para...)</b>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Eu tenho dificuldade para conviver com outras crianças	0	1	2	3	4
2. As outras crianças não querem ser minhas amigas	0	1	2	3	4
3. As outras crianças implicam comigo	0	1	2	3	4
4. Eu não consigo fazer coisas que outras crianças da minha idade fazem	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil acompanhar a brincadeira com outras crianças	0	1	2	3	4

<b>SOBRE A ESCOLA (dificuldades para...)</b>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. É difícil prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Eu esqueço as coisas	0	1	2	3	4
3. Eu tenho dificuldade para acompanhar a minha turma nas tarefas escolares	0	1	2	3	4
4. Eu falto à aula por não estar me sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Eu falto à aula para ir ao médico ou ao hospital	0	1	2	3	4

## ANEXO B

N° de identificação: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

# PedsQL™

## Questionário pediátrico sobre qualidade de vida

Versão 4.0 – Português (Brasil)

**RELATO DO/A ADOLESCENTE (13 a 18 anos)****INSTRUÇÕES**

A próxima página contém uma lista de coisas com as quais  **você**  pode ter dificuldade.

Por favor, conte-nos se  **você tem tido dificuldade**  com cada uma dessas coisas durante o  **ÚLTIMO MÊS** , fazendo um "X" no número:

- 0 se você  **nunca**  tem dificuldade com isso
- 1 se você  **quase nunca**  tem dificuldade com isso
- 2 se você  **algumas vezes**  tem dificuldade com isso
- 3 se você  **muitas vezes**  tem dificuldade com isso
- 4 se você  **quase sempre**  tem dificuldade com isso

Não existem respostas certas ou erradas.

Caso você não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.

PedsQL 2

Durante o **ÚLTIMO MÊS**, você tem tido **dificuldade** com cada uma das coisas abaixo?

<b>SOBRE MINHA SAÚDE E MINHAS ATIVIDADES (dificuldade para...)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Quase nunca</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Muitas vezes</b>	<b>Quase sempre</b>
1. Para mim é difícil andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Para mim é difícil correr	0	1	2	3	4
3. Para mim é difícil praticar esportes ou fazer exercícios físicos	0	1	2	3	4
4. Para mim é difícil levantar coisas pesadas	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil tomar banho de banheira ou de chuveiro sozinho/a	0	1	2	3	4
6. Para mim é difícil ajudar nas tarefas domésticas	0	1	2	3	4
7. Eu sinto dor	0	1	2	3	4
8. Eu tenho pouca energia ou disposição	0	1	2	3	4

<b>SOBRE MEUS SENTIMENTOS (dificuldade para...)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Quase nunca</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Muitas vezes</b>	<b>Quase sempre</b>
1. Eu sinto medo	0	1	2	3	4
2. Eu me sinto triste	0	1	2	3	4
3. Eu sinto raiva	0	1	2	3	4
4. Eu durmo mal	0	1	2	3	4
5. Eu me preocupo com o que vai acontecer comigo	0	1	2	3	4

<b>COMO EU CONVIVO COM OUTRAS PESSOAS (dificuldades para...)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Quase nunca</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Muitas vezes</b>	<b>Quase sempre</b>
1. Eu tenho dificuldade para conviver com outros / outras adolescentes	0	1	2	3	4
2. Os outros / as outras adolescentes não querem ser meus amigos / minhas amigas	0	1	2	3	4
3. Os outros / as outras adolescentes implicam comigo	0	1	2	3	4
4. Eu não consigo fazer coisas que outros / outras adolescentes da minha idade fazem	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil acompanhar os / as adolescentes da minha idade	0	1	2	3	4

<b>SOBRE A ESCOLA (dificuldades para...)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Quase nunca</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Muitas vezes</b>	<b>Quase sempre</b>
1. É difícil prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Eu esqueço as coisas	0	1	2	3	4
3. Eu tenho dificuldade para acompanhar a minha turma nas tarefas escolares	0	1	2	3	4
4. Eu falto à aula por não estar me sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Eu falto à aula para ir ao médico ou ao hospital	0	1	2	3	4

**ANEXO C**

**WHOQOL-BREF-ID  
E MÓDULO INCAPACIDADES**

Uma Medida da Qualidade de Vida de Pessoas com Incapacidade Intelectual

**Versão do Teste de Campo**

Preparada pelo Grupo DIS-QOL

Janeiro de 2008

## INSTRUÇÕES

Este questionário pergunta sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde ou outras áreas de sua vida. É apenas sobre você – você e a sua vida.

Por favor, tenha em mente **o que é importante para você**, o que faz você feliz, seus sonhos e esperanças e suas preocupações ou aflições.

**Por favor, responda a todas as questões.** Se você estiver em dúvida sobre a resposta que deve dar a uma questão (ou seja, se for difícil escolher uma resposta), **por favor, escolha a alternativa** que lhe parecer mais próxima ou mais apropriada. Essa resposta freqüentemente será aquela que primeiro vier à sua mente. Algumas questões incluem um exemplo para ajudar você a pensar sobre sua resposta.

Não existe resposta certa ou errada – apenas responda o que é verdadeiro para você. Por favor, pense em sua vida **nas últimas duas semanas**.

Por exemplo, pensando sobre as últimas duas semanas, uma questão possível seria:

<i>EXEMPLO</i>			
	Nada	Médio	Totalmente
Você recebe dos outros o tipo de apoio de que precisa? <i>Por exemplo, você recebe o tipo de ajuda de que necessita de outras pessoas?</i>	1	2	3

Neste item, a questão tem um exemplo. Você deverá circular o número que melhor corresponde à sua opinião sobre o tipo de apoio (ou ajuda) que você recebeu de outras pessoas nas últimas duas semanas. Assim, você circularia o número 2 se o apoio (ou ajuda) que você tivesse recebido atendesse às suas necessidades moderadamente (médio), como está a seguir:

<i>EXEMPLO</i>			
	Nada	Médio	Totalmente
Você recebe dos outros o tipo de apoio de que precisa? <i>Por exemplo, você recebe o tipo de ajuda de que necessita de outras pessoas?</i>	1	2	3

Por outro lado, você circularia o número 1 se o apoio (ou ajuda) que você tivesse recebido nas últimas duas semanas não atendesse de maneira alguma às suas necessidades.

Por favor, leia cada questão, pense sobre seus sentimentos e circule o número que representa a melhor resposta para você em cada questão.

É possível que você ache útil olhar para as “carinhas” (*smile*), utilizando-as como um guia visual para as escalas numeradas. Elas também estão disponíveis em cartões independentes.

Se você desejar algum auxílio para escrever as respostas no formulário, peça para alguém fazer isso por você.

Por favor, pense sobre a sua vida **nas duas últimas semanas**.

As primeiras duas questões perguntam sobre sua vida e sua saúde de uma forma geral.

						
		Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Totalmente
1G	Você está satisfeito(a) com sua vida?	1	2	3	4	5
2G	Você está satisfeito(a) com sua saúde?	1	2	3	4	5

As próximas questões perguntam a respeito de como você se sentiu sobre algumas coisas, se foi capaz de fazer certas coisas, ou se ficou satisfeito(a) com vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.

				
		Nada	Médio	Totalmente
3	A dor (física) impede você de fazer algo de que precisa?	1	2	3
4	Você precisa de algum tipo de tratamento médico no seu dia-a-dia? <i>Por exemplo, remédios.</i>	1	2	3

				
		Nada	Médio	Totalmente
5	Você aproveita a vida?	1	2	3
6	Você sente que a sua vida tem sentido? <i>Por exemplo, você sente que a sua vida é importante e que tem um propósito?</i>	1	2	3
7	Você é capaz de pensar com clareza? <i>Por exemplo, você consegue prestar atenção e pensar com cuidado sobre as coisas?</i>	1	2	3
8	Você se sente em segurança no seu dia-a-dia? <i>Por exemplo, em casa e nos locais a que você vai durante o dia.</i>	1	2	3
9	Você sente que o local (região) onde você mora é saudável? <i>Por exemplo, pensando sobre o barulho, o tráfego, a poluição, o clima.</i>	1	2	3
10	Você tem energia suficiente para sua vida diária? <i>Por exemplo, você consegue fazer coisas durante o dia sem se sentir cansado(a)?</i>	1	2	3
11	Você aceita sua aparência física?	1	2	3
12	Você tem dinheiro suficiente para as coisas de que precisa?	1	2	3

				
		Nada	Médio	Totalmente
13	Você consegue receber as informações de que você precisa no seu dia-a-dia? <i>Por exemplo, é fácil descobrir as coisas de que você precisa saber na sua vida diária?</i>	1	2	3
14	Você tem oportunidade de ter atividades de lazer? <i>Por exemplo, você tem a chance de fazer coisas de que você gosta no seu tempo livre?</i>	1	2	3
15	Você consegue se locomover (deslocar) bem dentro e fora de casa?	1	2	3
16	Você está satisfeito(a) com seu sono?	1	2	3
17	Você está satisfeito(a) com sua capacidade para realizar atividades do dia-a-dia? <i>Por exemplo, cuidar de si mesmo(a), lavar-se, vestir-se, comer.</i>	1	2	3
18	Você está satisfeito(a) com sua capacidade para trabalhar? <i>Por exemplo, para fazer seu trabalho, ou para desempenhar suas atividades do dia-a-dia?</i>	1	2	3
19	Você está satisfeito(a) com você mesmo(a) como pessoa? <i>Por exemplo, com o tipo de pessoa que você é, com o que você faz, com o modo como gasta seu tempo, com suas amizades, com suas realizações.</i>	1	2	3
20	Você está satisfeito(a) com suas relações pessoais? <i>Por exemplo, com a forma como você se relaciona com as pessoas, com seus(suas) amigos(as), com sua família, com as pessoas com quem você mora.</i>	1	2	3
21	Você está satisfeito(a) com sua vida sexual ou com seu relacionamento com seu(sua) parceiro(a)? <i>Por exemplo, seu marido/sua esposa, namorado(a).</i>	1	2	3
22	Você está satisfeito(a) com o apoio que você recebe de seus(suas) amigos(as)?	1	2	3
23	Você está satisfeito(a) com a sua casa? <i>Por exemplo, pensando sobre o seu lar e o local onde você mora.</i>	1	2	3
24	Você está satisfeito(a) com seu acesso a serviços de saúde? <i>Por exemplo, é fácil consultar com médicos, enfermeiros ou com outros profissionais que atendem você quando você não está bem?</i>	1	2	3
25	Você está satisfeito(a) com o transporte que você pode utilizar? <i>Por exemplo, com o modo como você chega aos lugares para onde vai (ex: de ônibus, carro, táxi, etc.)</i>	1	2	3

				
		Nada	Médio	Totalmente
26	Você se sente muito infeliz, triste, preocupado(a) ou deprimido(a)?	1	2	3

## MÓDULO INCAPACIDADES

A próxima questão pergunta sobre sua incapacidade (deficiência/limitação) de um modo geral.

						
		Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Totalmente
27G	Sua incapacidade (deficiência/limitação) tem um efeito negativo (ruim) em sua vida diária?	1	2	3	4	5

As próximas questões perguntam a respeito de como você se sentiu sobre certas coisas, o quanto elas se aplicaram a você e se você esteve satisfeito(a) com vários aspectos da sua vida nas duas últimas semanas.

				
		Nada	Médio	Totalmente
28	Você sente que algumas pessoas tratam você de forma injusta?	1	2	3
29	Você precisa de que alguém "tome seu partido" quando tem problemas?	1	2	3
30	Você se preocupa com o que poderia acontecer com você no futuro? <i>Por exemplo, pensando sobre não ser capaz de cuidar de si mesmo(a) ou sobre ser um peso para outros no futuro.</i>	1	2	3

				
		Nada	Médio	Totalmente
31	Você se sente no controle da sua vida? <i>Por exemplo, você se sente comandando a sua vida?</i>	1	2	3
32	Você faz suas próprias escolhas sobre sua vida no dia-a-dia? <i>Por exemplo, sobre aonde ir, o que fazer, o que comer.</i>	1	2	3
33	Você toma as grandes decisões na sua vida? <i>Por exemplo, decidir onde morar, ou com quem morar, como gastar seu dinheiro.</i>	1	2	3
34	Você está satisfeito(a) com sua habilidade para se comunicar com outras pessoas? <i>Por exemplo, como você diz as coisas ou defende seu ponto de vista, o modo como você entende as outras pessoas, através de palavras ou sinais.</i>	1	2	3
35	Você sente que as outras pessoas aceitam você?	1	2	3
36	Você sente que as outras pessoas respeitam você? <i>Por exemplo, você sente que os outros valorizam você como pessoa e que ouvem o que você tem para dizer?</i>	1	2	3

				
		Nada	Médio	Totalmente
37	Você está satisfeito(a) com suas chances de se envolver em atividades sociais? <i>Por exemplo, de encontrar amigos, de sair para comer fora, de ir a uma festa, etc.</i>	1	2	3
38	Você está satisfeito(a) com suas chances para se envolver nas atividades de sua comunidade (locais)? <i>Por exemplo, participar do que está acontecendo em sua localidade ou vizinhança.</i>	1	2	3
39	Você sente que seus sonhos, expectativas e desejos irão se realizar? <i>Por exemplo, você sente que terá a chance de fazer as coisas que deseja ou de obter as coisas que deseja em sua vida?</i>	1	2	3

				
		Nada	Médio	Totalmente
40	Você está satisfeito(a) com as oportunidades que você tem para trabalhar? <i>Por exemplo, com as ofertas de trabalho que recebe.</i>	1	2	3
41	Você está satisfeito(a) com as adaptações de seu ambiente à sua limitação? <i>Por exemplo, rampas de acesso, banheiros adaptados, elevadores, no caso de dificuldade de movimentação; Sinalizações nas ruas, no caso de deficiência visual; Intérpretes de LIBRAS, no caso de deficiência auditiva.</i>	1	2	3
42	Você está satisfeito(a) com as oportunidades que você tem de estudar? <i>Por exemplo, se você quiser que uma escola ou universidade o aceite como aluno.</i>	1	2	3
43	Você está satisfeito(a) com a sua alimentação? <i>Por exemplo, com a qualidade e com a quantidade de comida que você come.</i>	1	2	3

				
		Nada	Médio	Totalmente
44	As barreiras físicas no seu ambiente afetam sua vida diária? <i>Por exemplo, degraus, escadas e descidas, no caso de dificuldade de movimentação; Buracos nas ruas, no caso de deficiência visual; Falta de pessoas que falem LIBRAS, no caso de deficiência auditiva.</i>	1	2	3

**Você tem algum comentário sobre este questionário?**

.....

.....

.....

.....

.....

.....

**OBRIGADO POR SUA AJUDA**

## ANEXO D

## CHQ-PF50

**Questionário de Saúde da Criança – Relatório dos Pais  
CHQ –PF50**

## INSTRUÇÕES

1. As questões que se seguem referem-se à saúde e bem estar do seu filho (a). As suas respostas não serão comentadas com mais ninguém.
2. Se não quiser participar, isso não afetará em nada a assistência que recebe.
3. Responda às perguntas assinalando o quadrado apropriado (☐)
4. Algumas perguntas podem parecer iguais, mas todas são diferentes. Algumas questões são sobre problemas que seu filho (a) pode não ter, mas também essa informação é importante para nós. Por favor, responda a todas.
5. Não há respostas certas ou erradas. Se não tem a certeza de como responder a uma pergunta, por favor dê a melhor resposta que conseguir e faça um comentário à margem.
6. Todos os comentários serão lidos, por isso faça todos os que quiser.

**SECÇÃO #1: A SAÚDE GLOBAL DO SEU FILHO (A)**

**1.1. De um modo, diria que a saúde do seu filho (a) é:**

- Excelente                       Muito Boa                       Boa                       Razoável                       Má

**SECÇÃO #2: AS ATIVIDADE FÍSICAS DO SEU FILHO (A)**

As perguntas seguintes são sobre as atividades físicas que seu filho(a) pode fazer durante o dia.

**2.1. Durante as últimas 4 semanas o seu filho (a) esteve limitado em alguma das seguintes atividades devido a problemas de saúde:**

	Sim, muito limitado	Sim, bastante limitado	Sim, um pouco limitado	Não, nada limitado
a. Fazer coisas que precisam de muita energia, como jogar futebol ou correr	☐	☐	☐	☐
b. Fazer coisas que precisam de alguma energia, como andar de bicicleta ou de patins?	☐	☐	☐	☐
c. Capacidade (física) de passear na vizinhança, parque infantil ou no pátio da escola?	☐	☐	☐	☐
d. Andar um quarteirão ou subir um lance de escadas?	☐	☐	☐	☐
e. Dobrar-se, levantar-se e debruçar-se?	☐	☐	☐	☐
f. Cuidar de si próprio, ou seja, vestir-se, lavar-se e ir ao banheiro?	☐	☐	☐	☐

**SECÇÃO #3: AS ATIVIDADES DIÁRIAS DO SEU FILHO (A)**

**3.1. Durante as últimas 4 semanas os trabalhos escolares do seu filho (a) ou as suas atividades com amigos foram de alguma das seguintes formas limitadas devido à dificuldades EMOCIONAIS ou problemas com o seu COMPORTAMENTO:**

	Sim, muito limitado	Sim, bastante limitado	Sim, um pouco limitado	Não, nada limitado
a. Limitado no TIPO de trabalhos escolares ou atividades com amigos que podia fazer?	☐	☐	☐	☐
b. Limitado na QUANTIDADE de tempo empregado em trabalhos escolares ou atividades com amigos?	☐	☐	☐	☐
c. Limitado na REALIZAÇÃO de trabalhos escolares ou atividades com amigos (estas atividades exigem-lhe esforço extra)?	☐	☐	☐	☐

**3.2. Durante as últimas 4 semanas os trabalhos escolares ou as suas atividades do seu filho (a) com amigos foram de alguma das seguintes formas limitados devido a problemas com a sua saúde física:**

Sim, muito limitado	Sim, bastante limitado	Sim, um pouco limitado	Não, nada limitado
---------------------	------------------------	------------------------	--------------------

- a. Limitado no TIPO de trabalhos escolares ou atividades com amigos que podia fazer?
- b. Limitado na QUANTIDADE de tempo empregado em trabalhos escolares ou atividades com os amigos?

#### SECÇÃO #4: DOR

##### 4.1. Durante as últimas 4 semanas, como foi a dor corporal ou desconforto que teve o seu filho (a)?

- Nenhuma  Muito leve  Leve  Moderada  Grave  Muito grave

##### 4.2. Durante as últimas 4 semanas, quantas vezes é que seu filho (a) teve dor corporal ou desconforto?

- Nenhuma vez  Uma ou duas vezes  Algumas vezes  Com alguma frequência  Com muita frequência  Todos / quase todos os dias

#### SECÇÃO #5: COMPORTAMENTO

Abaixo está uma lista de afirmações que descrevem comportamentos ou problemas que crianças e adolescentes podem por vezes ter.

##### 5.1. Quantas vezes durante as últimas 4 semanas cada uma das seguintes afirmações se aplicam ao seu filho (a):

- |   | Muitas vezes             | A maior parte das vezes  | Algumas vezes            | Raras vezes              | Nunca                    |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a. Discutiu muito?  | <input type="checkbox"/> |
| b. Teve dificuldade de concentração ou de prestar atenção?    | <input type="checkbox"/> |
| c. Mentiu ou enganou?   | <input type="checkbox"/> |
| d. Pegou coisas que não lhe pertencem dentro ou fora de casa? | <input type="checkbox"/> |
| e. Fez birra ou ficou irritado / emburrado?                   | <input type="checkbox"/> |

##### 5.2. Comparado com outras crianças da mesma idade, em geral diria que seu comportamento é:

- Excelente  Muito bom  Bom  Razoável  Mau

#### SECÇÃO #6: BEM-ESTAR

As frases que se seguem dizem respeito à disposição/estado de espírito do seu filho (a).

##### 6.1. Durante as últimas 4 semanas, quanto tempo é que o seu filho (a):

- |   | Todo o tempo             | A maior parte do tempo   | Algum tempo              | Pouco tempo              | Nunca                    |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a. Ficou amuado ou teve crise de choro? | <input type="checkbox"/> |
| b. Se sentiu sozinho?                   | <input type="checkbox"/> |
| c. Ficou nervoso?                       | <input type="checkbox"/> |
| d. Ficou aborrecido ou contrariado?     | <input type="checkbox"/> |
| e. Ficou alegre / animado?              | <input type="checkbox"/> |

#### SECÇÃO #7: AUTO-ESTIMA OU “AMOR-PRÓPRIO”

As questões seguintes dizem respeito à satisfação do seu filho (a) consigo próprio, com a escola, e com os outros. Se você souber como as outras crianças da mesma idade sentem sobre os mesmo assuntos, isto poderá ajudar.

##### 7.1. Durante as últimas 4 semanas, qual foi o grau de satisfação que seu filho (a) sentiu sobre:

- |  | Muito satisfeito         | Pouco satisfeito         | Nem satisfeito nem insatisfeito | Pouco insatisfeito       | Muito insatisfeito       |
|--|--------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a. A sua capacidade de aprender na escola? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b. A sua capacidade de fazer esportes?     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c. As suas amizades?                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d. A aparência do seu corpo?               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e. As suas relações familiares?            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

f. A sua vida em geral?

### SECÇÃO #8: A SAÚDE DO SEU FILHO (A)

As afirmações seguintes são sobre a saúde em geral.

#### 8.1. Até que ponto é verdadeira cada afirmação relativa ao seu filho (a):

	Totalmente verdadeira	Na maioria verdadeira	Não sei	Na maioria falsa	Totalmente falsa
a. O meu filho (a) parece ser menos saudável que outras crianças que conheço.	<input type="checkbox"/>				
b. O meu filho (a) nunca esteve gravemente doente.	<input type="checkbox"/>				
c. Quando há alguma doença contagiosa (que pega), o meu filho (a) geralmente pega com facilidade.	<input type="checkbox"/>				
d. Eu tenho esperança que o meu filho (a) venha a ter uma vida muito saudável.	<input type="checkbox"/>				
e. Eu preocupo-me mais com a saúde do meu filho(a) do que as outras pessoas se preocupam com a saúde dos seus filho(a)s.	<input type="checkbox"/>				

#### 8.2. Comparando com o que passava há um ano, como você classificaria a saúde do seu filho(a) agora?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Muito melhor agora que há 1 ano	Um pouco melhor agora que há 1 ano	Igual agora e há 1 ano	Um pouco pior agora que há 1 ano	Muito pior agora que há 1 ano

### SECÇÃO #9: VOCÊ E A SUA FAMÍLIA

#### 9.1. Durante as últimas 4 semanas, QUANTA preocupação ou aborrecimento lhe causou cada um dos seguintes aspectos:

	Nenhuma	Pouca	Alguma	Bastante	Muita
a. A saúde física do seu filho(a)?	<input type="checkbox"/>				
b. O bem-estar ou comportamento do seu filho(a)?	<input type="checkbox"/>				
c. A atenção ou capacidade de aprendizagem do seu filho(a)?	<input type="checkbox"/>				

#### 9.2. Durante as últimas 4 semanas, esteve LIMITADO na quantidade de tempo que teve para AS SUAS próprias necessidades, devido a:

	Sim, muito limitado	Sim, bastante limitado	Sim, um pouco limitado	Não, nada limitado
a. A saúde física do seu filho(a)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. O bem-estar emocional ou comportamento do seu filho(a)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. A atenção ou a capacidade de aprendizagem do seu filho(a)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### 9.3. Durante as últimas 4 semanas, quantas vezes é que o comportamento ou a saúde do seu filho(a):

	Com muita frequência	Com bastante frequência	Às vezes	Quase nunca	Nunca
a. Limitou o tipo de atividades que podiam fazer como família?	<input type="checkbox"/>				
b. Interrompeu várias atividades diárias da família (refeições, ver televisão)?	<input type="checkbox"/>				
c. Limitou a capacidade de sua família para sair de casa à última hora?	<input type="checkbox"/>				
d. Causou tensões ou conflitos no seu lar?	<input type="checkbox"/>				
e. Foi uma fonte de desacordo ou discussões na sua família?	<input type="checkbox"/>				
f. Lhe levou a cancelar ou alterar planos (pessoais ou de trabalho) à última hora?	<input type="checkbox"/>				

**9.4. Por vezes as famílias têm dificuldade em chegar a um acordo. Nem sempre concordam com os mesmos pontos de vista e podem criar conflitos. Em geral, como você classificaria a capacidade da sua família em entender-se?**

Excelente

Muito Boa

Boa

Razoável

Má

## ANEXO E

### PROJETO MPS-QOL

Centro:..... ID do Participante:.....

Data: ...../...../..... (dd / mm / aa)

#### TESTE DE AQUIESCÊNCIA

(Adaptado de Cummins, 1997)

#### ***Procedimento:***

Algumas pessoas com incapacidades podem desejar que um familiar ou um cuidador esteja presente na avaliação para oferecer auxílio (aplicação assistida). Se essa pessoa que auxilia estiver presente, ela deverá ser:

- Instruída a não responder em hipótese alguma às perguntas enquanto elas forem sendo lidas ao participante.
- Posicionada fora do campo de visão do participante (para evitar distrações ou dicas não-verbais).

#### ***Administração:***

Verifique se o participante está confortável e pronto para responder. Leia cada pergunta em voz alta, com cuidado e devagar, e circule a resposta do participante.

*Aponte para o relógio do participante (ou para uma jóia ou outro item que com certeza pertence a ele):*

1. “Esse (nomeie o item) pertence a você?” *Sim* *Não*

*Então continue:*

2. “É você quem faz todas as suas roupas e sapatos?” *Sim*  
*Não*

3. “Você já viu seus vizinhos (de casa ou de quarto)?” *Sim*  
*Não*

4. “Foi você quem escolheu essas pessoas para serem seus vizinhos?” *Sim* *Não*

#### ***Pontuação:***

Se o participante responder positivamente (‘**Sim**’) aos **itens 2 & 4**, ele **NÃO** deverá ser incluído no estudo piloto, uma vez que isso sugere que uma auto-avaliação, com essa pessoa, poderá não ser confiável.

Se o participante responder negativamente (‘**Não**’) aos **itens 2 & 4**, o estudo piloto poderá prosseguir como planejado.

**ANEXO F****Artigo em elaboração****Qualidade de vida e mucopolissacaridose: experiência de grupo focal com crianças**

*Júlia Schneider Protas, Liciane Costa, Michele Oliveira, Márcia Gonçalves Ribeiro, Heber de Souza Maia Filho, Ida Vanessa Schwartz, Neusa Sica da Rocha*

**Resumo**

O presente trabalho visa relatar os resultados de um grupo focal com crianças de idades entre oito a onze anos com diagnóstico de mucopolissacaridose (MPS). O objetivo foi o de elaborar um instrumento para avaliar a qualidade de vida (QV) de crianças com esta doença. A técnica utilizada foi a de grupo focal (GF), que ocorreu em duas etapas. O primeiro momento foi chamado de “momento vinculação”, no qual as crianças puderam interagir e conhecer os facilitadores do grupo. Posteriormente, realizou-se o grupo propriamente dito, com o foco na discussão do instrumento de QV. Este trabalho evidenciou a importância de dar as crianças oportunidade de expressarem as suas opiniões sobre os aspectos que englobam a QV, bem como sugerirem ideias sobre a formatação do instrumento para avaliar tal constructo. Através das modificações surgidas no GF foi possível adaptar o instrumento de QV para torná-lo mais compreensível e adequado para ser respondido por crianças com MPS. Além disso, evidenciou-se a relevância de incluir no tratamento clínico destes pacientes questões que englobam a QV.

## Introdução

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças genéticas caracterizadas pelo acúmulo anormal intralisossômico de glicosaminoglicanos, que compromete a função celular e orgânica, ocasionando inúmeras manifestações clínicas progressivas e multissistêmicas. Sua incidência mundial varia entre 1,9 a 4,5/100.000 nascimentos (Schwartz et al, 2001). Pessoas com MPS possuem limitações físicas e muitas vezes cognitivas. Foram identificadas sete tipos distintos de MPS que acarretam diferentes sintomas físicos e comportamentais, detalhados no quadro 1

Quadro 1- Tipos de MPS e sintomas predominantes

Tipo de MPS	Predomínio de sintomas
MPS I	Malformação esqueléticas, atraso motor e cognitivo, medos, distúrbios de sono
MPS II	Dificuldades físicas e cognitivas, medos, distúrbios do sono, comportamento desafiador
MPS III	Distúrbios comportamentais, sintomas físicos mais leves, distúrbios do sono, comportamento agressivo, hiperatividade, birras
MPS IV	Malformações esqueléticas, habilidades cognitivas preservadas
MPS VI	Habilidades cognitivas preservadas, doenças em válvulas cardíacas, dificuldades visuais,
MPS VII	Diagnóstico raro, malformações esqueléticas
MPS IX	Diagnóstico raro, malformações esqueléticas

Fonte: Modificado dos autores: Cross, E.M, Hare D.J (2013)

A avaliação da QV destes pacientes ainda é pouco estudada, seja por instrumentos genéricos conhecidos, seja por instrumentos específicos para esta condição clínica. Devido a quantidade de sintomas físicos e emocionais, bem como o impacto que estes sintomas possuem na vida dos pacientes, existe a necessidade de desenvolver instrumentos específicos para avaliar a QV de pacientes com MPS em suas diferentes faixas etárias. Neste artigo trataremos da etapa de grupo focal (GF) com crianças, o grupo etário mais importante e peculiar destas doenças.

A técnica de GF é considerada extrema relevância na aquisição de informações transculturais para a elaboração de instrumentos (Fleck, Borges, Bolognesi e Rocha, 2003). Consiste na discussão em grupos conduzidos por um facilitador que tem por objetivo auxiliar e coordenar o desenvolvimento da temática no grupo. Os GF possuem temas pré-definidos, e no caso do presente estudo, a discussão foi sobre o tema QV.

Landgraf e Abetz (1996) referem que a partir dos cinco anos de idade, as crianças podem fornecer relatos confiáveis sobre conceitos concretos tais como dor e medicação e que crianças de nove ou 10 anos de idade conseguem abordar conceitos subjetivos, tais como o comportamento e

autoestima. Um estudo realizado no Cadaná por Juniper, Guyatt e Feeny (1997) com crianças com asma a partir dos sete anos teve como resultado pouca dificuldade das crianças ao completar o questionário de QV, seus resultados foram consistentes e precisos e, além disso, verificou-se que as crianças tiveram compreensão adequada das questões e das opções de resposta.

A técnica de GF foi descrita no desenvolvimento de instrumentos para avaliar QV de crianças com asma, doenças cardíacas, epilepsia e no desenvolvimento do kidscreen (Van Den Bemt et al (2010), Marino et al (2009) Ronen, Rosenbaum e Streiner (2001) e Detmar et al (2006)).

Os GF foram conduzidos por profissionais experientes e demonstrou ser uma técnica válida e adequada para o desenvolvimento e adaptação de instrumentos para avaliação de QV com crianças.

Este trabalho visa relatar a realização de um GF com crianças de oito a 11 anos com diagnóstico de MPS. O grupo focal teve como objetivo discutir o instrumento pré formatado sobre QV relacionando seus domínios às demandas de pacientes com MPS (Fleck et al, 2000)

## **Método**

Este projeto faz parte de um projeto mais amplo que objetiva construir instrumentos para avaliar a QV em pacientes com MPS de todas as idades, desenvolvendo assim três versões do instrumento: uma para adultos, uma para adolescentes e outra para crianças.

A realização do GF com crianças constituiu a terceira etapa do processo. Inicialmente realizamos um GF com profissionais da área da saúde que trabalham com pacientes com MPS; após, um GF com pais de pacientes com MPS foi realizado e por fim, um GF com as crianças com este diagnóstico.

O instrumento de QV utilizado na discussão do GF foi baseado no WHOQOL- Bref, instrumento da Organização Mundial da Saúde para avaliar a QV genérica (Fleck, et al, 2000).

A versão do questionário de avaliação de QV em crianças com MPS inicialmente era composta de 41 questões divididas em quatro domínios: físico, social, psicológico e das relações socio econômicas (Maia Filho et al, 2012).

A amostra do GF foi constituída por seis crianças de oito a onze anos que tinham o diagnóstico de MPS, não possuem retardo mental e que aceitaram, juntamente com o consentimento dos pais, participar da atividade.

Dos oito participantes, cinco eram meninos e apenas 1 menina. O GF foi coordenado por uma psicóloga (Protas, JS), que possuía experiência em grupos com crianças deficientes, juntamente com o auxílio de um estudante de psicologia e de uma enfermeira (Costa, L) especialista em saúde mental.

Todos os anos é realizado o Simpósio MPS Sul em Porto Alegre que é um evento que reúne famílias de pessoas com MPS de toda América Latina. Tendo em vista a raridade deste diagnóstico, optamos por realizar o GF no final de semana do evento, para que fosse mais fácil ter acesso às crianças e seus familiares.

O grupo foi realizado em dois momentos e em dois dias diferentes. Tendo em vista a importância das crianças conhecerem previamente a equipe que coordenaria a atividade, foi realizado o momento de “vinculação”, no qual inicialmente as crianças se apresentaram, dizendo o seu nome e contando suas rotinas (Ronen, Rosebaum, Law e Streiner (2001), Morgan, Gibbs, Maxwell e Britten (2002), e Morris, Liabo, Wright e Fitzpatrick (2007)). Em seguida a equipe realizou atividades lúdicas com as crianças, como pintura, desenho, colagem, para tornar o ambiente acolhedor e conhecido, facilitando assim com que os participantes se sentissem à vontade e motivados para a realização do GF propriamente dito.

Este momento de vinculação teve duas horas de duração e foi uma adaptação dos momentos lúdicos realizados em outros GF de crianças de outros estudos (Ronen, Rosebaum, Law e Streiner (2001), Morgan, Gibbs, Maxwell e Britten (2002), e Morris, Liabo, Wright e Fitzpatrick (2007)). Foi realizado em uma sala tranquila, com brinquedos e com pouca interferência de pessoas que não pertenciam à equipe. As crianças e a equipe se sentaram em círculo no chão, tornando o contato mais próximo. Cada criança pôde dizer o que entendia por QV, expressar este conceito em desenhos e histórias.

No dia seguinte realizou-se o GF. Neste momento a atividade foi diretiva. Cada participante recebeu um questionário, já adaptado para facilitar a compreensão infantil através de desenhos nas respostas (  ). As crianças não entendiam o que estava escrito e como poderia ficar mais fácil a compreensão das sentenças.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do HCPA. Todos os participantes tiveram autorização dos seus responsáveis com assinatura do TCLE.

## Resultados

A amostra era predominantemente de meninos com diagnósticos de MPS II, MPS IV e MPS VI (Tabela 1) .

Tabela 1- Sexo, idade e diagnóstico de MPS

Características	Número de pacientes
Sexo	
Menino	5
Menina	1

Tipos de MPS	
MPS II	2
MPS IV	1
MPS VI	3
Idade	
9 anos	1
10 anos	1
11 anos	2
12 anos	2

O GF com crianças necessitou de adaptações (os participantes sentaram no chão em formato de círculo, foi realizado intervalos para lanches) para poder proporcionar um ambiente acolhedor e lúdico, adequado para a discussão do instrumento de QV. O momento de vinculação auxiliou na adaptação das crianças ao novo ambiente e a equipe com o qual não haviam tido contato prévio.

As crianças puderam se expressar e conhecer melhor uns aos outros, trocando idéias, opiniões e brincadeiras. Quando o GF foi realizado, as crianças já estavam mais familiarizadas com a equipe e com o funcionamento do trabalho. Já sabiam que o tema que seria abordado no grupo seria QV e muitos exemplos do momento vinculação foram aproveitados na discussão do próprio instrumento.

Fazer o momento vinculação em dia diferente do grupo também pareceu facilitar o momento da discussão, pois foram dois dias de atividades diferentes, porém do mesmo tema, com duração e objetivos diferentes.

Através do GF com as crianças foi possível coletar dúvidas, críticas e sugestões para construção do instrumento que está sendo desenvolvido. Algumas vezes o grupo não compreendia um domínio ou uma pergunta, e através da técnica de grupo focal foi possível pensar junto com eles sobre modificações que facilitariam a compreensão do instrumento.

Sugestões como a utilização de imagens ao longo do instrumento foram enfatizadas pelos participantes.

Como o instrumento pré formatado era extenso, as crianças ficaram cansadas ao final do GF, mostrando-se menos motivadas nas últimas questões discutidas. Muitas crianças com MPS possuem dores musculares e não conseguem ficar muito tempo na mesma posição. Na realização do GF foi necessário alguns intervalos para que as crianças pudessem comer e mudar de posição. Além disso, muitas traziam seus familiares para conhecer a equipe e participar também da atividade. Mostravam os questionários e os desenhos.

Duas crianças, que são irmãs, requisitaram que sua irmã mais velha, que não possui o diagnóstico, ficasse presente durante o grupo para auxiliar. A presença desta familiar foi bastante

produtiva, pois auxiliou na leitura das questões e instigou os irmãos a expressarem suas opiniões dando exemplos de sua rotina.

Um grupo de crianças é sempre um ambiente no qual deve prevalecer o bem estar, maneiras lúdicas de expressão e a espontaneidade. Como em GF a própria escolha do grupo já visa a realização de uma discussão, organizar o grupo de maneira diferente, com intervenções mais lúdicas, com estímulos visuais auxiliam na habilidade expressiva e na socialização dos integrantes.

Durante o GF, foi visível vontade dos participantes em compreender e aprimorar o instrumento pré existente.

No domínio físico, foi sugerido que as perguntas fossem divididas, como as atividades de vida diária (tomar banho, vestir-se, alimentar-se) onde cada atividade recebeu uma possibilidade diferente de resposta.

Tabela 2- Questões e adaptações sugeridas para o domínio físico

Você está satisfeito com sua capacidade de:			
Tomar banho sozinho	☺ Muito	☹ Mais ou menos	☹ Pouco
Vestir-se sozinho	☺ Muito	☹ Mais ou menos	☹ Pouco
Alimentar-se sozinho	☺ Muito	☹ Mais ou menos	☹ Pouco
Caminhar sozinho	☺ Muito	☹ Mais ou menos	☹ Pouco

A pergunta “Você se sente satisfeito com seu sono?” foi adaptado para “Você dorme bem?”, pois segundo o grupo tornaria assim mais fácil a compreensão da questão.

No domínio das relações sociais, a pergunta “Você está satisfeito com a relação que tem com seus familiares?”, passou a ser questionada como “Você tem amor pela sua família? É bem tratado por ela?”.

A expressão “você acha que precisa de sua família para levar sua vida?” não foi compreendida pelos participantes, o que fez com que essa sentença fosse excluída do instrumento.

No domínio psicológico, a pergunta “Você sente que as pessoas lhe rejeitam por seu problema de saúde?” foi substituída por “ Você sente que as pessoas lhe ignoram?”. Metade dos participantes sugeriu que as perguntas referentes à aparência fossem excluídas do instrumento.

Tabela 3- Perguntas sobre aparência, excluídas por sugestão do grupo

Você sente que as pessoas lhe ignoram?	☹	☹	☺
--	---	---	---

	Sempre	Às vezes	Nunca
Você está satisfeito com a sua aparência?	☹ Nada	☺ Mais ou menos	☺ Muito

No domínio sócio-econômico foi sugerido a permanência de apenas uma questão “Você está satisfeito com suas economias?”.

Os desenhos com símbolo de dinheiro (\$) e também as “carinhas” para exemplificar as alternativas foram considerados importantes pelos participantes por facilitar a compreensão do instrumento.

A experiência de realizar um GF com crianças com MPS promoveu um grande conhecimento tanto de técnicas de grupo focal quanto de intervenção com crianças que, embora sejam pequenas, já estão bastante adaptadas ao contato com as equipes de saúde. Foi necessário adaptar tanto o ambiente quanto as intervenções dos facilitadores do grupo, para promover o vínculo e o conforto que facilitasse a expressão de opiniões e sentimentos.

## Discussão

Ao desenvolver um instrumento que verifique a QV de crianças com MPS torna-se possível uma visão mais abrangente da vida das crianças com a doença. É possível saber melhor quais as suas dificuldades, seus medos, como se sentem na família, na escola, no tratamento médico. Um instrumento de QV, embora diretivo, proporciona a oportunidade para se pensar e mostrar aspectos da doença que muitas vezes acabam sendo negligenciados até mesmo pela própria dificuldade de abordar algumas questões (Van den Bemt et al, 2010). No caso de MPS, ficou evidente que a questão do aspecto físico mobiliza as crianças de maneira que elas não querem falar sobre isso nem mesmo no instrumento de QV. Possivelmente é através da aparência física que ficam mais evidentes as diferenças e dificuldades que a pessoa com MPS enfrenta ao se deparar com pessoas sem esta doença; a aparência física denuncia o diagnóstico (Cross & Hare,2013).

O suporte familiar foi um tema bastante relatado pelas crianças, a maioria dos participantes sentiam-se confortáveis ao relatar suas rotinas e relacionamento com pais e irmãos, mostravam sentir-se cuidados, amados e apoiados. Outro dado relevante foi referente aos cuidados de saúde, quando as crianças demonstraram estar acostumadas com exames, rotinas, remédios, médicos, entendiam muitos dos seus sintomas e sabiam como “se cuidar”. Mesmo pequenos, a grande maioria mostrou bastante consciência da importância de ir ao médico e seguir as orientações.

A realização do GF para a elaboração do instrumento de avaliação de QV, além de possibilitar o aprimoramento do instrumento que havia sido pré formatado pela equipe de pesquisadores, oportunizou conhecer melhor como essas crianças lidam com sua doença e todas as implicações que esta tem na vida deles. Foi um momento de troca de aprendizado, que retifica a importância de se

realizar mais estudos sobre a QV de pacientes com MPS e de poder compreender a doença além dos sintomas físicos (Detmar, 2006).

O instrumento desenvolvido neste trabalho será validado em breve em estudos do grupo de pesquisadores. Além disso, acreditamos ser fundamental cada vez mais inserir estudos de QV em doenças específicas, para que possamos desenvolver assistência mais ampla e efetiva, considerando adesão ao tratamento e a peculiaridade do diagnóstico.

Através de estudos sobre esse tema pode-se desenvolver técnicas assistenciais que abordem aspectos afetivos e emocionais com crianças, para que, dessa maneira, as equipes de saúde possam abordar as questões que permeiam sentimentos e interações sociais como parte do tratamento dos pacientes, aprimorando assim o bem estar e QV dessas pessoas.

### **Considerações finais**

A QV é conceito que abrange diversos fatores que fazem parte do cotidiano das pessoas como saúde, trabalho, estudo, sentimentos, relacionamentos, e crenças pessoais. Instrumentos específicos para avaliar este constructo são adaptados para compreender melhor as necessidades da população em estudo, levando em consideração as peculiaridades do diagnóstico.

A ideia de desenvolver um instrumento para avaliar a QV de crianças com MPS visa construir um meio de abordar questões mais amplas da vida do paciente, podendo assim auxiliar as crianças se expressarem e até mesmo compreenderem aspectos não clínicos que também são influenciados pelo diagnóstico, como relacionamento interpessoal, estudo, sono entre outros.

Realizar o GF com crianças com este diagnóstico específico faz com que o instrumento em construção tenha uma aplicação mais real, com uma linguagem mais compreensível para a população ao qual o instrumento é destinado.

Neste estudo, o GF mostrou-se uma maneira eficaz de abordar questões pertinentes ao diagnóstico e a qualidade de vida das crianças com MPS, sendo um momento de troca de experiências e discussão, contribuindo de maneira singular para a adaptação do instrumento específico para avaliar a QV desta população.

## Referências

- Chamlin S.L., Frieden, I.J., Williams, M., Chren, M.M. Effects of Atopic Dermatitis on Young American Children and Their Families. Pediatrics, 2004
- Detmar S.B., Bruil J, Ravens-Sieberer, U., Gosch, A., Bisegger, B. & the European KIDSCREEN Group. The use of focus groups in the development of the IDSCREEN HRQL questionnaire. Quality of Life Research, 2006.
- Cross, E. M, Hare, D.J. Behavioural phenotypes of the mucopolysaccharide disorders: a systematic literature review of cognitive, motor, social, linguistic and behavioural presentation in the MPS disorders. Journal of Inherited Metabolic Disease, 2013.
- Fleck MPA, Borges ZN, Bolognesi G, Rocha NS. Desenvolvimento do WHOQOL módulo espiritualidade, religiosidade e crenças pessoais. Rev Saude Publica 2003;37(4):446-55.
- Fleck MPA, Fachel O, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, Pinzon V. Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-100) 1999. Rev Bras Psiquiatr 1999;21(1):19-28.
- Fleck, M., louzada, S., Xavier, M., Chachamovich, E., Viera, G., Santos, L., & Pinzon, V. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado da avaliação da qualidade de vida “WHOQOL- Bref”. Revista de saúde Pública, 34 (2), 178-183, 2000.
- Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, et al. Minimum skills required by children to complete health-related quality of life instruments for asthma: comparison of measurement properties. Eur Respir J 1997; 10: 2285-94
- Landgraf JM, Abetz LN. Measuring health outcomes in pediatric populations: issues in psychometrics and applications. In: Spilker B, editor. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. Philadelphia (PA): Lippincott-Raven Publishers, 1996: 793-802
- Maia Filho HS, Rocha NS, Schwartz ID, Ribeiro MG, Costa UT, And Brazilian QoLMPS group. Health care professional’s perception about quality of life in Mucopolysaccharidoses: towards the construction of a specific questionnaire. Journal of Medical Genetics (2012).
- Marino B.S, Tomlinson R.S, Drotar, D., Claybon E., Aguirre, A., Ittenbach, R., Welkom, J.S., Helfaer, M.A., Wernovsky, G., Shea J.A. Quality-of-Life Concerns Differ Among Patients, Parents, and Medical Providers in Children and Adolescents With Congenital and Acquired Heart Disease. Pediatrics, 2009
- Morgan M, Gibbs S, Maxwell K, Britten N. Hearing children’s voices: methodological issues in conducting focus groups with children aged 7–11 years. Qualitative Research, 2002.
- Morris C, Liabo K, Wright P, Fitzpatrick R. Development of the Oxford ankle foot questionnaire: finding out how children are affected by foot and ankle problems. Child Care Health Dev. 2007 Sep;33(5):559-68
- Organização Mundial da Saúde, Divisão de Saúde mental, Grupo WHOQOL(1998). Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de psiquiatria e medicina legal. Disponível em <http://www.ufrgs.br/psiq/whoqol.html>. Acesso em 11 de dez, 2009.
- Pimentel, F.L. Qualidade de vida e Oncologia. Porto: Editora Almedina, 2006
- Ronen, G, Rosebaum P., Law M, e Streiner D.L. Health related quality of life in childhood disorders: A modified focus group technique to involve children. Quality of life research 10: 71-79, 2001.
- Schwartz, I.V, Matte, U.S, Leistener, S, Giugliani, R. Mucopolissacaridoses. In: Carakushanski, G. Doenças Genéticas em Pediatria. 1ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. P.180-184.
- Van den Bemt, L., Kooijman S., Linssen, V., Lucassen, P., Muris, J., Slabbers, G. How does asthma influence the daily life of children? Results of focus group interviews. Health and Quality of Life Outcomes, 2010

## ANEXO G

### Artigo

#### **Health Care Professionals' Perceptions about Quality of Life in Mucopolysaccharidoses: Towards the Construction of a Specific Questionnaire**

#### **Running title: Health professional perception of Quality of Life in MPS**

#### **Maia Filho *et al.***

Heber de Souza Maia Filho<sup>1</sup>, Neusa Sica da Rocha<sup>2</sup>, Ida Doerdelein Schwartz<sup>3,4</sup>, Marcia Gonçalves Ribeiro<sup>5</sup>, Ursula Thomé Costa<sup>1</sup>. and Brazilian QoLMPS group\*

1. Neurology and Neuroscience Post-Graduation Program. Clinical Research Unit - Universidade Federal Fluminense, Brazil.
2. Psychiatry Department - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil; WHO Brazilian Centre for Quality of Life Research.
3. Genetics Department – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.
4. Medical Genetics Service – Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.
5. Medical Genetics Service – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brazil.

\* Dr. Dafne Dain Gandelman Horovitz, Dr. Raquel Tavares Boy da Silva, Dr. Louise Lapagesse de Camargo Pinto, Nurse Taiane Vieira, Dr. Carolina F. Moura de Souza, Dr. Isabel Cristina Neves de Souza, Dr. Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros, Dr. Emerson de Santana Santos, Dr. Maria Juliana Rodovalho Doriqui, Dr. Hector Yuri Conti Wanderley, Dr. José Semionato Filho, Dr. Charles Marques Lourenço, Prof. Durval Batista Palhares, Prof. Marcial Francis Galera, Dr. Mara Lucia Schmitz Ferreira Santos, Dr. Gisele Rozone de Luca and Dr. Denize Bonfim.

**Abstract:**

Objective: To describe health care professionals' perceptions about quality of life (QoL) in MPS, in order to build a preliminary specific QoL questionnaire for MPS patients. Methodology: Transversal qualitative research using the focus group method. Health care professionals who take care of MPS patients had previously responded a questionnaire with open questions about the importance of studying QoL in MPS and about the aspects they considered essential to be placed in a future specific instrument for evaluating QoL. The discussion was guided by the categorized data retrieved from these questionnaires. The focal group was recorded and transcribed. The aspects of QoL were then grouped in domains according to the WHO's definition, and generated the first version of the MPS QoL questionnaire. Results/Discussion: Fourteen health care professionals attended the focus group. The analysis of the transcribed material generated 11 main categories of perceptions and concerns (QoL concept; physical aspects; medical treatment; family; community; leisure and sports; health professional – patient relationship; psychological aspects; socioeconomic aspects; transport and accessibility; and knowledge about the disease), which were grouped in 4 domains (physical, psychological, socioeconomic and knowledge about disease domains) and 18 items. The first version of the MPS QoL questionnaire will be based in these domains/items and will be discussed in focal groups with patients of different ages, their families and other health professionals. Conclusion: The focus group was shown to be a successful strategy to identify relevant points on QoL in MPS in terms of professional health care point of view.

**KEY WORDS:** Mucopolysaccharidoses – Quality of life – Professional Practice – Focus Group

## INTRODUCTION

The mucopolysaccharidoses (MPS) are inherited metabolic disorders caused by single-gene defects leading to progressive cellular accumulation of glycosaminoglycans and damage to multiple organs, including the central nervous, musculoskeletal, cardiorespiratory, auditory, ophthalmologic, gastrointestinal and other systems. They are serious, chronic and multisystemic conditions, with high clinical heterogeneity, morbidity and mortality during childhood [Neufeld & Muenzer, 2011; Schwartz et al., 2003, Azevedo et al., 2004, Pinto et al., 2006, Schwartz et al., 2007; Cardoso-Santos et al., 2008, Vieira et al., 2008]. They are rare genetic diseases with an estimated incidence of 1.9 to 4.5 per 100,000 live births [Meikle et al., 1999a; Poorthuis et al., 1999].

The wide variety of clinical manifestations, both in terms of number and degree of organs and systems involvement, leads to differentiated clinical impact, in respect to complications and treatment needing, implying in great variety and life expectancy, social limitation, mental health burden and quality of life (QoL) compromise. There is no cure for MPS; however, there are promising new therapies for some types, such as the enzyme replacement therapy (ERT) for MPS I, II, and VI [Wraith et al., 2004; Harmatz et al., 2006; Muenzer et al., 2006; Wraith et al., 2008; Glamuzina et al., 2011; Harmatz et al., 2011; Papadia et al., 2011; Tylki-Szymanska et al., 2011]. In spite of attenuated cases, with almost normal life expectancy and lack of cognitive impairment, QoL compromise is universal. However, this impact has not been measured in a systematic way yet.

The scarcity of studies on the QoL in MPS is related to the rarity of the diseases, their heterogeneity among subtypes and within a same group. Also, there is no consensus in the directions that must be followed in QoL research in MPS: use of generic instruments with broad domains or specific instrument development. It should be pointed out the development of a specific MPS QoL tool is arrested by the characteristics of the diseases above described.

There are no specific instruments for analysis of QoL in MPS, with the exception of an instrument designed by the industry [Sifuentes et al., 2007]. QoL researches using generic instruments in MPS are limited to the CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire), and a CHAQ derived visual analogue scale (Health Assessment Questionnaire), which deal exclusively with the physical domain of QoL, and should be regarded as health assessment scales - HAS [Wraith et al., 2004; Harmatz et al., 2004; Harmatz et al., 2005]. These studies were designed not to investigate specifically the QL construct, but to use it as an outcome variable in clinical trials of enzyme therapy. CHAQ/HAQ analysis was sensitive to clinical improvement with therapy in two of three studies [Wraith et al., 2004; Harmatz et al., 2004; Harmatz et al., 2005]. The industry instrument showed

similar results, evaluating also self esteem and sleep quality [Sifuentes et al., 2007]. Although the osteoarticular compromise in MPS patients is an important aspect of these diseases, it's not unique. Even if other somatic complains are enrolled in QL evaluation, it's important to include psychosocial aspects and others that will be discovered only by assessing perceptions of all involved in MPS treatment: health care professionals (HCP), and most important, the own patients and their caregivers. his article deals with the focus group (FG) findings about health care professionals' (HCP) perceptions of QoL in MPS. The objective of the FG was to create a comprehensive view of aspects related to QoL in MPS in order to build a preliminary questionnaire that will be refined in other stages of the research, including patients and caregivers' impressions and psychometric evaluation.

### **MATERIALS AND METHODS**

The project is multicentric and has been approved by the local Ethics Committee. Its main objective is the development and validation of a MPS specific quality of life (QoL) questionnaire.

In order to build this instrument, several stages will be followed. At first, and the actual purpose of this article, a FG with health care professionals that care for MPS patients generated possible facets for a preliminary questionnaire. These facets will be categorized by the main researchers and will be transformed in direct questions with Likert-like answers associated with Smiles scales for better understanding. This preliminary questionnaire will be discussed in several focus groups (FG) with other health professionals, caregivers and patients (divided by age). Questions will be modified, deleted or added depending on the opinion of these FG with the purpose to create three age specific pilot questionnaires. These three questionnaires (one for children between 6 and 12 years old, a second for adolescents between 12 and 18 years old and a third for adults) will be tested in a pilot study and analyzed in qualitative and quantitative (factorial analysis) ways. At last, these questionnaires will be applied in a large sample and compared with a generic QoL instrument for convergent validity, and also compared with other metabolic diseases for discriminant validity. The research group decided to build a al inclusive MPS specific questionnaire and not a MPS type specific one because we are dealing with a rare and pleomorphic disease which turns almost impossible the second option. These decision was not a point of discussion in the FG.

A FG with health care professionals that usually care for MPS patients took place during a Brazilian Medical Genetics Congress in June 2009. Health Care Professionals who were part of the Brazilian MPS QoL Group and who were known to attend the meeting (n= 17) were invited previously by e-mail to participate in the FG and those who accepted (n= 14; 82.3%) were asked to respond a written questionnaire with socio-

demographic data and open questions about QoL in MPS (the importance they give to the study of QoL in MPS patients and important aspects to be addressed in a MPS specific HRQL instrument).

The FG had an entire duration of 90 minutes. It has begun with a brief description of its purpose and a review of QoL concepts. After that, all participants were asked to contribute with their perception about QoL in MPS. The discussion was guided by the compiled data obtained from the questionnaires answered by email. These data were described in the FG and each aspect was deeply discussed. The FG has been recorded and transcribed by one of the authors (UTC). Specific points were independently categorized by three authors (HSMF, MGR and NSR) and the categorizations were compiled by one after discussion (NSR). The aspects of QoL were then grouped in domains (NSR) according to the WHO's definition of QoL as being "an individual's perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns" (Whoqol, 1995).

## **RESULTS**

Fourteen HCP attended the FG. The mean age of the participants were 41.6 years old (SD 9.3, 29-54). The mean years of experience with MPS patients were 9.7 (SD 6.2, 6-25) and 11 were female. Only one participant was a nurse, the others were physicians, the majority (10) (56%) were specialists in Medical Genetics, and the others, Pediatricians working with MPS. Participants were from culturally different regions of Brazil.

Eleven major categories that organize the participants perceptions and concerns about QoL in MPS were found (Table I). Table 1 also shows the most important and distinctive among these opinions, issues and questions. The selected ones were based on a greater group agreement and also those that generated more conflict. Table II depicts the final categorization and proposed item contents for the MPS QoL questionnaire.

## **DISCUSSION**

Some participants demonstrated criticism in relation to the construct "QoL". They found it's too reductionist and that it doesn't fit well to Brazilian culture. They questioned the validity of using this construct, which was considered it more pertinent to a subjective discussion. The group concluded that QoL in MPS is a dynamic state in which patients, although not totally healthy, when free from clinical interurrences, are able to participate in daily life as anyone else of the same age, and to be part of family life within their social context and with a sense of well-being. The fact that instruments for evaluation of QoL are answered many times by proxy (children and mentally retarded patients) leads also to some skepticism about its validity.

Participants found essential to include in a MPS QoL tool questions about daily life activities (comb hairs, brush teeth, use of toilette and self-hygiene), as well as about energy, general disposition for physical activities, sleep level quality and pain.

They found important to depict in some way the disease level of severity and kinds of organic compromise each patient suffered but agreed at the end with the objective of constructing a general instrument for all kinds of MPS, which was not a point of discussion but a previous decision of the main research group. They found that a MPS type specific instrument will be too difficult because MPS is a rare and complex disease. Participants also discussed problems related to treatment such as health centre adequacy to ERT and confidence on the HCP expertise in MPS.

The relationship with HCP, especially those directly engaged in ERT application (nurse staff) were considered important. Psychological nuances of mutual dependence between patients, their family and HCP were found to exist, because of years of relationship and must interfere, at this time, with this professionals' impressions. These aspects of health car professional-patient relationship were considered so important, if not in QoL determination itself, but at least in QoL modification, that they were allocated in a separate category in the final questionnaire domain organization (Table 2).

Difficulties with rehabilitation treatment (physical and respiratory therapies, psychotherapy support) and other medical specialists appointments, were not pointed as a specific concern.

Brazilian Health Care System specificities related to enzyme therapy funding and delivery to registered health centers (many times with the necessity of child justice system intervenience claiming for child rights) were remembered as local situations, relevant to developing countries, but no to others. If the main purpose is to develop a MPS QoL questionnaire for local purposes, many participants emphasized, these are important questions to be included. Since we are dealing with a rare disease, with a scarcity of appropriate tools for specific QoL assessment, a more generic instrument, in a way it could be useful not only for different MPS subtypes, but also for other nations and cultural settings, should avoid cultural centered questions with less universal appeal. In another way of thinking, health management cost is a global agenda preoccupation nowadays. Questions about treatment access must be include, so, but in a way that encompass a more universal question of cost-benefit in relation to individual necessities and hopes of cure for such a devastating and limiting disease.

The socioeconomical aspects influence in a dual way: negatively because of limitations for an independent and productive life, but positively because of security and financial supports that improves the family income.

The family environment was found crucial in determining and influencing MPS patient QoL. The participants depicted (with many practical examples) the dependence created by the disease, which is bidirectional (patient-caregiver-patient). They emphasized that patient limitation, although real, is many times more a question of the caregiver (the mother or a female parent in general) own psychological structure and needs for being viewed as one who is her child. This nuance must be clear when analyzing individual responses to QoL questionnaires.

Other social roles were cited, but with less emphasis in relation to the primary nuclear familyfamily cell. At the school, the academic underachievement and teacher's and peer's relationship were stressed as important.

Community questions considered of more importance were those related to concrete social insertion, which encompasses social acceptance of physical limitation and aesthetics peculiarities (bullying, stigma and limitations in making friends and engaging in a love relationship and physical accessibility. This last question, together with social benefits (health care benefits already described and security ones) lead to the same discussion about regional particularities and global reality prioritization in the questionnaire construct aspect.

Participants found important to know how frequent and well patients engage in age appropriate leisure activities and sports. This item have direct relation to physical limitation but also takes into account the sociability of the patient, which is related to psychological aspects (self-acceptance of appearance and fears about being hurt, mental health) so it deserves a proper topic. Some participants reinforced the cultural variability in leisure activities.

The psychological aspects of QoL is a broader category with many specificities that will generate several domains. The main aspects pointed out by participants were: autonomy, independence and self-direction; stigma; happiness; resignation; life satisfaction, life perspective, spirituality, hope and affect. Autonomy and independence were considered important aspects, but HCP had pointed that these two issues were difficult to achieve due to the disease limitations, regarding different types and clinical severity of the disease. Stigma was strongly related to the physical aspect of the disease. In despite of these issues, HCP could identify happiness and resignation in some patients and their families. Participants didn't feel comfortable about including questions on life perspective and expectations. Although the recognition of mental and physical limitations as an

end-point in dreams of future job and family, the major concern was their own verbalized limitation to deal with death issues. Like sexuality, they found death a question known by all people involved (patient, family and HCP) and contraproductive to speak about. The group moderators needed to introduce explicitly both issues and found few echo and desire of deeping discussion. Participants who agreed with the importance of the issue life perspective included lifetime, expectations about job career, family rising, and general life planning as critical points.

New treatments like ERT and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation are emerging for MPS patients and in our country (Brazil), ERT has being realized since 2004 and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MPS I. There are some evidences that ERT and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation bring benefits to MPS patients, but their effects on MPS QoL are not known. Improvement of QoL must more global and profound, but there are no studies on this issue yet. Since new specific therapies are limited to certain groups and have heterogeneous results, with debatable improvement and great costs, introducing QoL instruments as one outcome variable of efficacy and cost-effectiveness is desirable. ERT does not improve neurocognitive function because of its inability to cross the blood-brain barrier, hypothetically being able to improve physical aspects and related psychosocial ones, but with less or null impact in academic achievement and intellect, which are aspects that ultimately would influence more QoL in psychological, social, work and life perspectives domains. Another recent therapy is the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, disponible for MPS I, ideally in the first years of life/disease. This technique provides permanent enzyme therapy and thus, help somatic organs, improve neurocognitive function and QoL and prolong survival (Prasad et al., 2010). As far as we know, this is the first attempt to build a preliminary specific QoL questionnaire for MPS patients in our country, and the first step is described in this article: results of a health care professions' concerns and opinions about MPS patients quality of life.

Participants of this FG were mainly physicians. There are many other HCP involved in MPS treatment such as nurses, nutritionists, physical therapists and psychotherapists that were not properly represented, with the exception of one nurse. This is explained by the fact FG occurred in a Clinical Genetics Congress, attended mainly by physicians. In other stage of the study, when the categorized data will be discussed in local FG we will have the opportunity to hear these other HCP opinions and introduce them in the pilot questionnaire. The preponderance of physicians in this FG must have polarized discussion about MPS treatment and QoL to ERT. The moderators explained this question and the group agreed to understand "treatment" as all the health benefits offered, specially because the instrument will be utilized for MPS subtypes without ERT already available.

Participants found important the discussion about QoL in MPS and the development of specific tools to be used in research and clinical practice. Most of them was not familiarized to QL construct and posed many objections to its application in MPS clinical practice. These critics were not related to the importance of QL in the life and treatment of MPS patients, but with the validity of questionnaire application. After overcoming this conflict (with an explanation about the construct and its utility and limitations), all specialists contributed in depicting a comprehensive panel of points important to QL in MPS. Questions about sexuality were judged too intimate and not included. Discussion about death divided opinions and was inserted with reluctance. They already built their personal interpretation of QoL, “a dynamic state in which patients, although not totally healthy, when free from clinical interferences, are able to participate in daily life as anyone else of the same age, and to be part of family life within their social context and with a sense of well-being”.

The physical category was considered one of the most important in the future MPS QL instrument. Participants found difficult to gather some meaningful data of a QL questionnaire which doesn't deal directly with clinical aspects known to deeply impact on a person health status and QoL so forth. They didn't lost understanding, indeed, that this medical perception could be differently modified by social, cultural and religious aspects, since it's real practice for all of them that parents' perceptions is heavily influenced by these aspects and less “reality-oriented” and normative.

Another point of disagreement has occurred about differences and similarities about between health status assessment (HSA) and QoL questionnaires. Since the group opinion about the better QoL construct for MPS emphasizes disease aspects (including the prominent osteoarticular compromise), the majority agreed that both kinds of inquiries are complementary, although diverse. So, the focus of this tool will be worries and perceived limitations by the physical aspects of MPS (i.e. QoL) and not the measurement or quantification of them (HAS). This misunderstanding between these constructs is usual, but we must reinforce that QoL and health status assessment are distinct constructs and that the two terms should not be used interchangeably. Many prominent health status instruments are inappropriate for measuring QoL [Smith et al., 1999].

Psychological aspects were the source of most criticism. They said that it's difficult to generalize particular and intimate aspects and that measuring emotional aspects is a wrong way of trying to ask for the best of each person, to search for a perfectionism that is impossible even in healthy people, in MPS patients then, is untrue. Even though, all participants said psychological aspects are indissociable from QoL as a construct.

Participants pointed not only the great variability among MPS subtypes and patients, but also among different Brazilian regions as an obstacle for the development of a comprehensive and unique QoL instrument to

be used in the whole country. Culture, spirituality and socioeconomic aspects interfere with the QoL perception of patients and caregivers. By that mean, they found more important a tool to compare QoL in the same person in different times instead of comparing patients.

People also reinforced the importance of patient's perception instead of HCP, even though some medical questions in parallel should be done.

Some limitations of the elected technique are now discussed. The number of participants of meeting (14 participants plus three moderators) could refrain some shy people from participating and may have polarized some questions with the more extroverted ones. It would be preferable to divide our sample in two moments, to get the best from each one opinions. Logistic prevails us from doing this division, since the group was a strategic reunion of MPS specialists from all over the country (considering Brazil, a continental country, and the scarcity of Clinical Geneticists and other professionals working with MPS, it was a herculeous endeavour!). At last, moderators found the questions has been fully explored, the ones not so debated (death and sexuality) more from another reasons. Qualitative methods technique has been productively used to build QoL instruments [Fleck *et al.*, 2003].

Electing the point of view of medical specialists as the start point, instead of the patients themselves could be interpreted as a medical centered approach that could have weakened the construct and content validity [Ronen *et al.*, 2001]. The researchers found this a more practical approach because of the inner complexity of the disease and the necessity to aggregate clinical aspects in the questionnaire. The pilot instrument will be discussed in FG of patients and parents, leading to changes in items and prioritizing their perspective, anyway. All the way, the FG with specialists was conducted in order to elicit their own practical experiencing dealing with MPS patients and not only their theoretical expertise with the disease itself. The final objective of gathering concrete and real information was attained.

The items in the categories may be interchangeable, but the purpose was to build a schematic and construct oriented categorization. A future psychometric approach (factorial analysis) will explicit the best grouping of generated items.

## CONCLUSIONS

The focus group was a successful strategy to point out relevant aspects related do QL in MPS in the specialists' point of view. Guided by a previous discussed concept definition of QoL, all collected data were regrouped in categories that generated items for a pilot instrument that will be refined and enriched in focus

groups with MPS patients of different ages, their parents and other HCP. These stages previous to the psychometric evaluation of the final instrument guarantees better face, content and construct validity.

**Acknowledgments:**

This study received grants from CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico (Science and Technology Department, Brazil Government): MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT 037/2008 and MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT 067/2009.

**References:**

- Azevedo AC, Schwartz IV, Kalakun L, Brustolin S, Burin MG, Beheregaray AP et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clin Genet*. 2004;66(3):208-13.
- Cardoso-Santos A, Azevedo A, Fagondes S, Burin M, Giugliani R, Schwartz I. Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome): assessment of joint mobility and grip and pinch strength. *J Pediatr* 2008;84(2):130-5.
- Fleck, M. P., Z. N. Borges, *et al.* [Development of WHOQOL spirituality, religiousness and personal beliefs module]. *Rev Saude Publica* 2003; 37(4):446-55.
- Glamuzina E, Fettes E, Bainbridge K, Crook V, Finnegan N, Abulhoul L, Vellodi A. Treatment of mucopolysaccharidosis type I (Hunter syndrome) with idursulfase: the relevance of clinical trial end points. *J Inher Metab Dis* 2011; 34(3):749-54
- Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda CS et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis IV: a phase 3, randomized, double-blind, placebo controlled, multinacional study of recombinant human n-acetilgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or RHASB) and follow-on open label extension study. *J Pediatr* 2006;148:533-39.
- Harmatz P, Whitley CB, Waber L, Pais R, Steiner R, Plecko B et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Pediatr*. 2004;144(5):574-80.
- Harmatz P. Enzyme replacement therapy with galsulfase for mucopolysaccharidosis VI: clinical facts and figures. *Turk J Pediatr* 2010;52(5):443-9.
- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249-54.
- Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med* 2006;8(8): 465-73.
- Neufeld E, Muenzer J. 2001. The Mucopolysaccharidoses. In Scriver CR, Beaudet al, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 7<sup>th</sup> Ed. McGraw-Hill, New York, pp 3421-52.
- Papadia F, Lozupone MS, Gaeta A, Capodiferro D, Lacalendola G. Long-term enzyme replacement therapy in a severe case of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15(3):253-8.
- Pinto LC, Schwartz IVD, Puga AC, Vieira TA, Muñoz MV, Giugliani R. *J Pediatr* 2006;82(4):273-8.

- Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999; 105: 151-156.
- Prasad VK, Kurtzberg J. Transplant outcomes in mucopolysaccharidoses. *Semin Hematol* 2010; 47(1):59-9.
- Ronen GM, Rosenbaum P, Streiner DL. Health-related quality of life in childhood disorders: a modified focus group technique to involve children. *Qual Life Res* 2001;10:71-79
- Schwartz I, Silva LR, Leistner S, Todeschini LA, Burin MG, Pina-Neto JM et al. Mucopolysaccharidosis VII: clinical, biochemical and molecular investigation of a Brazilian family. *Clin Genet* 2003;64(2):172-5.
- Schwartz IV, Ribeiro MG, Mota JG, Toralles MB, Correia P, Horovitz D et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. *Acta Paediatr Suppl.* 2007;96(455):63-70.
- Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R, Mason G, Walot I, Diament M et al. A Follow-Up Study of MPS I Patients Treated with Laronidase Enzyme Replacement Therapy for 6 years. *Mol Genet Metab* 2007;90:171-80.
- Smith KW, Avis NE, Assmann SF. Distinguishing between quality of life and health status in quality of life research: a meta-analysis. *Qual Life Res* 1999; 8: 447-459.
- Streiner DL, Norman GR. 2008. *Health Measurement Scales*. Oxford University Press, 428 p.
- Tylki-Szymanska A, Jurecka A, Zuber Z, Rozdzyńska A, Marucha J, Czartoryska B. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis II from 3 months of age: a 3-year follow-up. *Acta Paediatr* 2011 Jun 14.
- Vieira T, Schwartz I, Munoz V, Pinto L, Steiner C, Ribeiro M et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? *Am J Med Genet* 2008; 146A: 1741-7.
- Whoqol. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1995; 41 (10): 1403-09.
- Wraith JE . Lysosomal disorders. *Semin Neonatol* 2002;7:75-83.
- Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J et al. Enzyme Replacement Therapy for Mucopolysaccharidosis I: a Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multinational Study of Recombinante Human  $\alpha$ -L-Iduronidase (Laronidase). *J Pediatrics* 2004;104(5):581-8.
- Wraith JE. Enzyme replacement therapy with idursulfase in patients with mucopolysaccharidosis type II. *Acta Paediatr* 2008;97(457 suppl):76-8.

**Table I: Quality of life of Mucopolysaccharidosis: summary of the categories depicted in the health professional focal group transcription's\***

<p><b>Category 1: Quality of life concept</b>          “It’s absence of clinical interurrences; being able to participate in daily life activities as one of the same age in spite of being sick”; “being part of the familiar and social life with a sense of well being”          “QoL cannot be a inter patient comparative construct; it’s useful only when one compares the proper patient in different moments          “It’s self perception, not the medical opinion”          “It’s useful to quantify the therapeutic efficacy”          “It’ll be by proxy, since many patients are children”</p>
<p><b>Category 2: Physical aspects</b>          “Physical restrictions perceptions will vary with the patient age and the family predisposition to help”</p>
<p><b>Category 3: MPS treatment</b>          “QoL is strongly related to health treatment, not only to the treatment itself, but also to its access and continuation”          “The local situation of medical treatment access impacts on QoL, although it’s a political problem”          “Uncertainty about the beginning, continuation and expected benefits or potential side-effects of enzyme replacement therapy (ERT), all these issues influences QoL perception”          “People view ERT as a “lifeboat”, posing great expectation on it, many times in na unrealistic manner. Being or not in ERT, especially for those with positive medical indication (types I, II and VI) should alters QoL perception because of these fellings”</p>
<p><b>Category 4: Family</b>          “Many times the “dependent behavior ” posed by family is more their necessity of being useful and an important part of the health care of the patient, especially because of the lack of a proved and efficacious treatment.”</p>
<p><b>Category 5: Community</b>          “After ERT, many of MPS patients had really became part of society. People that were suppose to die, start to think and desire to participate on some group activities.”          “ERT time is a moment of socialization”</p>
<p><b>Category 6: Leisure and sports</b>          “After few weeks of ERT, the patients say that they feel better, in great form.”          “To play soccer. The limitations are the same, but patients after ERT are in great form and are able to overcome these limitations. They start to play soccer, to ride a bike.”</p>
<p><b>Category 7: Health care professional and patient relationship</b>          “We feel that the nurse staff acts as real mothers when administering ERT. They have a real emotional bond with their patients. Sometimes this bond seems stronger than the patients’ bond with their own family. Sometimes we really assume the role of the family”.</p>
<p><b>Category 8: Psychological aspects</b>  <b>Autonomy, independence and self-direction</b>          “It’s important and more relevant that one is able to do what he/she wants to” (a patient oriented view of limitation)”  <b>Stigma</b>          “This notion will change according to age”, being more important in adolescents and adults          “There is a huge impairment due to patient’s aspect. So, quality of life is related to physical aspects.”  <b>Happinness</b>          “Patients, due to restraints in normal life, found happinnes in new and different aspects than us”.          “I don’t think happiness is related to QoL, they are different things”.  <b>Parents’ dependence</b>          “The way parents deal with MPS patients will affect psychological aspects, influencing the level of independence and leading to childish behavior.”  <b>Life perspective</b>          “I feel scared to ask about life expectance”.  <b>Spirituality</b>          “Spirituality, religion and level of education are factors that strongly alter QoL perspectives in a positive</p>

<p>manner”.</p> <p><b>Hope</b> “What is hope and when the patient is creating a fantasy?”</p> <p><b>Death</b> “There are patients who are only waiting for the day they will die”. “One mother denied such procedure (tracheotomy) because she wanted her son dying with dignity”.</p>
<p><b>Category 9: Socioeconomical aspects</b> “The economical aspect improves QoL because of social and financial supports due to chronic disease rights”. “For adult patients, the ERT day is one less day of work, it impacts the final salary”. “Their (MPS patients) rights improves their QoL”.</p>
<p><b>Category 10: Transport and accessibility</b> “Many patients spend a lot of time going to the hospital to be treated.” viajarem 7 horas toda semana viajarem 1. Depois que eles tomarem confiança nesta equipe eles vão achar bem melhor. Não tem como não achar melhor. Viaja 7 horas, quebra carro, é acidente.</p> <p>“To be on ERT, patients need to ask for judicial help. One of the problems that we deal with is the discontinuation of the treatment.” conseguir a medicação via judicial. E um dos problemas que a gente enfrenta muito lá é interrupção de tratamento. De pacientes que fazem a terapia por 6 meses. A gente tem pacientes que está há mais de dois anos sem fazer que a gente está esperando. Então eu acho que é uma coisa bem complicada, para a gente, para a família e para o paciente, a questão da interrupção do tratamento.</p>
<p><b>Category 11: Knowledge about disease</b> “Knowing about MPS must influences ones adaption to disease and impacts QoL”.</p>

*\*some phrases are the speech of one or more members of the FG, but many others are a compound of their feelings and ideas for better understanding. Participants were not identified in the transcription*

**Table II: Quality of life in Mucopolysaccharidoses – categorization of items and domains**

<p><b>PHYSICAL DOMAIN</b>  <b>1- Daily living activities:</b> comb hairs, brush teeth, sing toilette, self cleaning  <b>2- Functionality:</b> physical limitations  <b>3- Energy:</b> how much energy, general disposition  <b>4- Pain:</b> pain relief  <b>5- Sleep:</b> sleep difficulties  <b>6- Health status:</b> severity of disease, clinical aspects  <b>7- Treatment:</b> continuity, accessibility, confidence on the treatment</p>
<p><b>SOCIAL DOMAIN</b>  <b>8- Family:</b> activities with the parents, activities with siblings, links  <b>9- Leisure time:</b> playing games, sports  <b>10- School:</b> school attendance, learning disabilities, teacher relationship  <b>11- Social relations:</b> social insertions, social benefits, devices to facilitate social insertion  <b>12- Health care professionals (HCP) relationship:</b> confidence in HCP, emotional links</p>
<p><b>SOCIOECONOMICAL DOMAIN</b>  Cultural diversification  <b>13- Social security</b>  <b>14- Finances</b>  <b>15- Job</b>  <b>16- Rights</b>  <b>17- Transport</b></p>
<p><b>18- KNOWLEDGE ABOUT DISEASE DOMAIN</b></p>

**ANEXO H****Artigo submetido à Quality of Life Research****QUALITY OF LIFE IN MUCOPOLYSACCHARIDOSIS: CONSTRUCTION OF A SPECIFIC MEASURE USING THE FOCUS GROUP TECHNIQUE**

Oliveira, MR1; Schwartz, I1; Costa, LS1; Maia, H3; Ribeiro, M4; Guerreiro, LB3; Acosta, A5; Rocha, NS1

1Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Santa Cecília, 90035-903 - Porto Alegre, RS. Brazil

2Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Avenida Ipiranga, 668, Partenon, 90619-900 - Porto Alegre, RS. Brazil

3Universidade Federal Fluminense, Rua Miguel de Frias, 9, Icaraí, 24220-008 – Niterói. RJ. Brazil

4Universidade Federal do Rio de Janeiro, Av. Pedro Calmon, 550, Cidade Universitária, 21941-901 - Rio de Janeiro, RJ. Brazil

5Universidade Federal da Bahia, R. Auristides, 2, Federacao, 40210-340 - Salvador, BA. Brazil

Corresponding author:

Neusa Sica da Rocha

Ramiro Barcelos, 2400 2o andar

90 003-035 - Porto Alegre, RS Brazil

nrsica@gmail.com

Telephone: +55-51-3359.8053

FAX: +55-51-3359.8053

**ABSTRACT**

**PURPOSE:** To describe the perceptions of patients, their caregivers, and the healthcare providers with a view to development of a specific instrument for assessment of quality of life (QoL) in mucopolysaccharidosis (MPS).

**METHODS:** This qualitative study was based on the focus group (FG) technique. The FGs comprised healthcare providers; caregivers or relatives of patients with MPS; children with MPS; adolescents with MPS; and adults with MPS. FGs were held in two Brazilian states (Rio Grande do Sul and Rio de Janeiro).

**RESULTS:** There were three versions of the instrument, each for a different age group: children (age 8-12 years), adolescents (age 13-17), and adults (age  $\geq 18$ ). The FGs mostly confirmed the relevance of items. All FGs unanimously agreed on the facets School, Happiness, Life Prospects, Religiosity, Pain, Continuity of Treatment, Trust in Treatment, Relationship with Family, Relationship with Healthcare Providers, Acceptance, and Meaning of Life.

**CONCLUSIONS:** The overall concept of QoL (as proposed by the WHO) and its facets are applicable to this patient population. However, other specific facets—particularly concerning clinical manifestations and the reality of the disease—were suggested, confirming the need for development of a specific QoL instrument for MPS.

**Keywords:** mucopolysaccharidosis; focus group; scale development; disease-specific QoL measure.

## INTRODUCTION

Assessment of quality of life (QoL) has been the object of increasing interest, both in clinical practice and in academia [1]. There is a growing need for assessment of other aspects of patients' lives in addition to merely identifying their symptoms. Several instruments for measurement of QoL have been developed and studies in a variety of populations [2,3]; however, there are no specific instruments for assessment of QoL in patients with mucopolysaccharidoses (MPS). A review of the literature suggests that instruments for assessment of functional status correlate positively and significantly with QoL in this patient population [4].

Regarding functional capacity, there is little mention in the literature of the use of generic instruments such as the Functional Independence Measure (FIM) or the Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI), both of which have been validated for use in the Brazilian population and are widely employed in studies of patients with disabling conditions [5,6]. A recent Japanese study used the FIM to assess functional status in patients with MPS II, and found that patients experienced major limitations in activities of daily living (ADLs) and required assistance to carry them out. Although this study did not assess QoL, its findings suggest that limitations in independence and autonomy have a major impact on the QoL of patients and, consequently, of their relatives [7]. An even more recent study, conducted in Porto Alegre, Brazil, sought to assess functional capacity and joint range of motion (ROM) in patients with MPS. Functional capacity was measured with the PEDI and FIM instruments, and ROM, by goniometry. The results were consistent with limitation in the mobility of all joints studied, particularly in MPS I, II, and VI. Compromised functional capacity was also frequent, even in patients with preserved cognition. There was no correlation between goniometry findings and the PEDI domains (self-care, mobility, and social function) [8]. A Korean study used the SF-36 instrument to assess QoL in patients with Hunter syndrome (MPS II) who were on enzyme replacement therapy (ERT), and found very low SF-36 scores at baseline ( $43.94 \pm 11.76$ ). Significant improvements in total score from baseline were found at 6-month and 12-month follow-up ( $56.22 \pm 13.19$  and  $50.02 \pm 9.11$  respectively,  $P < 0.0001$ ). However, scores at 12-month follow-up were lower than those found at 6-month follow-up ( $P < 0.05$ ).

The broad range of clinical manifestations of MPS, both in terms of the number of organs and systems involved and in terms of the extent of involvement, certainly translates into a broad range of impacts on patient QoL. Studies of the clinical characteristics of Brazilian patients with different types of MPS confirm the severe morbidity associated with this group of disorders [9-14].

In view of the importance of taking into account the viewpoints of patients and caregivers in the planning and assessment of health care [15], there is a striking lack of studies and appropriate instruments for QoL evaluation in patients with MPS. A search of the literature yielded only one such study [15], which used questionnaires to assess the perceptions of MPS patients and their parents about ERT. This research gap suggests there is a need for development of a specific instrument for QoL assessment in patients with MPS.

The focus group (FG) technique is commonly used in the preliminary stages of questionnaire development, in the adaptation of questionnaires for use in populations other than those for which they were originally designed, and in the construction of culturally sensitive questionnaires or instruments for use in minority groups. It is a qualitative research method designed to provide insight into the development of different perceptions and attitudes toward a given concept [16]. One of its purposes is to identify the ideas, feelings, and perceptions of participants about certain stances, attitudes, or topics, which no other qualitative method can provide. Another

major advantage of FGs is their ability to capture responses to events as they unfold.

Within this context, the present study sought to describe the development of a specific questionnaire for assessment of QoL in patients with MPS, with particular emphasis on the use of the FG method and its results.

## METHODS

This study is part of a larger project, composed of other stages, with the ultimate purpose of developing a specific instrument for assessment of QoL in patients with MPS. This project was designed in accordance with the methodology proposed by the WHOQOL group [17], and comprises the following stages: 1) Review of the literature; 2) Definition of the main aspects and facets relevant to an instrument for QoL assessment in patients with MPS by a panel of Brazilian experts; 3) FG analysis of the expert-defined facets; 4) Debriefing; 5) Administration of the pilot module; 6) Statistical analysis of pilot data; and 7) Field testing.

### Expert panel

The expert panel stage took place before the FG stage. The panel comprised 15 healthcare providers who proposed a 41-item script covering the main facets of the WHOQOL-BREF instrument: overall QoL and general health perceptions; pain; dependence on medicinal substances and medical aids; energy and fatigue; sleep and rest; mobility; ADL; work capacity; positive feelings; thinking, learning, memory, and concentration; self-esteem; bodily image and appearance; negative feelings, spirituality (religion/personal beliefs); personal relationships; social support; sexual activity; physical safety and security; home environment; financial resources; health and social care (accessibility and quality); opportunities for acquiring new information and skills; participation in and opportunities for recreation and leisure activities; physical environment (pollution, noise, traffic, climate); and transport, in addition to other topics concerning happiness, relationship with family members and healthcare providers, feeling protected by family members and healthcare providers, autonomy, stigmatization, hope, death, social security, and human rights. Further information on this part of the study is available elsewhere (Maia Filho H.S, 2014, submitted manuscript).

### Focus group dynamics

Eight FGs were held in the Brazilian cities of Porto Alegre, state of Rio Grande do Sul, and Rio de Janeiro, state of Rio de Janeiro, over a 6-month period. Each group was meant to generate items for inclusion in the MPS QoL questionnaire, review and modify the facet definitions proposed by the expert panel, and propose additional aspects believed to play an important role in the QoL of this patient population. Each group provided concepts from different points of view regarding QoL in MPS. The FGs were divided by participant makeup as follows: healthcare providers (group 1); caregivers or relatives of patients with MPS (group 2); children with MPS, between the ages of 8 and 12 (group 3); adolescents with MPS, between the ages of 13 and 17 (group 4); and adults with MPS (group 5).

After agreeing to take part in the study, participants were asked to provide written informed consent. The group facilitator then welcomed the participants, instructed them as to the objectives of the meeting and its structure and form, and provided a brief description of the project as a whole.

The facilitator then read out the facets for discussion from the document generated by the expert panel.

Participants were encouraged to play an active role in the discussion, analyzing each of the proposed facets in terms of the relevance of its content, its clarity, and its wording. The participants were also encouraged to suggest any additional items they considered important and to modify the existing items.

If, by the end of the meeting, the FG had failed to conduct a spontaneous discussion of any given facet, the facilitator asked the group about it directly. All meetings were recorded and transcribed, and their content was assessed by two examiners: the lead author (MRO) and an investigator with experience in the FG technique (NSR)[18].

### Subjects

The study sample was recruited via a convenience sampling strategy at MPS treatment centers in the states of Rio Grande do Sul and Rio de Janeiro. Patients with all types of MPS were accepted, taking into account the particulars of this rare group of conditions and the availability of local and national data through Rede MPS Brasil and the Coordinating Center. Participant allocation across the focus FGs was carried out at the Coordinating Center (five FGs, one for each type of participant) and at the Rio de Janeiro treatment center (also five FGs, one for each type of participant). Both centers have some experience in QoL assessment. Overall, 41 participants were included. Study results are described in Table 1.

## RESULTS

The healthcare provider FG had the greatest number of participants, the longest duration, and the most extensive discussion, thus providing evidence of the relevance of this topic to health workers.

Among the proposed domains, the Psychological domain engendered the most discussion among all FGs.

### Physical Domain

Activities of daily living (how easy it is to carry out daily activities such as bathing, dressing, etc.): The adult patient and caregiver FGs believed it would be important to keep questions exactly as they were presented. The healthcare providers FG believed it would be important to categorize these questions (each item generating a different question) to facilitate understanding.

Functioning (will or motivation to do things): The healthcare providers group suggested that this facet include practical ADL, such as leisure, studies, etc. The caregiver and adult patients groups suggested that the question be asked directly.

Energy (feeling lively or energetic): All FGs felt it would be important to keep this facet. The adult patients group believed that patients who are on ERT feel more energetic; they suggested that the question be divided and posed differently to respondents on ERT and to those not on ERT.

Pain (usual pain): The caregiver and healthcare provider FGs believed this facet should measure intensity and frequency.

Sleep (sleep quality): The caregiver and healthcare provider FGs believed it would be important to assess sleep quality, as patients with MPS often experience airway obstruction, which leads to altered sleep.

Treatment (continuity and safety of treatment): All groups believed it would be important to define "treatment". Within this facet, the groups recommended assessment of continuity of care, trust in treatment and access to treatment, confidence in continuity, and satisfaction with treatment.

### Social Domain

Family (activities and family relationship): All groups believed this facet should be kept.

Leisure (opportunities for and quality of leisure and recreation): All groups rated this facet as important. The healthcare provider and adult patients groups suggested exclusion of the items concerning ease of involvement in leisure activities and ease of involvement in sports.

School (satisfaction with school performance and relationships in school): All groups believed this facet should assess the following aspects: satisfaction with school life, difficulty in keeping up with studies, and relationship with teachers.

Social relationships (quality of relationship with the community): All groups believed this facet should assess inclusion in the community and relationship with healthcare providers.

Relationship with healthcare providers (quality of relationship with healthcare providers): All groups regarded this as a very important facet.

### Psychological Domain

Autonomy (independence, freedom, self-direction): All FGs, except for the children's group, believed keeping this facet in the instrument was important. The healthcare provider and caregiver groups believed it would be pointless to keep this facet in the children's version of the instrument.

Happiness (feeling cheerful): All groups believed keeping this facet was very important.

Dependence on parents (overprotectiveness): All groups believed keeping this facet was very important.

Life prospects (plans for the future): All groups believed keeping this facet was very important.

Spirituality (influence of faith): All groups believed keeping this facet was very important.

Hope (regarding life): The adult patients FG believed this facet should be excluded.

Death (thinking of death): The adult patients FG and the caregiver FG diverges as to the relevance of this item. No consensus was achieved as to whether it should be kept or excluded.

### Socio-Economic Domain

Social security (retirement): The adult patients FG suggested this facet should be excluded.

Finances (satisfaction with financial situation)/Work: All groups believed this facet should be kept.

Rights (knowledge of one's rights): The adult patients FG suggested this facet should be excluded.

Transportation (satisfaction with transportation): All groups regarded this facet as very important.

Knowledge of disease (information on the condition and quality of information on the condition): All groups regarded this facet as very important.

At both centers, the FG sessions were effective and uneventful. All participants were cooperative and all groups showed a good understanding of the questions and facets. Their answers were very similar to those proposed by the expert panel. The FGs also suggested additional questions to reflect the specificities of each subgroup. However, the originally proposed facets appear to have covered the most relevant aspects suggested (Table 2).

Questions suggested by children's FG are presented in Table 3.

Among the various facets proposed, some received unanimous support across all groups (Table 4). Some of these were considered particularly important: Relationship with healthcare providers, Religiosity, Happiness, and Life prospects.

Some questions/facets were also proposed for exclusion (Table 5). Disapproval of some of these was shared by two or more groups; others, however, were opposed by only one group. When no consensus could be reached, the criterion for exclusion of a given question was as follows: first, the importance of the facet to assessment of the overall QoL construct was assessed; second, the viewpoint provided by the patients was taken into account; finally, the opinions of the caregivers and healthcare providers were considered.

We are unaware of any studies that used the FG technique on patients with MPS. Furthermore, this was the first ever Brazilian study to use the FG technique in children. This technique proved valid for assessment of patient, caregiver, and provider perceptions of QoL and its main facets in patients with MPS. Focus-group discussions were productive and fulfilled the objectives of evaluating the questions generated by the expert panel and suggesting new questions for addition to the proposed instruments.

Overall, the facets proposed by the expert group were considered adequate and representative, and served as a baseline for development of valid questions to assess QoL in patients with MPS.

Content analysis of these questions (facets) revealed that most were similar to the generic questions of the QoL assessment instrument developed by WHO, the WHOQOL-BREF, which include the following facets: overall QoL and general health perceptions; pain; dependence on medicinal substances and medical aids; energy and fatigue; sleep and rest; mobility; ADL; work capacity; positive feelings; thinking, learning, memory, and concentration; self-esteem; bodily image and appearance; negative feelings, spirituality (religion/personal beliefs); personal relationships; social support; sexual activity; physical safety and security; home environment; financial resources; health and social care (accessibility and quality); opportunities for acquiring new information and skills; participation in and opportunities for recreation and leisure activities; physical environment (pollution, noise, traffic, climate); and transport [17].

## DISCUSSION

Facets that differed from those included in the WHOQOL instrument were largely associated with specific features of MPS. These facets included treatment (continuity of treatment, access to treatment, trust in treatment, satisfaction), family (relationships, activities), leisure (play and sports), school (satisfaction with school life, difficulty keeping up, and relationship with teachers), relationship with healthcare providers, dependence on parents, religiosity, hope, death, affection, and knowledge of the disease.

Although each type of MPS has specific characteristics associated with its clinical manifestations, all forms of MPS are characterized by the presence, to variable degrees, of facial infiltration (gargoylism), hirsutism, hepatosplenomegaly, skeletal dysplasia (dysostosis multiplex), joint contractures, and upper and lower airway obstruction, among other manifestations. Central nervous system involvement is usually absent in MPS IVa and VI, but is the main clinical manifestation of MPS III. Life expectancy is usually reduced, with death usually occurring due to cardiorespiratory causes [14]. Interestingly, although MPS is a rare condition with a wide range of clinical presentations, the generic concept and facets proposed by the WHOQOL group proved valid and adequate for this patient population [19].

Analysis of transcripts showed that the testimonials represent the reflections and thoughts of those used to the reality of MPS. However, the viewpoints of healthcare providers on the QoL of patients with MPS stood out as somewhat different. In another study, caregivers (parents) tended to have a poorer perception of the health status of children with MPS than the children themselves, while healthcare providers' assessments were more

consistent with the perceptions reported by the children [20].

Our results were different, and this divergence may be explained by the differences among the types of MPS studied. The fact that MPS is a genetic disease in which heredity is evident may be implicated in these findings. Future research may elucidate this important matter.

Despite great diversity among participants and groups, there was unanimous agreement on some questions (aspects): School; Happiness; Life Prospects; Religiosity; Relationship with Family; Pain; Continuity of Treatment; Trust in Treatment; Relationship with Healthcare Providers; Acceptance; and Meaning of Life. These items will be of the utmost importance if development of a short-form version of the instrument is desired, as they can be considered essential to the questionnaire even across our very diverse (particularly culturally diverse) FGs. However, the FGs also suggested that items be added to the following facets: Happiness; Sleep; Family; Leisure; School; Stigmatization; Autonomy; Dependence on Parents; Sex/Love Life; Social Security; Rights; Guidance/Knowledge of Disease; and Work. Likewise, some FGs suggested that certain items be removed.

Among the distinct FGs studied herein, particular attention should be given to the children's group. Most Brazilian patients with MPS are children, and being able to give voice to this population was a very important aspect of the present study, so much so that we conducted both a pooled analysis of all FGs and a separate subgroup analysis of data from the children's group. By using play-based activities and adapting the existing technique, we proved that children can be included in focus-group studies.

Health assessment of children and adolescents, whether with generic or specific instruments, is an extremely relevant research subject. These findings are consistent with the literature, which shows that children as young as 5 are able to report reliably on concrete concepts such as pain and medication and, from the age of 9–10, are already able to understand subjective concepts such as behavior and self-esteem [21]. In a context similar to that of the present study, children over the age of 7 with asthma were assessed using a specific instrument. Results were consistent and accurate, and the children were able to understand the questions and their multiple-choice answers [20,22].

The small sample size might be regarded as a limitation if taken out of context. However, MPS is a rare group of genetic conditions, with an estimated incidence of 1.9–4.9 of 100,000 live births [23–28], and no reliable estimates of its incidence in Brazil. Furthermore, inclusion was restricted to patients with no mental illness.

## CONCLUSION

By using the FG technique, we were able to capture the perceptions of patients, caregivers, and healthcare providers about QoL in MPS. We found that the overall concept of QoL and its facets, as proposed by the WHO, apply to this patient population. However, other specific facets, mostly related to the clinical manifestations of MPS and the reality of the disease, were proposed, thus confirming the need for development of a specific QoL instrument for this group of disorders. The forthcoming stages of the instrument development process should disclose which facets remain in the instrument and which are removed, taking into account that distinct versions of the questionnaire will be constructed for each age range.

The FG technique is a qualitative research method used to provide insight into how different perceptions of and attitudes toward a concept develop. One of its purposes is to identify the ideas, feelings, and perceptions of participants about certain stances, attitudes, or topics—insight that no other qualitative method can provide. In

the present study, this technique was valid in all groups of participants and across all age ranges, including in children.

#### ACKNOWLEDGEMENT

We are thankful to the CNPq grant agencies in Brazil for their financial support.

#### ETHICAL STANDARDS

The study was approved by the Research Ethics Committees of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Written informed consent was obtained from all adult participants and from the parents of all participants under the age of 18.

## REFERENCES

1. Leplege, A., & Hunt, S. (1997). The problem of quality of life in medicine. *JAMA*, 278(1), 47-50.
2. Jenkinson, C., Coulter, A., & Wright, L. (1993). Short form 36 (SF36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *BMJ*, 306(6890), 1437-1440.
3. Hurst, N. P., Kind, P., Ruta, D., Hunter, M., & Stubbings, A. (1997). Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *Br J Rheumatol*, 36(5), 551-559.
4. Scattolin, F. A., Diogo, M. J., & Colombo, R. C. (2007). [Correlation between instruments for measuring health-related quality of life and functional independence in elderly with heart failure]. *Cad Saude Publica*, 23(11), 2705-2715.
5. Mancini MC, M. M. (2007). Métodos e Técnicas de Avaliação nas áreas de desempenho ocupacional. In A. G. CAVALCANTI, Cláudia. (Ed.), *Terapia Ocupacional: Fundamentação e Prática*. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan.
6. Riberto, M., Miyazaki, M. H., Jucá, S. S. H., Sakamoto, H., Pinto, P. P. N., & Battistella, L. R. (2004). [Validation of the Brazilian version of Functional Independence Measure]. *ACTA FISIATR*, 11(2), 72-76.
7. Kato, T., Kato, Z., Kuratsubo, I., Ota, T., Orii, T., Kondo, N., et al. (2007). Evaluation of ADL in patients with Hunter disease using FIM score. *Brain Dev*, 29(5), 298-305, doi:10.1016/j.braindev.2006.08.015.
8. Guarany, N. R., Schwartz, I. V., Guarany, F. C., & Giugliani, R. (2012). Functional capacity evaluation of patients with mucopolysaccharidosis. *J Pediatr Rehabil Med*, 5(1), 37-46, doi:10.3233/PRM-2012-0194.
9. Schwartz, I., Silva, L. R., Leistner, S., Todeschini, L. A., Burin, M. G., Pina-Neto, J. M., et al. (2003). Mucopolysaccharidosis VII: clinical, biochemical and molecular investigation of a Brazilian family. *Clin Genet*, 64(2), 172-175.
10. Azevedo, A. C., Schwartz, I. V., Kalakun, L., Brustolin, S., Burin, M. G., Beheregaray, A. P., et al. (2004). Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clin Genet*, 66(3), 208-213, doi:10.1111/j.1399-0004.2004.00277.x.
11. Pinto, L. L., Schwartz, I. V., Puga, A. C., Vieira, T. A., Munoz, M. V., & Giugliani, R. (2006). Prospective study of 11 Brazilian patients with mucopolysaccharidosis II. *J Pediatr (Rio J)*, 82(4), 273-278, doi:10.2223/JPED.1512.

12. Schwartz, I. V., Ribeiro, M. G., Mota, J. G., Toralles, M. B., Correia, P., Horovitz, D., et al. (2007). A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. *Acta Paediatr Suppl*, 96(455), 63-70, doi:10.1111/j.1651-2227.2007.00212.x.
13. Cardoso-Santos, A., Azevedo, A. C., Fagundes, S., Burin, M. G., Giugliani, R., & Schwartz, I. V. (2008). Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome): assessment of joint mobility and grip and pinch strength. *J Pediatr (Rio J)*, 84(2), 130- 135, doi:doi:10.2223/JPED.1743.
14. Vieira, T., Schwartz, I., Munoz, V., Pinto, L., Steiner, C., Ribeiro, M., et al. (2008). Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? *Am J Med Genet A*, 146A(13), 1741-1747, doi:10.1002/ajmg.a.32320.
15. Coman, D. J., Hayes, I. M., Collins, V., Sahhar, M., Wraith, J. E., & Delatycki, M. B. (2008). Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidoses: opinions of patients and families. *J Pediatr*, 152(5), 723-727, doi:10.1016/j.jpeds.2007.10.015.
16. Victora, C. G., Knauth, D. R., & Hassen, M. N. A. (2000). Técnicas de Pesquisa- Grupo Focal. In *Pesquisa Qualitativa em Saúde* (pp. 65-67). Porto Alegre: Tomo Editorial.
17. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group (1998). *Psychol Med*, 28(3), 551-558.
18. Fleck, M. P. d. A., Borges, Z. N., Bolognesi, G., & Rocha, N. S. d. (2003). [Development of WHOQOL spirituality, religiousness and personal beliefs module]. *Revista de Saúde Pública*, 37, 446-455.
19. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization (1995). *Soc Sci Med*, 41(10), 1403-1409.
20. Juniper, E. F., Guyatt, G. H., Feeny, D. H., Griffith, L. E., & Ferrie, P. J. (1997). Minimum skills required by children to complete health-related quality of life instruments for asthma: comparison of measurement properties. *Eur Respir J*, 10(10), 2285-2294.
21. Landgraf, J. M., & Abetz, L. N. (1996). Measuring health outcomes in pediatric populations: issues in psychometrics and applications. In B. Spilker (Ed.), *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials* (2nd ed., pp. 793-802). Philadelphia: Lippincott-Raven.
22. Sarria, E. E., Rosa, R. C., Fischer, G. B., Hirakata, V. N., Rocha, N. S., & Mattiello, R. (2010). Field-test validation of the brazilian version of the Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire. *J Bras Pneumol*, 36(4), 417-424.

23. Baehner, F., Schmiedeskamp, C., Krummenauer, F., Miebach, E., Bajbouj, M., Whybra, C., et al. (2005). Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inher Metab Dis*, 28(6), 1011-1017, doi:10.1007/s10545-005-0112-z.
24. Nelson, J., Crowhurst, J., Carey, B., & Greed, L. (2003). Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet A*, 123A(3), 310-313, doi:10.1002/ajmg.a.20314.
25. Applegarth, D. A., Toone, J. R., & Lowry, R. B. (2000). Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics*, 105(1), e10.
26. Meikle, P. J., Hopwood, J. J., Clague, A. E., & Carey, W. F. (1999). Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*, 281(3), 249-254.
27. Poorthuis, B. J., Wevers, R. A., Kleijer, W. J., Groener, J. E., de Jong, J. G., van Weely, S., et al. (1999). The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*, 105(1-2), 151-156.
28. Nelson, J. (1997). Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet*, 101(3), 355-358.

Table 1 – Demographic profile of focus groups (n=41).

	Healthcare providers	Caregivers and relatives of MPS patients	Adults with MPS	Adolescents with MPS <sup>a</sup>	Children with MPS
Number of participants	14	10	6	3	8
State of origin	10 RS <sup>b</sup> , 4 RJ <sup>c</sup>	6 RS, 4 RJ	3 RS, 3 RJ	2 RS, 1 RJ	6 RS, 2 RJ
MPS type		MPSI=1, MPSII=5, MPSIII=2, MPSIVA=1, MPSVI=1	MPSI=2, MPSII=3, MPSVI=1	MPSIV=2, MPSVI=1	MPSII=2, MPSIVA=2, MPSVI=4
Mean age	41	42.2	24	16	11
Range	(24–58)	(21–62)	(18–33)	(15–17)	(9–13)
Sex (%)					
Male	02 (14.3)	03 (30)	03 (50)	02 (66.6)	06 (75)
Female	12 (85.7)	07 (70)	03 (50)	01 (33.3)	02 (25)
Employed (%)					
Yes	12 (100)	07 (70)	02 (33.3)	03 (100)	08 (100)*
Duration of FG <sup>d</sup>	3h20 min	2h40 min	2h15 min	1h10 min	1h15 min

<sup>a</sup>MPS = mucopolysaccharidosis. <sup>b</sup>RS = Rio Grande do Sul. <sup>c</sup>RJ = Rio de Janeiro. <sup>d</sup>FG = focus group. \*studying

Table 2 – Questions suggested by the adolescent, adult, caregiver, and healthcare provider focus groups.

Focus group	Suggested question	Facet
Healthcare providers	Do you sleep well?	Sleep
Caregivers	How do you feel about your sleep?	
Healthcare providers	Do you get along well with your family?	Family
	Does your family provide support when you need it?	
	How is your family important in your life?	
Healthcare providers	Do you get along well with your classmates?	School
Caregivers	Do you have enough freedom to do what you like?	Autonomy
Caregivers	Are you satisfied with your life?	Satisfaction with Life
Caregivers	Is having Social Security benefits important to you?	Social Security
Healthcare providers	Would you need health insurance to supplement your treatment?	
Adults	Do you think your health condition gets in the way of your work?	Work
Healthcare providers	Do you think your rights are respected?	Rights
	Do you feel well-informed about your rights?	
Caregivers	Did you receive guidance about your condition?	Knowledge of disease
	How important is it to you to have knowledge of your condition?	
Healthcare providers	Do you have any doubts about your condition?	
	What is the extent of your knowledge (or understanding) about the hereditary nature of your condition?	
Healthcare providers	Are you satisfied with your care environment?	Treatment
Healthcare providers	Are you satisfied with your sex life?	Sex/love life
Healthcare providers	Are you satisfied with your love life?	

Table 3 – Questions suggested by the children’s focus group.

Facet	Questions suggested
Energy	Do you feel cheerful? Do you feel motivated to do things?
Sleep	Do you wake up feeling tired or refreshed?
Family	Do you love your family? Are you well treated by your family?
Leisure	Are you satisfied with your ability to play?
Appearance	Do you feel like the others?
Social relationships	Do you feel that people ignore you?
Autonomy	Do your parents do things for you (offer lots of help)?
Finance	Are you satisfied with your savings? Insert \$\$

Table 4 – Facets receiving unanimous support across all focus groups.

Facet	Question
School	Are you satisfied with your school life?
	Do you get along well with your teacher?
Happiness	Do you feel cheerful?
Life prospects	Do you make plans for the future?
Religiosity	Do you believe faith can help you face your problems?
Pain	Do you experience pain?
Continuity of treatment	Are you concerned about the continuity of the care you receive?
Trust in treatment	Do you trust the treatment you receive?
Family	Can you go along with your family on activities (trips, birthdays, gatherings)?
Relationship with healthcare providers	Do you get along with the professionals who take care of your health?
Acceptance	Do you accept the difficulties in your life well?
Meaning of life	Do you think your life has meaning?