Ana Beatriz Rabelo Bozzini

**Qualidade de vida relacionada à saúde de crianças e
adolescentes portadores de hepatite autoimune**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção de
título de Mestre em Ciências

Programa de Pediatria

Orientadora: Prof^a Dra. Gilda Porta

**São Paulo
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Bozzini, Ana Beatriz Rabelo

Qualidade de vida relacionada à saúde de crianças e adolescentes portadores de
hepatite autoimune / Ana Beatriz Rabelo Bozzini. -- São Paulo, 2017.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.

Orientador: Gilda Porta.

Descritores: 1.Qualidade de vida 2.Hepatite autoimune 3.Criança 4.Adolescente
5.Doença crônica

USP/FM/DBD-351/17

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Nilo e Marta, obrigada pelo amor, dedicação, carinho, investimento e por fazerem parte de mim e do que eu sou. Amo vocês.

Aos meus irmãos Nanda e Marcello, agradeço por estarem sempre tão presentes em minha vida. Estamos juntos nesta jornada.

Ao Rudi, meu parceiro que tanto me apoia e incentiva em todas as minhas escolhas. Minha admiração e meu amor por você.

Aos pacientes e seus pais que passam pelo Sistema Único de Saúde: que possamos melhorar ao menos um pouco a qualidade de vida de vocês. E que o sonho do fim da desigualdade em saúde se realize um dia, quem sabe, no Brasil.

À minha orientadora Prof^a Dra. Gilda Porta, exemplo de pessoa humana e ética, com sabedoria acima da média e com amor pelo que estuda e pelo que faz. Por claramente torcer pelo meu crescimento profissional; pela sua carinhosa orientação e respeito, meu muito obrigada.

“Sem uma pessoa a quem possa amar e odiar, a criança não pode chegar a saber amar e odiar a mesma pessoa nem pode descobrir seu sentimento de culpa nem seu desejo de se restaurar e recuperar”.

Donald Woods Winnicott

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Clóvis Artur Almeida da Silva, por tão bem me receber no Departamento de Pediatria e pelo apoio, ensinamento e estímulo na pesquisa clínica. Muito obrigada!

Ao Prof. Dr. James W Varni, pela criação do Instrumento PedsQL 4.0 *generic version* que permitiu com que esta pesquisa fosse possível.

À Dra. Denise Klatchoian por tão gentilmente me conceder o PedsQL 4.0 validado para língua e cultura brasileiras, possibilitando a realização do nosso trabalho.

Ao Prof. Dr. Claudio Len, pela concessão do instrumento validado para o português, muito obrigada.

À Dra. Luciana Neder, pela generosidade em conceder o grupo controle.

À equipe da Hepatologia Infantil obrigada por proporcionarem um ambiente tão agradável durante a coleta de dados.

À Banca de Qualificação, Dra. Lucia Maria Arruda, Dra. Irene Kazue Miura e Prof. Dr. Clovis A Silva: muito obrigada pelos comentários construtivos.

Ao Dr. Ulysses Doria, pelo auxílio com a estatística deste estudo.

À equipe da secretaria da pós-graduação do Departamento de Pediatria, muito obrigada pelo apoio.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Dissertação: Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Figura e de Tabelas

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Hepatite autoimune: definições, diagnóstico e tratamento.....	5
1.2 Instrumentos de medida de Qualidade de vida relacionada à saúde..	8
1.3 Justificativa.....	12
2. OBJETIVOS.....	13
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	14
3.1 Casuística.....	14
3.2 Variáveis.....	15
3.3 Análise estatística.....	17
4. RESULTADOS.....	18
5. DISCUSSÃO.....	27
6. CONCLUSÕES.....	36
7. ANEXOS.....	37
8. REFERÊNCIAS.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAMFR	Anticorpo antimicrosomal fígado rim
ACH1	Anticorpo anticitosol
AML	Anticorpo anti músculo liso
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
AUQUEI	Autoquestionnaire Qualité de Vie Enfant Imagé
CEP	Colangite esclerosante primária
CHQ-PF50	Child Health Questionnaire Parent Form 50
DM-1	Diabetes Mellitus tipo 1
FAN	Anticorpo antinuclear
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Gama GT	Gamaglutamiltransferase
HAI	Hepatite autoimune
HRQL	Health Related Quality of Life
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
INR	Razão normalizada internacional
LES	Lupus eritematoso sistêmico
PedsQL 4.0	Pediatric Quality of Life Inventory, generic version 4.0
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido

LISTA DE FIGURA E TABELAS

Figura 1.	Mediana da idade do grupo de estudo <i>versus</i> mediana da idade do grupo controle.....	19
Tabela 1.	Dados demográficos, tipo de hepatite autoimune, comorbidade autoimune, medicações em uso no momento do estudo.....	18
Tabela 2.	Dados laboratoriais: médias de exames laboratoriais da amostra de pacientes com hepatite autoimune.....	20
Tabela 3.	Escores do <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> 4.0 (PedsQL 4.0) de acordo com relatos de pacientes com Hepatite Autoimune (HAI), controles saudáveis e seus pais.....	21
Tabela 4.	Escores de <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> 4.0 (PedsQL 4.0) de crianças, adolescentes com hepatite autoimune (HAI) e seus pais de acordo com a presença de dor abdominal no último mês.....	22
Tabela 5.	Escores do <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> 4.0 (PedsQL 4.0) de crianças e adolescentes com hepatite autoimune e seus pais de acordo com o estado de remissão da doença.....	22
Tabela 6.	Escores do <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> 4.0 (PedsQL 4.0) de crianças e adolescentes e seus pais de acordo com a presença de outra doença autoimune.....	23
Tabela 7.	Escores do <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> 4.0 (PedsQL 4.0) de crianças e adolescentes com hepatite autoimune (HAI) e seus pais de acordo com a gravidade da doença.....	24
Tabela 8.	Escores do <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> 4.0 (PedsQL 4.0) de crianças e adolescentes de acordo com a mediana da dose de prednisona em uso: Grupo A (<0,16 mg/kg/dia) <i>versus</i> Grupo B (≥ 0,16 mg/kg/dia).....	24
Tabela 9.	Escores do <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> 4.0 (PedsQL 4.0) de crianças e adolescentes comparados com escores dos seus pais.....	25
Tabela 10.	Médias de respostas do bloco físico para cada questão (Q), de pacientes com hepatite autoimune e seus pais.....	25
Tabela 11.	Médias de respostas do bloco emocional para cada questão (Q), de pacientes com hepatite autoimune e seus pais.....	25
Tabela 12.	Médias de respostas do bloco escolar para cada questão (Q), de pacientes com hepatite autoimune e seus pais	26

RESUMO

Bozzini ABR. *Qualidade de vida relacionada à saúde de crianças e adolescentes portadores de hepatite autoimune* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Objetivo: Avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de crianças e adolescentes com hepatite autoimune (HAI). **Métodos:** Estudo transversal avaliou 80 pacientes com HAI e 45 controles saudáveis utilizando o instrumento *Pediatric Quality of Life Inventory 4.0* (PedsQL 4.0). Os dados demográficos, a presença de comorbidade autoimune, dose de corticóide, remissão e gravidade da doença e dor abdominal também foram avaliados. **Resultados:** A idade atual média foi similar em pacientes HAI e controles saudáveis [13 (5-18) vs. 14 (3-18) anos, $p = 0,804$]. De acordo com os relatos das crianças, os escores físico, emocional e escolar foram significativamente menores nos pacientes com HAI comparado ao grupo controle ($p < 0,05$). Os escores físico e total foram significativamente menores de acordo com relato dos pais de pacientes com HAI comparado aos controles ($p < 0,05$). Uma análise mais aprofundada em pacientes com HAI e presença de dor abdominal no último mês, revelou significativo prejuízo dos domínios físico, social e total ($p < 0,05$). Não foram observadas diferenças quanto à presença de comorbidade autoimune, remissão da doença e gravidade da doença ($p > 0,05$). Pacientes em uso de doses $< 0,16$ mg / kg / dia de prednisona quando comparados aos em uso de dose $\geq 0,16$ mg / kg / dia no momento da entrevista, mostraram prejuízo significativo no domínio físico [87,5 (50-100) vs. 75 (15,63-100) vs. 87 (50-100), $p = 0,006$]. **Conclusões:** Observou-se redução de capacidades física, emocional e escolar em pacientes pediátricos com hepatite autoimune. Dor abdominal e dose de prednisona em uso influenciaram negativamente na QVRS de crianças e adolescentes com HAI.

Descritores: Qualidade de vida, Hepatite autoimune, Criança, Adolescente, Doença crônica.

ABSTRACT

Bozzini ABR. *Health-related quality of life in children and adolescents with autoimmune hepatitis* [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Objective: To evaluate health related quality of life (HRQL) in children and adolescents with autoimmune hepatitis (AIH). **Methods:** A cross-sectional study assessed 80 patients with AIH and 45 healthy controls using Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 (PedsQL 4.0) instrument. Demographic data, presence of autoimmune comorbidity, prednisone dose, disease remission, disease severity and abdominal pain were also evaluated. **Results:** According to the child-self report, physical, emotional, school and total scores were significantly lower in AIH patients compared to controls ($p < 0.05$). Only the physical and total scores were significantly lower in parent's report in AIH patients *versus* controls ($p < 0.05$). Further analysis in AIH patients with abdominal pain in the last month revealed significant decreased medians of physical, social and total scores ($p < 0.05$). No differences were observed regarding the presence of concomitant other autoimmune disease, disease remission and disease severity ($p > 0.05$). AIH patients using prednisone dose below the median (< 0.16 mg/kg/day) had significantly reduced physical score [87.5(50-100) vs. 75(15.63-100) vs. 87 (50-100), $p = 0.006$]. **Conclusions:** Reduced scores in physical capacity, emotional and school domains were observed in pediatric AIH patients. Abdominal pain and corticosteroid dose influenced negatively the HRQL in children and adolescents with AIH.

Descriptors: Quality of life, Autoimmune hepatitis, Children, Adolescent, Chronic disease.

1. INTRODUÇÃO

O crescente desenvolvimento científico e tecnológico vem possibilitando o diagnóstico precoce e a terapêutica avançada de doenças, e, assim, permitindo o controle de sua evolução e cura. Apesar dos avanços, algumas doenças, especialmente as crônicas, causam alterações físicas, emocionais e sociais que exigem constantes cuidados e adaptações por parte dos pacientes, das famílias e das equipes que realizam o cuidado em saúde¹.

No Brasil, a relevância de se ampliar a discussão acerca das condições crônicas de saúde se relaciona com a necessidade de encarar a transição epidemiológica da população brasileira, oriunda – dentre outros fatores – do aporte destes melhores recursos para diagnóstico e tratamento, de melhoras nos indicadores sociais e de saúde, que modificaram a sobrevida, acarretando em variadas comorbidades na população infanto-juvenil².

Quando nos referimos à infância, o esperado é que a criança viva situações saudáveis para crescer e se desenvolver dentro dos limites da normalidade. No entanto, quando nos deparamos com a criança portadora de doença crônica, mudanças em seu comportamento podem ocorrer e a experiência do “desconhecido”, que é a doença, pode lhe trazer sentimentos de culpa, medo, angústia e tristeza impactando na sua qualidade de vida e no seu desenvolvimento³.

Já a adolescência, apesar de não ser a fase mais crucial do desenvolvimento de potencial cognitivo e emocional futuros, é um período de extrema importância no desenvolvimento humano. Trata-se de momento de

vulnerabilidades carregado de transformações biopsicossociais e, portanto, a atenção integral à saúde do adolescente requer alguns cuidados especiais envolvendo peculiaridades não presentes em uma consulta pediátrica geral. Atender a um adolescente normal já pode ser um desafio para o profissional de saúde, sendo então um jovem com doença crônica, um desafio ainda maior⁴.

A visão global e completa de sua vida que o adolescente a ser cuidado requer, envolve aspectos que participam não só do âmbito da saúde física e mental, mas também da chamada qualidade de vida.

Definida pela Organização Mundial de Saúde como a “percepção do indivíduo de sua inserção na vida do contexto da cultura e sistemas de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”, a qualidade de vida tem sido muito discutida e estudada na sociedade contemporânea por diversas ciências, dentre elas, a ciência médica⁵.

É uma noção eminentemente humana, que tem sido aproximada ao grau de satisfação encontrado na vida familiar, amorosa, social e ambiental e à própria estética existencial⁶. Pressupõe a capacidade de efetuar uma síntese cultural de todos os elementos que determinada sociedade considera seu padrão de conforto e bem-estar sendo, portanto, variável de acordo com a época, tipo de sociedade e cultura existente. Há um crescente reconhecimento de que a qualidade de vida refere-se a algo muito mais amplo do que à saúde e ao bem estar⁷.

A Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) surge, então, como um conceito mais relacionado especificamente às enfermidades ou intervenções em saúde. Guiteras e Bayes⁸ a definem como a “valoração subjetiva que o paciente faz de diferentes aspectos de sua vida, em relação ao seu estado de

saúde”. Cleary et al.⁹ como “os vários aspectos da vida de uma pessoa que são afetados por mudanças no seu estado de saúde, e que são significativos para a sua qualidade de vida” e Patrick e Erickson^{10,11} como “o valor atribuído à duração da vida, modificado pelos prejuízos, estados funcionais e oportunidades sociais que são influenciados por doença, dano, tratamento ou políticas de saúde”.

A literatura nos mostra que a QVRS é menor em adolescentes e crianças que necessitam de cuidados especiais de saúde modificando-se de acordo com a intensidade da doença, idade do paciente e aspectos mais afetados, que variam desde condições físicas até emocionais^{12,13}. Portanto, a própria doença crônica e também seu tratamento podem afetar aspectos estéticos, emocionais e orgânicos do paciente, podendo, assim, atingir direta ou indiretamente a sua vida escolar, o trabalho, relacionamentos afetivos e familiares, prejudicando a qualidade de vida¹³.

Neste sentido, a promoção de melhor qualidade de vida dos pacientes portadores de doença crônica pode auxiliar na escolha do tratamento, e na individualização e humanização do atendimento médico. No entanto, estima-se que nos Estados Unidos por exemplo, menos de 25% dos pediatras clínicos utilizem medidas de qualidade de vida de seus pacientes nas consultas. O motivo principal é a falta de percepção por parte dos médicos da relação existente entre qualidade de vida e condições de saúde¹³.

Sabe-se também que a doença crônica e a necessidade de acompanhamento médico regular afetam a qualidade de vida em qualquer idade, e, crianças em idades menores, apesar de nem sempre serem capazes de se expressarem *verbalmente*, podem expressar de outras maneiras suas disfuncionalidades e sofrimentos que devem ser avaliados pelo profissional de

saúde. Esta capacidade de demonstrá-los na consulta não deveria ser subestimada¹⁴.

A infância, período importante na constituição do sujeito, quando acompanhada de doença, pode associar-se a traumas que comprometem o desenvolvimento natural¹⁵. A adolescência já é por definição um período de crise e os distúrbios do equilíbrio mental próprios da adolescência não configuram exatamente uma patologia, mas representam a própria condição de normalidade, uma vez que a sustentação de um equilíbrio constante durante o processo de adolescência, é, em si, anormal. Cabe concluir então que a adolescência é “normalmente patológica”¹⁶. Mas trata-se de um momento fundamental para o desenvolvimento da autoestima e autoconfiança.

Além das mudanças físicas e dos ajustes hormonais e fisiológicos, o desenvolvimento intelectual, a construção de uma identidade adulta, a mudança na relação de dependência com a família e a contestação de seus valores, o desempenho de novos papéis sociais e o desenvolvimento da sexualidade fazem parte desta crise do adolescente e a sobreposição da doença e do próprio tratamento, a exacerbam ou, ainda, não permitem que o adolescente viva sua crise de maneira natural⁴. Desta forma, a importância da qualidade de vida e da atenção dada aos aspectos emocionais e psicológicos da criança e do adolescente portador de doença crônica é premissa para um acompanhamento integral destes doentes.

Neste sentido, instrumentos de mensuração da QVRS para crianças, adolescentes e seus pais têm sido desenvolvidos. Os instrumentos genéricos são multidimensionais e seu principal objetivo é avaliar o impacto da doença, como capacidade funcional, dor, saúde geral, vitalidade, aspectos sociais,

emocionais e saúde mental. São escalas bem concebidas para avaliar a eficácia das políticas e programas de saúde, ou para comparar duas doenças distintas. Já os específicos, focam nos sintomas, incapacidades e limitações associadas a uma determinada doença e diversos instrumentos específicos para determinadas doenças crônicas pediátricas foram desenvolvidos e validados¹⁷.

Há um crescente interesse em se adaptar e criar instrumentos de medida de QVRS para crianças e adolescentes devido ao aumento da prevalência das doenças crônicas nesta faixa etária. A maioria desses instrumentos são quantitativos e muitos deles específicos para determinadas doenças e o grande desafio é incorporar as medidas de QVRS na prática clínica¹⁷.

Porém, não existe ainda na literatura um questionário específico para a hepatite autoimune (HAI) direcionado para crianças e adolescentes com a doença e ainda muito pouco se sabe sobre a QVRS destes pacientes.

Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar em que medida a hepatite autoimune afeta a qualidade de vida de crianças e adolescentes portadores da doença.

1.1 Hepatite autoimune: definições, diagnóstico e tratamento

A hepatite autoimune é uma doença inflamatória crônica e progressiva do fígado, imunomediada, caracterizada por níveis elevados de transaminases séricas e de Imunoglobulina G (IgG), autoanticorpos detectáveis e hepatite histológica de interface na ausência de uma etiologia conhecida¹⁸.

Trata-se de condição rara na infância com incidência relatada de 0,4 a 3 / 100.000, podendo ocorrer em conjunto com outras doenças autoimunes como

diabetes mellitus tipo I, tireoidite autoimune^{19,20}. A síndrome de sobreposição (mista) colangite esclerosante / HAI tem prevalência de 1,5/100.000 crianças e adolescentes²¹.

A apresentação clínica da HAI é altamente variável em crianças e adolescentes, podendo ser desde uma hepatite aguda a um quadro de início insidioso com fadiga progressiva, icterícia intermitente, anorexia e perda de peso²².

A doença pode parecer inicialmente uma hepatite aguda e em 30% dos casos há sintomas como icterícia, colúria, acolia fecal, prurido. A hepatite fulminante também pode ser uma manifestação da hepatite autoimune severa²². Aproximadamente 15% a 20% dos casos podem ser assintomáticos e a suspeita se inicia pela alteração de provas hepáticas em exames de rotina, ou pela investigação ativa no caso de outras doenças autoimunes como diabetes tipo I, tireoidite autoimune que não raramente podem estar associadas²².

O objetivo principal do tratamento imunossupressor é melhorar as manifestações clínicas e achados laboratoriais, bem como a sobrevida destes doentes^{20,23}. O pilar do tratamento é o uso de prednisona, que pode resultar em efeitos colaterais como aumento de pilificação, ganho de peso, alterações de crescimento, podendo afetar a autoimagem e influenciar negativamente nos aspectos emocionais do paciente, comprometendo a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de crianças e, em especial, adolescentes com a doença^{23,24}.

A HAI é classificada em dois tipos baseados no perfil de anticorpos. Hepatite autoimune tipo I é definida pela presença de AML (anticorpo anti músculo liso) e/ou FAN (fator anti nuclear), enquanto que a do tipo 2 é

caracterizada por AAMFR (anticorpo antimicrosomal fígado rim) e/ou anti-ACH1 (anticorpo anticitosol) positivos. Os critérios diagnósticos e as opções de tratamento não diferem entre os dois grupos, mas os portadores de HAI tipo 2 geralmente são mais jovens, apresentam níveis mais baixos de gamaglobulina e maior deficiência de Imunoglobulina A (IgA)²⁴.

O diagnóstico é realizado pela elevação de aminotransferases (AST e ALT), aumento de gamaglobulina / IgG, reatividade positiva para os anticorpos AML, FAN, AAMFR ou ACH1 e achados histológicos típicos (hepatite de interface e presença de rosetas à histologia) sempre após a exclusão de outras doenças hepáticas como hepatites virais, tóxicas e doença de Wilson²⁴.

O sistema de escore diagnóstico do Grupo Internacional de Hepatite Autoimune foi criado em 1999, sendo extenso²⁵, e, em 2008, Hennes et al.²⁶ sugeriram um sistema mais simplificado, utilizando somente quatro variáveis independentes: histologia, presença de autoanticorpos, níveis de IgG, exclusão de hepatite viral, sendo o diagnóstico *provável* quando a soma de pontos for 6 e *definitivo* quando maior ou igual a 7 pontos, com 81% de sensibilidade e 99% de especificidade²⁶.

O tratamento é preferencialmente composto por terapia dupla com corticoesteróides e azatioprina. A terapia inicial combinada consiste em prednisona (dose inicial de 1 mg/Kg/dia), com redução gradual se possível após 21 dias de tratamento até atingir dose de manutenção de 5-10 mg/dia, associada à azatioprina (1-2 mg/Kg/dia). A azatioprina pode ser aumentada em alguns pacientes. A monoterapia com corticóide é raramente utilizada devido aos efeitos colaterais desse medicamento, queixa não tão rara dos adolescentes principalmente do sexo feminino²⁷. Estudos clínicos com budesonida foram

realizados para avaliar sua eficácia a fim de reduzir efeitos colaterais do corticóide, mas sua utilização é ainda controversa²⁸.

A atividade da doença e manuseio das doses terapêuticas é realizada através de exames laboratoriais. A resposta ao tratamento na população pediátrica ocorre em mais de 80% dos casos, havendo remissão clínica e laboratorial²⁷. Considera-se em remissão completa o paciente que atinge normalidade de Imunoglobulina G ou gama globulina bem como níveis normais de aminotransferases²⁹.

1.2 Instrumentos de medida de Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

As produções científicas nacionais que abordam a temática da qualidade de vida relacionada à saúde da criança e do adolescente revelam uma predominância da abordagem quantitativa (70%) do tema e um alto índice de aplicações de instrumentos de avaliações de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)¹⁷.

Inicialmente, a avaliação da qualidade de vida em crianças era realizada pela percepção dos pais considerando que as crianças seriam incapazes de realizar tal tarefa. Hoje, observa-se um movimento de valorização da perspectiva da criança e do adolescente como relator de sua experiência de vida, com clareza de que este grupo da população tem total capacidade de avaliar e compreender questões da sua vida³⁰. Portanto, há crescente necessidade de criação e utilização de instrumentos de avaliação de qualidade de vida que valorizem a perspectiva de crianças e adolescentes e que sejam adequados à sua fase do desenvolvimento¹⁷.

Dentre os instrumentos criados para avaliar a qualidade de vida em crianças que foram validados para o português e para a cultura brasileira, destacam-se o *Autoquestionnaire Qualité de vie Enfant Imagé* (AUQEI), o *Child Health Questionnaire- Parent form 50* (CHQ-PF50), o *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) *version 4.0* e o *Kidscreen-52*. Ressalta-se que alguns instrumentos não contemplam todas as idades ou não possuem domínios considerados relevantes para o contexto atual, como por exemplo, *bullying* nas escolas¹².

O AUQEI é traduzido e validado para crianças de 4 a 12 anos e não aborda adolescentes maiores de 12 anos. É um instrumento que valoriza a capacidade de expressão subjetiva individual. O CHQ-PF50 envolve a faixa etária dos 5 aos 18 anos, no entanto é respondido apenas pelos pais ou responsáveis, indo contra a tendência de valorização e reconhecimento da capacidade de expressão própria das crianças e adolescentes. O Kidscreen-52 foi desenvolvido na Europa e é mais completo, contendo 52 questões distribuídas nas dimensões: saúde e atividade física, sentimentos, estado emocional, autopercepção, autonomia e tempo livre, ambiente familiar, apoio financeiro, apoio social, ambiente escolar e *bullying*. No entanto, este questionário requer em média 30 minutos para cada aplicação, o que pode desestimular a participação dos pacientes no estudo. Já o PedsQL, questionário escolhido para este estudo, é de rápida e fácil aplicação, pode ser auto aplicável ou aplicado por entrevistador e engloba aspectos físicos, emocionais, sociais e escolares. Outra vantagem deste instrumento é a facilidade no cálculo dos escores e resultados³¹.

As escalas de medida de qualidade de vida podem ser divididas em

genéricas e específicas. As genéricas são multidimensionais e foram desenvolvidas com o objetivo de avaliar o impacto causado por uma doença, avaliando quesitos como capacidade funcional, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais e emocionais e saúde mental. São escalas bem indicadas para avaliar a eficácia de políticas e programas de saúde, ou para comparar duas enfermidades distintas¹⁷. Já as específicas, se concentram nos sintomas, incapacidades e limitações relacionadas a determinada doença. Elas têm a vantagem de analisar mais detalhadamente as alterações na qualidade de vida em certas patologias. Avaliam de forma profunda e específica a dor, capacidade funcional e status emocional. Existem alguns instrumentos já validados no Brasil específicos para doença renal crônica, transplantados hepáticos, acromegalia, diabetes mellitus, asma. Nenhum instrumento na literatura foi desenvolvido especificamente para hepatite autoimune¹⁷.

A literatura sobre a qualidade de vida dos portadores de hepatite autoimune é, portanto, em particular escassa. O único estudo existente realizado em população adulta alemã foi publicado recentemente e comparou pacientes portadores de HAI com grupo controle e com portadores de artrite reumatóide, revelando pior QVRS no domínio mental nos pacientes com HAI.

Este mesmo estudo revelou pioneirismo no reconhecimento da presença de sintomas de depressão e ansiedade nos pacientes avaliados, cinco vezes maior do que na população geral, e que não se relacionam com a presença de cirrose, comorbidades, nível populacional ou marcadores de atividade da doença. No entanto, o estudo foi dirigido à população adulta, e não se concentrou sobre crianças e adolescentes com HAI³².

Revisão bibliográfica recente mostrou que mais de 50% da população

adulta com doença autoimune têm sua qualidade de vida prejudicada e exibem sintomas de depressão. A hipótese é de que o sistema imune não só leve à inflamação nos órgãos afetados, mas também provoque anormalidades de comportamento, incluindo fadiga, depressão e ansiedade. A ativação do sistema imunológico interfere na expressão de genes que atuam no comportamento depressivo³³.

Em relação ao estudo da QVRS na população pediátrica com HAI, existe apenas um trabalho publicado. Este estudo, norte americano, mostrou que crianças e adolescentes com doenças autoimunes do fígado têm sua qualidade de vida afetada mesmo que na fase inicial da doença. Porém, por se tratar de uma amostra pequena (apenas 22 pacientes com HAI), e com inclusão de transplantados, os autores concluíram que achados precisam ser validados em maior escala e que há necessidade de estudos multicêntricos para auxiliar profissionais a entenderem melhor seus pacientes portadores de HAI³⁴.

Mais especificamente sobre a população na América do Sul não existem na literatura artigos que avaliem a qualidade de vida de crianças e adolescentes portadores de hepatite autoimune.

Portanto, os objetivos deste estudo foram avaliar a QVRS em pacientes com HAI comparada a de um grupo controle saudável, através do instrumento de medida genérico PedsQL4.0 aplicado para crianças, adolescentes e seus responsáveis legais, bem como avaliar possível impacto da presença de comorbidade autoimune, dose de corticóide usada no tratamento, dor abdominal, gravidade e remissão da doença na QVRS dos portadores de HAI.

Escolhemos o instrumento de medida *Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0*, versão genérica (PedsQL 4.0) para este estudo, devido às suas

facilidades de aplicação (rápida e fácil), de cálculo dos escores e também devido à sua abordagem global, incluindo aspectos físicos, emocionais, sociais e escolares. Também porque pudemos avaliar a percepção dos pais sobre a QVRS de seus filhos. O PedsQL 4.0 foi validado em diversos países, inclusive no Brasil, para língua e cultura locais³⁵.

Este questionário (em anexo A) é dividido por faixa etária de 5 a 7 anos, 8 a 12 anos e 13 a 18 anos, sendo composto de frases em escala de Likert de 0 (nunca é problema) a 4 (quase sempre é um problema) que dizem respeito a eventos que possam ser considerados um problema no último mês de acordo com o relato do paciente, envolvendo sintomas físicos, questões emocionais e de convívio social e escolar. O questionário dos pais, refere-se à percepção deles em relação aos seus filhos, e contém as mesmas perguntas³⁵.

1.3 Justificativa

Pretendeu-se contribuir para uma literatura ainda escassa através da avaliação da QVRS de pacientes pediátricos com diagnóstico de HAI, podendo auxiliar para futuro desenvolvimento e criação de instrumento de medida específico para os portadores desta doença, e para melhores escolhas na abordagem terapêutica.

Além disso, pretendeu-se avaliar o impacto da gravidade e estado de remissão da doença, da presença de comorbidade autoimune, da dose de corticóide usada no momento da entrevista e da presença de dor abdominal na QVRS dos pacientes com HAI.

2. OBJETIVOS

O objetivo geral do estudo foi:

- Avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde de crianças e adolescentes portadores de hepatite autoimune comparada a de grupo controle.

O objetivo específico foi:

- Avaliar o impacto da gravidade da doença, presença de outra autoimunidade, remissão da doença, presença de dor abdominal e dose de corticóide em uso sobre as medidas de QVRS de crianças e adolescentes portadores de HAI.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal. Foram aplicados questionários (instrumento de medida de qualidade de vida PedsQL 4.0 versão genérica validado para língua e cultura brasileiras - (Anexo A), dos quais obtivemos autorização para uso por se tratar de pesquisa não patrocinada, nos adolescentes e crianças portadores de hepatite autoimune, em seguimento no Ambulatório de Hepatologia Infantil do Instituto da Criança - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- FMUSP e do Hospital Municipal Infantil Menino Jesus, após aprovação pelos comitês de ética (Anexo B) e assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo C).

Os questionários foram aplicados pelo mesmo pesquisador, e os pais ou responsáveis também foram participantes da pesquisa. Os pacientes responderam ao questionário apenas após a assinatura de Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), tanto por eles como por seus responsáveis (também participantes do estudo).

3.1 Casuística

Amostra

A amostra foi determinada por conveniência. Os critérios de inclusão foram: (i) idade entre 5 e 18 anos (ii) diagnóstico confirmado de hepatite autoimune. Os critérios de exclusão foram: (i) pacientes submetidos a transplante hepático (ii) aqueles que se recusaram a participar do estudo (iii)

aqueles com quadro atual de hepatite fulminante (iv) pacientes virgens de tratamento. Dois terços da amostra foi coletada no Ambulatório de Hepatologia Infantil do Instituto Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP e um terço no Ambulatório de Hepatologia Infantil do Hospital Infantil Municipal Menino Jesus, São Paulo, Brasil, durante o ano de 2016. N total=80 pacientes.

Grupo controle

Composto por 45 crianças e adolescentes saudáveis de escola local em Cuiabá - Brasil.

3.2 Variáveis

Dados demográficos: Idade, sexo e tempo de diagnóstico.

Dados laboratoriais: exames laboratoriais também foram coletados para descrição mais detalhada da amostra (aminotransferases, bilirrubinas, coagulograma, proteínas totais e frações).

Dados clínicos

- **Diagnóstico de Hepatite autoimune:** realizado de acordo com os critérios simplificados do Grupo Internacional de Hepatite Autoimune²⁶. A doença foi classificada em HAI tipo 1 (presença de anticorpo antinuclear FAN e/ou anticorpo anti músculo liso AML) e HAI tipo 2 (presença de anticorpo amicrosomal fígado rim AAMFR e/ou anticorpo anticitosol ACH1)²³. A síndrome mista também chamada de colangite autoimune foi definida como HAI associada

à colangite esclerosante primária (CEP), baseado em critérios clínicos e laboratoriais, com a presença de anticorpos anti-músculo liso e/ou fator anti-núcleo, e achados histológicos ou colangiográficos de colangite esclerosante³⁶.

- **Remissão:** Considerou-se doença em remissão no momento da entrevista a presença de níveis normais de aminotransferases e IgG ou gama globulina. Remissão incompleta foi caracterizada como níveis acima duas vezes o limite superior normal de aminotransferases e aumento de IgG ou gamaglobulina²⁹.

- **Comorbidades autoimunes:** A presença de qualquer outra autoimunidade foi considerada variável importante que poderia influenciar negativamente a QVRS. As comorbidades autoimunes foram: Diabetes mellitus tipo I e Lupus Eritematoso Sistêmico Juvenil.

- **Gravidade da doença:** Considerou-se doença grave a presença de histórico de hipertensão portal, sangramento do trato gastrointestinal, ascite ou peritonite bacteriana espontânea³⁷.

- **Dor abdominal:** Chamou a atenção o fato de 25% da amostra ter se queixado de dor abdominal no último mês. Assim, a presença de dor abdominal foi considerada variável importante que poderia influenciar negativamente na QVRS.

- **Dose de corticóide:** A mediana da dose de corticóide diária em uso pelos pacientes no momento do estudo foi 0,16mg/Kg/dia e procurou-se identificar a influência da dose acima da mediana na QVRS.

- **QVRS:** A QVRS foi acessada por instrumento genérico *Pediatric Quality of Life Inventory 4.0* (PedsQL 4.0) validado para o português brasileiro.³⁵ Utilizou-se no presente estudo o PedsQL 4.0 relato da criança e do adolescente e o

PedsQL4.0 relato dos pais de crianças e de adolescentes. O PedsQL 4.0 inclui questões relacionadas a quatro domínios: físico, social, emocional, escolar. Os 23 itens foram transformados em escores obtidos através da conversão das respostas de 0 a 4 em escala de pontos sendo³¹:

Pacientes de 8-12 e 15-18 anos

- 0=100 (nunca é problema)
- 1=75 (quase nunca é problema)
- 2=50 (algumas vezes é problema)
- 3=25 (frequentemente é problema)
- 4=0 (quase sempre é problema)

Pacientes de 5-7 anos

- 0=100 (nunca é problema)
- 2=50 (algumas vezes é problema)
- 4=0 (quase sempre é problema)

O escore de QVRS foi obtido através do cálculo das médias para os seguintes domínios: físico, emocional, escolar, social e total.

3.3 Análise estatística

A análise estatística foi realizada através do programa SPSS. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi usado para comparar as variáveis contínuas (escores) e apresentados como medianas. As diferenças de frequências para as variáveis categóricas foram acessadas pelo teste exato de Fisher. Valores de p foram fixados em 5% ($p < 0.05$) em todos os testes estatísticos.

4. RESULTADOS

A Tabela 1 inclui dados demográficos, tipo de HAI, comorbidades autoimunes e medicamentos em uso pelos pacientes no momento do estudo. A média do tempo de diagnóstico foi de 3,9 anos e a mediana de idade foi similar entre grupo controle e grupo de estudo [13 (5-18) vs. 14(3-18), $p=0,804$] (Figura 1).

Tabela 1. Dados demográficos, tipo de hepatite autoimune, comorbidade autoimune, medicações em uso no momento do estudo

Variáveis	Pacientes HAI (n=80)
Dados demográficos	
Idade, anos	13 (5-18)
Sexo feminino	56(70)
Duração da doença, anos	3,9 (3,06-4,75)
Tipo de hepatite autoimune	
HAI-1	57(71)
Colangite autoimune	11(14)
HAI-2	10(12)
Ausência de autoanticorpos	2(2)
Comorbidade autoimune	
Diabetes mellitus tipo 1	3(3,8)
Lupus eritematoso sistêmico juvenil	1(1,2)
Medicações	
Corticoesteróide e azatioprina	55(69)
Corticoesteróide	10(12)
Corticoesteróide e outro imunossupressor	9(11)
Fora de tratamento	6(7)

Resultados são mostrados em mediana (intervalos) e n (%).

Figura 1. Medianas de idade grupo de estudo (hepatite autoimune) versus grupo controle saudável

Em relação à classificação da doença: HAI tipo 1 foi observada em 71% dos casos (57 pacientes), tipo 2 em 12% (10 pacientes), colangite autoimune em 14% (11 pacientes) ausência de autoanticorpos em 2% (2 pacientes). As comorbidades autoimunes encontradas foram: Diabetes mellitus tipo I em 4% (3 pacientes) e lúpus eritematoso sistêmico 1% (1 paciente).

A maioria dos pacientes (69%) estava em uso de azatioprina e prednisona no momento da entrevista e apenas 7% dos participantes estavam fora de tratamento, sem uso de medicação.

A Tabela 2 inclui dados de exames laboratoriais com descrição do perfil da amostra.

Tabela 2. Dados laboratoriais: médias de exames laboratoriais da amostra de pacientes com hepatite autoimune no momento do estudo

Exames Laboratoriais	Média	DP
AST	158,08	592,68
ALT	97,47	181,15
Imunoglobulina G	1804,05	1155,97
Bilirrubinas totais	1,17	1,77
INR	1,21	0,21
Albumina	4,36	1,86
Globulina	2,37	4,40
Gama GT	87,49	135,19
Fosfatase Alcalina	178,53	103,12

Resultados são mostrados em média e Desvio padrão (DP).

Com relação às características clínicas dos pacientes entrevistados, a queixa mais observada foi a presença de dor abdominal. A dor abdominal no último mês foi relatada em 25% dos casos (20 pacientes). Apenas um paciente queixou-se de hipertricose, como efeito colateral do corticóide e nenhum queixou-se do ganho de peso ou estrias. Quanto à gravidade da doença, o histórico de hipertensão portal foi observado em 7 pacientes (58,3%), sangramento do trato gastrointestinal em 2 pacientes (16,6%) e ascite em 3 (25%). Observou-se remissão incompleta em 22,5% dos casos de HAI-1 e 77,5% dos casos de HAI-1 e HAI-2 estavam em remissão.

A Tabela 3 ilustra os escores de QVRS do PedsQL4.0 de acordo com relato dos pacientes e de seus pais, comparados com respectivos grupos controles. Os escores físico [81,25 (15,63-100) vs. 96,88 (50-100), $p<0,001$], emocional [65 (5-100) vs. 75 (40-100), $p=0,02$], escolar [75 (20,8-100) vs. 90 (40-100), $p=0,01$] e total [78,25 (36,61-97,5) vs. 85.63 (56,41-100), $p<0,001$] foram significativamente menores nos pacientes com HAI quando comparados ao grupo controle. Apenas os escores físico [84,37(3,13-100) vs.96.88 (53,13-100),

$p<0,001$] e total [79,06(35,47-100) vs. 86,25(57,5-100), $p=0,016$] foram significativamente menores de acordo com o relato dos pais de pacientes quando comparados aos pais do grupo controle saudável.

Tabela 3. Escores do Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 (PedsQL 4.0) de pacientes com hepatite autoimune (HAI), controles saudáveis e seus pais

Variáveis	Crianças HAI (n=80)	Controles saudáveis (n=45)	p
Físico (Pacientes)	81,25 (15,63-100)	96,88 (50-100)	<0,001
Emocional (Pacientes)	65 (5-100)	75 (40-100)	0,020
Social (Pacientes)	100 (20-100)	90 (45-100)	0,427
Escolar (Pacientes)	75 (20,8-100)	90(40-100)	0,01
Total (Pacientes)	78,25 (36,61-97,5)	85,63(56,41-100)	<0,001
	Pais HAI (n=58)	Pais (controles saudáveis) (n=45)	p
Físico (Pais)	84,37(3,13-100)	96,88 (53,13-100)	<0,001
Emocional (Pais)	67,5 (5-100)	75 (25-100)	0,071
Social (Pais)	100 (10-100)	90 (45-100)	0,120
Escolar (Pais)	77,50(20-100)	85 (35-100)	0,246
Total (Pais)	79,06(35,47-100)	86,25(57,5-100)	0,016

Resultados são apresentados em mediana (intervalos) pelo teste de Mann-Whitney.

Avaliações adicionais relativas à presença de dor abdominal (n=20) comparando com pacientes sem dor abdominal no último mês (n=60) revelam escores piores nos domínios físico [67.18 (15.63-100) vs. 84.37 (50-100), $p=0.013$], social [85 (30-100) vs. 100 (20-100), $p=0.005$] e total [79.13 (37.54-96.25) vs. 69.98 (36.61-97.5), $p=0.017$]. Observou-se prejuízo significativo nos domínios físico [87.5(43.75-100) vs. 75(3.13-100), $p=0.016$], social [100(20-100) vs.95(10-100), $p= 0.027$], escolar [85(55-100) vs. 67.5(20-95), $p=0.012$] e total [81.79(57.97-100) vs. 72.5(35.47-93.13), $p=0.016$] nos pacientes com dor abdominal de acordo com relato dos pais (Tabela 4).

Tabela 4. Escores do *Pediatric Quality of Life Inventory 4.0* (PedsQL 4.0) de crianças, adolescentes com hepatite autoimune (HAI) e seus pais de acordo com a presença de dor abdominal no último mês

Variáveis	Sem dor abdominal (n=60)	Com dor abdominal (n=20)	p
Crianças HAI			
Físico	84,37 (50-100)	67,18 (15,63-100)	0,013
Emocional	65 (20-100)	57,50 (5-100)	0,701
Social	100 (20-100)	85 (30-100)	0,005
Escolar	75 (20,8-100)	68,98 (36,61-97,50)	0,262
Total	79.13 (37.54-96.25)	69,98 (36,61-97,50)	0,017
Pais HAI			
	(n=42)	(n=16)	p
Físico	87,50 (43,75-100)	75 (3,13-100)	0,016
Emocional	65 (25-100)	70 (5-95)	0,910
Social	100 (20-100)	95 (10-100)	0,027
Escolar	85 (55-100)	67,50(20-95)	0,012
Total	81,79 (57,97-100)	72,50 (35,47-93,13)	0,016

Resultados são apresentados em mediana (intervalos) pelo teste de Mann-Whitney.

Outras análises comparando pacientes com doença com remissão incompleta com aqueles com doença em remissão não mostraram diferenças significantes na qualidade de vida relacionada à saúde nos relatos das crianças e dos pais ($p>0.05$), de acordo com a Tabela 5.

Tabela 5. Escores do *Pediatric Quality of Life Inventory 4.0* (PedsQL 4.0) de crianças e adolescentes com hepatite autoimune e seus pais de acordo com estado de remissão da doença

Variáveis	Remissão incompleta (n= 18)	Remissão (n=62)	p
Pacientes			
Físico	78,12 (15,63-100)	82,81 (46,88-100)	0,171
Emocional	60 (5-90)	65 (15-100)	0,816
Social	90 (75-100)	100 (20-100)	0,747
Escolar	70(45,98-95)	75 (20,8-100)	0,613
Total	79,05(36,61-92,34)	78,01(37,54-97,5)	0,686
Pais			
	Remissão incompleta (n=16)	Remissão (n=42)	
Físico	81,25 (3,13-100)	87,5(43,75-100)	0,116
Emocional	60 (30-100)	70 (5-100)	0,582
Social	100 (10-100)	100 (20-100)	0,596
Escolar	75 (20-100)	82,5 (50-100)	0,833
Total	78,20(35,63-97,5)	79,37(35,47-100)	0,584

Resultados são apresentados em mediana (intervalos) pelo teste de Mann-Whitney.

Não se evidenciaram diferenças significantes na QVRS nos relatos dos pais e de pacientes em relação à presença de outra doença autoimune (LES, DM-1) conforme a Tabela 6.

Tabela 6. Escores do Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 (PedsQL 4.0) de crianças e adolescentes e seus pais de acordo com presença de outra doença autoimune

Variáveis	Sem outra doença autoimune (n=76)	Com outra doença autoimune (n= 4)	p
Crianças			
Físico	81,25 (15,63-100)	90,62 (65,63-100)	0,135
Emocional	65,00 (5-100)	57,5 (35-75)	0,081
Social	92,50 (20-100)	100 (45-100)	0,108
Escolar	75,00 (20,8-95)	80 (35,60-100)	0,616
Total	77,65(36,61-97,5)	78.66(47,65-92,18)	0,653
Pais			
	(n=54)	(n=4)	
Físico	84,37 (3,13-100)	87,5 (43,75-100)	0,885
Emocional	67,50 (5-100)	65 (30-100)	0,828
Social	100 (10-100)	100 (85-100)	0,669
Escolar	82,5(20-100)	75 (55-100)	0,732
Total	78,20(35,47-97,92)	79,68(63,25-100)	0,837

Resultados são apresentados em mediana (intervalos) pelo teste de Mann-Whitney.

Análises relativas à gravidade da doença também não revelaram diferença significativa nos relatos de pais e pacientes, com $p > 0,05$, como demonstrado na Tabela 7.

A mediana da dose de prednisona diária foi 0,16mg/Kg/dia. Pacientes denominados do Grupo A, que recebiam dose menor do que 0,16mg/Kg/dia no momento do estudo, foram comparados com pacientes do Grupo B, que recebiam dose maior ou igual do que 0,16 mg/Kg/dia. De acordo com relatos dos pacientes, aqueles do Grupo B apresentaram prejuízo significativo no escore físico. Em relação ao relato dos pais, não observou-se diferença significativa, como demonstrado na Tabela 8.

Tabela 7. Escores do *Pediatric Quality of Life Inventory 4.0* (PedsQL 4.0) de crianças e adolescentes com hepatite autoimune (HAI) e seus pais de acordo com gravidade da doença

Variáveis	HAI não grave (n=68)	HAI grave (n=12)	p
Crianças HAI			
Físico	81,25(15,63-100)	76,56(50-93,75)	0,133
Emocional	65(5-100)	60(40-90)	0,730
Social	100(30-100)	90(20-100)	0,368
Escolar	75(20,8-100)	70(35-90)	0,199
Total	78,98(36,61-97,50)	69,60(54,06-90,16)	0,106
Pais HAI			
	n=51	n=7	p
Físico	84,37(3,13-100)	75(43,75-90,63)	0,229
Emocional	70(5-100)	65(30-80)	0,640
Social	100(10-100)	100(20-100)	0,981
Escolar	85(20-100)	75(50-90)	0,607
Total	79,68(35,47-100)	73,90(57,97-88,91)	0,268

Resultados são apresentados em mediana (intervalos) pelo teste de Mann-Whitney.

Tabela 8. Escores do *Pediatric Quality of Life Inventory 4.0* (PedsQL 4.0) de crianças e adolescentes de acordo com a mediana da dose de prednisona em uso no momento da entrevista: Grupo A (<0,16 mg/kg/dia) versus Grupo B (≥ 0,16 mg/kg/dia)

Pacientes HAI	Grupo A n=37	Grupo B n=38	p
Físico	87,5 (50-100)	75 (15,63-100)	0,006
Emocional	65 (25-100)	62,5 (5-100)	0,675
Social	60 (100-100)	90 (20-100)	0,063
Escolar	75 (35-100)	72,5 (20,8-90)	0,205
Total	72,40 (67,42-77,38)	79,54 (76-83,07)	0,055
Pais HAI			
	Grupo A n=23	Grupo B n=31	p
Físico	74,63 (66,36-82,90)	86,41 (81,09-91,73)	0,056
Emocional	63,22 (54,86-71,58)	67,60 (58,36-76,84)	0,434
Social	89,83 (81,79-97,88)	91,95 (85,18-98,72)	0,965
Escolar	77,31 (72,53-82,08)	79,13 (71,70-86,55)	0,578
Total	76,25 (70,83-81,67)	81,27 (76,66-85,89)	0,290

Resultados são apresentados em mediana (intervalos) pelo teste de Mann-Whitney.

A comparação das respostas de pacientes (crianças e adolescentes com HAI) com a de seus pais não demonstra diferença significativa revelando validade interna do instrumento, conforme Tabela 9.

Tabela 9. Escores do *Pediatric Quality of Life Inventory 4.0* (PedsQL 4.0) de crianças e adolescentes comparados com escores dos seus pais

Variáveis	Crianças e adolescentes com HAI (n=80)	Pais de crianças e adolescentes com HAI (n=58)	p
Físico	81,25(15,62-100)	84,37(2,1-100)	0,844
Emocional	65,00 (5-100)	67,5(5-100)	0,622
Social	100,00 (20-100)	100 (10-100)	0,091
Escolar	75,00 (20,8-100)	77,5 (20-100)	0,145

Resultados são apresentados em mediana (intervalos) pelo teste de Mann-Whitney.

Por fim, as piores **médias** de resposta dos pacientes nos respectivos blocos prejudicados foram: **bloco físico**: “ter dor ou machucado”, **bloco emocional**: “ficar com raiva”, **escolar**: “faltar à escola para ir ao médico ou hospital”. O mesmo aconteceu nas respostas dos pais, conforme Tabelas 10, 11 e 12.

Tabela 10. Médias de respostas do bloco físico para cada questão (Q) de pacientes com hepatite autoimune e seus pais

Bloco Físico	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8
Pacientes	84,48	71,56	74,68	71,87	94,37	94,06	70,31	77,5
Pais	75,00	74,56	77,31	78,01	97,03	89,65	64,65	72,84

Resultados são apresentados em médias.

Tabela 11. Médias de respostas do bloco emocional para cada questão (Q) de pacientes com hepatite autoimune e seus pais

Bloco Emocional	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
Pacientes	69,37	66,56	50,62	75,00	54,68
Pais	72,41	62,06	50,00	74,13	65,94

Resultados são apresentados em médias.

Tabela 12. Médias de respostas do bloco escolar para cada questão (Q) de pacientes com hepatite autoimune e seus pais

Bloco Escolar	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
Pacientes	82,81	66,87	91,25	73,43	45,36
Pais	85,52	76,31	89,65	73,27	55,17

Resultados são apresentados em médias

5. DISCUSSÃO

Apesar dos avanços no tratamento de doenças na infância e adolescência, e da melhora nas taxas de sobrevivência desses pacientes, existem impactos negativos relativos à doença crônica nos pacientes e suas famílias. Alguns estudos sugerem que mudanças importantes nos relacionamentos familiares podem ocorrer quando há uma criança ou um adolescente com doença crônica na família, em particular no que se refere ao estresse parental, isolamento social, comportamentos de superproteção com o filho e riscos aumentados para desajustes psicológicos tanto para a criança quanto para seus genitores e irmãos³⁹.

Além disso, estudo recente demonstra que crianças e adolescentes com doença crônica têm um risco de 20 a 35% maior de um desenvolvimento vulnerável em todos os domínios de sua vida (social, escolar, emocional, físico) quando comparados a crianças e adolescentes não doentes⁴⁰. Portanto, torna-se cada vez mais imprescindível uma abordagem ampla e cautelosa das famílias e dos pacientes com doença crônica na infância e adolescência.

Como a mudança de perfil epidemiológico - crianças e adolescentes também convivendo com doenças crônicas - é ainda recente no mundo e no Brasil, os profissionais que cuidam desses pacientes também necessitam de adaptações em suas abordagens e cuidados⁴¹. Em 2003, a Organização Mundial de Saúde criou o "Modelo dos Cuidados Inovadores para as Condições Crônicas" (MCICC) como um suporte intelectual frente à transição epidemiológica de crescimento das doenças crônicas transmissíveis e não

transmissíveis não só no mundo desenvolvido, mas também nos países em desenvolvimento⁴².

Uma mudança de paradigma para atender a demanda de ascensão de condições crônicas, se fez necessária. Um modelo de assistência até então voltado para condições agudas e emergenciais impõe a necessidade de transformações. Dentro desta mudança de paradigma, a chamada Qualidade de Vida Relacionada à Saúde ocupa lugar de destaque.

Historicamente, o termo qualidade de vida foi mencionado pela primeira vez em 1920 por economista chamado Pigou⁴³, em um livro sobre economia e bem-estar, discutindo a questão das classes sociais menos favorecidas e as relações com o bem-estar. Ao longo dos anos, principalmente após a Segunda Guerra Mundial, o termo foi amplamente utilizado atrelado à melhoria do padrão de vida, mais relacionado com a obtenção de bens materiais⁴³.

O conceito foi utilizado com o intuito de medir o quanto uma sociedade havia se desenvolvido economicamente. Com o passar dos anos, o conceito se ampliou, significando, além do crescimento econômico, o desenvolvimento social como educação, saúde e lazer.

Então, um novo termo, qualidade de vida relacionada à saúde, tradução da expressão inglesa *Health-Related Quality of Life*, de variada aplicação e significado ainda impreciso, tem sido utilizado pelos pesquisadores da área da saúde. Dentro desta discussão, surge uma dificuldade de entendimento: seria a qualidade de vida um domínio ou dimensão da saúde, ou a saúde seria uma dimensão ou domínio de qualidade de vida?

Apesar das dificuldades conceituais, parece claro que qualidade de vida é eminentemente interdisciplinar, sendo necessária a contribuição de diferentes

áreas do conhecimento para o aprimoramento metodológico e conceitual.

A Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) foi definida por Auquier et al.⁴⁴ como o valor atribuído à vida, ponderado pelas deteriorações funcionais; as percepções e condições sociais que são induzidas pela doença, agravos, tratamentos; e a organização política e econômica do sistema assistencial.

A versão inglesa do conceito de *Health Related Quality of Life* (HRQL), em Gianchello⁴⁵, é similar: valor atribuído à duração da vida quando modificada pela percepção de limitações físicas, psicológicas, funções sociais e oportunidades influenciadas pela doença, tratamento e outros agravos, tornando-se o principal indicador para a pesquisa avaliativa sobre o resultado de intervenções. Para esses autores, os conceitos fundamentais de QVRS seriam igualmente a percepção da saúde, as funções sociais, psicológicas e físicas, bem como os danos a elas relacionados.

Então, o tema qualidade de vida é tratado sob os mais diferentes olhares, seja da ciência, seja do senso comum, seja do ponto de vista objetivo ou subjetivo, seja em abordagens individuais ou coletivas. No âmbito da saúde, quando visto no sentido ampliado, ele se apoia na compreensão das necessidades humanas fundamentais, materiais e espirituais e tem no conceito de promoção da saúde seu foco mais relevante.

Qualidade de vida em saúde coloca, portanto, a sua centralidade na capacidade de viver sem doenças ou de superar as dificuldades dos estados ou condições de morbidade. E, em geral, os profissionais de saúde atuam no âmbito em que podem influenciar diretamente a QVRS, isto é, aliviando a dor, o mal-estar e as doenças, intervindo sobre os agravos da doença, do diagnóstico e até mesmo do tratamento.

Assim, os instrumentos de medida de qualidade de vida relacionada à saúde crescem progressivamente, sendo a maioria destes instrumentos específicos para determinadas doenças. Essa produção se deu principalmente a partir dos anos 2000, em que o número de instrumentos produzidos entre 2001-2006 foi o mesmo dos 20 anos anteriores, principalmente no Reino Unido e Estados Unidos¹⁷. A literatura ainda se apoia nos estudos de QVRS principalmente de adultos, mas com o progressivo aumento das doenças crônicas na infância e adolescência, os estudos começam a se expandir para estes grupos etários.

Portanto, este estudo pretendeu contribuir para a literatura de QVRS em crianças e adolescentes com doenças crônicas. Até onde sabemos, este foi o primeiro estudo no Brasil e na América do Sul avaliando a QVRS de uma população pediátrica com hepatite autoimune, e revelou prejuízo significativo de diversos domínios da QVRS.

Os resultados revelaram que a presença de dor abdominal e doses de corticóide ainda que baixas, mas acima da mediana calculada para a amostra, reduzem significativamente parâmetros da QVRS desses pacientes. Presença de comorbidade autoimune, atividade e gravidade da doença não influenciaram na QVRS desses pacientes de acordo com os próprios relatos, bem como de acordo com os relatos dos pais.

As vantagens deste estudo foram: inclusão de pacientes com critérios bem definidos em seguimento em um hospital terciário com a inclusão de um grupo controle compatível, além da exclusão daqueles com HAI que foram submetidos a transplante hepático, já que o transplante poderia ser um confundidor na avaliação da QVRS destes doentes⁴⁶.

Definições de remissão e gravidade da doença foram consideradas relevantes posto que estas condições poderiam influenciar a QVRS. No entanto, uma limitação do estudo foi o uso de apenas um instrumento genérico de medida de QVRS e a realização de apenas uma medida, sem um seguimento e nova medida após intervenções clínicas.

Pudemos confirmar que a dor abdominal foi associada à diminuição da QVRS. Este fato deve ter contribuído para o prejuízo significativo no domínio físico já que a pior média de resposta para as crianças e adolescentes e para os pais foi justamente no que se refere a: “*eu sinto dor ou machucado*”. Tal achado deve estar relacionado a efeitos adversos dos imunossupressores, complicações da doença ou até mesmo aspectos psicossomáticos^{47,48}.

Observamos pela primeira vez que a dose de corticóide está associada com queda da QVRS em crianças e adolescentes com HAI. Mesmo baixas doses de corticóide não poderiam ser subestimadas já que causam efeitos colaterais como alterações de humor, hipertricose, ganho de peso, distúrbios de crescimento e acne, e, conseqüentemente afetam a QVRS principalmente dos adolescentes⁴⁹.

Aproximadamente um quinto dos pacientes com HAI apresentavam-se com doença em remissão incompleta no momento do estudo, mas isto não foi um fator de impacto significativo na QVRS. Este achado corrobora com achados em adultos com HAI. Portanto, a QVRS de pacientes em remissão pode estar tão prejudicada quanto de pacientes com remissão incompleta, o que suporta a visão de que qualidade de vida é uma medida subjetiva e individual que deve ser considerada no atendimento desses pacientes^{32,50}.

A comorbidade autoimune foi observada em apenas 5 % dos pacientes e

sua presença não determinou de forma significativa piora na QVRS. O estudo disponível na literatura comparou crianças e adolescentes com HAI e doença inflamatória intestinal (Doença de Crohn ou Retocolite Ulcerativa) com o grupo com HAI sem doença inflamatória intestinal e também não mostrou diferença significativa³⁴. Apesar de autoimunidade estar relacionada com maior chance de sintomas emocionais³³, a sobreposição de mais de uma autoimunidade com HAI não piora a QVRS, conforme demonstrado em nossos resultados.

Analizamos pela primeira vez a gravidade da HAI como um possível fator que influenciaria negativamente na QVRS. No entanto, não encontramos diferenças significantes nem nos relatos dos pais nem das crianças e adolescentes com HAI. Estudo de QVRS de crianças com diversas doenças crônicas como asma, obesidade, diabetes mellitus tipo I, indicam que a gravidade da doença prejudicam significativamente a QVRS⁵¹. Já outro estudo aponta que a gravidade da asma, por exemplo, não é um fator de impacto na QVRS, sendo portanto, um ponto ainda controverso na literatura de QVRS e doenças crônicas na infância e adolescência⁵². Isto indica que a QVRS depende de diversos outros fatores que não são apenas inerentes à doença em si, mas também ligados a aspectos sociais, psicológicos, ambientais que são difíceis de serem descolados da avaliação global, já que a qualidade de vida é uma medida multifatorial.

O relato dos pais apenas revelou uma piora no domínio físico da QVRS das crianças e adolescentes com HAI, diferentemente de estudo prévio, em que todos os domínios, exceto o social mostram-se prejudicados³⁴. Possivelmente, as diferenças socioculturais e econômicas da nossa amostra de pais, possam ter causado tal discrepância em relação à amostra de pais existente na literatura,

apesar de o instrumento ser validado para cultura e realidade locais. Ou ainda, talvez os pais da nossa amostra subestimem os sintomas emocionais dos seus filhos ou os confundam com sintomas físicos.

Sabe-se que condições crônicas de saúde prejudicam a QVRS, especialmente aquelas que cursam com dor física severa ou exigem tratamentos agressivos⁵³. Apesar da HAI não exibir tais características, e, em geral, responder bem ao tratamento, os resultados mostram um prejuízo importante da QVRS dos pacientes com HAI em todos os domínios, exceto no domínio social, quando comparados com controles saudáveis em concordância com a literatura. Talvez, o fato de a HAI ser uma doença crônica que apesar de grave, tem a peculiaridade de não causar tantas alterações físicas aparentes, seja um fator protetor no convívio social, não causando prejuízo tão acentuado neste domínio. No entanto, no caso particular da HAI, o tratamento de alguns sintomas físicos que eventualmente possam ocorrer, não exclui a cronicidade da doença durante a infância e adolescência, e apenas a resolução desses sintomas físicos não implica necessariamente uma melhor QVRS, o que se revela no prejuízo significativo não apenas do domínio físico, mas também dos domínios emocional, escolar e total.

Apesar dos domínios relativos à qualidade de vida estarem relacionados entre si e não serem totalmente independentes, os prejuízos dos domínios físico e escolar devem ser melhor investigados já que a HAI não progride com sintomas físicos significativos nem com prejuízo cognitivo.

Em relação ao domínio escolar, por exemplo, estudo qualitativo demonstrou que mães de crianças e adolescentes com doença crônica compreendem que a doença dos filhos impõe limitações e dificuldades para a

permanência na escola, que por sua vez, ainda não oferece condições necessárias à adaptação e inclusão dos seus filhos⁵⁴. Uma queixa bastante frequente e que inclusive apresentou a pior média de resposta tanto por parte dos pacientes como por parte dos pais foi relativa às faltas para ir ao médico ou hospital: “Eu falto para ir ao médico ou Hospital” e “Seu filho falta para ir ao médico ou Hospital”. Talvez, a otimização de visitas ao médico ou hospital seja para consulta, seja para coleta de exames auxiliaria na melhoria da QVRS desses pacientes. A simples marcação de horário sem que o paciente perca um período inteiro para passar em consulta poderia diminuir bastante o impacto prejudicial no domínio escolar em suas vidas.

Em relação ao domínio emocional, a resposta de média mais baixa para pais e pacientes foi em relação ao “sentir raiva”. Muitas vezes, o adolescente sente raiva de si mesmo, demonstrando sua necessidade de suporte emocional, pois, provavelmente, esse sentimento está relacionado a outro, o de sentir-se culpado por ser doente. Nesses processos, a escuta é uma ferramenta indispensável para os profissionais de saúde a fim de identificarem as angústias, medos e fantasias desses pacientes e lançarem mão de recursos para ajudá-los a elaborar tais sentimentos⁵⁵. E mais, a literatura nos revela que crianças e adolescentes são capazes de demonstrar seus próprios sentimentos e queixas, com uma avaliação confiável de sua própria qualidade de vida, o que não poderia ser menosprezado em consulta⁵⁶⁻⁵⁹.

Assim, a criação de instrumentos para medida de QVRS das diversas doenças que acometem crianças e adolescentes e que valorizem esta perspectiva individual, é necessária e importante. Além disso, a incorporação destas medidas na prática clínica traria benefícios para os pacientes e suas famílias.

Portanto, um instrumento de medida confiável e específico de QVRS para crianças e adolescentes com HAI é relevante e necessário.

6. CONCLUSÕES

- Os resultados ressaltam a importância de se atentar para os sintomas físicos, emocionais e para o desempenho escolar das crianças e adolescentes com HAI.
- O prejuízo dos domínios físico, escolar, emocional e total na QVRS, de acordo com o relato dos pacientes portadores de HAI, são semelhantes à literatura.
- A avaliação da QVRS, de acordo com o relato dos pais dos pacientes com HAI, foi diferente do que se tem disponível na literatura.
- A presença de comorbidade autoimune não impactou na QVRS de crianças e adolescentes com HAI, de acordo com o relato dos pais e dos pacientes.
- A gravidade da doença não influenciou na QVRS dos pacientes portadores de HAI de forma significativa, de acordo com o relato dos pacientes e dos pais.
- O estado de remissão da doença não influenciou de forma significativa na QVRS dos pacientes portadores de HAI, de acordo com o relato dos pais e dos pacientes.
- A presença de dor abdominal no último mês influenciou negativamente na QVRS dos pacientes com HAI, de acordo com o relato dos pais e dos pacientes.
- A dose de corticóide em uso no momento do estudo mostrou impacto negativo na QVRS dos pacientes portadores de HAI, de acordo com o relato dos pacientes.

7. ANEXOS

ANEXO A. PedsQL™ Questionário Pediátrico de Qualidade de Vida

Versão 4.0

Relato da Criança (5 a 7 anos)

Instruções para o entrevistador:

Eu vou fazer algumas perguntas que podem ser um problema para algumas crianças. Eu quero saber quanto destes problemas você tem ou estas coisas são um problema para você.

Mostre a figura à criança e aponte as respostas enquanto você lê:

Se nunca é um problema, aponte a face sorridente

Se algumas vezes é um problema, aponte a face do meio

Se muitas vezes é um problema, aponte a face triste

Eu vou ler cada pergunta. Aponte as figuras e mostre-me o quanto de cada uma destas coisas é um problema para você. Vamos, primeiramente, praticar.

	Nunca	Às Vezes	Muitas Vezes
Para você é difícil estalar os dedos

Peça à criança para demonstrar, estalando os dedos dela, para determinar se a resposta foi respondida corretamente ou não. Repita a pergunta se a criança demonstrar uma resposta diferente da ação.

PedsQL 4.0 (5-7)
reserved01/00

Not to be reproduced without permission

Copyright © 1998 JW Varni. All rights

Pense em como você tem se sentido nas últimas semanas. Por favor, ouça cada frase com atenção e conte-me quanto de cada um destes problemas você tem tido.

Depois de ler o item, faça um gesto em direção às figuras. Se a criança hesitar ou parecer não saber como responder, leia a resposta enquanto aponta para as caras.

Capacidade Física (problemas com...)	Nunca	Às Vezes	Muitas Vezes
1. Para você é difícil andar	0	2	4
2. Para você é difícil correr	0	2	4
3. Para você é difícil praticar esportes ou exercícios	0	2	4
4. Para você é difícil levantar coisas grandes	0	2	4
5. Para você é difícil tomar banho de banheira ou chuveiro sozinho	0	2	4

6. Fazer as tarefas do dia-a-dia da casa (como pegar seus brinquedos)	0	2	4
7. Você tem algum machucado ou sente dor (Onde ?)	0	2	4
8. Você alguma vez já se sentiu cansado demais para brincar	0	2	4

Aspecto Emocional (<i>problemas com...</i>)	Nunca	Às Vezes	Muitas Vezes
1. Você se sente assustado	0	2	4
2. Você se sente triste	0	2	4
3. Você se sente nervoso	0	2	4
4. Você tem dificuldade para dormir	0	2	4
5. Você se preocupa com o que vai acontecer com você	0	2	4

Aspecto Social (<i>problemas com...</i>)	Nunca	Às Vezes	Muitas Vezes
1. É difícil para você conviver com outras crianças	0	2	4
2. Outras crianças dizem que não querem brincar com você	0	2	4
3. Outras crianças te provocam	0	2	4
4. Outras crianças fazem coisas que você não consegue fazer	0	2	4
5. É difícil para você acompanhar a brincadeira com outras crianças	0	2	4

Atividade Escolar (<i>problemas com...</i>)	Nunca	Às Vezes	Muitas vezes
1. É difícil para você prestar atenção na aula	0	2	4
2. Você esquece as coisas	0	2	4
3. É difícil para você fazer os trabalhos da classe	0	2	4
4. Você falta na escola por não se sentir bem	0	2	4
5. Você falta na escola por ter que ir ao médico ou hospital	0	2	4

PedsQL™
Questionário Pediátrico de Qualidade de Vida
Versão 4.0

Relato dos Pais sobre as Crianças (5 a 7 anos)

Instruções
<p>A próxima página contém uma lista de coisas que podem ser um problema para seu (sua) filho (a). Por favor, conte-nos quanto cada uma destas coisas têm sido um problema para seu (sua) filho (a) durante o último mês, assinalando:</p> <p style="text-align: center;"> 0 se nunca é um problema 1 se quase nunca é um problema 2 se algumas vezes é um problema 3 se freqüentemente é um problema 4 se quase sempre é um problema </p> <p>Não existem respostas certas ou erradas. Caso você não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.</p>

PedsQL 4.0 Parent (5-7)
 reserved 01/00

Not to be reproduced without permission

Copyright © 1998 JW Varni. All rights

*No último mês, quanto seu filho(a) tem tido **problemas** com...*

Capacidade Física (problemas com...)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüente-mente	Quase Sempre
1. Andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Correr	0	1	2	3	4
3. Participar de atividades esportivas ou exercícios	0	1	2	3	4
4. Levantar alguma coisa pesada	0	1	2	3	4
5. Tomar banho de banheira ou chuveiro sozinho	0	1	2	3	4
6. Fazer as tarefas do dia-a-dia da casa como pegar os seus brinquedos	0	1	2	3	4
7. Ter dor ou machucado	0	1	2	3	4
8. Pouca energia	0	1	2	3	4

Aspecto Emocional (problemas com...)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüente-mente	Quase Sempre
1. Sentir medo ou ficar assustado	0	1	2	3	4
2. Ficar triste ou deprimido	0	1	2	3	4
3. Ficar com raiva	0	1	2	3	4
4. Dificuldade para dormir	0	1	2	3	4
5. Ficar preocupado	0	1	2	3	4

Aspecto Social <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Frequente-mente	Quase Sempre
1. Conviver com outras crianças	0	1	2	3	4
2. Outras crianças não querem ser amigos dele (a)	0	1	2	3	4
3. Outras crianças provocam seu filho (a)	0	1	2	3	4
4. Não consegue fazer coisas que outras crianças da mesma idade fazem	0	1	2	3	4
5. Acompanhar a brincadeira com outras crianças	0	1	2	3	4

Atividade Escolar <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Frequente-mente	Quase Sempre
1. Prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Esquecer as coisas	0	1	2	3	4
3. Acompanhar as atividades da classe	0	1	2	3	4
4. Faltar na escola por não estar se sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Faltar na escola para ir ao médico ou hospital	0	1	2	3	4

PedsQL™
Questionário Pediátrico de Qualidade de Vida

Versão 4.0

Relato da Criança (8 a 12 anos)

Instruções

A próxima página contém uma lista de coisas que podem ser um problema para você. Por favor, conte-nos **quanto cada uma destas coisas têm sido um problema** para você no **último mês**, assinalando:

- 0** se **nunca** é um problema
- 1** se **quase nunca** é um problema
- 2** se **algumas vezes** é um problema
- 3** se **frequentemente** é um problema
- 4** se **quase sempre** é um problema

Não existem respostas certas ou erradas.
 Caso você não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.

No **último mês**, o quanto você tem tido **problemas** com...

Sobre a Minha Saúde e Atividades (problemas com...)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüente-mente	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 atividades esportivas ou exercícios	0	1	2	3	4
4. Para mim é difícil levantar alguma coisa pesada	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil tomar banho de banheira ou chuveiro sozinho	0	1	2	3	4
6. Para mim é difícil fazer as tarefas do dia-a-dia da casa	0	1	2	3	4
7. Eu tenho dor ou machucado	0	1	2	3	4
8. Eu tenho pouca energia	0	1	2	3	4

Sobre os Meus Sentimentos (problemas com...)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüente-mente	Quase Sempre
1. Eu sinto medo ou fico assustado	0	1	2	3	4
2. Eu fico triste ou deprimido	0	1	2	3	4
3. Eu fico com raiva	0	1	2	3	4
4. Eu tenho dificuldade para dormir	0	1	2	3	4
5. Eu me preocupo com o que vai acontecer comigo	0	1	2	3	4

Como eu Convivo com Outras Pessoas (problemas com...)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüente-mente	Quase Sempre
1. Eu tenho problemas em conviver com outras crianças	0	1	2	3	4
2. Outras crianças não querem ser meus amigos	0	1	2	3	4
3. Outras crianças me provocam	0	1	2	3	4
4. 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

Sobre a Escola (problemas com...)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüente-mente	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 problemas em acompanhar os trabalhos da classe	0	1	2	3	4
4. Eu falto na escola por não estar me sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Eu falto na escola para ir ao médico ou hospital	0	1	2	3	4

PedsQL™
Questionário Pediátrico de Qualidade de Vida
Versão 4.0

Relato dos Pais sobre as Crianças (8 a 12 anos)

Instruções

A próxima página contém uma lista de coisas que podem ser um problema para **seu (sua) filho (a)**. Por favor, conte-nos **quanto cada uma destas coisas têm sido um problema** para seu (sua) filho (a) durante o **último mês**, assinalando:

- 0** se **nunca** é um problema
1 se **quase nunca** é um problema
2 se **algumas vezes** é um problema
3 se **freqüentemente** é um problema
4 se **quase sempre** é um problema

Não existem respostas certas ou erradas.
 Caso você não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.

PedsQL 4.0- Parent (8-12)
 reserved 01/00

Not to be reproduced without permission

Copyright © 1998 JW Varni. All rights

*No último mês, quanto seu filho (a) tem tido **problemas** com...*

Capacidade Física (<i>problemas com...</i>)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüente-mente	Quase Sempre
1. Andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Correr	0	1	2	3	4
3. Participar de atividades esportivas ou exercícios	0	1	2	3	4
4. Levantar alguma coisa pesada	0	1	2	3	4
5. Tomar banho de banheira ou chuveiro sozinho	0	1	2	3	4
6. Fazer as tarefas do dia-a-dia da casa	0	1	2	3	4
7. Ter dor ou machucado	0	1	2	3	4
8. Pouca energia	0	1	2	3	4

Aspecto Emocional (<i>problemas com...</i>)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüente-mente	Quase Sempre
1. Sentir medo ou ficar assustado	0	1	2	3	4
2. Ficar triste ou deprimido	0	1	2	3	4
3. Ficar com raiva	0	1	2	3	4
4. Dificuldade para dormir	0	1	2	3	4
5. Ficar preocupado	0	1	2	3	4

Aspecto Social (<i>problemas com...</i>)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüente-mente	Quase Sempre
1. Conviver com outras crianças	0	1	2	3	4
2. Outras crianças não querem ser amigos dele (a)	0	1	2	3	4
3. Outras crianças provocam seu filho (a)	0	1	2	3	4
4. Não consegue fazer coisas que outras crianças da mesma idade fazem	0	1	2	3	4
5. Acompanhar a brincadeira com outras crianças	0	1	2	3	4

Atividade Escolar (<i>problemas com...</i>)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüente-mente	Quase Sempre
1. Prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Esquecer as coisas	0	1	2	3	4
3. Acompanhar os trabalhos da classe	0	1	2	3	4
4. Faltar na escola por não estar se sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Faltar na escola para ir ao médico ou hospital	0	1	2	3	4

PedsQL™
Questionário Pediátrico
de Qualidade de Vida

Versão 4.0

Relato do Adolescente (13 a 18 anos)

Instruções

A próxima página contém uma lista de coisas que podem ser um problema para você. Por favor, conte-nos **quanto cada uma destas coisas têm sido um problema** para você no **último mês**, assinalando:

- 0** se **nunca** é um problema
- 1** se **quase nunca** é um problema
- 2** se **algumas vezes** é um problema
- 3** se **freqüentemente** é um problema
- 4** se **quase sempre** é um problema

Não existem respostas certas ou erradas.
 Caso você não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda

*No último mês, quanto você tem tido **problemas** com...*

Sobre a Minha Saúde e Atividades (problemas com...)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	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 atividades esportivas ou exercícios	0	1	2	3	4
4. Para mim é difícil levantar alguma coisa pesada	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil tomar banho de banheira ou chuveiro sozinho	0	1	2	3	4
6. Para mim é difícil fazer as tarefas do dia-a-dia da casa	0	1	2	3	4
7. Eu tenho dor ou machucado	0	1	2	3	4
8. Eu tenho pouca energia	0	1	2	3	4

Sobre os Meus Sentimentos (problemas com...)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Eu sinto medo ou fico assustado	0	1	2	3	4
2. Eu fico triste ou deprimido	0	1	2	3	4
3. Eu fico com raiva	0	1	2	3	4
4. Eu tenho dificuldade para dormir	0	1	2	3	4
5. Eu me preocupo com o que vai acontecer comigo	0	1	2	3	4

Como eu Convivo com Outras Pessoas (problemas com...)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Eu tenho problemas em conviver com outros adolescentes	0	1	2	3	4
2. Outros adolescentes não querem ser meus amigos	0	1	2	3	4
3. Outros adolescentes me provocam.	0	1	2	3	4
4. Não consigo fazer coisas que outros adolescentes da minha idade fazem	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil acompanhar os adolescentes da minha idade	0	1	2	3	4

Sobre a Escola (problemas com...)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	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 problemas em acompanhar os trabalhos da classe	0	1	2	3	4
4. Eu falto na escola por não estar me sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Eu falto na escola para ir ao médico ou hospital	0	1	2	3	4

PedsQL™
Questionário Pediátrico
de Qualidade de Vida

Versão 4.0

Relato dos Pais sobre Adolescentes (13 a 18 anos)

Instruções

A próxima página contém uma lista de coisas que podem ser um problema para **seu (sua) filho (a)**. Por favor, conte-nos **quanto cada uma destas coisas têm sido um problema** para seu (sua) filho (a) durante o **último mês**, assinalando:

- 0** se **nunca** é um problema
- 1** se **quase nunca** é um problema
- 2** se **algumas vezes** é um problema
- 3** se **frequentemente** é um problema
- 4** se **quase sempre** é um problema

Não existem respostas certas ou erradas.
 Caso você não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.

*No último mês, quanto seu filho (a) tem tido **problemas** com...*

Capacidade Física (problemas com...)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Frequentemente	Quase Sempre
1. Andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Correr	0	1	2	3	4
3. Participar de atividades esportivas ou exercícios	0	1	2	3	4
4. Levantar alguma coisa pesada	0	1	2	3	4
5. Tomar banho de banheira ou chuveiro sozinho	0	1	2	3	4
6. Fazer as tarefas do dia-a-dia da casa	0	1	2	3	4
7. Ter dor ou machucado	0	1	2	3	4
8. Pouca energia	0	1	2	3	4

Aspecto Emocional (<i>problemas com...</i>)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüente-mente	Quase Sempre
1. Sentir medo ou ficar assustado	0	1	2	3	4
2. Ficar triste ou deprimido	0	1	2	3	4
3. Ficar com raiva	0	1	2	3	4
4. Dificuldade para dormir	0	1	2	3	4
5. Ficar preocupado	0	1	2	3	4

Aspecto Social (<i>problemas com...</i>)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüente-mente	Quase Sempre
1. Conviver com outros adolescentes	0	1	2	3	4
2. Outros adolescentes não querem ser amigos dele (a)	0	1	2	3	4
3. Outros adolescentes provocam seu filho (a)	0	1	2	3	4
4. Não consegue fazer coisas que outros adolescentes da mesma idade fazem	0	1	2	3	4
5. Acompanhar outros adolescentes	0	1	2	3	4

Atividade Escolar (<i>problemas com...</i>)	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Frequente-mente	Quase Sempre
1. Prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Esquecer as coisas	0	1	2	3	4
3. Acompanhar os trabalhos da classe	0	1	2	3	4
4. Faltar na escola por não estar se sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Faltar na escola para ir ao médico ou hospital	0	1	2	3	4

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: Avaliação da Qualidade de Vida de Adolescentes Portadores de Hepatite Autoimune

Pesquisador: Gilda Porta

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 53497216.0.0000.0068

Instituição Proponente: Instituto da Criança do HCFMUSP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.729.921

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo clínico, prospectivo, transversal e observacional onde será aplicado questionário(instrumento de medida de qualidade de vida PedsQL 4.0, versão genérica),aos adolescentes com diagnóstico de hepatite auto imune acompanhados no Ambulatório de Hepatologia Infantil do Instituto da Criança-USP. A amostra será composta de 150 adolescentes com idades de 10 a 19 anos e que não apresentem qualquer outra comorbidade que não esteja relacionada a hepatite auto imune.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral: avaliar a qualidade de vida dos adolescentes portadores de hepatite auto imune comparada a do grupo controle. Objetivo específico: destacar aspectos emocionais mais atingidos nos participantes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O risco é mínimo pois o sujeito de pesquisa apenas responderá um questionário e não haverá benefício direto em participar da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Esta emenda inclui mais um centro participante no Brasil, o Hospital Infantil Menino Jesus em São Paulo.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 1.729.921

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto apresenta os termos adequados.

Recomendações:

Ciente da inclusão de um novo centro.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não apresenta pendências éticas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_765045_E1.pdf	26/07/2016 15:11:03		Aceito
Declaração de Pesquisadores	formulario.pdf	26/07/2016 15:10:28	Gilda Porta	Aceito
Declaração de Pesquisadores	carta_emenda.pdf	26/07/2016 15:10:16	Gilda Porta	Aceito
Outros	cadastroonline.pdf	22/02/2016 15:22:37	Gilda Porta	Aceito
Folha de Rosto	FOLHAROSTO.pdf	19/02/2016 14:49:13	Gilda Porta	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMODECONSENTIMENTO.doc	12/02/2016 17:42:41	Gilda Porta	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOFINAL.doc	12/02/2016 17:41:16	Gilda Porta	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 1.729.921

SAO PAULO, 16 de Setembro de 2016

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

ANEXO C. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-
HCFMUSP TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da Pesquisa: Qualidade de Vida de Adolescentes e Crianças Portadores de Hepatite Autoimune

Pesquisador Principal: Profa. Dra. Gilda Porta

Departamento/Instituto: Pediatria, Instituto da Criança HC-FMUSP.

Convidamos o(a) Sr (a) para participar desta pesquisa - **Qualidade de Vida de Adolescentes e Crianças Portadores de Hepatite Autoimune**

Você está sendo convidado para participar deste estudo, visando a avaliar sua qualidade de vida sendo portador de uma doença crônica e com necessidade de vir constantemente colher exames de sangue e tomar medicamentos. Será utilizado um questionário de 23 perguntas, avaliando o seu modo de viver com a doença e com o tratamento, às quais você poderá responder todas, se quiser. Não haverá desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa. O benefício esperado para o participante diante dos resultados será perceber como melhorar sua qualidade de vida. Esta pesquisa será respondida apenas uma vez. Você tem plena liberdade de recusar a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização alguma de sigilo ou privacidade.

O principal investigador é a Dra. Gilda Porta que pode ser encontrada na Av Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 647 Tel.: 26618538, Email: gildaporta@gmail.com

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - Rua Ovídio Pires de Campos 225 , 5 andar. Tel 26616442 ramais 16,17,18 ou 26617585 ou Email: cappesqu.adm@hc.fm.usp.br

DATA: / /

Assinatura do **Participante**:

Assinatura do **Participante Responsável legal**:

Assinatura do Pesquisador Principal:

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. Participante:

Documento de Identidade No: **SEXO:**

Data de Nascimento: / /

ENDEREÇO:

Número: **APTO** **BAIRRO**

Cidade **CEP**

Telefone: (.....)

2.Responsável Legal:

Natureza (grau de parentesco, tutor, cuidador etc)

Documento de Identidade No: **SEXO:**

Data de Nascimento: / /

ENDEREÇO:

Número **APTO** **BAIRRO**

Cidade **CEP:**

Telefone: (.....)

7. REFERÊNCIAS

1. Vieira MA, Lima RAG. Children and adolescents with a chronic disease: living with changes. *Rev Latino-amer Enfermagem*. 2002;10:552-60.
2. Wagner EH. Chronic disease management: what will take to improve care for chronic illness? *Eff Clin Pract*. 1998;1:2-4.
3. Lira GV, Nations MK, Catrib AMF. Cronicidade e cuidados de saúde: o que a antropologia da saúde tem a nos ensinar. *Texto Contexto Enferm*. 2004;13:147-55.
4. Amado MCR, Leal MM, Queiroz LB, Silva LED. *O adolescente e a doença crônica*. Medicina de adolescentes - Instituto da Criança Hospital das Clínicas-USP. São Paulo: Manole; 2015. cap 5. p.49-58.
5. WHOQOL GROUP, et al. The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument (the WHOQOL). In: *Quality of life assessment: international perspectives*. Berlin: Springer; 1994. p.41-57.
6. Minayo MCS, Hartz ZMA, Buss PM. Qualidade de vida e saúde: um debate necessário. *Cien Saude Coletiva*. 2000;5:7-18.
7. Souza JG, Pamponet MA, Souza TCS, et al. Instrumentos utilizados na avaliação da qualidade de vida de crianças brasileiras. *Rev Paul Pediatr*. 2014;32:272-8.
8. Guiteras AF, Bayés R. Desarrollo de un instrumento para la medida de la calidad de vida en enfermedades crónicas. In: Forns M, Anguera MT, organizadores. *Aportaciones recientes a la evaluación psicológica*. Barcelona: Universitat; 1993. p.175-95.
9. Cleary PD, Wilson PD, Fowler FJ. Health-related quality of life in HIV-infected persons: a conceptual model. In: Dimsdale JE, Baum A, editors. *Quality of life in behavioral medicine research*. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 1995. p.191-204.

10. Patrick DL, Erickson P. Concepts of health-related quality of life. In: Murray CJL, editors. *Designing and implementing a national burden of disease study*. New York: Harvard Center for Population and Development Studies; 1993. p.82-99.
11. Seidl EMF, Zannon CMLC. Quality of life and health: conceptual and methodological issues. *Cad Saude Pública*. 2004;20:580-8.
12. Souza JG, Pamponet MA, Souza TCS, et al. Instrumentos utilizados na avaliação da qualidade de vida de crianças brasileiras. *Rev Paul Pediatr*. 2014;32:272-8.
13. Huang I-Chan, Thompson LA, Chi YY, et al. The linkage between pediatric quality of life and health conditions: establishing clinically meaningful cutoff scores for the PedsQL. *Value Health*. 2009;12:773-81.
14. Vieira MA, Lima RAG. Crianças e adolescentes com doença crônica: convivendo com mudanças. *Rev Latino-amer Enfermagem*. 2002;10:552-60.
15. Zavaroni DML, Viana TC. Trauma e Infância: considerações sobre a vivência de situações potencialmente traumáticas. *Psicol Teor Pesq*. 2015;31:331-8.
16. Matheus TC. *Adolescência*. Clínica psicanalítica. São Paulo: Ed Casa do Psicólogo; 2007. p.215.
17. Soares AHR, Martins AJ, Lopes MCB, et al. Quality of life of children and adolescents: a bibliographical review, *Cien Saude Coletiva*. 2011;16:3198-204.
18. Porta G. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr* (Rio J). 2000;76:181-6.
19. Joshi D, Gupta N, Samyn M, et al. The management of childhood liver diseases in adulthood. *J Hepatol*. 2016;66:631-44.
20. Vergani D, Vergani GM. Autoimmune hepatitis in children: what is different from adult AIH? *Semin. Liver Dis*. 2009;29:297-300.
21. Vergani GM, Vergani D. Sclerosing cholangitis in children and adolescents. *Clin Liver Dis*. 2016;20:99-111.

22. Corte CD, Mosca A, Vania A, et al. Pediatric liver diseases: current challenges and future perspectives. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10:255-65.
23. Bittencourt PL, Cançado EL, Coito CA, et al. Brazilian Society of Hepatology recommendations for the diagnosis and management of autoimmune diseases of the liver. *Arq Gastroenterol*. 2015;52:15-46.
24. Tofoli MHC. *Growth, pubertal development and bone mineral density in patients with autoimmune hepatitis in the pediatric age group*. Campinas: UNICAMP; 2005.
25. Alvarez FPAFB, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999; 31:929-38.
26. Hennes EM, Zeniya M, Czaja A, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48:169-76.
27. Pniewska A, Sobolewska-Pilarczyk M, Pawłowska M. Evaluation of the effectiveness of treatment with prednisone and azathioprine of autoimmune hepatitis in children. *Prz Gastroenterol*. 2016;11:18.
28. Czaja AJ. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: current status and future directions. *Gut Liver*. 2016;10:177.
29. Lohse AW, Vergani GM. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2011;55:171-82.
30. Perosa GB, Gabarra LM. Explanations proffered by children hospitalized due to illness: implications for communication between healthcare professionals and patients. *Interface (Botucatu)*. 2004;8:135-47.
31. Scaling and Scoring of The Pediatric Quality of Life Inventory™. PedsQL™. Available from: <http://www.pedsq.org/PedsQL-Scoring.pdf>.
32. Schramm C, Wahl I, Weiler-Normann C, et al. Health-related quality of life, depression, and anxiety in patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2014;60:618-24.
33. Pryce CR, Fontana A. Depression in autoimmune diseases. *Curr Top Behav Neurosci*. 2017;31:139-54.

34. Gulati R, Radhakrishnan KR, Hupertz V, et al. Health-related quality of life in children with autoimmune liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 57:444-50.
35. Klatchoian DA, Len CA, Terreri MTRA, et al. Quality of life of children and adolescents from São Paulo: reliability and validity of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory™ version 4.0 Generic Core Scales. *J Pediatr (Rio J.)*. 2008;84:308-15.
36. Malik N, Venkatesh SK. Imaging of autoimmune hepatitis and overlap syndromes. *Abdom Radiol.* 2017;42:19-27.
37. Wang Q, Yang F, Miao Q, et al. The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2016;66:98-107.
38. Varni JW. The PedsQL™ Measurement Model for the Pediatric Quality of Life Inventory [cited 2016 August 31]. Available from: <http://www.pedsqrl.org>.
39. Castro ED, Piccinini CA. Implicações da doença orgânica crônica na infância para as relações familiares: algumas questões teóricas. *Psicol Reflex Crít.* 2002;15:625-35.
40. Bell MF, Bayliss DM, Glauert R, et al. Chronic illness and developmental vulnerability at school entry. *Pediatrics.* 2016;137:e20152475.
41. Gomes MCNM, Sá MRC. Doenças crônicas em crianças e adolescentes: uma revisão bibliográfica. *Cien Saude Colet*, 2014;19:2083-94.
42. Organização Mundial da Saúde. *Cuidados inovadores para condições crônicas* - componentes estruturais de ação: relatório mundial. Brasília; 2003. Disponível em: https://www.opas.org.br/wp-content/uploads/2015/09/-Manual_final.pdf.
43. Pigou AC. *The economics of welfare*. London: MacMillan; 1920.
44. Auquier P, Simeoni MC, Mendizabal H. Approches théoriques et méthodologiques de la qualité de vie liée à la santé. *Rev Prevenir.* 1997;33:77-86.
45. Gianchello AL. Health outcomes research in Hispanics/Latinos. *J Med Systems.* 1996;21(5):235-54.

46. Parmar A, Vandriel SM, Ng VL. Health-related quality of life after pediatric liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl.* 2017;23:361-74.
47. Törnå CJ, Gösta A. Systemic corticosteroid therapy-side effects and their management. *Br J Ophthalmol.* 1998;82:704.
48. Törnå CJ, Gösta A. Children with recurrent psychosomatic abdominal pain display increased morning salivary cortisol and high serum cortisol concentrations. *Acta Paediatr.* 2015;104:577-80.
49. Jahn-Bassler K, Bauer WM, Karlhofer F, et al. Sequential high- and low-dose systemic corticosteroid therapy for severe childhood. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15(1):42-7.
50. Haverman L, Limperg PF, Young NL, et al. Paediatric health-related quality of life: what is it and why should we measure it? *Arch Dis Child.* 2017;102:393-9.
51. Varni JW, Limbers CA, Tasha MB. Impaired health-related quality of life in children and adolescents with chronic conditions: a comparative analysis of 10 disease clusters and 33 disease categories/severities utilizing the PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:43.
52. Goldbeck L, Koffmane K, Lecheler J, et al. Disease severity, mental health, and quality of life of children and adolescents with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42:15-22.
53. Lopes MT, Ferraro AA, Koch VHK. Reliability of the Brazilian version of the PedsQL - ESDR questionnaire to evaluate quality of life of children and adolescents. *J Bras Nefrol.* 2015;37:1-8.
54. Pinto, MB, Soares CCD, Santos NCCB, et al. Percepção de mães acerca da inclusão escolar de crianças com doença crônica. *J Nurs UFPE.* 2017;11:1200-06.
55. Araújo Y B, Neusa C, Gomes IP, et al. Enfrentamento do adolescente em condição crônica: importância da rede social. *Rev Bras Enfermagem.* 2011;64:281-6.

- 56 Perosa GB, Gabarra LM. Explanations proffered by children hospitalized due to illness: implication for communication between healthcare professional and patients. *Interface* (Botucatu). 2004;8:135-47.
57. Grimaldi C, Fiorilli C, Placidi S, et al. (2016). What factors influence parents' perception of the quality of life of children and adolescents with neurocardiogenic syncope? *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14:79.
58. Riley AW. Evidence that school-age children can self-report on their health. *Ambul Pediatr*. 2004;4:371-6.
59. Juniper E, Guyatt G, Feeny D, 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.