

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DO ADULTO

Suélem Simão Mol

**VERSÃO BRASILEIRA DO QUESTIONÁRIO “QUALITY OF LIFE – ASSESSMENT
OF GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN ADULTS” (QoL-AGHDA) –
TRADUÇÃO E VALIDAÇÃO EM 4 ESTÁGIOS**

Belo Horizonte

2010

Suélem Simão Mol

**VERSÃO BRASILEIRA DO QUESTIONÁRIO “QUALITY OF LIFE – ASSESSMENT
OF GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN ADULTS” (QoL-AGHDA) –
TRADUÇÃO E VALIDAÇÃO EM 4 ESTÁGIOS**

Dissertação apresentada ao Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Antonio Ribeiro de Oliveira Jr

Belo Horizonte

2010

Mol, Suélem Simão.

M717 Versão brasileira do questionário "Quality of life – Assesment of growth hormone deficiency in adults" (QoL-AGHDA) – tradução e validação em 4 estágios [manuscrito]. / Suélem Simão Mol. -- Belo Horizonte: 2010. 117f.: il.

Orientador (a): Antônio Ribeiro de Oliveira Junior.

Área de concentração: Saúde do Adulto.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Hormônio do Crescimento. 2. Qualidade de Vida. 3. Terapêutica. 4. Dissertação Acadêmica. I. Oliveira Junior, Antônio Ribeiro de. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WK 515

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UFMG

FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (31) 3409-9641 FAX: (31) 3409-9640



ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de : **SUÉLEM SIMÃO MOL** nº de registro 2009659150. Às **dezesesseis** horas do dia **16** de novembro de 2010, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de dissertação aprovada pelo Colegiado do Programa para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **"VERSÃO BRASILEIRA DO QUESTIONÁRIO "QUALITY OF LIFE - ASSESSMENT OF GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN ADULTS" (QoL - AGHDA) - TRADUÇÃO E VALIDAÇÃO EM 4 ESTÁGIOS"**, requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, área de concentração em Neuroendocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado definitivo. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior/Orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Prof. Antônio Lúcio Teixeira Júnior	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Profa. Ivani Novato Silva	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>

Pelas indicações, a candidata foi considerada Aprovada

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 16 de novembro de 2010.

Prof. Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior Antônio Ribeiro Jr

Prof. Antônio Lúcio Teixeira Júnior Antônio Lúcio Teixeira Jr

Profa. Ivani Novato Silva Ivani Novato Silva

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari/Coordenadora Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Obs. Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador

Prof. Teresa Cristina de Abreu Ferrari
Coord. PG. em Ciências Aplicadas
à Saúde do Adulto
Faculdade de Medicina / UFMG

CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG

Reitor: Prof. Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitora: Prof^a Heloisa Maria Murgel Starling

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof^a. Elisabeth Ribeiro da Silva

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Joel Alves Lamounier

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Prof. José Carlos Bruno da Silveira

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do

Adulto: Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do

Adulto: Prof^a. Tereza Cristina Abreu Ferrari

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto:

Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Prof. Nilton Alves de Rezende

Prof^a. Suely Meireles Rezende

Prof^a. Valéria Azeredo Passos

William Pedrosa (Disc.Titular)

AGRADECIMENTOS

Agradeço, como sempre faço, aos meus pais, que durante toda a vida me deram apoio para a realização de todos os meus projetos, não poupando esforços para estarem sempre prontos a ajudar.

Ao meu irmão Stênio, grande companheiro que tenho, sempre apoiando nas minhas dificuldades.

Ao meu marido Armando, que participou dessa jornada, sendo sempre compreensivo e companheiro.

Ao meu querido filhote, Henrique, que veio iluminar e inspirar as nossas vidas este ano.

À minha irmã Kênia, minha querida sobrinha Giovanna, meus sogros, cunhados e amigos, cuja convivência muito me enriquece.

Ao meu orientador, Professor Dr Antônio Ribeiro-Oliveira Jr, que me confiou esse trabalho, abriu as portas e deu a oportunidade.

A todos os colegas que participaram, pelas suas importantes contribuições.

EPÍGRAFE

“O importante não é viver, mas viver bem.”

Platão

LISTA DE ABREVIATURAS

DGH – Deficiência de Hormônio de Crescimento

DP – Desvio-padrão

GH – *Growth Hormone*

GHD – *Growth Hormone Deficiency*

IGF-1 – *Insulin-like Growth Factor – 1*

IQR – *Inter-quartile range*

ITT – *Insulin Tolerance Test*

NHP – *Nottingham Health Profile*

NICE – *National Institute for Clinical Excellence*

QoL-AGHDA – *Quality of life- Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults*

QV – qualidade de vida

SD – *Standard deviation*

RESUMO

Diante do limitado corpo de evidências com relação à melhora da morbidade e mortalidade cardiovasculares associadas com a deficiência de hormônio de crescimento (DGH) (do inglês – *GH: growth hormone*), modificações no bem-estar geral e qualidade de vida (QV) têm sido uma das maiores razões para o uso do GH em pacientes adultos com DGH. Vários estudos demonstraram melhora da QV desses pacientes tratados com GH nos últimos anos, principalmente através do questionário *Quality of Life - Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults* (QoL-AGHDA), que é utilizado como ferramenta de acompanhamento. No Brasil, somente recentemente algumas secretarias de saúde têm liberado o GH para pacientes adultos com DGH, apesar de não existir um protocolo de liberação baseado em QV. Portanto, seria de grande utilidade a validação de um questionário que pudesse ser utilizado como instrumento para orientar médicos e órgãos públicos com critérios objetivos para indicação e manutenção do tratamento com GH em adultos. Isso permitiria o uso racional do GH, um tratamento prolongado e de alto custo, como já acontece em outros países. Nosso estudo desenvolveu as etapas de validação de uma versão em português do questionário QoL-AGHDA, para utilização em adultos com DGH. O processo de tradução adotou a metodologia de duplo painel (de indivíduos bilíngues e de indivíduos leigos). O questionário foi testado quanto à aplicabilidade, compreensão e relevância através de entrevistas com pacientes portadores de DGH. Na etapa final, dados de 120 pacientes foram analisados quanto à consistência interna (coeficiente alfa de Cronbach), confiabilidade por teste/reteste (correlacionando-se os *scores* do questionário obtidos em 2 ocasiões diferentes), validade convergente (correlação entre *score* do questionário QoL-AGHDA e de outro questionário, o Nottingham Health Profile [NHP]) e validade por grupos conhecidos (comparação dos *scores* dos pacientes com suas autoavaliações de saúde e QV). A adaptação do questionário para a língua portuguesa foi bem-sucedida, tendo a nova versão se mostrado válida e confiável. O coeficiente alfa de Cronbach demonstrou que todos os itens contribuíram para a escala e uma boa reprodutibilidade foi confirmada nas avaliações por teste/reteste. Também houve boa correlação com o NHP e o questionário se mostrou capaz de distinguir bem os pacientes baseados nas suas autoavaliações de saúde. Esses resultados mostram, de modo geral, que a versão brasileira do questionário QoL-AGHDA é válida e conceitualmente equivalente à versão original do Reino Unido. Concluímos que a nova versão em português do questionário QoL-AGHDA é uma medida válida e confiável da QV de pacientes com DGH, podendo ser utilizada

em ensaios clínicos e na prática diária. Esse instrumento pode ajudar nas decisões clínicas quanto à terapia de reposição com GH baseada em QV para os pacientes com DGH.

Palavras-Chave: Hormônio de Crescimento, Qualidade de Vida, Terapêutica, QoL-AGHDA

ABSTRACT

In face of the scarce evidence for definitive improvement in cardiovascular morbidity and mortality associated with growth hormone deficiency (GHD), the changes in well-being and quality of life have been one of the most compelling reason for the use of GH in patients with GHD. Many studies have shown improvements in quality of life of patients treated with GH in the last years, mainly using the Quality of Life - Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults (QoL-AGHDA) as the questionnaire follow-up instrument.

In Brazil, only recently some health authorities are supplying selected adult GHD patients with GH, although still not on a protocol- based decision related to poor quality of life. Therefore, it would be quite useful to have a validated questionnaire which could be utilized as an instrument to possibly guide doctors and public organs with objective criteria concerning initiation and maintenance of GH therapy in adults. This would ultimately permit a rational use of this high cost prolonged treatment in GHD adults, as adopted in other countries. This study developed a validated adaptation of a Brazilian Portuguese version of the QoL-AGHDA for use in adult growth hormone deficient patients. The translation process adopted the dual panel methodology (bilingual and lay panels).The questionnaire was tested for applicability, comprehension, and relevance through field test interviews. In the final stage, data from 120 patients were analyzed for internal consistency (Cronbach's alpha coefficients), test- retest reliability (correlating scores on the scales obtained from two different occasions), convergent validity (correlation between QoL-AGHDA and Nottingham Health Profile [NHP]) scores and known groups validity (comparison of scores to patient-reported general health). The adaptation of the QoL-AGHDA for a Brazilian population was successful with the adapted questionnaire shown to be reliable and valid. Cronbach's alpha coefficients showed that all items contributed to the scale, and good reproducibility was confirmed by the test-retest assessment. Scale scores correlated well with NHP scores and the questionnaire distinguished well between patients based on their self-reported general health. These results overall show that this validated Brazilian version of the QoL-AGHDA is conceptually equivalent to the UK-English version. In conclusion, the Portuguese version of the QoL-AGHDA is a reliable and valid measure of QoL, suitable for inclusion in clinical studies and routine clinical practice. This instrument may ultimately help clinical decision concerning GH therapy based on QoL for GHD patients.

Keywords: Growth Hormone, Quality of Life, Treatment Outcomes, QoL-AGHDA

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	13
2.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
3.	OBJETIVOS	28
3.1	OBJETIVO GERAL.....	28
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
4.	CRONOGRAMA.....	29
5.	ARTIGO	30
5.1.	ARTIGO – VERSÃO EM PORTUGUÊS	30
5.2	ARTIGO – VERSÃO EM INGLÊS	59
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	90
	REFERÊNCIAS	92
	ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS	106
	ANEXO B - PARECER DA COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA	108
	ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO	111
	ANEXO D - QUESTIONÁRIO QoL-AGHDA – VERSÃO ORIGINAL EM INGLÊS	113
	ANEXO E - QUESTIONÁRIO QoL-AGHDA – VERSÃO FINAL EM PORTUGUÊS	116

1 INTRODUÇÃO

Há muito tempo, já se tem conhecimento da atuação indispensável do GH (hormônio do crescimento, do inglês *growth hormone*) no crescimento linear, e conseqüentemente, da necessidade de sua reposição durante a infância, em vigência de sua deficiência. Somente mais recentemente, no entanto, tem-se enfatizado de forma mais consistente o importante papel que o GH continua a desempenhar no decorrer da vida adulta.

Apesar da deficiência de GH (DGH) no adulto compor uma síndrome clínica bem definida, não existe ainda consenso dos reais benefícios da reposição deste hormônio na população de pessoas deficientes. Os principais benefícios descritos na literatura são a redução da gordura visceral abdominal, o aumento da massa magra e do *turnover* ósseo (redução transitória, seguido de aumento sustentado da densidade mineral óssea) e a melhora do desempenho cardíaco e da capacidade de exercício. Outros prováveis benefícios da reposição de GH seriam a melhora da qualidade de vida (humor, bem estar, energia, qualidade do sono, reações emocionais, comportamento, percepção da dor, motivação, entre outros) e a melhora do perfil lipídico (redução do colesterol total, do LDL colesterol e dos triglicérides e elevação do HDL colesterol), como já descrito em várias publicações, inclusive no Brasil (1-3). Entre os benefícios presumidos da reposição de GH e que ainda carecem de comprovação científica poderíamos destacar a redução do número de fraturas, da morbidade e mortalidade cardiovasculares, o aumento da capacidade funcional e a redução da mortalidade geral.

Conforme exposto acima, uma das importantes conseqüências da deficiência de GH no adulto é o aumento da prevalência de problemas psicossociais, como baixa auto-estima, depressão, fadiga, apatia, distúrbios do sono, ansiedade, labilidade emocional, perda do autocontrole, isolamento social, prejuízo do desempenho socioeconômico e comprometimento das relações interpessoais. Tais problemas culminariam com prejuízo da qualidade de vida de tais pacientes, quando comparados com indivíduos normais; e, conforme já destacado, um dos prováveis benefícios obtidos com a reposição de GH seria a melhora da qualidade de vida destes indivíduos.

Uma atitude pró-ativa em relação à avaliação da qualidade de vida, através da administração rotineira de questionários, pode melhorar a abordagem aos pacientes, por permitir a identificação de alterações não avaliadas rotineiramente numa consulta médica.

Uma vez que o objetivo primordial das principais intervenções de saúde é o de fazer com que as pessoas se sintam melhor, medidas de qualidade de vida devem se tornar

progressivamente mais importantes no futuro.

Em 1999 foi publicado o questionário QoL-AGHDA (*Quality of Life – Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults*), formulado especificamente para avaliar a qualidade de vida dos pacientes adultos com DGH, onde uma maior pontuação significa pior qualidade de vida, numa tentativa de sistematizar esta avaliação (4).

Esse questionário vem sendo amplamente utilizado em várias localidades diferentes para indicar e avaliar a eficácia da reposição de GH para pacientes, assim como em estudos clínicos multicêntricos. Para essas finalidades, entretanto, o questionário deve ser traduzido e adaptado à língua de cada país, de forma que se possam obter resultados comparáveis entre as diversas localidades participantes de um estudo.

Com essa proposta fizemos o trabalho de tradução e adaptação cultural do mesmo para o Brasil, permitindo que os centros nacionais possam participar desses grandes estudos, assim como os centros que dispensam GH possam contar com uma ferramenta útil para auxiliar na indicação e no acompanhamento dos pacientes.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A DGH se manifesta por uma síndrome clínica bem definida, em que estão presentes alterações da composição corporal, caracterizadas por redução da massa magra e elevações da gordura corporal total e, principalmente, da gordura abdominal; alterações do perfil lipídico com aumento de LDL e triglicérides e redução de HDL, compondo um perfil lipídico mais aterogênico; alterações da densidade mineral óssea; do risco cardiovascular (5-7), aumento da morbidade geral (8) e, finalmente, da qualidade de vida, em que o indivíduo sofre de baixa de energia e vitalidade, dificuldades nos relacionamentos interpessoais, isolamento social, labilidade emocional e pior performance sócioeconômica em relação à população geral (7;9-13). Está também descrito aumento da mortalidade em relação à população geral, especialmente da mortalidade cardiovascular (14-19) e em especial no sexo feminino(20). Mas este dado não está, no entanto, confirmado em todos os estudos (16;21;22), havendo a possibilidade do aumento de mortalidade observado nos casos de hipopituitarismo ser multifatorial. No Brasil não existem dados específicos, mas recentemente foi estudada uma população especial de pacientes com DGH isolada por uma mutação no receptor do GHRH (*growth hormone releasing hormone*) e não se observou maior mortalidade nesses pacientes quando comparados com irmãos não afetados ou à população geral, concluindo-se que o aumento observado em outros estudos pode não ser devido à DGH exclusivamente, mas talvez ser multifatorial por motivos ainda não muito bem estabelecidos no contexto geral do hipopituitarismo (23).

A incidência anual da DGH em adultos tem sido estimada em 1:100000 ou 2:100000 quando considerados os casos de início na infância e a taxa tende a ser maior em homens quando o início da DGH ocorreu na infância ou após os 45 anos de idade (24). Não existem, no entanto, estudos brasileiros de frequência para a deficiência de GH.

Desde 1948 a Organização Mundial de Saúde definiu saúde não apenas como a ausência de doença, mas como o completo bem-estar físico, social e mental (25) e o impacto na qualidade de vida tem sido alvo importante para tratamentos médicos e pesquisas em saúde. Em muitas circunstâncias, especialmente no contexto de doenças crônicas, a qualidade de vida pode ser mais importante que a quantidade. Ela reflete os efeitos da doença e seu tratamento, considerando a perspectiva do indivíduo, seus sentimentos, funcionalidade e respostas à vida diária, dependendo de aspectos físicos, emocionais e sociais, além de seu contexto cultural. É um importante *end-point* em saúde, mas uma integração sistemática com os clássicos

parâmetros clínicos utilizados na prática diária está muito aquém do desejável (26). Nesse sentido, a DGH pode ser considerada um dos grandes exemplos, uma vez que sua reposição tem muitas implicações sociais e econômicas e que, idealmente, tanto custo quanto benefícios devem ser considerados na indicação de um tratamento prolongado e de custo elevado como a reposição de GH.

Os efeitos no bem-estar geral e na autopercepção do estado de saúde foram primeiramente descritos de forma anedótica há mais de 40 anos, em um adulto tratado com GH por Raben, e publicados no *New England Journal of Medicine*, em 1962,(3;27), sendo este o mesmo autor a iniciar a terapia com GH de cadáveres em crianças.

A utilização terapêutica do GH foi, portanto, introduzida em 1950, por Raben (28), com o GH extraído de hipófises de cadáveres e , por conseguinte, em quantidades muito restritas, para o tratamento de crianças com grave deficiência do mesmo e utilizada dessa forma até 1985, quando foi suspensa pela associação com a doença de Creutzfeldt-Jakob(29). Desde então, todo o GH em uso no mundo é produzido através da tecnologia do DNA recombinante por algumas empresas farmacêuticas, com padronização de 3 UI/mg como recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Desde 1996 o GH está liberado pelo FDA para tratamento de adultos com deficiência do mesmo e vem sendo acumulada experiência clínica com a utilização do GH recombinante em adultos(30). Em 1997 foi reunido um grupo pela GH Research Society para determinação de um consenso para diagnóstico e tratamento da DGH em adultos, que foi amplamente aceito e revisado para atualização em 2007, após acúmulo de experiência nesse período de 10 anos (31).

No entanto, existem muitas variações entre diferentes países na forma de se liberar o tratamento, sendo que em alguns, como Alemanha e Bélgica, apenas a documentação bioquímica já serve como inclusão do indivíduo para tratamento; em outros, especificamente a Inglaterra, é necessária documentação de um quadro mais grave ou de prejuízo à qualidade de vida (32). No consenso mais recente da Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (AACE), recomenda-se a utilização de um questionário específico ao início do tratamento para monitorizar a eficácia do mesmo, juntamente com parâmetros clínicos e bioquímicos a cada 6 a 12 meses (33).

Tendo em vista a escassez de dados que demonstrem melhora consistente na morbidade e mortalidade cardiovasculares (8;15;34;35), mesmo com dados de melhora do perfil lipídico, da composição corporal (34;36-40) e de marcadores inflamatórios, de fibrinólise e de disfunção endotelial (41-45), que seriam, a princípio, um sinal indireto nesse sentido, a melhora nos

parâmetros de qualidade de vida tem sido uma das principais motivações para o uso do GH em adultos deficientes, assim como para monitorização da eficácia do tratamento (3;21;46-48).

Essa deficiência deve ser, no entanto, bem documentada e caracterizada, valendo ressaltar que só devem ser considerados para teste e/ou diagnóstico de DGH aqueles indivíduos com história de doença hipotálamo-hipofisária, deficiência de GH da infância com testes na fase adulta comprovando permanência do quadro, radiação do sistema nervoso central, hemorragia subaracnóide e traumatismo craniano (31;33), principalmente casos mais graves, mas não exclusivamente. A queda fisiológica de níveis de hormônio de crescimento e de seu principal efector, o IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*), não deve ser tratada como deficiência do GH e nem considerada como possível indicação para reposição desse hormônio para pessoas idosas (33).

Avaliar parâmetros de qualidade de vida na DGH tem sido o objeto de muitos estudos, assim como sua resposta ao uso do GH, desde o final da década de 80, sendo estimado que 4 entre 10 pacientes deficientes teriam justificado encaminhamento para o psiquiatra (49). Lynch em 1994 descreveu maior incidência de casos psiquiátricos em pacientes com hipopituitarismo quando comparados com pacientes diabéticos, outra doença crônica bem conhecida. Sendo este um dos poucos estudos a comparar a qualidade de vida de pacientes com DGH com outra doença crônica, permite-nos concluir que o prejuízo à qualidade de vida não se deve exclusivamente ao fato de ser a DGH uma doença crônica, mas provavelmente à própria condição patológica (50). Rosén também descreveu redução do bem-estar psicológico em pacientes com DGH nesta mesma época (12).

Melhora na autopercepção do estado de saúde e na avaliação de qualidade de vida foram demonstrados em vários estudos diferentes durante tratamento de reposição com GH (51-57). Apesar disso, pôde-se concluir que a autopercepção da qualidade de vida e das condições de saúde é diferente entre os pacientes com DGH de início na infância ou de início na fase adulta, sendo que os de início na infância têm menor comprometimento quando comparados com os de início na fase adulta (58-62). Especula-se que a adaptação, nesses casos, tenha ocorrido durante o amadurecimento dessas crianças, levando a um nível de expectativas menos exigentes diante das limitações estabelecidas em uma fase ainda jovem. No Brasil esse fenômeno foi demonstrado numa população de pacientes com DGH congênita por mutação no gene do receptor do GHRH, já citada acima, onde a qualidade de vida foi semelhante entre pacientes e controles da mesma comunidade e, após a reposição de GH, houve melhora apenas na satisfação com a resistência física, mas não nos *scores* de avaliação de qualidade de vida (59).

Vários trabalhos , no entanto, não conseguiram demonstrar a existência de benefícios, sendo que muitos utilizaram instrumentos ou questionários genéricos como parâmetro de avaliação, ou seja, aqueles que são destinados a avaliar qualidade de vida entre diferentes doenças, não abordando parâmetros específicos importantes para a DGH. Isso pode ocorrer quando se utiliza instrumentos genéricos que não foram designados para um grupo em particular de pacientes, como será abordado mais à frente. Vários instrumentos podem estar avaliando não a qualidade de vida propriamente dita, sob a perspectiva pessoal do indivíduo, mas a sensação de bem-estar ou de boa saúde e os resultados podem ser inapropriadamente interpretados (63). Ou ainda, os pacientes podem não ter sido adequadamente estratificados com relação ao grau de acometimento, podendo ter sido incluídos, para tratamento, pacientes que já tinham a qualidade de vida pouco afetada ao princípio do tratamento, restando pouco a ser melhorado com o uso do hormônio, a exemplo daqueles com DGH de início na infância, cujo tempo de início da doença foi suficientemente grande para que o indivíduo tenha se adaptado, o que ocorre geralmente, subestimando os prejuízos na qualidade de vida autoavaliada (49;57;60;64-68).

Murray ET AL , usando um modelo de regressão linear múltipla, demonstraram que o fator mais importante na resposta ao GH foi o grau de acometimento inicial, utilizando, na sua análise, o questionário QoL-AGHDA(55). Entretanto, mais recentemente um novo estudo foi publicado, evidenciando pior *score* no questionário QoL-AGHDA e melhora após tratamento em pacientes com DGH de início na infância (69).

E, por último, outra possibilidade seja a de que estudos mais antigos se baseavam em doses calculadas por quilo de peso (70), o que no adulto pode levar a um excesso de dose, provocando sintomas como edema, mialgias e artralguas, não permitindo, assim, melhora na qualidade de vida, que está ligada ao bem-estar tanto físico quanto psíquico. Após a introdução de pequenas doses para adultos, muitos dos sintomas e efeitos colaterais relatados se reduziram, podendo explicar porque em estudos mais recentes a melhora na qualidade de vida se mostrou mais consistente (66;71).

Foi demonstrado, inclusive, que essa melhora na qualidade de vida ocorrida com uso de baixas doses do GH, não teve correlação com as alterações da composição corporal, sendo independente das mesmas e por um mecanismo ainda não elucidado, assim como também não foi demonstrada associação entre pior *score* na avaliação de qualidade de vida e baixos níveis de IGF-1 (54;72-75) ou índice de massa corporal (IMC) (76) . Especula-se ação direta do GH no sistema nervoso central (49). A exceção ocorreu num estudo japonês onde houve melhora da qualidade de vida em pacientes com DGH principalmente de início na fase adulta, havendo

correlação negativa com a gordura corporal. Nos casos de DGH de início na infância, houve tendência à melhora no domínio de dor, sendo a única associação com níveis de IGF-1 (62). Também não houve correlação da resposta ao GH com ausência ou presença de DGH isolada ou múltiplos déficits hipofisários (77;78), com idade (79;80), sexo, início da deficiência, se na infância ou idade adulta, número de comorbidades (81;82) ou irradiação hipofisária (83). Todos os grupos de pacientes respondem igualmente, desde que inicialmente haja um prejuízo documentado. Mais recentemente, também foi demonstrado que a deleção do exon 3 do gene do receptor do GH, um polimorfismo frequente na população, e que já está definido como fator de melhor resposta ao GH em crianças com baixa estatura, não influencia a resposta ao tratamento com GH em adultos, nem a dose a ser alcançada para otimização do tratamento (84).

Em DGH, outros estudos podem ser citados, que apontam também para as diferenças de qualidade de vida entre pacientes e a população geral (53;85-87). Kołtowska em 2006 demonstrou que um grupo de pacientes de 4 países europeus diferentes, apresentou pontuação mais elevada, ou seja, pior qualidade de vida, quando comparado com a população geral, todos avaliados pelo questionário QoL-AGHDA e que, ao longo do período de reposição do GH, havia tendência à normalização e aproximação aos *scores* da população normal, resultado que foi mantido a longo prazo para aqueles que continuaram em uso do hormônio (53). Da mesma forma, Svenson demonstrou melhora da qualidade de vida na Suécia, num estudo aberto, além de redução na utilização dos serviços de saúde e de dias de afastamento, sendo, porém, que estes últimos não apresentaram diferenças significativas ao final do período de 3 anos de acompanhamento (86).

Uma limitação importante dos estudos de tratamento com GH em adultos, é a possibilidade do efeito placebo, observado em vários estudos realizados numa “primeira fase” com questionários genéricos, sendo o Nottingham Health Profile (NHP) (88) um dos mais utilizados (47). Alguns estudos que inicialmente foram controlados com placebo, avaliaram um número muito pequeno de pacientes, muitas vezes por um período de tempo também muito pequeno; já em outros, o *n* foi progressivamente melhorado, mas as conclusões em relação a algum efeito placebo se mantiveram (13;52;58;70;89-94). Numa “segunda fase”, mais posterior, benefícios vêm sendo mais repetidamente demonstrados, com a utilização dos questionários mais direcionados (“*disease-oriented*”), mas numa série de novos estudos abertos, sem grupo controle e sem utilização de placebo (55;66;72) na última década, o que leva os mais céticos a sugerirem que não há evidência que suporte o tratamento com GH nos adultos. No entanto, tem sido considerado que o corpo das evidências sugere que há benefícios para um grupo selecionado de pacientes com maior comprometimento inicial (95).

Com a utilização de questionários específicos ou direcionados para a doença em questão, sendo relevantes o Questions on Life Satisfaction Hypopituitarism (QLS-H) (96) e o Quality of Life - Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults (QoL-AGHDA) (4) , resultados mais consistentes na melhora da qualidade de vida durante reposição de GH têm sido demonstrados, tanto com a utilização do QLS-H (75;85), quanto com QoL-AGHDA (53;54;97;98).

O questionário QoL-AGHDA tem sido mais extensamente utilizado, sendo muito significativo o documento do NICE 2003 (Technology Appraisal nº 64), o National Institute for Clinical Excellence da Inglaterra, onde ficou definido que a utilização do GH seria mantida apenas para pacientes graves, com resposta do GH < 3,0ng/mL no teste de tolerância à insulina (ITT) ou com IGF-1 abaixo do valor normal para a idade na presença de múltiplas deficiências hipofisárias e/ou lesão estrutural, cuja pontuação no questionário QoL-AGHDA seja maior do que 11, demonstrando grave acometimento da qualidade de vida (99) , e cuja melhora ao final dos primeiros 9 meses de tratamento seja superior a 7 pontos no *score* final. Com esses critérios foi concluído que a reposição de GH a longo prazo seria custo-eficaz e que o número de pacientes utilizando o GH seria menor do que o que na época estava recebendo (100). Considera-se, de modo geral, que um valor normal para a população está em torno de 4 pontos, justificando, assim o valor de 7 requerido para se manter o paciente em uso do GH (101), o que já está estabelecido também para alguns outros países, como por exemplo Espanha, Holanda , Suécia(53) e, mais recentemente, França (102).

Vários estudos, então, têm demonstrado melhora na qualidade vida nos últimos anos, utilizando-se o questionário QoL-AGHDA como instrumento para acompanhamento dos pacientes, com manutenção a longo prazo dos benefícios para aqueles que continuam a utilização do hormônio, principalmente na vitalidade (2). Embora sejam estudos abertos, sem grupo controle, são a evidência atual mais consistente de que há benefícios, para um grupo bem selecionado, da utilização desse hormônio, com retorno aos *scores* médios da população durante o primeiro ano de tratamento (53;54;75;86;103). Dadas as dificuldades em relação à existência de estudos randomizados, duplo-cego, com grupo controle com placebo, para tratamento com GH, estudos observacionais com grande número de pacientes e de informações clínicas vêm como a próxima opção para se avaliar o benefício da terapia de reposição com GH (81). Existem 2 grandes levantamentos mundiais cumprindo esse papel, sendo o KIMS (*Pfizer International Metabolic Database*) baseado no acompanhamento do tratamento de 40000 pacientes-ano. Foram geradas 36 publicações, sendo 31 delas citadas 544 vezes em 125 revistas diferentes (104).

Os benefícios da reposição do GH para pacientes com doença hipofisária estrutural e definitiva, cuja deficiência está estabelecida, continuam a ser demonstrados, sendo o questionário QoL-AGHDA frequentemente utilizado. Em pacientes com Doença de Cushing tratada, apresentando na avaliação inicial um *score* mais elevado em relação a pacientes com adenoma clinicamente não-secretor, como é de se esperar, a resposta foi equivalente, demonstrando-se que os mesmos se beneficiam do tratamento (105). Em pacientes curados de acromegalia, que evoluíram com DGH, houve pior qualidade de vida, quando comparados com aqueles que permaneceram GH suficientes (106) e Miller KK recentemente demonstrou a melhora de vários parâmetros metabólicos e da qualidade de vida, num estudo de 6 meses, randomizado, controlado com placebo (107). Similarmente, pacientes adultos com DGH secundária a traumatismo cerebral, apresentaram boa resposta ao GH, com melhora da qualidade de vida avaliada pelo questionário QoL-AGHDA em 1 ano de acompanhamento, de maneira similar aos portadores de adenoma clinicamente não-secretor (97).

Da mesma forma, em pacientes com DGH por outra causa, especificamente, sobreviventes de tratamento oncológico, a melhora da qualidade de vida durante tratamento com GH foi demonstrada e não foi diferente quando comparada aos pacientes deficientes por patologias hipofisárias, sendo a avaliação no estudo de Mukherjee feita através do questionário QoL-AGHDA e de um questionário genérico comparador. A magnitude da resposta foi equivalente à relatada na literatura (108). Também Murray já havia feito estudo semelhante e sugerido que a indicação da reposição de GH para pacientes adultos que sobreviveram a um câncer infantil, evoluindo com hipopituitarismo após tratamento da patologia de base, seria a melhora importante observada na qualidade de vida, sendo que em seu estudo, não foi observada recidiva do câncer em 12 a 18 meses de acompanhamento (48).

No Brasil até o momento não existem critérios claros para recomendação do GH em adultos e só recentemente as secretarias de saúde têm liberado o seu uso, mas de maneira aleatória, sendo que o documento oficial do Ministério da Saúde não faz referência à qualidade de vida (109). Seria de interesse, portanto, que um critério fosse criado, com a finalidade de auxiliar na identificação daquelas pessoas que mais se beneficiariam, permitindo um uso racional, mas consciente desse hormônio, que, devido ao custo elevado e falta de benefícios para muitos indivíduos deficientes, idealmente só deve ser utilizado na vigência de benefícios claros e bem documentados.

O primeiro passo nesse sentido, está se concluindo com a validação do questionário QoL-AGHDA, que vem sendo utilizado na Inglaterra sob recomendação do NICE 2003, já relatado acima. Pela primeira vez, foi indicada na prática clínica, após a publicação desse

documento, avaliação de qualidade de vida para se decidir quanto à indicação do GH, conforme a pontuação inicial do indivíduo. Da mesma forma, ele vem sendo utilizado em vários estudos de acompanhamento de tratamento com GH nos pacientes adultos deficientes e, mais recentemente, para avaliações de custo-eficácia e utilização do sistema de saúde pelos pacientes (69;78;81). É um instrumento que reflete a visão pessoal do indivíduo a respeito de suas necessidades, desenvolvido para avaliação baseada nessas necessidades em áreas afetadas pela deficiência do hormônio de crescimento (56;86;103).

Os questionários para avaliação da qualidade de vida relacionada à doença, ou ao seu tratamento, se dividem então em genéricos e doença-específicos.

Os genéricos podem ser aplicados à população geral ou a grupos específicos de pacientes, permitindo-se avaliar em quanto uma dada condição afeta a qualidade de vida e também comparar doenças diferentes e suas evoluções, inclusive por uma perspectiva farmacoeconômica (81;110;111). Exemplos incluem o Nottingham Health Profile (NHP) (88), o Psychological General Well-Being Schedule (PGWS) (112), o 5 Dimensions EuroQoL (113), o Short Form 36 (SF-36) (114).

Os questionários específicos foram desenvolvidos para avaliação de tópicos afetados particularmente por uma determinada doença e tendem a ser mais sensíveis para essas condições particulares, favorecendo um conhecimento mais profundo sobre determinadas condições, tanto em pesquisa quanto na clínica diária, podendo ser utilizados para pesquisas de farmacoeconomia (69;81) e, sob o ponto de vista do paciente, contribuindo para maior percepção da doença e suas nuances (115), assim como para melhor assistência ao mesmo (49). Neste grupo de questionários desenvolvidos para uma condição específica, está o QoL-AGHDA, cuja construção e publicação iniciais estão disponíveis (4;11).

Para exemplificar a utilidade de questionários específicos, cita-se um estudo de qualidade de vida relacionada a sintomas climatéricos utilizando um questionário específico para se avaliar mulheres com sintomas pós-menopáusicos, que demonstrou melhora quando se utilizou este questionário específico, o *Women's Health Questionnaire*, mas não na avaliação dos 2 questionários genéricos utilizados, sendo que a melhora ao final de 1 ano, foi maior para aquelas com pior apresentação inicial (116).

Em relação à construção desses questionários, ou instrumentos, para avaliação da qualidade de vida, tem sido cada vez mais amplamente utilizada a “abordagem baseada em necessidades” (*needs-based approach*), e vários instrumentos construídos sob essa teoria nos últimos anos são utilizados em estudos clínicos, apresentando muito boas propriedades

psicométricas. O conceito é o de que a qualidade de vida humana depende da extensão na qual as necessidades do indivíduo são adequadamente satisfeitas.

Embora só recentemente utilizado para construção de instrumentos apropriados e avaliação da qualidade de vida dos indivíduos com doença, esse conceito data de 1908 e foi definido por Thomas More. Futuras investigações sobre motivações humanas propuseram que os indivíduos são movidos por suas necessidades e a qualidade de vida depende da satisfação das mesmas, sejam inatas ou adquiridas pelo processo de socialização(117).

Gill e Feinstein definem qualidade de vida além do padrão de saúde da pessoa, mas como a forma como a saúde é percebida e contextualizada sob outros aspectos de sua vida (118). Pois, os instrumentos de avaliação desenvolvidos sob esse conceito baseado nas necessidades dos indivíduos são doença-específicos e consistem de uma escala unidimensional, que gera um índice de qualidade de vida. Só são incluídos itens gerados diretamente de entrevistas não estruturadas e qualitativas com pacientes relevantes, garantindo que todas as questões relacionadas a esses indivíduos sejam incluídas, com contexto cultural apropriado e evitando-se a maior desvantagem dos questionários genéricos, que é a inclusão de itens inapropriados para uma patologia em especial e a omissão de outros em pontos importantes para aquele grupo de pacientes.

Para avaliação longitudinal de uma população específica, alguns critérios devem ser observados na escolha do instrumento a ser utilizado. Além de demonstrar boa reprodutibilidade, consistência interna e sensibilidade a modificações, o questionário deve conter aspectos importantes da qualidade de vida da população de interesse , ou seja, ser composto de itens relevantes às particularidades da patologia em questão e ser sensível às mudanças esperadas com o tratamento recomendado para a condição em estudo . As escalas genéricas contêm itens ou domínios que serão úteis para várias doenças diferentes e outros que não são relevantes para uma ou outra condição. Um exemplo pode ser a escala de dor, que será sensível a mudanças quando avaliada para pacientes com artrite reumatóide, mas não para pacientes com asma. Isso explica a regra geral de que instrumentos específicos são mais sensíveis que os genéricos e o aumento exponencial dos questionários específicos para diferentes doenças na última década (63;67;119;120).

Além disso, para avaliações de interesse econômico, a escala deve focar especificamente nos aspectos da qualidade de vida que respondem ao tratamento (121). Se o questionário não for relevante para os pacientes estudados, abordando aspectos gerais e pouco significativos para cada condição, a voz de grupos vulneráveis pode ser silenciada, inferências prejudicadas e a oportunidade para melhora da atenção à saúde , perdida.

Outras características importantes da escala escolhida para se medir qualidade de vida, quando o interesse for uma avaliação longitudinal, são que ela contenha no máximo 30-40 itens que sejam potencialmente relevantes para a população estudada, que tenha uma amplitude de variação quanto à gravidade moderada, cobrindo a maior parte da população alvo e que não tenha nenhum nível de “*floor ou ceiling effects*”, definidos quando a minoria ou a maioria dos pacientes analisados, respectivamente, apresentam uma determinada característica relatada no instrumento, significando que esses itens são pouco sensíveis a modificações longitudinais. Isso porque se muito poucos pacientes apresentam a característica, o item deve ocorrer apenas em casos muito graves e se quase todos a apresentam, deve se tratar de uma situação inerente à doença que está sendo avaliada. Níveis mais moderados de respostas identificam os pacientes mais típicos para cada entidade. Escalas que tenham maior número de itens e que tenham itens que reflitam maior gravidade ou nenhuma, ou seja, itens que avaliem extremos de quadro clínico, são mais adequadas para estudos transversais, onde o objetivo não é o acompanhamento, mas a avaliação com boa discriminação das diferenças de qualidade de vida entre os indivíduos(67).

Quanto às propriedades psicométricas do construto, são importantes alguns quesitos, a saber: a característica da escala de ser unidimensional, que é a capacidade da mesma medir apenas um parâmetro, habilidade, atitude ou, em um conjunto de itens, significa a existência de um fator comum que explique toda variabilidade medida entre os mesmos – no caso, a qualidade de vida (122). A confiabilidade ou reprodutibilidade é outra qualidade essencial, equivalendo-se ao conceito de precisão, e é avaliada aplicando-se o questionário aos mesmos indivíduos em 2 momentos diferentes, com tempos não suficientes para que mudanças significativas tenham ocorrido em suas vidas e um coeficiente mínimo de correlação de 0,85 é necessário para se estabelecer a reprodutibilidade ou a não ocorrência de um erro de medida randômico (115;117). Esta é a característica mais importante e necessária dos instrumentos de autoavaliação dos pacientes em estudos clínicos (121). A consistência interna, avaliada através do coeficiente alfa de Cronbach, que é um pré-requisito para que a escala seja unidimensional, reflete o grau de interrelação entre os itens da escala (123;124), depende das variâncias de cada item isolado e é aceito valor superior a 0,7. A correlação corrigida entre cada item individualmente e o *score* total (*Corrected item-total correlation* – CTIC) dá informação sobre a correlação de cada item, se o mesmo for analisado isoladamente, com o restante da escala. Se for muito elevada, significa que há redundância entre o item analisado e a escala como um todo e que o mesmo deveria ser excluído, uma vez que isso pode representar boa especificidade, mas às custas de pior sensibilidade. Se for muito baixa, significa que o item não contribui para a

escala e também deveria ser excluído. Recomendam-se níveis moderados, com cada item individualmente contribuindo com uma parcela de informação para a escala (115;125).

Outro quesito é a validade, que pode ser entendida como uma medida de acurácia, sendo duas: a validade aparente, avaliada por entrevistas com pacientes para se testar o conteúdo e facilidade de compreensão, assim como a relevância do questionário a ser utilizado na pesquisa. E a validade de construto, que avalia se o instrumento realmente mede o que ele se propõe a medir (120;121;126). Se a escala já se mostrou ser unidimensional e ter boa reprodutibilidade, e é baseada em uma boa definição teórica, seria possível inferir que ela é válida. No entanto, é necessária demonstração teórica, que pode ser feita de algumas formas. Uma é a validade convergente, comparando-se com outro instrumento que já se consagrou, como foi fizemos com o NHP (88;115;127), para demonstrar validade em associação com itens correlatos. Isso é equivalente a uma medida de sensibilidade. Outra pode ser a comparação com grupos conhecidos, como fizemos com as autoavaliações do estado de saúde e da qualidade de vida, correlacionando as mesmas com os *scores* obtidos nas escalas. E ainda outra hipótese pode ser a de que a medida não se correlaciona com uma outra conhecida de um diferente tema, equivalendo-se, agora, a uma avaliação de especificidade (115). Finalmente, o acúmulo dessas evidências é que dará maior confiabilidade e validade ao instrumento testado(115).

O questionário QoL-AGHDA é um dos instrumentos construídos baseado em necessidades mais amplamente utilizados, talvez pela falta de parâmetros mais objetivos que definam a gravidade da DGH. Foi demonstrado na Espanha(99) e Holanda(128) que apresentou maior sensibilidade que o NHP. Também pela primeira vez, com a sua utilização pelo NICE na Inglaterra a partir de 2003, uma medida de qualidade de vida vem sendo utilizada para se decidir se um tratamento deve ou não ser recomendado (100;128).

Estão publicados os processos de validação do questionário QoL-AGHDA em vários países diferentes, seguindo-se a mesma metodologia, sempre com a finalidade de se gerar um instrumento conceitualmente equivalente, sendo menos importante a equivalência linguística. Estudos comparativos e ensaios multicêntricos, requerem a existência de questionários que meçam a mesma característica em diferentes países com suas diferentes nuances culturais. A metodologia utilizada para o processo de tradução e validação no presente trabalho, empregando-se o sistema de “duplo painel” ao invés do tradicional trabalho de “*back-translation*”, permite uma versão mais adaptada às variações linguísticas na interpretação da leitura, sendo que sentenças apropriadas a um determinado sentido podem ser empregadas priorizando-se significado em função de equivalência linguística (129).

“*Back-translation*” (130;131) consiste da tradução inicial para a língua alvo e retradução para a língua original subsequentemente, comparando-se esta com a versão original. Em geral gera várias versões e depende das capacidades dos tradutores. Se inicialmente pesquisadores fizerem a tradução, a versão gerada poderá ficar inadequada devido à falta de conhecimento linguístico e, se for feita por profissionais em língua, poderá faltar o conhecimento do alvo real de cada sentença. De ambas as formas o resultado deverá ser irreal em relação ao documento original (132).

Com o método de duplo painel, tradutores de diferentes perfis profissionais e níveis culturais formam uma equipe, que deverá discutir a melhor equivalência de sentido original. Um membro da equipe deve guiar o grupo, desde que conheça a versão original, no caso um membro do grupo que originalmente desenvolveu o questionário. Esse grupo deve ser informado detalhadamente sobre como o questionário foi desenvolvido e seu significado, sobre equivalência conceitual versus linguística, aceitabilidade dos termos gerados, naturalidade das palavras na nova língua. Um segundo grupo de pessoas leigas, de nível educacional médio, apenas fluentes na língua alvo é então formado, para se avaliar o significado da nova versão e adaptar nuances que darão maior naturalidade às sentenças geradas pelo primeiro grupo. O mesmo coordenador participa, para garantir que não haverá troca de sentido.

A essas duas etapas, segue-se o processo de validação propriamente dito relatado acima, determinando-se a reprodutibilidade, a consistência interna, as validades convergente e/ou divergente, comparação com grupos conhecidos (88;115;132).

Seguindo-se essa metodologia, estão publicadas versões do questionário QoL-AGHDA na Itália, Suécia, Alemanha e Espanha (4;133), cujas medianas para o *score* AGHDA foram respectivamente 8, 4, 5 e 8. Na mesma publicação está descrita a versão original desenvolvida na Inglaterra cuja mediana dos pacientes com DGH foi 10. Mais recentemente foram concluídas as versões Francesa(134), Japonesa (135), Polonesa(136), além de outras relatadas para inglês americano, Bélgica, Holanda, Dinamarca, Noruega, Islândia, República Tcheca, Sérvia e Eslováquia. No entanto, o processo de validação no Japão seguiu a metodologia da “*back-translation*”, não estando claro se a adaptação gerou um documento conceitualmente equivalente, com as mesmas propriedades psicométricas, o que é necessário para utilização em estudos multicêntricos.

Segue-se o manuscrito produzido com os trabalhos para adaptação cultural do questionário QoL-AGHDA no Brasil, conforme a metodologia de duplo painel, com o processo de validação detalhadamente relatado. São apresentadas as etapas do processo e os resultados obtidos estão semelhantes aos esperados após validação nos diferentes países citados acima.

3 OBJETIVOS:

4.1 Objetivo Geral

Validar o questionário QoL-AGHDA (Quality of Life Assessment of GH Deficiency in Adults) no Brasil.

4.2 Objetivos Específicos

Traduzir o questionário QoL-AGHDA (Quality of Life Assessment of GH Deficiency in Adults) para o português, objetivando sua aplicação na população brasileira.

Avaliar se o questionário tem o poder de mensurar o prejuízo na qualidade de vida imposto pela deficiência de GH na população brasileira, servindo como instrumento de avaliação dos pacientes com deficiência de GH antes, durante e após a reposição deste hormônio.

Validar um modelo brasileiro do QoL-AGHDA (Quality of Life Assessment of GH Deficiency in Adults) de boa confiabilidade e consistência interna e adaptado à nossa realidade.

4 CRONOGRAMA:

O processo de validação do QoL-AGHDA teve início na UFMG no ano de 2007, com elaboração do projeto e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, do CONEP a nível nacional (anexos A e B respectivamente) e, subsequentemente, dos demais centros envolvidos.

Os grupos se reuniram nesse mesmo ano para as primeiras etapas, de tradução por indivíduos bilíngues, de ajustamento pelos indivíduos leigos representantes da população e de validação de conteúdo pelos pacientes com DGH.

A quarta etapa, o processo de validação propriamente dito, foi realizada durante o ano de 2008 até o segundo semestre de 2009. Todos os pacientes envolvidos assinaram termo de consentimento informado (Anexo C).

Recentemente foi submetido, para publicação nos Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, o artigo com a descrição e resultados finais de todo o processo, desde a tradução inicial até a última etapa, com análise dos resultados e revisão pela equipe de suporte teórico, o Galen Research do Reino Unido. A versão original em inglês e a versão final em português estão nos anexos D e E respectivamente.

5 ARTIGO

5.1 ARTIGO EM LÍNGUA VERNÁCULA

VERSÃO BRASILEIRA DO QUESTIONÁRIO “QUALITY OF LIFE – ASSESSMENT OF GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN ADULTS” (QoL-AGHDA) – TRADUÇÃO E VALIDAÇÃO EM 4 ESTÁGIOS

¹Ribeiro-Oliveira AJr*; ¹Mol SS*; ²Twiss J; ¹Alencar GA; ³Miranda PAC; ⁴Naves LA; ⁴Azevedo, MF; ⁵Basilio FAM; ⁵Boguszewski CL; ⁶Nogueira KC; ⁷Vilar L; ⁸Koltowska-Haggstrom M; ²McKenna SP.

Título resumido: Validação do QoL-AGHDA para o Brasil

1 Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte/Brasil

2 Galen Research Ltd, Manchester/UK

3 Santa Casa de Minas Gerais, Belo Horizonte/Brasil

4 Universidade de Brasília (UnB), Brasília/Brasil

5 SEMPR, Universidade Federal do Paraná, Curitiba/Brasil

6 Hospital do Brigadeiro, São Paulo/Brazil

7 Universidade Federal de Pernambuco, Recife/Brazil

8 KIMS Medical Outcomes, Pfizer Endocrine Care, Sollentuna/Sweden

*estes autores devem ser considerados como primeiros autores

Correspondência para:

Professor Antônio Ribeiro-Oliveira Jr, MD, PhD

Rua São Romão 343/701, Belo Horizonte/Minas Gerais/Brazil, 30330-120

E-mail: brolivei@uol.com.br/antoniorojr@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Este estudo relata o processo de adaptação da versão brasileira do questionário QoL-AGHDA (*Quality of Life – Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults*) para pacientes com deficiência do Hormônio de Crescimento (DGH). **Métodos:** A tradução adotou a metodologia de duplo painel. O questionário foi testado para aplicabilidade, compreensão e relevância através de entrevistas direcionadas com 16 pacientes com DGH. No estágio final, dados de 120 pacientes com DGH (81 com teste/reteste) foram analisados para consistência interna, confiabilidade teste/reteste, validade convergente e validade entre grupos conhecidos. **Resultados:** Os grupos de tradução foram bem-sucedidos e a versão final foi adaptada seguindo sugestões obtidas das entrevistas com os 16 pacientes. O coeficiente alfa de Cronbach foi 0,90, confiabilidade teste/reteste 0,88, *scores* QoL-AGHDA se correlacionaram com o NHP ($p<0,01$) e também com a saúde geral relatada pelos pacientes ($p<0,01$). **Conclusões:** A adaptação do QoL-AGHDA para a população brasileira foi bem-sucedida, e a nova versão demonstrou ser válida e confiável.

Descritores: Hormônio do Crescimento, Qualidade de Vida, Terapêutica, QoL-AGHDA

INTRODUÇÃO

A deficiência do hormônio de crescimento (DGH - do inglês *Growth Hormone*) em adultos está associada com diminuição da massa corporal magra (1;2) e da massa óssea (3), aumento da gordura abdominal (4), incapacidades funcionais (5) e uma série de fatores de risco cardiovascular (6-8). Ela causa impacto na qualidade de vida (QV) dos pacientes de várias formas, incluindo aumento dos níveis de fadiga ou cansaço (9), isolamento social (10), ansiedade (11) e baixa de memória (12). A terapia de reposição de GH pode melhorar várias anormalidades associadas com a síndrome de DGH (13-15), inclusive a QV, que tem sido considerada em alguns centros, como a principal razão para se iniciar a reposição (15-22). A principal ferramenta para se acessar a QV em adultos com DGH é o questionário “*Quality of Life – Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults*” (QoL-AGHDA) (23;24).

O questionário QoL-AGHDA foi inicialmente desenvolvido no Reino Unido e vem sendo adaptado para uso em algumas línguas diferentes (24). Ele adota o modelo de qualidade de vida baseada em necessidades, sugerido por Hunt e McKenna em 1992 (25). Neste modelo, postula-se que a QV advém da capacidade do indivíduo em satisfazer suas necessidades. Em outras palavras, a realização das necessidades humanas assegura satisfação do indivíduo e, conseqüentemente, a QV depende da capacidade individual de satisfazê-las. Considera-se que a melhor QV seja igual à realização de todas as necessidades do indivíduo, enquanto que a pior QV ocorre quando apenas poucas necessidades são conseguidas. Neste contexto, más condições de saúde interferem adversamente na satisfação dessas necessidades, trazendo, assim, impacto negativo na qualidade de vida. No Reino Unido, o *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) recomenda que o questionário QoL-AGHDA seja utilizado para auxiliar os médicos na determinação de quais pacientes deveriam receber reposição de GH (26).

No Brasil, existe um consenso estabelecido para orientar a reposição do GH em pacientes

adultos. Entretanto, a QV não faz parte deste protocolo, de forma a ser considerada na decisão terapêutica (27). Ter um questionário validado que pudesse ser utilizado como instrumento para auxiliar médicos e autoridades de saúde com critérios objetivos para iniciação e manutenção do tratamento com GH em adultos no Brasil seria de grande utilidade. Isso permitiria o uso racional desse tratamento caro e de longa duração, como ocorre em outros países (26). Além do mais, com o avanço do processo de globalização e comunicação mundial e com o grande número de ensaios clínicos internacionais sendo realizados, a necessidade de instrumentos válidos e adaptados culturalmente em diferentes versões linguísticas é crucial. Cada versão deve ser conceitualmente relevante e aceitável para a população alvo, além de ter características psicométricas comparáveis.

O objetivo do nosso estudo foi produzir a versão brasileira do questionário QoL-AGHDA, deixando-a bem adaptada e conceitualmente equivalente ao original em inglês do Reino Unido.

MATERIAIS E MÉTODOS

O questionário QoL-AGHDA (desenvolvido pelo instituto Galen Research, Manchester, Reino Unido) foi construído baseado em entrevistas detalhadas com pacientes adultos portadores de DGH na Inglaterra. Ele contém 25 itens que evocam respostas sim/não, aceitando ou negando certos problemas. A soma final é computada pelo número de respostas “sim”, sendo que uma pontuação final elevada significa má QV. Questionários incompletos, com mais de 20% de itens não respondidos são excluídos da análise (24).

Cinco versões linguísticas (Inglesa, Sueca, Alemã, Italiana e Espanhola) foram desenvolvidas simultaneamente utilizando o método de duplo painel (23;24). Outras versões para Estados Unidos, Bélgica, Holanda, Dinamarca, Noruega, Polônia, Sérvia, Islândia, República Tcheca e Eslováquia foram desenvolvidas posteriormente.

O nosso processo de tradução adotou a metodologia de duplo painel recomendada por Hunt ET AL (25;28). Nessa metodologia, garante-se qualidade na tradução em cada etapa do processo, ao invés de checá-la posteriormente. Essa metodologia tem sido utilizada em todas as adaptações do questionário QoL-AGHDA. A importância da equivalência conceitual ao questionário original sobre equivalência linguística é enfatizada, permitindo-se a comparação dos *scores* finais do questionário entre diferentes países.

A metodologia de tradução por duplo painel e validação consiste em 4 etapas:

Etapa 1: equipe de tradutores bilíngues – para fazer a tradução inicial para a nova língua;

Etapa 2 : equipe leiga – para avaliar as sentenças quanto à compreensão e naturalidade da linguagem utilizada;

Etapa 3 : entrevistas com pacientes para se testar a validade aparente e de conteúdo;

Etapa 4 : acessar propriedades psicométricas e da escala.

Painel de tradutores bilíngues (Etapa 1)

O processo de tradução pelos tradutores bilíngues foi conduzido no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brasil, cuja equipe incluiu 8 indivíduos bilíngues fluentes tanto em português quanto em inglês. Todos os participantes têm como língua nativa o português. O objetivo deste grupo foi traduzir as instruções, as sentenças e as opções de resposta para o português. O coordenador foi um professor de medicina representando o investigador local (AROf) e seu papel foi garantir que nenhum membro do grupo tivesse maior domínio sobre os demais, além de auxiliar num consenso final da tradução mais apropriada. Desta reunião também participou um representante dos criadores do questionário QoL-AGHDA original (SPM) , com a tarefa de guiar o processo e, quando necessário, explicar o significado conceitual de cada item do questionário aos membros do grupo.

O grupo trabalhou em conjunto no processo de tradução do questionário. O objetivo foi encontrar as melhores palavras para representar a versão original em inglês do Reino Unido para instruções e itens. Foram dadas orientações quanto ao propósito do trabalho e uma breve descrição sobre a deficiência de GH em adultos, os efeitos desta condição na QV e o significado da avaliação da QV dos pacientes com o questionário QoL-AGHDA. Os membros do grupo receberam a versão original do questionário uma semana antes do encontro, solicitando-se que a mesma fosse lida já com um foco no processo de tradução, com os seguintes pré-requisitos em mente: capturar os mesmos conceitos da versão original em inglês, produzindo uma

formulação compreensível e aceitável do mesmo. Todos os itens foram apresentados ao grupo, um a um, e seus significados explicados.

Painel de indivíduos leigos (Etapa 2)

A tradução produzida pelo primeiro grupo foi apresentada a outra equipe de 9 indivíduos leigos de nível educacional médio a baixo, considerados mais típicos da população a qual se destina o questionário. O trabalho deste segundo grupo também foi conduzido no Hospital das Clínicas UFMG, Belo Horizonte, Brasil. Nenhum dos participantes deste grupo é bilíngue e todos são de língua portuguesa nativa, procedentes do estado de Minas Gerais, Brasil e fisicamente ativos. A proposta deste segundo grupo era garantir que as palavras utilizadas estavam apropriadas aos pacientes.

Os participantes receberam a tradução realizada pela primeira equipe, sendo solicitado a eles que comentassem as sentenças quanto à compreensão e aceitabilidade. Em especial, foi solicitado que eles decidissem se as frases e a linguagem estavam aceitáveis ou se deveriam ser feitas mudanças para que os itens ficassem mais naturais, mantendo-se o mesmo sentido original. Mais uma vez, o grupo trabalhou em conjunto para decidir quais as melhores palavras. Este grupo teve prioridade sobre o primeiro, de tradutores bilíngues. Pacientes com DGH não participaram, já que o objetivo era definir a melhor tradução do questionário e não se os itens estavam apropriados.

Este grupo trabalhou apenas com a versão traduzida do questionário para o português. O líder (que foi o mesmo da primeira etapa), teve novamente o papel de garantir a manutenção da equivalência de significado na versão final.

Procedimento para entrevistas com pacientes (*field-test*) (Etapa 3)

A proposta dessas entrevistas foi testar a aplicabilidade, relevância e compreensibilidade do novo instrumento com os respondedores típicos, ou seja, representantes da população de pacientes com DGH. Foram feitas entrevistas diretas e semi-estruturadas com pacientes adultos com DGH. Esses pacientes foram recrutados do Departamento de Medicina Interna (Centro de Endocrinologia) da UFMG, Belo Horizonte, Brasil. Nenhum paciente estava em reposição de GH por um período mínimo de 6 meses antes da entrevista.

Esses pacientes foram solicitados a completar o questionário na presença do entrevistador, que observou e anotou qualquer dificuldade ou hesitação em determinado item. Foi também solicitado aos entrevistados que comentassem os itens do questionário, as instruções e o formato. Em especial, foi solicitado a eles que comentassem sobre a relevância das sentenças, sua aplicabilidade e compreensibilidade e se eles acharam que algum aspecto de sua experiência com a DGH foi omitido. Uma vez que suas observações espontâneas foram colocadas, os entrevistadores formularam questões específicas sobre os itens colocados como discutíveis. Em geral as discussões foram sobre um palavreado alternativo para conceitos equivalentes ou algum item visto como problemático para alguns respondedores.

Procedimento para validação psicométrica (Etapa 4)

Os dados necessários para se estabelecer as propriedades psicométricas da nova versão do questionário QoL-AGHDA foram coletados com pacientes com DGH. O questionário QoL-AGHDA foi administrado em 2 ocasiões e foram enviados aos pesquisadores através dos

Correios, num intervalo médio de 15 dias entre as 2 vezes que foram respondidos. Os participantes também responderam ao Nottingham Health Profile (NHP) (29). O NHP é um instrumento genérico designado a medir o nível de saúde nos seguintes domínios: mobilidade física, dor, sono, reações emocionais, isolamento social e energia. O NHP pode ser apresentado tanto como um perfil (pontuação apresentada para cada domínio relatado acima) ou como um único índice (representando sofrimento ou angústia), baseado nas respostas de 24 do total de itens(30).

Inicialmente os pacientes responderam a questões demográficas como gênero, idade, estado civil, emprego e autoavaliações dos seus estados de saúde e de suas qualidades de vida.

Cento e vinte pacientes com DGH foram recrutados de 6 diferentes centros brasileiros de endocrinologia. Dos 120 que participaram da fase 1, entre dezembro de 2007 e outubro de 2009, 59 foram da UFMG, Belo Horizonte/MG, 19 da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte/MG, 19 da Universidade Federal de Brasília/Distrito Federal, 10 da Universidade Federal de Pernambuco/Recife/PE, 7 do SEMPR-Universidade Federal do Paraná, Curitiba/PR e 6 do Hospital do Brigadeiro, São Paulo/SP.

Todos os pacientes com hipopituitarismo estavam em reposição hormonal para seus déficits de forma estável, excluindo-se o GH, por pelo menos 6 meses antes de serem incluídos. Mulheres na pós-menopausa não estavam em reposição de esteróides sexuais. Pacientes com comprometimento visual cuja capacidade de leitura estava comprometida foram excluídos do estudo. Questionários respondidos de forma completa foram analisados através de um banco de dados eletrônico.

A 4ª etapa do processo de validação abordou:

Consistência interna

A consistência interna foi avaliada através do coeficiente alfa de Cronbach (31;32). Ele mede a extensão na qual os itens de uma escala são inter-relacionados. Um alfa abaixo de 0,7 indica que os itens não funcionam juntos para formar uma escala.

Confiabilidade teste/reteste

A confiabilidade teste/reteste de uma medida é uma estimativa de sua reprodutibilidade no tempo, sem que nenhuma modificação tenha ocorrido na condição do indivíduo. Ela é avaliada correlacionando-se as escalas obtidas em 2 ocasiões diferentes. Uma alta correlação indica que a medida apresenta baixo índice de erro randômico. Um valor mínimo de 0,85 é necessário (33).

Validade convergente

A validade convergente pode ser determinada avaliando-se o nível de associação entre a pontuação de uma escala com uma outra comparadora, que meça uma característica igual ou relacionada. No presente estudo, o NHP foi utilizado como questionário comparador. As pontuações do QoL-AGHDA foram correlacionadas com as pontuações do NHP usando o coeficiente de correlação de Spearman.

Validação com grupos conhecidos

A validação com grupos conhecidos pode ser avaliada testando-se a habilidade do instrumento para distinguir entre grupos de pessoas que diferem em algum fator conhecido. Os fatores utilizados no presente estudo foram a autoavaliação do estado de saúde (excelente, boa, moderada, ruim, muito ruim) e a autoavaliação da qualidade de vida (excelente, boa, moderada, ruim, muito ruim).

Análise Estatística

Resultados foram expressos em médias \pm DP (desvio-padrão) e/ou medianas (variação inter-quartil). Testes estatísticos não-paramétricos (Spearman Rank, Mann-Whitney U Test para 2 grupos ou Kruskal-Wallis One-Way Analysis of Variance para 3 grupos ou mais) foram utilizados para análises, devido à natureza ordinal das variáveis. Toda a análise estatística foi conduzida utilizando-se o programa SPSS 16 (originalmente, Statistical Package for the Social Sciences). $P < 0,05$ foi considerado para indicar significância estatística.

Ética

O estudo foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e pelos comitês de ética de cada instituição participante. Todos os participantes assinaram termo de consentimento informado.

RESULTADOS

Painel de tradutores bilíngues (Etapa 1)

Dados dos participantes estão mostrados na Tabela 1. Todos os participantes tinham de nível educacional superior.

Não foi possível encontrar uma tradução “natural” para todos os itens em português. Nos casos em que isso ocorreu, foi necessário encontrar uma frase conceitualmente equivalente, sendo também vital que os novos itens fossem expressos em linguagem corriqueira. O grupo trabalhou em conjunto para entrar num consenso da tradução mais apropriada. Houve oportunidade para se discutir alternativas e a decisão final foi tomada pelo grupo, não por um indivíduo isoladamente.

Foi necessária discussão mais aprofundada de 2 itens do questionário QoL-AGHDA antes da conclusão final da tradução. O primeiro, ‘Eu tenho de ler as coisas várias vezes para conseguir gravá-las’ (*I have to read things several times before they sink in*). Foi decidido dar a idéia de que é difícil a pessoa captar a mensagem (entender), apesar de grande esforço. Foi discutido se ‘sink in’ poderia ser ‘memorizar’. O segundo, ‘Eu acho difícil conviver com outras pessoas’ (*I find it hard to mix with other people*). A dificuldade com esse item ocorreu porque é incomum no Brasil que as pessoas não se misturem ou convivam com as outras. A tradução foi realizada no sentido de dar a idéia de que é difícil ter um bom relacionamento com os outros no dia-a-dia.

As decisões foram tomadas em todas as sentenças e não foi necessário enviar versões alternativas de nenhum item para o grupo da etapa subsequente.

Esta reunião durou 2 horas e 5 minutos.

Painel de indivíduos leigos (Etapa 2)

Dados dos participantes estão mostrados na Tabela 1. Todos os participantes deste grupo eram de nível educacional médio ou abaixo.

O grupo trabalhou em conjunto para melhorar a estrutura de algumas sentenças previamente sugeridas pelo grupo bilíngue. Foram sugeridas apenas pequenas modificações antes que o questionário ficasse pronto para as entrevistas da terceira etapa.

O encontro do segundo grupo durou 1 hora e 45 minutos.

Procedimento para entrevistas com pacientes (*Field-test*) (Etapa 3)

Dados dos participantes estão mostrados na Tabela 1.

Um total de 16 pacientes foram entrevistados pelos autores (AROJr, SSM, GAA) no primeiro semestre de 2007, num ambiente calmo, no setor de endocrinologia da UFMG. Todos esses pacientes apresentavam níveis de IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*) baixos, assim como 2 ou mais déficits hipofisários (14).

Todos os entrevistados foram esclarecidos sobre o propósito das entrevistas e leram as instruções antes de responder aos questionários. Nenhum participante deixou de entender as instruções, nenhuma sentença foi considerada inapropriada e nenhum dos pacientes achou que algum aspecto importante para eles foi omitido no questionário.

Em geral o questionário foi bem aceito. Algumas pequenas mudanças foram sugeridas para melhorar as sentenças. Por exemplo, ‘Eu’ foi acrescentado em vários itens, para deixar clara a visão do respondedor. Também foi acrescentada a variabilidade de gênero, que não existe na língua inglesa. Cada entrevista durou em média 20 ± 4 minutos. Além disso, alguns pacientes acharam desejável a opção ‘algumas vezes’. Nesses casos, eles foram remetidos às instruções de preenchimento ao início questionário, onde é solicitado que eles respondam como se sentem ‘*no momento*’. Alguns pacientes pularam algumas questões e retornaram nelas mais tarde.

Um item em especial causou desconforto em alguns entrevistados – QoL-AGHDA 10: ‘Eu tenho de me obrigar a fazer tudo aquilo que preciso’ (*I have to push myself to do things*). A idéia de se obrigar, sugerida pelos painéis de indivíduos bilíngues e de indivíduos leigos (etapas 1 e 2) não foi de fácil compreensão e a frase foi modificada para: ‘Eu tenho de me esforçar para fazer tudo o que preciso’, cuja correspondência linguística em inglês seria ‘*I have to make a strong effort in order to do my own tasks*’.

Alguns exemplos de sentenças da versão final do questionário QoL-AGHDA em português são mostrados no anexo 1.

Validação psicométrica (Etapa 4)

As informações demográficas e sobre a DGH dos participantes do estudo estão mostradas na Tabela 2. Aproximadamente 60% dos participantes eram do sexo feminino. A média de idade foi de 46,1 anos (variação 18-85 anos), com pouco mais da metade sendo casados ou em uma união estável. O nível educacional foi baixo, com apenas um terço dos pacientes nunca tendo frequentado uma universidade. Todos apresentavam IGF-1 baixo com 2 ou mais déficits

hipofisários ou $\text{GH} < 3\mu\text{G/L}$ no teste de tolerância à insulina (ITT do inglês – *Insulin Tolerance Test*) (14).

A população que participou do estudo foi basicamente composta de pacientes com DGH de início na fase adulta, com poucos casos idiopáticos. Dos 120 pacientes, 79 (65,8%) passou por uma cirurgia hipofisária. Trinta e seis (36) por macroadenoma não-secretor (45,6%), 14 por craniofaringioma (17,7%), 12 por prolactinomas (15,2%), 5 por adenomas produtores de ACTH (6,3%) e 12 por outras causas (ependimoma, meningioma, apoplexia hipofisária, cisto aracnóide, trauma, sarcoidose) (15,2%). Esses números se aproximam do que tem sido reportado na literatura, onde adenomas não-secretores e craniofaringiomas são considerados as 2 causas mais prevalentes de cirurgia hipofisária e morbidade relacionada (34;35). Vinte e seis (26) pacientes (32,9%) desse total de 79 também foram submetidos a radioterapia. Dos pacientes que não passaram por nenhuma cirurgia hipofisária, 23 (56,1%) foi por síndrome de Sheehan, seguida por DGH idiopática de início na infância.

Com relação aos déficits hipofisários, 8,3% (10 pacientes) apresentavam somente DGH, 15,8% (19 pacientes) tinham 2 déficits hipofisários, 13,3% (17 pacientes) 3 déficits e o restante 62,5% dos casos (75 pacientes) tiveram pan-hipopituitarismo. Dos 74 pacientes que se apresentavam com pan-hipopituitarismo, 13 (17,3%) tinham também diabetes insipidus. Esse perfil também foi semelhante ao que é reportado na literatura para outras populações com DGH (34;36;37).

Oitenta e um pacientes (81) completaram a 4ª etapa. Essa taxa de respostas mais baixa na segunda avaliação ocorreu porque o estudo foi interrompido quando um número suficiente de teste/retestes foi alcançado. O subgrupo que não respondeu 2 vezes não foi significativamente diferente do grupo como um todo em relação à idade, gênero e *score* no questionário QoL-AGHDA.

A tabela 3 mostra os *scores* do questionário na primeira e segunda avaliações. Valores mínimos de “*ceiling*” e “*floor effects*”, ou seja, de ítems com maioria de respostas ‘sim’ ou ‘não’, foram observados, indicando que os ítems foram todos bem direcionados para amostra estudada. As distribuições entre os ítems foi boa, sendo que para nenhum item houve 100% de respostas ‘sim’ ou ‘não’.

Consistência interna

Os coeficientes alfa de Cronbach para consistência interna foram respectivamente 0,90 e 0,92 para primeira e segunda avaliações. Isso indica que o questionário teve boa interrelação entre os ítems. Além do mais, todos os CITCs (*Corrected-item total correlation*) da primeira avaliação ficaram entre 0,2 e 0,8, indicando que nenhum item foi não relacionado ou redundante dentro da escala. Na segunda avaliação, 2 ítems tiveram ITCs (*Item total correlations*) abaixo de 0,2. Como o fato ocorreu apenas em uma das avaliações, os ítems não foram removidos. A análise estatística também mostrou que a remoção de qualquer item individualmente não teria contribuído para elevar o valor do coeficiente alfa de Cronbach da escala nas 2 avaliações.

Confiabilidade teste/reteste

A confiabilidade no reteste para o questionário QoL-AGHDA foi 0,88, indicando que a escala apresentou baixo nível de erro de medida randômico. Isto, por sua vez, sugere que a medida tem boa reprodutibilidade.

Validade convergente

A Tabela 4 mostra as correlações entre o questionário QoL-AGHDA e os domínios do NHP. Enquanto a magnitude dos coeficientes de correlação variou levemente entre as 2 avaliações, o padrão de relação entre QoL-AGHDA e os diferentes domínios do NHP foi consistente. O QoL-AGHDA correlacionou-se mais fortemente com a escala de energia e as sessões de reações

emocionais e isolamento social do NHP, repetindo padrão semelhante visto em outras versões (24). As correlações entre QoL-AGHDA e as escalas de dor e sono do NHP foram baixas. Além do mais, o QoL-AGHDA teve correlação moderadamente elevada com o índice NHP-*Distress* (angústia).

Validação com grupos conhecidos

A Tabela 5 mostra as correlações entre QoL-AGHDA e as autoavaliações do estado de saúde e da QV. Pontuações mais altas foram associadas com pior estado de saúde e pior QV. Não houve diferença significativa nas pontuações médias do questionário QoL-AGHDA entre participantes quando analisados separadamente por gênero e idade (acima ou abaixo da idade média) (dados não mostrados). As diferenças entre grupos foram significativas com nível de $p < 0,001$.

DISCUSSÃO

Os resultados apresentados nesse artigo indicam que a adaptação do questionário QoL-AGHDA para a população brasileira, através do processo em 4 estágios, foi bem-sucedido. O instrumento mostrou-se viável para tradução para o português e o questionário final resultou numa medida válida e confiável do impacto da DGH na vida dos pacientes afetados.

O encontro de indivíduos bilíngues progrediu bem e todos os itens foram traduzidos para o português. O grupo subsequente achou o conteúdo da tradução de fácil compreensão e as decisões finais sobre sua aplicabilidade foram tomadas sem muita discussão. Os entrevistados da 3ª etapa concordaram que o conteúdo do questionário é bom e cobre aspectos relevantes de suas experiências. Algumas sugestões úteis foram feitas pelos participantes para melhorar a naturalidade de alguns itens.

A versão final traduzida foi então testada quanto às suas propriedades psicométricas num grupo de pacientes que vivenciam a DGH. O estudo incluiu 120 pacientes de múltiplos centros com boa representação da população brasileira com DGH. Esses pacientes foram semelhantes aos participantes de outros estudos de validação do questionário QoL-AGHDA (34-37). Sessenta e sete e meio por cento (67,5%) dos pacientes recrutados responderam ao questionário nas 2 ocasiões. Esse baixo percentual de respostas na segunda ocasião ocorreu porque o estudo foi interrompido quando um número suficiente de pacientes para avaliação de teste/reteste foi alcançado. A análise dos itens mostrou que a distribuição dos mesmos foi boa e que a escala teve níveis mínimos de respostas máximas e mínimas (*floor e ceiling effects*). Isso indica que os itens foram bem direcionados à faixa de gravidade dos pacientes.

O coeficiente alfa de Cronbach foi superior a 0,90, indicando que os itens trabalharam juntos para formar uma escala. Onde os problemas ocorreram, foi apenas em uma das duas ocasiões, com apenas 1 item. A confiabilidade no reteste foi excelente. A validade convergente também

foi demonstrada, com os resultados revelando boa correlação com o NHP, como já demonstrado em outras versões. O questionário também foi capaz de distinguir bem os pacientes de acordo com suas autoavaliações do estado de saúde e da QV.

De modo geral, os resultados mostram que a nova versão em português do questionário QoL-AGHDA é conceitualmente equivalente à versão original em inglês. Quando comparado com outras versões de países europeus que aplicaram a mesma metodologia, a qualidade dos resultados foi muito semelhante (19;24). Curiosamente, a mediana da pontuação final no questionário QoL-AGHDA para os pacientes com DGH foi em torno de 11, comparável à do Reino Unido, que foi 10, mas acima de outros países como Suécia, Itália, Espanha e Alemanha, onde as medianas foram 8, 8, 5 e 4 respectivamente (24).

O estudo foi desenhado para se alcançar uma boa representatividade da população brasileira portadora de DGH, dentro do possível. O questionário traduzido foi obtido através do processo de duplo painel, que é superior à metodologia de “*back translation*”, levando em consideração as diferenças culturais existentes entre os países. Entretanto, o presente estudo não foi designado para avaliar a taxa geral de sensibilidade do questionário ou a sua correlação com outros fatores clínicos. Estudos adicionais são necessários para responder a essas questões.

Pode-se concluir, portanto, que a versão final brasileira do questionário QoL-AGHDA é uma medida confiável e válida da QV de pacientes com DGH, que serve para utilização em estudos clínicos e na prática clínica diária. Este instrumento pode ser utilizado para guiar decisões quanto à utilização do tratamento de reposição de GH para pacientes adultos com DGH.

DIVULGAÇÃO: Este estudo foi patrocinado por KIMS Medical Outcomes, Pfizer Endocrine Care, Suécia

AGRADECIMENTOS: Noá agradecemos aos participantes dos painéis de tradução e aos pacientes que participaram das etapas de validação. Os autores gostariam também de agradecer ao Prof. John P. Monson (Londres, UK) que inicialmente estimulou a produção da versão brasileira.

Referências Bibliográficas

- (1) Hoffman DM, O'Sullivan AJ, Freund J, Ho KK. Adults with growth hormone deficiency have abnormal body composition but normal energy metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 Jan;80(1):72-7.
- (2) Salomon F. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE* 1989;321:1793-803.
- (3) Holmes SJ, Economou G, Whitehouse RW, Adams JE, Shalet SM. Reduced bone mineral density in patients with adult onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 Mar;78(3):669-74.
- (4) Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, Rosenthal DI, Anderson EJ, Klibanski A. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4358-65.
- (5) Cuneo RC, Judd S, Wallace JD, Perry-Keene D, Burger H, Lim-Tio S, et al. The Australian Multicenter Trial of Growth Hormone (GH) Treatment in GH-Deficient Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Jan;83(1):107-16.
- (6) Rosen T. Cardiovascular risk factors in adult patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol (Copenh)* 2010;129:195-200.
- (7) Johansson JO. Growth hormone-deficient adults are insulin-resistant. *Metabolism* 1995;44:1126-9.
- (8) Markkussis V. Detection of premature atherosclerosis by high-resolution ultrasonography in symptom-free hypopituitary adults. *Lancet* 1992;340:1188-92.
- (9) Gilchrist FJ, Murray RD, Shalet SM. The effect of long-term untreated growth hormone deficiency and 9 years of GH replacement on the quality of life (QoL) of GH-deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:367-70.
- (10) Ma^ordh G, Lundin K, Borg G, Jonsson B, Lindberg A. Growth hormone replacement therapy in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency: combined data from 12 European placebo-controlled clinical trials. *Endocrinology and Metabolism* 1994;1(Suppl A):43-9.
- (11) Rosen T, Wiren L, Wilhelmsen L, Wiklund I, Bengtsson BA. Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994 Jan;40(1):111-6.
- (12) Baum HB, Katznelson L, Sherman JC, Biller BM, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al. Effects of physiological growth hormone (GH) therapy on cognition and quality of life in patients with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Sep;83(9):3184-9.

- (13) Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Adults with Growth Hormone Deficiency: Summary Statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(2):379-1.
- (14) Ho KK. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 2007 Dec;157(6):695-700.
- (15) Woodhouse LJ, Mukherjee A, Shalet SM, Ezzat S. The influence of growth hormone status on physical impairments, functional limitations, and health-related quality of life in adults. *Endocr Rev* 2006 May;27(3):287-317.
- (16) Svensson J, Mattsson A, Rosen T, Wiren L, Johannsson G, Bengtsson BA, et al. Three-years of growth hormone (GH) replacement therapy in GH-deficient adults: effects on quality of life, patient-reported outcomes and healthcare consumption. *Growth Horm IGF Res* 2004;14:207-15.
- (17) Bengtsson BA, Abs R, Benmarker H, Monson JP, Feldt-Rasmussen U, Hernberg-Stahl E, et al. The effects of treatment and the individual responsiveness to growth hormone (GH) replacement therapy in 665 GH-deficient adults. KIMS Study Group and the KIMS International Board. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Nov;84(11):3929-35.
- (18) Hernberg-Stahl E, Luger A, Abs R, Bengtsson BA, Feldt-Rasmussen U, Wilton P, et al. Healthcare consumption decreases in parallel with improvements in quality of life during GH replacement in hypopituitary adults with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Nov;86(11):5277-81.
- (19) Koltowska-Haggstrom M, Mattsson AF, Monson JP, Kind P, Badia X, Casanueva FF, et al. Does long-term GH replacement therapy in hypopituitary adults with GH deficiency normalise quality of life? *Eur J Endocrinol* 2006 Jul;155(1):109-19.
- (20) Moock J, Albrecht C, Friedrich N, Volzke H, Nauck M, Koltowska-Haggstrom M, et al. Health-related quality of life and IGF-1 in GH-deficient adult patients on GH replacement therapy: analysis of the German KIMS data and the Study of Health in Pomerania. *Eur J Endocrinol* 2009 Jan;160(1):17-24.
- (21) Murray RD, Skillicorn CJ, Howell SJ, Lissett CA, Rahim A, Smethurst LE, et al. Influences on quality of life in GH deficient adults and their effect on response to treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999 Nov;51(5):565-73.
- (22) Saller B, Mattsson AF, Kann PH, Koppeschaar HP, Svensson J, Pompen M, et al. Healthcare utilization, quality of life and patient-reported outcomes during two years of GH replacement therapy in GH-deficient adults--comparison between Sweden, The Netherlands and Germany. *Eur J Endocrinol* 2006 Jun;154(6):843-50.
- (23) Holmes SJ, McKenna SP, Doward LC, Hunt SM, Shalet SM. Development of a questionnaire to assess the quality of life of adults with growth hormone deficiency. *Endocrinology and Metabolism* 1995;2:63-9.

- (24) McKenna SP, Doward LC, Alonso J, Kohlmann T, Niero M, Prieto L, et al. The QoL-AGHDA: an instrument for the assessment of quality of life in adults with growth hormone deficiency. *Qual Life Res* 1999 Jun;8(4):373-83.
- (25) Hunt SM, McKenna SP. The QLDS: a scale for the measurement of quality of life in depression. *Health Policy* 1992 Oct;22(3):307-19.
- (26) Human growth hormone (somatropin) in adults with growth hormone deficiency, Technology Appraisal 64 - Guidelines of the British National Institute for Clinical Excellence. National Institute for Clinical Excellence 2003 Available from: URL: <http://guidance.nice.org.uk/TA64>
- (27) Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Deficiência de Hormônio do Crescimento - Hipopituitarismo. Ministério da Saúde 2010 Available from: URL: http://www.dohms.com.br/sites_columbia/files/sempr%203/2/pcdt_hipopituitarismo.pdf
- (28) Swaine-Verdier A, Doward LC, Agell P, Horsen H, McKenna SP. Adapting quality of life instruments. *Value Health* 2004 Sep;7(Suppl 1):S27-S30.
- (29) Hunt SM, McEwen J, McKenna SP. Measuring health status: a new tool for clinicians and epidemiologists. *J R Coll Gen Pract* 1985 Apr;35(273):185-8.
- (30) McKenna SP, Hunt SM, Tennant A. The development of a patient completed index of distress from the Nottingham Health Profile: A new measure for use in cost-utility studies. *Brit J Med Econ* 1993;6:13-24.
- (31) Altman DG and Bland JM. Statistics Notes – Crombach's alpha. *BMJ* 1997.
- (32) Cortina JM. What Is Coefficient Alpha? An Examination of Theory and Applications. *Journal of Applied Psychology* 1993;78(1):98-104.
- (33) McDowell. The Theoretical and Technical Foundations of Health Measurements. In: Oxford: Oxford University Press, editor. *Measuring Health: a Guide to Rating Scales and Questionnaires*. 3rd Ed ed. New York: 2006. p. 10-54.
- (34) Clayton PE, Gleeson H, Popovic V, Shalet SM, Christiansen JS. Growth hormone replacement throughout life: insights into age related responses to treatment. *Growth Horm IGF Res* 2007;17:369-82.
- (35) Wiren L, Whalley D, McKenna S, Wilhelmsen L. Application of a disease-specific, quality-of-life measure (QoL-AGHDA) in growth hormone-deficient adults and a random population sample in Sweden: validation of the measure by rasch analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000 Feb;52(2):143-52.
- (36) Monson JP, Jonsson P. Aspects of Growth Hormone (GH) Replacement in Elderly Patients with GH Deficiency: Data from KIMS. *Horm Res* 2003;60(Suppl 1):112-20.
- (37) Koltowska-Haggstrom M, Kind P, Monson JP, Jonsson B. Growth hormone (GH) replacement in hypopituitary adults with GH deficiency evaluated by a utility-weighted quality of life index: a precursor to cost-utility analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008 Jan;68(1):122-9.

Tabela 1. Detalhes demográficos do grupo bilingue, grupo leigo e grupo de pacientes entrevistados na etapa 3

		Grupo bilingue	Grupo leigo	Pacientes
n		8	9	16
Gênero	Masculino (%)	4 (50%)	3 (33.3%)	9 (56.3%)
Idade	Média (DP)	30.4 (5.1)	42.6 (13.7)	47.1 (20.6)
	Mediana (IQR)	28.5 (27.0-34.8)	45.0 (28.5-53.5)	49.0 (25.8-71.3)
	Variação	25.0-40.0	23.0-62.0	20.0-75.0

IQR: variação inter-quartil (do inglês – *inter-quartile range*)

DP: desvio-padrão

Tabela 2: Informações demográficas e sobre DGH para os pacientes participantes da validação psicométrica (4ª etapa)

Gênero	Masculino (%)	46 (37.7)
	Feminino (%)	72 (60)
	Não informado (%)	2 (1.7)
Idade	Média (DP)	46.3 (15.2)
	Variação	18 – 85
Nível educacional (%)	Primário incompleto (%)	47 (39.2)
	Primário completo (%)	31 (25.8)
	Secundário (%)	30 (25.0)
	Superior (%)	6 (5.0)
	Pós-graduação (%)	4 (3.3)
	Não informado	2 (1,7%)
Estado civil (%)	Casado/União estável (%)	69 (57.5)
	Viúvo (%)	3 (2.5)
	Divorciado/Separado (%)	8 (6.7)
	Solteiro (%)	38 (31.7)
	Não informado	2(1,7%)
Duração da DGH - anos	Media (SD)	11.8 (10.7)
	Variação	1 – 40
Autoavaliação de saúde(%)	Excelente	11 (9.2)
	Boa	46 (38.3)
	Razoável	54 (45.0)
	Ruim	6 (5.0)
	Muito ruim	1 (0.8)
	Não informado	2(1,7%)
Qualidade de vida(%)	Excelente	17 (14.2)
	Boa	48 (40.0)
	Razoável	46 (38.3)
	Ruim	7 (5.8)
	Muito ruim	0
	Não informado	2(1,7%)

IQR: variação inter-quartil (do inglês – *inter-quartile range*)

DGH: Deficiência de hormônio de crescimento DP: desvio-padrão

Tabela 3: Estatística descritiva para o questionário QoL-AGHDA

	n	Mediana (IQR)	Média (DP)	Min - Max	% pontuações mínimas	% pontuações máximas
Teste 1 QoL-AGHDA	120	11.0 (6.0 – 17.8)	11.8 (6.7)	0.0 – 25.0	2.5	2.5
Teste 2 QoL-AGHDA	81	12.0 (6.0 – 19.0)	12.3 (7.2)	0.0 – 25.0	2.5	1.2

IQR: variação inter-quartil (do inglês – *inter-quartile range*)

DP: desvio-padrão

QoL-AGHDA: Quality of Life - Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults

Tabela 4: Coeficientes de correlação entre QoL-AGHDA e NHP

	Teste 1	Teste 2
NHP		
Escala de energia	0.70	0.72
Escala de dor	0.43	0.38
Reações emocionais	0.79	0.81
Escala de sono	0.41	0.34
Isolamento social	0.69	0.70
Mobilidade física	0.52	0.46
NHP-D	0.79	0.79

Correlações significativas ao nível $p < 0,01$

QoL-AGHDA: Quality of Life - Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults

NHP: Nottingham Health Profile

NHP-D: Nottingham Health Profile-Distress (angústia)

Tabela 5: Pontuações médias do QoL-AGHDA por grupos de autoavaliações de saúde e qualidade de vida

	Saúde Geral Média (DP)	Qualidade de Vida Média (DP)
Excelente	5.2 (3.1)	6.8 (6.0)
Boa	9.7 (6.4)	11.0 (5.7)
Razoável	14.0 (6.0)	13.4 (6.7)
Ruim/Muito ruim	18.6 (5.9)	19.1 (6.3)
P	<0.001	<0.001

QoL-AGHDA: Quality of Life - Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults
 DP: desvio-padrão

APENDICE 1 – Exemplos de itens da versão final do questionário QoL-AGHDA em português

O questionário completo final não pode ser publicado por razões de direitos autorais e também para se manter a qualidade de futuras adaptações. Aqueles que desejarem utilizá-lo devem contactar o autor correspondente.

Exemplos:

Eu tenho dificuldades para concluir tarefas

Eu sinto uma grande necessidade de dormir durante o dia

Eu frequentemente me sinto sozinho(a), mesmo quando estou com outras pessoas

Eu tenho dificuldade em controlar minhas emoções

Eu sinto falta de confiança em mim mesmo(a)

5.2 ARTIGO EM LÍNGUA INGLESA

THE BRAZILIAN VERSION OF THE QUALITY OF LIFE ASSESSMENT OF GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN ADULTS (QOL-AGHDA) – FOUR- STAGE TRANSLATION AND VALIDATION

VERSÃO BRASILEIRA DO QUESTIONÁRIO “*QUALITY OF LIFE – ASSESSMENT OF GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN ADULTS*” (QoL-AGHDA) – TRADUÇÃO E VALIDAÇÃO EM QUATRO ESTÁGIOS

¹Ribeiro-Oliveira AJr*; ¹Mol SS*; ²Twiss J; ¹Alencar GA; ³Miranda PAC; ⁴Naves LA; ⁴Azevedo, MF; ⁵Basilio FAM; ⁵Boguszewski CL; ⁶Nogueira KC; ⁷Vilar L; ⁸Koltowska-Haggstrom M; ²McKenna SP.

Running title: QoL-AGHDA validation for Brazil

Título resumido: Validação do QoL-AGHDA para o Brasil

1 Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte/Brasil

2 Galen Research Ltd, Manchester/UK

3 Santa Casa de Minas Gerais, Belo Horizonte/Brasil

4 Universidade de Brasília (UnB), Brasília/Brasil

5 SEMPR, Universidade Federal do Paraná, Curitiba/Brasil

6 Hospital do Brigadeiro, São Paulo/Brazil

7 Universidade Federal de Pernambuco, Recife/Brazil

8 KIMS Medical Outcomes, Pfizer Endocrine Care, Sollentuna/Sweden

*** these should be considered as joint authors**

Corresponding Author:

Professor Antônio Ribeiro-Oliveira Jr, MD, PhD

Rua São Romão 343/701, Belo Horizonte/Minas Gerais/Brazil, 30330-120

E-mail: brolivei@uol.com.br/antoniorojr@gmail.com

ABSTRACT

Objective: This study reports on the Brazilian Portuguese adaptation of the QoL-AGHDA (Quality of Life Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults) for use in adult growth hormone deficient (GHD) patients. **Methods:** The translation process adopted the dual panel methodology. The questionnaire was tested for applicability, comprehension, and relevance through field-test interviews (16 GHD patients). In the final stage, data from 120 GHD patients (81 included in a test-retest analysis) were analyzed for internal consistency, test-retest reliability, convergent validity and known groups validity. **Results:** The translation panels were successful and the draft version was amended to improve the wording as a result of the field test interviews. Cronbach's alpha was 0.90 and test-retest reliability 0.88. QoL-AGHDA scores had the expected pattern of association with NHP scale scores and QoL-AGHDA was able to differentiate significantly between patients based on patient-reported general health ($p < 0.01$) and QoL ($p < 0.01$). **Conclusions:** The adaptation of the QoL-AGHDA for a Brazilian population was successful and the adapted questionnaire was shown to be reliable and valid.

Keywords: Growth Hormone, Quality of Life, Treatment Outcomes, QoL-AGHDA

RESUMO

Objetivo: Este estudo relata o processo de adaptação da versão brasileira do questionário QoL-AGHDA (*Quality of Life – Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults*) para pacientes com deficiência do Hormônio de Crescimento (DGH). **Métodos:** A tradução adotou a metodologia de duplo painel. O questionário foi testado para aplicabilidade, compreensão e relevância através de entrevistas direcionadas com 16 pacientes com DGH. No estágio final, dados de 120 pacientes com DGH (81 com teste/reteste) foram analisados para consistência interna, confiabilidade teste/reteste, validade convergente e validade entre grupos conhecidos. **Resultados:** Os grupos de tradução foram bem-sucedidos e a versão final foi adaptada seguindo sugestões obtidas das entrevistas com os 16 pacientes. O coeficiente alfa de Cronbach foi 0,90, confiabilidade teste/reteste 0,88, *scores* QoL-AGHDA se correlacionaram com o NHP ($p<0,01$) e também com a saúde geral relatada pelos pacientes ($p<0,01$). **Conclusões:** A adaptação do QoL-AGHDA para a população brasileira foi bem-sucedida, e a nova versão demonstrou ser válida e confiável.

Descritores: Hormônio do Crescimento, Qualidade de Vida, Terapêutica, QoL-AGHDA

INTRODUCTION

Growth hormone deficiency (GHD) in adults is associated with decreased lean body mass tissue (1;2) and bone density (3), increased abdominal body fat (4), functional impairment (5) and a number of cardiovascular risk factors (6-8). It impacts on patients' quality of life (QoL) in a number of ways, resulting from increased levels of fatigue (9), social isolation (10), anxiety (11) and poor memory (12). GH replacement therapy has been shown to improve various abnormalities associated with GHD (13-15), including

QoL, which has been used in some centers as the most compelling reason for initiating GH therapy (16-22). The main measure of QoL in adult GHD is the Quality of Life Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults (QoL-AGHDA) (23;24).

The QoL-AGHDA was first developed in the United Kingdom and has since been adapted for use in several additional languages (24). It adopts the needs-based model of QoL outlined by Hunt and McKenna in 1992(25) . This model postulates that life gains its quality from the ability of individuals to satisfy his/her needs. It is assumed that QoL is low when few needs are fulfilled. In this context, poor health interferes - in most cases adversely - with satisfaction of needs and, consequently, has a negative impact on QoL. In the UK, the *National Institute for Clinical Excellence* requires patients to complete the QoL-AGHDA in order to determine whether they should receive GH replacement(26).

In Brazil, there are established guidelines to help clinicians judge those adults with GHD that should receive GH replacement. However, QoL is not part of the protocol-based therapeutic decision (27). The establishment of a validated GHD-specific measure of QoL for guiding such decisions in Brazil would be of great benefit. This approach would ultimately permit a more rational use of this high cost prolonged treatment, as adopted in other countries (26). In addition, with increasing globalization, cross-cultural communication and the high number of

international clinical trials, culturally equivalent outcome instruments available in different languages are crucial. Each language version must be culturally relevant and acceptable to the target population and must also be psychometrically comparable.

The aim of this study was to produce a Brazilian Portuguese adaptation of the QoL-AGHDA that is conceptually equivalent to the UK-English version.

MATERIAL AND METHODS

Content of the QoL-AGHDA was generated from in-depth qualitative interviews conducted with adult patients with GHD in the UK. The measure contains 25 items that require yes/no answers. Its score is computed by summing the number of “yes” answers with high QoL-AGHDA scores indicating poor QoL. Questionnaires containing more than 20% missing responses are excluded from analyses (24).

Five language versions (English, Swedish, German, Italian, and Spanish) were developed simultaneously using dual translation panels (23;24). Versions for the United States, Belgium, Netherlands, Denmark, and Poland, Serbia, the Czech Republic and Slovakia were developed later.

The translation process adopted the dual panel methodology recommended by Hunt et al (25;28). In the dual panel method quality is ensured by processes built in during each step of translation rather than being checked *a posteriori*. This methodology has been used in the development of all language adaptations of the QoL-AGHDA. It emphasizes the importance of achieving conceptual equivalence of translated items to the original. This allows the comparison of QoL-AGHDA scores across countries.

The dual-panel translation and validation methodology consists of 4 stages:

Stage 1: Bilingual translation panel - to provide the initial translation into the target language;

Stage 2: Lay translation panel - where items are assessed for comprehension and “naturalness” of language;

Stage 3: Field-testing for face and content validity-performed in a small group of the target audience (patients);

Stage 4: Assessment of psychometric and scaling properties.

Bilingual Panel (Stage 1)

The Bilingual Panel was conducted at the Clinics Hospital of Federal University of Minas Gerais/Brazil and included eight Brazilians bilingual in English. All participants had Brazilian Portuguese as their primary language. The purpose of this panel was to translate the instructions, items and response categories to the target language. The panel coordinator was a Professor of Medicine who represented the local investigator (AROJr) and his role was to ensure that no panel member was too dominant and to help find consensus on the appropriate translations. This meeting was also attended by one of the original developers of the QoL-AGHDA (SPM), whose role was to guide the process and, when needed, to explain the conceptual meaning of the items to panel members.

The panel worked together as a team on the translation of the QoL AGHDA, aimed at finding the best form of words that could represent the original UK English instructions and items. Panel members were informed of the purpose of the panel and received a brief description of GHD in adults, the effects of the disease on QoL and the way in which the QoL-AGHDA is used in the evaluation of QoL in GHD patients. Panel members received the English version of the instrument a week before the translation panel meeting and they were asked to read it through with a view to translating, with the following requirements in mind; to capture the same concepts as the English questionnaire and to produce a comprehensible and acceptable formulation of the concept. At the meeting items were presented to the group one-by-one and their meaning explained

Lay Panel (Stage 2)

The translations produced by the bilingual panel were considered by a group of nine Brazilians of an average to lower than average educational level, who were considered to be more typical of the target population. The Lay Panel was conducted at the Clinics Hospital of Federal University of Minas Gerais/Brasil. None of the participants could speak English. All were physically active and lived in the State of Minas Gerais. The purpose of this second panel was to ensure that the final wording of the items was appropriate to the patients.

Participants were presented with the translations made by the bilingual panel and asked to comment on them in terms of comprehension and acceptability. In particular, they were asked to decide whether the phrasing and language was acceptable or whether these should be changed to make the items more “natural”, while maintaining the original meaning. Again, the panel worked as a group to decide on the most appropriate wording. This panel had priority over the bilingual panel. GHD patients were excluded from the lay panel as its purpose was to determine the most appropriate wording for the questionnaire, rather than to comment on the appropriateness of the items.

The participants of this panel worked solely with the target language version of the questionnaire (Brazilian Portuguese). It was the role of the leader (who had also been the leader of the bilingual panel) to ensure that the original meaning was maintained in the final translation.

Procedure for Field Test Interviews (Stage 3)

The purpose of the interviews was to test the applicability, comprehension, relevance and comprehensiveness of the new instrument with relevant respondents. The interviews took the form of one-to-one semi-structured interviews with adult GHD patients.

Patients were recruited from the Department of Internal Medicine (Endocrinology Centre), Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte. No patient had received GH therapy in the previous six months.

Respondents were asked to complete the questionnaire in the presence of an interviewer, who made a note of any obvious difficulties or hesitation over particular items. Interviewees were then asked to comment on the questionnaire items, instructions and response format. Specifically, respondents were asked whether they thought the items were relevant, applicable and comprehensible and if they thought any important aspects of their experience of GHD had been omitted. Once their spontaneous views had been elicited, interviewees were asked specific questions about items that had been highlighted a priori as requiring discussion. These were alternative wordings for the same or similar concepts or items that were seen as being potentially problematic for some or all respondents.

Procedure for Psychometric Validation (Stage 4)

The data needed to establish the psychometric properties of the new version of the QoL-AGHDA were collected from patients with GHD. The QoL-AGHDA was administered via postal survey on two occasions (Times 1 and 2), with 15 days between administrations. Participants also completed the Nottingham Health Profile questionnaire (NHP) (29). The NHP is a generic instrument, designed to measure subjective health status in the following sections;

physical mobility, pain, sleep, emotional reactions, social isolation and energy level. The NHP score is presented as a profile (scores per individual domains as described above). An index of distress can also be calculated (NHP-Distress) based on responses to 24 of the items (30).

At the first assessment patients also answered demographic questions (gender, age, marital status, employment) and rated their general health and QoL.

One hundred and twenty GHD patients were recruited from 6 different Brazilian endocrine centers. From the 120 patients enrolled to this stage of validation from December 2007 to October 2009, 59 were from the Universidade Federal de Minas Gerais/Belo Horizonte (MG), 19 were from Hospital Santa Casa, Belo Horizonte (MG), 19 from the Universidade de Brasília/Brasília (DF), 10 from the Federal University of Pernambuco/Recife (PE), 7 from SEMPR, Universidade Federal do Paraná/Curitiba (PR), and 6 from Hospital Brigadeiro/Sao Paulo (SP).

The hypopituitary patients selected were all on stable pituitary hormone replacement for any pituitary deficit, excluding GH, in the previous six months. Post-menopausal women were not receiving sex steroid replacement. Patients with visual impairments compromising reading abilities were excluded from the study. Responses to the completed questionnaires were entered into an electronic database.

The 4th stage of the validation process encompassed:

Internal Consistency

Internal consistency was assessed using Cronbach's alpha coefficients (31;32). Alpha measures the extent to which items in a scale are inter-related. An alpha below 0.7 indicates that the items do not work together to form a scale.

Test-Retest Reliability

The test-retest reliability of a measure is an estimate of its reproducibility over time when no change in condition has taken place. It is assessed by correlating scores on the scales obtained on two different occasions. A high correlation (Spearman rank correlation coefficient) indicates that the instrument produces low random measurement error. A minimum value of 0.85 is required where a measure is intended to be used on an individual basis (33).

Convergent Validity

Convergent validity can be determined by assessing the level of association between scores on one scale and those on a comparator scale that measures the same or a related construct. For the present investigation, the NHP was used as a comparator instrument. QoL-AGHDA scores were correlated with NHP section scores using Spearman rank correlation coefficients.

Known Groups Validity

Known groups validity can be assessed by testing the ability of a measure to distinguish between groups of people that differ according to some known factor. The factors used for the present investigation were patient-reported general health (excellent, good, fair, poor, very poor) and patient-reported QoL (excellent, good, fair, poor, very poor).

Statistical Analysis

Results were expressed as means \pm SD and/or medians (IRQ). Non-parametric statistical tests (Spearman Rank correlations, Mann-Whitney U Tests for two groups or Kruskal-Wallis One-Way Analysis of Variance for three or more groups) were employed throughout the analyses due to the ordinal nature of the data. All statistical analyses were conducted using the SPSS version 16 with $p < 0.05$ taken to indicate statistical significance.

Ethics

The study was approved by the Brazilian National Ethics Committee – Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) and by the Local Ethics Committees from each participating institution. All the participants gave informed consent.

RESULTS

Bilingual Panel (Stage 1)

Participant details are provided in Table 1. All participants in the bilingual panel had received a university education.

It was not always possible to find a “natural” translation for an item in the new language. Where this was the case, it was necessary to find a phrase that was conceptually equivalent. It was also vital that new items were expressed in common (everyday) language in order to appeal to respondents. The panel worked together to agree on the most appropriate translation. The group had the opportunity to discuss alternatives and the final decision on translations was taken by the group rather than a single researcher.

Two items required considerable discussion before the panel came to a conclusion on the most appropriate wording. The first, *I have to read things several times before they sink in* was expressed in terms of difficulty for the person to get an idea into their head rather than being directly related to memory - *Eu tenho de ler as coisas várias vezes para conseguir gravá-las*.

The second item was *I find it hard to mix with people*. Difficulty was found with this item as it is unusual for people to be lonely in Brazil as compared to European countries. It was translated in a way that gives the impression that is hard to have a good relationship with others in daily life - *Eu acho difícil conviver com as outras pessoas*. It was not found necessary to send alternative versions of any item or instruction for consideration by the subsequent lay panel.

The meeting lasted just over two hours.

Lay Panel (Stage 2)

Participant details are shown in Table 1. All participants in the lay panel had an average to below average education level.

Participants worked together to improve the structuring of some of the translations suggested by the bilingual panel. However, only minor changes needed to be made before the questionnaire was ready for field-testing.

The lay panel lasted one hour and forty-five minutes.

Cognitive Debriefing Interviews (Stage 3)

Participant details are shown in Table 1.

In total, 16 adult GHD patients were interviewed by the authors (AROf, SSM and GAA) at the Federal University of Minas Gerais in the first semester of 2007. All these patients had low age-adjusted insulin-like growth factor-1 (IGF-1) coupled to two or more pituitary deficits(14). The interviews took place in a quiet room at the Endocrinology centre.

All interviewees were clear about the purpose of the interview and read the instructions before starting to complete the measure. None of the respondents failed to understand the instructions, none of the questions were deemed inappropriate and none of the interviewees reported that important aspects of their experience had been omitted from the questionnaire.

Overall the measure was well accepted by interviewees. Some small changes were suggested to improve wording. For example *Eu (I)* was added to many of the items in order to stress the importance of the participants' own views. In addition, alternative endings were provided for pronouns and adjectives to cater for the gender of the respondent. Each interview lasted a mean of 20 ± 4 minutes. In addition, some patients expressed a desire for a 'sometimes' option. In these cases, participants were reminded that the instructions asked them to consider how they feel *at the moment*. A few patients skipped some questions and returned to them later.

One specific item caused concern for several interviewees - *Eu tenho de me obrigar a fazer tudo aquilo que preciso (I have to push myself to do things)*. The idea of obliging oneself suggested by the panels was found to be difficult to understand by some interviewees. The item was changed to *Eu tenho de me esforçar para fazer tudo o que preciso* which equates to 'I have to make strong efforts to do my own tasks'.

Sample items from the final version of the QoL AGHDA in Brazilian Portuguese are shown in Appendix 1.

Psychometric Validation (Stage 4)

Descriptive Statistics

The demographic and disease information for the survey participants is shown in Table 2. Approximately 60% of the sample was female. The mean age was 46.3 (range= 18-85) years, with over half married or living as married. The educational level was low – a third of respondents had been to university. All of them had low age-adjusted IGF-1 levels coupled to two or more pituitary deficits, or GH after an insulin tolerance test lower than $3\mu\text{g/L}$ (14).

From the 120 patients, 79 (65,8%) had undergone pituitary surgery. Thirty-six were from non-secreting adenomas (45,6%), 14 craniopharyngiomas (17,7%), 12 prolactin-secreting adenomas (15,2%), 5 ACTH secreting-adenomas (6,3%) , and 12 from other causes (ependimoma, meningioma, apoplexy, arachnoid cyst, trauma, sarcoidosis) (15,2%). These numbers are similar to those reported in the literature, where non-secreting pituitary macroadenomas and craniopharyngiomas are found to be the most prevalent causes of pituitary surgery and morbidity (34;35). Twenty six (32,9%) of these patients had also undergone radiotherapy. Of those patients who had not had surgery, 23 (56,1%) had GHD due to Sheehan syndrome, followed by idiopathic childhood-onset GHD.

Concerning pituitary deficits, 8,3% (10 patients) had only GH deficiency, 15,8% (19 patients) had 2 pituitary deficits, 13,3% (16 patients) had 3 pituitary deficits, and the remainder 62,5% (75 patients) had panhypopituitarism. Thirteen out of those 75 panhypopituitary patients (17,3%) also had diabetes insipidus. This is also similar to what has been reported in the literature for other GHD populations (34;36;37).

Eighty-one individuals (67.5%) completed the questionnaire on both occasions. The low completion rate at Time 2 was because the study was stopped when a sufficient sized sample for test-retest purposes was achieved. The subgroup that did not complete the measure at the second time point did not differ significantly from the rest of the sample in terms of age, gender or Time 1 QoL-AGHDA score.

Table 3 shows QoL-AGHDA scores at Times 1 and 2. Minimal levels of ceiling and floor effects were found indicating that the items were well targeted to the sample. In addition, the score distributions at the item level were good, with no items attracting all 'true' or all 'untrue' responses.

Internal Consistency

The Cronbach's alpha coefficients for internal consistency were 0.90 and 0.92 for Times 1 and 2. This shows that the instrument had good inter-relatedness of items. In addition, all of the CITCs at Time 1 were between 0.2 and 0.8, indicating that no items were unrelated to or redundant within the scale. At Time 2 two items had ITCs below 0.2. As this occurred at only one time point these items were not considered problematic. The statistics also showed that the removal of any individual item would not have increased the overall alpha coefficient of the scale at either time point.

Test-retest Reliability

The test-retest reliability for the QoL-AGHDA was 0.88, indicating that the scale produces low levels of random measurement error. This in turn suggests that the measure has good reproducibility.

Convergent Validity

Table 4 shows the correlations between scores on the QoL-AGHDA and those on the NHP. As expected, the QoL-AGHDA correlated higher with the Energy level, Emotional reactions and Social isolation sections, confirming findings from other studies (24). There were low correlations between the QoL-AGHDA and the Pain and Sleep scales. In addition, the QoL-AGHDA had a moderately high correlation with NHP-Distress.

Known Groups Validity

Table 5 shows the relations between QoL-AGHDA scores and self-reported general health and QoL. Higher scores were associated with poorer general health and QoL ($p < 0.001$). There was no relation between the QoL-AGHDA scores and gender or age.

DISCUSSION

The adaptation of the QoL-AGHDA for a Brazilian population, via the 4-stage process, was successful. The measure was amenable to translation into Brazilian Portuguese and the translation was found to provide a reproducible and valid measure of the impact of GHD on the lives of affected patients.

The bilingual panel meeting progressed well and all items were translated into Brazilian Portuguese. The subsequent lay panel found the content of the translation easy to understand and decisions on its suitability were reached with little discussion. Participants in the field testing interviews agreed the content of the questionnaire was good and covered relevant aspects of patients' experience. Useful suggestions were made by the interviewees to improve the wording of certain items.

The final version of the measure was then tested psychometrically with adult GHD patients. The validation survey involved 120 patients from multiple centers who were representative of the Brazilian GHD population. These patients were similar to those enrolled to validation of QoL-AGHDA in other countries (34-37). Sixty-seven point five percent (67.5%) of the sample completed the QoL-AGHDA at both administrations. The low number of completions at Time 2 is due to the study being stopped when a sufficient number of participants were recruited at Time 2 for test-retest purposes. Score distributions were good with minimal levels of floor or ceiling effects. This indicates that the items are well targeted to the severity of the GHD patients.

Cronbach's alpha coefficients were above 0.9 for the QoL-AGHDA demonstrating that the items work together to form a scale. Where problems did exist, they tended to occur with single items at one time point only. The test-retest reliability of the QoL-AGHDA was excellent. The convergent validity of the measure was also supported as the results showed similar correlations to NHP sections as have been observed with other language versions of the QoL-AGHDA. The

QoL-AGHDA was also able to distinguish between patients according to their perceptions of general health and QoL.

Overall the results show that the new language version of the QoL-AGHDA is conceptually equivalent to the UK-English version. When compared to other European countries, where the same adaptation methodology was applied, the results are comparable (19;24). Interestingly, the median Brazilian QoL-AGHDA score was 11, comparable to the same median score obtained for the UK, which was 10, but higher than observed for other European countries such as Sweden, Italy, Spain and Germany (median scores; 8, 8, 5 and 4, respectively) (24).

The study was designed to achieve as representative Brazilian adaptation as possible. The translated questionnaire was produced using the two-panel methodology which is superior to a forward-backward approach in taking account of cross cultural differences between countries. Furthermore, the validation study included patients from five different regions. However, the present study was not designed to assess the responsiveness of the Brazilian QoL-AGHDA or assess its relation to other clinical factors. Future studies are needed to investigate these issues.

In conclusion, the Brazilian Portuguese version of the QoL-AGHDA is a reliable and valid measure of QoL, suitable for inclusion in clinical studies and routine clinical practice. This instrument may ultimately help clinical decision making concerning the use of GH therapy for adult GHD patients.

DISCLOSURE: This study was sponsored by KIMS Medical Outcomes, Pfizer Endocrine Care, Sweden.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the participants in the translation panels and the many patients who participated in the validation studies. The authors would also like to thank Professor John P Monson (London, UK) who first encouraged the production of the Brazilian adaptation.

Reference List

- (1) Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sonksen PH. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1989 Dec 28;321(26):1797-803.
- (2) Hoffman DM, O'Sullivan AJ, Freund J, Ho KK. Adults with growth hormone deficiency have abnormal body composition but normal energy metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 Jan;80(1):72-7.
- (3) Holmes SJ, Economou G, Whitehouse RW, Adams JE, Shalet SM. Reduced bone mineral density in patients with adult onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 Mar;78(3):669-74.
- (4) Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, Rosenthal DI, Anderson EJ, Klibanski A. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Dec;81(12):4358-65.
- (5) Cuneo RC, Judd S, Wallace JD, Perry-Keene D, Burger H, Lim-Tio S, et al. The Australian Multicenter Trial of Growth Hormone (GH) Treatment in GH-Deficient Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Jan;83(1):107-16.
- (6) Johansson JO, Fowelin J, Landin K, Lager I, Bengtsson BA. Growth hormone-deficient adults are insulin-resistant. *Metabolism* 1995 Sep;44(9):1126-9.
- (7) Markussis V, Beshyah SA, Fisher C, Sharp P, Nicolaides AN, Johnston DG. Detection of premature atherosclerosis by high-resolution ultrasonography in symptom-free hypopituitary adults. *Lancet* 1992 Nov 14;340(8829):1188-92.
- (8) Rosen T, Eden S, Larson G, Wilhelmsen L, Bengtsson BA. Cardiovascular risk factors in adult patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993 Sep;129(3):195-200.
- (9) Gilchrist FJ, Murray RD, Shalet SM. The effect of long-term untreated growth hormone deficiency (GHD) and 9 years of GH replacement on the quality of life (QoL) of GH-deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002 Sep;57(3):363-70.
- (10) Mardh G, Lundin K, Borg G, Jonsson B, Lindberg A. Growth hormone replacement therapy in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency: combined data from 12 European placebo-controlled clinical trials. *Endocrinology and Metabolism* 1994;1(Suppl A):43-9.
- (11) Rosen T, Wiren L, Wilhelmsen L, Wiklund I, Bengtsson BA. Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994 Jan;40(1):111-6.
- (12) Baum HB, Katznelson L, Sherman JC, Biller BM, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al. Effects of physiological growth hormone (GH) therapy on cognition and quality of life

- in patients with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Sep;83(9):3184-9.
- (13) Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Adults with Growth Hormone Deficiency: Summary Statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(2):379-1.
 - (14) Ho KK. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 2007 Dec;157(6):695-700.
 - (15) Woodhouse LJ, Mukherjee A, Shalet SM, Ezzat S. The influence of growth hormone status on physical impairments, functional limitations, and health-related quality of life in adults. *Endocr Rev* 2006 May;27(3):287-317.
 - (16) Svensson J, Mattsson A, Rosen T, Wiren L, Johannsson G, Bengtsson BA, et al. Three-years of growth hormone (GH) replacement therapy in GH-deficient adults: effects on quality of life, patient-reported outcomes and healthcare consumption. *Growth Horm IGF Res* 2004 Jun;14(3):207-15.
 - (17) Bengtsson BA, Abs R, Benmarker H, Monson JP, Feldt-Rasmussen U, Hernberg-Stahl E, et al. The effects of treatment and the individual responsiveness to growth hormone (GH) replacement therapy in 665 GH-deficient adults. KIMS Study Group and the KIMS International Board. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Nov;84(11):3929-35.
 - (18) Hernberg-Stahl E, Luger A, Abs R, Bengtsson BA, Feldt-Rasmussen U, Wilton P, et al. Healthcare consumption decreases in parallel with improvements in quality of life during GH replacement in hypopituitary adults with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Nov;86(11):5277-81.
 - (19) Koltowska-Haggstrom M, Mattsson AF, Monson JP, Kind P, Badia X, Casanueva FF, et al. Does long-term GH replacement therapy in hypopituitary adults with GH deficiency normalise quality of life? *Eur J Endocrinol* 2006 Jul;155(1):109-19.
 - (20) Moock J, Albrecht C, Friedrich N, Volzke H, Nauck M, Koltowska-Haggstrom M, et al. Health-related quality of life and IGF-1 in GH-deficient adult patients on GH replacement therapy: analysis of the German KIMS data and the Study of Health in Pomerania. *Eur J Endocrinol* 2009 Jan;160(1):17-24.
 - (21) Murray RD, Skillicorn CJ, Howell SJ, Lissett CA, Rahim A, Smethurst LE, et al. Influences on quality of life in GH deficient adults and their effect on response to treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999 Nov;51(5):565-73.
 - (22) Saller B, Mattsson AF, Kann PH, Koppeschaar HP, Svensson J, Pompen M, et al. Healthcare utilization, quality of life and patient-reported outcomes during two years of GH replacement therapy in GH-deficient adults--comparison between Sweden, The Netherlands and Germany. *Eur J Endocrinol* 2006 Jun;154(6):843-50.

- (23) Holmes SJ, McKenna SP, Doward LC, Hunt SM, Shalet SM. Development of a questionnaire to assess the quality of life of adults with growth hormone deficiency. *Endocrinology and Metabolism* 1995;2:63-9.
- (24) McKenna SP, Doward LC, Alonso J, Kohlmann T, Niero M, Prieto L, et al. The QoL-AGHDA: an instrument for the assessment of quality of life in adults with growth hormone deficiency. *Qual Life Res* 1999 Jun;8(4):373-83.
- (25) Hunt SM, McKenna SP. The QLDS: a scale for the measurement of quality of life in depression. *Health Policy* 1992 Oct;22(3):307-19.
- (26) Human growth hormone (somatropin) in adults with growth hormone deficiency, Technology Appraisal 64 - Guidelines of the British National Institute for Clinical Excellence. National Institute for Clinical Excellence 2003 Available from: URL: <http://guidance.nice.org.uk/TA64>
- (27) Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Deficiência de Hormônio do Crescimento - Hipopituitarismo. Ministério da Saúde 2010 Available from: URL: http://www.dohms.com.br/sites_columbia/files/sempr%203/2/pcdt_hipopituitarismo.pdf
- (28) Swaine-Verdier A, Doward LC, Agell P, Horsen H, McKenna SP. Adapting quality of life instruments. *Value Health* 2004 Sep;7(Suppl 1):S27-S30.
- (29) Hunt SM, McEwen J, McKenna SP. Measuring health status: a new tool for clinicians and epidemiologists. *J R Coll Gen Pract* 1985 Apr;35(273):185-8.
- (30) McKenna SP, Hunt SM, Tennant A. The development of a patient completed index of distress from the Nottingham Health Profile: A new measure for use in cost-utility studies. *Brit J Med Econ* 1993;6:13-24.
- (31) Cortina JM. What Is Coefficient Alpha? An Examination of Theory and Applications. *Journal of Applied Psychology* 1993;78(1):98-104.
- (32) Altman DG, Bland JM. Statistics Notes – Crombach's alpha. *BMJ* 1997;314(22):572.
- (33) McDowell. The Theoretical and Technical Foundations of Health Measurements. In: Oxford: Oxford University Press, editor. *Measuring Health: a Guide to Rating Scales and Questionnaires*. 3rd Ed ed. New York: 2006. p. 10-54.
- (34) Clayton PE, Gleeson H, Popovic V, Shalet SM, Christiansen JS. Growth hormone replacement throughout life: insights into age related responses to treatment. *Growth Horm IGF Res* 2007;17:369-82.
- (35) Wiren L, Whalley D, McKenna S, Wilhelmsen L. Application of a disease-specific, quality-of-life measure (QoL-AGHDA) in growth hormone-deficient adults and a random population sample in Sweden: validation of the measure by rasch analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000 Feb;52(2):143-52.
- (36) Koltowska-Haggstrom M, Kind P, Monson JP, Jonsson B. Growth hormone (GH) replacement in hypopituitary adults with GH deficiency evaluated by a utility-

weighted quality of life index: a precursor to cost-utility analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008 Jan;68(1):122-9.

- (37) Monson JP, Jonsson P. Aspects of Growth Hormone (GH) Replacement in Elderly Patients with GH Deficiency: Data from KIMS. *Horm Res* 2003;60(Suppl 1):112-20.

Table 1. Bilingual panel, lay panel and cognitive debriefing demographic details.

		Bilingual Panel	Lay Panel	Cognitive debriefing
n		8	9	16
Gender	Male (%)	4 (50.0%)	3 (33.3%)	9 (56.3%)
Age	Mean (SD)	30.4 (5.1)	42.6 (13.7)	47.1 (20.6)
(years)	Median (IQR)	28.5 (27.0-34.8)	45.0 (28.5-53.5)	49.0 (25.8-71.3)
	Range	25-40	23-62	20-75

SD: standard deviation

IQR: inter-quartile range

Table 2: Demographic and disease information for patients participating in the psychometric validation (stage four)

Gender	Male (%)	46 (38.3)
	Female (%)	72 (60.0)
	Missing (%)	2 (1.7)
Age (years)	Mean (SD)	46.3 (15.2)
	Range	18 – 85
Education level (%)	Primary (5 - 10/11 years)	47 (39.2)
	Secondary (11 – 15/16 years)	31 (25.8)
	Sixth-Form (16 – 18 years)	30 (25.0)
	University	6 (5.0)
	Postgraduate	4 (3.3)
	Missing	2 (1,7%)
Marital status (%)	Married/Living as Married	69 (57.5)
	Widowed	3 (2.5)
	Divorced/separated	8 (6.7)
	Single	38 (31.7)
	Missing	2(1,7%)
Duration of GHD (years)	Mean (SD)	11.8 (10.7)
	Range	1 – 40
Self-reported health (%)	Excellent	11 (9.2)
	Good	46 (38.3)
Overall QoL (%)	Fair	54 (45.0)
	Poor	6 (5.0)
	Very poor	1 (0.8)
	Missing	2(1,7%)
	Excellent	17 (14.2)
	Good	48 (40.0)
Fair	46 (38.3)	
Poor	7 (5.8)	
Very poor	0	
Missing	2(1,7%)	

GHD: growth hormone deficiency

SD: Standard Deviation QoL: quality of life

Table 3: QoL AGHDA descriptive statistics

QoL-AGHDA	n	Median (IQR)	Mean (SD)	Range	% scoring min	% scoring max
Time 1	120	11.0 (6.0 – 17.8)	11.8 (6.7)	0.0 – 25.0	2.5	2.5
Time 2	81	12.0 (6.0 – 19.0)	12.3 (7.2)	0.0 – 25.0	2.5	1.2

SD: standard deviation

IQR: inter-quartile range

Table 4: Correlation coefficients between QoL-AGHDA and NHP sections

	Time 1	Time 2
NHP		
Energy level	0.70	0.72
Pain	0.43	0.38
Emotional reactions	0.79	0.81
Sleep	0.41	0.34
Social isolation	0.69	0.70
Physical mobility	0.52	0.46
NHP-D	0.79	0.79

All correlations significant $p < 0.01$

NHP-D: NHP-distress

Table 5: QoL-AGHDA scores by perceived general health and QoL

	General health	QoL
	Mean (SD)	Mean (SD)
Excellent	5.2 (3.1)	6.8 (6.0)
Good	9.7 (6.4)	11.0 (5.7)
Fair	14.0 (6.0)	13.4 (6.7)
Poor/ very poor	18.6 (5.9)	19.1 (6.3)
P	<0.001	<0.001

SD: standard deviation

APPENDIX 1 – QoL-AGHDA: Sample items from the Brazilian Portuguese version

The full Brazilian QoL-AGHDA cannot be published for reasons of copyright and to maintain the quality of future adaptations. People wishing to use the Brazilian QoL-AGHDA should contact the corresponding author.

Sample items:

Eu tenho dificuldades para concluir tarefas

Eu sinto uma grande necessidade de dormir durante o dia

Eu frequentemente me sinto sozinho(a), mesmo quando estou com outras pessoas

Eu tenho dificuldade em controlar minhas emoções

Eu sinto falta de confiança em mim mesmo(a)

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O processo de validação do questionário QoL-AGHDA transcorreu como previsto, com o cumprimento de todas as etapas conforme discutido inicialmente com a equipe que deu suporte científico, do Galen Research/UK, segundo os padrões descritos na literatura.

O coeficiente alfa de Cronbach foi elevado nas 2 avaliações, permitindo-nos concluir que os itens em conjunto formam uma escala, e que não existem itens redundantes, já que as CITC foram adequadas, entre 0,2 e 0,8, significando serem moderadas (125).

A confiabilidade também foi elevada, apresentando forte correlação nas avaliações repetidas, demonstrando que houve pouco nível de medida randômica, devendo a escala realmente avaliar o paciente.

Em nosso processo de validação do questionário QoL-AGHDA, também não foi observada presença de itens com 100% de respostas máximas e mínimas (*“floor ou ceiling effects”*), sugerindo que o construto foi bem direcionado à população de pacientes com DGH no Brasil, assim como o nível de qualidade de vida representado pelos pacientes foi moderado.

Nossos resultados para confiabilidade na avaliação de teste e reteste, consistência interna e também correlação com o NHP foram semelhantes aos encontrados nos outros países, demonstrando a validade da adaptação do questionário à língua portuguesa no Brasil (4;133;136).

O processo de validação foi, portanto, bem sucedido, com resultados favoráveis à conclusão de que o questionário foi adequadamente adaptado para o português e de que ele é igualmente válido à população brasileira de pacientes portadores de DGH, quando comparado aos outros países em que foi introduzido.

Outras avaliações de interesse são ainda necessárias, como o estabelecimento das médias nacionais para a população saudável, ou seja, um valor médio de referência, para comparação com estudos de intervenção com GH. A avaliação dos *scores* médios em relação à presença de doenças crônicas outras que não hipopituitarismo, assim como a avaliação desses mesmos *scores* em relação ao número de déficits hipofisários poderia ser também interessante.

Por fim, com a utilização progressiva do questionário QoL-AGHDA nos centros de referência em endocrinologia no Brasil, onde o GH é usualmente prescrito e os pacientes acompanhados, é que o mesmo deve finalmente se consagrar como uma medida realmente válida da qualidade de vida de um grupo de pessoas que, atualmente, têm pouca condição de

ser beneficiado devido à falta de implementação rotineira de critérios objetivos para seleção e acompanhamento de seus tratamentos.

REFERÊNCIAS

- (1) Conceicao FL, Boguszewski CL, Meister LH, Zaninelli DC, Radominski RB, Knoepfelmacher M, et al. Deficiência de GH em Adultos: Resultados do Estudo Multicêntrico Brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2003;47(4):312-22.
- (2) Woodhouse LJ, Mukherjee A, Shalet SM, Ezzat S. The influence of growth hormone status on physical impairments, functional limitations, and health-related quality of life in adults. *Endocr Rev* 2006 May;27(3):287-317.
- (3) Nilsson AG, Svensson J, Johannsson G. Management of growth hormone deficiency in adults. *Growth Horm IGF Res* 2007 Dec;17(6):441-62.
- (4) McKenna SP, Doward LC, Alonso J, Kohlmann T, Niero M, Prieto L, et al. The QoL-AGHDA: an instrument for the assessment of quality of life in adults with growth hormone deficiency. *Qual Life Res* 1999 Jun;8(4):373-83.
- (5) Cuneo RC, Salomon F, McGauley GA, Sonksen PH. The growth hormone deficiency syndrome in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992 Nov;37(5):387-97.
- (6) Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Adults with Growth Hormone Deficiency: Summary Statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(2):379-1.
- (7) Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson LM, Christiansen JS, Clemmons DR, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effect of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(2):382-95.
- (8) Stochholm K, Laursen T, Green A, Laurberg P, Andersen M, Kristensen LO, et al. Morbidity and GH deficiency: a nationwide study. *Eur J Endocrinol* 2008 Apr;158(4):447-57.
- (9) Badia X, Lucas A, Sanmarti A, Roset M, Ulied A. One-year follow-up of quality of life in adults with untreated growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998 Dec;49(6):765-71.
- (10) Burman P, Deijen JB. Quality of life and cognitive function in patients with pituitary insufficiency. *Psychother Psychosom* 1998;67(3):154-67.

- (11) Holmes SJ, McKenna SP, Doward LC, Hunt SM, Shalet SM. Development of a questionnaire to assess the quality of life of adults with growth hormone deficiency. *Endocrinology and Metabolism* 1995;2:63-9.
- (12) Rosen T, Wiren L, Wilhelmsen L, Wiklund I, Bengtsson BA. Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994 Jan;40(1):111-6.
- (13) McGauley GA, Cuneo RC, Salomon F, Sonksen PH. Psychological well-being before and after growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency. *Horm Res* 1990;33 Suppl 4:52-4.
- (14) Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990 Aug 4;336(8710):285-8.
- (15) Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T, Laurberg P, Andersen M, Kristensen LO, et al. Mortality and GH deficiency: a nationwide study. *Eur J Endocrinol* 2007 Jul;157(1):9-18.
- (16) Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(3):1169-72.
- (17) Besson A, Salemi S, Gallati S, Jenal A, Horn R, Mullis PS, et al. Reduced longevity in untreated patients with isolated growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Aug;88(8):3664-7.
- (18) Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, et al. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev* 2010;31(3):301-42.
- (19) Svensson J, Bengtsson BA, Rosen T, Oden A, Johannsson G. Malignant Disease and Cardiovascular Morbidity in Hypopituitary Adults with or without Growth Hormone Replacement Therapy . *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3306-12.
- (20) Nielsen EH, Lindholm J, Laurberg P. Excess mortality in women with pituitary disease: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67(5):693-7.
- (21) Bates AS, Bullivant B, Sheppard M, Stewart PM. Life expectancy following surgery of pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50(3):315-9.
- (22) Kaji H, Chihara K. Direct causes of death in Japanese patients with hypopituitarism as analyzed from a nationwide autopsy database. *Eur J Endocrinol* 2004;150(2):149-52.

- (23) Aguiar-Oliveira MH, Oliveira FT, Pereira RM, Oliveira CR, Blackford A, Valenca EH, et al. Longevity in untreated congenital growth hormone deficiency due to a homozygous mutation in the GHRH receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Feb;95(2):714-21.
- (24) Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T, Jorgensen JO, Laurberg P, Andersen M, et al. Incidence of GH deficiency - a nationwide study. *Eur J Endocrinol* 2006 Jul;155(1):61-71.
- (25) Health Promotion Glossary. WHO 1998 Available from: URL: http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO_HPR_HEP_98.1.pdf
- (26) Frost MH, Bononi AE, Cappelleri JC, Schünnehan HJ, Moynihan TJ, Aaronson NK. Applying Quality-of-Life Data Formally and Systematically Into Clinical Practice. *Mayo Clin Proc* 2007;82(10):1214-28.
- (27) Raben MS. Clinical use of human growth hormone. *New England J Med* 1962;266(2):82-6.
- (28) Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1958;18(8):901-3.
- (29) Frasier SD, Foley TP, Jr. Creutzfeldt-Jakob disease in recipients of pituitary hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(6):1277-9.
- (30) Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 May;91(5):1621-34.
- (31) Ho KK. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 2007 Dec;157(6):695-700.
- (32) Brabant G, Poll EM, Jonsson P, Polydorou D, Kreitschmann-Andermahr I. Etiology, baseline characteristics, and biochemical diagnosis of GH deficiency in the adult: are there regional variations? *Eur J Endocrinol* 2009 Nov;161 Suppl 1:S25-S31.
- (33) Cook DM, Yuen KC, Biller BM, Kemp SF, Vance ML. American Association of Clinical Endocrinologists - medical guidelines for clinical practice for growth

hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients - 2009 Update. *Endocr Pract* 2009;15(Suppl 2):1-29.

- (34) Gotherstrom G, Bengtsson BA, Bosaeus I, Johannsson G, Svensson J. A 10-year, prospective study of the metabolic effects of growth hormone replacement in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Apr;92(4):1442-5.
- (35) Svensson J, Bengtsson BA. Safety aspects of GH replacement. *Eur J Endocrinol* 2009;161:S65-S74.
- (36) Colao A, Di SC, Pivonello R, Cuocolo A, Spinelli L, Bonaduce D, et al. The cardiovascular risk of adult GH deficiency (GHD) improved after GH replacement and worsened in untreated GHD: a 12-month prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Mar;87(3):1088-93.
- (37) Abs R, Feldt-Rasmussen U, Mattsson AF, Monson JP, Bengtsson BA, Goth MI, et al. Determinants of cardiovascular risk in 2589 hypopituitary GH-deficient adults - a KIMS database analysis. *Eur J Endocrinol* 2006 Jul;155(1):79-90.
- (38) Boguszewski CL, Meister LH, Zaninelli DC, Radominski RB. One year of GH replacement therapy with a fixed low-dose regimen improves body composition, bone mineral density and lipid profile of GH-deficient adults. *Eur J Endocrinol* 2005;152(1):67-75.
- (39) Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J, Baum HB, Baumann GP, Biller BM, et al. Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset gh deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 May;89(5):2048-56.
- (40) Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, Haddad N, Balkau B, Chanson P. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a Metaanalysis of Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 May;89(5):2192-9.
- (41) Sessimo G, Biller BM, Llevadot J, Hayden D, Hanson G, Rifai N, et al. Effects of growth hormone administration on inflammatory and other cardiovascular risk markers in men with growth hormone deficiency. A randomized, controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2000 Jul 18;133(2):111-22.
- (42) McCallum RW, Petrie JR, Dominiczak AF, Connell JM. Growth hormone deficiency and vascular risk. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57(1):11-24.

- (43) Pfeifer M, Verhovec R, Zizek B, Prezelj J, Poredos P, Clayton RN. Growth hormone (GH) treatment reverses early atherosclerotic changes in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(2):453-7.
- (44) Gibney J, Wallace JD, Spinks T, Schnorr L, Ranicar A, Cuneo RC, et al. The effects of 10 years of recombinant human growth hormone (GH) in adult GHdeficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(8):2596-602.
- (45) Sesmilo G, Biller BM, Llevadot J, Hayden D, Hanson G, Rifai N, et al. Effects of growth hormone (GH) administration on homocyst(e)ine levels in men with GH deficiency: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Apr;86(4):1518-24.
- (46) Clayton PE, Gleeson H, Popovic V, Shalet SM, Christiansen JS. Growth Hormone Replacement throughout life: insights into age related responses to treatment. *Growth Horm IGF Res* 2007;17:369.
- (47) Radcliffe DJ, Pliskin JS, Silvers JB, Cuttler L. Growth hormone therapy and quality of life in adults and children. *Pharmacoeconomics* 2004;22(8):499-524.
- (48) Murray RD, Darzy KH, Gleeson HK, Shalet SM. GH-deficient survivors of childhood cancer: GH replacement during adult life. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Jan;87(1):129-35.
- (49) Webb SM, Badia X. Quality of Life in Growth Hormone Deficiency and Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36(1):221-32.
- (50) Lynch S, Merson S, Beshyah SA, Skinner E, Sharp P, Priest RG, et al. Psychiatric morbidity in adults with hypopituitarism. *J R Soc Med* 1994 Aug;87(8):445-7.
- (51) Bengtsson BA, Abs R, Benmarker H, Monson JP, Feldt-Rasmussen U, Hernberg-Stahl E, et al. The effects of treatment and the individual responsiveness to growth hormone (GH) replacement therapy in 665 GH-deficient adults. KIMS Study Group and the KIMS International Board. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Nov;84(11):3929-35.
- (52) Burman P, Broman JE, Hetta J, Wiklund I, Erfurth EM, Hagg E, et al. Quality of life in adults with growth hormone (GH) deficiency: response to treatment with recombinant human GH in a placebo-controlled 21-month trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 Dec;80(12):3585-90.

- (53) Koltowska-Haggstrom M, Mattsson AF, Monson JP, Kind P, Badia X, Casanueva FF, et al. Does long-term GH replacement therapy in hypopituitary adults with GH deficiency normalise quality of life? *Eur J Endocrinol* 2006 Jul;155(1):109-19.
- (54) Moock J, Albrecht C, Friedrich N, Volzke H, Nauck M, Koltowska-Haggstrom M, et al. Health-related quality of life and IGF-1 in GH-deficient adult patients on GH replacement therapy: analysis of the German KIMS data and the Study of Health in Pomerania. *Eur J Endocrinol* 2009 Jan;160(1):17-24.
- (55) Murray RD, Skillicorn CJ, Howell SJ, Lissett CA, Rahim A, Smethurst LE, et al. Influences on quality of life in GH deficient adults and their effect on response to treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999 Nov;51(5):565-73.
- (56) Saller B, Mattsson AF, Kann PH, Koppeschaar HP, Svensson J, Pompen M, et al. Healthcare utilization, quality of life and patient-reported outcomes during two years of GH replacement therapy in GH-deficient adults--comparison between Sweden, The Netherlands and Germany. *Eur J Endocrinol* 2006 Jun;154(6):843-50.
- (57) Cuneo RC, Judd S, Wallace JD, Perry-Keene D, Burger H, Lim-Tio S, et al. The Australian Multicenter Trial of Growth Hormone (GH) Treatment in GH-Deficient Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Jan;83(1):107-16.
- (58) Attanasio AF, Lamberts SW, Matranga AM, Birkett MA, Bates PC, Valk NK, et al. Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. Adult Growth Hormone Deficiency Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Jan;82(1):82-8.
- (59) Barbosa JA, Salvatori R, Oliveira CR, Pereira RM, Farias CT, Britto AV, et al. Quality of life in congenital, untreated, lifetime isolated growth hormone deficiency. *Psychoneuroendocrinology* 2009 Jul;34(6):894-900.
- (60) Wiren L, Johannsson G, Bengtsson BA. A prospective investigation of quality of life and psychological well-being after the discontinuation of GH treatment in adolescent patients who had GH deficiency during childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Aug;86(8):3494-8.
- (61) Attanasio AF, Shavrikova EP, Blum WF, Shalet SM. Quality of Life in Childhood Onset Growth Hormone-Deficient Patients in the Transition Phase from Childhood to Adulthood . *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(8):4525-9.
- (62) Urushihara H, Fukuhara S, Tai S, Morita S, Chihara K. Heterogeneity in responsiveness of perceived quality of life to body composition changes between

adult- and childhood-onset Japanese hypopituitary adults with GH deficiency during GH replacement. *Eur J Endocrinol* 2007 Jun;156(6):637-45.

- (63) Deijen JB, Arwert LI, Witlox J, Drent ML. Differential effect sizes of growth hormone replacement on Quality of Life, well-being and health status in growth hormone deficient patients: a meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:63.
- (64) Svensson J, Finer N, Bouloux P, Bevan J, Jonsson B, Mattsson AF, et al. Growth hormone (GH) replacement therapy in GH deficient adults: predictors of one-year metabolic and clinical response. *Growth Horm IGF Res* 2007 Feb;17(1):67-76.
- (65) Gilchrist FJ, Murray RD, Shalet SM. The effect of long-term untreated growth hormone deficiency (GHD) and 9 years of GH replacement on the quality of life (QoL) of GH-deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002 Sep;57(3):363-70.
- (66) Murray RD, Skillicorn CJ, Howell SJ, Lissett CA, Hahim A, Shalet SM. Dose titration and patient selection increases the efficacy of GH replacement in severely GH deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50(6):749-57.
- (67) Hyland ME. A brief guide to the selection of quality of life instrument. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003;1:24-8.
- (68) Baum HB, Katznelson L, Sherman JC, Biller BM, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al. Effects of physiological growth hormone (GH) therapy on cognition and quality of life in patients with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Sep;83(9):3184-9.
- (69) Koltowska-Haggstrom M, Mattsson AF, Shalet SM. Assessment of quality of life in adult patients with GH deficiency: KIMS contribution to clinical practice and pharmacoeconomic evaluations. *Eur J Endocrinol* 2009 Nov;161 Suppl 1:S51-S64.
- (70) Bengtsson BA, Eden S, Lonn L, Kvist H, Stokland A, Lindstedt G, et al. Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 Feb;76(2):309-17.
- (71) Drake WM, Coyte D, Camacho-Hubner C, Jivanji NM, Klatsas G, Wood DF, et al. Optimizing Growth Hormone Replacement Therapy by Dose Titration in Hypopituitary Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(11):3913-9.
- (72) Ahmad AM, Hopkins MT, Thomas J, Ibrahim H, Fraser WD, Vora JP. Body composition and quality of life in adults with growth hormone deficiency; effects of low-dose growth hormone replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54(6):709-17.

- (73) Mukherjee A, Adams JE, Smethurst L, Shalet SM. Interdependence of lean body mass and total body water, but not quality of life measures, during low dose GH replacement in GH-deficient adults. *Eur J Endocrinol* 2005 Nov;153(5):661-8.
- (74) Murray RD, Shalet SM. Adult growth hormone replacement: lessons learned and future directions. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(10):4427-8.
- (75) Rosilio M, Blum WF, Edwards DJ, Shavrikova EP, Valle D, Lamberts SW, et al. Long-term improvement of quality of life during growth hormone (GH) replacement therapy in adults with GH deficiency, as measured by questions on life satisfaction-hypopituitarism (QLS-H). *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Apr;89(4):1684-93.
- (76) Abrams P, Boquete H, Fideleff H, Feldt-Rasmussen U, Jonsson PJ, Koltowska-Haggstrom M, et al. GH replacement in hypopituitarism improves lipid profile and quality of life independently of changes in obesity variables. *Eur J Endocrinol* 2008 Dec;159(6):825-32.
- (77) Klohe M, Jonsson B, Abs R, Popovic V, Koltowska-Haggstrom M, Saller B, et al. From isolated GH deficiency to multiple pituitary hormone deficiency: an evolving continuum - a KIMS analysis. *Eur J Endocrinol* 2009 Nov;161 Suppl 1:S75-S83.
- (78) Abs R, Mattsson AF, Bengtsson BA, Feldt-Rasmussen U, Goth MI, Koltowska-Haggstrom M, et al. Isolated growth hormone (GH) deficiency in adult patients: baseline clinical characteristics and responses to GH replacement in comparison with hypopituitary patients. A sub-analysis of the KIMS database. *Growth Horm IGF Res* 2005 Oct;15(5):349-59.
- (79) Monson JP, Jonsson P. Aspects of Growth Hormone (GH) Replacement in Elderly Patients with GH Deficiency: Data from KIMS. *Horm Res* 2003;60(Suppl 1):112-20.
- (80) Monson JP, Abs R, Bengtsson BA, Bennmarker H, Feldt-Rasmussen U, Hernberg-Stahl E, et al. Growth hormone deficiency and replacement in elderly hypopituitary adults. KIMS Study Group and the KIMS International Board. Pharmacia and Upjohn International Metabolic Database. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000 Sep;53(3):281-9.
- (81) Koltowska-Haggstrom M, Kind P, Monson JP, Jonsson B. Growth hormone (GH) replacement in hypopituitary adults with GH deficiency evaluated by a utility-weighted quality of life index: a precursor to cost-utility analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008 Jan;68(1):122-9.
- (82) Koltowska-Haggstrom M. Quality of life and growth hormone deficiency in adult patients in clinical evaluation and health economic assessment. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2009;15(3):203-9.

- (83) Maiter D, Abs R, Johannsson G, Scanlon M, Jonsson PJ, Wilton P, et al. Baseline characteristics and response to GH replacement of hypopituitary patients previously irradiated for pituitary adenoma or craniopharyngioma: data from the Pfizer International Metabolic Database. *Eur J Endocrinol* 2006 Aug;155(2):253-60.
- (84) Adetunji OR, MacFarlane IA, Javadepour M, Alfirevic A, Pirmohamed M, Blair JC. The d3/fl-GH receptor gene polymorphism does not influence quality of life and body composition in GH-deficient adults receiving GH replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2009;161(4):541-6.
- (85) Blum WF, Shavrikova EP, Edwards DJ, Rosilio M, Hartman ML, Marin F, et al. Decreased quality of life in adult patients with growth hormone deficiency compared with general populations using the new, validated, self-weighted questionnaire, questions on life satisfaction hypopituitarism module. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Sep;88(9):4158-67.
- (86) Svensson J, Mattsson A, Rosen T, Wiren L, Johannsson G, Bengtsson BA, et al. Three-years of growth hormone (GH) replacement therapy in GH-deficient adults: effects on quality of life, patient-reported outcomes and healthcare consumption. *Growth Horm IGF Res* 2004;14:207-15.
- (87) Koltowska-Haggstrom M. Quality of life assessment of growth hormone deficiency in adults (QoL-AGHDA): comparison of normative reference data for the general population of England and Wales with results for adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency. *Horm Res* 2006;64:46-54.
- (88) Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Williams J, Papp E. The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations. *Soc Sci Med A* 1981 May;15(3 Pt 1):221-9.
- (89) Degerblad M, Almkvist O, Grunditz R, Hall K, Kaijser L, Knutsson E, et al. Physical and psychological capabilities during substitution therapy with recombinant growth hormone in adults with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990 Aug;123(2):185-93.
- (90) Whitehead HM, Boreham C, McIlrath EM, Sheridan B, Kennedy L, Atkinson AB, et al. Growth hormone treatment of adults with growth hormone deficiency: results of a 13-month placebo controlled cross-over study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992 Jan;36(1):45-52.
- (91) Verhelst J, Abs R, Vandeweghe M, Mockel J, Legros JJ, Copinschi G, et al. Two years of replacement therapy in adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997 Oct;47(4):485-94.

- (92) Mardh G, Lundin K, Borg G, Jonsson B, Lindberg A. Growth hormone replacement therapy in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency: combined data from 12 European placebo-controlled clinical trials. *Endocrinology and Metabolism* 1994;1(Suppl A):43-9.
- (93) Giusti M, Meineri I, Malagamba D, Cuttica CM, Fattacciu G, Menichini U, et al. Impact of recombinant human growth hormone treatment on psychological profiles in hypopituitary patients with adult-onset growth hormone deficiency. *Eur J Clin Invest* 1998 Jan;28(1):13-9.
- (94) Arwert LI, Deijen JB, Witlox J, Drent ML. The influence of growth hormone (GH) substitution on patient-reported outcomes and cognitive functions in GH-deficient patients: a meta-analysis. *Growth Horm IGF Res* 2005;15:47-54.
- (95) Webb SM. Measurements of quality of life in patients with growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest* 2008 Sep;31(9 Suppl):52-5.
- (96) Herschbach P, Henrich G, Strasburger CJ, Feldmeier H, Marin F, Attanasio AM, et al. Development and psychometric properties of a disease-specific quality of life questionnaire for adult patients with growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* 2001 Sep;145(3):255-65.
- (97) Kreitschmann-Andermahr I, Poll EM, Reineke A, Gilsbach JM, Brabant G, Buchfelder M, et al. Growth hormone deficient patients after traumatic brain injury--baseline characteristics and benefits after growth hormone replacement--an analysis of the German KIMS database. *Growth Horm IGF Res* 2008 Dec;18(6):472-8.
- (98) Svensson J, Finer N, Bouloux P, Bevan J, Jonsson B, Mattsson AF, et al. Growth hormone (GH) replacement therapy in GH deficient adults: predictors of one-year metabolic and clinical response. *Growth Horm IGF Res* 2007 Feb;17(1):67-76.
- (99) McKenna SP. The quality of life of adult GHD patients in Spain and the effects of replacement therapy with Genotropin. *Endocrinology and Metabolism* 1997;4(Suppl B):S168.
- (100) Human growth hormone (somatropin) in adults with growth hormone deficiency, Technology Appraisal 64 - Guidelines of the British National Institute for Clinical Excellence. National Institute for Clinical Excellence 2003 Available from: URL: <http://guidance.nice.org.uk/TA64>
- (101) Clinical and cost effectiveness of recombinant human growth hormone (somatropin) in adults. University of Sheffield. 2002.
Ref Type: Generic

- (102) Gilet H, Chachuat A, Viala-Danten M, Auziere S, Koltowska-Haggstrom M. Application of the disease-specific Quality of Life Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults (QoL-AGHDA) questionnaire in a general population: results from a French panel study. *Value Health* 2010 Jun;13(4):495-500.
- (103) Hernberg-Stahl E, Luger A, Abs R, Bengtsson BA, Feldt-Rasmussen U, Wilton P, et al. Healthcare consumption decreases in parallel with improvements in quality of life during GH replacement in hypopituitary adults with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Nov;86(11):5277-81.
- (104) Gutierrez LP, Koltowska-Haggstrom M, Jonsson PJ, Mattsson AF, Svensson D, Westberg B, et al. Registries as a tool in evidence-based medicine: example of KIMS (Pfizer International Metabolic Database). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008 Jan;17(1):90-102.
- (105) Hoybye C, Ragnarsson O, Jonsson PJ, Koltowska-Haggstrom M, Trainer P, Feldt-Rasmussen U, et al. Clinical features of GH deficiency and effects of 3 years of GH replacement in adults with controlled Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2010 Apr;162(4):677-84.
- (106) Wexler T, Gunnell L, Omer Z, Kuhlthau K, Beauregard C, Graham G, et al. Growth hormone deficiency is associated with decreased quality of life in patients with prior acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Jul;94(7):2471-7.
- (107) Miller KK, Wexler T, Fazeli P, Gunnell L, Graham GJ, Beauregard C, et al. Growth hormone deficiency after treatment of acromegaly: a randomized, placebo-controlled study of growth hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Feb;95(2):567-77.
- (108) Mukherjee A, Tolhurst-Cleaver S, Ryder WD, Smethurst L, Shalet SM. The characteristics of quality of life impairment in adult growth hormone (GH)-deficient survivors of cancer and their response to GH replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Mar;90(3):1542-9.
- (109) Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Deficiência de Hormônio do Crescimento - Hipopituitarismo. Ministério da Saúde 2010 Available from: URL: http://www.dohms.com.br/sites_columbia/files/sempr%203/2/pcdt_hipopituitarismo.pdf
- (110) Torrance GW. Measurement of health state utilities for economic appraisal. *J Health Econ* 1986 Mar;5(1):1-30.
- (111) Peterman AH, Rothrock N, Cella D. Evaluation of health-related quality of life. Up to Date 2010

- (112) Dupuy HJ. Assessment of Quality of Life in Clinical Trials of Cardiovascular Therapies. In: New York: Le Jacq Publishing, editor. The psychological general well-being (PGWB) index. 1984. p. 170-83.
- (113) EuroQoL Group. EuroQoL – a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16:19-208.
- (114) Brazier JE, Harper R, Jones NM, O’Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992 Jul 18;305(6846):160-4.
- (115) McDowell. *Measuring Health: a Guide to Rating Scales and Questionnaires*. 3rd Ed ed. 2006.
- (116) Welton AJ, Vickers MR, Kim J, Ford D, Lawton BA, MacLennan AH, et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2008;337:a1190.
- (117) McKenna SP, Doward LC. The needs-based approach to quality of life assessment. *Value Health* 2004 Sep;7 Suppl 1:S1-S3.
- (118) Gill TM, Feinstein AR. A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. *JAMA* 1994 Aug 24;272(8):619-26.
- (119) garrat a. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ* 2002;324:1417-21.
- (120) Guyatt GH, Ferrans CE, Halyard MY, Revick DA, Symonds TL, Varricchio CG, et al. Exploration of the Value of Health-Related Quality-of-Life Information From Clinical Research and Into Clinical Practice. *Mayo Clin Proc* 2007;82(10):1229-39.
- (121) Burke CW, et al. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research and U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. *Health and Quality of Life Outcomes* 2006;4:79-99.
- (122) Falissard B. The unidimensionality of a psychiatric scale: a statistical point of view. *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 1999;8(3):162-7.

- (123) Altman DG, Bland JM. Statistics Notes – Cronbach's alpha. *BMJ* 1997;314(22):572.
- (124) Cortina JM. What Is Coefficient Alpha? An Examination of Theory and Applications. *Journal of Applied Psychology* 1993;78(1):98-104.
- (125) Gliem JA, Gliem RR. Calculating, Interpreting, and Reporting Cronbach's Alpha Reliability Coefficient for Likert-Type Scales. The Ohio State University, Columbus, OH 2003.
- (126) Hulley BS. Planejando as pesquisas medicas: precisão e acurácia . In: artmed, editor. *Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica*. 2 ed. 2003.
- (127) Hunt SM, McKenna SP. European Guide to the Nottingham Health Profile – The European Group for Quality of Life and Health Measurement. 1989.
- (128) Doward LC, McKenna SP, Meads DM. Effectiveness of needs-based quality of life instruments. *Value Health* 2004 Sep;7 Suppl 1:S35-S38.
- (129) Hunt SM, Alonso JL, Bucquet D. Cross-cultural adaptation of health measures. *Health Policy* 1991;19:33-44.
- (130) Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol* 1993 Dec;46(12):1417-32.
- (131) Bullinger M, Alonso J, Apolone G, Leplege A, Sullivan M, Wood-Dauphinee S, et al. Translating health status questionnaires and evaluating their quality: the IQOLA Project approach. International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol* 1998 Nov;51(11):913-23.
- (132) Sweine-Verdier A, Doward LC, Hagell P, Thorsen H, McKenna SP. Adapting quality of life measurements, Special Issue: The needs based approach to quality of life assessment. *value in health* 2004;7(Suppl 1):S27-S30.
- (133) Wiren L, Whalley D, McKenna S, Wilhelmsen L. Application of a disease-specific, quality-of-life measure (QoL-AGHDA) in growth hormone-deficient adults and a random population sample in Sweden: validation of the measure by rasch analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000 Feb;52(2):143-52.
- (134) Leplege A, Ecosse E, Archambau F, Arlot S, Bachelot I, Bercovici JP, et al. [Pilot study and preliminary validation of the French version of a quality-of-life

questionnaire specific for subjects with growth hormone deficiency]. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003 Jun;64(3):191-7.

- (135) Suzukamo Y, Noguchi H, Takahashi N, Shimatsu A, Chihara K, Green J, et al. Validation of the Japanese version of the Quality of Life-Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults (QoL-AGHDA). *Growth Horm IGF Res* 2006;16(11):340-7.

- (136) Karbownik-Lewinska M, Lewinski A, McKenna S, Kokoszko A, Mucha S, Komorowski J, et al. The Polish version of the Quality of Life Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults (QoL-AGHDA) - four-stage translation and validation. *Endokrynol Pol* 2008 Sep;59(5):374-84.

**ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP


Parecer nº. ETIC 259/07

**Interessado(a): Prof. Antonio Ribeiro de Oliveira Júnior
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina-UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 13 de julho de 2007, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Validação do questionário QoL-AGHDA (Quality of Life Assessment of GH Deficiency in Adults) no Brasil**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Dra. Marja Elena de Lima Perez Garcia
Coordenadora do COEP-UFMG

**ANEXO B – PARECER DA COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM
PESQUISA**



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

3295-3641

PARECER Nº 350/2008

Registro CONEP: 14698 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

CAAE – 259.0.203.000-07

Processo nº 25000.039679/2008-13

Projeto de Pesquisa: "Validação do questionário QoL-AGHDA (Quality of life assessment of GH deficiency in adults) no Brasil".

Pesquisador Responsável: Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

CEP de origem: Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Área Temática Especial: Cooperação estrangeira

Patrocinador: Laboratórios Pfizer Ltda

Sumário Geral do Protocolo

Recentemente a medicina tem observado que o GH (hormônio de crescimento) continua a desempenhar papel importante no decorrer da vida adulta, interferindo na qualidade de vida do ser humano, sendo a deficiência deste hormônio responsável por uma síndrome distinta, caracterizada por alterações da composição corporal, da função física e psicológica, e por aumento da mortalidade.

Apesar da deficiência de GH no adulto compor essa síndrome definida, não existe ainda consenso sobre os benefícios da reposição desse hormônio.

Trata-se de estudo prospectivo onde o objetivo é validar o questionário QoL-AGHDA (Quality of Life Assessment of GH in Adults) no Brasil. O questionário após sua tradução para o português (Avaliação da Qualidade de Vida em Adultos com Deficiência de GH) será aplicado em pacientes com diagnóstico comprovado de deficiência de GH e em pacientes não portadores da deficiência como grupo controle.

Pretende-se avaliar a validade do questionário na mensuração da qualidade de vida imposta pela deficiência de GH, com a finalidade de que o mesmo sirva de avaliação dos pacientes com deficiência de GH antes e após reposição hormonal.

O questionário QoL-AGHDA foi produzido originalmente em cinco línguas: inglês, sueco, italiano, alemão e espanhol. Cada versão foi testada em seu respectivo país mostrando ter boa confiabilidade, consistência interna e estrutura validada, apesar de apresentar peculiaridades regionais.

A tradução do questionário será realizada segundo normas estabelecidas pelo Galen Research, grupo responsável pela elaboração do mesmo.

A metodologia utilizada neste protocolo atenderá as normas estabelecidas a fim de garantir a legitimidade do modelo brasileiro do questionário junto ao Galen Research e à comunidade científica.

Inicialmente o questionário será traduzido por uma equipe de seis brasileiros bilingües. O trabalho será conduzido pelo grupo com fluência em inglês, porém não poderão ser tradutores profissionais ou formação na área médica endocrinológica. Este instrumento traduzido será testado por uma segunda equipe composta por seis indivíduos leigos com algum grau de escolaridade. Os pacientes não comporão a equipe. O segundo grupo estará testando se a linguagem utilizada no questionário é clara e adequada à população a que se destina.

Todo o processo de tradução será acompanhado por um representante do "Galen Research" que se deslocará para o Brasil.

A aparência geral do questionário e a validade de seu conteúdo serão testados com quinze pacientes portadores de deficiência de GH.

Em um segundo passo o questionário será aplicado com dois grupos que serão objeto de estudo.

O primeiro grupo será composto por cerca de 100 a 200 adultos com deficiência de GH comprovada por pico de GH < 3ng/ml (9mu/L) durante teste de tolerância a insulina. Os indivíduos selecionados não poderão apresentar outra deficiência hormonal, ou na eventual presença da

Condição Parecer CONEP N° 350/08

mesma deverá estar fazendo uso de reposição. Mulheres no climatério com mais de 50 anos poderão fazer parte da pesquisa desde que não esteja fazendo reposição hormonal. Os indivíduos não poderão ter feito reposição de GH até seis meses antes da pesquisa. Cada indivíduo responderá ao questionário duas vezes em situações distintas para garantir sua reprodutibilidade.

O segundo grupo será composto de cerca de 1000 adultos sem história de deficiência de GH ou outra doença hipotálamica-hipofisária. A composição deste grupo deverá ser semelhante à composição da população brasileira em relação ao gênero e estágio de vida. Serão ainda avaliadas escolaridade e renda familiar.

Serão excluídos do grupo: pessoas portadoras de acromegalia ainda que tratados, analfabetos e semi-analfabetos, portadores de déficit visual que inviabilize o correto preenchimento do questionário e menores de 18 anos.

Outro questionário demográfico o "self-reported health status" (auto-avaliação do estado de saúde) será aplicado nos dois grupos, nos mesmos moldes do utilizado na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio (PNDA-2003). Os resultados do segundo questionário serão comparados com o do primeiro.

Local de Realização

O país de origem é o Brasil, e a pesquisa será desenvolvida principalmente no estado de Minas Gerais.

Apresentação do protocolo

A Folha de Rosto encontra-se devidamente preenchida e assinada.

Os currículos vitae dos pesquisadores os qualificam para a realização deste estudo.

É informado que será garantida a confidencialidade dos dados dos sujeitos.

Consta no protocolo o questionário QoL-AGHDA em inglês, o qual será ainda traduzido para o português.

Quanto ao orçamento financeiro, a informação é de patrocínio do Laboratório Pfizer Ltda.

O cronograma de realização da pesquisa prevê coleta de dados após aprovação pelo CONEP.

Comentários/Considerações

A metodologia proposta não apresenta riscos para a população estudada.

O Termo de consentimento livre e esclarecido - TCLE apresenta-se conciso e objetivo, formulado em linguagem apropriada ao público e objetivo a que se destina.


Os procedimentos estão claros, as garantias estão descritas de acordo com a Resolução CNS 195/96.

Conclui-se que o protocolo apresentado atende aos dispositivos da Res. CNS 195/96.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 195/96, manifesta - se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Projeto aprovado

Brasília, 19 de junho de 2008.



Gyselle Saadi Tanbous
Coordenadora da CONEP/CNS/MS

ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

TÍTULO DO ESTUDO: VALIDAÇÃO DO QUESTIONÁRIO QoL-AGHDA (QUALITY OF LIFE ASSESSMENT OF GH DEFICIENCY IN ADULTS) NO BRASIL

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS: DRA SUÉLEM SIMÃO MOL

DR. GUILHERME ASMAR ALENCAR

PROFESSOR DR. ANTÔNIO RIBEIRO OLIVEIRA JR.

Convite à participação:

Você está sendo convidado(a) a participar de um estudo aprovado pelos Comitês de Ética do Hospital das Clínicas da UFMG e da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, que tem o objetivo de tornar válido no Brasil um questionário chamado QoL-AGHDA (Avaliação da Qualidade de Vida de Adultos com Deficiência de Hormônio do Crescimento). Este questionário é usado para medir a qualidade de vida dos pacientes com deficiência de hormônio do crescimento e já foi aprovado em outros países como Inglaterra, Suécia, Espanha, Itália e Alemanha.

Neste estudo que você está sendo convidado a participar, pessoas sem deficiência do hormônio do crescimento e pacientes com deficiência do hormônio responderão ao questionário QoL-AGHDA. As respostas serão depois comparadas para se definir a utilidade do questionário no nosso país, ou seja, se ele poderá ser usado para avaliar a qualidade de vida das pessoas com deficiência de hormônio do crescimento no Brasil.

Se o questionário for validado no Brasil, poderá ajudar no acompanhamento e tratamento de pacientes adultos com deficiência de hormônio do crescimento. Por isso, a aprovação deste questionário no nosso país é muito importante.

A sua participação no estudo é voluntária e todas as informações que você fornecer serão mantidas em sigilo. Você vai responder ao questionário agora e também em uma outra data que será marcada.

Este estudo está sendo conduzido pela Dra Suélem Simão Mol, pelo Dr. Guilherme Asmar Alencar e pelo Professor Dr. Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de medicina da UFMG.

Caso tenha alguma dúvida que não tenha sido bem esclarecida com as informações acima, pode tirá-la agora, basta perguntar à pessoa que te apresentou o questionário.

Para maiores esclarecimentos procurar: Dr. Suélem Simão Mol ou Dr. Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior nos telefones: (31)32951121, (31) 32489552, (31) 84691029 ou no endereço: Ambulatório Borges da Costa da UFMG (Campos da Saúde), avenida Alfredo Balena número 190, bairro Santa Efigênia, Belo Horizonte MG.

Comitê de Ética em Pesquisa – UFMG: Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II - 2º andar, Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. Tel.: 3499-459231 ou 3499-4027

Declaração:

Acredito ter sido suficientemente informado(a) sobre o questionário que vou responder e é meu desejo participar deste estudo. Ficaram claros para mim os propósitos do estudo e a garantia de sigilo das informações por mim prestadas. Poderei retirar o meu consentimento de participação no estudo a qualquer momento sem penalidades.

_____ Data ___/___/___

Assinatura do paciente/representante legal

_____ Data ___/___/___

Assinatura da testemunha

(Somente para o responsável pelo projeto) Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido desta pessoa ou representante legal para a participação neste estudo.

_____ Data ___/___/___

Assinatura do responsável pelo estudo

ANEXO D – QUESTIONÁRIO QoL-AGHDA – VERSÃO ORIGINAL EM INGLÊS

QoL - AGHDA

Quality of Life

Assessment of GH Deficiency in Adults

© Pharmacia & Upjohn 1996

LISTED BELOW ARE SOME STATEMENTS that people may make about themselves.

Read the list carefully and put a tick in the box marked **YES** if the statement applies to you.

Tick the box marked **NO** if it does not apply to you.

Please answer every item. If you are not sure whether to answer YES or NO, tick whichever answer you think is most true in general.

	YES	NO
I have to struggle to finish jobs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I feel a strong need to sleep during the day	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I often feel lonely even when I am with other people	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I have to read things several times before they sink in	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	YES	NO
It is difficult for me to make friends	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
It takes a lot of effort for me to do simple tasks	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I have difficulty controlling my emotions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I often lose track of what I want to say	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	YES	NO
I lack confidence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I have to push myself to do things	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I often feel very tense	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	YES	NO
I feel as if I let people down	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I find it hard to mix with people	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I feel worn out even when I've not done anything	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	YES	NO
There are times when I feel very low	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I avoid responsibilities if possible	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I avoid mixing with people I don't know well	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	YES	NO
I feel as if I m a burden to people	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I often forget what people have said to me	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I find it difficult to plan ahead	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I am easily irritated by other people	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	YES	NO
I often feel too tired to do the things I ought to do	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I have to force myself to do all the things that need doing	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I often have to force myself to stay awake	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
My memory lets me down	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Now please go back to page 1 and make sure that you have answered "YES" or "NO" to every question, on all two pages of the questionnaire. Thank you for your help

ANEXO E – QUESTIONÁRIO QoL-AGHDA – VERSÃO FINAL EM PORTUGUÊS

QoL - AGHDA

Qualidade de vida

Avaliação de adultos com deficiência de GH

Estão listadas abaixo algumas afirmativas que as pessoas podem fazer sobre si mesmas.

Leia a lista de afirmações atentamente e marque com um X a resposta SIM se a afirmativa se aplica a você.

Marque com um X a resposta NÃO se a afirmativa não se aplica a você.

Por favor, responda todos os itens. Se você não tiver certeza se a resposta é SIM ou NÃO, marque aquela que lhe parecer mais verdadeira

	SIM	NÃO
Eu tenho dificuldades para concluir tarefas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu sinto uma grande necessidade de dormir durante o dia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu freqüentemente me sinto sozinho(a), mesmo quando estou com outras pessoas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu tenho de ler as coisas várias vezes para conseguir gravá-las	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	SIM	NÃO
Eu tenho dificuldade para fazer amigos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu tenho que esforçar muito para fazer tarefas simples	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Eu tenho dificuldade em controlar minhas emoções	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Muitas vezes eu esqueço o que eu quero falar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	SIM	NÃO
Eu sinto falta de confiança em mim mesmo(a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu tenho que me forçar para fazer as coisas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu freqüentemente me sinto tenso(a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	SIM	NÃO
Eu sinto como se deixasse as pessoas tristes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu acho difícil conviver com as outras pessoas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu me sinto muito cansado(a), mesmo quando não faço nada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	SIM	NÃO
Algumas vezes eu me sinto triste demais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu evito assumir responsabilidades quando possível	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu evito conviver com pessoas que não conheço bem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	SIM	NÃO
Eu me sinto como se eu fosse um peso para as pessoas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu freqüentemente esqueço o que as pessoas me disseram	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu acho difícil planejar o que vou fazer.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
As pessoas me irritam facilmente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	SIM	NÃO
Eu freqüentemente me sinto cansado(a) demais para fazer minhas obrigações	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu tenho de me esforçar para fazer tudo que preciso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu freqüentemente faço força para ficar acordado(a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A minha memória me deixa insatisfeito(a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Agora volte à página 1 e certifique-se de que respondeu “SIM” ou “NÃO” para todas as questões, em todas as duas páginas do questionário. Obrigado pela sua ajuda.