

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE PSICOLOGIA, SERVIÇO SOCIAL, SAÚDE E COMUNICAÇÃO
HUMANA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA

Kamilla Mueller Gabe

ASPECTOS PSICOSSOCIAIS E QUALIDADE DE VIDA NA POPULAÇÃO COM
DIAGNÓSTICO DE FENILCETONÚRIA E SEUS CUIDADORES

Porto Alegre

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE PSICOLOGIA, SERVIÇO SOCIAL, SAÚDE E COMUNICAÇÃO
HUMANA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA

Kamilla Mueller Gabe

ASPECTOS PSICOSSOCIAIS E QUALIDADE DE VIDA NA POPULAÇÃO COM
DIAGNÓSTICO DE FENILCETONÚRIA E SEUS CUIDADORES

Dissertação de Mestrado apresentada como exigência parcial para obtenção do grau de Mestre em Psicologia, sob orientação do Prof. Dr. Eduardo Augusto Remor.

Porto Alegre

2023

Nota: Os resultados apresentados nesta dissertação são parte de um projeto maior titulado PSIKUS - IMPACTO DA FENILCETONURIA (PKU) E SEU TRATAMENTO NA VIDA DE PACIENTES E SEUS CUIDADORES: AVALIAÇÃO E INTERVENÇÃO PSICOLÓGICA coordenado pelo Professor Eduardo Remor e desenvolvido em conjunto com o Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) com a parceria da Profa. Dra. Ida Vanessa D. Schwartz. Formam parte da equipe do projeto Kamilla Mueller Gabe (Mestranda, CAPES), Katia Irie Teruya (Doutoranda, CAPES), Paula Palagi da Rosa (BIC CNPq), Eduardo Remor (Orientador, PQ 1C), Ida Vanessa D. Schwartz (Chefe do Serviço de Genética Médica do HCPA, PQ 1B).

Agradecimentos

Nenhum caminho se trilha sozinho. Não seria diferente nos caminhos da pós-graduação. Se hoje encerro esta etapa, é porque meu caminho felizmente coincidiu com algum(ns) outro(s). E é pensando em todos esses encontros que escrevo estes agradecimentos.

Em primeiro lugar, um grande agradecimento aos meus pais, Cesar e Evelin, que acreditaram no poder da educação e do amor. Com eles aprendi belos e importantes valores, dos quais aqui destaco dois: a humildade, essa palavra de luxo; e o respeito a todas às existências.

À minha irmã Larissa, minha primeira e melhor amiga, e uma das maiores certezas da minha vida.

À minha avó Eda, mulher à frente do seu tempo, um grande exemplo de força e perseverança. E aos meus avós, Acebido e Leonita (*in memorium*), pessoas de um coração enorme e um caráter invejável.

Às pessoas essenciais à minha vida: às primas-irmãs Keyla e Laura, às amigas desde a infância Ana Flávia, Silvana e Bruna, ao Andrey, um grande parceiro, e à toda minha família e amigos que me acolheram e ouviram falar muito da Fenilcetonúria nesses dois anos.

Aos encontros felizes da pós-graduação: Katia, Camila e Rebeca, mulheres inspiradoras e pesquisadoras incríveis, que tornaram esse caminho mais leve e possível.

Ao professor e orientador Dr. Eduardo Remor, por quem tenho grande admiração, que possibilitou que eu trilhasse o caminho do Mestrado. Sou extremamente grata por essa que tem sido a maior oportunidade da minha vida.

À equipe do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial à Dra. Ida, Dra. Carolina e Dra. Lilia.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Aos pacientes e cuidadores que participaram deste estudo, por compartilharem suas experiências e conhecimentos.

“Knowledge leads to humility”

(Følling, 1994)

Sumário

Resumo.....	8
Abstract.....	9
Apresentação	10
Capítulo 1 – Introdução e contextualização teórica breve	12
A fenilcetonúria (PKU).....	12
O tratamento da fenilcetonúria (PKU)	14
Adesão ao tratamento na PKU: um olhar biopsicossocial	15
Aspectos cognitivos e psicossociais em pacientes com PKU.....	18
Aspectos psicossociais em cuidadores de pacientes com PKU.....	22
Qualidade de vida associada a fenilcetonúria (PKU)	24
Considerações finais.....	25
Capítulo 2 – What is known about patients' quality of life with Phenylketonuria and their caregivers? A Scoping Review.....	27
Abstract.....	28
Capítulo 3 – Fatores associados à qualidade de vida e controle metabólico em pacientes com Fenilcetonúria e seus cuidadores no Sul do Brasil	30
Resumo.....	30
Capítulo 4 - Considerações finais da dissertação	32
Referências.....	36
Apêndice C – Ficha de registro do paciente (preenchido pelo pesquisador).....	47
Apêndice D – Escalas Visual Analógicas	49
Apêndice E – Quadro de variáveis e instrumentos do Estudo II.....	50
Apêndice F – Termos de Consentimento Livre e Esclarecido e Termo de Assentimento	51
Anexo A – Questionário Phenylketonuria-Quality of Life (PKU-QoL)	55
Anexo B – Inventário de Barreiras ao Tratamento da Fenilcetonúria	56
Anexo C – Patient Health Questionnaire (PHQ-9)	60
Anexo D – General Anxiety Disorder-7 (GAD-7)	61
Anexo E – Perceived Stress Scale (PSS).....	62
Anexo F– Aprovação do Comitê de Ética do HCPA	63
Anexo G – Carta de Aprovação da Diretoria de Pesquisa do HCPA	71

Lista de Abreviaturas e Siglas

BH4	Tetrahibrobiopterina
EIM	Erro Inato do Metabolismo
EVA	Escalas Visual Analógicas
GAD-7	General Anxiety Disorder-7
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Phe	Fenilalanina
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
PKU	Fenilcetonúria
PKU-QoL	Phenylketonuria – Quality of Life
PRISMA-ScR	Preferred Reporting Items Checklist for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews
PSS-4	Perceived Stress Scale-4
QoL	Qualidade de vida
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
WHO/OMS	World Health Organization/ Organização Mundial da Saúde

Resumo

A fenilcetonúria (PKU) é uma doença genética rara que resulta em um acúmulo do aminoácido fenilalanina (Phe) no organismo. O tratamento consiste na adoção de uma dieta restrita em Phe e suplementação nutricional, mas a adesão a um tratamento complexo é um desafio para pacientes e cuidadores. Atualmente não há um consenso quanto ao impacto na saúde mental e qualidade de vida (QoL) dessa população. Assim, foi realizada uma revisão de escopo (Estudo 1) acerca da QoL de pacientes com PKU e seus cuidadores. Através da análise de 29 artigos inclusos na revisão final, identificou-se um crescente interesse na avaliação da QoL nessa população nos últimos anos, sendo que impactos significativos na QoL foram descritos majoritariamente entre pacientes pediátricos e cuidadores. Um estudo empírico (Estudo 2) também foi conduzido objetivando descrever o panorama dos aspectos psicossociais em pacientes e cuidadores no cenário nacional. Participaram do estudo 13 pacientes adultos e 19 cuidadores de pacientes pediátricos acompanhados em um ambulatório especializado, que responderam a medidas psicossociais, relacionadas ao tratamento e QoL. Verificou-se que as dimensões da QoL relacionadas ao impacto emocional alcançaram os maiores escores (maior impacto), e que fatores sociodemográficos, relacionados à doença e a saúde mental são variáveis relevantes para a QoL. Os resultados também indicaram que o apoio social percebido pode ser um fator de estímulo ao controle metabólico em adultos. Em conjunto, ambos os estudos reforçam a importância dos aspectos psicossociais para o controle da doença e para a qualidade de vida nessa população.

Palavras-chave: Fenilcetonúria. Qualidade de vida. Saúde mental. Apoio social. Controle metabólico. Revisão de escopo.

Abstract

Phenylketonuria (PKU) is a rare genetic disease that results in an accumulation of the amino acid phenylalanine (Phe) in the body. Treatment consists of adopting a Phe-restricted diet and nutritional supplementation, but adherence to a complex treatment is a challenge for patients and caregivers. There is currently no consensus on the impact on mental health and quality of life (QoL) in this population. Therefore, we conducted a scoping review (Study 1) about QoL of PKU patients and their caregivers. Through the analysis of 29 articles included in the final review, we identified a growing interest in assessing QoL in this population in recent years, with significant impacts on QoL being described mostly among pediatric patients and caregivers. An empirical study (Study 2) was also conducted aiming to describe the panorama of psychosocial aspects in patients and caregivers in Brazil. The study included 13 adult patients and 19 caregivers of pediatric patients followed up in a specialized outpatient clinic, who responded to psychosocial, treatment-related and QoL measures. It was found that the QoL dimensions related to emotional impact achieved the highest scores (greatest impact), and that sociodemographic, disease-related and mental health factors are relevant variables for QoL. The results also indicated that perceived social support can be a factor in stimulating metabolic control in adults. Taken together, both studies reinforce the importance of psychosocial aspects for disease control and quality of life in this population.

Keywords: Phenylketonuria. Quality of life. Mental health. Social support. Metabolic control. Scoping review.

Apresentação

Esta dissertação resulta de uma tentativa de ampliar o conhecimento em torno dos aspectos psicossociais e qualidade de vida na população que vive com Fenilcetonúria no Sul do Brasil, temática ainda pouco explorada no país. O interesse por investigar a dimensão psicológica associada aos processos de saúde e doença me acompanha enquanto pesquisadora desde a graduação, a partir do meu primeiro contato com o hospital. A escuta de pessoas com doenças crônicas em um momento de hospitalização deixava evidente a relevância do trabalho do psicólogo nesse espaço, uma vez que, de uma forma ou de outra, os processos subjetivos do paciente pareciam contribuir significativamente na experiência do adoecimento. Essa percepção da integração – e também da indissociabilidade – entre bio-psico-social se tornou ainda mais clara quando me aproximei do campo da Fenilcetonúria, uma condição genética rara até então pouco conhecida por mim. Na PKU, não somente os aspectos biológicos (níveis de fenilalanina) podem interferir no funcionamento psicossocial, como também o funcionamento psicossocial pode influenciar no controle metabólico e, conseqüentemente, nos aspectos biológicos. A compreensão desse dinamismo foi essencial para o entendimento dos desafios associados ao manejo da PKU e para a produção das pesquisas que integram esta dissertação.

A construção desta escrita deu-se através uma extensa busca na literatura existente, da leitura de sites, blogs e relatos pessoais, da participação em *rounds* multidisciplinares, e do encontro com os pacientes diagnosticados com PKU e seus cuidadores primários. A coleta de dados presencialmente, frente a frente com os participantes – e, em paralelo, com a equipe assistencial – permitiu inúmeras trocas que não caberiam neste texto, mas que ficarão sempre registradas como parte de minha formação profissional e pessoal. Esses encontros deram sentido à frase que consta na epígrafe desta dissertação e que foi atribuída a Asbjørn Følling, médico que descreveu a Fenilcetonúria pela primeira vez: “o conhecimento leva à humildade”.

Acredito que todo pesquisador que entra em campo necessita colocar-se em uma posição de humildade para que o processo de pesquisa seja exitoso, estando disponível para integrar novos conhecimentos e refazer antigas certezas. É a partir desse conhecimento primário que busquei alicerçar esta escrita.

A presente dissertação está organizada em quatro capítulos. O Capítulo 1 consiste em uma introdução ao tema e uma contextualização teórica breve, sendo apresentados alguns aspectos referentes ao diagnóstico, tratamento e histórico da Fenilcetonúria, assim como aspectos referentes ao funcionamento psicossocial de pessoas com PKU e seus cuidadores e os desafios da adesão ao tratamento. Ao final do capítulo também consta a justificativa da dissertação.

O Capítulo 2 (Estudo 1) é intitulado “What is known about patients' quality of life with Phenylketonuria and their caregivers? A Scoping Review” e consiste em um estudo de revisão de escopo acerca da qualidade de vida de pacientes com PKU e seus cuidadores. Esse estudo objetivou fornecer um panorama geral acerca da qualidade de vida dessa população e identificar variáveis associadas a melhores ou piores desfechos nas diversas dimensões da qualidade de vida.

Já no Capítulo 3 (Estudo 2), intitulado “Fatores associados à qualidade de vida e controle metabólico em pacientes com Fenilcetonúria e seus cuidadores no Sul do Brasil”, é apresentado um estudo empírico que teve como objetivo descrever os aspectos psicossociais, relacionados ao tratamento e a qualidade de vida de pacientes com PKU e seus cuidadores, bem como investigar a relação dessas variáveis com o controle metabólico e com a qualidade de vida nessa população. Por fim, o Capítulo 4 consiste nas considerações finais da dissertação, buscando integrar os resultados dos dois estudos e abordando as contribuições das pesquisas realizadas.

Capítulo 1 – Introdução e contextualização teórica breve

A fenilcetonúria (PKU)

A fenilcetonúria (PKU; OMIM, 261600) é uma doença genética autossômica recessiva que se caracteriza pela dificuldade na metabolização do aminoácido essencial fenilalanina (Phe), sendo causada por uma variação patogênica no gene PAH, responsável por codificar a enzima fenilalanina hidroxilase. A atividade deficiente ou mesmo a ausência dessa enzima impossibilita a conversão da fenilalanina em tirosina, o que resulta em uma elevada concentração de Phe no sangue, uma vez que cerca de 90% do consumo diário da substância é metabolizado por essa via (van Spronsen et al., 2021). A fenilalanina é um aminoácido presente em quase todas as proteínas naturais existentes, como nas carnes, ovos, peixes, em laticínios, farináceos e sementes.

A fenilcetonúria foi descrita pela primeira vez em 1934 por Asbjørn Følling na Noruega. O então residente de medicina Følling recebeu dois irmãos com deficiência intelectual grave, cujo exame clínico não apontava nenhuma irregularidade. Ao realizar um exame em uma amostra de urina de ambas as crianças, entretanto, Følling constatou que os dois irmãos excretavam uma substância que normalmente não era encontrada na urina: o ácido fenilpirúvico (Følling, 1994). Esse ácido é produzido quando a fenilalanina atinge uma alta concentração no sangue, o que posteriormente descobriu-se resultar de uma falha em sua hidroxilação (van Spronsen et al., 2021).

Quando em elevadas concentrações (hiperfenilalaninemia), a fenilalanina possui um efeito neurotóxico, podendo ocasionar danos cerebrais graves e irreversíveis ao paciente (Blau et al., 2011; van Spronsen et al., 2021). A fenilalanina transpõe a barreira hematoencefálica junto com outros aminoácidos, i.e., tirosina e triptofano; no entanto, quando muito concentrada, inibe o transporte desses aminoácidos, resultando em déficits na síntese de proteínas no cérebro – processo envolvido no funcionamento dos neurônios – além de inibir a metabolização do

triptofano e da tirosina, gerando deficiência de dopamina e serotonina (neurotransmissores associados à regulação do sono, atenção, emoções e aprendizado). A hiperfenilalaninemia também está associada a distúrbios no crescimento neuronal, nas sinapses e na mielinização (van Spronsen et al., 2021). Além da alta concentração de Phe no sangue, outras manifestações da PKU incluem baixas concentrações de tirosina, hipopigmentação cutânea (nos cabelos, olhos e pele) e odor de rato na urina (van Spronsen et al., 2021).

A prevalência mundial da fenilcetonúria é de 1:10.000 recém-nascidos, variando de acordo com o país e grupo étnico, alcançando maior ocorrência em alguns países do Oriente Médio (p. ex., 1:4.370 na Turquia, e 1:4.698 no Irã), regiões em que casamentos consanguíneos são mais frequentes (van Spronsen et al., 2021). No Brasil, estima-se uma incidência de 1:15.000 a 1:25.000 (Ministério da Saúde, 2021).

O diagnóstico é feito através da triagem neonatal (Teste do Pezinho) durante os primeiros dias de vida do bebê e, uma vez detectada, requer adesão imediata ao tratamento a fim de proteger a criança com PKU dos danos neurológicos. O Teste do Pezinho foi incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS) pela Portaria nº 822, de 06 de junho de 2001, com vistas ao rastreio precoce, acompanhamento e tratamento de doenças congênitas. Os testes da triagem neonatal devem ser realizados até o 30º dia de vida do bebê, de preferência entre o 2º e 7º dia. A doença é classificada em Clássica ou Leve, de acordo com a concentração de Phe no plasma sanguíneo no momento do diagnóstico e o grau de tolerância à substância: na PKU Clássica, a concentração de Phe é superior a 20mg/dl e os indivíduos não toleram quantidades de Phe maiores do que 350mg/dia, enquanto na PKU Leve o nível de Phe varia entre 6 a 20 mg/dl, com maior tolerância à ingestão de Phe (Nalin et al., 2010). Na maior parte do mundo a PKU Clássica é mais prevalente, contando cerca de 63% dos casos no Brasil (van Spronsen et al., 2021).

O tratamento da fenilcetonúria (PKU)

O tratamento disponível consiste na adoção de uma dieta restrita em fenilalanina e no consumo diário de suplementos ricos em aminoácidos, vitaminas e minerais, e deve ser mantido ao longo de toda a vida do paciente (Blau et al., 2011; van Spronsen, 2017, van Wengberg et al., 2017). Considerando que a fenilalanina está presente em quase todos os alimentos de alto teor proteico, a dieta deve ser isenta de alimentos de origem animal e deve restringir o consumo de alimentos hiperproteicos de origem vegetal (Ministério da Saúde, 2020). Para o adequado tratamento dietético da PKU, os alimentos são classificados em três grupos, de acordo com a concentração de Phe:

Grupo verde (permitidos): inclui açúcares, bebidas sem aspartame, gorduras como manteiga e margarina, e frutas e vegetais não inclusos nos grupos amarelo e vermelho. Os alimentos do grupo verde são considerados de ingestão livre devido à baixa concentração de fenilalanina (>100mg de Phe/100g do alimento), não sendo necessário controlar a ingestão ou calcular o conteúdo de Phe presente no alimento.

Grupo amarelo (controlados): inclui vegetais, frutas e grãos com níveis moderados de fenilalanina, como batatas, aipim, vagem, couve, frutas secas, tamarindo, maracujá e arroz. O consumo desses alimentos deve seguir estritamente a recomendação do nutricionista, sendo necessário mensurar (pesar e/ou usar medida caseira) e calcular o conteúdo de Phe presente no alimento.

Grupo vermelho (proibidos): os alimentos presentes no grupo vermelho contêm alto teor de fenilalanina e são proibidos para consumo de pacientes com PKU. Inclui todos os tipos de carnes, peixes, frutos do mar, laticínios, leites vegetais e derivados, feijão, lentilha, ervilha e demais oleaginosas, cereais como trigo, aveia, milho, centeio, etc., chocolates/achocolatados e aspartame (Ministério da Saúde, 2020).

A assistência a pacientes com PKU deve ocorrer nos Serviços de Referência em Triagem Neonatal, que devem contar obrigatoriamente com a presença de médicos e nutricionistas especializados (Ministério da Saúde, 2021). As metas terapêuticas esperadas com o tratamento da PKU incluem um adequado desenvolvimento neurocognitivo e crescimento normal do paciente, bom estado nutricional, qualidade de vida e bem-estar psicossocial (van Spronsen et al., 2021). Diretrizes de tratamento Europeias, adotadas no contexto nacional, recomendam que os níveis de fenilalanina em pacientes de 0 a 12 anos sejam menores que $360 \mu\text{mol/l}$ – ou $< 6\text{mg/dL}$ –, e que, dos 12 anos em diante a concentração permaneça menor que $600 \mu\text{mol/l}$ – ou $< 10\text{mg/dL}$ (van Wengberg et al., 2017). Nesse sentido, são considerados aderentes ao tratamento, indivíduos cuja concentração de Phe plasmática esteja dentro dos níveis alvos preconizados.

Adesão ao tratamento na PKU: um olhar biopsicossocial

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS; World Health Organization [WHO]), a adesão ao tratamento pode ser entendida como “a extensão em que o comportamento de uma pessoa corresponde às recomendações acordadas de um provedor de saúde” (WHO, 2003, p. 17). É importante destacar a utilização do termo “acordadas” na definição da adesão, fazendo referência a uma atitude de concordância do paciente com as recomendações do profissional. Contudo, vale mencionar que essa definição vem sendo alvo de críticas, sobretudo por supor um lugar de passividade do paciente nas decisões de seu próprio tratamento. A negociação entre paciente e profissional tem se mostrado essencial para uma adesão adequada, em que são consideradas tanto as responsabilidades do paciente quanto do profissional no esquema terapêutico. A adesão implica, portanto, na existência de uma relação bidirecional entre paciente e profissional, com participação ativa de ambos, objetivando a autonomia do paciente no seu próprio cuidado (Ministério da Saúde, 2007).

A conceitualização da adesão pressupõe um olhar integral ao paciente para além da doença, remetendo ao modelo biopsicossocial. Engel (1977; 1980) utilizou a Teoria dos Sistemas para explicar o modelo em que o paciente ocupa o centro de uma hierarquia de sistemas complexos e constitui, ao mesmo tempo, o mais elevado e complexo nível de organização do organismo (composto por átomos, moléculas, etc.), e também “... a menor unidade da hierarquia social” (Engel, 1980, p. 536). Nessa ótica, o paciente afeta e é afetado pelos outros níveis do sistema, i.e., pela família, comunidade, cultura, etc., sendo necessário atentar para a influência dos componentes psicossociais no processo de saúde e doença. Do mesmo modo, um comportamento aderente resulta da interação destas diversas dimensões da vida de um indivíduo (WHO, 2003).

A OMS (WHO, 2003) descreve cinco determinantes da adesão ao tratamento: fatores socioeconômicos (p. ex., baixa escolaridade, pobreza, distância do centro de tratamento, etc.), fatores relacionados ao paciente (como crenças sobre a doença, percepção de eficácia e aspectos psicossociais), fatores relacionados à doença (como a severidade da condição, disponibilidade de tratamentos eficazes, etc.), fatores relacionados ao tratamento (como sua complexidade e duração) e fatores relacionados ao sistema e equipe de saúde (como a relação profissional-paciente, a estrutura e organização dos sistemas de saúde, etc.). No contexto da PKU, o comportamento de adesão resulta da adoção de uma dieta restrita em Phe, da suplementação de aminoácidos e outros nutrientes através fórmula metabólica, da realização de exames de sangue periodicamente e do acompanhamento médico e nutricional com o serviço especializado.

A adesão precoce ao tratamento e sua manutenção ao longo de toda a vida pode proteger o paciente com PKU dos danos ocasionados pela doença e promover sua saúde e bem-estar (Bilder et al., 2016; Brumm et al., 2004; Jahja et al., 2017; Palermo et al., 2019). Embora evidentes os benefícios da adesão ao tratamento, sendo a fenilcetonúria uma doença rara e

crônica, cujo tratamento é complexo, restritivo e que deve ser mantido por toda a vida, são comuns baixos índices de adesão entre esses pacientes, sobretudo na vida adulta (Bilder et al., 2016; Blau et al., 2011; Jahja et al., 2017). A baixa adesão ao tratamento de doenças crônicas é um problema mundial, havendo indicadores de que, em países desenvolvidos, apenas 50% dos pacientes são aderentes; em países em desenvolvimento estima-se que esse percentual é ainda mais baixo (WHO, 2003).

Diversos estudos apontam para a influência de fatores psicológicos e sociais na adesão ao tratamento da PKU (Medford et al., 2018) reforçando a pertinência da aplicação do modelo biopsicossocial ao contexto das doenças crônicas. A necessidade de negociar as demandas do tratamento com as demandas da vida diária foi citada como uma dificuldade importante por pacientes adultos, uma vez que frequentemente essas demandas são percebidas como incompatíveis (Frank et al., 2007). Fatores como o elevado custo e pouca disponibilidade e variabilidade de produtos com baixo teor de fenilalanina, pouca palatabilidade da fórmula metabólica, dificuldades no manejo das restrições dietéticas, tempo despendido no preparo das refeições, além da incompatibilidade da dieta com o funcionamento social são algumas barreiras à adesão ao tratamento descritas por pacientes e seus cuidadores (Bilginsoy et al., 2005).

O preconceito, a estigmatização e o receio à exclusão social podem levar os pacientes a esconderem o diagnóstico de outras pessoas (Di Commo et al., 2012; Diesen et al., 2015; Vegni et al., 2010). Em situações de refeições em público, pacientes com PKU adotam diversas estratégias para lidar com a diferença do padrão alimentar: flexibilizar a dieta e consumir os alimentos proibidos, utilizar explicações alternativas para a dieta, como vegetarianismo ou doença celíaca, (Diesen et al., 2015), ou ainda evitar comer junto com outras pessoas (Vegni et al., 2010).

Outros estudos identificaram que o conhecimento sobre a doença e a dieta é um aspecto pertinente para o controle metabólico, dado que uma adequada adesão ao tratamento dietético requer a realização de tarefas específicas em que sua compreensão é essencial (MacDonald et al., 2008). O não reconhecimento da PKU como uma doença e/ ou sua não aceitação (Borghi et al., 2020; DiCommo et al., 2012; Vegni et al., 2010) e a não percepção de efeitos adversos consequentes ao não seguimento da dieta (DiCommo et al., 2012; Diesen et al., 2015) foram aspectos-chave citados por pacientes como estando associados com a adesão, demonstrando que o entendimento sobre a doença e a dieta é um fator influente no comportamento aderente.

Em se tratando da dimensão da adesão relacionada ao sistema e equipe de saúde, embora não tenham sido encontrados estudos que investigassem a influência da relação médico-paciente com a adesão ao tratamento na fenilcetonúria, um estudo encontrou que um maior número de profissionais especialistas disponíveis no serviço associou-se com maior aderência aos níveis de fenilalanina recomendados, especialmente em crianças e jovens adultos (Jurecki et al., 2017).

No contexto do sul do Brasil, um estudo revelou que mais da metade dos pacientes pesquisados apresentavam níveis recentes de Phe acima do preconizado para o tratamento, 1/3 destes na faixa dos 6 aos 17 anos. Ainda, identificou que o número de barreiras percebidas influi na adesão ao tratamento, sendo que quanto mais barreiras percebidas maior a tendência de uma aderência insatisfatória, e que um controle metabólico inadequado durante a infância está associado com níveis recentes de Phe mais elevados (Teruya et al., 2021). Acessar as dificuldades na manutenção do tratamento possibilita a formulação de estratégias para intervir nesses fatores.

Aspectos cognitivos e psicossociais em pacientes com PKU

As características da doença, as demandas associadas ao diagnóstico e ao tratamento de uma doença metabólica rara podem resultar em impactos no funcionamento cognitivo e

psicossocial de pacientes com PKU. Prejuízos cognitivos são amplamente descritos na literatura, especialmente entre aqueles diagnosticados tardiamente e/ou não aderentes ao tratamento (p. ex., Brumm et al., 2004; Canton et al., 2019; Christ et al., 2010; Jahja et al., 2017; Palermo et al., 2017). Os déficits mais observados ocorrem nas funções executivas (Brumm et al., 2004; Canton et al., 2019; Palermo et al., 2017; Palermo et al., 2019), mas também são descritas alterações na velocidade de processamento (Aitkenhead et al., 2021; Canton et al., 2019; Palermo et al., 2017), e menores performances em instrumentos de mensuração do funcionamento intelectual (Canton et al., 2019; Palermo et al., 2019). Entretanto, é importante destacar que mesmo pacientes diagnosticados e tratados precocemente podem apresentar mais danos cognitivos do que indivíduos saudáveis (Palermo et al., 2017).

As principais manifestações neurocognitivas da fenilcetonúria não tratada incluem deficiência intelectual (DI) grave, epilepsia, e distúrbios comportamentais e psiquiátricos. A PKU é considerada a primeira doença em que o desenvolvimento de DI grave pode ser explicada por alterações bioquímicas (van Spronsen et al., 2021). Uma revisão sistemática e meta-análise que analisou dados de 40 estudos revelou correlação significativa entre a concentração de Phe plasmática e os escores do quociente de inteligência (QI), em que maiores concentrações de Phe predisseram redução no QI, sobretudo durante a infância, dos 0 aos 12 anos de idade (Waisbren et al., 2007).

Do mesmo modo, algumas pesquisas relacionam os níveis de Phe com a presença de transtornos psiquiátricos: pacientes que aderem precocemente ao tratamento apresentam menor incidência de transtornos psiquiátricos, destacando-se a ansiedade, depressão e oscilações de humor (Aitkenhead et al., 2021; Bilder et al., 2016; Jahja et al., 2013; Jahja et al., 2017). Diversos estudos encontraram associações significativas entre os níveis de fenilalanina ao longo da vida e a saúde mental, em que aqueles indivíduos com maiores concentrações apresentaram maiores níveis de ansiedade, estresse (Clacy et al., 2014) e depressão (Klimek et

al., 2020). Adultos tratados precocemente que haviam interrompido o controle dietético há pelo menos cinco anos apresentaram melhora significativa nos níveis de depressão e ansiedade após a retomada da dieta por um período de doze meses, sendo que o tempo em dieta mostrou-se como o fator de maior relevância para esse desfecho (Burgess et al., 2021).

Por um lado, considera-se que os baixos níveis de tirosina, envolvido na disponibilidade dos neurotransmissores dopaminérgicos, noradrenérgicos e serotoninérgicos, possam explicar a presença de prejuízos na saúde mental (Bilder et al., 2016; Jahja et al., 2013; Manti et al., 2016; Smith & Knowles, 2000). Por outro, entende-se que as restrições impostas pelo tratamento, a incerteza quanto à evolução do quadro e a própria sintomatologia da doença podem representar um desafio emocional para os pacientes (von der Lippe et al., 2017). A necessidade de compatibilizar o tratamento dietético com a vida cotidiana, que inclui, por exemplo, planejar as refeições com antecedência e pensar constantemente na dieta, podem levar à sobrecarga mental (Frank et al., 2007).

É sabido que o apoio social possui um papel de proteção fundamental frente a eventos estressantes, atuando como um fator capaz de reduzir (*buffer effect*) o impacto desses eventos na saúde mental. A presença de apoio pode modificar a avaliação de um indivíduo sobre o dano potencial de um estressor, reforçando sua autopercepção de capacidade para lidar com esse evento, provendo soluções para o problema ou ainda estimulando comportamentos funcionais (Cohen & Wills, 1985). Um ponto central a ser destacado é que rede de apoio e suporte social são conceitos diferentes, embora possam estar associados. O tamanho da rede é mensurado quantitativamente, enquanto o suporte social é mais bem avaliado pela satisfação com o apoio oferecido (van Dam et al., 2005). Dessa forma, nem sempre o tamanho da rede de apoio reflete sua qualidade e funcionalidade, sendo que a avaliação do quão adequado/satisfatório é o suporte parece ser mais relevante do que apenas sua disponibilidade (Cohen & Wills, 1985).

Em se tratando do papel do suporte social no tratamento de doenças metabólicas (e.g. diabetes), a literatura parece convergir que maiores níveis de suporte social se associam com melhores desfechos em saúde nessa população (Strom & Egede, 2012). Já entre pacientes com doenças raras, um estudo com 1.203 adultos com revelou que o suporte social foi um determinante da satisfação com a vida nessa população (Bryson & Bogart, 2020). Além do impacto da própria condição, indivíduos com doenças raras enfrentam diversos desafios relacionados à estigmatização, incerteza quanto ao futuro e falta ou escassez de tratamentos adequados (Bryson & Bogart, 2020). Em um grupo de pacientes adultos com fibrose cística, maior suporte social foi preditor de melhor funcionamento psicossocial; os autores afirmam que esse suporte foi relevante para o bom funcionamento geral observado entre os pacientes, atuando como um fator de proteção (Anderson et al., 2001). A satisfação com o suporte recebido da família e de demais membros da rede de apoio diferiu entre pacientes com PKU aderentes e não aderentes no estudo qualitativo de Borghi e cols. (2020): aqueles aderentes perceberam a família como fonte de suporte para o entendimento e manejo da doença, enquanto os não aderentes não percebiam a rede como suportiva, além de perceberem a adesão como uma responsabilidade individual.

A dimensão social possui especial relevância no contexto da fenilcetonúria, sendo uma temática presente em quase todos os estudos qualitativos que acessam a experiência de se viver com a doença (e. g., Diesen et al., 2015; Vegni et al., 2010; von der Lippe et al., 2017). Vegni et al. (2010) apontam que a PKU pode assumir duas posições paradoxais na vida dos pacientes, definindo-a como “uma doença transparente e muito visível” (p. 546). Enquanto não realizam refeições com outras pessoas, indivíduos com PKU, na maioria dos casos, não se diferenciam de outras pessoas. Contudo, quando a doença torna-se visível – por exemplo, durante as refeições e/ou quando do consumo da fórmula metabólica – pode representar um desafio para os pacientes. O impacto social da doença se relaciona com a falta de conhecimento da sociedade

quanto à doença, ao preconceito e à estigmatização (Diesen et al., 2015; von der Lippe et al., 2017).

Aspectos psicossociais em cuidadores de pacientes com PKU

O diagnóstico de uma doença crônica na criança representa um desafio para pais e/ou cuidadores – especialmente cuidadores primários –, que são expostos continuamente a diversos estressores nos diferentes âmbitos de suas vidas, impactando de forma significativa todo o sistema familiar. Ainda que estratégias de enfrentamento adequadas forem desenvolvidas, famílias com crianças com doenças crônicas apresentam maior vulnerabilidade psicossocial. É pertinente pontuar que a relação estabelecida entre família e doença é bidirecional: ao mesmo tempo em que a doença afeta o funcionamento familiar, também a família influencia o curso e os desfechos da doença (Cohen, 1999). Nesse sentido, em famílias com pacientes com doenças metabólicas, variáveis associadas a estrutura e funcionamento familiar, como a coesão e as práticas parentais, podem tanto facilitar quanto prejudicar a adesão à dieta (MacDonald et al., 2012).

Desde a infância até a idade adulta o manejo e manutenção do tratamento da PKU fica sob responsabilidade dos cuidadores, cuja função inclui o planejamento, preparo e monitoramento das refeições a fim de controlar a quantidade de Phe ingerida diariamente. Também são os responsáveis por acompanhar a criança ou o adolescente a consultas médicas e na realização dos frequentes exames de sangue. Dessarte, além da execução de tarefas genéricas da parentalidade, cuidadores de indivíduos com erros inatos do metabolismo necessitam adaptar-se a uma rotina de cuidados específicos intensos enquanto ainda lidam com suas próprias emoções (Carpenter et al., 2018).

A atividade de cuidado de crianças ou adolescentes com PKU pode levar os cuidadores a apresentarem uma sobrecarga importante e exaustiva, afetando diretamente a esfera financeira, social, psicológica e a qualidade de vida (Carpenter et al., 2018; Gunduz et al., 2015;

MacDonald et al., 2016). Frequentemente, a QoL desses cuidadores mostra-se prejudicada, com escores significativamente inferiores em pelo menos um domínio da QoL quando comparados a dados normativos e/ou de grupo controle (Bosch et al., 2015; Etemad et al., 2020; Mahmoudi-Gharaei et al., 2011). No estudo de MacDonald et al. (2016), observou-se que os cuidadores participantes precisaram de 19.3 horas semanais de dedicação exclusiva para o manejo dietético da PKU (que incluía cozinhar e supervisionar a dieta), independente de sua severidade. Nesse sentido, 49% tiveram que modificar suas rotinas de trabalho em decorrência da impossibilidade de conciliar o tempo laboral com o tempo necessário para esse cuidado.

Índices elevados de ansiedade e depressão (Gunduz et al., 2015) e sentimentos de culpa e autocobrança excessiva (Carpenter et al., 2018) também são descritos entre os cuidadores. Similarmente, mães de crianças com diabetes tipo 1 apresentam uma elevada prevalência de sintomas de estresse e estresse pós-traumático (Rechenberg et al., 2017). Em Carpenter et al. (2018), cuidadores de pacientes com PKU relataram sentir-se constantemente pressionados para manter os níveis de Phe da criança ou do adolescente dentro de limites adequados, sendo que essa pressão decorria em grande parte de uma autocobrança rigorosa. Como resultado, assumiram comportamentos de hipervigilância e de proteção com a criança ou adolescente em situações em que os alimentos restritos estão disponíveis.

A saúde mental dos cuidadores é um elemento pertinente para a adesão em doenças cujo tratamento requer um manejo dietético (Rechenberg et al., 2017). Nesse escopo, no caso das dietas restritas em proteínas naturais, ansiedade e depressão no cuidador podem impactar negativamente a aderência à dieta (MacDonald et al., 2012). Morawska et al. (2020) encontraram uma associação significativa entre os níveis de estresse parental e os níveis de Phe ao longo da vida. O mesmo não foi observado por Medford e cols. (2017), indicando que outros fatores parecem ter mais influência na adesão ao tratamento.

Em Gunduz et al. (2015), o estresse e a ansiedade parental relacionaram-se com dificuldades em prover produtos com baixo teor de fenilalanina devido ao baixo nível econômico. Ainda, ter um filho com deficiência intelectual foi um preditor de ansiedade e depressão em cuidadores, em que pais cujos filhos com PKU tinham comprometimentos neurológicos tiveram maiores escores para depressão e ansiedade, em comparação com pais de crianças ou adolescentes sem tais alterações. Os autores entendem que isso se deve a maior dependência da criança ou adolescente com deficiência intelectual em realizar atividades rotineiras como ir ao banheiro, tomar banho, vestir-se e alimentar-se.

É sabido que o suporte social é um fator relevante para cuidadores de pacientes com doenças metabólicas, podendo atuar como um fator atenuante dos sintomas de estresse associados ao manejo da doença (Rechenberg et al., 2017). Em cuidadores de pacientes com PKU, suporte emocional e apoio social/familiar associaram-se com melhor qualidade de vida (ten Hoedt et al., 2011), menos sintomas depressivos (Zengin Akkus et al., 2020) e melhor controle metabólico (Medford et al., 2017). Em ten Hoedt et al. (2011), o suporte emocional foi um fator mediador entre o estresse parental e a qualidade de vida dos pais de crianças com PKU. Esses achados reforçam a importância da rede de apoio no tratamento da fenilcetonúria e enfatizam a necessidade de acessá-la como uma variável pertinente para a saúde mental e para a adesão.

Qualidade de vida associada a fenilcetonúria (PKU)

A qualidade de vida é um conceito multidimensional e complexo que integra diferentes âmbitos – ou domínios – da vida, podendo englobar dimensões universalmente relevantes (como funcionamento físico, psicológico, ambiental, etc.) e/ou dimensões particulares a uma doença, como observado nos questionários específicos. Por ser uma medida subjetiva, a avaliação da qualidade de vida não ocupa-se de avaliar o fato em si, mas da percepção de uma pessoa sobre ele, e do quanto ele impacta a funcionalidade nos diversos domínios de sua vida.

Acessar a qualidade de vida pode servir como uma medida de desfecho/resultado de um tratamento para além dos indicadores fisiológicos, constituindo-se como um fator importante no processo de tomada de decisão da conduta médica a ser adotada. Além disso, a QoL é considerada um preditor do sucesso do tratamento, reiterando a relevância de acessá-la (Haraldstad et al., 2019).

Não existe um consenso na literatura quanto à presença de prejuízos ou não na QoL de pacientes com PKU, havendo variações conforme a faixa etária da população estudada e local de publicação. De forma geral, entre adultos, os estudos não constataam diferenças significativas entre a QoL de pacientes e da população geral (Aitkenhead et al., 2021; Palermo et al., 2019), o que pode ser uma consequência de amostras homogêneas de pacientes diagnosticados precocemente e aderentes ao tratamento. Por outro lado, pesquisas com pacientes pediátricos revelam danos na QoL quando comparados a população em geral (Cotugno et al., 2011; Vieira Neto et al., 2017), mas também não encontram diferenças (Bosch et al., 2015).

Concentrações de fenilalanina que excedem os níveis-alvo associaram-se com maior impacto negativo na QoL, tanto avaliada por instrumento específico (Barta et al., 2020), quanto por questionários genéricos (Huijbregts et al., 2018). De forma semelhante, adultos que descontinuaram ou diminuíram o controle dietético e que apresentavam distresse moderado ou severo apresentaram melhora na qualidade de vida após a retomada da dieta (Bik-Multanowski et al., 2008).

Considerações finais

Frente ao exposto, entende-se que a adesão a um tratamento complexo e restritivo pode ser um desafio para pacientes e seus cuidadores primários, que enfrentam inúmeras dificuldades associadas ao manejo da doença e do tratamento. Os tópicos abordados nesse capítulo não exaurem o conhecimento produzido em torno da temática, mas constituem uma tentativa de contextualizar a realidade dessa população. Diversos estudos na literatura

internacional investigam os possíveis impactos da PKU na saúde mental e qualidade de vida de pacientes e seus cuidadores, reforçando a relevância dos fatores psicossociais para a adesão ao tratamento e o bem-estar. Entretanto, apesar da pertinência do tema, não há um consenso quanto ao impacto na qualidade de vida dessa população, e tampouco são conclusivos os fatores associados a ela. Da mesma forma, no contexto brasileiro não se há conhecimento do atual panorama de saúde mental a população PKU. Considerando a multidimensionalidade da adesão ao tratamento, e que maior adesão implica em melhores desfechos de saúde, acessar as variáveis que podem influenciar no tratamento é de suma relevância.

Capítulo 2 – What is known about patients' quality of life with Phenylketonuria and their caregivers? A Scoping Review ¹

Kamilla Mueller Gabe

Graduate Program in Psychology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre,

Brazil. k.mueller.gabe@gmail.com

Eduardo Remor*

Graduate Program in Psychology, Institute of Psychology, Universidade Federal do Rio

Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil. eduardo.remor@ufrgs.br (*Corresponding author)

<https://orcid.org/0000-0002-5393-8700>

Katia Irie Teruya

Graduate Program in Psychology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre,

Brazil. teruya.katia@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-4481-0086>

Ida Vanessa Doederlein Schwartz

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

Medical Genetics Service, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

ischwartz@hcpa.edu.br

<https://orcid.org/0000-0002-7933-6687>

¹ O texto deste capítulo foi traduzido para o inglês e submetido ao Orphanet Journal of Rare Diseases. <https://ojrd.biomedcentral.com/>

Abstract

Background: Phenylketonuria (PKU) is a rare genetic disorder characterized by a deficiency in metabolizing the essential amino acid phenylalanine, which has a neurotoxic effect in high concentrations. The available treatment consists of adopting a diet restricted to protein foods, and strict adherence to treatment is essential for the child's proper development. Due to its rare and chronic condition, PKU patients and their caregivers need to deal with many specific challenges, which can affect their quality of life (QoL). **Purpose:** This review aimed to identify, characterize, map, and summarize existing knowledge about the quality of life of PKU patients and their primary caregivers. **Methods:** A scoping review was conducted following the PRISMA-ScR guidelines. PubMed, PsycINFO, EMBASE, Scopus, CINAHL, and BVS databases were searched, and articles published between January 2000 to February 2023 were included. **Results:** The search resulted in 3249 articles, and 29 articles were selected for analysis. Most studies were cross-sectional, and the highest concentration of publications ranged between 2011 and 2021. Generic self-reported questionnaires were the most used tools to assess patients' and their caregivers' QoL. A significant negative impact on QoL was found in most studies with pediatric patients and caregivers. High current and lifetime blood Phe levels were associated with worst QoL in several domains, and higher tolerance to phenylalanine consumption associated with a lower impact on QoL. Between caregivers, psychosocial variables such as stress, anxiety, depression, and child behavior problems were associated with the worst QoL. Higher perceived social and emotional support was a protective factor of QoL in caregivers. **Conclusion:** Patients of pediatric age and their caregivers, younger caregivers, and the female gender seem to be especially vulnerable to QoL impairments. Social and emotional dimensions were the most affected. Results emphasize the importance of combining generic and disease-specific assessment tools. Despite the growing interest in this topic, longitudinal literature is limited, and there's a lack of interventional studies on this

population. Future interventions addressing diet management and offering psychosocial support may benefit the PKU population's QoL.

Keywords: Phenylketonuria. Quality of life. Patients. Parents. Scoping review.

Capítulo 3 – Fatores associados à qualidade de vida e controle metabólico em pacientes com Fenilcetonúria e seus cuidadores no Sul do Brasil ²

Resumo

Introdução: A Fenilcetonúria (PKU) é uma doença genética rara em que há uma dificuldade na metabolização do aminoácido fenilalanina (Phe), provocando um aumento de sua concentração no sangue. A adesão ao tratamento dietético restritivo pode prevenir os danos neurocognitivos ocasionados pela elevação dos níveis de Phe, mas também pode prejudicar o funcionamento psicossocial e a qualidade de vida (QoL) de pacientes e cuidadores. **Objetivos:** Descrever os aspectos psicossociais, relacionados ao tratamento e a qualidade de vida de pacientes com PKU e seus cuidadores, e investigar a relação dessas variáveis com o controle metabólico e com a qualidade de vida nessa população. **Métodos:** Estudo quantitativo, transversal, em que 13 adultos com diagnóstico de PKU e 19 cuidadores de pacientes em idade pediátrica (<18 anos) acompanhados em um serviço de referência no Sul do Brasil responderam a uma bateria de instrumentos para acessar variáveis de saúde mental, apoio social, conhecimento sobre a doença e a dieta, barreiras ao tratamento e qualidade de vida. **Resultados:** Os escores de saúde mental dos participantes não diferiram significativamente do encontrado na população geral brasileira, exceto os escores de ansiedade em cuidadores, que foram inferiores à média da população. Em contrapartida, verificou-se impacto severo nas dimensões da QoL relacionadas ao impacto emocional da doença e do tratamento. Os fatores sociodemográficos, saúde mental, apoio social, conhecimento sobre a dieta e a doença, o número de barreiras percebidas e a severidade da PKU associaram-se com a QoL de pacientes e cuidadores. Pacientes pediátricos com menor idade e pacientes adultos com maior apoio social percebido apresentaram menores níveis de Phe recentes. Adultos com os níveis de Phe recentes acima do recomendado também tiveram maior impacto na QoL. **Conclusão:** Pacientes

² O texto deste capítulo será submetido à publicação como artigo científico e, portanto, foi removido.

e cuidadores apresentaram impactos negativos da PKU na qualidade de vida, cujos escores apontam para uma sobrecarga emocional do tratamento. Fatores psicossociais demonstraram relevância para estimular o controle metabólico e para atenuar os impactos da doença nessa população.

Palavras-chave: Fenilcetonúria. Qualidade de vida. Controle metabólico. Fatores psicossociais. Saúde mental.

Capítulo 4 - Considerações finais da dissertação

O diagnóstico de uma doença genética rara representa um desafio para pacientes e seus cuidadores primários, que necessitam adaptar-se à uma nova rotina permeada por dificuldades e, no caso das doenças raras, por incertezas. O ajustamento à nova realidade requer a adoção de estratégias de enfrentamento que permitam ao indivíduo manter um bom funcionamento e bem-estar, minimizando o impacto da doença na qualidade de vida. Pacientes e cuidadores também devem incorporar na vida diária as tarefas de saúde necessárias para o controle da doença. Na fenilcetonúria, o controle da doença ocorre fundamentalmente através da restrição da ingesta de fenilalanina, requerendo que pacientes adotem um rigoroso controle alimentar que deve ser mantido durante toda a vida. Nesse cenário, baixos níveis de adesão são amplamente observados em pacientes com PKU, e frequentemente são descritos impactos negativos da doença e do tratamento na qualidade de vida.

No cenário nacional, são escassos os estudos que investiguem os aspectos psicossociais e a qualidade de vida de pacientes e cuidadores. Em nosso conhecimento, apenas um estudo avaliou a QoL em pacientes no Brasil, mas nenhuma pesquisa acessou variáveis psicológicas e sociais de pacientes e seus cuidadores. Os artigos dessa dissertação constituíram-se, portanto, como uma tentativa de expandir o conhecimento em torno do funcionamento psicossocial dessa população, buscando identificar os fatores relevantes para a qualidade de vida e para o controle metabólico.

A revisão de escopo (Artigo 1) permitiu a sumarização do conhecimento produzido em torno da qualidade de vida em pacientes com PKU e seus cuidadores, elucidando quais e como diferentes fatores associam-se a melhores ou piores desfechos na QoL. A partir do encontrado nessa revisão, adicionado de outras buscas paralelas, definiu-se as variáveis acessadas no estudo empírico (Artigo 2). Os resultados de ambos estudos convergem ao identificar que os domínios da QoL com maior impacto nessa população relacionam-se ao impacto emocional do

tratamento, como culpa relacionada à não adesão à fórmula ou à dieta. No entanto, os índices de ansiedade, depressão e estresse de adultos com PKU e cuidadores não se diferenciaram do observado na população geral. Esse possível contraste reforça a pertinência da utilização de questionários sensíveis às demandas específicas da doença (i.e., PKU-QoL), e da sua combinação com escalas psicológicas para se obter uma avaliação mais acurada da situação psicossocial de pacientes e seus cuidadores, evitando conclusões precipitadas.

Também corroborando as evidências da revisão de escopo, os resultados do estudo empírico demonstram que fatores sociodemográficos como gênero e idade, e fatores psicossociais como saúde mental e apoio social são variáveis relevantes para a QoL na população PKU. Similarmente, o controle metabólico na infância, ao longo da vida e recente relacionou-se com a QoL de pacientes adultos. Esse achado reforça a importância da manutenção dos níveis de fenilalanina dentro dos níveis-alvo recomendados, inclusive na vida adulta, dado que pacientes com um pior controle metabólico apresentaram maior impacto na QoL.

Entretanto, é fundamental destacar que o tratamento da PKU *per se* pode representar uma sobrecarga e prejudicar a qualidade de vida, conforme refletido pelos escores elevados em alguns domínios do PKU-QoL. Além de limitar significativamente as possibilidades de alimentação dos pacientes, a dieta restritiva também pode restringir o funcionamento social, dado que culturalmente a alimentação está associada com os momentos de interação social. Não obstante, a adoção de uma dieta rompe com o padrão alimentar vigente em uma cultura, podendo acarretar no isolamento ou mesmo exclusão social. Isso, em conjunto com a percepção dos participantes de nossa amostra de que a dieta é demasiadamente rigorosa, pode estar relacionado com a falta de motivação para seguir a dieta referida pelos pacientes (conforme Inventário de Barreiras), e com a gradual diminuição da adesão após a infância.

O número de barreiras percebidas ao tratamento e o nível de conhecimento autorrelatado sobre a doença e sobre a dieta também relacionaram-se com o impacto da PKU e do tratamento na qualidade de vida de pacientes e cuidadores. A insatisfação com o gosto da fórmula metabólica e a percepção de que uma maior variabilidade de alimentos facilitaria a adesão à dieta – barreiras mais citadas em nossa amostra –, remete às limitações nas possibilidades de tratamento no contexto brasileiro e salienta a necessidade de avanços a fim de se reduzir o impacto da dieta na QoL dessa população. Nesse sentido, sugere-se que as equipes assistenciais incorporem a avaliação de barreiras à adesão no atendimento clínico, bem como que acessem o conhecimento do paciente/cuidador sobre a doença e a dieta. Considerando que essas são variáveis modificáveis, podem ser utilizadas em futuras intervenções; por exemplo, pode-se aumentar o conhecimento sobre a doença e a dieta realizando-se palestras, workshops, etc.

O comportamento aderente é um fenômeno complexo e multideterminado, e são muitas as causas que podem contribuir para sua efetivação – ou, em alguns casos, por seu fracasso. No Artigo 2, os sintomas de saúde mental dos participantes não se associaram aos níveis de fenilalanina atuais, tampouco o número de barreiras percebidas e o conhecimento sobre a dieta e a doença influenciaram o controle da doença. Em contrapartida, o tamanho da rede de apoio constituiu-se como fator de estímulo ao controle metabólico. Esse é um dos mais importantes achados dessa pesquisa, uma vez que identifica que pacientes com níveis elevados de fenilalanina devem receber uma maior atenção psicossocial. Essas evidências ainda indicam que a população PKU pode se beneficiar de intervenções que visem o fortalecimento da rede de apoio já existente e que estimulem a construção de novos espaços de suporte, como grupos de pacientes. É possível que essas medidas funcionem como mecanismos propulsores do controle da doença, ao mesmo tempo que podem diminuir o impacto da doença e do tratamento na qualidade de vida de pacientes e cuidadores. Também é pertinente que pesquisas futuras

busquem identificar e categorizar a rede de apoio referida pelo paciente (e.g. família, amigos, equipe assistencial, associações de pacientes, etc.), a fim de que as intervenções nesse cenário reflitam as necessidades específicas desses indivíduos.

Em suma, essa dissertação de Mestrado trouxe como principal contribuição o fornecimento de um panorama geral sobre os aspectos psicológicos, sociais e de qualidade de vida de pacientes que vivem com PKU e seus cuidadores no Sul no Brasil. Da mesma forma, permitiu a compreensão da relação de variáveis sociodemográficas, psicossociais e relacionadas à doença e ao tratamento com o controle da doença (níveis de fenilalanina) e com a qualidade de vida dessa população. Essas variáveis podem ser utilizadas em estudos e intervenções futuras com pacientes fenilcetonúricos e seus cuidadores.

Referências

- Aitkenhead, L., Krishna, G., Ellerton, C., Moinuddin, M., Matcham, J., Shiel, L., Hossain, S., Kiffin, M., Foley, J., Skeath, R., Cleary, M., Lachmann, R., & Murphy, E. (2021). Long-term cognitive and psychosocial outcomes in adults with phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *44*(6), 1353-1368. <https://doi.org/10.1002/jimd.12413>
- Anderson, D. L., Flume, P. A., & Hardy, K. K. (2001). Psychological functioning of adults with cystic fibrosis. *Chest*, *119*(4), 1079–1084. <https://doi.org/10.1378/chest.119.4.1079>
- Barta, A. G., Sumánszki, C., Turgonyi, Z., Kiss, E., Simon, E., Serfőző, C., & Reismann, P. (2020). Health Related Quality of Life assessment among early-treated Hungarian adult PKU patients using the PKU-QOL adult questionnaire. *Molecular genetics and metabolism reports*, *23*, 100589. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100589>
- Bik-Multanowski, M., Didycz, B., Mozrzyimas, R., Nowacka, M., Kaluzny, L., Cichy, W., Schneiberg, B., Amilkiewicz, J., Bilar, A., Gizewska, M., Lange, A., Starostecka, E., Chrobot, A., Wojcicka-Bartłomieczyk, B. I., & Milanowski, A. (2008). Quality of life in noncompliant adults with phenylketonuria after resumption of the diet. *Journal of inherited metabolic disease*, *31 Suppl 2*, S415–S418. <https://doi.org/10.1007/s10545-008-0978-7>
- Bilder, D. A., Noel, J. K., Baker, E. R., Irish, W., Chen, Y., Merilainen, M. J., Prasad, S., & Winslow, B. J. (2016). Systematic review and meta-analysis of neuropsychiatric symptoms and executive functioning in adults with phenylketonuria. *Developmental neuropsychology*, *41*(4), 245–260. <https://doi.org/10.1080/87565641.2016.1243109>

- Bilginsoy, C., Waitzman, N., Leonard, C. O., & Ernst, S. L. (2005). Living with phenylketonuria: Perspectives of patients and their families. *Journal of inherited metabolic disease*, *28*(5), 639–649. <https://doi.org/10.1007/s10545-005-4478-8>
- Blau, N., Hennermann, J. B., Langenbeck, U., & Lichter-Konecki, U. (2011). Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Molecular Genetics and Metabolism*, *104*, S2–S9. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.08.017>
- Borghi, L., Moreschi, C., Toscano, A., Comber, P., & Vegni, E. (2020). The PKU & ME study: A qualitative exploration, through co-creative sessions, of attitudes and experience of the disease among adults with phenylketonuria in Italy. *Molecular genetics and metabolism reports*, *23*, 100585. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100585>
- Bosch, A. M., Burlina, A., Cunningham, A., Bettiol, E., Moreau-Stucker, F., Koledova, E., Benmedjahed, K., & Regnault, A. (2015). Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries. *Orphanet journal of rare diseases*, *10*, 80. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0294-x>
- Brumm, V. L., Azen, C., Moats, R. A., Stern, A. M., Broomand, C., Nelson, M. D., & Koch, R. (2004). Neuropsychological outcome of subjects participating in the PKU Adult Collaborative Study: A preliminary review. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *27*(5), 549–566. <https://doi.org/10.1023/B:BOLI.0000042985.02049.ff>
- Bryson, B. A., & Bogart, K. R. (2020). Social support, stress, and life satisfaction among adults with rare diseases. *Health psychology: official journal of the Division of Health Psychology*, *American Psychological Association*, *39*(10), 912–920. <https://doi.org/10.1037/hea0000905>

- Burgess, N. M., Kelso, W., Malpas, C. B., Winton-Brown, T., Fazio, T., Panetta, J., De Jong, G., Neath, J., Atherton, S., Velakoulis, D., & Walterfang, M. (2021). The effect of improved dietary control on cognitive and psychiatric functioning in adults with phenylketonuria: the ReDAPT study. *Orphanet journal of rare diseases*, *16*(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01668-2>
- Canton, M., Gall, D. L., Feillet, F., Bonnemains, C., & Roy, A. (2019). Neuropsychological Profile of Children with Early and Continuously Treated Phenylketonuria: Systematic Review and Future Approaches. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *25*(6), 624–643. <https://doi.org/10.1017/S1355617719000146>
- Carpenter, K., Wittkowski, A., Hare, D. J., Medford, E., Rust, S., Jones, S. A., & Smith, D. M. (2018). Parenting a Child with Phenylketonuria (PKU): an Interpretative Phenomenological Analysis (IPA) of the Experience of Parents. *Journal of Genetic Counseling*, *27*(5), 1074-1086. <https://dx.doi.org/10.1007/s10897-018-0227-7>
- Christ, S. E., Huijbregts, S. C. J., de Sonnevile, L. M. J., & White, D. A. (2010). Executive function in early-treated phenylketonuria: Profile and underlying mechanisms. *Molecular Genetics and Metabolism*, *99*, S22–S32. doi:10.1016/j.ymgme.2009.10.007
- Clacy, A., Sharman, R., & McGill, J. (2014). Depression, anxiety, and stress in young adults with phenylketonuria: associations with biochemistry. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP*, *35*(6), 388–391. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000072>
- Cohen, M. S. (1999). Families coping with childhood chronic illness: A research review. *Families, Systems, & Health*, *17*(2), 149–164. <https://doi.org/10.1037/h0089879>

- Cohen, S., & Wills, T. A. (1985). Stress, social support, and the buffering hypothesis. *Psychological Bulletin*, 98(2), 310–357. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.98.2.310>
- Cotugno, G., Nicolò, R., Cappelletti, S., Goffredo, B. M., Dionisi Vici, C., & Di Ciommo, V. (2011). Adherence to diet and quality of life in patients with phenylketonuria. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 100(8), 1144–1149. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02227.x>
- Di Ciommo, V., Forcella, E., & Cotugno, G. (2012). Living with phenylketonuria from the point of view of children, adolescents, and young adults: a qualitative study. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP*, 33(3), 229–235. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3182460d8a>
- Diesen, P. S., Wiig, I., Grut, L., & Kase, B. F. (2015). Betwixt and between being healthy and ill: The stigma experienced by young adults with phenylketonuria. *Scandinavian Journal of Disability Research*, 17(4), 321–334. doi:10.1080/15017419.2014.941003
- Engel G. L. (1977). The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science (New York, N.Y.)*, 196(4286), 129–136. <https://doi.org/10.1126/science.847460>
- Engel G. L. (1980). The clinical application of the biopsychosocial model. *The American journal of psychiatry*, 137(5), 535–544. <https://doi.org/10.1176/ajp.137.5.535>
- Etemad, K., Heidari, A., Setoodeh, A., Shayeganrad, A., Akhlaghi, A., Azizi, M., Nejatbakhsh, R., Beglar, M. B., & Lotfi, M. (2020). Health-related quality of life of parents of children with phenylketonuria in Tehran Province, Islamic Republic of Iran. *Eastern Mediterranean health journal*, 26(3), 331–339. <https://doi.org/10.26719/emhj.19.045>
- Frank, N., Fitzgerald, R., & Legge, M. (2007). Phenylketonuria - the lived experience. *The New Zealand medical journal*, 120(1262), U2728.

- Følling I. (1994). The discovery of phenylketonuria. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992). Supplement, 407*, 4–10. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1994.tb13440.x>
- Gunduz, M., Arslan, N., Unal, O., Cakar, S., Kuyum, P., & Bulbul, S. F. (2015). Depression and anxiety among parents of phenylketonuria children. *Neurosciences, 20*(4), 350–356. <https://doi.org/10.17712/nsj.2015.4.20150319>
- Haraldstad, K., Wahl, A., Andenæs, R., Andersen, J. R., Andersen, M. H., Beisland, E., Borge, C. R., Engebretsen, E., Eisemann, M., Halvorsrud, L., Hanssen, T. A., Haugstvedt, A., Haugland, T., Johansen, V. A., Larsen, M. H., Løvereide, L., Løyland, B., Kvarme, L. G., Moons, P., Norekvål, T. M., ... LIVSFORSK network (2019). A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation, 28*(10), 2641–2650. <https://doi.org/10.1007/s11136-019-02214-9>
- Huijbregts, S. C. J., Bosch, A. M., Simons, Q. A., Jahja, R., Brouwers, M. C. G. J., De Sonnevile, L. M. J., De Vries, M. C., Hofstede, F. C., Hollak, C. E. M., Janssen, M. C. H., Langendonk, J. G., Rubio-Gozalbo, M. E., Van der Meere, J. J., Van der Ploeg, A. T., & Van Spronsen, F. J. (2018). The impact of metabolic control and tetrahydrobiopterin treatment on health related quality of life of patients with early-treated phenylketonuria: a PKU-COBESO study. *Molecular genetics and metabolism, 125*(1-2), 96–103. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.07.002>
- Jahja, R., Huijbregts, S. C., de Sonnevile, L. M., van der Meere, J. J., Bosch, A. M., Hollak, C. E., Rubio-Gozalbo, M. E., Brouwers, M. C., Hofstede, F. C., de Vries, M. C., Janssen, M. C., van der Ploeg, A. T., Langendonk, J. G., & van Spronsen, F. J. (2013). Mental health and social functioning in early treated Phenylketonuria: the PKU-COBESO study. *Molecular genetics and metabolism, 110* Suppl, S57–S61. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.10.011>

- Jahja, R., van Spronsen, F. J., de Sonnevile, L., van der Meere, J. J., Bosch, A. M., Hollak, C., Rubio-Gozalbo, M. E., Brouwers, M., Hofstede, F. C., de Vries, M. C., Janssen, M., van der Ploeg, A. T., Langendonk, J. G. & Huijbregts, S. (2017). Long-Term Follow-Up of Cognition and Mental Health in Adult Phenylketonuria: A PKU-COBESO Study. *Behavior genetics*, 47(5), 486–497. doi:10.1007/s10519-017-9863-1
- Jurecki, E. R., Cederbaum, S., Kopesky, J., Perry, K., Rohr, F., Sanchez-Valle, A., Viau, K. S., Sheinin, M. Y., & Cohen-Pfeffer, J. L. (2017). Adherence to clinic recommendations among patients with phenylketonuria in the United States. *Molecular genetics and metabolism*, 120(3), 190–197. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.01.001>
- Klimek, A., Baerwald, C., Schwarz, M., Rutsch, F., Parhofer, K. G., Plöckinger, U., Heddrich-Ellerbrok, M., Vom Dahl, S., Schöne, K., Ott, M., Lang, F., & Hennermann, J. B. (2020). Everyday Life, Dietary Practices, and Health Conditions of Adult PKU Patients: A Multicenter, Cross-Sectional Study. *Annals of nutrition & metabolism*, 76(4), 251–258. <https://doi.org/10.1159/000510260>
- MacDonald, A., Davies, P., Daly, A., Hopkins, V., Hall, S. K., Asplin, D., Hendriksz, C., & Chakrapani, A. (2008). Does maternal knowledge and parent education affect blood phenylalanine control in phenylketonuria? *Journal of human nutrition and dietetics: the official journal of the British Dietetic Association*, 21(4), 351–358. <https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.2008.00891.x>
- MacDonald, A., Smith, T. A., de Silva, S., Alam, V., & Van Loon, J. M. T. (2016). The personal burden for caregivers of children with phenylketonuria: A cross-sectional study investigating time burden and costs in the UK. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 9, 1–5. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2016.08.008>
- MacDonald, A., van Rijn, M., Feillet, F., Lund, A. M., Bernstein, L., Bosch, A. M., Gizewska, M., & van Spronsen, F. J. (2012). Adherence issues in inherited metabolic disorders

- treated by low natural protein diets. *Annals of nutrition & metabolism*, 61(4), 289–295.
<https://doi.org/10.1159/000342256>
- Mahmoudi-Gharaei, J., Mostafavi, S., & Alirezaei, N. (2011). Quality of Life and the Associated Psychological Factors in Caregivers of Children with PKU. *Iranian journal of psychiatry*, 6(2), 66–69.
- Manti, F., Nardecchia, F., Chiarotti, F., Carducci, C., Carducci, C., & Leuzzi, V. (2016). Psychiatric disorders in adolescent and young adult patients with phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism*, 117(1), 12–18.
<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.11.006>
- Medford, E., Hare, D. J., & Wittkowski, A. (2018). Demographic and Psychosocial Influences on Treatment Adherence for Children and Adolescents with PKU: A Systematic Review. *JIMD reports*, 39, 107–116. https://doi.org/10.1007/8904_2017_52
- Medford, E., Hare, D. J., Carpenter, K., Rust, S., Jones, S., & Wittkowski, A. (2017). Treatment adherence and psychological wellbeing in maternal carers of children with phenylketonuria (PKU). *JIMD reports*, 37, 107–114.
https://doi.org/10.1007/8904_2017_23
- Ministério da Saúde. (2007). *Diretrizes para o fortalecimento das ações de adesão ao tratamento para pessoas que vivem com HIV/Aids*. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids.
https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_tratamento_aids.pdf
- Ministério da Saúde. (2020). *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria*. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.
http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeuticas_fenilcetonuria.pdf

- Ministério da Saúde. (2021). *Fenilcetonúria (PKU)*. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/programa-nacional-da-triagem-neonatal/fenilcetonuria-pku>
- Morawska, A., Mitchell, A. E., Etel, E., Kirby, G., McGill, J., Coman, D., & Inwood, A. (2020). Psychosocial functioning in children with phenylketonuria: Relationships between quality of life and parenting indicators. *Child: care, health and development*, *46*(1), 56–65. <https://doi.org/10.1111/cch.12727>
- Nalin, T., Perry, I., Refosco, L., Netto, C., Souza, C., Vieira, T., Picon, P., & Schwartz, I. (2010). Fenilcetonúria no Sistema Único de Saúde: Avaliação de Adesão ao Tratamento em um Centro de Atendimento do Rio Grande do Sul. *Clinical & Biomedical Research*, *30*(3). <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/15435>
- Palermo, L., Geberhiwot, T., MacDonald, A., Limback, E., Hall, S. K., & Romani, C. (2017). Cognitive outcomes in early-treated adults with phenylketonuria (PKU): A comprehensive picture across domains. *Neuropsychology*, *31*(3), 255–267. <https://doi.org/10.1037/neu0000337>
- Palermo, L., MacDonald, A., Limback, E., Robertson, L., Howe, S., Geberhiwot, T., & Romani, C. (2019). Emotional health in early-treated adults with phenylketonuria (PKU): Relationship with cognitive abilities and blood phenylalanine. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *42*(2), 142–159. <https://doi.org/10.1080/13803395.2019.1696753>
- Portaria nº 822, de 06 de junho de 2001. (2001, 7 junho). Presidência da República.
- Rechenberg, K., Grey, M., & Sadler, L. (2017). Stress and posttraumatic stress in mothers of children with type 1 Diabetes. *Journal of family nursing*, *23*(2), 201–225. <https://doi.org/10.1177/1074840716687543>

- Smith, I., & Knowles, J. (2000). Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. *European journal of pediatrics*, *159 Suppl 2*, S89–S93. <https://doi.org/10.1007/pl00014392>
- Strom, J. L., & Egede, L. E. (2012). The impact of social support on outcomes in adult patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Current diabetes reports*, *12(6)*, 769–781. <https://doi.org/10.1007/s11892-012-0317-0>
- ten Hoedt, A. E., Maurice-Stam, H., Boelen, C. C., Rubio-Gozalbo, M. E., van Spronsen, F. J., Wijburg, F. A., Bosch, A. M., & Grootenhuys, M. A. (2011). Parenting a child with phenylketonuria or galactosemia: implications for health-related quality of life. *Journal of inherited metabolic disease*, *34(2)*, 391–398. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9267-3>
- Teruya, K. I., Remor, E., & Schwartz, I. V. D. (2021). Factors that increase risk for poor adherence to phenylketonuria treatment in Brazilian patients. *American journal of medical genetics, Part A*, *185(7)*, 1991–2002. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62195>
- van Dam, H. A., van der Horst, F. G., Knoops, L., Ryckman, R. M., Crebolder, H. F., & van den Borne, B. H. (2005). Social support in diabetes: a systematic review of controlled intervention studies. *Patient education and counseling*, *59(1)*, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2004.11.001>
- van Spronsen, F. J., Blau, N., Harding, C., Burlina, A., Longo, N., & Bosch, A. M. (2021). Phenylketonuria. *Nature reviews. Disease primers*, *7(1)*, 36. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00267-0>
- van Spronsen, F. J., van Wegberg, A. M., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., Burlina, A., Campistol, J., Feillet, F., Gizewska, M., Huijbregts, S. C., Kearney, S., Leuzzi, V., Maillot, F., Muntau, A. C., Trefz, F. K., van Rijn, M., Walter, J. H., & MacDonald, A. (2017). Key European guidelines for the diagnosis and management of

- patients with phenylketonuria. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 5(9), 743–756.
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30320-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30320-5)
- van Wegberg, A. M. J., MacDonald, A., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., Burlina, A., Campistol, J., Feillet, F., Gizewska, M., Huijbregts, S. C., Kearney, S., Leuzzi, V., Maillot, F., Muntau, A. C., van Rijn, M., Trefz, F., Walter, J. H., & van Spronsen, F. J. (2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: Diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12, 1–56.
<https://doi.org/10.1186/s13023-017-0685-2>
- Vegni, E., Fiori, L., Riva, E., Giovannini, M., & Moja, E. A. (2010). How individuals with phenylketonuria experience their illness: an age-related qualitative study. *Child: care, health and development*, 36(4), 539–548. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2009.01000.x>
- Vieira Neto, E., Maia, H. S., Filho, Monteiro, C. B., Carvalho, L. M., Tonon, T., Vanz, A. P., Schwartz, I. V. D., & Ribeiro, M. G. (2017). Quality of life and adherence to treatment in early-treated Brazilian phenylketonuria pediatric patients. *Brazilian journal of medical and biological research*, 51(2), e6709. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20176709>
- von der Lippe, C., Diesen, P. S., & Feragen, K. B. (2017). Living with a rare disorder: a systematic review of the qualitative literature. *Molecular genetics & genomic medicine*, 5(6), 758–773. <https://doi.org/10.1002/mgg3.315>
- Waisbren, S. E., Noel, K., Fahrbach, K., Cella, C., Frame, D., Dorenbaum, A., & Levy, H. (2007). Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Molecular genetics and metabolism*, 92(1-2), 63–70. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.05.006>

World Health Organization (2003). *Adherence to long-term therapies: Evidence for action*.

Geneva: World Health Organization. <https://www.who.int>

Zengin Akkus, P., Bilginer Gurbuz, B., Ciki, K., Ilter Bahadur, E., Karahan, S., Ozmert, E.

N., Coskun, T., & Sivri, S. (2020). Caring for a Child with Phenylketonuria: Parental

Experiences from a Eurasian Country. *Journal of developmental and behavioral*

pediatrics: JDBP, 41(3), 195–202. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000748>

Apêndice C – Ficha de registro do paciente (preenchido pelo pesquisador)

Questionário Socioeconômico e informações clínicas (Preenchido pelo pesquisador)

Data do preenchimento:

Dados do Paciente

Nome:

Data de Nascimento:

Sexo: F () M ()

Etnia/raça: Branca () Preta () Parda () Amarela () Indígena () Prefiro não declarar ()

Estado Civil:

Naturalidade:

Telefone para contato:

Tem irmãos? S () N () Se sim, quantos? _____

Quantos também possuem PKU?

O paciente mora com mãe e/ou pai? S () N () Caso sim, os pais vivem juntos? S () N ()
Quem é considerado o chefe de família em sua casa?

Escolaridade do Paciente Analfabeto (); Fundamental Inc (); Fundamental Compl (); Médio Inc (); Médio Compl (); Superior Inc (); Superior Compl ().

Já repetiu de ano S () N () Quantos anos? _____

Apenas para pacientes que ainda estudam: em que ano o paciente está? _____

O paciente possui ocupação? S () N () Renda mensal estimada:

Teve COVID-19: () Sim, () Não

Data do diagnóstico (mês/ano):

Dados da Mãe e Pai

Nome da Mãe:

Data de nascimento:

Etnia/raça: Branca () Preta () Parda () Amarela () Indígena () Prefiro não declarar ()

Escolaridade: Analf () Fund In () Fund Com () Méd In () Méd Com () Sup In () Sup Com ()

Exerce atividade remunerada? S () N () Renda Mensal estimada:

Teve COVID-19: () Sim, () Não

Data do diagnóstico (mês/ano):

Nome do Pai:

Data de nascimento:

Raça/cor/etnia: Branca () Preta () Parda () Amarela () Indígena () Prefiro não declarar ()

Escolaridade: Analf () Fund In () Fund Com () Méd In () Méd Com () Sup In () Sup Com ()

Exerce atividade remunerada? S () N () Renda Mensal estimada:

Teve COVID-19: () Sim, () Não Data do diagnóstico (mês/ano):

Dados Clínicos

O paciente possui outra patologia além da fenilcetonúria? S () N () Qual?

Toma algum medicamento? S () N () Qual?

O paciente atualmente faz uso de dicloridrato de sapropterina (BH₄)? S () N ()

Participou de pesquisa com o uso do BH₄? S () N () Data da participação:

Consanguinidade? S () N ()

Idade do diagnóstico: Diagnóstico: Precoce () Tardio ()

Idade do primeiro exame: Data do primeiro exame:

Data do início do tratamento:

Dosagem Phe (mg/dL):

Diagnóstico da PKU:

Nível Phe mais recente (mg/dL): Data:

Mediana Nível Phe (mg/dL) no último ano:

Número e resultados de dosagens realizadas nos últimos doze meses:

DATA	Phe (mg/dL)	OBS
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		
11.		
12.		

Mediana de Phe dos primeiros doze anos de vida:

Phe (mg/dL)	OBS
0	
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	
9.	
10.	
11.	
12.	

Apêndice D – Escalas Visual Analógicas

Escala Visual Analógica sobre o Nível de Informação sobre a Fenilcetonúria, o Tratamento Dietético e o Nível de Adequação dos Comportamentos e Aspectos do Tratamento.

A. Atualmente, quando você se compara aos outros pacientes com fenilcetonúria (ou responsáveis por pacientes com fenilcetonúria), quanto você diria que é o seu conhecimento sobre essa doença?

Nenhum conhecimento

Conhecimento máximo

B. Quando você se compara aos outros pacientes com fenilcetonúria (ou responsáveis por pacientes com fenilcetonúria), quanto você diria que é seu conhecimento sobre a dieta?

Nenhum conhecimento

Conhecimento máximo

C. Quando você se compara aos outros pacientes com fenilcetonúria (ou responsáveis por pacientes com fenilcetonúria), quanto você diria que seus comportamentos (os comportamentos do seu filho ou filha) estão adequados ao tratamento?

Nada adequados

Muito adequados

Apêndice E – Quadro de variáveis e instrumentos do Estudo II

Quadro 2. Variáveis, questionários e características do participante elegível ao preenchimento de cada um dos instrumentos.

Variável	Instrumento	Grupo e faixa etária abrangida	Referência
1. Estresse	Perceived Stress Scale (PSS-4)	Pacientes a partir dos 18 anos e Cuidadores	Faro, 2015
2. Ansiedade	General Anxiety Disorder-7 (GAD-7)	Pacientes a partir dos 18 anos e Cuidadores	Spitzer et al., 2006.
3. Depressão	Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)	Pacientes a partir dos 18 anos e Cuidadores	Kroenke et al. 2001.
4. Qualidade de vida	Phenylketonuria - quality of life © (PKU-QOL)	Pacientes a partir dos 18 anos e Cuidadores	Regnault et al., 2015.
5. Apoio social percebido	Perguntas desenvolvidas ad hoc	Pacientes a partir dos 18 anos e Cuidadores	-
6. Barreiras percebidas à adesão ao tratamento	Inventário de Barreiras Percebidas ao Tratamento da PKU	Pacientes a partir dos 18 anos e Cuidadores.	Teruya et al., 2020.
7. Conhecimento sobre a doença, dieta e grau de adesão ao tratamento	EVA-conhecimento EVA-dieta EVA-adesão	Pacientes a partir dos 18 anos e Cuidadores.	Teruya et al., 2020; 2021.

Apêndice F – Termos de Consentimento Livre e Esclarecido e Termo de Assentimento

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: PSIKUS - Impacto da Fenilcetonúria (PKU) e seu Tratamento na Vida de Pacientes e seus Cuidadores

ESTUDO 2 | Versão para pacientes a partir de 18 anos.

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é descrever o funcionamento cognitivo e psicossocial de pacientes com diagnóstico de Fenilcetonúria e seus cuidadores. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) em parceria com o Programa de Pós-Graduação do Instituto de Psicologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: responder um questionário com algumas questões relacionadas a sua saúde mental, apoio social e qualidade de vida, assim como aspectos relacionados à adesão ao tratamento da Fenilcetonúria e conhecimento sobre a dieta e a doença. Você também responderá a dois instrumentos breves para avaliação de habilidades cognitivas. Também serão solicitados dados socioeconômicos e demográficos e a autorização de revisão de seu prontuário médico. O tempo de realização desses procedimentos será em torno de 90 minutos, com realização de intervalos segundo sua necessidade.

Não são conhecidos os riscos pela participação na pesquisa. Porém, poderá haver desconforto pelo tempo de resposta ou pelo conteúdo das perguntas, que envolvem aspectos de sua experiência pessoal e risco de quebra de privacidade. Caso você sinta algum desconforto relacionado à sua participação na pesquisa, receberá apoio especial e assistência da equipe de pesquisadores, psicólogos com experiência clínica.

A participação na pesquisa não trará benefícios diretos para você, porém, poderá contribuir para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado, e poderá beneficiar futuros pacientes com PKU e seus cuidadores.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição. Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados. Os dados obtidos serão armazenados no Instituto de Psicologia da UFRGS, de modo que somente os pesquisadores do estudo terão acesso, sendo deletados após cinco anos.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com os pesquisadores responsáveis, Profa Ida Vanessa Doederlein Schwartz, pelo telefone (51) 3359-8011, Kamilla Mueller Gabe, Katia Irie Teruya ou Eduardo Augusto Remor, no telefone (51) 3308-5261, das 9h às 17h e endereço: Instituto de Psicologia da UFRGS, rua Ramiro Barcelos, 2600 ou ainda com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Av. Protásio Alves, 211 – Portão 4 - 5º andar do Bloco C - Rio Branco - Porto Alegre/RS, de segunda à sexta, das 8h às 17h, telefone (51) 33596246, e-mail cep@hcpa.edu.br.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e seu responsável (se necessário) e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: PSIKUS - Impacto da Fenilcetonúria (PKU) e seu Tratamento na Vida de Pacientes e seus Cuidadores

ESTUDO 2 | Versão para cuidadores de pacientes entre seis meses a 21 anos.

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é descrever o funcionamento cognitivo e psicossocial de pacientes com diagnóstico de Fenilcetonúria e seus cuidadores. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) em parceria com o Programa de Pós-Graduação do Instituto de Psicologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: responder um questionário com algumas questões relacionadas a sua saúde mental e apoio social, assim como aspectos relacionados à adesão ao tratamento da Fenilcetonúria e conhecimento sobre a dieta e a doença. O tempo de realização desses procedimentos será em torno de 30 minutos.

Não são conhecidos os riscos pela participação na pesquisa. Porém, poderá haver desconforto pelo tempo de resposta ou pelo conteúdo das perguntas, que envolvem aspectos de sua experiência pessoal e risco de quebra de privacidade. Caso você sinta algum desconforto relacionado à sua participação na pesquisa, receberá apoio especial e assistência da equipe de pesquisadores, psicólogos com experiência clínica.

A participação na pesquisa não trará benefícios diretos para você, porém, poderá contribuir para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado, e poderá beneficiar futuros pacientes com PKU e seus cuidadores.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados. Os dados obtidos serão armazenados

no Instituto de Psicologia da UFRGS, de modo que somente os pesquisadores do estudo terão acesso, sendo deletados após cinco anos.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com os pesquisadores responsáveis, Profa Ida Vanessa Doederlein Schwartz, pelo telefone (51) 3359-8011, Kamilla Mueller Gabe, Katia Irie Teruya ou Eduardo Augusto Remor, no telefone (51) 3308-5261, das 9h às 17h e endereço: Instituto de Psicologia da UFRGS, rua Ramiro Barcelos, 2600 ou ainda com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Av. Protásio Alves, 211 – Portão 4 - 5º andar do Bloco C - Rio Branco - Porto Alegre/RS, de segunda à sexta, das 8h às 17h, telefone (51) 33596246, e-mail cep@hcpa.edu.br.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e seu responsável (se necessário) e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Anexos

Anexo A – Questionário Phenylketonuria-Quality of Life (PKU-QoL)

[Regnault, A., Burlina, A., Cunningham, A., Bettiol, E., Moreau-Stucker, F., Benmedjahed, K. & Bosch, A. M. (2015). Development and psychometric validation of measures to assess the impact of phenylketonuria and its dietary treatment on patients' and parents' quality of life: the phenylketonuria – quality of life (PKU-QOL) questionnaires. *Orphanet J Rare Dis*, 10(59), 1-18. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0261-6>]

Nota: Foi obtida a licença de uso do instrumento pela BioMarin Pharmaceutical Inc., detentora dos direitos autorais do questionário. Entretanto, as quatro versões dos questionários são protegidas por leis de Copyright, não sendo autorizada sua difusão sem a anuência do detentor. Dessa forma, o instrumento não será apresentado em anexo.

Anexo B – Inventário de Barreiras ao Tratamento da Fenilcetonúria

Inventário de Barreiras ao Tratamento da Fenilcetonúria para Paciente.

[Teruya, K.I., Remor, E. & Schwartz, I.V.D. (2020). Development of an inventory to assess perceived barriers related to PKU treatment. *Journal of Patient-Reported Outcomes*, 4(29). doi: 10.1186/s41687-020-00194-w]

Nome do Paciente _____

Data da Aplicação _____

Instruções: As frases que aparecem a seguir são compartilhadas por muitos pacientes como você, e foram desenvolvidas para conhecer quais são as barreiras que cada um enfrenta para seguir com o tratamento e a dieta da Fenilcetonúria. Não há respostas certas nem erradas, simplesmente marque aquelas frases que são verdadeiras para você. Pode marcar tantas opções considere que se aplicam a sua situação.

Versão Paciente

Selecione tantas opções
quantas considere que se
apliquem a você

- | | |
|--|--------------------------|
| 1. Tenho medo de que me tratem diferente ou me rejeitem se souberem que tenho a doença. | <input type="checkbox"/> |
| 2. Às vezes escondo das pessoas que eu tenho a doença. | <input type="checkbox"/> |
| 3. Às vezes tenho vergonha em falar que tenho a doença para as pessoas. | <input type="checkbox"/> |
| 4. Apesar de ter vontade de ir, não vou a algumas festas ou reuniões de família por saber que haverá alimentos que eu não posso comer. | <input type="checkbox"/> |
| 5. Tenho dúvidas sobre o que é a doença, o que causa, como pode me prejudicar. | <input type="checkbox"/> |
| 6. Não entendo o que pode acontecer se eu não fizer o tratamento. | <input type="checkbox"/> |
| 7. Tenho dúvidas sobre o que posso comer, quais são os alimentos proibidos, quais são os permitidos e os controlados da dieta. | <input type="checkbox"/> |
| 8. Muitas vezes não tenho vontade de seguir a dieta. | <input type="checkbox"/> |
| 9. Acredito que a doença não pode prejudicar a minha saúde. | <input type="checkbox"/> |
| 10. Sinto que não tenho pessoas com quem contar para me ajudar a seguir o tratamento. | <input type="checkbox"/> |
| 11. As pessoas da minha família falam coisas diferentes sobre o tratamento e não sei o que fazer. | <input type="checkbox"/> |

12. Com frequência não tenho tempo de preparar minhas refeições.
-
13. Planejar e preparar as refeições toma muito do meu tempo no dia a dia e por isso não consigo seguir a dieta totalmente.
-
14. Fico um pouco confuso na hora de decidir o que cozinhar, que alimentos posso usar.
-
15. Fico um pouco confuso quando vou a um restaurante. Não sei o que posso pedir.
-
16. Às vezes não aguento e como alimentos que sei que são proibidos.
-
17. Seria mais fácil tomar a fórmula se ela tivesse um gosto melhor.
-
18. Acho a dieta muito rigorosa. Se eu pudesse comer mais variedade de alimentos, seria mais fácil.
-
19. Eu não acho que tenho uma doença. Eu só preciso cuidar da alimentação.
-
20. Eu não sinto nada quando saio da dieta e isso faz com que eu não me preocupe com a doença.
-
21. Noto que a equipe médica me trata diferente, como se eu não pudesse ser capaz.
-
22. Eu me esforço para seguir o tratamento, mas sinto que a equipe médica não acredita nisso.
-
23. Acho que os médicos não acreditam no que eu digo e pensam que eu não faço o que eles pedem.
-
24. A distância da minha casa até o hospital atrapalha minhas vindas às consultas.
-
25. Tem meses que não recebo a fórmula.
-

Agora, faça uma lista com até cinco barreiras (começando pela mais importante) que mais te atrapalham para a adesão ao tratamento que não tenham sido mencionadas anteriormente.

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____

Inventário de Barreiras ao Tratamento da Fenilcetonúria para Cuidador.

[Teruya, K.I., Remor, E. & Schwartz, I.V.D. (2020). Development of an inventory to assess perceived barriers related to PKU treatment. *Journal of Patient-Reported Outcomes*, 4(29). doi: 10.1186/s41687-020-00194-w]

Nome do Cuidador _____

Nome do Paciente ao qual é responsável _____

Data _____

Instruções: As frases que aparecem a seguir foram desenvolvidas para conhecer quais são as barreiras que os cuidadores enfrentam para ajudar o paciente a seguir o tratamento e a dieta da Fenilcetonúria. Não há respostas certas nem erradas, simplesmente marque aquelas frases que são verdadeiras para você. Pode marcar tantas opções considere que se aplicam a sua situação.

	Selecione opções considere apliquem a você	tantas quantas que se
Versão Cuidador Principal		
1. Tenho medo de que as pessoas tratem meu (a) filho (a) diferente ou o (a) rejeitem se souberem que ele (a) tem a doença.	<input type="checkbox"/>	
2. Às vezes não conto às pessoas que ele (a) tem a doença.	<input type="checkbox"/>	
3. Às vezes tenho vergonha em falar que ele (a) tem a doença para as pessoas.	<input type="checkbox"/>	
4. Apesar de ter vontade de ir, não o (a) levo a algumas festas ou reuniões de família por saber que haverá alimentos que ele (a) não pode comer.	<input type="checkbox"/>	
5. Tenho dúvidas sobre o que é a doença, o que causa, como pode prejudicar meu (a) filho (a).	<input type="checkbox"/>	
6. Não entendo o que pode acontecer se ele (a) não fizer o tratamento.	<input type="checkbox"/>	
7. Tenho dúvidas sobre o que ele (a) pode comer, quais são os alimentos proibidos, quais os permitidos e os controlados.	<input type="checkbox"/>	
8. Muitas vezes me parece que ele (a) não tem vontade de seguir a dieta.	<input type="checkbox"/>	
9. Acredito que a doença não pode prejudicar a saúde dele (a).	<input type="checkbox"/>	
10. Sinto que não tenho pessoas com quem contar para me ajudar com o tratamento do (a) meu (a) filho (a).	<input type="checkbox"/>	

11. Às vezes percebo que nós, da família acabamos falando coisas diferentes sobre o tratamento e não sabemos o que fazer.
-
12. Com frequência não tenho tempo para preparar as suas refeições.
-
13. Planejar e preparar as refeições toma muito do meu tempo no dia a dia e por isso não consigo seguir a dieta totalmente.
-
14. Fico um pouco confuso (a) na hora de decidir o que cozinhar, que alimentos posso usar.
-
15. Fico um pouco confuso (a) quando vamos a um restaurante com ele (a). Não sei o que pedir.
-
16. Às vezes não resisto e deixo que ele (a) coma alimentos que sei que são proibidos.
-
17. Seria mais fácil fazê-lo(a) consumir a fórmula se tivesse um gosto melhor.
-
18. Acho a dieta muito rigorosa. Se ele (a) pudesse comer mais variedades de alimentos, seria mais fácil.
-
19. Eu acho que (a) filho (a) não tenho uma doença. Só precisa cuidar da alimentação.
-
20. Eu não vejo nada de diferente no (a) meu (a) filho (a) quando ele (a) sai da dieta e isso faz com que eu não me preocupe com a doença.
-
21. Noto que a equipe médica me trata diferente, como se eu não pudesse ser capaz de fazer o que me dizem.
-
22. Eu me esforço para que ele (a) siga o tratamento, mas sinto que a equipe médica não acredita nisso.
-
23. Acho que os médicos não acreditam no que eu digo e pensam que eu não faço o que eles pedem.
-
24. A distância da minha casa até o hospital atrapalha a nossa vinda às consultas.
-
25. Tem meses que não recebemos a fórmula.
-

Agora, faça uma lista com até cinco barreiras (começando pela mais importante) que mais te atrapalham para a adesão ao tratamento que não tenham sido mencionadas anteriormente.

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____

Anexo C – Patient Health Questionnaire (PHQ-9)

[Kroenke K., Spitzer R. L. & Williams, J. W. (2001). The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*, 16(9), 606-613. doi: 10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x]

Durante as <u>últimas 2 semanas</u>, com que frequência você foi incomodado por qualquer um dos problemas abaixo? <i>(Marque sua resposta com “✓”)</i>	Nenhum a vez	Vários dias	Mais da metade dos dias	Quase todos os dias
1. Pouco interesse ou pouco prazer em fazer as coisas	0	1	2	3
2. Se sentir “para baixo”, deprimido/a ou sem perspectiva	0	1	2	3
3. Dificuldade para pegar no sono ou permanecer dormindo, ou dormir mais do que de costume	0	1	2	3
4. Se sentir cansado/a ou com pouca energia	0	1	2	3
5. Falta de apetite ou comendo demais	0	1	2	3
6. Se sentir mal consigo mesmo/a — ou achar que você é um fracasso ou que decepcionou sua família ou você mesmo/a	0	1	2	3
7. Dificuldade para se concentrar nas coisas, como ler o jornal ou ver televisão	0	1	2	3
8. Lentidão para se movimentar ou falar, a ponto das outras pessoas perceberem? Ou o oposto – estar tão agitado/a ou irrequieto/a que você fica andando de um lado para o outro muito mais do que de costume	0	1	2	3
9. Pensar em se ferir de alguma maneira ou que seria melhor estar morto/a	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING

0 + _____+ _____+ _____

=Total Score: _____

Se você assinalou qualquer um dos problemas, indique o grau de dificuldade que os mesmos lhe causaram para realizar seu trabalho, tomar conta das coisas em casa ou para se relacionar com as pessoas?

Nenhuma dificuldade

Alguma dificuldade

Muita dificuldade

Extrema dificuldade

Anexo D – General Anxiety Disorder-7 (GAD-7)

[Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B., & Löwe, B. (2006). A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: The GAD-7. *JAMA Internal Medicine*, 166, 1092-1097. doi:10.1001/archinte.166.10.1092]

Durante as <u>últimas 2 semanas</u>, com que frequência você foi incomodado pelos problemas abaixo? <i>(Marque sua resposta com “✓”)</i>	Nenhum a vez	Vários dias	Mais da metade dos dias	Quase todos os dias
1. Sentir-se nervoso/a, ansioso/a ou muito tenso/a	0	1	2	3
2. Não ser capaz de impedir ou de controlar as preocupações	0	1	2	3
3. Preocupar-se muito com diversas coisas	0	1	2	3
4. Dificuldade para relaxar	0	1	2	3
5. Ficar tão agitado/a que se torna difícil permanecer sentado/a	0	1	2	3
6. Ficar facilmente aborrecido/a ou irritado/a	0	1	2	3
7. Sentir medo como se algo horrível fosse acontecer	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING

0 + _____+ _____+ _____

=Total Score: _____

Anexo E – Perceived Stress Scale (PSS)

[Faro, A. (2015). Análise fatorial confirmatória das três versões da Perceived Stress Scale (PSS): um estudo populacional. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 28(1), 21-30. <https://doi-org/10.1590/1678-7153.201528103>]

As questões nesta escala perguntam sobre seus sentimentos e pensamentos durante o **último mês**. Em cada caso, será pedido para você indicar o quão frequentemente você tem se sentido de uma determinada maneira. Analise as perguntas cada uma como uma pergunta separada. A melhor abordagem é responder a cada pergunta razoavelmente rápido. Isto é, não tente contar o número de vezes que você se sentiu de uma maneira particular, mas indique a alternativa que lhe pareça mais adequada. Para cada pergunta, escolha uma das seguintes alternativas:

Por favor, responda a todos os itens do questionário.

Neste último mês , com que frequência você tem...	Nunca	Quase Nunca	Às vezes	Quase Sempre	Sempre
1. Se sentido incapaz de controlar coisas importantes em sua vida?	0	1	2	3	4
2. Se sentido confiante na sua habilidade de resolver problemas pessoais?	0	1	2	3	4
3. Sentido que as coisas estão acontecendo de acordo com a sua vontade?	0	1	2	3	4
4. Sentido que as dificuldades se acumulam a ponto de você acreditar que não pode superá-las?	0	1	2	3	4

Anexo F– Aprovação do Comitê de Ética do HCPA

<p>HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - HCPA UFRGS</p>	
---	---

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PSIKUS - Impacto da Fenilcetonúria (PKU) e seu Tratamento na Vida de Pacientes e seus Cuidadores.

Pesquisador: Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 62035822.5.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.656.377

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo do projeto e das Informações Básicas da Pesquisa "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS__DO_PROJETO_1985722", de 06/09/2022. Trata-se de um projeto acadêmico, que engloba três estudos consecutivos.

A fenilcetonúria (PKU) é uma doença rara do grupo dos erros inatos do metabolismo que leva à deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase, causando danos intelectuais progressivos, convulsões e déficits motores. O tratamento, que deve ser adotado por toda a vida, consiste em dieta restrita em fenilalanina, ingestão de uma fórmula metabólica, realização de exames de sangue periódicos e comparecimento às consultas médicas. Apesar das evidências sobre os benefícios da dieta, são comuns baixos índices de adesão entre indivíduos com PKU, cujo tratamento é complexo, restritivo e que deve ser mantido de forma ininterrupta. O conjunto dessas demandas pode levar a uma experiência de grande sobrecarga, afetando a esfera financeira, social, psicológica e na percepção da qualidade de vida de pacientes e seus cuidadores, o que pode impactar na adesão. Assim, mapear os fatores que influenciam a realização do tratamento, na perspectiva de cada paciente, é fundamental para auxiliá-los a alcançar um melhor controle da doença. Justificativa: considerando os poucos estudos publicados sobre os fatores que

Endereço: Avenida Protásio Alves 211 5º andar Bloco C Portão 4			
Bairro: Rio Branco	Município: PORTO ALEGRE	CEP: 90.410-000	
UF: RS			
Telefone: (51)3359-6246	Fax: (51)3359-6246	E-mail: cep@hcpa.edu.br	

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 5.656.377

podem influenciar na adesão de pacientes com PKU e cuidadores residentes no Brasil, o presente projeto se propõe a realizar uma investigação sobre as repercussões psicossociais da doença e do tratamento nessa população e seus impactos sobre o controle metabólico, a partir de três estudos sequenciais. Objetivos: Estudo 1-realizar um mapeamento das evidências disponíveis na literatura sobre os aspectos psicossociais relacionados à experiência de pacientes com PKU e cuidadores com o tratamento. Estudo 2- obter informações sobre os desafios e impactos da doença e do tratamento em uma amostra de pacientes e cuidadores. Estudo 3-elaborar e avaliar uma ferramenta que possibilita a aplicação online do Inventário de barreiras ao tratamento da PKU, um instrumento breve que mensura as dificuldades vivenciadas por cuidadores e pacientes associados ao regime terapêutico. Metodologia: o Estudo 1 será desenvolvido por meio de uma revisão de escopo com coleta e análise de evidências disponíveis na literatura publicadas entre 2000 a 2021. O Estudo 2 será realizado a partir de um delineamento quantitativo, descritivo, com corte transversal, com coleta de informações clínicas registradas em prontuário médico e aplicação de questionários a pacientes acompanhados em um serviço de atendimento à indivíduos com PKU e cuidadores de pacientes com PKU em idade pediátrica. O Estudo 3 será executado por meio de um levantamento com corte transversal, a partir da aplicação de questionários auto administrados voltados a indivíduos com PKU a partir dos 12 anos de idade e cuidadores de crianças e adolescentes com PKU, disponibilizados em um site construído para esse fim.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Estudo 1: realizar um mapeamento das evidências disponíveis na literatura sobre os principais aspectos psicossociais relacionados à experiência de pacientes com PKU e cuidadores com o tratamento.

Estudo 2: obter informações sobre os desafios e impactos da doença e do tratamento sobre a saúde mental e qualidade de vida em uma amostra de pacientes e cuidadores acompanhados em um serviço de atendimento a indivíduos com PKU.

Estudo 3: elaborar e avaliar uma ferramenta que possibilita a aplicação online do Inventário de barreiras ao tratamento da PKU, um instrumento breve que mensura as dificuldades vivenciadas por cuidadores e pacientes associados ao regime terapêutico, e desenvolver um material educativo de apoio e feedback a pacientes e cuidadores.

Endereço: Avenida Protásio Alves 211 5º andar Bloco C Portão 4
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.410-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 5.656.377

Objetivo Secundário:

Estudo 1: a) investigar as evidências sobre os impactos para a saúde física e mental dos cuidadores e pacientes associadas às demandas diárias do tratamento da PKU; b) identificar possíveis fatores protetivos da saúde nesta população; c) levantar informações a respeito de facilitadores e barreiras para a adesão ao tratamento, vivenciadas por pais e pacientes.

Estudo 2: a) descrever o funcionamento cognitivo, social, a saúde mental, as barreiras ao tratamento e a qualidade de vida de pacientes acompanhados em um serviço de atendimento à indivíduos com PKU; b) avaliar as associações entre o nível de controle da doença desses pacientes e: suas habilidades cognitivas, saúde mental, apoio social percebido, barreiras percebidas para o tratamento e a percepção do grau de conhecimento sobre a doença e sobre a dieta e do grau de adesão, por auto avaliação; c) avaliar as associações entre a qualidade de vida desses pacientes e: suas habilidades cognitivas, saúde mental, o apoio social percebido, barreiras percebidas para o tratamento, percepção do grau de conhecimento sobre a doença e sobre a dieta e o grau de adesão por auto avaliação e informações clínicas relacionadas ao diagnóstico; d) descrever aspectos de saúde mental (depressão, ansiedade e estresse), sociais (apoio social percebido para o cuidado do paciente) e relacionados ao tratamento (barreiras percebidas, percepção do nível de conhecimento da doença, da dieta e grau de adesão) reportados pelos cuidadores de pacientes em idade pediátrica acompanhados em um serviço de atendimento à indivíduos com PKU; e) avaliar as associações entre o grau de controle da PKU (medido pelo nível de fenilalanina plasmática do paciente) e: os níveis de depressão, ansiedade, estresse, barreiras percebidas para o tratamento e a percepção do grau de conhecimento sobre a doença e sobre a dieta e do grau de adesão, por auto avaliação reportados pelos cuidadores.

Estudo 3: a) avaliar a ferramenta online e os materiais educativos de apoio com a colaboração de representantes da população alvo; b) divulgar a ferramenta online e incentivar sua utilização por pacientes e cuidadores localizados no território nacional; c) ampliar o estudo psicométrico do instrumento Inventário de Barreiras ao Tratamento da PKU, a partir da análise das respostas dos usuários da ferramenta online.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os autores informam que não são conhecidos riscos pela participação na pesquisa, embora seja possível que o participante manifeste algum desconforto relacionado à participação na pesquisa e questionários. Como benefício direto, o participante poderá refletir sobre aspectos relacionados a

Endereço: Avenida Protásio Alves 211 5º andar Bloco C Portão 4
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.410-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 5.656.377

sua adesão ao tratamento da fenilcetonúria, e como benefício indireto, estará contribuindo para fins de pesquisa e expansão do conhecimento sobre a saúde dos pacientes com fenilcetonúria e sobre aspectos do comportamento de adesão ao tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Tamanho da amostra:

- Estudo 1: não há envolvimento de participantes, apenas uso de dados publicados.
- Estudo 2: É prevista a inclusão de 70 participantes. Os autores apresentam cálculo de tamanho amostral.
- Estudo 3: É prevista a inclusão de 398 participantes, sendo 30 participantes para a segunda fase do estudo (avaliação de uma ferramenta online) e 368 participantes para a terceira fase do estudo (atualização das Propriedades Psicométricas do Inventário de Barreiras)

Grupos e Recrutamento:

- Estudo 1: não há envolvimento de participantes, apenas uso de dados publicados.
- Estudo 2: Os participantes com fenilcetonúria são divididos de acordo com as faixas etárias 6-8 anos; 9-13 anos; 14-17 anos; acima de 18 anos. Há ainda o grupo composto pelos cuidadores. O acesso a possíveis participantes se dará por intermédio dos profissionais de saúde que integram o Serviço. Os pacientes acompanhados no local e seus cuidadores serão convidados a participar da pesquisa e esclarecidos quanto aos objetivos e procedimentos do estudo
- Estudo 3: Os participantes serão convidados ao estudo por meio de indicações de Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) e ONGs (como por exemplo Safe Brasil: <https://safe.org.br/>; Mães Metabólicas: <https://www.facebook.com/maesmetabolicas/>), havendo também o uso de divulgação em mídias sociais e outros canais digitais utilizados por pacientes e cuidadores de pacientes com PKU.

Critérios de inclusão e exclusão:

- Estudo 1: não há envolvimento de participantes, apenas uso de dados publicados.
- Estudo 2: pacientes com diagnóstico de PKU a partir dos 6 anos de idade em acompanhamento no ambulatório de Tratamento de Distúrbios Metabólicos do Serviço de Genética Médica do HCPA ou cuidadores de pacientes diagnosticados com PKU com idades entre seis meses e 21 anos que estiverem acompanhando o paciente no atendimento ambulatorial. Critério de exclusão: não

Endereço: Avenida Protásio Alves 211 5º andar Bloco C Portão 4
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.410-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 5.656.377

aceitação do TCLE e/ou Termo de Assentimento ou que apresentarem dificuldades de compreensão dos questionários.

- Estudo 3: Serão elegíveis ao estudo na fase de avaliação da ferramenta online: pacientes com PKU com 13 anos de idade ou mais e que foram orientados pela equipe de saúde a seguir uma dieta restrita em phe e a ingerir a fórmula metabólica diariamente; cuidadores de uma pessoa com PKU em idade pediátrica e que foram orientados pela equipe de saúde a seguir uma dieta restrita em phe; profissionais de saúde com experiência com a doença e no atendimento a essa população. Os participantes devem ter acesso a um equipamento eletrônico. exclusão: o indivíduo apresenta dificuldades em compreender as perguntas de pesquisa ou não aceitação do TCLE e/ou Termo de Assentimento

Como serão coletados os dados:

- Estudo 1: revisão de escopo com coleta e análise de evidências disponíveis na literatura publicadas entre 2000 a 2021.

- Estudo 2: Os pacientes acompanhados no ambulatório de Tratamento de Distúrbios Metabólicos do Serviço de Genética Médica do HCPA e seus cuidadores serão convidados a participar da pesquisa e esclarecidos quanto aos objetivos e procedimentos com a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ou Termo de Assentimento Livre e Esclarecido. A coleta de dados ocorrerá por entrevistas individuais, nas quais

serão obtidas informações sociodemográficas e feita aplicação de instrumentos psicossociais. Os

- Estudo 3: A avaliação da ferramenta online, incluindo a versão online do instrumento de barreiras e as mensagens personalizadas será realizada por meio de uma entrevista semiestruturada individual via videoconferência

Variáveis e período a serem coletadas:

- Estudo 1: Tabelas serão apresentadas de maneira a condensar informações relevantes de cada um dos estudos selecionados.

- Estudo 2: Dados sociodemográficos: Serão coletados dados sociodemográficos como idade, gênero, escolaridade e condições socioeconômicas por meio de um questionário construído para o estudo. Dados médicos e variáveis clínicas relacionadas a PKU: informações referentes a dados médicos serão acessadas pelos prontuários médicos dos pacientes. Além disso, instrumentos

Endereço: Avenida Protásio Alves 211 5º andar Bloco C Portão 4
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.410-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 5.656.377

específicos para avaliação de habilidades intelectuais e cognitivas e qualidade de vida serão aplicados de acordo com as faixas etárias dos participantes. O período de coleta é estimado em seis meses.

- Estudo 3: Aplicação de questionários auto administrados e disponibilizados em um site construído para esse fim. Serão também coletados dados para caracterização dos respondentes, incluindo data de nascimento, sexo, grupo étnico, estado civil, cidade de residência, diagnóstico, tempo de tratamento desde o diagnóstico, escolaridade e renda média mensal. O período de coleta é estimado em dois anos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes termos:

- TCLE_Estudo_2_versao_NOVA.docx

- TCLE_Estudo_3_versao_NOVA.docx

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências emitidas para o projeto no parecer N.º 5619893 foram respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 06/09/2022. Não apresenta novas pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

- Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS N.º 466/2012 e na Norma Operacional CNS/Conep N.º 001/2013, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

- O projeto está aprovado para inclusão ou revisão de registros de 468 participantes neste centro.

- Deverão ser apresentados relatórios semestrais e um relatório final.

- Os projetos executados no HCPA somente poderão ser iniciados quando seu status no sistema AGHUse Pesquisa for alterado para "Aprovado", configurando a aprovação final da Diretoria de Pesquisa.

- Textos e anúncios para divulgação do estudo e recrutamento de participantes deverão ser submetidos para apreciação do CEP, por meio de Notificação, previamente ao seu uso. A redação deverá atender às recomendações institucionais, que podem ser consultadas na Página da Pesquisa do HCPA.

Endereço: Avenida Protásio Alves 211 5º andar Bloco C Portão 4
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.410-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 5.656.377

- Eventos adversos deverão ser comunicados de acordo com as orientações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep (Carta Circular N.º 13/2020-CONEP/SECNS/MS). Os desvios de protocolo também deverão ser comunicados em relatórios consolidados, por meio de Notificação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1985722.pdf	06/09/2022 17:06:21		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_PSIKUS_2022_tres_estudos_NOVO.docx	06/09/2022 17:05:48	KATIA IRIE TERUYA	Aceito
Outros	convite_para_participacao_em_pesquisa_questionario_online.docx	06/09/2022 17:03:40	KATIA IRIE TERUYA	Aceito
Outros	Resposta_as_Pendencias_emitidas_pelo_CEP_5619893.docx	06/09/2022 17:02:52	KATIA IRIE TERUYA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Estudo_3_versao_NOVA.docx	06/09/2022 17:01:43	KATIA IRIE TERUYA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Estudo_2_versao_NOVA.docx	06/09/2022 17:01:10	KATIA IRIE TERUYA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_com_Assinaturas.pdf	04/08/2022 15:36:43	KATIA IRIE TERUYA	Aceito
Outros	Declaracao_de_conhecimento_e_cumprimento_da_lei_geral.docx	29/07/2022 14:50:21	KATIA IRIE TERUYA	Aceito
Outros	Instrumentos_Estudos_2_e_3.docx	29/07/2022 14:49:25	KATIA IRIE TERUYA	Aceito
Orçamento	Orcamento.xlsx	29/07/2022 14:48:45	KATIA IRIE TERUYA	Aceito
Cronograma	Cronograma.xlsx	29/07/2022 14:48:34	KATIA IRIE TERUYA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Avenida Protásio Alves 211 5º andar Bloco C Portão 4
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.410-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 5.656.377

PORTO ALEGRE, 21 de Setembro de 2022

Assinado por:
Têmis Maria Félix
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Protásio Alves 211 5º andar Bloco C Portão 4
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.410-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

Anexo G – Carta de Aprovação da Diretoria de Pesquisa do HCPA



**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DIRETORIA DE PESQUISA**

Carta de Aprovação

Projeto

2022/0346

Pesquisadores:

IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ

KAMILLA GABE

EDUARDO AUGUSTO REMOR

KATIA IRE TERUYA

Número de Participantes: 468

Título: Impacto da Fenilcetonúria (PKU) e seu Tratamento na Vida de Pacientes e seus Cuidadores

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final à Diretoria de Pesquisa (DIPE).

07/10/2022



Assinado digitalmente por:
PATRICIA ASHTON PROLLA
DIRETORIA DE PESQUISA

18/10/2022 15:32:14

assinado digitalmente por: patricia.ashton.prolla@hcpa.ufrgs.br