

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO
ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA: ATENÇÃO
À SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

Lucas Paulo de Souza

**Para além das manchas e dos
neurofibromas: Análise de escopo
da Qualidade de Vida de quem
convive com a Neurofibromatose
Tipo 1**

UFCSPA
Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

**Porto Alegre
2024**

Lucas Paulo de Souza

**Para além das manchinhas e dos
neurofibromas: Análise de escopo
da Qualidade de Vida de quem
convive com a Neurofibromatose
Tipo 1**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Pediatria: Atenção à Saúde da Criança e do Adolescente, da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito para a obtenção do grau de Mestre

Orientador: Dr. Paulo Ricardo Gazzola Zen

**Porto Alegre
2024**

Catálogo na Publicação

Souza, Lucas Paulo de

Para além das manchinhas e dos neurofibromas: Análise de escopo da Qualidade de Vida de quem convive com a Neurofibromatose Tipo 1 / Lucas Paulo de Souza. -- 2024. 81 p. : il., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Pediatria, 2024.

Orientador(a): Paulo Ricardo Gazzola Zen.

1. Neurofibromatose 1. 2. Qualidade de Vida. 3. Letramento em Saúde. 4. Doenças raras. 5. Pediatria. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Quando você é criança, a noite é assustadora, porque existem monstros escondidos debaixo da cama. Quando você cresce, os monstros são diferentes. Desconfiança, solidão, arrependimento. E, embora você seja mais velho e mais sábio, você ainda se vê com medo do escuro.

Dormir é a coisa mais fácil de se fazer. Você só fecha os olhos. Mas, para muitos de nós, dormir parece estar fora de nossa compreensão. Nós queremos! Mas não sabemos como conseguir. Mas, uma vez que enfrentamos os nossos demônios, os nossos medos. E pedimos ajuda uns aos outros...

A noite não é tão assustadora assim porque... Nós percebemos que não estamos totalmente sozinhos na escuridão.

– Autor desconhecido

Dedicatória

Dedico este trabalho a todas as crianças e adolescentes que vivem com o diagnóstico de Neurofibromatose Tipo 1. Que os resultados desta pesquisa e de estudos futuros possam contribuir para o avanço nos tratamentos da doença, ofertando um melhor entendimento dela, assim como uma maior qualidade de vida, tanto para quem convive com a doença quanto para seus familiares, amigos e demais rede de apoio. “Nós... não estamos totalmente sozinhos na escuridão”.

Agradecimentos

Agradeço a Deus pela minha vida e por me ajudar a vencer cada obstáculo e a conquistar todos os meus sonhos e objetivos. A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES – pela bolsa de mestrado (processo nº 88887.941351/2024-00).

Aos meus avós, Paulo Valentin de Souza (*in memoriam*), José Lázaro de Souza (*in memoriam*), Maria Laci Silva de Souza e Gisete de Souza, por todo carinho e amor fraternal. Aos meus pais, Valter de Souza e Cristiane de Souza, por incentivarem e apoiarem minha jornada acadêmica, não deixando que eu desistisse dos meus sonhos e objetivos.

Aos meus irmãos, Gustavo Duarte de Souza e Valentina de Souza Machado, que muitas vezes foram o meu socorro em horas difíceis e de apoio para seguir em frente. Aos meus tios e tias paternos, os quais foram meu alicerce e me apoiaram em tudo o que eu almejei alcançar.

A todos os meus professores do Curso de Graduação em Enfermagem da PUCRS, por despertarem em mim a paixão pela ciência e pelo conhecimento técnico-científico, buscando uma assistência em saúde baseada em evidências. Às professoras Dra. Gisele P. de Carvalho, Dra. Maira I. dos Santos Stangler, Dra. Ana Cristina W. Viana e Dra. Simone T. Canabarro, enfermeiras que me acompanharam durante minha Residência em Atenção ao Câncer Infantil da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre; obrigado por reforçarem em mim o amor pela pediatria, por me fazerem enxergar potenciais meus que eu desconhecia e por me incentivarem a chegar até aqui.

Ao professor Dr. Paulo Ricardo Gazzola Zen, pela brilhante orientação no processo para a obtenção ao grau de mestre. Obrigado por acreditar no meu trabalho, incentivar meu crescimento e me lapidar enquanto acadêmico e pesquisador.

Às minhas chefias no Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA), Supervisoras de enfermagem Claudiane Ochoa Henn e Rosa Inês Etchichury Rolim, e ao Coordenador Me. Alexandre Formighieri de Mello. Grato pela oportunidade em fazer parte da equipe de enfermagem da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do HCSA, por acreditarem no meu trabalho e me incentivarem a ser cada dia um profissional melhor.

Aos meus colegas de trabalho e aos técnicos de enfermagem que trabalham comigo, obrigado pela parceria diária e por tornarem os plantões mais leves; vocês merecem o mundo. A todos os meus amigos, obrigado por entenderem minhas ausências, por serem local de desabafo e de comemoração, por não deixarem “a peteca cair” e, acima de tudo, por estarem comigo até nos momentos mais difíceis.

E agradeço a todos os demais que diretamente ou indiretamente fizeram parte dessa conquista e que porventura não foram mencionados, muito obrigado!

Resumo

Introdução: A Neurofibromatose Tipo 1(NF1) é uma doença genética autossômica dominante, que apresenta expressão fenotípica variada, inclusive em indivíduos da mesma família. Os sinais da doença tendem a ser mais perceptíveis entre o final da infância e o início da adolescência, trazendo consigo medo pela incerteza da doença, o que afeta diretamente a qualidade de vida (QV) de quem convive com ela. **Objetivo:** Realizar uma revisão de escopo da QV de quem convive com a NF1. **Método:** Trata-se de uma de revisão da literatura do tipo *Scoping Review*, estruturada conforme o *Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols*. Os estudos foram selecionados e analisados quanto a sua qualidade, utilizando o questionário *Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, do JBI. Também foi realizado um estudo descritivo não experimental, por meio de pesquisa-ação empírica, para o desenvolvimento de um folder educativo para pais com filhos recém diagnosticados com NF1. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição proponente. **Resultados:** 39 registros foram selecionados para avaliação de elegibilidade; destes, oito foram incluídos na revisão de escopo por estarem de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos. Os artigos mostraram que a magnitude complexa da NF1 foi capaz de reduzir a QV de indivíduos que convivem com a doença, e que medicamentos como o *Selumetinib* agem não somente em neurofibromas plexiformes, mas também melhoram a QV. Ainda, os registros apontam que a dificuldade na comunicação em saúde foi um fator que resultou em redução da QV, chamando a atenção para o letramento em saúde dessa população. O *folder* elaborado apresentou informações sobre a doença, com seus respectivos conceitos e ilustrações. Também alertou o leitor sobre a busca por informações na internet, as quais podem ser inadequadas, inespecíficas ou sem evidência científica. **Conclusão:** A NF1 é uma doença complexa com ampla morbidade, o que compromete diretamente a QV. Estudos de intervenção para uma melhor abordagem dessa dimensão se fazem necessários, a fim de melhorar QV. A utilização do letramento em saúde como ferramenta de educação se reflete na tomada de decisão sobre saúde e cuidados médicos necessários, aumentando a autonomia diante do tratamento e das decisões em saúde, visto que se adquire conhecimento mais fidedigno sobre a doença.

Palavras- chave: Neurofibromatose 1; Qualidade de Vida; Letramento em Saúde; Doenças raras; Pediatria

Abstract

Introduction: Neurofibromatosis Type 1 (NF1) is an autosomal dominant genetic disease, which presents varied phenotypic expression, including in individuals from the same family. The signs of the disease tend to be more noticeable between the end of childhood and the beginning of adolescence, bringing with them fear due to the uncertainty of the disease, which directly affects the quality of life (QoL) of those living with the disease. **Objective:** To carry out a scoping review of the QoL of those living with NF1. **Method:** This is a scoping review literature review structured according to the Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols. The studies were selected and analyzed for their quality, using the JBI Checklist for Analytical Cross Sectional Studies. A non-experimental descriptive study was also carried out, through empirical action research, to develop an educational folder for parents with children recently diagnosed with NF1. The project was approved by the Research Ethics Committee of the proposing institution. **Results:** Thirty-nine records were selected for eligibility assessment; of these, eight were included in the scoping review because they met the established inclusion criteria. The articles showed that the complex magnitude of NF1 was capable of reducing the QoL of individuals living with the disease and that medications such as Selumetinib act not only on plexiform neurofibromas, but also improve QoL. Furthermore, the records indicate that the difficulty in health communication was a factor that resulted in a reduction in QoL, drawing attention to the health literacy of this population. The folder prepared presented information about the disease, with its respective concepts and illustrations. It also warned readers about searching for information on the internet, which may be inappropriate, non-specific or without scientific evidence. **Conclusion:** NF1 is a complex disease with extensive morbidity, which directly compromises QoL. Intervention studies to better approach this dimension are necessary in order to improve QoL. Using health literacy as an education tool is reflected in decision-making about health and necessary medical care. The knowledge obtained from reading materials like this increases autonomy in relation to treatment and health decisions, as more reliable knowledge about the disease is acquired.

Key-words: Neurofibromatosis Type 1; Quality of Life; Health Literacy; Rare Diseases; Pediatrics.

Lista de Figuras

Figura 1. Padrão de herança genética da NF1 dentro de uma mesma família	15
Figura 2. Efeito do Selumetinib em crianças com NFp.	17
Figura 3. Ilustração do cromossomo 17	21
Figura 4. Manchas café-com-leite em indivíduo com NF1.....	23
Figura 5. Comparação entre um neurofibroma plexiforme e um neurofibroma cutâneo.	24
Figura 6. Máculas lentiginosas características da NF1	25
Figura 7. Nódulo de Lisch em indivíduo com NF1.....	25

Lista de Quadros e Tabelas

Quadro 1. Sinais de alarme terapêutico no indivíduo pediátrico com NF1	27
Quadro 2. Organização da produção científica gerada pelo estudo	34

Lista de Abreviaturas

AMANF – Associação Mineira de Apoio às Pessoas com Neurofibromatoses

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ARRAY-CGH – *Comparative Genomic Hybridization*

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

ComPesq – Comissão de Pesquisa

FISH – Hibridização *In Situ* por Fluorescência

LS – Letramento em saúde

MCCL – Mancha café-com-leite

MEK – Metiletilcetona

MLPA – *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*

NF1 – Neurofibromatose Tipo 1

NF2 – Neurofibromatose Tipo 2

NFp – Neurofibroma plexiforme

PedsQLTM. – *Pediatric Quality of Life Inventory*TM

OMS – Organização Mundial de Saúde

SUS – Sistema único de Saúde

UFCSPA – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

QV – Qualidade de Vida

Sumário

1 INTRODUÇÃO	15
Figura 1. Padrão de herança genética da NF1 dentro de uma mesma família	15
Figura 2. Efeito do Selumetinib em crianças com NFp.	17
2 REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1 Conceituando Qualidade de Vida.....	19
2.2 Critérios de diagnóstico da Neurofibromatose Tipo 1	19
2.3 Diagnóstico molecular da Neurofibromatose Tipo 1	21
Figura 3. Ilustração do cromossomo 17	21
2.4 Principais características fenotípicas da Neurofibromatose Tipo 1	22
2.4.1 Manchas café-com-leite	22
Figura 4. Manchas café-com-leite em indivíduo com NF1.....	23
2.4.2 Neurofibromas.....	23
Figura 5. Comparação entre um neurofibroma plexiforme e um neurofibroma cutâneo.	24
2.4.3 Máculas Lentiginosas	24
Figura 6. Máculas lentiginosas características da NF1	25
2.4.4 Nódulos de Lisch.....	25
Figura 7. Nódulo de Lisch em indivíduo com NF1.....	25
2.4.5 Glioma de via óptica	25
2.5 Seguimento terapêutico no indivíduo com Neurofibromatose Tipo 1	26
Quadro 1. Sinais de alarme terapêutico no indivíduo pediátrico com NF1	27
2.6 Tratamento Neurofibromatose Tipo 1	28
2.7 Instrumentos de mensuração da Qualidade de Vida no contexto da Neurofibromatose Tipo 1.....	29
Burden of Neurofibromatosis (BoN).....	29
Impact of NF1 on Quality of Life	30
PedsQL™ Neurofibromatosis Module.....	30
3 JUSTIFICATIVA	32
4 OBJETIVO(S)	32
4.1 Objetivo geral.....	32
4.2 Objetivos específicos.....	32
5 QUESTÕES DE PESQUISA	33
6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	33
7 PRODUTOS	34
Quadro 2. Organização da produção científica gerada pelo estudo	34

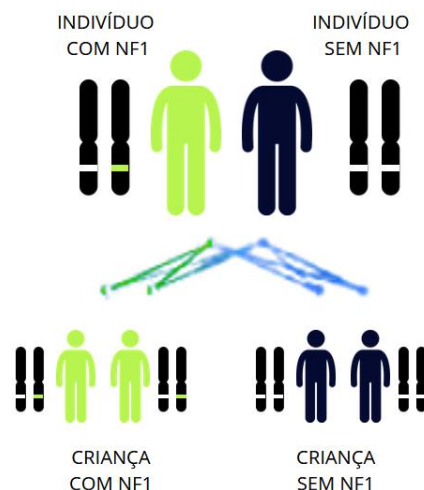
8 CONCLUSÕES	35
9 REFERÊNCIAS	36
ANEXOS	40
ANEXO A – Parecer de aprovação do CEP da ISCMPA.....	40
ANEXO B – Atestado de registro na ComPesq da UFCSPA	46
ANEXO C – Artigo 1: Quality of Life of Type 1 Neurofibromatosis Patients: A Scoping Review Protocol	48
ANEXO D – Carta de aceite do artigo intitulado: “Qualidade de vida de crianças adolescentes e adultos jovens com neurofibromatose tipo 1: revisão de escopo”	54
ANEXO E – Parte textual ahead of print do artigo 2: “Qualidade de vida de crianças adolescentes e adultos jovens com neurofibromatose tipo 1: revisão de escopo” aceito para publicação na revista Ciência e Saúde Coletiva.....	55
ANEXO F – Artigo 3: Letramento em saúde: fôlder educativo para pacientes pediátricos com neurofibromatose tipo1	76

1 INTRODUÇÃO

A Neurofibromatose Tipo 1 (NF1) é uma facomatose sistêmica que apresenta um padrão de herança autossômica dominante. A doença é caracterizada por múltiplas manchas café-com-leite (MCCL), máculas lentiginosas nas dobras cutâneas – popularmente chamadas de sardas, neurofibromas, dificuldade de aprendizagem, entre outras complicações com gravidade e complexidade variadas⁽¹⁾. A expressão da doença, assim como as suas diversas complicações, é variável, inclusive em indivíduos dentro de uma mesma família^(1, 2).

Dados apresentados pelo *United Kingdom Neurofibromatosis Association Clinical Advisory Board* estimam que a incidência da doença esteja entre 1:2.500 e 1:3.000, sem diferença estatística do predomínio dela sobre determinadas populações e sexo⁽²⁾. Em relação à herança genética da doença, cada filho de um indivíduo com NF1 tem 50% de chance de herdar a variante, sendo sua penetrância próxima de 100%. Com isso, uma criança que herda uma variante patogênica da NF1 irá desenvolver suas características fenotípicas, que podem variar dentro de um mesmo grupo familiar^(1, 2). A Figura 1 ilustra o padrão de herança genética da NF1 dentro de uma mesma família, em que um dos genitores convive com a doença.

Figura 1. Padrão de herança genética da NF1 dentro de uma mesma família



Fonte: adaptado de Legius *et al.*, 2021⁽¹⁾

Indiferente da forma como a enfermidade é adquirida, por variante patogênica nova ou herdada, seu diagnóstico é predominantemente clínico, tendo como bases critérios diagnósticos estabelecidos através de um consenso internacional, que foi atualizado em 2021⁽¹⁾. Com isso, uma anamnese e exame físico adequados tendem a ser suficientes para o diagnóstico da NF1. No entanto, exames complementares podem ser necessários não só para avaliar o grau de

comprometimento do indivíduo, mas também para o diagnóstico precoce e acompanhamento das complicações inerentes à doença^(1,2). O novo consenso também apresenta uma atualização para o termo “mutação genética”, que era utilizada para indivíduos com NF1 sem que um de seus genitores tivessem a variante patogênica da doença, onde agora estes casos são classificados como “variante patogênica nova”⁽¹⁾.

Hodiernamente, sabe-se que um teste molecular negativo para NF1 não exclui o diagnóstico da doença, pois é visto que alguns indivíduos apresentam as suas manifestações características, mas não uma variante patogênica detectável. Outro ponto é que muitas das características clínicas da doença estão presentes a partir da adolescência, fazendo com que alguns indivíduos sejam diagnosticados mais tardiamente⁽¹⁻³⁾.

O acompanhamento multiprofissional é necessário aos indivíduos que convivem com NF1 e aos seus cuidadores, tendo em vista que a enfermidade não tem uma cura e apresenta alta morbidade. As consultas periódicas, com uma frequência a ser estabelecida conforme a gravidade de cada indivíduo, são necessárias para a identificação e intervenção precoce de complicações que possam surgir no percurso da doença. Os tratamentos vêm crescendo com o avanço da ciência; no entanto, até o momento, não há cura para a NF1. O tratamento considerado padrão ouro para a retirada de neurofibromas cutâneos é através de procedimento cirúrgico, sendo este recomendado quando os neurofibromas causam dor, afetam a vida diária dos indivíduos e/ou trazem prejuízos estéticos para ele. Em contrapartida, existe o risco de recidiva do neurofibroma cutâneo e a possibilidade de cicatrizes extensas, onde um comprometimento da aparência física pode estar presente.

Contudo, indivíduos com neurofibroma plexiforme (NFp), uma apresentação do neurofibroma com maior morbidade, contam com um novo medicamento, cujo princípio ativo é o *Selumetinib*. Trata-se de um medicamento que atua como inibidor da *metiletilcetona* (MEK), bloqueando proteínas envolvidas no crescimento de células tumorais. Um Ensaio Clínico de Fase 2 foi realizado com crianças que apresentavam NFp inoperável e que receberam o medicamento. Após um ano, constatou-se melhora significativa no tamanho do tumor, bem como uma redução da dor local e de outras queixas e sintomas associados⁽⁴⁾. O medicamento em questão é aprovado pela Agência Nacional de Saúde (ANVISA), porém ainda não é incorporado no rol do Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro. A Figura 2 representa o antes e depois de dois casos de crianças com NFp tratados com o *Selumetinib*.

Figura 2. Efeito do *Selumetinib* em crianças com NFp.



Nota: *Selumetinib* é o princípio ativo do medicamento Koselugo® da farmacêutica AstraZeneca. O medicamento no momento é indicado para crianças com NFp inoperáveis e sintomáticos. O medicamento foi administrado por via oral duas vezes ao dia na dose de 25mg por metro quadrado de área de superfície corporal por aproximadamente 1 ano⁽⁴⁾.

Fonte: adaptado de *Children's Tumor Foundation*, 2018⁽⁵⁾

Outro ponto fundamental no acompanhamento de indivíduos com NF1 é a vigilância do seu desenvolvimento neuropsicomotor, bem como seu desenvolvimento educacional, para que possíveis desvios do desenvolvimento também sejam precocemente identificados e intervidos. Problemas psicológicos (tais como depressão e ansiedade) também são frequentemente encontrados nas pessoas com NF1. Estes são causados tanto pelas manifestações clínicas da NF1 (p. ex., múltiplos neurofibromas) quanto pelo prognóstico complexo e imprevisível da enfermidade. Com isso, tais achados representam um risco para a saúde, visto que afetam diretamente a sua qualidade de vida (QV).

QV, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), é a “percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e do sistema de valores nos quais ele vive, considerando seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”⁽⁶⁾. Na área da saúde e suas vertentes, o interesse pelo conceito de QV tem influenciado as políticas públicas e as práticas assistenciais/protocolos de tratamento nas últimas décadas, pois sabe-se que os determinantes e os demais condicionantes do processo saúde-doença são fatores complexos e multifatoriais⁽⁷⁾.

Existem diversos instrumentos dedicados à mensuração da QV dos indivíduos. Na pediatria, destaca-se a linha *Pediatric Quality of Life Inventory*TM (PedsQLTM). O PedsQLTM foi desenvolvido em sua primeira versão por Varni e colaboradores no ano de 1999⁽⁸⁾ e tinha como objetivo apresentar um instrumento que analisasse a QV de crianças e adolescentes. O questionário foi denominado de PedsQLTM *Generic Core Scores*, o qual é amplo e pode ser empregado em doenças diversas ou indivíduos previamente hígidos⁽⁸⁻¹¹⁾. O PedsQLTM *Generic Core Scores* é traduzido e validado transculturalmente para a realidade brasileira⁽¹²⁾.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Conceituando Qualidade de Vida

O conceito de QV foi apresentado pela OMS em meados de 1998, designando a “percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e do sistema de valores nos quais ele vive, considerando seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”⁽⁶⁾. No atendimento multiprofissional em saúde, o interesse no conceito de QV vem aumentando desde então, dada a influência não só das políticas de atenção em saúde, mas também das práticas e protocolos assistenciais, visto que o processo saúde e doença, assim como o manejo da QV, são complexos, dinâmicos e multifatoriais⁽¹³⁾.

O sentimento de pertencer e se identificar em um determinado grupo se faz essencial na busca de apoio de seus pares. A sensação de conviver com uma doença rara pode ser compartilhado, mas acontece de forma mais ágil e eficaz quando ocorre com indivíduos que estão em um contexto semelhante⁽¹⁴⁾. Logo, entende-se que não ter uma rede de amigos e conhecidos com a mesma doença pode fazer o sentimento de solidão estar presente.

A reflexão anteriormente descrita traz a luz aspectos fundamentais para a QV de alguém que convive com uma doença rara e vai ao encontro com o conceito da OMS, principalmente sobre o entendimento do indivíduo sobre sua posição na vida. Ademais, o vínculo com pessoas que partilham de uma mesma doença não só os fortalece frente aos conflitos cotidianos, mas favorece o compartilhamento de ideias e descobertas.

Cabe ressaltar que um baixo nível na QV pode representar a predisposição para o desenvolvimento de algumas doenças crônicas, principalmente frente a um diagnóstico recente, onde os sentimentos negativos estão mais em evidência, resultado da avaliação dos vários domínios da vida individual e da autopercepção do estado de saúde⁽¹³⁻¹⁵⁾. O medo e a culpa estão fortemente ligados com o padrão de prognóstico incerto das doenças, o que muitas vezes compromete até mesmo a adesão dos pacientes em consultas, exames e terapias.

2.2 Critérios de diagnóstico da Neurofibromatose Tipo 1

Como descrito anteriormente, a NF1 é uma doença genética com padrão autossômico-dominante. Um estudo epidemiológico sobre doenças genéticas propensas a tumores estima que a maioria dos casos de NF1 seja de herança genética, nos quais aproximadamente 42% dos indivíduos apresentam a doença através de mutação^(16, 17). Existem três variantes da neurofibromatose, a NF1, a neurofibromatose tipo 2 (NF2) e a *Schwannomatose*. Nesse contexto, a NF1 é a mais comum, e, embora exista uma predisposição de a doença atingir o

sistema nervoso, as neurofibromatoses como um todo, mas especialmente a NF1, envolvem um espectro mais amplo dos sistemas orgânicos dos indivíduos⁽¹⁶⁾.

De acordo com o último consenso de diagnóstico da NF1 publicado em 2021⁽¹⁾, suspeita-se da doença quando o indivíduo apresenta manifestações clínicas dispostas nos tópicos a seguir:

- Os critérios diagnósticos (A) compreendem um indivíduo que não tem um dos pais diagnosticados com NF1 se dois ou mais dos seguintes achados estiverem presentes:
 - 6 ou mais MCCL com mais de 5mm de diâmetro em indivíduos na idade da pré-puberdade ou >15mm em indivíduos pós-puberdade;
 - máculas lentiginosas na região axilar ou inguinal;
 - ≥ 2 neurofibromas de qualquer tipo, OU 1 NFp;
 - Glioma de via óptica;
 - ≥ 2 nódulos de Lisch ou \geq anormalidades coroidais;
 - Lesão óssea distinta, como displasia esfenoidal, arqueamento ântero-lateral da tíbia ou pseudoartrose de um osso longo;
 - Variante patogênica heterozigótica da NF1 com uma fração alélica variante de 50% em tecido aparentemente normal, como glóbulos brancos.
- Um filho de um dos pais que atende aos critérios diagnósticos especificados em A merece um diagnóstico de NF1 se um ou mais dos critérios em A estiverem presentes.

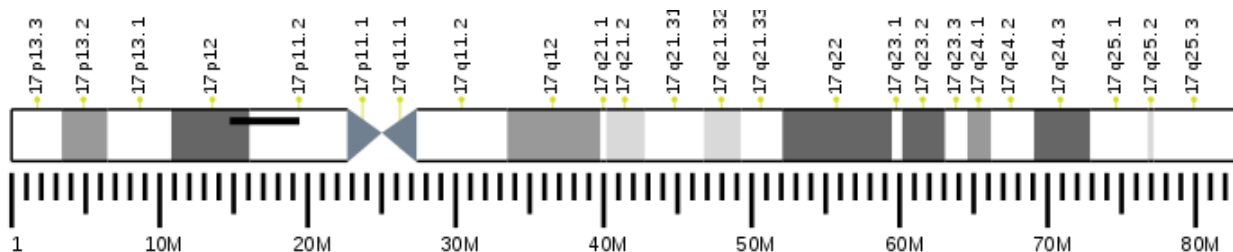
É importante ressaltar que os critérios de diagnóstico clínico têm baixa sensibilidade em crianças pequenas, uma vez que os sinais da doença aparecem progressivamente ao longo do tempo. Sendo assim, para aumentar a taxa de diagnóstico na faixa etária <7 anos e nos indivíduos que apresentam apenas MCCL e sardas nas dobras cutâneas, com ou sem histórico familiar de NF1 e nenhum outro critério clínico, o diagnóstico através de exame molecular pode ser considerado tanto para auxiliar na identificação de uma doença diferencial quanto para confirmar a NF1⁽¹⁾.

Contudo, sabe-se que o acesso a exames de biologia molecular não está ao alcance de toda a população, principalmente quando se fala da realidade brasileira, seja pelo valor elevado do exame ou da demora em o conseguir via SUS. De acordo com Legius e colaboradores⁽¹⁾, crianças sem acesso aos testes moleculares poderiam ter seu diagnóstico potencialmente comprometido. Os pesquisadores referem que em situações em que os testes moleculares não estejam disponíveis, o exame clínico seria a única ferramenta de diagnóstico e chamam a atenção para o diagnóstico da NF1 em indivíduos sem neurofibromas ou MCCL, pois tais achados podem ser sugestivos de outras variantes da neurofibromatose que não a do Tipo 1 ou outra doença não relacionada, mas com achados similares^(1, 16, 18).

2.3 Diagnóstico molecular da Neurofibromatose Tipo 1

O gene da NF1 (*NF1*) – localizado no cromossomo 17 banda q11.2 (Figura 3), é relativamente complexo. Ele codifica a neurofibromina, uma proteína citoplasmática multifuncional, que atua como moduladora da atividade de crescimento e diferenciação das células. Possui pelo menos seis diferentes domínios funcionais que estão envolvidos na regulação de diversas vias de sinalização. Os testes genéticos no contexto da NF1 são difíceis devido à complexidade do gene com seus longos trechos de DNA e devido ao grande número de diferentes variantes patogênicas e provavelmente patogênicas da NF1⁽¹⁸⁾.

Figura 3. Ilustração do cromossomo 17



Nota: Perceba a longa extensão do gene e seus trechos. Complexidade que torna os testes genéticos um desafio para a identificação de variantes da NF1.

Fonte: [https://thereaderwiki.com/en/Chromosome_17_\(human\)](https://thereaderwiki.com/en/Chromosome_17_(human))

Um teste molecular para a NF1 é fundamental não só para o diagnóstico da doença, mas também para avaliar a associação entre uma variante da NF1 e um risco aumentado para apresentar uma determinada manifestação mais específica, conforme apresentado por Scala e colaboradores⁽¹⁹⁾. O diagnóstico molecular auxilia profissionais de saúde na vigilância sobre as correlações genótipo-fenótipo e adoção das estratégias mais adequadas para o manejo dos indivíduos afetados. Uma das técnicas moleculares para a investigação da NF1 utiliza a Hibridização *In Situ* por Fluorescência (FISH). Kluwe *et al.* afirmam que, devido à simplicidade e à eficácia do FISH, ele poderia ser considerado como uma etapa de pré-análise de mutação⁽²⁰⁾. No entanto, outros métodos, como o *Comparative Genomic Hybridization* (array-CGH) e o *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA), podem ser adotados. Contudo, a tomada de decisão de qual método diagnóstico utilizar precisa levar em conta a realidade de cada país e dos centros de pesquisa, ou também de critérios estabelecidos por planos de saúde que muitas vezes burocratizam as etapas.

Um estudo de coorte retrospectivo avaliou as correlações genótipo-fenótipo em 149 indivíduos com NF1, de modo que encontraram uma forte correlação de variantes da NF1 associadas a uma maior tendência no desenvolvimento de doenças oncológicas, principalmente

por gliomas do sistema nervoso central. Os autores também identificaram um efeito sobre o sexo na morbimortalidade associado a NF1, em que indivíduos do sexo feminino eram mais propensos a possuir dificuldades de aprendizagem e a terem um maior número de neurofibromas subcutâneos do que em comparação com os homens⁽²¹⁾.

Na genética, o termo “mosaico” se refere a um indivíduo que tenha dois materiais genéticos distintos, mas provenientes do mesmo zigoto. São descritos três tipos de mosaicismo na NF1, a generalizada, segmentar e gonadal. O mosaicismo generalizado ou segmentar resulta em alterações na embriogênese ou uma mutação pós-zigótica, respectivamente. A NF1 segmentar resulta em células que contêm uma mutação em uma das cópias do gene *NF1*, mas apresentam outras células com as duas cópias do gene *NF1* normais, e, de modo geral, não há familiares ascendentes afetados pela doença, embora a partir de então exista a probabilidade de herança genética caso as células germinativas possuam a mutação⁽²²⁾.

A NF1 gonadal é a mais rara de todas; ela ocorre quando apenas os gametas são afetados pela mutação. De modo geral, suspeita-se dela quando um casal possui dois ou mais filhos com a NF1 sem que um dos progenitores apresente as manifestações clínicas da NF1⁽²²⁾. O diagnóstico molecular nesse tipo de mosaico é mais difícil, pois a fração do material analisado pode não ser aquele que carrega a mutação para a doença.

Embora os testes genéticos possam facilitar o diagnóstico de NF1 em crianças pequenas oligossintomáticas e sem histórico familiar da doença, alguns pais podem se opor aos testes genéticos por razões financeiras^(1, 18, 23), optando por aguardar até que novos sintomas diagnósticos possam (ou não) aparecer⁽¹⁸⁾, o que pode comprometer a intervenção precoce. Os testes genéticos também são úteis no aconselhamento genético para progenitores que possuem a variante patogênica da doença, principalmente para casais que optam pela fertilização *in vitro*⁽²³⁾. Orientar os familiares para a realização do exame, mesmo que seja um processo de espera demorado, tende a ser a melhor opção do que a não realização do teste.

2.4 Principais características fenotípicas da Neurofibromatose Tipo 1

2.4.1 Manchas café-com-leite

As MCCL (figura 4) são, frequentemente, o primeiro sinal da doença. Geralmente, aumentam de número durante a primeira infância e se estabilizam conforme o decorrer do tempo. As MCCL típicas são máculas planas e com hiperpigmentação uniforme, apresentam bordas bem regulares e delimitadas. Já as MCCL atípicas são o oposto, apresentam bordas irregulares e pigmentação não homogênea e possuem menor incidência nos indivíduos com

NF1. No entanto, indivíduos com ambas as formas típicas e atípicas devem ser encaminhados para uma avaliação especializada para o diagnóstico da NF1^(16, 18).

Figura 4. Manchas café-com-leite em indivíduo com NF1.



Fonte: Moraes *et al.*, 2013⁽²⁴⁾

Estudos apontam que crianças com idade inferior a 14 meses e que apresentem >6MCCL tem um risco elevado para NF1, principalmente se apresentarem a forma típica da mancha^(16, 18). Contudo, no caso de indivíduos que apresentem somente MCCL, mesmo que em quantidades elevadas, o teste molecular para um diagnóstico diferencial é fortemente reforçado^(1, 18).

2.4.2 Neurofibromas

Os neurofibromas cutâneos são os tumores mais comuns na NF1, estando presentes em >90% dos pacientes adultos, sendo raros em crianças com idade inferior aos 3 anos⁽¹⁸⁾. São lesões que apresentam crescimento lento e com envolvimento de epiderme e derme, comumente presentes no final da primeira infância com aumento de número com o avançar da idade do indivíduo, tendo seu pico na fase púber e na gravidez. São tumores histologicamente benignos, porém com formas diversas, desde lesões planas até lesões globulares e pedunculadas. Os neurofibromas cutâneos são macios e geralmente insensíveis, embora alguns indivíduos apresentem queixa de prurido relacionada ao local da lesão. Apesar de serem benignos, possuem alto potencial de causar alguma dismorfia, o que gera desconforto físico e emocional, contribuindo para uma piora na QV de quem convive com a doença⁽¹⁶⁾.

Os neurofibromas cutâneos diferem do NFp. O NFp é uma lesão congênita⁽¹⁸⁾ e surge em um tecido mais profundo com invasão da derme, normalmente causando desfiguração da área afetada. Histologicamente, são lesões caracterizadas por células tumorais que se espalham por múltiplos fascículos do nervo, levando a uma massa difusa de fibras nervosas embebidas em uma matriz proteica^(16, 18).

Costumam causar alguma dismorfia visível a olho nu, embora muito frequentemente algumas destas lesões sejam internas e inicialmente assintomáticas, visíveis apenas em exames de ressonância magnética, que é considerado o exame padrão ouro para essas manifestações da doença. Causam maior morbidade ao indivíduo em comparação com o neurofibroma cutâneo, trazendo dor, desfiguração e compressão local, com perda de função do local atingido que vai desde pequenos nervos, como locais de maior vitalidade, tais como grandes vasos e vias áreas, entre outros. Além disso, apresentam maior propensão a se tornarem tumores malignos – principalmente quando os sinais e sintomas deles se exacerbam; por isso, sua distinção é importante para o desfecho clínico no indivíduo que convive com a NF1⁽¹⁶⁾. A Figura 5 mostra a comparação entre um neurofibroma cutâneo e um NFp.

Figura 5. Comparação entre um neurofibroma plexiforme e um neurofibroma cutâneo.



Nota: a imagem da esquerda (A) representa uma criança com neurofibroma plexiforme em região da hemiface esquerda, onde há um comprometimento extensivo de tecidos e estruturas. Já a imagem da direita (B) é de um adulto com neurofibromas cutâneos, onde é possível visualizar as diferentes formas e tamanho das lesões.

Fonte: adaptado de⁽⁵⁾; Moraes *et al.*, 2013⁽²⁴⁾

2.4.3 Máculas Lentiginosas

As sardas – nome popular para as máculas lentiginosas ou efélides –, no caso da NF1 (Figura 6), são dispostas nas dobras cutâneas e costumam surgir até os sete anos de idade. São relativamente menores que as MCCL e costumam estar presentes em áreas de aposição da pele, como na região axilar e inguinal e na região infra-mamária nas mulheres⁽¹⁶⁾. Na primeira infância, quando os neurofibromas cutâneos ainda não estão presentes e na ausência de outras manifestações da doença, as máculas lentiginosas em conjunto com as MCCL são os achados mais frequentes para se levantar a suspeita da NF1 em crianças maiores^(16, 18). Contudo, crianças menores de 3 anos sem histórico familiar de NF1 e que se apresentam assintomáticas ainda são um desafio para o diagnóstico, pois as sardas geralmente estão visíveis apenas após os 3 anos de idade⁽¹⁸⁾.

Figura 6. Máculas lentiginosas características da NF1



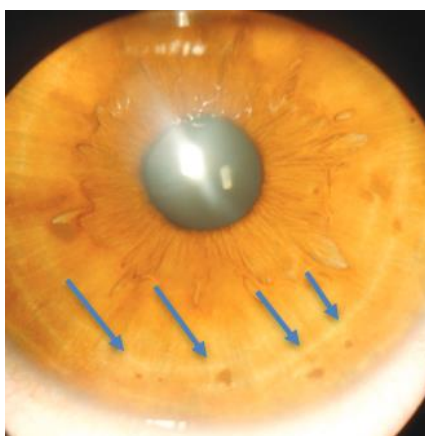
Nota: na imagem da esquerda (A) é possível visualizar uma mancha café-com-leite em conjunto com as efélides, onde é possível comparar suas diferenças de tamanho. Já a imagem da direita (B) é de um indivíduo com NF1 e que apresenta efélides axiliares.

Fonte: adaptado de Gonçalves *et al.*, 2019⁽²⁵⁾

2.4.4 Nódulos de Lisch

Comumente estão presentes entre a faixa etária dos cinco aos 10 anos de idade, estando presentes em aproximadamente 70% dos indivíduos acima de 10 anos que convivem com a NF1. São nódulos bem delimitados caracterizados por hamartomas melanocíticos na íris e variam na coloração; medem aproximadamente 2mm e são visíveis a olho nu. Não impactam a visão nem possuem potencial neoplásico⁽¹⁶⁾, mas são altamente específicos no diagnóstico da NF1, pois as demais neurofibromatoses não possuem esse achado⁽¹⁸⁾. O acompanhamento oftalmológico é fundamental, mesmo que os nódulos de Lisch (figura 7) não estejam presentes, para a investigação de outras complicações oftalmológicas da NF1, como o glioma de via óptica⁽¹⁶⁾.

Figura 7. Nódulo de Lisch em indivíduo com NF1



Fonte: adaptado de Moraes *et al.*, 2013⁽²⁴⁾

2.4.5 Glioma de via óptica

É o tipo de glioma mais prevalente na NF; cerca de 50% dos pacientes o apresentam de forma sintomática, e um terço deles requerem algum tipo de intervenção. Histologicamente, sua

grande maioria é classificada como astrocitoma pilocítico de baixo grau, podendo surgir em qualquer lugar ao longo do nervo óptico⁽¹⁶⁾. É um tipo de lesão frequentemente diagnosticada na infância, quando crianças com idade inferior a seis anos apresentam risco elevado de desenvolverem a lesão⁽¹⁸⁾. Os sintomas, quando presentes, são variados e dependem do local onde o tumor está localizado, podendo causar proptose, diminuição da acuidade visual, puberdade precoce e, raramente, dor^(16, 18). Quando o tratamento for indicado, a Carboplatina é a quimioterapia de escolha, podendo ou não ter a Vincristina associado a depender do protocolo institucional. Contudo, embora eficaz no controle do crescimento tumoral, raramente a acuidade visual afetada é recuperada^(16, 26).

2.5 Seguimento terapêutico no indivíduo com Neurofibromatose Tipo 1

É essencial que indivíduos que convivem com a NF1 e desejam ter filhos biológicos recebam um aconselhamento genético pré-concepcional para que se possa discutir os riscos de herança genética e variabilidade das manifestações da doença. Nesse momento, pode-se avaliar a realização de testagem de um embrião gerado por fertilização *in vitro*, investigando-o para uma mutação específica da NF1 antes da transferência uterina. No entanto, para a aplicação dessa técnica, é necessário o conhecimento da mutação da NF1 no progenitor afetado^(16, 23).

Tendo em vista a complexidade da doença e suas repercussões, todo indivíduo que convive com NF1 deverá seguir com um acompanhamento multiprofissional contínuo, com a finalidade de identificar e intervir precocemente as possíveis complicações advindas dela. Com isso, quem vive com NF1 e sua rede de apoio acessarão os mais diversos serviços de saúde, muitas vezes de maneira frequente e recorrente. Todo esse contexto de saúde-doença, assim como o sintoma de viver com uma enfermidade complexa, incurável e com tratamento autolimitado, traz certas inferências na vida, causando redução da sua QV^(13, 22, 27, 28).

É fundamental, no acompanhamento de quem vive com NF1, a vigilância do seu desenvolvimento neuropsicomotor, bem como educacional, para que possíveis desvios também sejam precocemente identificados e intervindos. Problemas psicológicos (tais como depressão e ansiedade) também são frequentemente encontrados nas pessoas com NF1, os quais são causados tanto pelas manifestações clínicas da NF1 (p. ex., múltiplos neurofibromas) quanto pelo prognóstico complexo e imprevisível da enfermidade. Com isso, tais achados representam um risco para a saúde e afetam diretamente a sua QV⁽²⁸⁾.

Couto e colaboradores⁽²²⁾ discorrem sobre a importância de se abordar a história natural e os aspectos clínicos e genéticos da NF1, assim como as necessidades de observações médicas regulares e situações de urgências (quadro 1). Os exames complementares devem ser orientados

para a clínica e a individualidade de cada paciente, bem como a periodicidade de realização destes, sejam eles exames de rotina ou de urgência. O que é primordial é a consulta médica de frequência mínima anual, para a identificação e encaminhamento precoce de eventuais complicações e evolução da doença.

Quadro 1. Sinais de alarme terapêutico no indivíduo pediátrico com NF1

Sinais e sintomas de alarme no lactente, criança ou adolescente com NF1.
<p>Dor de etiologia desconhecida;</p> <p>Neurofibromas que rapidamente alteram seu tamanho, cor e/ou tornam-se doloridos;</p> <p>Presença de parestesias;</p> <p>Perda de força muscular;</p> <p>Incontinência fecal e/ou urinária repentina;</p> <p>Alteração de marcha, no equilíbrio ou coordenação;</p> <p>Aumento da intensidade ou frequência de cefaleias;</p> <p>Exame neurológico anormal;</p> <p>Alterações visuais;</p> <p>Regressão dos marcos do desenvolvimento neuropsicomotor e/ou regressão das capacidades cognitivas;</p> <p>Hipertensão arterial súbita e/ou recorrente;</p> <p>Desvio significativo do padrão de crescimento esperado de acordo com a idade e o sexo do paciente.</p>

Fonte: adaptado de Couto *et al.*, 2012⁽²²⁾

Informar e educar o paciente e sua família é fundamental, principalmente quando se trata de uma doença genética de comprometimento complexo. É nesse contexto que o letramento em saúde (LS) se faz presente na prática de todo profissional de saúde que atende um indivíduo com uma doença complexa.

A definição de LS é apresentada pela capacidade que um indivíduo tem de obter, processar e compreender as informações e os serviços básicos de saúde. Isso se faz importante não só para a tomada de decisão sobre sua saúde e sobre os cuidados médicos que necessita ou irá necessitar. Nesse contexto, ele compreende os determinantes individuais e coletivos que envolvem a habilidade de comunicação entre o paciente e os profissionais de saúde, assim como aspectos culturais de cada um, as complexidades do sistema de saúde no qual este está inserido, entre outros⁽²⁹⁾.

O suporte periódico e social é importante não só para o indivíduo que convive com a NF1, mas também para sua família e para as relações intrafamiliares⁽²²⁾. No Brasil, existem diversos centros especializados em doenças raras que fazem acompanhamento dos pacientes e seus familiares; no entanto, o país carece de organizações específicas voltadas para o contexto da NF1. Ainda assim, destaca-se a Associação Mineira de Apoio às Pessoas com Neurofibromatoses (AMANF) e o Centro de Referência em Neurofibromatose, ambos situados no estado de Minas Gerais.

2.6 Tratamento Neurofibromatose Tipo 1

Atualmente, o tratamento da NF1 é individualizado de acordo com a complexidade da expressão fenotípica da doença em cada indivíduo. De forma geral, a doença não tem cura e não possui um tratamento capaz de frear seu desenvolvimento; contudo, é possível tratar e intervir em cada uma das suas manifestações, principalmente quando precocemente identificadas, trazendo maior QV para quem convive com ela.

Em relação aos neurofibromas cutâneos, o tratamento padrão ouro é a sua retirada por tratamento cirúrgico. No entanto, uma análise realizada pelo médico e pelo paciente é necessária, pois muitos indivíduos apresentam comprometimento extensivo da pele e até mesmo múltiplos neurofibromas cutâneos, o que impossibilita a retirada em um único momento cirúrgico. Também é importante orientar o paciente que, mesmo com a cirurgia, a lesão pode crescer novamente⁽¹⁶⁾ e que eventuais desvios da cicatrização, como os queloides, também podem se fazer presentes e trazer um grau de comprometimento estético.

A indicação cirúrgica no tratamento do NFp é um desafio, dada a extensão e a complexidade característica dessa lesão. De modo geral, está indicada quando há um comprometimento associado, como dor, dismorfia e comprometimento funcional, com o objetivo de recuperar a integridade e restaurar a função. Na prática clínica⁽¹⁶⁾, é comum que pacientes com NFp recebam doses de quimioterápicos para a redução tumoral antes da ressecção cirúrgica.

Uma revisão sistemática⁽²⁷⁾ sobre QV em pessoas com NF1 e NF2 evidenciou uma menor QV nas pessoas com algum tipo de neurofibromatose do que nos indivíduos controle (hígidos), achado reforçado pela metanálise realizada. Nesse estudo, chama atenção que os adultos com algum tipo de neurofibromatose apresentavam uma menor QV quando comparado aos infantes com a doença. Com isso, concluem que a NF impacta o bem-estar da pessoa, visto que ela pode afetar o funcionamento físico, emocional e o cognitivo do quem convive com a

doença. Os autores chamam a atenção pelo baixo número de pesquisas com crianças que vivem com NF⁽²⁷⁾.

Evidencia-se a necessidade de estimular mais e novas pesquisas sobre a temática no público pediátrico. Além disso, a incorporação de tratamentos já validados, como nos casos de NFp, tanto no sistema privado quanto no SUS, devem ser estimulados, visto que eles poderiam auxiliar quem vive com a doença a ter uma maior QV⁽⁴⁾. Tratamentos como o *Selumetinib* reforçam que investir em formas de tratar a doença melhoram não só os sinais e sintomas dela, mas trazem maior QV aos indivíduos. Eles adquirem maior autonomia ao se deparar com a melhora dos sintomas da doença e dos aspectos da aparência física que muitas vezes são os que mais impactam a QV^(4, 30, 31).

Em relação ao prognóstico da doença, estudos trazem que indivíduos com NF1 possuem uma expectativa de vida reduzida entre 10 e 15 anos e que tumores malignos são a causa mais comum de morte precoce. Além disso, pessoas com NF1 apresentam um risco cinco vezes maior de desenvolver algum tipo de câncer e um risco ainda maior de desenvolver alguma malignidade neurológica quando comparados com o risco da população geral⁽²⁶⁾. Contudo, um acompanhamento médico regular tem o potencial de identificar precocemente os efeitos deletérios da doença, promovendo uma intervenção precoce. Atualmente, sabe-se que intervenções quando são realizadas na fase inicial das alterações tendem a apresentar melhores taxas de eficácia no tratamento.

Nesse sentido, em relação à NF1, enquanto uma doença multissistêmica e com risco de vida, uma abordagem multiprofissional facilitará um melhor prognóstico para o tratamento e acompanhamento dessa condição⁽²⁶⁾. Com isso, é importante que demais profissionais da saúde tenham maior conhecimento sobre a NF1, ressaltando o papel do enfermeiro na educação e promoção em saúde dessa população.

2.7 Instrumentos de mensuração da Qualidade de Vida no contexto da Neurofibromatose Tipo 1

Burden of Neurofibromatosis (BoN)

O questionário *Burden of Neurofibromatosis* (BoN)⁽³²⁾ avalia o impacto que a NF1 gera nas atividades da vida diária do indivíduo, além da sua autopercepção de QV. É um questionário autoaplicável estruturado em um formato de perguntas e respostas, dispostas em uma escala do tipo *Likert*, de seis pontos, sendo “nunca” (0), “raramente” (1), “às vezes” (2), “frequentemente” (3), “muito frequentemente” (4) e “constantemente” (5). Em casos de dados faltantes, os autores os consideraram como “não aplicável” (0). Nesse questionário, os indivíduos

respondem as perguntas pensando nos seus 30 dias anteriores. Ele é composto por 15 itens dispostos em quatro dimensões. O BoN é expresso como uma pontuação total entre 0 e 75, sendo que 0 representa nenhum impacto e 75, o maior possível impacto. A pontuação total é obtida somando as pontuações para cada uma das 15 questões. Embora tenha sido desenvolvido para adultos com NF1, adolescentes acima de 15 anos puderam responder ao questionário e tiveram a opção de indicar “não preocupado” para questões não aplicáveis⁽³²⁾. O questionário ainda não foi validado transculturalmente para o português brasileiro.

Impact of NF1 on Quality of Life

O questionário *Impact of NF1 on Quality of Life* (INF1-QOL) foi desenvolvido como ferramenta de avaliação de QV para a prática clínica e para ensaios clínicos, além de ser um instrumento que possibilita avaliar o impacto do diagnóstico da NF1 no indivíduo, ambos para a faixa etária >18 anos. É composto por 14 dimensões (D) com 4 opções de resposta cada, que pontuam de 0 a 3, sendo 0 sintomas/sinais de menor gravidade/impacto e 3 os de maior gravidade/impacto. A pontuação total é obtida somando as pontuações para cada uma das 14 dimensões, onde quanto maior a pontuação maior é o impacto na QV do indivíduo⁽³³⁾. O questionário ainda não foi validado transculturalmente para o português brasileiro.

PedsQL™ Neurofibromatosis Module

O PedsQL™ *Neurofibromatosis Module* (PedsQL™ NF) foi desenvolvido com o objetivo de entregar um questionário específico tanto para a análise da autopercepção QV de crianças, adolescentes e jovens adultos com NF1 quanto para a análise da percepção dos pais sobre a QV do filho com NF. Possui a versão aguda (últimos sete dias) e a versão padrão (últimos 30 dias), ambos com questionários adaptados para crianças pequenas (5-7 anos), crianças (8-12 anos), adolescentes (13-18 anos), jovens adultos (18-25 anos), além das versões para a percepção dos pais sobre a qualidade de vida para cada um dos agrupamentos etários anteriormente citados^(34, 35).

Ambos os questionários, versão aguda e versão padrão, possuem 104 questões divididas em 15 dimensões, onde as asserções são dispostas em uma escala do tipo *Likert* (0 = nunca, 1 = quase nunca, 2 = algumas vezes, 3 = muitas vezes, 4 = quase sempre), com exceção para o questionário de crianças pequenas, onde é respondido com auxílio de uma escala de faces que após é convertida para uma escala *Likert* (0 = nunca, 2 = algumas vezes, 4 = quase sempre) com base em. Para a análise, os valores são transformados em escores (0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0), os quais geram médias. De acordo com os autores, quanto maior o escore/média

(mais prox. 100) maior é a qualidade de vida do paciente e maior é a percepção da qualidade de vida do paciente sob a ótica dos pais^(34, 35). O PedsQL™ NF já foi traduzido transculturalmente para alguns países, dentre eles o Brasil⁽³⁶⁾.

3 JUSTIFICATIVA

Em meados de 2012, por motivos de saúde, eu me deparei com o estudo “*Neurofibromatose tipo 1: mais comum e grave do que se imagina*”⁽³⁷⁾, em que os autores refletem que os resultados da pesquisa vão de encontro ao conceito tradicional de que a NF1 é uma doença benigna, chamando atenção para as diversas repercussões que ela infere sobre o indivíduo. O estudo referido foi publicado em 2009, e, mesmo assim, em 2020 – 11 anos após, eu me formava na graduação de Enfermagem sem nunca ter visto a doença em sala de aula. Desde a publicação do estudo em 2009, o diagnóstico da doença evoluiu bastante, não somente pelo avanço tecnológico na realização dos exames médicos como um todo, mas também por melhores definições de o que é a NF1 e seus critérios diagnósticos⁽¹⁾.

Carecem os estudos que mitigam o fenômeno da QV nessa população, sobretudo na realidade brasileira. Entender o impacto que a QV exerce sobre o indivíduo é particularmente importante, pois auxilia que profissionais de saúde como um todo identifiquem formas de planejar um cuidado em saúde voltado para a individualidade de cada pessoa, aumentando sua autonomia frente ao processo de saúde e doença, proporcionando melhores desfechos no autocuidado e na adesão ao acompanhamento contínuo, que é de extrema importância para quem vive com NF1.

4 OBJETIVO(S)

4.1 Objetivo geral

Mapear os conceitos e achados acerca da QV de crianças, adolescentes e adultos jovens que convivem com NF1.

4.2 Objetivos específicos

- ✓ Desenvolver material educativo para famílias de pacientes com NF1 e para indivíduos com maior compreensão que convivem com a NF1;
- ✓ Identificar as limitações, fragilidades e potencialidades acerca da QV de crianças, adolescentes e adultos jovens que convivem com NF1;
- ✓ Identificar o nível de qualidade dos estudos sobre QV com crianças, adolescentes e adultos jovens que convivem com NF1;
- ✓ Revisitar os atuais critérios diagnósticos da NF1 de acordo com a literatura internacional.

5 QUESTÕES DE PESQUISA

Como a QV de crianças, adolescentes e adultos jovens que convivem com NF1 vem sendo trabalhada no Brasil e no mundo?

6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo matricial desta pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (Anexo A) sob CAAE nº 65440322.0.0000.5335 e registrado na Comissão de Pesquisa (ComPesq) da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (Anexo B). Os pesquisadores garantem que as resoluções nº 466, de 12 de dezembro de 2012, e da Lei nº 13.709/2018, de agosto de 2018, foram seguidas.

7 PRODUTOS

Compõem, como resultados desta pesquisa, três artigos científicos já publicados, desenvolvidos de acordo com os objetivos do estudo. As respectivas produções estão organizadas no Quadro 2.

Quadro 2. Organização da produção científica gerada pelo estudo

Artigo	Periódico	Qualis Medicina II	Anexo
Quality of Life of Type 1 Neurofibromatosis Patients: A Scoping Review Protocol ⁽²⁸⁾	Online Braz J Nurs	B1	C
Qualidade de vida de crianças adolescentes e adultos jovens com neurofibromatose tipo 1: revisão de escopo ⁽³⁸⁾	Cien Saude Colet	A1	D ¹ , E ²
Letramento em saúde: folder educativo para pacientes pediátricos com neurofibromatose tipo1 ⁽³⁹⁾	Rev. Soc. Bras. Enferm. Ped	B4	F

Legenda: ¹Anexo da carta de aceite de publicação. ² O artigo se encontra em fase de editoração, e a parte textual da publicação *ahed of print* pode ser consultada no anexo E (figuras e imagens não divulgadas, aguardando processo de publicação final).

8 CONCLUSÕES

Com este trabalho, concluímos que a NF1 afeta, de fato, a QV de quem convive com a doença, visto que ela é complexa e apresenta manifestações variadas e imprevisíveis. Nesse contexto, são necessários estudos que envolvam a realidade de diversos países, para a melhor compreensão da dimensão da NF1 na vida diária do afetado, assim como pesquisas de intervenções voltadas para a melhoria da QV dessas pessoas.

Assim, estudos baseados no LS dessa população são necessários a fim de identificar quais lacunas de conhecimento esses indivíduos apresentam, bem como melhorar a forma como eles se comunicam em saúde, visto que são um público que frequentemente acessa os mais variados serviços e níveis de saúde. Emponderá-los sobre sua doença pode trazer maior sensação de autonomia de decisão para o seu tratamento, além de um maior conhecimento sobre sua doença, permitindo que se expressem e melhor compreendam a dimensão de ser uma pessoa que vive com NF1. Assim, o LS, a QV e o impacto da doença na família são fatores primordiais para melhorar a adesão desses pacientes no acompanhamento, evitando possíveis complicações.

9 REFERÊNCIAS

1. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y., *et al.* Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genetics in Medicine*. 2021 Aug 1;23(8):1506-1513. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01170-5>
2. Friedman, JM. Neurofibromatosis 1. 2022 Apr 21 [update of 1998 oct 2]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, *et al.*, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. [cited 2024 Mar 26] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>
3. Accetturo M, Bartolomeo N, Stella A. In-silico Analysis of NF1 Missense Variants in ClinVar: Translating Variant Predictions into Variant Interpretation and Classification. *Int. J. Mol. Sci.* 2020 22;21(3):721. <https://doi.org/10.3390/ijms21030721>
4. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ *et al.* Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 9;382(15):1430-1442 <https://doi.org/10.1056/nejmoa1912735>
5. Children's Tumor Foundation. Plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1 [Internet]. 2018 [cited in 2024 apr 22]. Available from https://www.ctf.org/wp-content/uploads/2023/11/Plexiform_Neurofibromas_NF1.pdf
6. World Health Organization. (1998). Programme on mental health: WHOQOL user manual (No. WHO/HIS/HSI Rev. 2012.03). World Health Organization [cited 2024 Fev 10]. Available from <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/who-77932>
7. Seidl EMF, Zannon CML da C. Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos. *Cad Saúde Pública*. 2004Mar;20(2):580-8. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2004000200027>
8. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the Pediatric Quality of Life Inventory. *Med Care*. 1999 [cited in 2023 nov 18]; 37:126-139. Available from <https://www.jstor.org/stable/3767218>
9. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL™ 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr*. 2003;3:329-341. [https://doi.org/10.1367/1539-4409\(2003\)003%3C0329:TPAAPP%3E2.0.CO;2](https://doi.org/10.1367/1539-4409(2003)003%3C0329:TPAAPP%3E2.0.CO;2)
10. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL™ 4.0: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0 Generic Core Scales in healthy and patient populations. *Medical care*. 2001;39(8):800-12. <https://doi.org/10.1097/00005650-200108000-00006>
11. Varni JW, Sherman SA, Burwinkle TM, Dickinson PE, Dixon P. The PedsQL™ family impact module: preliminary reliability and validity. *Health and quality of life outcomes*. 2004;2:1-6. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-55>
- 12 Klatchoian DA, Len CA, Terreri MTRA, Silva M, Itamoto C, Ciconelli RM, *et al.* Qualidade de vida de crianças e adolescentes de São Paulo: confiabilidade e validade da versão brasileira

do questionário genérico Pediatric Quality of Life Inventory™ versão 4.0. *J Pediatr (Rio J)*. 2008Jul;84(4):308–15. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572008000400005>

13. Ruidiaz-Gómez KS, Cacante-Caballero JV. Desenvolvimento histórico do conceito de Qualidade de Vida: uma revisão da literatura. *Rev. cienc. cuidad.* 2021;18(3): 96-109 <https://doi.org/10.22463/17949831.2539>

14. Maran Brotto A, Filla Rosaneli C, Fernando Pilotto R. Identificação e pertencimento: a importância de construir laços que aproximam pessoas com doenças raras. *Apae [Internet]*. 3º de setembro de 2020 [citado 10 de janeiro de 2024];13(1). Disponível em: <https://apaeciencia.org.br/index.php/revista/article/view/171>

15. Souto CN. Qualidade de vida e doenças crônicas: possíveis relações. *Brazilian Journal of Health Review*. 2020;3(4):8169-96. <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n4-077>

16. Ly KI, Blakeley JO. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Medical Clinics of North America*. 2019;103(6):1035-54. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.07.004>

17. Evans DG, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM, Lalloo F. 2010. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: Estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet Part A* 152A:327–332. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33139>

18. Kehrer-Sawatzki H, Cooper DN. Challenges in the diagnosis of neurofibromatosis type 1 (NF1) in young children facilitated by means of revised diagnostic criteria including genetic testing for pathogenic NF1 gene variants. *Human genetics*. 2022;141(2):177-91. <https://doi.org/10.1007/s00439-021-02410-z>

19. Scala M, Schiavetti I, Madia F, Chelleri C, Piccolo G, Accogli A, et al. Genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis type 1: a single-center cohort study. *Cancers*. 2021;13(8):1879. <https://doi.org/10.3390/cancers13081879>

20. Kluwe L, Siebert R, Gesk S, Friedrich RE, Tinschert S, Kehrer-Sawatzki H, et al. Screening 500 unselected neurofibromatosis 1 patients for deletions of the NF1 gene. *Human mutation*. 2004;23(2):111-6. <https://doi.org/10.1002/humu.10299>

21. Alkindy A, Chuzhanova N, Kini U, Cooper DN, Upadhyaya M. Genotype-phenotype associations in neurofibromatosis type 1 (NF1): an increased risk of tumor complications in patients with NF1 splice-site mutations? *Human genomics*. 2012;6:1-7. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-6-12>

22. Couto C, Monteiro T, Araújo L, Temudo T. Neurofibromatose tipo 1: diagnóstico e seguimento em idade pediátrica. *Acta Pediátrica Portuguesa*. 2012;43(2):75-83. <https://doi.org/10.25754/pjp.2012.1106>

23. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, et al. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatrics*. 2019 May;143(5):e20190660. DOI: 10.1542/peds.2019-0660. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-0660>

24. Moraes FS, Santos WE de M, Salomão GH. Neurofibromatose tipo I. *Rev brasoftalmol [Internet]*. 2013Mar;72(2):128–31. <https://doi.org/10.1590/S0034-72802013000200013>

25. Gonçalves MVC, Costa SMD, Jamil LC, Oliveira KRD, Botelho PPR, Versiani CM, *et al.* Neurofibromatose tipo 1 com acometimento do nervo infraorbital: relato de caso. *Rev Bras Cir Plást [Internet]*. 2019 Oct;34(4):552–6. <https://doi.org/10.5935/2177-1235.2019RBCP0237>
26. Karaconji T, Whist E, Jamieson RV, Flaherty MP, Grigg JRB. Neurofibromatosis Type 1: Review and Update on Emerging Therapies. *Asia-pacific Journal of Ophthalmology (Philadelphia, Pa.)*. 2019 Jan-Feb;8(1):62-72. <https://doi.org/10.22608/apo.2018182>
27. Sanagoo A, Jouybari L, Koohi F, Sayehmiri F. Evaluation of QoL in neurofibromatosis patients: a systematic review and meta-analysis study. *BMC Neurol*. 2019 Jun;19(1):123. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1338-y>
28. Souza LP de, Diniz BL, Zen PRG. Quality of life of type 1 neurofibromatosis patients: a scoping review protocol. *Online Braz J Nurs*. 2024;23 Suppl 1:e20246688. <https://doi.org/10.17665/1676-4285.20246688>
29. Weiss BD, Mays MZ, Martz W, Castro KM, DeWalt DA, Pignone MP, Mockbee J, Hale F. Quick assessment of literacy in primary care: the newest vital sign. *Ann Fam Med* 2005;3(6):514-522 <https://doi.org/10.1370/afm.405>
30. Cipolletta S, Spina G, Spoto A. Psychosocial functioning, self-image, and quality of life in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Child Care Health Dev*. 2018;44(2):260–268. <https://doi.org/10.1111/cch.12496>
31. Maguiness S, Berman Y, Rubin N, *et al.* Measuring the impact of cutaneous neurofibromas on quality of life in neurofibromatosis type 1. *Neurology*. 2021;97(7):S25-S31. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012427>
32. Armand M-L, Taieb C, Bourgeois A *et al.* Burden of adult neurofibromatosis 1: development and validation of a burden assessment tool. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14: 94. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1067-8>
33. Ferner RE, Thomas M, Mercer G, *et al.* Evaluation of quality of life in adults with neurofibromatosis 1 (NF1) using the Impact of NF1 on Quality Of Life (INF1-QOL) questionnaire. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2017 Feb;15(1):34. <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0607-y>
34. Nutakki K, Hingtgen CM, Monahan P, Varni JW, Swigonski NL. Development of the adult PedsQL™ neurofibromatosis type 1 module: initial feasibility, reliability and validity. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2013 Feb;11:21. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-21>
35. Nutakki K, Varni JW, Swigonski NL. PedsQL Neurofibromatosis Type 1 Module for children, adolescents and young adults: feasibility, reliability, and validity. *J Neurooncol*. 2018;137(2):337–347. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2723-2>
36. Machado MASO. Tradução e adaptação transcultural do questionário PEDSQL “Neurofibromatosis type 1 module 3.0” para pacientes com neurofibromatose tipo 1 [Internet]. Dissertação [Mestrado em Ciências Aplicadas à Pediatria] – Universidade Federal de São Paulo; 2023 [cited in 2023 set 25]. Available from <https://repositorio.unifesp.br/11600/67259>

37. Souza JF de, Toledo LL de, Ferreira MCM, Rodrigues LOC, Rezende NA de. Neurofibromatose tipo 1: mais comum e grave do que se imagina. Rev Assoc Med Bras [Internet]. 2009;55(4):394–9. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302009000400012>
38. Souza LP, Diniz BL, Medeiros JGT, Silva GB, Zen PRG. Qualidade de vida de crianças adolescentes e adultos jovens com neurofibromatose tipo 1: revisão de escopo. Cien Saude Colet [ahead of print] (2024/Abr). [Citado em 02/07/2024]. Está disponível em: <http://cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/qualidade-de-vida-de-criancas-adolescentes-e-adultos-jovens-com-neurofibromatose-tipo-1-revisao-de-escopo/19215>
39. Souza LP, Zen PRG. Letramento em saúde: pôlder educativo para pacientes pediátricos com neurofibromatose tipo1. Rev. Soc. Bras. Enferm. Ped. 2023;23:eSOBEP20230033. <http://dx.doi.org/10.31508/1676-379320230033>

ANEXOS

ANEXO A – Parecer de aprovação do CEP da ISCMPA

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: QUALIDADE DE VIDA E LETRAMENTO EM SAÚDE DE PACIENTES COM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 E O IMPACTO DA DOENÇA NA FAMÍLIA

Pesquisador: LUCAS PAULO DE SOUZA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 65440322.0.0000.5335

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.800.810

Apresentação do Projeto:

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma facomatose multissistêmica que apresenta um padrão de herança autossômica dominante, caracterizada por múltiplas máculas café com leite, sardas intertriginosas, múltiplos neurofibromas cutâneos, dificuldade de aprendizagem, problemas de comportamento, entre outras complicações mais graves/complexas. A expressão da doença, assim como as diversas complicações, é variável, inclusive em indivíduos dentro de uma mesma família. O progresso de análises de biologia molecular e dos exames de imagem ajudaram não somente a elucidar as características etiológicas e clínicas da NF1, mas também a melhores perspectivas de intervenções terapêuticas para os portadores da doença (FERNER et al, 2007; FRIEDMAN, 2022). Dados apresentados pelo United Kingdom Neurofibromatosis Association Clinical Advisory Board estimam que a incidência da NF1 seja entre 1:2.500 a 1:3.000, não havendo evidências sobre o predomínio da doença sobre determinadas populações e sexo. Contudo, estudos apontam que há uma distribuição simétrica entre casos oriundos de transmissão genética (isto é, um dos pais são portadores da NF1) e de casos advindos de novas mutações genéticas (FERNER et al, 2007; DARRIGO JUNIOR et al, 2008; FRIEDMAN, 2022). Com isso, cada filho de um portador de NF1 tem 50% de chance de herdar a variante causadora da doença, sendo sua manifestação próxima de 100%; assim, espera-se que uma criança que herda uma variante causadora de NF1 desenvolva algumas características fenotípicas da NF1, que podem variar dentro de uma mesma família (FRIEDMAN, 2022). Independente da forma ao qual a doença é adquirida, o diagnóstico é

Endereço: Av. Osvaldo Aranha, 80 - Centro Administrativo da Santa Casa, 2º andar
Bairro: Centro Histórico **CEP:** 90.035-190
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 5.800.810

prevalentemente clínico (NIH, 1988; FERNER et al, 2007), e têm como base critérios estabelecidos desde 1988 (NIH, 1988) pelo National Institutes of Health (NIH) os quais seguem sendo usados até os dias atuais (FERNER et al, 2007; DARRIGO JUNIOR et al, 2008; FRIEDMAN, 2022). O diagnóstico da NF1 é estabelecido quando o paciente apresenta duas ou mais das características descritas nos achados sugestivos (quadro 1). Um teste molecular negativo para NF1 não necessariamente exclui o diagnóstico da doença, pois alguns pacientes apresentam as características clínicas acima citadas e não apresentam uma variante de NF1 detectável. Além disso, muitas das características clínicas da NF1 aumentam em frequência com a idade do indivíduo, onde alguns indivíduos que são diagnosticados NF1 quando adultos não podem ser diagnosticados na primeira infância, visto que essas características não eram aparentes (ACCETTURO et al 2020; FRIEDMAN, 2022). Atualmente não há cura para a NF1, mas é importante que os pacientes realizem um acompanhamento multidisciplinar/profissional no mínimo 1 vez por ano, ou com uma frequência maior em caso de complicações ou novas manifestações. Os neurofibromas cutâneos podem ser removidos através de procedimento cirúrgico quando causam dor, afetam a vida diária do portador ou trazem prejuízos estéticos para o paciente, sendo esta abordagem considerada padrão ouro para o manejo dos neurofibromas. No entanto, pacientes com neurofibromas plexiformes, dependendo do tamanho da lesão e/ou da sua localização, podem ser beneficiados por tratamentos conjugados com quimioterapia e/ou radioterapia. Além disso, é fundamental o acompanhamento do desenvolvimento neuropsicomotor do infante, assim como acompanhar seu desenvolvimento educacional, para que alterações como transtorno de déficit de atenção/hiperatividade possam ser rapidamente intervidas (FRIEDMAN, 2022). Problemas psicológicos são frequentemente encontrados nos pacientes com NF1, causados tanto pelas manifestações clínicas da doença (p.ex. múltiplos neurofibromas) quanto pelo prognóstico complexo e imprevisível da enfermidade. Tais problemas representam um risco para a saúde do paciente, visto que afetam diretamente a qualidade de vida (QV) dele. QV, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), é a “percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e do sistema de valores nos quais ele vive, considerando seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” (WHO, 1998). Na área da saúde e suas vertentes, o interesse pelo conceito de QV tem influenciado nas políticas públicas e nas práticas assistenciais/protocolos de tratamento nas últimas décadas, pois sabe-se que os determinantes e os demais condicionantes do processo saúde-doença são fatores complexos e multifatoriais (SEIDL et al, 2004). Existem diversos instrumentos dedicados à mensuração da QV dos indivíduos. Na pediatria se destaca a linha Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL™). O PedsQL™ foi

Endereço: Av. Osvaldo Aranha, 80 - Centro Administrativo da Santa Casa, 2º andar
Bairro: Centro Histórico **CEP:** 90.035-190
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 5.800.810

desenvolvido em sua primeira versão por Varni e colaboradores no ano de 1999 e tinha como objetivo apresentar um instrumento que analisasse a QV de crianças e adolescentes. O questionário foi denominado de PedsQLTM Generic Scores, o qual é um questionário amplo e que com a descoberta de novas doenças e avanços em saúde precisou ser repensado, a fim de conseguir entregar análises mais apuradas sobre a QV do paciente pediátrico enfermo (VARNI, SEID, RODE, 1999; VARNI et al, 2003). Dada a complexidade da doença e as possíveis repercussões que ela pode causar durante a vida do portador, todo paciente diagnosticado com NF1 necessitará de um acompanhamento multiprofissional contínuo, com a finalidade de identificar, tratar e/ou acompanhar as complicações o mais precocemente possível. Isso faz com que o indivíduo e muitas vezes sua rede de apoio (pais, familiares, cuidadores, entre outros) acessem os diversos serviços (e níveis) de saúde de forma frequente. Com isso, é importante que estes pacientes e os demais recebam “educação em saúde” (ES), para que consigam permear os serviços de saúde de forma dinâmica e objetiva. Para Kwan e colaboradores (2006) a ES está ligada às estratégias orientadas para capacitar os usuários dos serviços de saúde para a tomada de decisões de saúde adequadas, além da adoção de comportamentos de saúde que levarão a resultados positivos. O letramento em saúde (LS) se refere na capacidade do indivíduo de obter, processar e compreender as informações e os serviços básicos de saúde, os quais são importantes para a tomada de decisão tanto sobre sua saúde quanto sobre os cuidados médicos que necessita ou irá necessitar. Para tanto, o LS compreende os determinantes individuais e sistêmicos, que envolvem a habilidade de comunicação entre o paciente e os profissionais de saúde, aspectos culturais de cada indivíduo, as complexidades do sistema de saúde ao qual este está inserido, entre outros (WEISS et al, 2005). Por fim, é importante entender qual o real impacto familiar que a NF1 exerce, tendo em vista a complexidade da doença e tudo o que a envolve. Com a finalidade de entender o impacto familiar sofrido pelas doenças no período da infância e adolescência Varni e colaboradores (2004) desenvolveram o PedsQL™ Family Impact Module 2.0 (PESQLfm), questionário com o objetivo de identificar possíveis impactos que a doença no infante exerce sobre a sua família, sendo este questionário traduzido transculturalmente para o Brasil por SCARPELLI et al (2008). Um estudo brasileiro aplicou o PESQLfm em 52 crianças/adolescentes portadores de alguma doença crônica onde encontrou maiores impactos familiares na dimensão “preocupação” seguida da dimensão “funcionamento emocional”. Neste estudo a equipe não apresenta prevalências das doenças presentes na população estudada, mas seus resultados provam que há impacto familiar significativo frente a uma doença crônica na faixa etária pediátrica (SANTOS et al, 2021). Já uma pesquisa realizada no estado do Paraná/BR analisou o impacto familiar de 69 crianças e

Endereço: Av. Osvaldo Aranha, 80 - Centro Administrativo da Santa Casa, 2º andar
Bairro: Centro Histórico **CEP:** 90.035-190
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 5.800.810

adolescentes acometidos por coagulopatias e hemoglobinopatias hereditárias através do questionário PESQLfm, onde também foi encontrado um considerável impacto nas famílias da amostra de estudo (SILVA, 2020).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar o grau de LS e da QV de pacientes com NF1 e o impacto da doença na família do paciente.

Objetivo Secundário:

Mensurar a QV de pacientes de NF1; Analisar o grau de LS de pacientes com NF1; Analisar o perfil socioeconômico e sociodemográfico de

pacientes com NF1; Avaliar se há associação da QV com o perfil socioeconômico e sociodemográfico de pacientes com NF1; Avaliar se há associação do grau de LS com o perfil socioeconômico e sociodemográfico de pacientes com NF1; Avaliar se há associação do grau de LS com a QV de pacientes com NF1; Avaliar o grau de LS de pais ou responsáveis legais de pacientes com NF1; Avaliar se há associação do grau de LS com o perfil socioeconômico e sociodemográfico de pais ou responsáveis legais de pacientes com NF1; Mensurar o impacto da NF1 na família do paciente; Associar o impacto da NF1 na família do paciente com os dados sociodemográficos e com o grau de LS; Associar o impacto da NF1 na família do paciente com os achados da QV.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos na participação estão relacionados em você se sentir triste, entediado ou cansado. Nos comunique caso sinta algum desconforto que a entrevista será imediatamente pausada.

Os benefícios em participar deste estudo se dão em ajudar outros pacientes e famílias que possuem a mesma condição que vocês, a neurofibromatose tipo 1.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo observacional transversal com amostra por conveniência.

Farão parte deste estudo pacientes com neurofibromatose tipo 1 (NF1) com 7 a 25 anos e seus responsáveis legais/cuidadores.

Serão coletados dados clínicos, sociodemográficos e de conhecimento sobre a NF1 através de um questionário semi-estruturado, com posterior aplicação dos instrumentos Health Literacy Questionnaire, Pediatric Quality of Life Inventory™ Generic Core Scores e Pediatric Quality of Life Inventory™ Family Impact.

O estudo busca investigar se pacientes com NF1 possuem um adequado letramento em saúde, como é a qualidade de vida e se a doença exerce impacto familiar.

Endereço: Av. Osvaldo Aranha, 80 - Centro Administrativo da Santa Casa, 2º andar
Bairro: Centro Histórico **CEP:** 90.035-190
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 5.800.810

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados e adequados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº. 466 de 2012 e na Norma Operacional nº. 001 de 2013 do CNS, este Comitê de Ética em Pesquisa da ISCMPA manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após avaliação do protocolo de pesquisa acima descrito, o presente Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/ISCMPA) não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data de emissão deste parecer.

Observações:

1 – Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar o Parecer Consubstanciado de aprovação pelo CEP/ISCMPA à chefia do serviço onde será realizada a pesquisa.

2- Solicitações de acesso aos dados de prontuários, crachá e demais pedidos devem ser encaminhados ao endereço de e-mail: pesquisa@santacasa.org.br .

3 - O pesquisador responsável deverá encaminhar a este CEP (ISCMPA), relatórios de andamento dos projetos desenvolvidos na ISCMPA, relatórios parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), relatórios finais (ao término da pesquisa) e os resultados obtidos (cópia da publicação).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2051002.pdf	24/11/2022 10:48:39		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_NF1.pdf	24/11/2022 10:43:29	LUCAS PAULO DE SOUZA	Aceito

Endereço: Av. Osvaldo Aranha, 80 - Centro Administrativo da Santa Casa, 2º andar
Bairro: Centro Histórico **CEP:** 90.035-190
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 5.800.810

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_TA.pdf	24/11/2022 10:42:14	LUCAS PAULO DE SOUZA	Aceito
Folha de Rosto	folharsosto.pdf	23/11/2022 14:45:54	LUCAS PAULO DE SOUZA	Aceito
Declaração de concordância	anuencia.pdf	17/11/2022 18:44:26	LUCAS PAULO DE SOUZA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	docs_NF1_.pdf	17/11/2022 18:41:50	LUCAS PAULO DE SOUZA	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	15/11/2022 11:04:42	LUCAS PAULO DE SOUZA	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	15/11/2022 11:03:05	LUCAS PAULO DE SOUZA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 07 de Dezembro de 2022

Assinado por:
JOÃO CARLOS GOLDANI
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Osvaldo Aranha, 80 - Centro Administrativo da Santa Casa, 2º andar
Bairro: Centro Histórico **CEP:** 90.035-190
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

ANEXO B – Atestado de registro na ComPesq da UFCSPA



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Comissão de Pesquisa - COMPESQ

ATESTADO DE REGISTRO

Dados do Projeto:

Número: **251/2022**

Título: **Qualidade de vida e letramento em saúde de pacientes com neurofibromatose tipo 1 e o impacto da doença na família**

Pesquisador(a) Responsável: **Paulo Ricardo Gazzola Zen**

Vigência: **07/12/2022 a 06/12/2028**

Pesquisadores:

Equipe UFCSPA:

- Paulo Ricardo Gazzola Zen
- Lucas Paulo De Souza

Equipe Externa: Não possui.

Atestamos que o projeto de pesquisa acima identificado foi previamente aprovado pelo CEP e após, foi registrado no Sistema de Registro de Projetos de Pesquisa da UFCSPA. Salientamos que cabe ao CEP toda a avaliação referente às questões éticas do projeto e que qualquer alteração no projeto original deve ser reportada ao CEP que aprovou o projeto. Este atestado não garante a concessão de recursos financeiros por parte da UFCSPA.

Porto Alegre, 13 de dezembro de 2022

RENATA PADILHA GUEDES
Coordenadora Da Comissão De Pesquisa



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE



Documento assinado eletronicamente por **Renata Padilha Guedes** em
13/12/2022, às 08:01:46, conforme horário oficial de Brasília. A autenticidade
deste documento pode ser conferida em:

validadorqr/?code=bc5uvg6O34IYXtzqCPhu5w==.

ANEXO C – Artigo 1: Quality of Life of Type 1 Neurofibromatosis Patients: A Scoping Review Protocol



REVIEW PROTOCOL

Quality of life of type 1 neurofibromatosis patients: a scoping review protocol

Qualidade de vida de portadores de neurofibromatose tipo 1: um protocolo de revisão de escopo

Lucas Paulo de Souza¹

ORCID: 0000-0003-0935-1117

Bruna Lixinski Diniz¹

ORCID: 0000-0003-1448-0298

Paulo Ricardo Gazzola Zen¹

ORCID: 0000-0002-7628-4877

¹Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

Editors:

Ana Carla Dantas Cavalcanti
ORCID: 0000-0003-3531-4694

Paula Vanessa Peclat Flores
ORCID: 0000-0002-9726-5229

Corresponding author:

Lucas Paulo de Souza
E-mail: lucaspdesouza1995@gmail.com

Submission: 12-June-2023

Approved: 08-Aug-2023

ABSTRACT

Objective: To map concepts, findings, and limitations related to quality of life in children, adolescents, and young adults with neurofibromatosis type 1. **Method:** This is a scoping review protocol based on Joanna Briggs Institute (JBI) guidelines. Data searches will be conducted on PubMed/MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Lilacs, CINAHL, Open Grey, and Google Scholar. The retrieved manuscripts will be organized using the Rayyan tool for duplicate identification and removal. Subsequently, the articles and other materials will be processed in the same tool for screening and selecting eligible studies by two independent researchers, and this entire process will be described in a flowchart adapted from the PRISMA-ScR checklist. As appropriate, data extracted from eligible manuscripts will be presented in tables, figures, and flowcharts. The data will be discussed and correlated to identify potential strengths and limitations related to the research topic.

Descriptors: Quality of Life; Neurofibromatosis 1; Review.

RESUMO

Objetivo: Mapear conceitos, achados e limitações acerca da qualidade de vida de crianças, adolescentes e adultos jovens portadores de neurofibromatose tipo 1. **Método:** Trata-se de um protocolo de revisão de escopo baseado nas diretrizes do Joanna Briggs Institute (JBI). A busca de dados será realizada nas plataformas PubMed/MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Lilacs, CINAHL, Open Grey e Google Scholar. Os manuscritos encontrados serão organizados através da ferramenta Rayyan para identificação e exclusão de duplicatas. Na sequência, os artigos e demais materiais seguirão na mesma ferramenta para triagem e seleção de estudos elegíveis por dois pesquisadores independentes, sendo esse processo todo descrito em um fluxograma adaptado do Checklist PRISMA-ScR. Os dados extraídos dos manuscritos elegíveis serão apresentados em tabelas, quadros e fluxogramas, conforme pertinente. Os dados serão discutidos e inter-relacionados, com a finalidade de identificar potencialidades e limitações acerca do tema de pesquisa.

Descritores: Qualidade de Vida; Neurofibromatose 1; Revisão.

INTRODUCTION

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a multisystem phacomatosis with an autosomal dominant inheritance pattern. Multiple café-au-lait macules, freckles, multiple neurofibromas, learning disabilities, behavioral problems, and other complications of varying severity and complexity characterize it. The expression of the disease and its various complications varies even among individuals within the same family. Advances in molecular biological analysis and imaging techniques have not only helped to elucidate the etiological and clinical characteristics of NF1 but have also provided better prospects for therapeutic intervention for those affected by the disease⁽¹⁻²⁾.

According to the United Kingdom Neurofibromatosis Association Clinical Advisory Board, the incidence of NF1 is estimated to be from 1 in 2,500

to 1 in 3,000, with no evidence of the predominance of the disease in specific populations or sexes. However, studies indicate a symmetric distribution between cases resulting from genetic transmission (i.e., when one of the parents is an NF1 carrier) and cases resulting from new genetic mutations⁽¹⁻³⁾. As a result, each child of an NF1 carrier has a 50% chance of inheriting the disease-causing variant, with an almost 100% chance of manifestation. Consequently, a child who inherits an NF1-causing variant is expected to develop some phenotypic features of NF1, which may vary even within the same family⁽²⁾.

Regardless of how the disease is acquired, the diagnosis is predominantly clinical⁽¹⁻³⁾, based on criteria established by the National Institutes of Health in 1988 and still in use today⁽¹⁻³⁾. Suspicion of NF1 arises when the patient presents with any clinical manifestations outlined in Figure 1⁽¹⁻²⁾.

- ✓ 6 or more café-au-lait macules (>5 mm in children or >15 mm in adults)
- ✓ ≥ 2 cutaneous and/or subcutaneous neurofibromas OR 1 plexiform neurofibroma
- ✓ Axillary or inguinal freckling
- ✓ Optic glioma
- ✓ ≥ 2 Lisch nodules or ≥ choroidal abnormalities
- ✓ Presence of bone dysplasia
- ✓ First-degree relative diagnosed with NF1

Source: Adapted from Ferner et al., 2007 and Friedman, 2022.

Figure 1 – Clinical criteria for diagnosing NF1. Porto Alegre, RS, Brazil, 2023

The diagnosis of NF1 is made when a patient has two or more features described in the suggestive findings⁽¹⁻²⁾ (Figure 1). A negative molecular test for NF1 does not necessarily exclude the diagnosis of the disease, as some patients have the above clinical features without a detectable NF1 variant. In addition, many of the clinical features of NF1 increase in frequency with age. Adults diagnosed with NF1 may not have been diagnosed in early childhood because these features were absent⁽¹⁻⁴⁾. Currently, there is no cure for NF1, but patients must undergo multidisciplinary/professional follow-up at least once a year or more frequently in case of complications or new manifestations. Cutaneous neurofibromas can be surgically removed if they cause pain, interfere with daily life, or are aesthetically disfiguring.

This approach is considered the gold standard for neurofibroma management.

Monitoring the neuropsychomotor development of infants is essential, as is tracking their educational progress to quickly identify and address issues such as attention-deficit/hyperactivity disorder, which is common in NF1 patients. Mental health problems are also common in NF1 carriers, caused by both the clinical manifestations of the disease (e.g., multiple neurofibromas) and the complex and unpredictable prognosis of the disease. These issues represent a health risk because they directly affect their quality of life (QoL).

According to the World Health Organization, QoL is "an individual's perception of his or her position in life in the context of the culture and value systems in which he or she lives and concerning his or her goals, expectations, standards, and concerns"⁽⁵⁾. In the field of health and its subsets, the growing interest in the concept of QoL has influenced not only public health policies but also care practices and protocols. This is because the process of health and illness is complex, dynamic, and multifactorial⁽⁶⁾.

Numerous instruments have been developed to measure QoL in the population, of which the Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL™) is particularly prominent in pediatrics. Developed by Varni and colleagues in 1999⁽⁷⁾, the PedsQL™ aims to provide a comprehensive tool for assessing QoL in children and adolescents. The questionnaire, known as the PedsQL™ Generic Core Scores, is a broad instrument⁽⁷⁾. With the discovery of new diseases and advances in health care, it has had to be adapted to different pathologies, including NF1, to allow more refined analyses of QoL in pediatric patients.

Because of the disease's complexity and potential impact throughout a patient's life, anyone diagnosed with NF1 requires continuous multidisciplinary follow-up to identify, treat, and/or monitor complications as early as possible. This often results in the patient and their support network (parents, family members, caregivers, etc.) making frequent and recurrent visits to different healthcare services and levels. The context of being a carrier of a complex, incurable disease with self-limited treatment can affect a patient's life and lead to a reduction in their quality of life. Therefore, this study aims to review the concepts and findings related to QoL in children, adolescents, and young adults

with NF1 and to identify limitations associated with this topic in the current literature.

METHOD

This is a protocol for a scoping review (SR) of the literature. SRs are commonly used to outline the key concepts that support and/or guide a particular field of research and clarify working definitions and even conceptual boundaries of a particular topic⁽⁸⁾. SR studies are gaining traction in the global scientific literature, and the contribution of this type of review to mapping relevant and current research is undeniable. It can significantly benefit professionals in their clinical practice and researchers in generating new research on a topic⁽⁹⁾.

The current protocol is structured according to the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) guidelines⁽¹⁰⁾. PRISMA-P, originally a checklist to guide researchers in formulating a systematic review protocol, was adopted to develop this scoping review protocol to ensure a higher level of methodological rigor.

Protocol and registration

The SR will be conducted according to the Joanna Briggs Institute (JBI) guidelines⁽⁸⁾, and the results will be structured according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) checklist⁽¹¹⁾. This protocol has been registered on the Open Science Framework (OSF) platform under osf.io/vcqdx⁽¹²⁾.

Research question

The PCC mnemonic was used to formulate the research question, where P refers to population (children, adolescents, and young adults), C refers to concept (QoL), and C refers to context (being a carrier of NF1). Thus, the guiding research question is: How has the QoL of children, adolescents, and young adults with NF1 been addressed in Brazil and around the world?

Inclusion criteria

Population

Studies involving children, adolescents, and young adults aged 5 to 25 years with NF1 will be included.

Study concept

Studies must focus on the analysis of quality of

life, regardless of how it is approached, treated, or analyzed.

Context

This review will be set in the context of NF1 carriers.

Types of evidence sources

As proposed by the JBI, a SR has a broader scope of research with less restrictive criteria. Following the JBI protocol, data from multiple sources of evidence with diverse study designs will be used. The broad nature of SR questions helps gather evidence from diverse and heterogeneous sources⁽⁸⁾.

Search strategy

Based on the PCC mnemonic, search strategies will be constructed using the *Descritores em Ciência da Saúde* (DeCS)/Medical Subjects Headings (MeSH) Portuguese, English, and Spanish terms. An example of the systematization of the search strategy can be seen in Figure 2.

Eligibility criteria

The selected databases are PubMed/MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Lilacs, and CINAHL. Open Grey and Google Scholar databases will be used. Studies published in Portuguese, English, and Spanish will be considered eligible for gray literature searches. The timeframe for inclusion will be from January 2018 to June 2023, with the possibility of extending the timeframe based on the availability of studies at the time of the search, supported by a clear rationale in the final manuscript. Included sources will include fully published articles, preprints, online handbooks, theses, and dissertations. If necessary, attempts will be made to contact the primary author to request the full manuscript/document for those unavailable during the initial search.

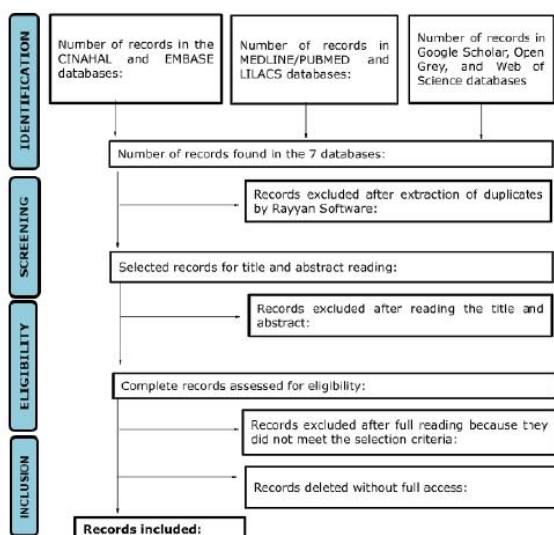
Study selection

After searching the databases, eligible studies will be selected systematically, in pairs, independently, and blinded, as recommended by JBI⁽⁸⁾, using the Rayyan tool. In case of disagreements, a third reviewer will make the final decision. The study inclusion process will be organized following the PRISMA checklist⁽¹³⁾ and presented in the "results" section of the final manuscript. The checklist has been adapted for

Objective	Mapping concepts, findings, and limitations regarding the quality of life of children, adolescents, and young adults with neurofibromatosis type 1.		
	P (Population)	C (Concept)	C (Context)
Extraction	Children, teenagers, and young adults	QoL	Be a NF1 holder
Combination	"Child", "Child Health", "Adolescent", "Adolescent Health", "Young Adult"	"Indicators of Quality of Life", "Quality of Life"	"Neurofibromatosis 1", "Neurofibromatosis Type 1", "Neurofibromatosis Type I", "Genes, Neurofibromatosis 1"
Construction	Child OR Child Health OR Adolescent OR Adolescent Health OR Young Adult	Indicators of Quality of Life OR Quality of Life	Neurofibromatosis 1 OR Neurofibromatosis Type 1 OR Neurofibromatosis Type I
Application	Child OR Child Health OR Adolescent OR Adolescent Health OR Young Adult AND Indicators of Quality of Life OR Quality of Life AND Neurofibromatosis 1 OR Neurofibromatosis Type 1 OR Neurofibromatosis Type I		

Figure 2 – Systematization of the search strategy. Porto Alegre, RS, Brazil, 2023

this review and is provided in Figure 3.



Source: Adapted from Page et al., 2021.

Figure 3 – Flowchart for the selection of eligible studies. Porto Alegre, RS, Brazil, 2023

First, the retrieved studies are analyzed using the Rayyan tool to identify duplicates, which are recorded and removed. After eliminating duplicate manuscripts, the systematic process of selecting eligible studies using the Rayyan tool will continue.

The first step in selecting eligible studies will be to read the title and abstract of all materials found to identify those that meet the inclusion

and exclusion criteria. This step will be performed by a researcher trained according to the standards of this protocol. The selection will be carried out using the Rayyan tool, and in case of uncertainty, the material will automatically proceed to the second selection stage.

The second stage of selecting eligible studies, also within the Rayyan tool, will involve reading the full manuscripts of the materials screened in the previous stage. This blind selection phase will be performed by two different researchers, with a third reviewer to decide on the inclusion or exclusion of studies in case of disagreement. Manuscripts that meet the objectives and inclusion criteria will be included, and data will be extracted. At this stage, manuscripts unavailable for full reading will be excluded.

Data extraction

The synthesis of data from the selected manuscripts is presented to provide readers with a robust, up-to-date, and systematic overview of QoL in children, adolescents, and young adults with NF1. To achieve this, a synoptic table has been developed containing the authors' names, year of publication, aims or proposal of the manuscript, methodology, main results, and conclusions. The discussion of the results will be interrelated in a narrative manner, aiming to clarify the theoretical and methodological approaches of the research topic. Figure 4 illustrates the model of the synoptic table that will be used to synthesize the results.

Author	Journal	Year of publication	Aims	Methodology	Findings	Conclusions or concluding remarks

Source: Adapted from Peters et al., 2020.

Figure 4 – Data extraction summary table template. Porto Alegre, RS, Brazil, 2023

Data presentation

The data from the articles and other documents found will be extracted, synthesized, and organized into tables, figures, and flowcharts according to the relevance and nature of the findings. In addition, the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) method will be applied to the included manuscripts to assess the quality of evidence, which will be classified into four levels:

high, moderate, low, or very low⁽¹⁴⁾. A discussion will then be presented that relates the findings to this SR's objective and guiding question. This will identify the potential strengths and limitations of the topic.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors have declared that there is no conflict of interests.

REFERENCES

1. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2007;44:81-88. <https://doi.org/10.1136/jmg.2006.045906>
2. Friedman, JM. Neurofibromatosis 1. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993 [cited 2023 Mar 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109>
3. Darrigo Junior LG, Bonalumi Filho A, D'Alessandro DSM, Geller M. Neurofibromatose tipo 1 na infância: revisão dos aspectos clínicos. *Rev Paul Pediatr.* 2008;26(2):176-82. <https://doi.org/10.1590/S0103-05822008000200014>
4. Accetturo M, Bartolomeo N, Stella A. In-silico Analysis of NF1 Missense Variants in ClinVar: Translating Variant Predictions into Variant Interpretation and Classification. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):721. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21030721>
5. World Health Organization. Programme on mental health: WHOQOL user manual (No. WHO/HIS/HSI Rev. 2012.03). Geneva: WHO; 1998 [cited 2023 fev 10]. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/who-77932>
6. Ruidiaz-Gómez KS, Cacante-Caballero JV. Desenvolvimento histórico do conceito de Qualidade de Vida: uma revisão da literatura. *Rev Cienc Cuidad.* 2021;18(3):96-109. <https://doi.org/10.2463/17949831.2539>
7. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care.* 1999;37(2):126-39. <https://doi.org/10.1097/00005650-199902000-00003>
8. Peters MDJ, Godfrey C, McInerney P, Munn Z, Tricco AC, Khalil, H. Chapter 11: Scoping Reviews (2020 version). In: Aromataris E, Munn Z, editors. *JBIM Manual for Evidence Synthesis.* Adelaide: JBI; 2020. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-12>
9. Andrade CG de, Costa ICP, Freire MEM, Dias TKC, França JRF de S, Costa SFG da. Scientific production about palliative care and communication in online journals: a scoping review. *Rev Bras Enferm.* 2021;74(2):e20190378. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0378>
10. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 2015;349:g7647. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7647>

11. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-473. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
12. Souza LP, Diniz BL, Zen PRG. Quality of life of patients with neurofibromatosis type 1: scope review protocol [Internet]. [place unknown]: OSF; 2023 [cited 2023 jun 26]. Available from: <https://osf.io/vcqdx/>
13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guide- line for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372(71). <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
14. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [cited 2023 jun 24]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf

AUTHORSHIP CONTRIBUTIONS
Project design: Souza LP de, Diniz BL, Zen PRG
Data collection: Souza LP de, Diniz BL, Zen PRG
Data analysis and interpretation: Souza LP de, Diniz BL, Zen PRG
Writing and/or critical review of the intellectual content: Souza LP de, Diniz BL, Zen PRG
Final approval of the version to be published: Souza LP de, Diniz BL, Zen PRG
Responsibility for the text in ensuring the accuracy and completeness of any part of the paper: Souza LP de, Diniz BL, Zen PRG



Copyright © 2024 Online Brazilian Journal of Nursing

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License CC-BY, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ANEXO D – Carta de aceite do artigo intitulado: “Qualidade de vida de crianças adolescentes e adultos jovens com neurofibromatose tipo 1: revisão de escopo”



Revista Ciência & Saúde Coletiva

Rio de Janeiro, 25 de abril de 2024.

Prezados Autores: Lucas Paulo de Souza; Bruna Lixinski Diniz; João Gabriel Toledo Medeiros; Giovani Basso da Silva; Paulo Ricardo Gazzola Zen

Informamos que o artigo “QUALIDADE DE VIDA DE CRIANÇAS ADOLESCENTES E ADULTOS JOVENS COM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1: REVISÃO DE ESCOPO” foi aprovado na Revista Ciência & Saúde Coletiva. Está sendo divulgado em nossa página na internet, enquanto aguarda publicação e indexação.

Qualquer informação sobre o manuscrito deverá ser solicitada pelo e-mail cienciaesaudecoletiva8@gmail.com

Agradecemos a sua colaboração.

Atenciosamente.

A handwritten signature in black ink, appearing to be "M. Cecília de Souza Minayo", written over a horizontal line.

Maria Cecília de Souza Minayo
(EDITORA CHEFE)
Revista Ciência & Saúde Coletiva

ANEXO E – Parte textual ahead of print do artigo 2: “Qualidade de vida de crianças adolescentes e adultos jovens com neurofibromatose tipo 1: revisão de escopo” aceito para publicação na revista Ciência e Saúde Coletiva

Título em português: QUALIDADE DE VIDA DE CRIANÇAS ADOLESCENTES E ADULTOS JOVENS COM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1: REVISÃO DE ESCOPO

Título em inglês: QUALITY OF LIFE OF ADOLESCENT CHILDREN AND YOUNG ADULTS WITH NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1: SCOPE REVIEW

Lucas Paulo de Souza^{1,2}

lucaspdesouza1995@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-0935-1117>

Bruna Lixinski Diniz³

bruldiniz@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-1448-0298>

João Gabriel Toledo Medeiros¹

joaogt@ufcspa.edu.br

<https://orcid.org/0000-0002-2789-9189>

Giovani Basso da Silva²

gbasso70@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3108-445X>

Paulo Ricardo Gazzola Zen^{1,2,3}

paulozen@ufcspa.edu.br

<https://orcid.org/0000-0002-7628-4877>

¹ Programa de Pós-graduação em Pediatria: Atenção à Saúde da Criança e do Adolescente. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Porto Alegre, RS, Brasil

² Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil

³ Programa de Pós-graduação em Patologia. UFCSPA. Porto Alegre, RS, Brasil

Agradecimento: A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES – pela bolsa de mestrado (processo nº 88887.941351/2024-00).

Resumo

Introdução: A Neurofibromatose Tipo 1 é uma facomatose que apresenta um padrão de herança autossômica dominante. A expressão da doença, bem como as suas complicações, é variável. **Objetivo:** Mapear os conceitos e achados acerca da qualidade de vida de crianças, adolescentes e jovens adultos com Neurofibromatose Tipo 1 e identificar as limitações acerca do tema na literatura atual. **Método:** Trata-se de uma de revisão da literatura do tipo *Scooping Review* estruturada de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols*. As bases de dados consultadas foram *PubMed/MEDLINE*, *EMBASE*, *Web of Science*, *Lilacs*, *CINAHL*, *Open Grey* e *Google Scholar*. Os estudos foram selecionados e analisados quanto a sua qualidade, utilizando o questionário “*Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*”. **Resultados:** 39 registros foram selecionados para avaliação de elegibilidade por dois pesquisadores distintos; destes, oito foram incluídos na revisão por estarem de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos. **Conclusão:** A Neurofibromatose Tipo 1 é uma doença complexa com ampla comorbidade, o que compromete diretamente a qualidade de vida de seus indivíduos. Estudos de intervenção para uma melhor abordagem dessa dimensão se fazem necessários, a fim de melhorar a qualidade de vida.

Palavras-chave: Qualidade de Vida; Neurofibromatose 1; Pediatria; Genética Médica; Revisão

Abstract

Introduction: Neurofibromatosis Type 1 is a phakomatosis that presents an autosomal dominant inheritance pattern. The expression of the disease, as well as its complications, is variable. **Objective:** To map the concepts and findings about the quality of life of children, adolescents and young adults with Type 1 Neurofibromatosis and identify the limitations on the topic in current literature. **Method:** This is a *Scooping Review* literature review structured in accordance with the *Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols*. The databases consulted were *PubMed/MEDLINE*, *EMBASE*, *Web of Science*,

Lilacs, CINAHL, Open Gray and Google Scholar. The studies were selected and analyzed for their quality, using the “Checklist for Analytical Cross-Sectional Studies” questionnaire.

Results: 39 records were selected for eligibility assessment by two different researchers; Of these, eight were included in the review because they met the established inclusion criteria.

Conclusion: Neurofibromatosis Type 1 is a complex disease with extensive comorbidity, which directly compromises the quality of life of individuals. Intervention studies to better approach this dimension are necessary in order to improve quality of life.

Keywords: Quality of Life; Neurofibromatosis 1; Pediatrics; Genetics, Medical; Review

INTRODUÇÃO

A Neurofibromatose Tipo 1 (NF1) é uma facomatose sistêmica que apresenta um padrão de herança autossômica dominante. A doença é caracterizada por múltiplas manchas café-com-leite (MCCL), máculas lentiginosas nas dobras cutâneas – popularmente chamado de sardas –, neurofibromas, dificuldade de aprendizagem, entre outras complicações com gravidade e complexidade variadas¹. A expressão da doença, bem como as suas diversas complicações, é variável, inclusive em indivíduos dentro de uma mesma família^{1,2}.

Dados apresentados pelo *United Kingdom Neurofibromatosis Association Clinical Advisory Board* estimam que a incidência da NF1 esteja entre 1:2.500 a 1:3.000, sem diferença estatística em relação ao predomínio da doença sobre determinadas populações e sexo. Em relação à herança genética da doença, cada filho de um indivíduo com NF1 tem 50% de chance de herdar a variante causadora da doença, sendo sua manifestação próxima de 100%. Sendo assim, uma criança que herda uma variante causadora de NF1 irá desenvolver algumas características fenotípicas dela, que podem variar dentro de uma mesma família².

Indiferentemente da forma através da qual a enfermidade é adquirida, por mutação nova ou herdada, seu diagnóstico é predominantemente clínico, tendo como bases critérios diagnósticos bem estabelecidos, através de um consenso internacional de 2021¹. Com isso, uma

anamnese e exame físico adequados tendem a ser suficientes para o diagnóstico da NF1. Contudo, exames complementares se fazem necessários não só para avaliar o grau de comprometimento do indivíduo, mas também para o diagnóstico precoce e o acompanhamento das complicações inerentes a doença^{1,2}.

Ademais, os critérios de diagnóstico clínico têm baixa sensibilidade em crianças, uma vez que os sinais da NF1 aparecem progressivamente ao longo do tempo. Sendo assim, para aumentar a taxa de diagnóstico na faixa etária abaixo de sete anos e nos indivíduos que apresentam apenas MCCL e sardas nas dobras cutâneas, com ou sem histórico familiar de NF1 e nenhum outro critério clínico, o diagnóstico através de exame molecular pode ser considerado tanto para auxiliar na identificação de uma doença diferencial quanto para confirmar a NF1¹.

De acordo com o último consenso, suspeita-se de NF1 quando o indivíduo apresenta as manifestações clínicas¹ dispostas nos tópicos a seguir:

- Os critérios diagnósticos (A) compreendem um indivíduo que não tem um dos pais diagnosticados com NF1 se dois ou mais dos seguintes achados estiverem presentes:
 - ✓ 6 ou mais MCCL com mais de 5mm de diâmetro em indivíduos pré-púbere ou >15mm em indivíduos pós-púberes;
 - ✓ máculas lentiginosas na região axilar ou inguinal;
 - ✓ ≥ 2 neurofibromas de qualquer tipo, OU 1 neurofibroma plexiforme (NFp);
 - ✓ Glioma de via óptica;
 - ✓ ≥ 2 nódulos de *Lisch* ou \geq anormalidades coroidais;
 - ✓ Lesão óssea distinta, como displasia esfenoidal, arqueamento ântero-lateral da tíbia ou pseudoartrose de um osso longo;
 - ✓ Variante patogênica heterozigótica da NF1 com uma fração alélica variante de 50% em tecido aparentemente normal, como glóbulos brancos.
- Um filho de um dos pais que atende aos critérios diagnósticos especificados em A

merece um diagnóstico de NF1 se um ou mais dos critérios em A estiverem presentes.

Hodiernamente, sabe-se que um teste molecular negativo para NF1 não exclui o diagnóstico da doença, tendo em vista que alguns indivíduos apresentam suas manifestações características, mas não uma variante patogênica da NF1 detectável. Outro ponto é que muitas das características clínicas da doença aumentam com a idade do indivíduo, fazendo com que alguns sejam diagnosticados quando adultos¹⁻³.

O acompanhamento multiprofissional é necessário aos que convivem com NF1, tendo em vista que a enfermidade não tem uma cura. As consultas periódicas, com uma frequência a ser definida conforme a gravidade dos achados em cada caso, são necessárias para a identificação e a intervenção precoce de complicações que possam surgir no percurso da doença.

Ainda que perspectivas de tratamento estejam acompanhando os avanços da ciência, o considerado padrão ouro para a retirada de neurofibromas ainda é através de procedimento cirúrgico, sendo este recomendado quando os neurofibromas causam dor, afetam a vida diária do indivíduo e/ou trazem prejuízos estéticos para ele. Contudo, indivíduos com NFp contam com um novo medicamento cujo princípio ativo é o *Selumetinib*. Trata-se de um medicamento que atua como inibidor da metiletilcetona (MEK), bloqueando certas proteínas envolvidas no crescimento de células tumorais. Foi feito um ensaio clínico de fase 2 com crianças que apresentavam NFp inoperável, as quais receberam o medicamento; após 1 ano, constatou-se melhora significativa no tamanho do tumor, bem como uma redução da dor local e de outras queixas e sintomas associados⁴. O medicamento em questão é aprovado pela Agência Nacional de Saúde (ANVISA), porém ainda não está incorporado ao *rol* do Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro.

Outro ponto fundamental no acompanhamento de quem vive com NF1 é a vigilância do seu desenvolvimento neuropsicomotor, bem como educacional, para que possíveis desvios

também sejam precocemente identificados e intervindos. Problemas psicológicos (tais como depressão e ansiedade) também são frequentemente encontrados nas pessoas com NF1, os quais são causados tanto pelas manifestações clínicas da NF1 (p.ex., múltiplos neurofibromas) quanto pelo prognóstico complexo e imprevisível da enfermidade. Com isso, tais achados representam um risco para a saúde, visto que afetam diretamente a sua qualidade de vida (QV).

O conceito de QV é antigo, apresentado pela Organização Mundial de Saúde em meados de 1998 e designando a “percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e do sistema de valores nos quais ele vive, considerando seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”⁵. No atendimento multiprofissional em saúde e suas variantes, o interesse no conceito de QV vem aumentando desde então, dada a influência não só das políticas de atenção em saúde, mas também das práticas e dos protocolos assistenciais, visto que o processo saúde e doença, assim como o manejo da QV, são complexos, dinâmicos e multifatoriais⁶.

Uma revisão sistemática⁷ sobre QV em pessoas com NF1 e Neurofibromatose Tipo 2 (NF2) evidenciou uma menor QV nas pessoas com algum tipo de neurofibromatose do que nos indivíduos controle, dado reforçado pela metanálise realizada, sendo que os adultos com neurofibromatose (NF) apresentavam uma menor QV quando comparado aos infantes. Conclui-se, a partir disso, que a NF impacta o bem-estar da pessoa, visto que pode afetar o funcionamento físico, emocional e cognitivo do quem convive com a doença. Os autores chamam a atenção pelo baixo número de pesquisas com crianças que vivem com NF⁷. Isso evidencia a necessidade de estimular mais e novas pesquisas na temática. Além disso, a incorporação de tratamentos já validados, como nos casos de NFp, tanto no sistema privado quanto no SUS, poderia auxiliar quem vive com a doença a ter uma maior QV⁴.

Tendo em vista a complexidade da doença e suas repercussões, todo indivíduo que convive com NF1 deverá seguir com um acompanhamento multiprofissional contínuo, com a finalidade de identificar e intervir precocemente as possíveis complicações advindas da doença.

Com isso, tanto quem vive com NF1 quanto sua rede de apoio acessarão os mais diversos serviços de saúde, muitas vezes de maneira frequente e recorrente. Todo esse contexto de saúde-doença, assim como o sintoma de viver com uma enfermidade complexa, incurável e com tratamento autolimitado, traz certas inferências na vida, causando redução da sua QV⁶⁻⁸. Sendo assim, o objetivo desta revisão de escopo (scope review: SR) é mapear os conceitos e achados acerca da QV de crianças, adolescentes e adultos jovens com NF1 e identificar as limitações acerca do tema na literatura atual.

MÉTODOS

Trata-se de uma de revisão da literatura do tipo SR. As SR são usadas para delinear os principais conceitos que sustentam e norteiam um determinado campo de pesquisa, assim como esclarecer as definições de trabalho e limites conceituais de um determinado tópico⁹. Os estudos de SR vem ganhando espaço na literatura, tendo alto potencial para contribuir para fortalecer tanto os profissionais em suas práticas clínicas quanto os pesquisadores na produção de novas pesquisas¹⁰.

A presente SR está estruturada de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P)*¹¹. O PRISMA-P é um *checklist* para guiar a formulação de um protocolo de revisão sistemática, em que seus conceitos gerais podem ser adotados para a elaboração de uma revisão de escopo, a fim de garantir um maior rigor metodológico.

Protocolo e registro

A SR foi conduzida de acordo com as orientações do *Joanna Briggs Institute (JBI)*⁹; posteriormente, os resultados foram estruturados de acordo com o *check-list Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR)*¹². O protocolo desta SR foi registrado na plataforma *Open Science Framework* sob registro osf.io/vcqdx¹³ e publicado na revista *Online Brazilian Journal of Nursing*⁸.

Pergunta de Pesquisa

Na formulação da questão de pesquisa, utilizou-se o mnemônico PCC, onde P se refere à População (crianças, adolescentes e adultos jovens), C se refere ao Conceito (QV) e C se refere ao Contexto (Ter NF1). A questão norteadora da pesquisa foi: Como a QV de crianças, adolescentes e adultos jovens com NF1 vem sendo trabalhadas no Brasil e no mundo?

CrITÉRIOS de Inclusão

População

Serão incluídos estudos realizados com crianças, adolescentes e jovens adultos, com faixa etária dos cinco aos 25 anos de idade e com NF1.

Conceito

Os estudos que abordem como tema central a análise da QV, independentemente de como esta é abordada, tratada e analisada.

Contexto

Esta revisão está contextualizada com indivíduos que têm NF1.

Tipos de fonte de evidência

De acordo com a metodologia JBI, uma SR possui um escopo de pesquisa amplo e com critérios menos restritivos. Seguindo o protocolo, foram utilizados dados de diversas fontes de evidência, com os mais variados desenhos de estudo⁹.

Estratégia de busca

A partir do mnemônico PCC, as estratégias de busca foram construídas através dos *Decs/Mesh Terms* nos idiomas português, inglês e espanhol. A estratégia de busca está sistematizada no quadro 1.

Quadro 1 – Sistematização da estratégia de busca

Elemento ilustrativo não liberado para divulgação, aguardando publicação final.

Crêterios de elegibilidade

As bases de onde os dados foram coletados foram *PubMed/MEDLINE*, *EMBASE*, *Web of Science*, *Lilacs* e *CINAHL*. Na busca da literatura cinzenta, utilizou-se as bases de dados *Open Grey* e *Google Scholar*. Foram considerados elegíveis os estudos nos idiomas português, inglês e espanhol publicados no período de janeiro de 2018 a junho de 2023, m s em que os estudos foram coletados. Cabe apontar que, na base de dados *PubMed*, a busca pelos metadados levou em considera o a data de inser o nela. Com isso, um artigo publicado em 2017 e inserido nas bases de dados em 2018 foi encontrado no momento da busca e por isso entrou na pesquisa. Estão incluídos nesta SR artigos completos publicados, *preprint*, manuais on-line, disserta es e teses.

Sele o dos estudos

Após a busca nas bases de dados, todas as etapas de sele o dos estudos elegíveis ocorreram de forma sistemática, aos pares, de forma independente e cegada, conforme recomenda o do JBI⁹, através da ferramenta *Rayyan*. As divergências encontradas foram solucionadas por um terceiro revisor. O processo de inclusão dos estudos foi sistematizado e ocorreu de acordo com o *Checklist PRISMA*¹⁴, sendo apresentado na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma de sele o de estudos elegíveis

Elemento ilustrativo não liberado para divulga o, aguardando publica o final.

Na primeira etapa, os estudos encontrados passaram por uma análise para identifica o de duplicatas, as quais foram registradas e excluídas. A segunda etapa de sele o de estudos elegíveis seguiu com a leitura do título e resumo de todos os materiais encontrados, a fim de identificar aqueles que estão de acordo com os cr terios de inclusão e exclusão. Foi realizada por um pesquisador treinado com as normas deste protocolo. A sele o foi conduzida pela ferramenta *Rayyan* e, em caso de d vidas, o manuscrito foi automaticamente incluído para a terceira etapa de sele o.

A terceira etapa de seleção de estudos elegíveis consistiu na leitura na íntegra de todos os manuscritos triados na fase anterior. Foi conduzida de forma cega por dois pesquisadores distintos, sendo que um terceiro revisor teve a tarefa de decidir manter ou excluir os estudos que geraram divergências. Os manuscritos que atenderam ao objetivo e aos critérios de inclusão tiveram seus dados extraídos.

A síntese dos dados referente aos manuscritos selecionados está apresentada de forma a proporcionar ao leitor uma visão robusta, atualizada e sistematizada sobre a QV de crianças, adolescentes e jovens adultos com NF1. Para tanto, foi elaborado um quadro sinóptico (Quadro 2). A discussão dos resultados encontrados está interrelacionada de forma narrativa, com o intuito de elucidar os enfoques teóricos e metodológicos do tema de pesquisa.

Os estudos foram selecionados e analisados quanto a sua qualidade utilizando o questionário *Checklist for Analytical Cross Sectional Studies* elaborado pela JBI¹⁵. Em cada estudo, foram avaliados os sujeitos e ambientes, bem como se a exposição foi medida de forma válida e confiável, se os critérios e medições da condição foram corretos, se identificaram-se fatores de confusão, se informaram estratégias para lidar com esses fatores, se os resultados foram medidos de forma válida e confiável e se foi usada análise estatística apropriada. Estudos que apresentassem acima de 90% de presença desses itens foram considerados de alta qualidade¹⁶. Para gerar o gráfico da avaliação da qualidade e risco de viés, utilizou-se a ferramenta *Robvis Online*¹⁷, adaptando a avaliação da qualidade de acordo com as recomendações da JBI^{15,16}.

RESULTADOS

Ao todo, 39 registros foram selecionados para avaliação de elegibilidade por dois pesquisadores distintos, atingindo uma taxa de concordância de decisão de 89,7% (n=35 registros) e tendo 10,3% (n=4 registros) conflito de decisão. Os manuscritos em conflito foram

encaminhados para decisão por um terceiro avaliador, que optou pela exclusão de 75% (n= 3 registros) destes. Ao final, 20,5% (n= 8 registros) foram incluídos por estarem de acordo com as normas desta RS. Os artigos incluídos podem ser consultados no Quadro 2.

Quadro 2 – Síntese dos manuscritos incluídos para análise.

Elemento ilustrativo não liberado para divulgação, aguardando publicação final.

O Quadro 3 apresenta um gráfico de sinaleira com a síntese da avaliação da qualidade da evidência de cada um dos estudos selecionados. Apenas um estudo²⁴ (12,5%) não apresentou informações suficientes para que todas as perguntas do *checklist* da JBI fossem respondidas, não atingindo, portanto, qualidade elevada de evidência.

Quadro 3. Síntese da avaliação da qualidade da evidência dos estudos selecionados.

Elemento ilustrativo não liberado para divulgação, aguardando publicação final.

A Figura 2 representa uma síntese geral da avaliação da qualidade de evidência de todos os artigos selecionados.

Figura 2 – Gráfico de barras ponderadas com a síntese da avaliação geral da qualidade da evidência dos manuscritos selecionados no estudo.

Elemento ilustrativo não liberado para divulgação, aguardando publicação final.

DISCUSSÃO

Um olhar sobre a QV de crianças, adolescentes e adultos jovens saudáveis versus aos seus pares com NFI

O *Pediatric Quality of Life InventoryTM* (PedsQLTM) *Generic Scores* é um questionário para avaliação geral da QV de crianças, adolescentes e adultos jovens^{26,27}. Ele possui três versões, sendo elas: cinco aos sete anos, oito aos 13 anos, 14 aos 17 anos e 18 aos 25 anos, com modelo para a autoavaliação do indivíduo e o relato dos pais. Possui asserções que são dispostas em quatro subescalas (saúde física, estado emocional, vida social e atividades escolares) em escala do tipo *Likert* (0 = nunca, 1 = quase nunca, 2 = algumas vezes, 3 = muitas

vezes, 4 = quase sempre). Para a análise, os valores são transformados em escores (0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0), os quais geram médias. De acordo com os autores, quanto maior a média (mais prox. 100), maior é a QV. Os valores são apresentados por sua média e desvio padrão^{26,27}.

Cipolletta e cols., na Itália¹⁸, aplicaram o PedsQL™ *Generic Scores* em 120 crianças, adolescentes e jovens adultos, sendo 60 destes com NF1 e 60 saudáveis. No estudo de Cipolletta e cols.¹⁸, constatou-se que, em todos os domínios do PedsQL™ *Generic Scores*, os indivíduos que vivem com NF1 alcançaram pontuações mais baixas quando comparados à população do estudo sem NF1. Em termos de pontuações, os participantes com NF1 e saudáveis pontuaram, respectivamente: domínio saúde física (76.12±15.11, 86.20±10.78), domínio saúde emocional (72.00±18.55, 79.90±14.83), domínio vida social (78.58±20.26, 92.67±10.43), subescala atividades escolares (69.38±17.01, 79.33±17.09).

Especificidades da QV na NF1

A NF1, por se tratar de uma doença com múltiplas implicações, acaba interferindo na QV de seus indivíduos afetados. Questionários genéricos como o PedsQL™ *Generic Scores*^{26,27} acabam não sendo suficientes para a magnitude do problema, fazendo com que pesquisadores desenvolvessem versões específicas para NF1.

O PedsQL™ *Neurofibromatosis Module* (PedsQL™ NF) foi desenvolvido com o objetivo de entregar um questionário específico tanto para a análise da QV de crianças, adolescentes e jovens adultos NF1 quanto para a análise da percepção dos pais sobre a QV do filho com NF1^{20,21}. O PedsQL™ NF já foi traduzido transculturalmente para alguns países, dentre eles o Brasil²⁵.

Outros questionários que também podem ser utilizados para mensurar a QV de quem vive com NF1 são os instrumentos *Burden of Neurofibromatosis* (BoN)²⁸ e o *Impact of NF1 on Quality of Life* (INF1-QOL)²⁹. Ambos foram desenvolvidos para pessoas adultas que vivem

com NF1, com o objetivo de mensurar o impacto da doença²⁸ para quem convive com ela e como medida de QV para ensaios clínicos e intervenções terapêuticas²⁹.

O papel da família na QV de seus filhos com NF1

Evidencia-se a importância de estudos que investiguem a percepção dos pais frente à QV de seus filhos com NF1²⁰. Análises comparativas do autorrelato do indivíduo com NF1 e da percepção de seu responsável podem ser úteis ao se traçar estratégias de enfrentamento da doença, com intervenções específicas para o aumento da sua QV. Envolver os pais em intervenções pode ser benéfico não só sobre a QV de seus filhos, mas também sobre sua própria QV^{20, 21, 23}.

Comunicação e Letramento em Saúde como preditores para a redução da QV na NF1

Letramento em saúde (LS) é a capacidade do indivíduo de obter, processar e compreender as informações e os serviços básicos de saúde. Isso se faz importante para a tomada de decisão tanto sobre sua saúde quanto sobre os cuidados médicos que necessita ou irá necessitar. Para tanto, o LS compreende os determinantes individuais e sistêmicos que envolvem a habilidade de comunicação entre o paciente e os profissionais de saúde, assim como aspectos culturais de cada indivíduo, as complexidades do sistema de saúde no qual este está inserido, entre outros³⁰.

Uma pesquisa com 305 crianças, adolescentes e jovens adultos com NF1 utilizando o PedsQL™ *Generic Scores* e o PedsQL™ NF evidenciou menores escores de QV em crianças dos cinco aos sete anos no domínio “dificuldades de fala”; para as faixas etárias dos oito aos 12 anos e 18 aos 25 anos, ambas no “domínio comunicação em saúde”²². Nesse sentido, problemas de aprendizagem também foram elencados como fatores relacionados na redução da QV em escolares com NF1²⁴. Há, na literatura, materiais desenvolvidos pensados para a educação em

saúde de indivíduos que vivem com NF1^{31,32}, e investir em sua disseminação pode ser um fator auxiliar para o LS desta população com conseqüente aumento da sua QV.

Considerações sobre a QV de indivíduos que vivem com NF1

A QV de crianças, adolescentes e adultos jovens com NF1 é reduzida¹⁸⁻²⁴, e entender a complexidade da doença sobre o indivíduo afetado é necessário. Uma pesquisa¹⁷ aponta que a presença das malformações ligadas à doença e os problemas cognitivos associados não poderiam causar, por si só, uma redução na QV. A pesquisa evidenciou que a presença de ansiedade e sintomas depressivos em relação à doença apresentaram uma maior relação com a redução da QV. Os sintomas de distorção de autoimagem também foram mais prevalentes nos indivíduos com NF1¹⁸ quando comparado ao grupo controle, indicando uma preocupação excessiva de jovens com NF1 sobre distorções da sua autoimagem. Quando convidados a fazer um desenho de si mesmo, aqueles que tinham NF1 davam maior ênfase aos sinais da doença do que em outras características corporais próprias.

Manifestações como neurofibromas, glioma de via óptica e lesões ósseas, como displasia esfenoidal, arqueamento ântero-lateral da tíbia ou pseudoartrose de um osso longo, também podem impactar a QV dos indivíduos com NF1. Por exemplo, o neurofibroma, quando localizado no sistema nervoso central, pode ocasionar manifestações mais graves^{4,18}.

Estudos sugerem uma intervenção nos mais diferentes aspectos da vida desses indivíduos, tais como escola/faculdade/trabalho, e os comportamentos adaptativos e a vida social. Há uma importância geral de novos estudos que explorem a complexa interação de fatores interpessoais que podem impactar a QV^{18,19}, para que se possa não só entender o impacto da doença na QV das pessoas, mas também estudar e validar intervenções que melhorem a QV de quem vive com NF1³³.

Neste sentido, um estudo americano buscou avaliar a preparação para a transição para a vida adulta e o impacto da NF1 na vida do adulto jovem. A maioria dos participantes relataram

que a doença teve um impacto significativo em todos os fatores de sua vida, incluindo educação, carreira profissional, relacionamentos e planejamento familiar. O estudo demonstrou entre os indivíduos com NF1 uma diminuição da prontidão para a transição para a vida adulta, exercendo um impacto negativo na QV do adulto jovem³³. Ainda, o desenvolvimento de neurofibromas cutâneos entre a adolescência e a idade adulta muitas vezes gera desfiguração e desconforto progressivo, o que é um fator para a redução da QV, principalmente quando os neurofibromas cutâneos estão localizados na face³⁴.

Outro ponto encontrado como preditor para a redução da QV em indivíduos que vivem com NF1 é a dor. Estes apresentaram pontuações menores na subescala dor do PedsQLTM NF, indicando um ponto causador de redução de QV^{19, 20, 23}. Estudos utilizando o PedsQLTM NF podem auxiliar em melhor entendimento da natureza multidimensional de sintomas específicos da NF1, tais como a dor e seus problemas de funcionamento cognitivo que afetam a QV^{19-21, 24}.

Um ensaio clínico de fase 2⁴ que testou o *Selumetinib* em crianças com NFp constatou não só uma melhora do aspecto e tamanho do tumor, mas também uma melhora na QV dos participantes. Com isso, investir em tratamentos para a doença melhoram não só os sinais e sintomas dela, mas também trazem maior QV aos indivíduos, visto que adquirem maior autonomia ao se deparar com melhora dos sintomas da doença e dos aspectos da aparência física que muitas vezes são os que mais impactam a QV^{4,18,34}.

Lai *et al*¹⁹ evidenciam, em seu estudo, além da dor, o prurido como fator importante na relação social com seus pares. Além disso, chama atenção que indivíduos diagnosticados antes dos cinco anos de idade relatavam menos sintomas (como dor e prurido) e tinham pontuações maiores em todas as subescalas da avaliação da QV, exceto no relacionamento social. Nesse mesmo estudo, indivíduos com NFp apresentaram menores escores para QV¹⁹.

O bem-estar de indivíduos com NF1 deve ser alvo de pesquisas de intervenção direcionadas para melhorar a saúde e no aumento da QV. Pesquisadores^{7, 19, 21-24} afirmam que a

utilização de escalas voltadas para pessoas com NF1 podem ser imperativas na identificação de indivíduos com necessidades maiores de intervenções específicas para a melhora da sua QV, ao individualizar o “cuidado centrado na pessoa”. Também cabe ressaltar que são necessárias estratégias para a prevenção das possíveis complicações relacionadas a NF1, e que o investimento de recursos e tempo são essenciais para auxiliar os indivíduos que vivem com NF1 a alcançar uma maior QV⁷.

Como limitação do estudo, elenca-se que o acesso a artigos de outros idiomas poderia trazer maior representatividade sobre o olhar de diferentes culturas de pessoas que vivem com NF1. Outra limitação foi o baixo número de estudos da temática nos últimos cinco anos.

CONCLUSÃO

Com essa SR, conclui-se que a NF1 afeta a QV dos indivíduos acometidos, provavelmente por ser uma doença complexa e com manifestações variáveis. São necessários mais estudos envolvendo a nossa realidade e a de outros países para um melhor entendimento de sua dimensão, assim como para o desenvolvimento de pesquisas de intervenção voltadas para a melhora da QV desses indivíduos.

Outrossim, estudos sobre o LS dessa população também são necessários, com o intuito de identificar suas lacunas de conhecimento e melhorar sua comunicação em saúde, haja vista que são um público que frequentemente acessa os mais variados serviços e níveis de saúde. Emponderá-los sobre sua doença pode trazer maior autonomia de decisão para o seu tratamento, além de maior conhecimento sobre sua doença, ações que podem ajudar na manutenção da QV, permitindo que se expressem e melhor compreendam a dimensão de ser uma pessoa que vive com NF1.

REFERÊNCIAS

1 Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, *et al*. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international

- consensus recommendation. *Genetics in Medicine*. 2021. Aug;23:1506–13. <http://dx.doi.org/10.1038/s41436-021-01170-5>
- 2 Friedman, JM. Neurofibromatosis 1. 2022 Apr 21 [update of 1998 oct 2]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. [cited 2023 Mar 26] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>
- 3 Accetturo M, Bartolomeo N, Stella A. In-silico Analysis of NF1 Missense Variants in ClinVar: Translating Variant Predictions into Variant Interpretation and Classification. *Int. J. Mol. Sci.* 2020 22;21(3):721. <https://doi.org/10.3390/ijms21030721>
- 4 Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ *et al.* Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 9;382(15):1430-1442 <https://doi.org/10.1056/nejmoa1912735>
- 5 World Health Organization. (1998). Programme on mental health: WHOQOL user manual (No. WHO/HIS/HSI Rev. 2012.03). World Health Organization [cited 2023 Feb 10]. Available from <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/who-77932>
- 6 Ruidiaz-Gómez KS, Cacante-Caballero JV. Desenvolvimento histórico do conceito de Qualidade de Vida: uma revisão da literatura. *Rev. cienc. cuidad.* 2021;18(3): 96-109 <https://doi.org/10.22463/17949831.2539>
- 7 Sanagoo A, Jouybari L, Koohi F, Sayehmiri F. Evaluation of QoL in neurofibromatosis patients: a systematic review and meta-analysis study. *BMC Neurol.* 2019 Jun;19(1):123. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1338-y>
- 8 Souza LP, Diniz BL, Zen PRG. Quality of Life of Type 1 Neurofibromatosis patients: A Scoping Review Protocol. *Online Braz J Nurs.* 2024;23(Protocolos). <https://doi.org/10.17665/1676-4285.20246688>

9 Peters MDJ, Godfrey C, McInerney P, Munn Z, Tricco AC, Khalil, H. Chapter 11: Scoping Reviews (2020 version). In: Aromataris E, Munn Z. JBI Manual for Evidence Synthesis, JBI, 2020. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-12>

10 Andrade CG de, Costa ICP, Freire MEM, Dias TKC, França JRF de S, Costa SFG da. Scientific production about palliative care and communication in online journals: a scoping review. Rev Bras Enferm. 2021;74.(2):e20190378. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0378>

11 Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart L. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. BMJ 2015; 349:g7647 <https://doi.org/10.1136/bmj.g7647>

12 Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien K, Colquhoun H, Levac D, Moher D, Peters M, Horsley T, Weeks L, Hempel S, Chang C, McGowan J, Stewart L, Hartling L, Aldcroft A, Wilson M, Garritty C, Lewin S, Godfrey C, Macdonald M, Langlois E, Soares-Weiser K, Moriarty J, Clifford T, Tunçalp O, Straus S. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. Annals of Internal Medicine. 2018 Oct;169(7):467-473. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>

13 Souza LP, Diniz BL, Zen PRG. Quality of life of patients with neurofibromatosis type 1: scope review protocol [Internet]. OSF; 2023 [cited in 2023 jun 26]. Available from: <https://osf.io/vcqdx/>

14 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Bou-tron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw J, Hróbjartsson A, Lalu M, Li T, Loder E, professor, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness L, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

- 15 Joanna Briggs Institute: Checklist for Analytical Cross-Sectional Studies [Internet]. 2017 [cited in 2023 set 22]. Available from: https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Analytical_Cross_Sectional_Studies2017_0.pdf
- 16 Barker TH, Stone JC, Sears K, Klugar M, Leonardi-Bee J, Tufanaru C, Aromataris E, Zachary M. Revising the JBI quantitative critical appraisal tools to improve their applicability: an overview of methods and the development process. *JBI Evidence Synthesis*. 2023;21(3). <https://doi.org/10.11124/jbies-22-00125>
- 17 McGuinness, LA, Higgins, JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Syn Meth*. 2021; 12: 55–61. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>
- 18 Cipolletta S, Spina G, Spoto A. Psychosocial functioning, self-image, and quality of life in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Child Care Health Dev*. 2018;44(2):260–268. <https://doi.org/10.1111/cch.12496>
- 19 Lai JS, Jensen SE, Charrow J, Listernick R. Patient reported outcomes measurement information system and quality of life in neurological disorders measurement system to evaluate quality of life for children and adolescents with neurofibromatosis type 1 associated plexiform neurofibroma. *J Pediatr*. 206:190-196, 2018 <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.10.019>
- 20 Varni JW, Nutakki K, Swigonski NL. Pain, skin sensations symptoms, and cognitive functioning predictors of health-related quality of life in pediatric patients with Neurofibromatosis Type 1. *Qual Life Res*. 2019;28:1047–52. <https://doi.org/10.1007/s11136-018-2055-5>
- 21 Nutakki K, Varni JW, Swigonski NL. PedsQL Neurofibromatosis Type 1 Module for children, adolescents and young adults: feasibility, reliability, and validity. *J Neurooncol*. 2018;137(2):337–347. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2723-2>

22 Varni JW, Nutakki K, Swigonski NL. Speech difficulties and patient health communication mediating effects on worry and health-related quality of life in children, adolescents, and young adults with neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet Part A*. 2019;179A(8):1476–82. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61197>.

23 Varni JW, Nutakki K, Swigonski NL. Cognitive functioning and pain interference mediate pain predictive effects on health-related quality of life in pediatric patients with Neurofibromatosis type 1. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;28:64–9 <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.07.014>

24 Roy A, Roulin JL, Gras-Le Guen C, Corbat ML, Barbarot S. Executive functions and quality of life in children with neurofibromatosis type 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Oct 9;16(1):420 <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02051-5>

25 Machado MASO. Tradução e adaptação transcultural do questionário PEDSQL “Neurofibromatosis type 1 module 3.0” para pacientes com neurofibromatose tipo 1 [Internet]. Dissertação [Mestrado em Ciências Aplicadas à Pediatria] – Universidade Federal de São Paulo; 2023 [cited in 2023 set 25]. Available from <https://repositorio.unifesp.br/11600/67259>

26 Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the Pediatric Quality of Life Inventory. *Med Care*. 1999 [cited in 2023 nov 18]; 37:126–139. Available from <https://www.jstor.org/stable/3767218>

27 Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL™ 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr*. 2003;3:329–341. pmid:14616041

[https://doi.org/10.1367/1539-4409\(2003\)003%3C0329:TPAAPP%3E2.0.CO;2](https://doi.org/10.1367/1539-4409(2003)003%3C0329:TPAAPP%3E2.0.CO;2)

28 Armand M-L, Taieb C, Bourgeois A et al. Burden of adult neurofibromatosis 1: development and validation of a burden assessment tool. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14: 94. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1067-8>

- 29 Ferner RE, Thomas M, Mercer G, et al. Evaluation of quality of life in adults with neurofibromatosis 1 (NF1) using the Impact of NF1 on Quality Of Life (INF1-QOL) questionnaire. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2017 Feb;15(1):34. <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0607-y>
- 30 Weiss BD, Mays MZ, Martz W, Castro KM, DeWalt DA, Pignone MP, Mockbee J, Hale F. Quick assessment of literacy in primary care: the newest vital sign. *Ann Fam Med* 2005;3(6):514-522 <https://doi.org/10.1370/afm.405>
- 31 Associação Mineira de Apoio aos Portadores com Neurofibromatoses. Centro de Referência em Neurofibromatoses do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. *As manchinhas da Mariana*. [internet] 4.ed, 2019 [cited in 2023 nov 20]. Available from <https://amanf.org.br/as-manchinhas-da-mariana-cartilha-sobre-nf1/>
- 32 Beaba. Farmacêutica Astrazeneca. Guia NF1: Tudo sobre Neurofibromatose tipo 1. [Internet] 1.ed, 2021 [cited in 2023 nov 20]. Available from https://koselugo-api.azbapps.com.br/uploads/Guia_NF_1_7496c3ba80.pdf
- 33 Goetsch Weisman A, Haws T, Lee J, Lewis AM, Srdanovic N, Radtke HB. Transition readiness assessment in adolescents and young adults with neurofibromatosis type 1 (NF1). *Compr Child Adolesc Nurs*. 2020;1–17. <https://doi.org/10.1080/24694193.2020.1806402>
- 34 Maguiness S, Berman Y, Rubin N, et al. Measuring the impact of cutaneous neurofibromas on quality of life in neurofibromatosis type 1. *Neurology*. 2021;97(7):S25-S31. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012427>

ANEXO F – Artigo 3: Letramento em saúde: pôlder educativo para pacientes pediátricos com neurofibromatose tipo1

ARTIGO ORIGINAL

Letramento em saúde: pôlder educativo para pacientes pediátricos com neurofibromatose tipo1

Health literacy: educational brochure for pediatric patients with neurofibromatosis type 1

Alfabetización en salud: folleto educativo para pacientes pediátricos con neurofibromatosis tipo 1

Lucas Paulo de Souza¹ <https://orcid.org/0000-0003-0935-1117>

Paulo Ricardo Gazzola Zen¹ <https://orcid.org/0000-0002-7628-4877>

Resumo

Objetivo: Desenvolver um pôlder para cuidadores de pacientes pediátricos recém-diagnosticados com neurofibromatose tipo 1 e para adolescentes e adultos jovens que convivem com a doença.

Métodos: Estudo descritivo não experimental, por meio de pesquisa-ação empírica. O processo de criação do material ocorreu em três etapas: identificação do problema, discussão em equipe e compilação do conhecimento com produção do pôlder.

Resultados: O pôlder elaborado apresentou informações básicas sobre a doença, com conceitos e figuras. Também alertou o leitor sobre a busca por informações na internet, as quais podem ser inadequadas, inespecíficas ou sem evidência científica.

Conclusão: A utilização do letramento em saúde como ferramenta de educação se reflete na tomada de decisão sobre saúde e cuidados médicos necessários. O conhecimento obtido a partir da leitura de materiais como este aumenta a autonomia diante do tratamento e das decisões em saúde, visto que se adquire conhecimento mais fidedigno sobre a doença.

Abstract

Objective: Develop a folder for caregivers of pediatric patients newly diagnosed with neurofibromatosis type 1 and for adolescents and young adults living with the disease.

Methods: Non-experimental descriptive study, using empirical action research. The process of creating the material occurred in three stages: identification of the problem; team discussion; and compilation of knowledge and production of the folder.

Results: The folder prepared presented basic information about the disease, with concepts and figures. It also warned the reader about searching for information on the internet, which may be inadequate, non-specific or without scientific evidence.

Conclusion: The use of health literacy as an education tool is reflected in decision-making about health and necessary medical care. The knowledge obtained from reading materials like this increases autonomy in relation to treatment and health decisions, as more reliable knowledge about the disease is acquired.

Resumen

Objetivo: Desarrollar una carpeta para cuidadores de pacientes pediátricos con diagnóstico reciente de neurofibromatosis tipo 1 y para adolescentes y adultos jóvenes que viven con la enfermedad.

Métodos: Estudio descriptivo no experimental, mediante investigación acción empírica. El proceso de creación del material se desarrolló en tres etapas: identificación del problema; discusión en equipo; y recopilación de conocimientos y producción de la carpeta.

Resultados: La carpeta elaborada presentó información básica sobre la enfermedad, con conceptos y cifras. También advierte al lector sobre la búsqueda de información en Internet, que puede ser inadecuada, inespecífica o sin evidencia científica.

Conclusión: El uso de la alfabetización en salud como herramienta educativa se refleja en la toma de decisiones sobre la salud y la atención médica necesaria. El conocimiento obtenido a partir de la lectura de materiales como este aumenta la autonomía en relación con el tratamiento y las decisiones de salud, ya que se adquieren conocimientos más fiables sobre la enfermedad.

Descritores

Neurofibromatose 1; Letramento em saúde; Doenças raras; Prospecto para educação de pacientes; Pediatria

Keywords

Neurofibromatosis 1; Health literacy; Rare diseases; Patient education handout; Pediatrics

Descritores

Neurofibromatosis 1; Alfabetización en salud; Enfermedades raras; Folleto informativo para pacientes; Pediatría

Como citar:

Souza LP, Zen PR. Letramento em saúde: pôlder educativo para pacientes pediátricos com neurofibromatose tipo1. Rev Soc Bras Enferm Ped. 2023;23:eSOBEP20230033.

¹Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Conflitos de interesse: manuscrito extraído da dissertação de mestrado do Programa de Pós-graduação em Pediatria: Atenção à Saúde da Criança e do Adolescente a ser apresentado na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Submetido: 1 de Novembro de 2023 | **Aceito:** 20 de Dezembro de 2023

Autor correspondente: Lucas Paulo de Souza | E-mail: lucaspdesouza1995@gmail.com

DOI: 10.31508/1676-379320230033

Introdução

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) designa uma doença genética do âmbito das facomatoses sistêmicas, com padrão de herança autossômico dominante. Fenotipicamente, a doença é expressa por múltiplas manchas café com leite, neurofibromas diversos, efélides, displasias ósseas, entre outras alterações, com complexidade variada, inclusive em indivíduos da mesma família.^(1,2)

Dados do *United Kingdom Neurofibromatosis Association Clinical Advisory Board* estimam incidência de aproximadamente 1:3.000 casos, sem diferença estatística significativa sobre determinadas populações e sexo.⁽²⁾ Por se tratar de uma doença genética com padrão de herança autossômico dominante, cada afetado da NF1 tem chance estimada de 50% de transmissão, sendo sua manifestação fenotípica próxima dos 100%. No entanto, há a possibilidade de a doença ser gerada por uma variante genética patogênica *de novo*, ou seja, a variante patogênica não foi herdada dos pais e surgiu pela primeira vez naquele indivíduo.

O diagnóstico é predominantemente clínico, independentemente de sua origem genética, e tem como base critérios fenotípicos da doença, embora testes genéticos sejam importantes na identificação de variantes patogênicas (anteriormente chamadas de mutações) específicas da doença.^(1,2) Assim, uma anamnese aprofundada com um genograma bem delimitado, aninhado a um exame físico apurado, tende a ser suficiente para o diagnóstico da NF1.

No entanto, após o diagnóstico, exames de rotina são essenciais para a avaliação da extensão da doença e seu acompanhamento, no intuito de identificar e intervir precocemente caso surjam complicações. O tratamento desse agravo ainda é um desafio,⁽¹⁻³⁾ visto que sua cura ainda não foi encontrada. Contudo, é possível tratar cada uma das complicações da doença de forma individualizada, de acordo com sua extensão e com a individualidade de cada paciente.

O diagnóstico da doença é, na maioria das vezes, frio e solitário, visto que o paciente que convive com a NF1 e sua família vivem um misto de emoções e sentimentos geradas ora pelo medo do prognóstico incerto, ora pela culpa. Uma abordagem interprofissional com esses pacientes é primordial, não só para o acompanhamento da saúde física deles, mas também para a

saúde emocional. Com o diagnóstico, muitas dúvidas e incertezas se fazem presentes, tanto pelos diversos sinais e sintomas da doença como por seu prognóstico incerto e pelo desconhecimento sobre a forma como a doença é herdada, motivo pelo qual surge o sentimento de culpa nos genitores. O acesso facilitado às informações na internet se contrapõe ao apanhado de informações verdadeiras e/ou inadequadas sobre a NF1, o que pode aumentar o medo diante da doença.

Hodiernamente, o termo letramento em saúde (LS) vem crescendo e tomando espaço na literatura mundial. A Organização Mundial da Saúde (OMS)⁽⁴⁾ considera que a alfabetização em saúde representa o conhecimento e as competências pessoais que os indivíduos acumulam por meio de suas vivências pessoais e coletivas, as quais permitem às pessoas compreender, avaliar e utilizar informações e serviços de forma a promover e manter a saúde e o bem-estar para si e para aqueles que as rodeiam. Com isso, o LS se tornou fundamental para a tomada de decisões, tendo como base o acesso inclusivo e com equidade e sendo parte da promoção em saúde.⁽⁴⁾

Na área da enfermagem, o Diagnóstico de Enfermagem (DE) da NANDA-I “Disposição para letramento em saúde melhorado” tem como definição um padrão de uso e desenvolvimento de um conjunto de habilidades e competências (letramento, conhecimento, motivação, cultura e linguagem) para encontrar, entender, avaliar e usar conceitos e informações em saúde para a tomada de decisões diárias, a promoção e manutenção da saúde, a redução dos riscos à saúde e a melhora da qualidade de vida geral, que pode ser melhorado.⁽⁵⁾

Cabe ao enfermeiro, como líder da equipe de enfermagem, reconhecer no paciente e em sua rede de apoio pontos-chave de atenção no momento do planejamento da sistematização da assistência de enfermagem para, com a equipe multiprofissional, traçar estratégias educativas. Ações educativas não só auxiliam na melhor adesão aos tratamentos propostos, mas também trazem sensação de maior autonomia para os pacientes e para todos aqueles que são incluídos no processo educativo.

Até o momento, estudos sobre o LS de pacientes com NF1 ou sobre a temática com seus pais ou cuidadores não são encontrados nos repositórios de artigos científicos nacionais ou internacionais. Para que o ade-

quando acompanhamento da NF1 seja eficaz e assertivo à individualidade do paciente, é fundamental capacitá-los, bem como a seus familiares, com os principais temas e conceitos da doença, permitindo sua participação em todo o processo saúde-doença que o envolve. O objetivo deste estudo foi desenvolver um fôlder para cuidadores de pacientes pediátricos recém-diagnosticados com NF1 e para adolescentes e adultos jovens que convivem com a doença.

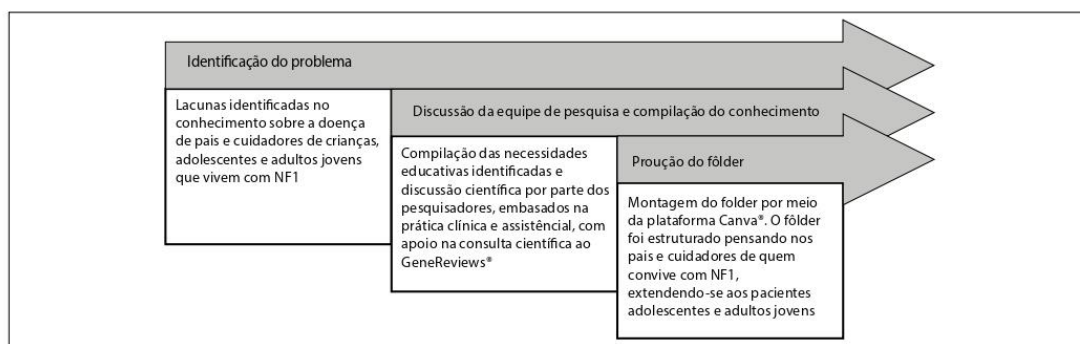
Métodos

Trata-se de um estudo do tipo descritivo não experimental, com vistas ao desenvolvimento de um fôlder educacional. A metodologia utilizada para a criação do material educativo foi a pesquisa-ação empírica, uma vez que ela acumula dados de experiências e vivências para desenvolver fundamentos. É um modelo de estudo bastante utilizado no âmbito educacional, visto que possibilita a produção de informações e saberes, cujo principal objetivo é a construção do conhecimento por meio da autorreflexão colaborativa entre os grupos que procuram racionalizar práticas sociais e educativas.⁽⁶⁻⁸⁾

Por meio da pesquisa-ação, é possível encontrar uma abordagem de investigação que mescla a pesquisa acadêmica com a prática para promover transformações sociais, gerando conhecimento aplicável à questão de estudo. Nesse sentido, a pesquisa-ação é defendida numa perspectiva teórico-metodológica que permite ultrapassar a lógica da racionalidade técnica pela produção de conhecimentos.⁽⁸⁾

Com isso, este estudo foi desenvolvido por meio de discussões de uma equipe de pesquisadores de linha de pesquisa em Atenção à Saúde da Criança de uma Universidade Federal do Sul do Brasil; tais discussões discorreram sobre as lacunas encontradas no conhecimento sobre a NF1 de pais e cuidadores de crianças, adolescentes e adultos jovens que convivem com a doença, identificadas durante a coleta de dados de um estudo matricial intitulado “*Qualidade de Vida e Letramento em Saúde de Pacientes com Neurofibromatose Tipo 1 e o Impacto da Doença na Família*”.

Na construção deste manuscrito, utilizou-se a diretriz *SQUIRE 2.0* da *Rede Equator*, a qual oferece um modelo para descrever novos conhecimentos sobre como melhorar e aprimorar ações de saúde. A *SQUIRE 2.0* descreve trabalhos feitos a nível de sistema para melhorar/aprimorar a qualidade, a segurança e o valor dos cuidados em saúde, entre outros.⁽⁹⁾ O material foi desenvolvido entre os meses de agosto e outubro de 2023. Participaram 18 pais ou responsáveis de pacientes pediátricos que vivem com NF1. O recrutamento ocorreu por meio de chamamento em redes sociais, como o *Facebook* e o *Instagram*, nas quais foi feito um convite para relatarem os sinais e sintomas que conheciam da doença e apresentarem suas maiores dúvidas em relação à NF1. As dúvidas e os questionamentos apresentados foram sumarizados e respondidos com consulta no *GeneReviews*®.⁽²⁾ O *GeneReviews*® é uma plataforma eletrônica que disponibiliza artigos de revisão que descrevem doenças genéticas específicas, sendo eles padronizados, revisados por pares e com atualização constante. A figura 1 representa o processo de elaboração do material.



NF1 - neurofibromatose tipo 1

Figura 1. Etapas do processo de criação do material educativo

Letramento em saúde: pôster educativo para pacientes pediátricos com neurofibromatose tipo 1

É importante ressaltar que não houve etapa de validação de conteúdo do material, visto que sua criação foi resultado das necessidades identificadas no estudo matricial descrito. Desde sua finalização, o pôster vem sendo distribuído em eventos científicos, para profissionais da saúde que atendem a essa população, assim como para pais e responsáveis de pacientes com NF1 em consultas ambulatoriais. O intuito do material é a ampla divulgação de informações básicas sobre a NF1, auxiliando o melhor entendimento do paciente e de sua família, a despeito tanto dos aspectos genéticos da doença quanto de sua hereditariedade e dos sinais clínicos. Foi extraído dos resultados de um projeto sem fins lucrativos, financiado pelos próprios autores. O projeto que originou o desenvolvimento do pôster educativo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da instituição proponente por meio do parecer 5800810 (CAAE 65440322.0.0000.5335).

Resultados

O produto desenvolvido apresentou dimensões de 29,7x21cm, foi confeccionado no estilo três dobras e

desenvolvido com cores predominantemente em tons pastéis. Dois detalhes chamavam a atenção no anverso. O primeiro foi a colocação de um desenho para a criança colorir, com a finalidade de aproximar pacientes mais novos do material, despertando não só a curiosidade deles, mas também fazendo com que se sentissem pertencentes de seu processo de saúde-doença. O segundo foi um alerta para o cuidado na busca de informações sobre a NF1 em *websites* diversos, algo que podia ser corriqueiro para crianças maiores, adolescentes e até mesmo para seus familiares e cuidadores. Esse foi um alerta importante, pois eles podem se deparar com informações inadequadas sobre o curso ou o prognóstico da doença, bem como inespecíficas ou sem evidência científica, o que poderia assustá-los. Reforçar que cada caso era diferente do outro é importante na fase do diagnóstico recente, pois evita que o paciente e sua rede de apoio se amedrontem ou se culpem por conta das informações acessadas, fazendo com que o paciente se aproxime do acompanhamento multiprofissional. O anverso do material pode ser visualizado na figura 2.

Já no verso do material, foi possível encontrar informações gerais sobre a doença e sua herança ge-



Tipo 1 - O que eu Preciso Saber após o Diagnóstico

Figura 2. Anverso do pôster intitulado *Neurofibromatose*



Tipo 1 - O que eu Preciso Saber após o Diagnóstico

Figura 3. Verso do folheto intitulado Neurofibromatose

nética. Muitos pacientes vivem a angústia de serem o primeiro caso na família, com medo pelo prognóstico incerto e desconhecido da doença. Além disso, havia também o sentimento de culpa que muitos pais vivenciavam ao terem um filho com NF1. Conscientizá-los sobre como a doença era transmitida entre familiares e como ocorriam os casos de novas transmissões é importante para não afetar a relação entre os membros da família no momento da investigação e do diagnóstico. Ainda, foi importante a orientação sobre os termos e os achados principais da doença, o que eram os neurofibromas e as manchas café com leite (principais achados da NF1). O verso do folheto pode ser visualizado na figura 3.

Discussão

Materiais educativos para pacientes com doenças crônicas são essenciais. Eles possuem o papel não só da educação propriamente dita, mas também de aproximar o paciente, mesmo que pediátrico, e seus responsáveis, de sua doença e dos cuidados necessá-

rios. Há escassez na literatura de estudos sobre LS em pessoas com NF1 e seus cuidadores. Materiais como o folheto apresentado também já foram pensados em outras configurações e formatos por pesquisadores brasileiros, como a cartilha *As Manchinhas da Mariana*,⁽¹⁰⁾ da Associação Mineira de Apoio aos Portadores com Neurofibromatoses (Amanf) em parceria com o Centro de Referência em Neurofibromatoses do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, e o guia *Tudo sobre Neurofibromatose Tipo 1*,⁽¹¹⁾ da Beaba – Organização da Sociedade Civil de Interesse Público. Ambos os materiais possuem o intuito de educar pacientes, familiares e cuidadores sobre os principais aspectos da doença, com suas nomenclaturas, ilustrações e significados.

Um estudo multicêntrico internacional descreveu o desenvolvimento de materiais educativos para pais e cuidadores de crianças com câncer, no intuito da educação em saúde para reduzir barreiras de aceitação na inclusão das crianças nos cuidados paliativos.⁽¹²⁾ A pesquisa evidenciou o potencial de melhorar o acesso e a aceitação dos cuidados paliativos nas famílias de crianças com câncer, reforçando a importância de estudos multi-

profissionais para o desenvolvimento de materiais educativos para pacientes e familiares. Os autores afirmam que os materiais gerados servem como modelo para o desenvolvimento de recursos semelhantes sobre outros tópicos de saúde para melhorar o LS, especialmente nos países de baixa e média renda.⁽¹²⁾ Buscamos essa mesma abordagem na NF1.

Há, na literatura científica, relatos sobre o desenvolvimento de outros materiais educativos para o LS de crianças e adolescentes com doença crônica. Um deles foi um estudo brasileiro⁽¹³⁾ que teve por objetivo construir e validar vídeos educativos como parte do Programa LISA Down – Letramento e Inovação em Saúde para Adolescentes com Síndrome de Down. Trata-se de um material aprovado tanto pelos juízes especialistas quanto por seu público-alvo, sendo utilizado como estratégia educativa nas rotinas desenvolvidas por instituições que atendem pacientes pediátricos com síndrome de Down.

Estudo de revisão integrativa sobre LS para cuidadores e pessoas com doenças raras⁽¹⁴⁾ mostra a escassez da temática no âmbito dessas doenças, principalmente na realidade brasileira. Essa mesma conclusão também é exposta pela equipe de pesquisa do LISA Down.⁽¹³⁾ Silva et al.⁽¹³⁾ e Teixeira et al.⁽¹⁴⁾ refletem sobre a escassez de pesquisas sobre LS com o público pediátrico. O LS inadequado pode gerar danos no contexto de saúde da população,⁽¹⁵⁾ sendo necessária a realização de estudos mais aprofundados do LS na população pediátrica com NF1, seus pais e cuidadores.

O trabalho multiprofissional para melhorar o LS é reforçado tanto por pesquisadores nacionais⁽¹³⁻¹⁵⁾ quanto por estudo multicêntrico internacional.⁽¹²⁾ A elaboração de materiais educativos na forma de pôster tem por pressuposto alcançar uma maior parcela da população, pois são instrumentos que podem ser utilizados por profissionais da área da saúde em atendimentos clínicos e assistenciais.⁽¹⁶⁾ Além disso, a partir do DE da NANDA-I “Disposição para letramento em saúde melhorado”,⁽⁵⁾ enfermeiros podem utilizar materiais educativos como parte dos cuidados de enfermagem, por meio da educação em saúde, tanto da assistência de enfermagem hospitalar quanto nas consultas ambulatoriais de enfermagem ou na Atenção Primária à Saúde.

A limitação deste estudo foi a não realização da validação de conteúdo com a população-alvo e nem com experts. Ainda, estiveram ausentes estudos sobre LS com

pacientes pediátricos e adultos que vivem com NF1. Estudos sobre LS com a população-alvo apresentariam um maior escopo sobre a temática, norteando pesquisadores e profissionais da saúde a manejarem a educação em saúde nesses pacientes. Também auxiliariam a direcionar a assistência de enfermagem e no desenvolvimento de produtos educativos voltados às necessidades específicas da população em questão. Apesar do conteúdo do material ser simples, não podendo ser utilizado como protocolo ou diretriz terapêutica, ele poderá complementar as ações educativas voltadas aos pais e cuidadores dos pacientes com NF1, bem como os pacientes com idade e desenvolvimento cognitivo mais avançados, como adolescentes e adultos jovens. Por outro lado, a simplicidade facilita a aceitação e a leitura do pôster.

Conclusão

A utilização do letramento em saúde como ferramenta para capacitar o indivíduo para obter, processar e compreender as informações e os serviços básicos de saúde se refletirá na tomada de decisão, tanto sobre sua saúde quanto sobre os cuidados médicos que necessita ou irá necessitar. Assim, o letramento em saúde, a qualidade de vida e o impacto da doença na família são fatores primordiais para melhorar a adesão desses pacientes no acompanhamento, evitando possíveis complicações. O desenvolvimento de material de ensino voltado para populações específicas, como no caso da NF1, auxilia no preenchimento dessa lacuna. Estudos são necessários para aprofundar o conhecimento sobre como é o letramento em saúde dos pacientes e seus responsáveis no contexto da NF1, assim como em estratégias para melhor educá-los. O material apresentado neste artigo não passou por processo de validação. Contudo, a criação de um pôster sobre NF1 auxilia na disponibilização de informações sobre a doença para pacientes e seus familiares de forma lúdica. O conhecimento obtido a partir da leitura de materiais como este aumenta a autonomia do paciente diante do tratamento e das decisões em saúde, visto que eles adquirem um conhecimento mais fidedigno sobre a doença. Com isso, estudos sobre qualidade de vida e o impacto da doença na família se fazem necessários para que possamos progredir sobre a temática da NF1. Isso permitirá não só a criação de políticas

públicas mais eficazes voltadas a essa população, mas também uma melhor inserção desses pacientes nos diversos serviços de saúde.

Agradecimentos

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES – bolsa de mestrado (processo nº 88887.941351/2024-00)

Colaborações

Souza LP e Zen PR contribuíram com a concepção do projeto, análise e interpretação dos dados, redação do artigo, revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e aprovação da versão final a ser publicada.

Referências

- Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2007;44(2):81-8.
- Friedman JM. Neurofibromatosis 1. In: Adam MP, Mirzaz GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, Gripp KW et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 2023 [cited 2023 October 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109>
- Reis SC. Neurofibromatose e seus desafios [Trabalho de Conclusão de Curso – Graduação em Licenciatura em Ciências Biológicas]. Goiás: Instituto Federal Goiano; 2023 [citado em 2024 Mar 21]. Disponível em: <https://repositorio.ifgoiano.edu.br/handle/prefix/3874>
- World Health Organization (WHO). *Health Promotion Glossary of Terms 2021*. Geneva: WHO; 2021 [cited 2024 Mar 21]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240038349>
- Herdman TH, Kamitsuru S. Diagnósticos de enfermagem da NANDA-I: definições e classificação 2018-2020. 11ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2018.
- Engel GI. Pesquisa-ação. *Educ Rev.* 2000;(16):181-91.
- Araújo FS, Saramago OG, Barros AF. Pesquisa-ação: princípios e fundamentos. *Rev Pris.* 2021 [citado em 07 Feb 2024];2(1):2-15.
- Queiroz R, Prederigo AL, Fernandes LS, Santana GF, Almeida ML. Autorreflexão e pesquisa ação-crítica: tecendo diálogos. *Logeion.* 2023;10(esp2):184-96.
- Ogrinc G, Davies L, Goodman D, Batalden P, Davidoff F, Stevens D. SQUIRE 2.0 (Standards for Quality Improvement Reporting Excellence): revised publication guidelines from a detailed consensus process. *BMJ Qual Saf.* 2016;25(12):986-92.
- Associação Mineira de Apoio aos Portadores com Neurofibromatoses (Amanf). Centro de Referência em Neurofibromatoses. Hospital das Clínicas. Universidade Federal de Minas Gerais. *As manchinhas da Mariana. Amanf*; 2019 [citado 2024 Mar 21]. Disponível em: <https://amanf.org.br/as-manchinhas-da-mariana-cartilha-sobre-nf1/>
- Beaba. Farmacêutica AstraZeneca. Guia NF1: Tudo sobre Neurofibromatose tipo 1. 2021 [citado 2024 Mar 21]. Disponível em: https://koselugo-api.azbapps.com.br/uploads/Guia_NF_1_7496c3ba80.pdf
- García-Quintero X, Bastardo Blanco D, Vásquez L, Fuentes-Alabí S, Benites-Majano S, Maza M, et al. Health literacy on quality of life for children with cancer: modules on pediatric palliative care. *Rev Panam Salud Publica.* 2023;47:e134.
- Silva MC, Cabral LA, Martins AM, Galiza DD, Melo NF, Pinto MF, et al. Construction and validation of educational videos for adolescents with Down Syndrome based on health literacy – LISA Down Program. *Rev Bras Saude Mater Infant.* 2023;23:e20220231.
- Teixeira LIB, Pinto DS. Letramento em saúde nas doenças raras. *REAS.* 2023;23(10):e13941.
- Silva AP, Araujo JD, Soares KP, Cavalcanti EO. Letramento em saúde: influência na atenção primária em saúde. *Rev Foco.* 2023;16(02):e1089.
- Barros CM, Barros W, Silva LC, Nascimento MS, Silva RC, Santos TF, et al. Processo de construção de material educativo (folders) em cuidado farmacêutico no uso racional de medicamentos para tratamento de gastrite. *Rev Presença.* 2020;6:4-18.