



Instituto de Psicologia
Programa de Pós-Graduação em Psicologia

**FATORES PERCEBIDOS PELOS PACIENTES COMO BARREIRAS À
ADESÃO AO TRATAMENTO DA FENILCETONÚRIA NO BRASIL.**

Katia Irie Teruya

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre

2019

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Instituto De Psicologia
Programa De Pós-Graduação em Psicologia**

Katia Irie Teruya

**FATORES PERCEBIDOS PELOS PACIENTES COMO BARREIRAS À
ADESÃO AO TRATAMENTO DA FENILCETONÚRIA NO BRASIL.**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psicologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito para obtenção do título de Mestre em Psicologia.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Augusto Remor.

Porto Alegre

2019

“If you treat an individual... as if he were what he ought to be and could be,
he will become what he ought to be and could be.”

Johann Wolfgang von Goethe

AGRADECIMENTOS

A pós-graduação nos possibilita mergulhar em um processo de intenso aprendizado e aperfeiçoamento sobre temas aos quais decidimos nos dedicar no momento. Mas além desse conhecimento, saímos também mais sábios em relação a um assunto que muitas vezes achamos que já dominamos o suficiente: saímos mais conscientes de quem somos, sobre nossas fronteiras. E assim como aprendemos um pouco mais sobre nossa própria matéria, o que significa que também, por vezes, entramos em contato com medos antigos e crenças infundadas, também compreendemos que, diante dos limites que se erguem, sejam eles reais ou imaginários, precisamos do outro. Sem ajuda, sem apoio, somos muitos menos do que podemos verdadeiramente ser.

Assim, os meus mais sinceros agradecimentos a todos que estiveram ao meu lado e me apoiaram de forma imprescindível nesse período de formação. Ao Professor Doutor Eduardo Augusto Remor, de quem sempre recebi ensinamentos, apoio, disponibilidade e confiança incondicionais e que, para além de seu papel como Orientador deste projeto, foi e sempre será uma referência de entusiasmo e dedicação pelo ensino e pela pesquisa.

Um especial agradecimento às amigadas que me acompanharam ao longo desses dois anos de muitas descobertas: Ariane, Érika, Gabi, Katia Carvalho e Rosita, cada uma do seu jeito, sempre me incentivando e me acolhendo nos momentos difíceis.

Agradeço à minha família em São Paulo, meu pai, meu irmão e minha querida amiga Andréia, de quem eu pude sentir o apoio e a torcida mesmo de longe e que estavam sempre me aguardando com um jantar especial e os braços abertos nas vezes que pude visitá-los durante esses dois anos.

Ao meu melhor amigo e amor para toda a vida, Alexandre, muito obrigada por sempre acreditar no meu potencial, principalmente nos momentos em que eu tinha dificuldades de enxergar minhas capacidades, e cuidar de mim quando os estudos tomavam tantas horas do meu dia. Você é um exemplo e minha grande inspiração.

Agradeço de todo meu coração a todos os membros do Grupo de Pesquisa em Psicologia da Saúde que estiveram ao meu lado durante essa jornada, cada qual em um momento diferente do processo, seja finalizando, construindo ou ainda começando seus projetos de estudo. É muito rico ter a oportunidade de aprender a partir do crescimento de cada um e ao mesmo tempo, muito gratificante estar ao lado de pesquisadores competentes, sérios e extremamente generosos.

Meu muito obrigada à toda equipe do Serviço de Genética Médica do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, que desde o começo colocaram-se à disposição e fizeram de tudo para que eu me sentisse bem recebida: à Dra. Ida, Dra. Carolina, Dra. Lilian, às alunas de pós-graduação, Fernanda e Tássia, obrigada pela ajuda e carinho, a todos os residentes que estiveram no ambulatório no período da coleta dos dados e especialmente à querida Solanger, da equipe de enfermagem, de quem sempre recebi tantos sorrisos e com quem tanto aprendi.

Aos professores que compuseram a banca, Profa. Dra. Cleonice Bosa, Prof. Dr. Matheus Roriz e Prof. Dr. André Faro obrigada pelas contribuições ao trabalho. Agradeço também à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), que financiou minha bolsa de estudos, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS e ao Programa de Pós Graduação em Psicologia do Desenvolvimento.

Por fim, um agradecimento especial a todos os pacientes, mães e pais que participaram do estudo e que se dispuseram a responder ao protocolo com interesse e dedicação.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	3
Lista de Tabelas do Capítulo I.....	8
Lista de Tabelas do Capítulo II.....	9
Lista de Tabelas do Capítulo III.....	10
Lista de Figuras do Capítulo III.....	11
Lista de abreviaturas.....	12
RESUMO.....	13
ABSTRACT.....	14
CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO TEÓRICA.....	15
O problema da adesão ao tratamento no contexto médico.....	15
Fenilcetonúria: O começo da história.....	20
Os avanços e desafios do processo diagnóstico da Fenilcetonúria no Brasil.....	22
Etiologia da doença e impactos ao desenvolvimento na ausência do tratamento.....	24
O tratamento para a prevenção dos efeitos nocivos do excesso de fenilalanina.....	26
A relação entre o paciente e a equipe médica como parte do tratamento.....	28
O choque inicial e processo de aceitação do diagnóstico.....	30
As mudanças de conduta ao longo da história do tratamento da Fenilcetonúria e a dificuldade de adesão.....	36
O desafio da adesão ao tratamento da Fenilcetonúria.....	37
Estrutura da Dissertação.....	38
CAPÍTULO II - PERCEIVED BARRIERS THAT AFFECT ADHERENCE TO PKU TREATMENT IN BRAZIL.....	40
ABSTRACT.....	40
INTRODUCTION.....	41
METHODS.....	46
Early development of the PKU Perceived Barriers to Treatment Inventory.....	46
Study setting and design.....	49
Participants.....	49
Variables and Measures.....	50
Study protocol and procedures.....	50
Ethics approval and consent to participate.....	51
Data processing and statistical analysis.....	52
RESULTS.....	53

Characteristics of participants in the study.....	53
Perceived barriers to PKU treatment.....	54
Evidences of validity: criterion-related.....	61
DISCUSSION.....	64
FURTHER CONSIDERATIONS.....	71
Capítulo III – Factors that increase risk for poor adherence to phenylketonuria treatment in Brazilian patients.....	72
ABSTRACT.....	72
INTRODUCTION.....	73
METHOD.....	78
Participants.....	78
Variables and instruments.....	78
Procedures.....	79
Ethics approval and consent to participate.....	80
Statistical analysis.....	81
RESULTS.....	82
Description of the sample of the study.....	82
Adherence to treatment by recent phenylalanine values.....	83
Phe levels in childhood: the onset of loss of metabolic control.....	85
Individual factors associated with cognitive test results.....	89
Childhood information that could assist in understanding outcomes in the present.....	91
By adopting the outcomes in the cognitive test, could a factor related to the disease and treatment impact men and women differently?.....	92
DISCUSSION.....	94
FURTHER CONSIDERATIONS.....	101
CAPITULO IV. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO.....	102
REFERÊNCIAS.....	104
ANEXOS.....	121
ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa HCPA.....	122
Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	123
Apêndice B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Responsáveis.....	125
Apêndice C – Termo de Assentimento.....	127
Apêndice D – Ficha de Registro do Paciente (preenchido pelo pesquisador).....	128

Apêndice E - Escala Visual Analógica sobre o Nível de Informação sobre a Fenilcetonúria, o Tratamento Dietético e o Nível de Adequação dos Comportamentos e Aspectos do Tratamento.....	130
Apêndice F - Inventário de Barreiras ao Tratamento da Fenilcetonúria para Paciente.....	131
Apêndice G - Inventário de Barreiras ao Tratamento da Fenilcetonúria para Cuidador....	133

LISTA DE TABELAS DO CAPÍTULO I

Tabela 1. Determinantes que dificultam a adesão ao tratamento.....	17
Tabela 2. Incidência da Fenilcetonúria em alguns estados brasileiros.....	21

LISTA DE TABELAS DO CAPÍTULO II

Table 1. Articles chosen from the literature to guide the questionnaire item construction	46
Table 2. The five dimensions of adherence and topics related to PKU treatment according to literature	47
Table 3. Demographics characteristics of patients with PKU participants in the study according to age group	53
Table 4. Frequency of responses to perceived barrier to PKU treatment by groups of children/adolescents, caregivers and adult patients	56
Table 5. Frequency of agreement in each item of PKU-PBTI according to adherence and age group	60
Table 6. Differences PKU-PBTI scores between patients' demographic characteristics.	61
Table 7. Association between PKU-PBTI scores and past and present Phe measures	62
Table 8. Association between PKU-PBTI scores and VAS scores	63

LISTA DE TABELAS DO CAPÍTULO III

Table 1. Percentage of PKU patients' blood Phe samples above treatment range according to years of age	73
Table 2. Distribution of demographic and clinical characteristics of PKU patients	82
Table 3. Median phenylalanine (mg/dL) levels according to age group	83
Table 4. Association between Recent Index of Dietary Control, Current Age, Age at start of treatment, Pre-treatment Phe value and Childhood Phe values	84
Table 5. Differences between patients according to recent adherence status	85
Table 6. Differences between good adherence and poor adherence groups by median phenylalanine (mg/dL) from 0 to 12 years old	86
Table 7. Association between past and present Phe values, visual analogue scales concerning Disease (D-VAS), Treatment (T-VAS) and Adherence (A- VAS) and Perceived Barrier to PKU Treatment scores (PKU-PBTI).....	87
Table 8. Distribution of demographic and treatment characteristics of PKU patients with IQ assessment	88
Table 9. IQ scores (as measured by WASI) according to age group	89
Table 10. Association between current IQ and Phe levels (mg/dL) at present and past	89
Table 11. Differences in Full IQ scale and subscales according to demographic characteristics and metabolic control of patients	90
Table 12. Differences in IQ Mean (SD) scores between women and men, according to Beginning of Treatment, PKU Classification, Adherence, Age Group and Childhood Phe levels	92
Table 13. Association between WASI scores, VAS scores and PKU-PBTI.....	93

LISTA DE FIGURAS DO CAPÍTULO III

- Figure 1. Blood phenylalanine (mg/dL) (y axis) of women group (bold line) and men group (dashed line) of phenylketonuria patients from birth to 12 years of age 86
- Figure 2. Median of Yearly Median Phe (mg/dl) from 0 to 12 years of age of men (solid lines) and women (dashed lines) 91

LISTA DE ABREVIATURAS

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
EVA	Escala Visual Analógica
ECA	Estatuto da Criança e do Adolescente
FNC	Fenilcetonúria
FAL	Fenilalanina
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IQ	Intelligence Quotient
PAH	Fenilalanina Hidroxilase
Phe	Phenylalanine
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
PKU	Phenylketonuria
QI	Quociente de Inteligência
SRTN	Serviço de Referência de Triagem Neonatal
VAS	Visual Analogue Scale
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
WASI	Escala de Inteligência Wechsler Abreviada

RESUMO

A Fenilcetonúria (PKU) é um erro inato do metabolismo que afeta a atividade de uma enzima responsável pela assimilação da Fenilalanina (Phe). Assim, o tratamento consiste em restringir consideravelmente o consumo de proteínas (que contém grandes concentrações de Phe) desde as primeiras semanas de vida do paciente, para que não haja acúmulo dessa substância no sangue e, conseqüentemente, no cérebro, o que previne danos cognitivos graves e permanentes. O tratamento deve ser adotado por toda a vida, pois evidências mostram que, mesmo após o período de desenvolvimento cerebral, o excesso de Phe pode levar a prejuízos no funcionalmente intelectual, convulsões, tremores e alterações de humor, afetando a qualidade de vida do indivíduo com a doença. No entanto, segundo estudos com pacientes brasileiros, seus controles metabólicos têm apresentado índices insatisfatórios desde a infância tornando-se piores na idade adulta. Assim, para investigar os possíveis fatores associados à adesão insuficiente nessa população, foram avaliados dados sociodemográficos, histórico de adesão em idades precoces, funcionamento cognitivo e número de barreiras percebidas sobre o tratamento. Participaram do estudo 23 pacientes, com idade média de 18 anos (DP = 7,3; entre 6 a 34 anos de idade), a maioria com PKU Clássica ou Leve, e 11 cuidadores. No capítulo II, o estudo descreve o desenvolvimento de uma ferramenta de avaliação para medir as barreiras percebidas ao tratamento de PKU, que posteriormente foi respondida por pacientes e cuidadores. Em seguida, as respostas foram quantitativa e qualitativamente analisadas para avaliar se seus escores estavam associados à adesão. O Capítulo III descreve a investigação de outros fatores que poderiam impactar na adesão ao tratamento entre esses mesmos pacientes. O sexo do paciente, o início precoce ou tardio do tratamento e o nível de instrução dos cuidadores não influenciaram na adesão. Por outro lado, uma diferença foi encontrada entre pacientes com PKU Clássica em comparação ao grupo com PKU Leve. Também se observou um aumento da Phe plasmática a partir dos 8 anos até os 12 anos de idade no grupo de baixa adesão. Combinando os resultados dos dois estudos, sugere-se que os adultos estão em maior risco para as barreiras percebidas relacionadas ao tratamento dietético da PKU. As barreiras percebidas estiveram relacionadas a um pior controle dos níveis de Phe, o que corrobora a hipótese de associação entre barreiras e não adesão. Pacientes com menor nível de tolerância à Phe e aqueles que apresentam mais dificuldades quanto às demandas de tratamento podem estar mais vulneráveis a uma baixa adesão. Os resultados também reforçam a recomendação de que, ao primeiro sinal de um baixo controle metabólico em idades precoces, uma intervenção multidisciplinar deve ser colocada em prática, a fim de buscar o retorno a valores de Phe dentro dos recomendados o quanto antes.

ABSTRACT

Phenylketonuria (PKU) is an inborn error of metabolism that affects the activity of an enzyme responsible for metabolizing phenylalanine (Phe). Thus, the treatment consists in restricting considerably the consumption of proteins since the first weeks of the patient's life, so that there is no accumulation of this substance in the blood and consequently in the brain, which prevents severe and permanent cognitive impairment. Treatment should be adopted for life long, since evidence has shown that, even after the brain development period, excess Phe may lead to cognitive deficits, seizure, tremors and mood swings, thus affecting the patient's quality of life. However, according to studies with Brazilian patients, their metabolic control presented unsatisfactory indexes since childhood and gets worse in adulthood. So, to investigate possible factors associated with concurrent poor adherence in this population, sociodemographic, history of adherence at early ages, cognitive functioning and number of perceived barriers to the treatment were investigated. 23 patients participated in the study, mean age 18.0 years old ($SD = 7.3$; 6 to 34), mostly with Classic and Mild PKU and 11 caregivers. In chapter II the study describes the development of an assessment tool to measure perceived barriers to PKU treatment, which was answered by patients and caregivers. Then, answers were qualitatively and quantitatively analyzed to evaluate if its scores were associated with adherence. Chapter III describes the investigation of other factors that could impact on adherence to Phenylketonuria (PKU) treatment among these patients. Patient's gender, early or late onset of treatment, and the caregivers' level of education did not influence adherence in the study sample. On the other hand, a difference was found between patients with Classical PKU in comparison to the group with Mild PKU. A significant increase in blood Phe was observed from 8 years old up to 12 years of age in the poor adherence group, being a predictor of concurrent adherence. Combining the results of the two studies, it suggested that adults are in higher risk to perceived barriers related to the dietary treatment of PKU. Perceived barriers are related to worst control of phenylalanine levels, which corroborates with the hypothesis of association between barriers and nonadherence. Patients with a lower tolerance level to Phe and those who present more difficulties regarding the treatment demands may be more vulnerable to a poor adherence. It also reinforces the recommendation that, at the first sign of poor adherence at early ages, a multidisciplinary intervention can be put into action in order to seek the return of Phe values within the appropriate ones as soon as possible.

CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO TEÓRICA

Páginas 15 a 37

Texto a ser submetido como capítulo de livro.

Estrutura da Dissertação

Um exame sobre as taxas de adesão ao tratamento da Fenilcetonúria em diversos países, incluindo o Brasil, demonstra que a permanência dos pacientes aos níveis de fenilalanina plasmática recomendados é um desafio de modo geral, e torna-se ainda maior na medida em que o paciente chega à idade adulta. Em estudos sobre atitudes associadas a comportamentos em saúde, incluindo adesão ao tratamento, a percepção de barreiras tem se destacado devido a sua relevância no processo de tomada de decisão. Os custos percebidos por um indivíduo podem ser considerados barreiras se associados a uma diminuição na probabilidade de que um comportamento seja incorporado em seu repertório. Acredita-se que a investigação dos fatores que contribuem para a diminuição das chances de uma adoção bem-sucedida à terapêutica, atuando como barreira percebida, pode auxiliar na formulação de ações que promovam intervenções sobre alguns desses determinantes e assim, resultar em taxas mais altas de adesão.

O objetivo geral do presente estudo, de caráter transversal e com uso de análises quantitativas, foi conhecer as barreiras vivenciadas pelos pacientes e cuidadores em sua relação com o tratamento da Fenilcetonúria atendidos em um Hospital Universitário e referência de atendimento no Rio Grande do Sul aos pacientes com o diagnóstico nesse estado. Para conhecer a natureza das barreiras foi necessário desenvolver um inventário para a coleta dessa informação, na medida em que não foi encontrada uma ferramenta com essa finalidade na literatura. Portanto, a primeira parte do Capítulo II desta Dissertação versou sobre o processo envolvido na construção desse instrumento. Na segunda parte desse mesmo capítulo foi feita uma descrição dos resultados da aplicação do instrumento com participação dos pacientes e cuidadores acompanhados pelo Hospital, tendo sido analisadas as respostas no inventário a partir de grupos segundo faixa etária, sexo, adesão e outras variáveis. Também foram feitas análises para avaliação de algumas características psicométricas da nova medida.

No capítulo III desta Dissertação encontra-se uma descrição da investigação de uma gama de aspectos associados ao paciente e seus cuidadores como possíveis preditores da adesão atual, representada pelo alcance aos parâmetros biomédicos preconizados pelas diretrizes de cuidado ao indivíduo com a doença. Assim, número de barreiras percebidas coletadas pelo instrumento desenvolvido, níveis de fenilalanina da história presente e passada, características sociodemográficas e níveis de conhecimento sobre a doença e adequação ao tratamento auto-avaliados foram utilizados no estabelecimento de hipóteses. O desempenho do paciente em um instrumento de avaliação da inteligência também foi incluído nas análises. A presença desse instrumento de avaliação do QI justificou-se pelo acúmulo de evidências encontradas na literatura sobre o impacto de altos níveis de fenilalanina, presentes em um

quadro de baixa adesão, sobre o funcionamento cognitivo. Em resumo, buscou-se incorporar às análises dos possíveis preditores de baixa adesão, uma série de fatores de ordem psicossocial, biomédica e relacionadas a características da própria doença e tratamento, seguindo uma visão biopsicossocial do fenômeno da adesão.

CAPÍTULO II¹ - PERCEIVED BARRIERS THAT AFFECT ADHERENCE TO PKU
TREATMENT IN BRAZIL

Páginas 40 a 71

Submetido para publicação na Journal of Patient-Reported Outcomes
(submission id: JPRO-D-19-00111)

Katia Irie Teruya, Eduardo Remor, Ida Vanessa Doederlein Schwartz

¹ O manuscrito será submetido a publicação em inglês. Antes de submeter este manuscrito para a revista, este será revisado por um serviço profissional de *editing* do inglês (Proof-Reading-Service.com)

CAPÍTULO III² – FACTORS THAT INCREASE RISK FOR POOR ADHERENCE TO
PHENYLKETONURIA TREATMENT IN BRAZILIAN PATIENTS.

Páginas 72 a 101

Texto a ser submetido.

² O manuscrito será submetido a publicação em inglês. Antes de submeter este manuscrito para a revista, este será revisado por um serviço profissional de *editing* do inglês (Proof-Reading-Service.com)

CAPITULO IV. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo sugerem que múltiplos determinantes contribuem para a não adesão apresentada pelos pacientes. Das cinco dimensões em que os fatores da adesão ao tratamento podem ser classificados, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), três apresentaram uma associação com controles metabólicos insatisfatórios. Assim, o tipo de Fenilcetonúria (dimensão associada à doença), dúvidas sobre os alimentos que fazem parte da dieta, que remetem ao grau de complexidade vivenciado para alguns pacientes e a percepção de um alto grau de restrição alimentar, que pode repercutir em uma perda de qualidade de vida (dimensão relacionada à terapêutica) e percepção de estigma associado à doença, idade e histórico de baixa adesão (dimensão associada ao paciente) podem ter contribuído para a ocorrência de níveis mais altos de fenilalanina plasmática. Entretanto, ainda que essas cinco dimensões definidas pela OMS auxiliem no processo de investigação de um comportamento tão complexo, essa separação se dilui no momento em que se busca compreender as maneiras pelas quais cada fator interfere como uma barreira ao cumprimento da terapêutica. Assim, por exemplo, a complexidade percebida em relação a um determinado tratamento pode ser mediada por fatores relacionados a um baixo letramento, a uma dificuldade de comunicação entre a equipe de saúde e o paciente ou ainda a quadros de prejuízo cognitivo. Da mesma forma, questões como a baixa palatabilidade da fórmula metabólica ou ainda a manifestação de um desejo de não seguir a dieta, que obtiveram uma alta concordância entre os participantes, não foram considerados fatores de impedimento da adesão, possivelmente porque outros recursos, sejam individuais ou sociais, auxiliaram para manter o engajamento ao tratamento. Essa é uma das possíveis razões pelas quais se observaram trajetórias tão heterogêneas de adesão, ainda que esses pacientes tenham sido atendidos pelo mesmo serviço de genética médica. Essas diferenças nos resultados dos níveis de fenilalanina refletem experiências, retratos de sistemas familiares imersos em desafios próprios da fase de vida de cada um de seus membros, e que fazem escolhas, têm receios, formam projetos e, em paralelo a todas essas demandas, devem conciliar as orientações de uma dieta restritiva de uma doença crônica. Assim, os resultados do estudo demonstram que, ao passo que, em alguns casos paciente e familiares conseguem equilibrar todas essas necessidades e alcançam níveis seguros e constantes da proteína no sangue, outros trazem resultados instáveis, ora bons, ora elevados demais, ou ainda demonstram valores continuamente altos.

Além disso, outros resultados levantados no presente estudo foram: a dificuldade de adesão no início do tratamento associou-se a uma adesão pior anos mais tarde; observou-se

um período sensível, por volta dos oito anos de idade, nos qual níveis mais altos de fenilalanina estiveram associados ao descontrole metabólico em idades posteriores; foi observado que pacientes adultos tendem a perceber mais dificuldades do que os adolescentes; perceber mais barreiras associadas ao tratamento e apresentar níveis mais altos de fenilalanina tendem a caminhar juntos.

A partir dos achados do presente estudo, fazem-se algumas considerações relacionadas a aspectos que podem estar associados aos resultados, mas que não puderam ser examinados no presente estudo e recomenda-se que sejam integrados em futuras investigações com grande perspectiva de contribuição ao entendimento da adesão ao tratamento da Fenilcetonúria. Assim, tanto em relação aos pacientes como também em relação aos cuidadores, avaliar a auto eficácia como fator protetor à percepção de barreiras ao tratamento, analisar o papel do suporte social para a manutenção da dieta, investigar as estratégias de enfrentamento diante de dificuldades associadas às demandas da dieta, avaliar a relação entre a presença de psicopatologia e a adesão ao tratamento, tanto positivamente quanto negativamente, investigar o impacto da informação sobre a PKU materna.

A adesão a um tratamento é dinâmica e captar as principais possíveis causas associadas ao seu sucesso ou insucesso requer uma atenção a inúmeros agentes, que assumem postos distintos ao longo do tempo. O inventário de barreiras desenvolvido a partir da coleta de experiências anteriores em diversos lugares reuniu aspectos relevantes associados a dificuldades na adoção ao tratamento no dia a dia dos participantes desta pesquisa. Os resultados demonstraram que, a partir do instrumento, foi possível captar algumas das barreiras enfrentadas por eles que impactam nos níveis de fenilalanina. Assim, intervenções com base nas dificuldades apontadas e que influenciam nos controles metabólicos podem ser propostas para gerar possíveis melhoras de adesão ao tratamento. Por outro lado, na medida em que a adesão reporta-se a um conjunto de fatores individuais e sociais, a influência de cada aspecto se dará de maneira única, a partir das experiências em um dado contexto e em uma dada época, seja sua época de vida, seja da história da própria doença naquela sociedade. E posto isso, ao contrário de se buscar generalizar os resultados dessa amostra para a população, recomenda-se que sejam feitas investigações comparativas entre pacientes de diferentes regiões do país e acredita-se que, além das possíveis semelhanças entre algumas dificuldades enfrentadas pelos pacientes, que são encontradas no mundo todo, muitas particularidades também sejam apreendidas. E assim como o tratamento é individualizado, acredita-se que intervenções relacionadas ao tratamento também o devam ser.

REFERÊNCIAS

- Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Dokoupil, K., Gokmen-Ozel, H., Lammardo, A. M., MacDonald, A.,...van Rijn, M. (2011). Blood phenylalanine control in phenylketonuria: a survey of 10 European centres. *European Journal of Clinical Nutrition*, 65(2), 275–278. doi:10.1038/ejcn.2010.258
- Almeida, A., Godinho, T. M., Teles, M. S., Rehem, A. P. P., Jalil, H. M., Fukuda, T. G.,... Acosta, A. X. (2006). Avaliação do programa de triagem neonatal na Bahia no ano de 2003. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 6(1), 85-91. doi: 10.1590/S1519-38292006000100010
- Almeida-Brasil, C. C., Nascimento, E., Costa, J. O., Silveira, M.R., Bonolo, P. F., & Ceccato, M. G. B. (2016). Desenvolvimento e validação do conteúdo da escala de percepções de dificuldades com o tratamento antirretroviral. *Revista Médica de Minas Gerais*, 26 (Supl 5), 56 – 64. Recuperado de <http://rmmg.org/artigo/detalhes/2001>
- Alves, P.C. (1993). A experiência da enfermidade: considerações teóricas. *Caderno de Saúde Pública* [online], 9(3) 263-271. doi:10.1590/S0102-311X1993000300014.
- Amorim., T., Gatto, S.P.P., Boa-Sorte, N., Leite, M.E.Q.L., Fontes, M.I.M.M., Barreto, J., & Acosta, A.X. (2005). Aspectos clínicos da fenilcetonúria em serviço de referência em triagem neonatal na Bahia. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 5(4), 457-462. doi: 10.1590/S1519-38292005000400009
- Anastasoiaie, V., Kurzius, L., Forbes, P., & Waisbren, S. (2008). Stability of blood phenylalanine levels and IQ in children with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 95, 17–20. doi:10.1016/j.ymgme.2008.06.014
- Antshel, K. M., Brewster, S., & Waisbren, S. E. (2004). Child and parent attributions in chronic pediatric conditions: phenylketonuria (PKU) as an exemplar. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45(3), 622–630. doi:10.1111/j.1469-7610.2004.00251.x
- Azen, C., Koch, R., Friedman, E., Wenz, E., & Fishler, K. (1996). Summary of findings from the United States Collaborative Study of children treated for phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, 155 (Suppl1), S29 – S32. doi: 10.1007/BF03036507
- Bandura, A. (1977). Self-efficacy: Toward a unifying theory of behavioral change. *Psychological Review*, 84(2), 191–215. doi:10.1037/0033-295x.84.2.191
- Becker, H., Stuifbergen, A. K., & Sands, D. (1991). Development of a Scale to Measure Barriers to Health Promotion Activities among Persons with Disabilities. *American Journal of Health Promotion*, 5(6), 449–454. doi:10.4278/0890-1171-5.6.449

- Bekhof, J., van Spronsen, F. J., Crone, M., van Rijn, M., Oudshoorn, C.G.M., & Verkerk, P. H. (2003). Influence of knowledge of the disease on metabolic control in phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, *162*, 440-442. doi 10.1007/s00431-003-1197-8
- Bernstein, L., Burns, C., Sailer-Hammons, M., Kurtz, A., & Rohr, F. (2017). Multiclinic Observations on the Simplified Diet in PKU. *Journal of Nutrition and Metabolism*, *2017*, 1–5. doi:10.1155/2017/4083293
- Bickel, H., Gerrard A. J. & Hickman E. M. (1953). Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet*, *2*, 812-813.
- Bik-Multanowski, M., Didycz, B., Mozrzymas, R., Nowacka, M., Kaluzny, L., Cichy, W., ... Milanowski, A. (2008). Quality of life in noncompliant adults with phenylketonuria after resumption of the diet. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *31*(S2), 415–418. doi:10.1007/s10545-008-0978-7
- Bilginson, C., Waltzman, N., Leonard, C.O., & Ernst, S.L. (2005). Living with phenylketonuria: perspectives of patients and their families. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *28*, 639–49. doi: 10.1007/s10545-005-4478-8
- Blaskovics, M. E., Schaeffler, G. E., & Hack, S. (1974). Phenylalaninaemia. Differential diagnosis. *Archives of Disease in Childhood*, *97*, 835 – 843. Retrieved from <https://adc.bmj.com/content/archdischild/49/11/835.full.pdf>
- Blau, N., Hennermann, J. B., Langenbeck, U., & Lichter-Konecki, U. (2011). Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Molecular Genetics and Metabolism*, *104*, S2–S9. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.08.017
- Blau, N., van Spronsen, F. J., & Levy, H.L. (2010). Phenylketonuria. *Lancet*, *376*(9750), 1417–27. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60961-0
- Borrajo, G. J. C. (2007). Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *30*, 466–481. doi: 10.1007/s10545-007-0669-9
- Bosch, A. M., Burlina, A., Cunningham, A., Bettioli, E., Moreau-Stucker, F., Koledova, E., ... Regnault, A. (2015). Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *10*(1). doi:10.1186/s13023-015-0294-x
- Botler, J., Camacho, L.A., & Cruz, M. M. (2012). Phenylketonuria, congenital hypothyroidism and haemoglobinopathies: public health issues for a Brazilian

- newborn screening program. *Caderno de Saúde Pública*, 28(9), 1623–1631, doi: 10.1590/S0102-311X2012000900002
- Brenton, D.P., Tarn, A.C., Cabrera-Abreu, J.C., & Lilburn, M. (1996). Phenylketonuria: treatment in adolescence and adult life. *European Journal of Pediatrics*, 155 (Suppl 1), 93-96. doi: 10.1007/PL00014261
- Brown, C.S. (2018). Family reflections on phenylketonuria. *Pediatric Research*, 84(6), 797-798. doi:10.1038/s41390-018-0179-5
- Brown, E.S. & Warner, R. (1976). Mental development of phenylketonuric children on or off diet after the age of six. *Psychological Medicine*, 6, 287-296.
- Brumm, V. L., Azen, C., Moats, R. A., Stern, A. M., Broomand, C., Nelson, M. D., & Koch, R. (2004). Neuropsychological outcome of subjects participating in the PKU Adult Collaborative Study: A preliminary review. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 27(5), 549–566. doi:10.1023/b:boli.0000042985.02049.ff
- Camp, K. M., Parisi, M. A., Acosta, P. B., Berry, G. T., Bilder, D. A., Blau, N., ... Burlina, A. B. (2014). Phenylketonuria Scientific Review Conference: State of the science and future research needs. *Molecular Genetics and Metabolism*, 112(2), 87–122. doi:10.1016/j.ymgme.2014.02.013
- Carpenter, K., Wittkowski, A., Hare, D. J., Medford, E., Rust, S., Jones, S. A., & Smith, D. M. (2018). Parenting a Child with Phenylketonuria (PKU): an Interpretative Phenomenological Analysis (IPA) of the Experience of Parents. *Journal of Genetic Counseling*. 27(5), 1074-1086. doi: 10.1007/s10897-018-0227-7
- Cazzorla, C., Bensi, G., Biasucci, G., Leuzzi, V., Manti, F., Musumeci, A., ... Burlina, A. (2018). Living with phenylketonuria in adulthood: The PKU ATTITUDE study. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 16, 39–45. doi:10.1016/j.ymgmr.2018.06.007
- Champion, V. L. (1988). Attitudinal variables related to intention, frequency and proficiency of breast self-examination in women 35 and over. *Research in Nursing & Health*, 11(5), 283–291. doi:10.1002/nur.4770110503
- Christ, S. E. (2003). Asbjørn Følling and the Discovery of Phenylketonuria. *Journal of the History of the Neurosciences: Basic and Clinical Perspectives*, 12(1), 44-54. doi: 10.1076/jhin.12.1.44.13788
- Cleary, M., Trefz, F., Muntau, A. C., Feillet, F., van Spronsen, F. J., Burlina, A., ... MacDonald, A. (2013). Fluctuations in phenylalanine concentrations in phenylketonuria: A review of possible relationships with outcomes. *Molecular Genetics and Metabolism*, 110(4), 418–423. doi:10.1016/j.ymgme.2013.09.001

- Cotugno, G., Nicolò, R., Cappelletti, S., Goffredo, B.M., Vici, D.C., & Di Ciommo, V. (2011). Adherence to diet and quality of life in patients with phenylketonuria. *Acta Paediatrica*, *100*, 1144–1149. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02227.x
- Da Silva, G. K. & Lamônica, D. A. C. (2010). Desempenho de crianças com fenilcetonúria no Teste de Screening de Desenvolvimento Denver – II. *Pró-Fono Revista de Atualização Científica*, *22*(1), 345 – 350. doi: 10.1590/S0104-56872010000300031
- De Carvalho, T.M., dos Santos, H.P., dos Santos, I.C., Vargas, P. R., & Pedrosa, J. (2007). Newborn screening: a national public health programme in Brazil. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *30*, 615. doi: 10.1007/s10545-007-0650-7
- Dehghani-Tafti, A., Mahmoodabad, S. S. M., Morowatisharifabad, M. A., Afkhami Ardakani, M. A., Rezaeipandari, H. & Hassan Lotfi, M. H. (2015). Determinants of Self-Care in Diabetic Patients Based on Health Belief Model. *Global Journal of Health Science*, *7*(5), 33 – 42. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4803867/pdf/GJHS-7-33.pdf>
- De Marqui, A. B. T. (2017). Fenilcetonúria: aspectos genéticos, diagnóstico e tratamento. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, *15*(4), 282-8. Recuperado de <http://www.sbcm.org.br/revistas/RBCM/RBCM-2017-04.pdf>
- Dempster, N. R., Wildman, B. G., Masterson, T. L., & Omlor, G. J. (2017). Understanding Treatment Adherence with the Health Belief Model in Children with Cystic Fibrosis. *Health Education & Behavior*, *45*(3), 435–443. doi:10.1177/1090198117736346
- De Vries, A. E., van der Wal, M. H. L., Nieuwenhuis, M. M. V., de Jong, R. M., van Dijk, R. B., Jaarsma, T., ... Jorna, R. J. (2013). Perceived barriers of heart failure nurses and cardiologists in using clinical decision support systems in the treatment of heart failure patients. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, *13* (54), 1 – 8. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3651365/pdf/1472-6947-13-54.pdf>
- Di Ciommo, V., Forcella, E., & Cotugno, G. (2012). Living With Phenylketonuria From the Point of View of Children, Adolescents, and Young Adults. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, *33*(3), 229–235. doi:10.1097/dbp.0b013e3182460d8a
- Diesen, P. S., Wiig, I., Grut, L., & Kase, B.F. (2015). Betwixt and between being healthy and ill: the stigma experienced by young adults with phenylketonuria. *Scandinavian Journal of Disability Research*, *17* (4), 321–334. doi :10.1080/15017419.2014.941003
- Dima, A.L., Schweitzer, A.M. , Diaconiță, R., Remor, E., & Wanless, R.S. (2013). Adherence to ARV medication in Romanian young adults: Selfreported behaviour and

- psychological barriers. *Psychology, Health & Medicine*, 18(3), 343-354.
<http://dx.doi.org/10.1080/13548506.2012.722648>
- DiMatteo, M. R. (2004). Variations in Patients' Adherence to Medical Recommendations: A Quantitative Review of 50 Years of Research. *Medical Care*, 42 (3), 200-209.doi: 10.1097/01.mlr.0000114908.90348.f9
- Durham-Shearer, S.J., Judd, P.A., Whelan, K., & Thomas, J. E. (2008). Knowledge, compliance and serum phenylalanine concentrations in adolescents and adults with phenylketonuria and the effect of a patient-focused educational resource. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 21, 474–485. doi: 10.1111/j.1365-277X.2008.00879.x
- Eijgelshoven, I., Demirdas, S., Smith, T. A., van Loon, J. M. T., Latour, S., & Bosch, A. M. (2013). The time consuming nature of phenylketonuria: A cross-sectional study investigating time burden and costs of phenylketonuria in the Netherlands. *Molecular Genetics and Metabolism*, 109(3), 237–242. doi:10.1016/j.ymgme.2013.05.003
- Feillet, F., MacDonald, A., Hartung (Perron), D., & Burton, B. (2010). Outcomes beyond phenylalanine: An international perspective. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99 (Suppl 1), S79–S85.doi:10.1016/j.ymgme.2009.09.015
- Fidika, A., Salewski, C. & Goldbeck, L. (2013). Quality of life among parents of children with phenylketonuria (PKU). *Health and Quality of Life Outcomes*, 11(54), 1 - 9. doi: 10.1186/1477-7525-11-54
- Fonnesbeck, C. J., McPheeters, M. L., Krishnaswami, S., Lindegren, M. L., & Reimschisel, T. (2012). Estimating the probability of IQ impairment from blood phenylalanine for phenylketonuria patients: a hierarchical meta-analysis. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 36(5), 757–766. doi:10.1007/s10545-012-9564-0
- Frank, N., Fitzgerald, R., & Legge, M. (2007). Phenylketonuria – the lived experience. *New Zealand Medical Journal*, 120, U2728. Retrieved from [https://www.nzma.org.nz/__data/assets/pdf_file/0006/17826/Vol-120-No-1262-21 September 2007.pdf](https://www.nzma.org.nz/__data/assets/pdf_file/0006/17826/Vol-120-No-1262-21%20September%202007.pdf)
- Freehauf, C., Van Hove, J.L., Gao, D., Bernstein, L., & Thomas, J.A. (2013). Impact of geographic access to care on compliance and metabolic control in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 108(1):13-7. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.09.026
- García, M. I., Araya, G., Coo, S., Waisbren, S. E., & de la Parra, A. (2017). Treatment adherence during childhood in individuals with phenylketonuria: Early signs of treatment discontinuation. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 11, 54–58. doi:10.1016/j.ymgmr.2017.04.006

- Gerend, M.A., Shepherd, M.A., & Shepherd, J.E. (2013). The multidimensional nature of perceived barriers: global versus practical barriers to HPV vaccination. *Health Psychology, 32*(4), 361-369. doi: 10.1037/a0026248
- Glasgow R. E. (2012). Perceived barriers to self-management and preventive behaviors. Retrieved from [http:// cancercontrol.cancer.gov/brp/research/constructs/barriers.pdf](http://cancercontrol.cancer.gov/brp/research/constructs/barriers.pdf)
- Giarratana, N., Gallina, G., Panzeri, V., Frangi, A., Canobbio, A., & Reiner, G. (2018). A New Phe-Free Protein Substitute Engineered to Allow a Physiological Absorption of Free Amino Acids for Phenylketonuria. *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening, 6*, 1-9. doi: 10.1177/2326409818783780
- Gramer, G., Haege, G., Glahn, E. M., Hoffmann, G. F., Lindner, M., & Burgard, P. (2013). Living with an inborn error of metabolism detected by newborn screening—Parents' perspectives on child development and impact on family life. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 37*(2), 189–195. doi:10.1007/s10545-013-9639-6
- Griffiths, P. V. (2000). Wechsler subscale IQ and subtest profile in early treated phenylketonuria. *Archives of Disease in Childhood, 82*(3), 209–215. doi: 10.1136/ad.82.3.209
- Guillén-López, S., López-Mejía, L.A., Ibarra-González, I., & Vela-Amieva, M. (2016). Conventional Phenylketonuria Treatment. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening, 4*, 1-7. doi:10.1177/2326409816685733
- Guthrie, R. (1996). The introduction of newborn screening for phenylketonuria A personal history. *European Journal of Pediatrics, 155*, Suppl 11, S4-S5. doi: 10.1007/PL00014247
- Guthrie, R., & Susi, A. (1963) A simple phenylalanine method for detecting PKU in large populations of newborn infants. *Pediatrics, 32*, 338-343. Recuperado de <http://pediatrics-aappublications.org.ez45.periodicos.capes.gov.br/content/pediatrics/32/3/338.full.pdf>
- Hardelid, P., Cortina-Borja, Munro, M.A., Jones, H., Cleary, M., Champion, M.P., ... Dezateux, C. (2008). The Birth Prevalence of PKU in Populations of European, South Asian and Sub-Saharan African Ancestry Living in South East England. *Annals of Human Genetics 72*, 65–71. doi: 10.1111/j.1469-1809.2007.00389.x
- Hartnett, C., Salvarinova-Zivkovic, R., Yap-Todos, E., Cheng, B., Giezen, A., Horvath, G., ... Stockler-Ipsiroglu, S. (2013). Long-term outcomes of blood phenylalanine concentrations in children with classical phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism, 108*(4), 255–258. doi:10.1016/j.ymgme.2013.01.007

- Hendrikx, M. M. T., van der Schot, L. W. A., Slijper, F. M. E., Huisman, J., & Kalverboer, A. F. (1994). Phenylketonuria and some aspects of emotional development. *European Journal of Pediatrics*, *153*(11), 832–835. doi:10.1007/bf01972893
- Hershey, J. C., Morton, B. G., Davis, J. B., & J. Reichgott, M. J. (1980). Patient Compliance with Antihypertensive Medication. *American Journal of Public Health*, *70* (10), 1081 – 1089. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1619527/pdf/amjph00683-0043.pdf>
- Holtzman, N. A., Kronmal, R. A., Doorninck, W. van, Azen, C., & Koch, R. (1986). Effect of Age at Loss of Dietary Control on Intellectual Performance and Behavior of Children with Phenylketonuria. *New England Journal of Medicine*, *314*(10), 593–598. doi:10.1056/nejm198603063141001
- Hood, A., Grange, D. K., Christ, S. E., Steiner, R., & White, D. A. (2014). Variability in phenylalanine control predicts IQ and executive abilities in children with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, *111*(4), 445–451. doi:10.1016/j.ymgme.2014.01.012
- Hughes, M. M., Cloud, H. H., Craig, C., Hickey, C., Isaacs, J., Robinson, S., & Rutledge, S. (1996). Compliance, Knowledge, and Health Beliefs of Children with Phenylketonuria and their Parents. *Journal of the American Dietetic Association*, *96*(9), A53. doi:10.1016/s0002-8223(96)00491-9
- Huijbregts, S.C., de Sonnevile, L.M., Licht, R., van Spronsen, F.J., & Sergeant, J.A. (2002). Short-term dietary interventions in children and adolescents with treated phenylketonuria: effects on neuropsychological outcome of a well-controlled population. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *25*, 419–430. doi:10.1023/A:1021205713674
- Hyman, R. B., Baker, S., Ephraim, R., Moadel, A., & Philip, J. (1994). Health Belief Model Variables as Predictors of Screening Mammography Utilization. *Journal of Behavioral Medicine*, *17*(4), 391 – 406. doi:10.1007/BF01858010
- Ievers-Landis, C.E., Hoff, A.L., Brez, C., Cancilliere, M.K., McConnell, J., & Kerr, D. (2005). Situational analysis of dietary challenges of the treatment regimen for children and adolescents with phenylketonuria and their primary caregivers. *Developmental and Behavioral Pediatrics*, *26* (3), 186 – 193. doi: 0196-206X/05/2603-0186
- Jurecki, E. R., Cederbaum, S., Kopesky, J., Perry, K., Rohr, F., Sanchez-Valle, A., ... Cohen-Pfeffer, J. L. (2017). Adherence to clinic recommendations among patients with phenylketonuria in the United States. *Molecular Genetics and Metabolism*, *120*(3), 190–197. doi:10.1016/j.ymgme.2017.01.001

- Jusienė, R. & Kučinskas, V. (2004). Familial variables as predictors of psychological maladjustment in Lithuanian children with phenylketonuria. *Medical Science Monitor*, 10 (3), CR102-107. Retrieved from http://www.MedSciMonit.com/pub/vol_10/no_3/3513.pdf
- Karam, S. M., Jardim, L. B., Giugliani, R., & Horta, B. L. (2012). Triagem neonatal para hiperfenilalaninemia: um estudo de coorte. *Revista da AMRIGS*, 56 (1), 17-21.
- Kardas, P., Lewek, P., & Matyjaszczyk, M. (2013). Determinants of patient adherence: A review of systematic reviews. *Frontiers in Pharmacology*, 4, (9), 1 - 16. doi: 10.3389/fphar.2013.00091
- Kazak, A. E., Reber, M., & Carter, A. (1988). Structural and Qualitative Aspects of Social Networks in Families with Young Chronically III Children. *Journal of Pediatric Psychology*, 13(2), 171–182. doi:10.1093/jpepsy/13.2.171
- Kazak, A.E., Reber, M., & Snitzer, L. (1988). Childhood Chronic Disease and Family Functioning: A Study of Phenylketonuria. *Pediatrics*, 81 (2), 224 – 230. Recuperado de <http://pediatrics.aappublications.org/content/81/2/224>.
- Kemper, A. R., Brewer, C. A., & Singh, R. H. (2010). Perspectives on Dietary Adherence among Women with Inborn Errors of Metabolism. *Journal of the American Dietetic Association*, 110(2), 247–252. doi:10.1016/j.jada.2009.10.030
- Kern de Castro, E. & Piccinini, C.A., (2002). Implicações da Doença Orgânica Crônica na Infância para as Relações Familiares: Algumas Questões Teóricas. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 15(3), 625-635. doi: 10.1590/S0102-79722002000300016
- Khemir, S., El Asmi, M., Sanhaji, H., Feki, M., Jemaa, R., Tebib, N., ... Kaabachi, N. (2011). Phenylketonuria is still a major cause of mental retardation in Tunisia despite the possibility of treatment. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 113(9), 727–730. doi:10.1016/j.clineuro.2011.07.016
- Koch, R., Burton, B., Hoganson, G., Peterson, R., Rhead, W., Rouse, B., ... Azen, C. (2002). Phenylketonuria in adulthood: A collaborative study. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 25(5), 333–346. doi:10.1023/a:1020158631102
- Koff, E., Kammerer, B., Boyle, P., & Puschel, S.M. (1979). Intelligence and phenylketonuria: Effects of diet termination. *The Journal of Pediatrics*, 94 (4), 534-537.
- Lee, P. J., Amos, A., Robertson, L., Fitzgerald, B., Hoskin, R., Lilburn, M., ... Murphy, G. (2009). Adults with late diagnosed PKU and severe challenging behaviour: a randomised placebo-controlled trial of a phenylalanine-restricted diet. *Journal of*

Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 80(6), 631–635.
doi:10.1136/jnnp.2008.151175

- Lei n. 8.069, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências. Recuperado de <http://www2.camara.leg.br/legin> Lenke, R. R., & Levy, H. L. (1980). Maternal Phenylketonuria and Hyperphenylalaninemia. *New England Journal of Medicine*, 303(21), 1202–1208. doi:10.1056/nejm198011203032104
- Lei n. 8.069, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências. Recuperado de <http://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1990/lei-8069-13-julho-1990-372211-publicacaooriginal-1-pl.html>.
- Leuzzi, V., Pansini, M., Sechi, E., Chiarotti, F., Carducci, C., Levi, G., & Antonozzi, I. (2004). Executive function impairment in early-treated PKU subjects with normal mental development. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 27(2), 115–125. doi:10.1023/b:boli.0000028781.94251.1
- Levy, H.L. & Waisbren, S. E. (1994). PKU in adolescents: rationale and psychosocial factor in diet continuation. *Acta Paediatrica*, 83 (S407), 92-97. doi: 10.1111/j.1651-2227.1994.tb13463.x
- Lord, B., Ungerer, J., & Wastell, C. (2008). Implications of Resolving the Diagnosis of PKU for Parents and Children. *Journal of Pediatric Psychology*, 33 (8), 855–866. doi:10.1093/jpepsy/jsn020
- Lord, B., Wastell, C., & Ungerer, J. (2005). Parent Reactions to Childhood Phenylketonuria. *Families, Systems, & Health*, 23(2), 204–219. doi:10.1037/1091-7527.23.2.204
- Lou, F. & Shang, S. (2017). Attitudes towards pain management in hospitalized cancer patients and their influencing factors. *Chinese Journal of Cancer Research*, 29(1), 75-85. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.01.09
- MacCulloch, K. & Rashid, M. (2014). Factors affecting adherence to a gluten-free diet in children with celiac disease. *Paediatrics and Child Health*, 19 (6), 305 – 309. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4173957/pdf/pch-19-305.pdf>
- MacDonald, A., Chakrapani, A., Hendriksz, C., Daly, A., Davies, P., Asplin, D., ...Booth, I.W. (2006). Protein substitute dosage in PKU: how much do young patients need? *Archives of Disease in Childhood*, 91(7), 588–593. doi:10.1136/adc.2005.084285
- MacDonald, A., Davies, P., Daly, A., Hopkins, V., Hall, S. K., Asplin, D., ... Chakrapani, A. (2008). Does maternal knowledge and parent education affect blood phenylalanine

- control in phenylketonuria? *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 21(4), 351–358. doi:10.1111/j.1365-277x.2008.00891.x
- MacDonald, A., Gokmen-Ozel, H., van Rijn, M., & Burgard, P. (2010). The reality of dietary compliance in the management of phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 33, 665–670. doi:10.1007/s10545-010-9073-y
- MacDonald, A., Nanuwa, K., Parkes, L., Nathan, M., & Chauhan, D. (2011). Retrospective, observational data collection of the treatment of phenylketonuria in the UK, and associated clinical and health outcomes. *Current Medical Research and Opinion*, 27(6), 1211–1222. doi:10.1185/03007995.2011.576237
- MacDonald, A., Smith, T. A., de Silva, S., Alam, V., & Van Loon, J. M. T. (2016). The personal burden for caregivers of children with phenylketonuria: A cross-sectional study investigating time burden and costs in the UK. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 9, 1–5. doi:10.1016/j.ymgmr.2016.08.008
- MacDonald, A., Van Rijn, M., Feillet, F., Lund, A.M., Bernstein, L., Bosch, A.M., Gizewska, M., & van Spronsen, F.J. (2012). Adherence issues in inherited metabolic disorders treated by low natural protein diets. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 61, 289–295. doi: 10.1159/000342256
- Magalhães, P.K.R., Turcato, M.F., Ângulo, I.L., & Maciel, L.M.Z. (2009). Programa de Triagem Neonatal do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil. *Caderno de Saúde Pública*, 25(2), 445-54. doi: 10.1590/S0102-311X2009000200023
- Marcason, W. (2013). Is There a Standard Meal Plan for Phenylketonuria (PKU)? *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 113(8), 1124. Recuperado de [https://jandonline.org/article/S2212-2672\(13\)00682-5/pdf](https://jandonline.org/article/S2212-2672(13)00682-5/pdf)
- Medford, E., Hare, D.J., & Wittkowski, A. (2018). Demographic and psychosocial influences on treatment adherence for children and adolescents with PKU: a systematic review. *JIMD Reports*, 39, 107–116. doi: 10.1007/8904_2017_52
- Mendes, L.C., Santos, T.T., & Bringel F.A. (2013). Evolution of the neonatal screening program in the state of Tocantins. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 57 (2), 112–119, doi:10.1590/S0004-27302013000200003
- Mihalko, S.L., Brenes, G.A., Farmer, D.F., Katulaa, J.A., Balkrishnanc, R., & Bowen, D.J. (2004). Challenges and innovations in enhancing adherence. *Control Clinical Trials*. 25, 447 – 457. doi: 10.1016/j.cct.2004.07.003

- Miller, N. H. (1997). Compliance with treatment regimens in chronic asymptomatic diseases. *The American Journal of Medicine*, 102(2), 43–49. doi:10.1016/s0002-9343(97)00467-1
- Mira, N. V. M. & Marquez, U. M. L. (2000). Importância do diagnóstico e tratamento da Fenilcetonúria. *Revista de Saúde Pública*, 34 (1), 86-96. Retrieved from <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v34n1/1387.pdf>
- Mundy, H., Lilburn, M., Cousins, A., & Lee, P. (2002). Dietary control of phenylketonuria. *The Lancet*, 360(9350), 2076. doi:10.1016/s0140-6736(02)11959-3
- Munro, S. A., Lewin, S. A., Smith, H. J., Engel, M. E., Fretheim, A., & Volmink, J. (2007). Patient adherence to tuberculosis treatment: a systematic review of qualitative research. *PLoS Medicine*, 4 (7), 1230 - 1245. doi: 10.1371/journal.pmed.0040238
- Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (2013). Diagnóstico Situacional do Programa Nacional de Triagem Neonatal nos estados brasileiros: relatório técnico / Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico – NUPAD. Belo Horizonte: NUPAD, 2013. Recuperado de <http://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2014/10/Diagnostico-situacional-PNTN.pdf>
- Nunes, A. K., Wachholz, R.G., Rover, M.R., & Souza, L.C. (2013). Prevalence of disorders detected by newborn screening in Santa Catarina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 57(5), 360–367. doi: 10.1590/S0004-27302013000500005.
- Olsson, G. M., Montgomery, S. M., & Alm, J. (2007). Family conditions and dietary control in phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 30(5), 708–715. doi:10.1007/s10545-007-0493-2
- Palermo, L., Geberhiwot, T., MacDonald, A., Limback, E., Hall, S., & Romani, C. (2017). Cognitive outcomes in early-treated adults with phenylketonuria (PKU): A comprehensive picture across domains. *Neuropsychology*, 31(3), 255–267. <http://doi.org/10.1037/neu0000337>
- Pianta, R. C., Marvin, R. S., Britner, P. A., & Borowitz, K. C. (1996). Mothers' resolution of their children's diagnosis: Organized patterns of caregiving representations. *Infant Mental Health Journal*, 17(3), 239–256. doi:10.1002/(sici)1097-0355(199623)17:3<239::aid-imhj4>3.0.co;2-j
- Pietz, J., Fatkenheuer, B., Armbruster, M., Esser, G., & Schmidt, H. (1997). Psychiatric Disorders in Adult Patients With Early-treated Phenylketonuria. *Pediatrics*, 99(3), 345–350. doi:10.1542/peds.99.3.345

- Portaria Nº 822, de 06 de junho de 2001. Recuperado de http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html.
- Prince, A. P., McMurry, M. P., & Buist, N. R. M. (1997). Treatment products and approaches for phenylketonuria: improved palatability and flexibility demonstrate safety, efficacy and acceptance in US clinical trials. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 20(4), 486–498. doi:10.1023/a:1005337126669
- Programa Nacional de Triagem Neonatal – CGSH/DAET/SAS/MS, Brasil, 2018. Indicadores da Triagem Neonatal no Brasil. Recuperado de <http://portalms.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-da-triagem-neonatal/indicadores-da-triagem-neonatal-no-brasil>
- Quine, L., & Pahl, J. (1991). Stress and coping in mothers caring for a child with severe learning difficulties: A test of Lazarus' transactional model of coping. *Journal of Community & Applied Social Psychology*, 1(1), 57–70. doi:10.1002/casp.2450010109
- Ramalho, A. R., Ramalho, R. J., Oliveira, C. R., Magalhães, M. M., Santos, E. G., Sarmant, P. M.,... Aguiar-Oliveira, M. H. (2014). Evaluation of effectiveness and outcome of PKU screening and management in the State of Sergipe, Brazil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 58(1), 62-7. doi: 10.1590/0004-2730000002885.
- Ramezankhani, A., Soori, H., Alhani, F., & Goudarzi, A. M. (2015). Design and development of a scale of perceived barriers to self-care in patients with type 2 diabetes mellitus: an exploratory factor analysis. *Electronic physician*, 7 (7), 1486-1493, doi: 10.19082/1486
- Remor, E. (2018). Adesão ao Tratamento Médico. Em: E. Kern de Castro & E. Remor. (Orgs.). Bases Teóricas da Psicologia da Saúde (pp. 199-214). Curitiba: Editora Appris, 1ª Ed.
- Remor, E. (2011). Predictors of treatment difficulties and satisfaction with haemophilia therapy in adult patients. *Haemophilia*, 17, e901–e905. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02578.x
- Revicki, D. A., Osoba, D., Fairclough, D., Barofsky, I., Berzon, R., Leidy, N. K., & Rothman, M. (2000). Recommendations on health-related quality of life research to support labeling and promotional claims in the United States. *Quality of Life Research*, 9(8), 887–900. doi: 10.1023/A:1008996223999
- Rey, E., Abadie, V., Plainguet, F., & Rey, J. (1996). Long-term follow up of patients with classical phenylketonuria after diet relaxation at 5 years of age. The Paris Study. *European Journal of Pediatrics*, 155 (Suppl 1), 39-44. doi: 10.1007/PL00014246

- Rimal, R. N. (2000). Closing the Knowledge-Behavior Gap in Health Promotion: The Mediating Role of Self-Efficacy. *Health Communication, 12*(3), 219–237. doi:10.1207/s15327027hc1203_01
- Ris, M.D., Williams, S.E., Hunt, M.M., Berry, H.K., & Leslie, N. (1993). Early-treated phenylketonuria: adult neuropsychologic outcome. *The Journal of Pediatrics, 124*(3), 388-92.
- Rodrigues, M., Yonamine, G. H., & Satiro, C. A. (2018). Rate and determinants of non-adherence to a gluten-free diet and nutritional status assessment in children and adolescents with celiac disease in a tertiary Brazilian referral center: a cross sectional and retrospective study. *BMC Gastroenterology, 18* (15) 2 - 8. doi: 10.1186/s12876-018-0740-z
- Rosenstock, I. M. (1974a). Historical Origins of the Health Belief Model. *Health Education Monographs, 2*(4), 328–335. doi:10.1177/109019817400200403
- Rosenstock, I. M. (1974b). The Health Belief Model and Preventive Health Behavior. *Health Education Monographs, 2*(4), 354–386. doi:10.1177/109019817400200405
- Rosenstock, I. M., Strecher, V., & Becker, J. (1988). Social learning theory and the health belief model. *Health Education Quarterly, 15*, 175–183. doi:10.1177/109019818801500203
- Schmidt, B.J., Diament, A.J., Krynski, S., Kamei, M. E., Rodrigues, M. M. C., & Takana, S. (1982) Neonatal mass screening of hereditary metabolic diseases in São Paulo – Brazil. *Acta Pediatr Jpn 24*, 75 – 82. doi: 10.1111/j.1442-200X.1980.tb00484.x
- Schuett, V.E., Gurda, R.F., & Brown, E.S. (1980). Diet Discontinuation Policies and Practices of PKU Clinics in the United States. *American Journal of Public Health, 70*, 498 – 503. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1619429/pdf/amjph00678-0036.pdf>.
- Sharman, R., Mulgrew, K., & Katsikitis, M. (2013). Qualitative Analysis of Factors Affecting Adherence to the Phenylketonuria Diet in Adolescents. *Clinical Nurse Specialist, 27*(4), 205–210. doi:10.1097/nur.0b013e31829555d5
- Smith, I., Lobascher, M.E., Stevenson, J.E., S Grubel-Kaiser, S., & Bickel, H. (1978). Effect of stopping low-phenylalanine diet on intellectual progress of children with phenylketonuria. *British Medical Journal, 2*, 723-726. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1607584/pdf/brmedj00143-0013.pdf>
- Souza, C. F., Schwartz, I. V., & Giugliani, R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. (2002). *Ciência & Saúde Coletiva, 7*(1), 129-37. doi: 10.1590/S1413-81232002000100012.

- Stranieri, I., & Takano, O.A. (2009). Evaluation of the Neonatal Screening Program for congenital hypothyroidism and phenylketonuria in the State of Mato Grosso, Brazil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 53(4), 446–452. doi: 10.1590/S0004-27302009000400010.
- Surtees, R., & Blau, N. (2000). The neurochemistry of phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, 159(S2), S109–S113. doi:10.1007/pl00014370
- Ten Hoedt, A. E., Maurice-Stam, H., Boelen, C. C. A., Rubio-Gozalbo, M. E., van Spronsen, F. J., Wijburg, F. A., ... Grootenhuis, M. A. (2011). Parenting a child with phenylketonuria or galactosemia: implications for health-related quality of life. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 34(2), 391–398. doi:10.1007/s10545-010-9267-3
- Teruya, K.I., & Remor, E. (2018). Development of perceived barriers related to PKU treatment inventory. *International Journal of Behavioral Medicine*, 25 (Suppl 1): S34 [P098]
- Teruya, K.I., Remor, E., & Schwartz, I.V.D. Perceived barriers that affect adherence to PKU treatment in Brazil. (in preparation, study 1)
- Thimm, E., Schmidt, L. E., Heldt, K., & Spiekerkoetter, U. (2013). Health-related quality of life in children and adolescents with phenylketonuria: unimpaired HRQoL in patients but feared school failure in parents. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 36(5), 767–772. doi:10.1007/s10545-012-9566-y
- Tonon, T., Sisti, E., Nalin, T., & Schwartz, I. V. D. (2018). Assessment of newborn screening in the public health system of a municipality in northern Rio Grande do Sul. *Clinical and Biomedical Research*, 38(2), 123-127. doi: 10.4322/2357-9730.74929.
- Trefz, F., Maillot, F., Motzfeldt, K., & Schwarz, M. (2011). Adult phenylketonuria outcome and management. *Molecular Genetics and Metabolism*, 104, S26–S30. doi:10.1016/j.ymgme.2011.08.025
- Trevisan, L. M., Nalin, T., Tonon, T., Veiga, L. M., Vargas, P., Krug, B. C., ... Schwartz, I. V. D. (2015). Access to treatment for phenylketonuria by judicial means in Rio Grande do Sul, Brazil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 20(5), 1607–1616. doi:10.1590/1413-81232015205.08302014
- Tripp, M. K., Diamond, P. M., Vernon, S. W., Swank, P. R., Dolan Mullen, P., & Gritz, E. R. (2013). Measures of parents' self-efficacy and perceived barriers to children's sun protection: construct validity and reliability in melanoma survivors. *Health Education Research*, 28(5), 828-42. doi: 10.1093/her/cys114

- Van Spronsen, F. J. (2010). Phenylketonuria: a 21st century perspective. *Nature Reviews Endocrinology*, 6(9), 509–514. doi:10.1038/nrendo.2010.125
- Van Spronsen, F. J., & Bélanger-Quintana, B. (2011). Outcomes of Phenylketonuria with Relevance to Follow-Up. *JIMD Reports*, 1, 49–55. doi: 10.1007/8904_2011_16
- Van Spronsen, F.J., van Wegberg, A.M., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A.M. ... MacDonald, A. (2017). Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 8587, 1–14. doi:10.1016/S2213 -8587(16)30320 -5
- Van Wegberg, A. M. J., MacDonald, A., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., ... van Spronsen, F. J. (2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12, 1-56. doi: 10.1186/ s1302 3-017-0685-2
- Velema M., Boot E., Engelen M., & Hollak C. (2014) Parkinsonism in Phenylketonuria: A Consequence of Dopamine Depletion?. In: Zschocke J., Baumgartner M., Morava E., Patterson M., Rahman S., Peters V. (eds) *JIMD Reports*, 20. Springer, Berlin, Heidelberg. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4375126/pdf/978-3-662-467008_Chapter_386.pdf
- Vilaseca, M.A., Lambruschini, N., Gomez-Lopez, L., Gutierrez, A., Fuste, E., Gassio, R., ... Campistol, J. (2010). Quality of dietary control in phenylketonuric patients and its relationship with general intelligence. *Nutrición Hospitalaria*, 25, 60–66. doi: 10.3305/nh.2010.25.1.4482
- Vockley, J., Andersson, H.C., Antshel, K.M., Braverman, N.E., Burton, B.K., Frazier, D.M., ...Berry, S.A. (2014). Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine*, 16 (2), 188–200. doi:10.1038/gim.2013.157
- Vrijens, B., De Geest, S., Hughes, D. A., Kardas, P., Demonceau, J., Ruppert, T., ...Urquhart, J. (2012). A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 73, 691–705. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
- Van Calcar, S. C., MacLeod, E. L., Gleason, S. T., Etzel, M. R., Clayton, M. K., Wolff, J. A., & Ney, D. M. (2009). Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89(4), 1068–1077. doi:10.3945/ajcn.2008.27280

- Vegni, E., Fiori, L., Riva, E., Giovannini, M., & Moja, E. A. (2009). How individuals with phenylketonuria experience their illness: an age-related qualitative study. *Child: Care, Health and Development*, 36(4), 539–548. doi:10.1111/j.1365-2214.2009.01000.x
- Vieira, T. A., Nalin, T., Krug, B. C., Bittar, C. M., Netto, C. B. O., & Schwartz, I. V. D. (2015). Adherence to Treatment of Phenylketonuria. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, 3, doi:10.1177/2326409815579861
- Vieira Neto, E., Maia Filho, H.S., Monteiro, C.B., Carvalho, L. M., Tonon, T., Vanz, A.P., ... Ribeiro, M. G. (2018). Quality of life and adherence to treatment in early-treated Brazilian phenylketonuria pediatric patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 51(2), 1-10. doi: 10.1590/1414-431X20176709
- Waisbren, S. E., Noel, K., Fahrback, K., Cella, C., Frame, D., Dorenbaum, A., & Levy, H. (2007). Phenylalanine blood concentrations and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Molecular Genetics and Metabolism*, 92, 63-70. doi: 10.1016/j.ymgme.2007.05.006
- Waisbren, S. & White, D.A. (2010). Screening for cognitive and social-emotional problems in individuals with PKU: tools for use in the metabolic clinic. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99 (suppl 1), S96–S99. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.10.006
- Waisbren, S. E., Rokni, H., Bailey, R. I., Rohr, F., Brown, T., & Warner-Rogers, J. (1997). Social factors and the meaning of food in adherence to medical diets: results of a maternal phenylketonuria summer camp. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 20(1), 21-27. doi: 10.1023/A:1005349204797
- Walter, J.H. & White, F.J. (2004). Blood phenylalanine control in adolescents with phenylketonuria. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*, 16, 41–45. doi: 10.1515/IJAMH.2004.16.1.41
- Walter, J.H. (2011). Vitamin B12 deficiency and phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 104, S52–S54. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.07.020
- Walter, J. H., White, F. J., Hall, S. K., MacDonald, A., Rylance, G., Boneh, A.,... Vail, A. (2002). How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet*, 360, 55– 8. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09334-0
- Wappner, R., Cho, S., Kronmal, R. A., Schuett, V., & Seashore, M. R. (1999). Management of Phenylketonuria for Optimal Outcome: A Review of Guidelines for Phenylketonuria Management and a Report of Surveys of Parents, Patients, and Clinic Directors. *Pediatrics*, 104 (6), e68–e68. doi:10.1542/peds.104.6.e68
- Wechsler, D. (2014). Escala Wechsler abreviada de inteligência – WASI: manual / David Wechsler; adaptação e padronização brasileira de Clarissa Marcelli Trentini, Denise

- Balem Yates, Vanessa Stumpf Heck; [tradução Ana Lucia Leitão Carraro, Flávia Wagner]. São Paulo, São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Weglage, J., Fiinders, B., Wilken, B., Schubert, D., Schmidt, E., Burgard, P., & Ullrich, K. (1992). Psychological and social findings in adolescents with phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, *151*(7), 522-525. doi: 10.1007/BF01957759
- Welsh, M. C., Pennington, B. F., & Groisser, D. B. (1991). A normative-developmental study of executive function: A window on prefrontal function in children. *Developmental Neuropsychology*, *7*(2), 131–149. doi:10.1080/87565649109540483
- Wendel, U., & Langenbeck, L. (1996). Towards self-monitoring and self-treatment in phenylketonuria - a way to better diet compliance. *European Journal of Pediatrics*, *155* (Suppl 1), S105-S107. doi: 10.1007/PL00014224
- Witalis, E., Mikoluc, B., Motkowski, R., Szyszko, J., Chrobot, A., ... Gizewska, M. (2016). Phenylketonuria patients' and their parents' acceptance of the disease: multi-centre study. *Quality of Life Research*, *25*(11), 2967–2975. doi:10.1007/s11136-016-1326-2
- Wood, A. C., Jr., Friedman, C. J., & Steisel, I. M. (1967). Psychosocial factors in phenylketonuria. *American Journal of Orthopsychiatry*, *37*(4), 671-679. doi: 10.1111/j.1939-0025.1967.tb00508.x
- Woolley, D. W., & Van Der Hoeven, T. (1964). Prevention of a Mental Defect of Phenylketonuria with Serotonin Congeners such as Melatonin or Hydroxytryptophan. *Science*, *144*(3626), 1593–1594. doi:10.1126/science.144.3626.1
- World Health Organization (2003). Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Geneva: World Health Organization. Recuperado de https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf?ua=1
- Yates, P. M., Edwards, H. E., Nash, R.E., Walsh, A. M., Fentiman, B.J., Skerman, H. M., ... Najman, J. M. (2002). Barriers to Effective Cancer Pain Management: A Survey of Hospitalized Cancer Patients in Australia. *Journal of Pain and Symptom Management*, *23* (5), 393 – 405. doi: 10.1016/S0885-3924(02)00387-1

ANEXOS

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa HCPA

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fatores percebidos pelos pacientes como barreiras à adesão ao tratamento da fenilcetonúria no Brasil.

Pesquisador: Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 88184518.6.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.875.560

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 2.875.560

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 2.875.560

PORTO ALEGRE, 05 de Setembro de 2018

Assinado por:
Marcia Mocellin Raymundo
(Coordenador)

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do Projeto: Fatores percebidos pelos pacientes como barreiras à adesão ao tratamento da fenilcetonúria no Brasil.

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é investigar a relação entre percepção de barreiras percebidas pelos pacientes e cuidadores e adesão ao tratamento da Fenilcetonúria. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) em parceria com o Programa de Pós Graduação do Instituto de Psicologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: responder a algumas questões relacionadas a aspectos da adesão ao tratamento da Fenilcetonúria, conhecimento sobre o tratamento e a doença. Ao final responderá a um instrumento breve para avaliação de habilidades cognitivas. Também serão solicitados dados socioeconômicos e demográficos e a autorização de revisão de prontuário médico. O tempo de realização desses procedimentos será em torno de 50 minutos.

A pesquisa apresenta como risco potencial o possível desconforto relacionado à quebra de confidencialidade aos se responder questões relacionadas à doença. Caso o participante manifeste algum desconforto relacionado à participação na pesquisa, receberá apoio especial e assistência da equipe de pesquisadores, psicólogos com experiência clínica.

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

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

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos, porém, poderá ser ressarcido por despesas decorrentes de sua participação, cujos custos serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa. Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou

seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados. Os dados obtidos serão armazenados pela pesquisadora principal durante cinco anos.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com os pesquisadores responsáveis, Profa Ida Vanessa Doederlein Schwartz, pelo telefone (51) 3359-8011, Katia Irie Teruya ou Eduardo Augusto Remor, no telefone (51) 3308-5261, das 9h às 17h e endereço: Instituto de Psicologia da UFRGS, rua Ramiro Barcelos, 2600 ou ainda com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 3359-7640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

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

Nome do Participante

Assinatura

Nome do Pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data _____

Apêndice B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Responsáveis

Título do Projeto: Fatores percebidos como barreiras à adesão ao tratamento da Fenilcetonúria no Brasil.

Você e a pessoa pela qual você é responsável estão sendo convidados a participar de uma pesquisa cujo objetivo é investigar a percepção de obstáculos do ponto de vista de pacientes e cuidadores à adesão ao tratamento da Fenilcetonúria. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) em parceria com o Programa de Pós Graduação do Instituto de Psicologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Se você concordar com a participação na pesquisa, os procedimentos envolvidos são os seguintes: você responderá a algumas perguntas gerais sobre aspectos demográficos, econômicos e socioculturais. A seguir você responderá a algumas questões relacionadas a aspectos da adesão ao tratamento da Fenilcetonúria, conhecimento sobre o tratamento e a doença. Será necessário em média, 15 minutos para responder às perguntas. Informações adicionais serão coletadas no prontuário da criança, como data do diagnóstico e níveis de fenilalanina ao longo do tratamento.

Já a participação do (a) seu (a) filho (a) será responder a algumas questões relacionadas a aspectos da adesão ao tratamento da Fenilcetonúria, conhecimento sobre o tratamento e a doença (apenas caso ele tenha 12 anos de idade ou mais), além de um instrumento breve para avaliação de habilidades cognitivas. O tempo de realização desses procedimentos será em torno de 50 minutos.

As mesmas informações que estão sendo fornecidas a você serão repassadas ao (a) seu (sua) filho (a), e a pesquisa somente será realizada se o mesmo concordar em participar.

A pesquisa apresenta como risco potencial o possível desconforto relacionado à quebra de confidencialidade aos se responder questões relacionadas à doença. Caso o participante manifeste algum desconforto relacionado a sua participação, receberá apoio especial e assistência da equipe de pesquisadores, psicólogos com experiência clínica.

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

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não autorizar a participação, ou ainda, retirar a autorização após a assinatura desse Termo, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o participante da pesquisa recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e não haverá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos, porém, poderá haver ressarcimento por despesas decorrentes da participação cujos custos serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa. Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da pesquisa, o participante receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

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

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com os pesquisadores responsáveis, Profa Ida Vanessa Doederlein Schwartz, pelo telefone (51) 3359-8011, Katia Irie Teruya ou Eduardo Augusto Remor, no telefone (51) 3308-5261, das 9h às 17h e endereço: Instituto de Psicologia da UFRGS, rua Ramiro Barcelos, 2600 ou ainda com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 3359-7640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

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

Nome do participante da pesquisa

Assinatura (se aplicável)

Nome do Responsável

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data _____

Apêndice C – Termo de Assentimento

TERMO DE ASSENTIMENTO

Você está sendo convidado para participar da pesquisa: **Fatores percebidos pelos pacientes como barreiras à adesão ao tratamento da fenilcetonúria no Brasil**. Seus pais permitiram que você participe.

Queremos saber quais são as dificuldades para os pacientes para seguir o tratamento da Fenilcetonúria no dia a dia.

As crianças que irão participar desta pesquisa têm de dois anos e meio a 17 anos de idade. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir.

A pesquisa será feita no/a no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), onde as crianças e adolescentes irão responder a algumas questões relacionadas à adesão ao tratamento da Fenilcetonúria, conhecimento sobre o tratamento e a doença (caso você já tenha 12 anos de idade ou mais) e a um instrumento breve para avaliação de habilidades cognitivas. O tempo de realização desses procedimentos será em torno de 50 minutos. Para isso, será usado/a papel, lápis, caneta e materiais impressos. O uso desses materiais é considerado seguro, e não são conhecidos riscos em manuseá-los. Mas, caso aconteça algo errado, você pode nos procurar pelo telefone (51) 3308-5261 da pesquisadora Katia Irie Teruya.

Mas há coisas boas que podem acontecer como nos ajudar a entender melhor sobre a saúde dos pacientes com Fenilcetonúria e aspectos do comportamento de adesão ao tratamento.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa; não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados, mas sem identificar as crianças que participaram.

Se você tiver alguma dúvida, você pode me perguntar. Eu escrevi os telefones na parte de cima deste texto.

Eu _____ recebi as informações sobre os objetivos e a importância dessa pesquisa de forma clara e concordo em participar.

Assinatura do paciente

Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador

Local e data:

Apêndice D – Ficha de Registro do Paciente (preenchido pelo pesquisador)

Data do preenchimento:

Nome:

Data de Nascimento:

Idade:

Sexo: F () M ()

Estado Civil:

Naturalidade:

Telefone para contato:

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

Quantos também possuem PKU?

Apenas para pacientes que moram com a mãe e/ou pai:

Os pais vivem juntos? S () N () Que é considerado o chefe de família em sua casa?

Escolaridade do Paciente: Analfabeto () Fundamental Inc () Fundamental Compl ()
Médio Inc () Médio Compl () Superior Inc () Superior Compl ()

Apenas para pacientes que ainda estudam:

Em que ano você está? _____ Já repetiu de ano S () N () Quantos anos? _____

Possui ocupação? S () N () Renda mensal estimada:

Nome da Mãe:

Quantidade de anos de estudo formal:

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

Apenas para pacientes que moram com a mãe e/ou pai:

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

Nome do Pai:

Quantidade de anos de estudo formal:

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

Apenas para pacientes que moram com a mãe e/ou pai:

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

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

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

Faz uso de dicloridrato de sapropterina (BH4)? S () N ()

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

Idade do diagnóstico:

Diagnóstico: Precoce () Tardio ()

Idade do primeiro exame:

Data do primeiro exame:

Data do início do tratamento:

Dosagem Phe(mg/dL):

Diagnóstico da PKU:

Nível Phe mais recente (mg/dL) :

Data:

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

Número de dosagens realizadas nos últimos doze meses e resultados:

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

Mediana de Phe dos primeiros doze anos de vida:

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

WASI () SON-R 2 ½ - 7 [a] ()	
Data da Aplicação:	
QI Total:	OBS:
QI Verbal:	OBS:
QI Execução:	OBS:
ESCALAS VISUAL ANALÓGICAS	
Data da Aplicação:	
A.	OBS:
B.	OBS:
C.	OBS:
INVENTÁRIO DE BARREIRAS	
Data da Aplicação:	
	OBS:

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

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

Nenhum conhecimento

Conhecimento máximo

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

Nenhum conhecimento

Conhecimento máximo

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

Nada adequados

Muito adequados

Apêndice F - Inventário de Barreiras ao Tratamento da Fenilcetonúria para Paciente

O Inventário será publicado no Artigo 1³.

Interessados no uso do instrumento devem contatar os autores.

³ Interessados no uso do instrumento devem contatar os autores.

Apêndice G - Inventário de Barreiras ao Tratamento da Fenilcetonúria para Cuidador

O Inventário será publicado no Artigo 1⁴.

Interessados no uso do instrumento devem contatar os autores.

⁴Interessados no uso do instrumento devem contatar os autores.