

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

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

Lucas Paulo de Souza<sup>1</sup>

ORCID: 0000-0003-0935-1117

Bruna Lixinski Diniz<sup>1</sup>

ORCID: 0000-0003-1448-0298

Paulo Ricardo Gazzola Zen<sup>1</sup>

ORCID: 0000-0002-7628-4877

<sup>1</sup>Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

### Editores:

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

Paula Vanessa Peclat Flores

ORCID: 0000-0002-9726-5229

### Autor correspondente:

Lucas Paulo de Souza

E-mail: lucaspdesouza1995@gmail.com

Submissão: 12-Jun-2023

Aprovado: 08-Ago-2023

### 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.

### 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.

### INTRODUÇÃO

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, múltiplos neurofibromas, dificuldade de aprendizagem, problemas de comportamento, entre outras complicações com gravidade e complexidade variada. 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<sup>(1-2)</sup>.

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 é portador da NF1) e de casos advindos de novas mutações genéticas<sup>(1-3)</sup>. 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<sup>(2)</sup>.

Independente da forma ao qual a doença é adquirida, o diagnóstico é prevalentemente clínico<sup>(1-3)</sup> e têm como base critérios estabelecidos desde 1988 pelo *National Institutes of Health* os quais seguem sendo usados até os dias atuais<sup>(1-3)</sup>. Suspeita-se de NF1 quando o paciente apresenta qualquer uma das manifestações clínicas<sup>(1-2)</sup> dispostas na Figura 1.

- ✓ 6 ou mais manchas café-com-leite (>5mm em crianças ou >15mm em adultos);
- ✓ ≥ 2 neurofibromas cutâneos e/ou subcutâneo, OU 1 neurofibroma plexiforme;
- ✓ Efélides axilares ou inguinais;
- ✓ Glioma óptico;
- ✓ ≥ 2 nódulos de *Lisch* ou ≥ anormalidades coroidais;
- ✓ Presença de displasia óssea;
- ✓ Parente de primeiro grau com diagnóstico de NF1.

Fonte: Adaptado de Ferner et al., 2007 e Friedman, 2022.

**Figura 1** – Critérios clínicos para o diagnóstico da NF1. Porto Alegre, RS, Brasil, 2023

O diagnóstico da NF1 é estabelecido quando o paciente apresenta duas ou mais das características descritas nos achados sugestivos<sup>(1-2)</sup> (Figura 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 podem não ter sido diagnosticados na primeira infância, visto que essas características não estavam presentes<sup>(1-4)</sup>.

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. 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, comuns nos pacientes com NF1, possam ser rapidamente identificadas e tratadas. Problemas psicológicos também são frequentemente encontrados nos portadores de 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, visto que afetam diretamente a sua qualidade de vida (QV).

QV, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, 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"<sup>(5)</sup>. Nas áreas da saúde e seus subgrupos, o aumento pelo interesse no conceito de QV vem influenciando não só políticas públicas de atenção em saúde, mas também em práticas e protocolos assistenciais, tendo em vista que o processo saúde e doença são complexos, dinâmicos e multifatoriais<sup>(6)</sup>.

Existem diversos instrumentos dedicados à mensuração da QV da população, sendo na pediatria a linha *Pediatric Quality of Life Inventory*<sup>TM</sup> (PedsQL<sup>TM</sup>) com maior destaque. O PedsQL<sup>TM</sup> foi desenvolvido por Varni e colaboradores no ano de 1999<sup>(7)</sup> e tem como objetivo apresentar um instrumento que analisasse a QV de crianças e adolescentes de forma global. O questionário foi denominado de PedsQL<sup>TM</sup> *Generic Core Scores*, o qual é um questionário amplo<sup>(7)</sup>. e que com a descoberta de novas doenças e avanços em saúde precisou ser repensado e adaptado às mais diversas patologias, inclusive a NF1, a fim de conseguir entregar análises mais apuradas sobre a QV do paciente pediátrico enfermo.

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 ele e, muitas vezes, sua rede de apoio (pais, familiares, cuidadores, entre outros) acessem os diversos serviços (e níveis) de saúde de forma frequente e recorrente. Todo esse contexto de ser portador de uma doença complexa, incurável e com tratamento autolimitado pode trazer inferências na vida do paciente, causando redução na sua QV. Sendo assim, o objetivo deste estudo é mapear os conceitos e achados acerca da QV de crianças, adolescentes e adultos jovens portadores de neurofibromatose tipo 1 e identificar as limitações acerca do tema na literatura atual.

## MÉTODO

Trata-se de um protocolo de revisão da literatura do tipo *scoping review* (SR). As SR são comumente usadas para delinear os principais conceitos que sustentam e, ou, norteiam um determinado campo de pesquisa, assim como esclarecer as definições de trabalho e até limites conceituais de um determinado tópico<sup>(8)</sup>. Os estudos de SR vem ganhando espaço na literatura científica mundial, sendo inegável a contribuição desse tipo de revisão para mapear pesquisas relevantes e atuais, tendo alto potencial de contribuir para fortalecer tanto os profissionais em suas práticas clínicas quanto os pesquisadores na produção de novas pesquisas sobre determinado tema<sup>(9)</sup>.

O presente protocolo está estruturado de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols* (PRISMA-P)<sup>(10)</sup>. O PRISMA-P, originalmente, é um *checklist* para guiar pesquisadores na formulação de um protocolo de revisão sistemática, onde seus conceitos gerais foram adotados na elaboração deste protocolo de revisão de escopo para garantir um maior rigor metodológico.

## Protocolo e registro

A SR será conduzida de acordo com as orientações do Joanna Briggs Institute (JBI)<sup>(8)</sup> e posteriormente os resultados serão estruturados de acordo com o *checklist Preferred Reporting*

*Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR)<sup>(11)</sup>. Este protocolo foi registrado na plataforma *Open Science Framework* (OSF) sob registro [osf.io/vcqdx](https://osf.io/vcqdx)<sup>(12)</sup>.

## Pergunta de pesquisa

Para a formulação da questão de pesquisa utilizou-se o mnemônico PCC, onde P refere-se à População (Crianças, adolescentes e adultos jovens), C refere-se ao Conceito (QV) e C refere-se a Contexto (Ser portador de NF1). Com isso, a questão norteadora da pesquisa é: como a QV de crianças, adolescentes e adultos jovens portadores de NF1 vem sendo trabalhadas no Brasil e no mundo?

## Critérios de inclusão

### População

Serão incluídos estudos realizados com crianças, adolescentes e adultos jovens, com faixa etária dos 5 aos 25 anos de idade portadores de NF1.

### Conceito

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

### Contexto

Esta revisão será contextualizada com portadores de NF1.

## Tipos de fonte de evidência

Conforme proposto pelo JBI, uma SR possui um escopo de pesquisa mais amplo e com critérios menos restritivos. Seguindo o protocolo do JBI, utilizar-se-á dados de diversas fontes de evidência e com os mais variados desenhos de estudo. A ampla natureza das questões de uma SR são particularmente úteis para reunir evidências de fontes díspares e, ou, heterogêneas<sup>(8)</sup>.

## Estratégia de busca

A partir do mnemônico PCC as estratégias de busca serão construídas através dos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS)/*Medical Subjects Headings* (MeSH) *Terms* nos idiomas português, inglês e espanhol. Um exemplo da sistematização da estratégia de busca pode ser consultado na Figura 2.

<b>Objetivo</b>	Mapear conceitos, achados e limitações acerca da qualidade de vida de crianças, adolescentes e adultos jovens portadores de neurofibromatose tipo 1.		
	P (População)	C (Conceito)	C (contexto)
<b>Extração</b>	Crianças, adolescentes e adultos jovens	QV	Ser portador NF1
<b>Combinação</b>	"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"
<b>Construção</b>	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
<b>Aplicação</b>	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		

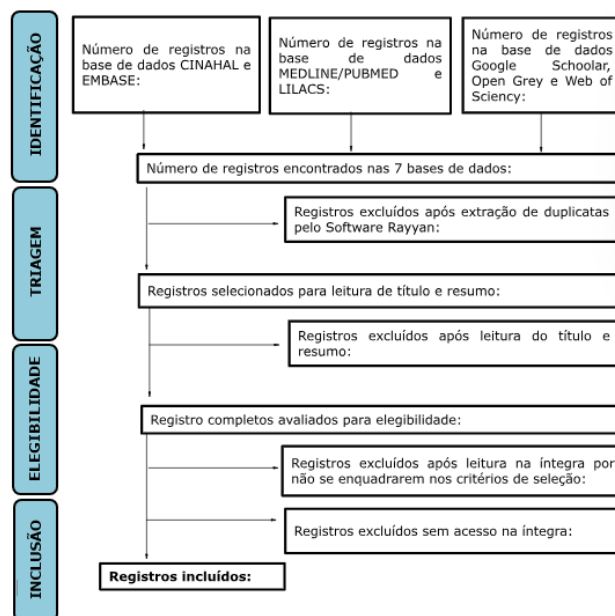
**Figura 2** – Sistematização da estratégia de busca. Porto Alegre, RS, Brasil, 2023

**Critérios de elegibilidade**

As bases de dados escolhidas foram: PubMed/MEDLINE, EMBASE, *Web of Science*, Lilacs e CINAHL. Para busca de literatura cinzenta serão utilizadas as bases de dados *Open Grey* e *Google Scholar*. Serão considerados elegíveis os estudos nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados no período de janeiro de 2018 a junho de 2023, podendo a faixa de tempo ser estendida de acordo com a disponibilidade de estudos no momento da busca, com justificativa expressa no manuscrito final. Serão incluídos artigos completos publicados, *pre-print*, manuais *online*, dissertações e teses. Caso seja necessário, será feita tentativa de contato com o autor principal para solicitar envio do manuscrito/documento completo, para aqueles que não estiverem disponíveis no momento da busca.

**Seleção dos estudos**

Após a busca nas bases de dados, a seleção dos estudos elegíveis ocorrerá de forma sistemática, aos pares, de forma independente e cega, conforme recomendação do JBI<sup>(8)</sup>, através da ferramenta *Rayyan* e em caso de divergência um terceiro revisor tomará a decisão final. O processo de inclusão dos estudos será sistematizado de acordo com o *Checklist PRISMA*<sup>(13)</sup> e apresentado na seção "resultados" do manuscrito final. O checklist foi adaptado para esta revisão e está disposto na Figura 3.



Fonte: Adaptado de Page et al., 2021.

**Figura 3** – Fluxograma de seleção de estudos elegíveis. Porto Alegre, RS, Brasil, 2023

Inicialmente os estudos encontrados passarão por uma análise para identificação de duplicatas através da ferramenta *Rayyan*, as quais serão registradas e excluídas. Após a exclusão de manuscritos duplicados, o processo sistematizado de seleção dos estudos elegíveis continuará através da ferramenta *Rayyan*.

A primeira etapa de seleção de estudos elegíveis consistirá na leitura do título e resumo de

todos os materiais encontrados, a fim de identificar aqueles que estão de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Ela será realizada por um pesquisador treinado com as normas deste protocolo, a seleção será conduzida pela ferramenta *Rayyan* e em caso de dúvidas, ele será automaticamente incluído para a segunda etapa de seleção.

A segunda etapa de seleção de estudos elegíveis, também na ferramenta *Rayyan*, consistirá na leitura na íntegra de todos os manuscritos triados na fase anterior. Essa fase de seleção será conduzida de forma cega por dois pesquisadores distintos, onde um terceiro revisor tomará a decisão de manter ou excluir os estudos em caso de divergências, os manuscritos que atenderem ao objetivo e critérios de inclusão serão incluídos e os dados extraídos. Ainda nesta etapa os manuscritos que não estiverem disponíveis para leitura na íntegra serão exclu-

ídos.

### Extração de dados

A síntese dos dados referente aos manuscritos selecionados será apresentada de forma a proporcionar ao leitor uma visão robusta, atualizada e sistematizada sobre a QV de crianças, adolescentes e adultos jovens portadores de NF1. Para tanto, foi elaborado um quadro sinóptico, contendo o nome dos autores, ano de publicação, objetivos ou proposta do manuscrito, metodologia, principais resultados e conclusões. A discussão dos resultados encontrados será inter-relacionada de forma narrativa, com o intuito de elucidar os enfoques teóricos e metodológicos do tema de pesquisa. A Figura 4 apresenta o modelo de quadro sinóptico que será utilizado para a síntese dos resultados encontrados.

Autores	Periódico	Ano de publicação	Objetivos	Metodologia	Achados	Conclusões ou Considerações finais

Fonte: Adaptado de Peters et al., 2020.

**Figura 4** – Modelo de quadro sinóptico de extração de dados. Porto Alegre, RS, Brasil, 2023

### Apresentação dos dados

Os dados dos artigos e demais documentos encontrados serão extraídos, sintetizados e organizados em tabelas, quadros e fluxogramas, de acordo com a pertinência e natureza do achado. Ainda, será aplicado nos manuscritos incluídos o método *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para a avaliação da qualidade da evidência, classificando-os em evidência quatro

níveis, sendo: alta, moderada, baixa ou muito baixa<sup>(14)</sup>. Na sequência será apresentado uma discussão inter-relacionando os achados alinhados com o objetivo e questão norteadora desta SR, identificando potencialidade e limitações da temática.

### CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

### REFERÊNCIAS

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 [citado 2023 Mar 26]. Disponível em: <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 [citado 2023 fev 10]. Disponível em: <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. 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 Inter 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]. [local desconhecido]: OSF; 2023 [citado 2023 jun 26]. Disponível em: <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 guideline 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 [citado 2023 jun 24]. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_sistema\\_grade.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf)

#### CONTRIBUIÇÃO DE AUTORIA

Concepção do projeto: Souza LP de, Diniz BL, Zen PRG

Obtenção de dados: Souza LP de, Diniz BL, Zen PRG

Análise e interpretação dos dados: Souza LP de, Diniz BL, Zen PRG

Redação textual e/ou revisão crítica do conteúdo intelectual: Souza LP de, Diniz BL, Zen PRG

Aprovação final do texto a ser publicada: Souza LP de, Diniz BL, Zen PRG

Responsabilidade pelo texto na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra: 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.