



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

TIAGO FILIPE COELHO MARTINS

Será a heterozigotia nos defeitos da β -oxidação de ácidos gordos uma forma atenuada de doença?

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA

Trabalho realizado sob a orientação de:

SÓNIA BASTOS MOREIRA

LÈLITA SANTOS

ABRIL/2024

Será a heterozigotia nos defeitos da β -oxidação de ácidos gordos uma forma atenuada de doença?

Artigo Científico Original

Trabalho final com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos integrado em Medicina

Área científica: Medicina

Autores e Afiliações

Tiago Filipe Coelho Martins¹ - tiago25_6d@hotmail.com

Sónia Bastos Moreira^{1,2}

Lèlita Santos^{1,2,3}

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

²Serviço de Medicina Interna, Departamento de Medicina, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

³Linha de Investigação Clínica e Interdisciplinar em Meio Ambiente, Genética e Oncobiologia (CIMAGO), Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Índice	
Resumo	5
Palavras-Chave	5
Abstract	6
Keywords	6
Abreviaturas e Acrónimos	7
Introdução	8
Materiais e Métodos	10
Resultados	13
Discussão	19
Referências bibliográficas	22
Anexo I	24
Anexo II	25
Anexo III	26
Anexo IV	27
Anexo V	28
Anexo VI	33
Anexo VII	37
Anexo VIII	38
Anexo IX	39
Anexo X	40
Anexo XI	41
Anexo XII	42
Anexo XII	43
Anexo XIV	44
Anexo XV	45
Anexo XVI	46
Anexo XVII	47
Anexo XVIII	48

Índice de Tabelas

Tabela 1	13
Tabela 2	16
Tabela 3	18

Índice de Gráficos

Gráfico 1	14
Gráfico 2	17

Resumo

Introdução: Os defeitos da oxidação de ácidos gordos (DOAG) são um conjunto de doenças hereditárias raras, autossômicas recessivas, que afetam a capacidade do nosso organismo gerar energia a partir do substrato lipídico. Assim, em estados de carência absoluta ou relativa de glicose como fonte energética, os doentes com esta patologia podem apresentar crises hipoglicémicas, rabdomiólise e arritmia, bem como quadros crónicos, com intolerância ao exercício físico e conseqüente diminuição da qualidade de vida. Assim, este estudo, tem como principal objetivo, caracterizar os portadores de mutações em heterozigotia associadas a DOAG, de forma a de detetar uma expressão clínica ligeira da doença.

Métodos: Seleccionaram-se os pais biológicos dos doentes com DOAGs seguidos no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Foram recolhidos dados demográficos, valores de análises sanguíneas e aplicados os questionários SF-36v2, EQ-5D e Escala de Desgaste do Cuidador. Foi realizada a análise estatística descritiva de cada parâmetro, bem como a análise da associação entre os subdomínios de cada questionário com o sexo e subtipo de DOAG com recurso aos testes *U de Mann-Whitney*, *Kruskal-Wallis*, *T-Student* e ANOVA multivariada. A avaliação da correlação entre os domínios de cada questionário foi feita através dos testes de correlação de *Pearson* e de *Spearman*.

Resultados: No questionário SF-36v2, os domínios com mediana inferior (comparativamente à média da população portuguesa geral) foram a energia (60,00 vs. 63,01), a dor (67,50 vs. 71,44) e a saúde geral (55,00 vs. 59,55). Os resultados do questionário EQ-5D evidenciaram uma população com grande incidência de dor (81,82%), bem como da componente de ansiedade/depressão. No questionário Escala de Desgaste do Cuidador, o desgaste subjetivo (média de 13,64) e das gratificações (média de 16,82), foram os domínios mais afetados, situando-se no nível elevado comparando com a tabela normativa na população norte-americana. Das análises laboratoriais, apenas o HDL médio se encontrava fora dos limites de referência, no entanto, dos 6 valores de CK analisados, 2 encontravam-se acima do *cut-off* e outros 2 encontravam-se próximos desse mesmo limite.

Conclusão: O presente estudo permitiu perceber que a população em estudo apresenta diminuição da qualidade de vida, essencialmente nos domínios físicos, com presença de dor e pouca energia para realizar tarefas, que não parecem ser explicadas pelo desgaste produzido na tarefa de cuidador. As queixas físicas também não parecem ser justificadas por comorbilidades. Assim, poderá ser importante estabelecer um programa de avaliação e monitorização clínica para a população em estudo.

Palavras-Chave

Defeitos da oxidação de ácidos gordos, DOAG, Metabolismo, Hereditário, Doença atenuada

Abstract

Background: Fatty acids oxidation defects (FAOD) are a set of rare hereditary diseases, autosomal recessive, which affects affect the ability of our body to generate energy from lipid substrate. Thus, in states of absolute or relative glucose deficiency as an energy source, patients with this pathology may present hypoglycemic crises, rhabdomyolysis, and arrhythmia, as well as chronic conditions, like intolerance to physical exercise and consequent decrease in life's quality. Therefore, this study aims to characterize carriers of heterozygous mutations associated with FAOD defects, in order to detect a mild clinical expression of the disease.

Methods: The biological parents of patients with FAODs followed at the Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra were selected. Demographic data, blood analysis values, and the SF-36v2, EQ-5D, and Escala de Desgaste do Cuidador questionnaires were collected. Descriptive statistical analysis of each parameter was performed, as well as analysis of the association between the subdomains of each questionnaire with sex and subtype of FAOD using Mann-Whitney U tests, Kruskal-Wallis tests, Student's t-tests, and multivariate ANOVA. The evaluation of the correlation between the domains of each questionnaire was done through Pearson and Spearman correlation tests.

Results: In the SF-36v2 questionnaire, the domains with lower median scores (compared to the general Portuguese population average) were energy (60.00 vs. 63.01), pain (67.50 vs. 71.44), and general health (55.00 vs. 59.55). The results of the EQ-5D questionnaire highlighted a population with a high incidence of pain (81.82%), as well as anxiety/depression. In the Escala de Desgaste do Cuidador, subjective strain (mean of 13.64) and gratifications (mean of 16.82) were the most affected domains, reaching a high level compared to the normative table in the North American population. Regarding laboratory analyses, only the average HDL was outside the reference limits; however, out of the 6 CK values analyzed, 2 were above the cutoff, and 2 others were close to that same limit.

Conclusion: The present study allowed us to understand that the studied population exhibits a decrease in quality of life, mainly in physical domains, with the presence of pain and low energy for performing tasks, which do not seem to be explained by the strain produced in the caregiving task. The physical complaints also do not seem to be justified by comorbidities. Therefore, it may be important to establish a program for clinical assessment and monitoring for the studied population.

Keywords

Fatty acid oxidation disorder, FAOD, Metabolism, Hereditary, Mild disease

Abreviaturas e Acrónimos

ALT: Alanina Aminotransferase

AST: Aspartato Aminotransferase

CHUC: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

CK: Creatina-Cinase

CPT2D: *Carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) deficiency*

DOAG: Defeitos da Oxidação de Ácidos Gordos

DP: Desvio padrão

EQ-5D: *EuroQol-5 Dimensions*

FA: Fosfatase Alcalina

Gama GT: Gama Glutamil Transpeptidase

HDL: *high-density lipoprotein*

INR: *International Normalized Ratio*

LCHADD: *Long-Chain Hydroxyacyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency*

LDH: Lactato Desidrogenase

LDL: *low-density lipoprotein*

MCADD: *Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase Deficiency*

p.e: por exemplo

SF-36v2: *Short-Form Health Survey*

SPSS: *IBM Statistical Package for the Social Sciences*

VAS: *Visual Analogic Scale*

VLCHADD: *Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency*

Vs: Versus

Introdução

Os defeitos da Oxidação de Ácidos Gordos (DOAG) são um grupo de doenças hereditárias do metabolismo raras, autossômicas recessivas, que resultam de variantes em genes que codificam cerca de 20 enzimas e proteínas de transporte utilizadas no metabolismo de ácidos gordos e na via de transporte da carnitina. Estas alterações levam à deficiência energética, escassez de coenzima A (CoA) livre e aumento dos níveis de acilcarnitinas de cadeia longa tóxicas.¹ Foram descritas mais de 10 doenças distintas (anexo 1), sendo as mais prevalentes a deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD), a deficiência de hidroxilacil-CoA desidrogenase de cadeia longa (LCHADD) e a deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia muito longa (VLCADD).² Estima-se que incidência dos DOAG seja cerca de 1/5000-10000 nascimentos.³

Pelo facto das diferentes enzimas contribuírem para a produção de energia em diferentes estadios, bem como pela interação com diferentes substratos, o início, severidade e natureza das manifestações clínicas pode variar fortemente. Num estudo com 107 doentes, 84% desenvolveram manifestações clínicas nos 2 primeiros anos de vida.⁴ Em períodos com redução da ingestão de hidratos de carbono ou aumento das necessidades energéticas, a oxidação de ácidos gordos torna-se essencial para obtenção de energia podendo, nestes casos, ser despoletadas crises nos doentes com DOAGs, caracterizadas por hipoglicémia, rbdomiólise ou arritmia, com impacto na morbimortalidade.⁵

Clinicamente, os DOAGs afetam vários sistemas e órgãos, incluindo o sistema músculo-esquelético, o coração, o fígado, o cérebro, o sistema gastrointestinal e o sistema visual (anexo 2). As manifestações clínicas mais frequentes são a hipoglicémia hipocetónica, coma, episódios "*Reye Syndrome-like*", cardiomiopatias e rbdomiólise.⁴ Está descrito, em alguns subtipos de DOAGs, a ocorrência de síndrome de morte súbita do recém nascido e síndrome de HELLP na mãe durante a gravidez.¹ As manifestações músculo-esqueléticas tendem a aparecer em idades mais avançadas, nomeadamente na puberdade e adolecência.⁶

Em repouso, os ácidos gordos são a principal fonte de energia muscular (85% de toda a energia utilizada), bem como durante o exercício físico, sendo a sua utilização máxima atingida durante o exercício físico moderado.⁷ Assim, os doentes podem apresentar diminuição da tolerância ao exercício físico, com fraqueza muscular e mialgias (descrevendo dificuldade em subir escadas, andar ou em suportar o próprio peso), com conseqüente diminuição da qualidade de vida. Roe et al., reportaram limitação física decorrente da miopatia nos doentes com DOAGs, utilizando o questionário SF-36v2.⁸

É imperioso o diagnóstico precoce, a monitorização clínica e analítica regular, bem como a gestão e monitorização dietética e do estilo de vida, objetivando um impacto positivo na qualidade de vida. De notar que os cuidadores são uma peça fundamental em toda esta gestão, traduzindo-se num impacto na sua própria qualidade e perspetiva de vida.⁹

À luz do conhecimento atual, não está descrita expressão clínica nos portadores de mutações em heterozigotia associadas a DOAGs. No entanto, sabemos por experiência com outras doenças de etiologia genética (p.e. hemocromatose hereditária resultante de mutação do gene HFE) que, por vezes, o défice quantitativo ou qualitativo de enzimas ou transportadores pode cursar com apresentações clínicas atenuadas.¹⁰

Assim, este estudo tem como objetivo principal, a caracterização clínica de portadores de mutações em heterozigotia de enzimas ou transportadores associados a DOAGs.

Materiais e Métodos

Desenho do estudo

Foi elaborado um estudo observacional, transversal e unicêntrico para caracterizar os sintomas em portadores de mutações em heterozigotia de DOAGs.

Este estudo recebeu a aprovação pela Comissão de Ética do CHUC – referência nº 088/CES, processo nº OBS.SF.223-2022 (Anexo IV).

Seleção dos participantes

Foram incluídos no estudo os pais biológicos dos doentes com diagnóstico de DOAG (clínico, bioquímico e molecular) com seguimento regular na consulta externa de Doenças Hereditárias do Metabolismo, no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Foram excluídos os indivíduos com diagnóstico de DOAG, portadores de miopatias de outra causa, idade inferior a 18 anos e grávidas.

O processo de recrutamento foi realizado durante a consulta externa de Doenças Hereditárias do Metabolismo, no CHUC, programada para o doente com DOAG. Foram explicados os objetivos do estudo, as informações que iriam ser colhidas e o processo de anonimização, sendo posteriormente assinado o consentimento informado (Anexo V).

Recolha de dados

Para caracterização sociodemográfica, foi registada a idade, sexo, subtipo de DOAG do descendente, comorbilidades e hábitos etílicos e tabágicos.

Para a colheita de dados, foram utilizados três questionários já validados.

O Questionário *Short-Form Health Survey* (SF-36v2) validado em Portugal, é um instrumento que avalia a qualidade de vida em 36 itens agrupados em 9 dimensões: função física; limitações causadas pela saúde física; limitações causadas pela saúde emocional; a energia; o bem-estar emocional; o funcionamento social; a quantificação da dor; a saúde geral; as alterações da sua saúde. Avalia, portanto, quer os aspetos positivos, como negativos da saúde. A cada pergunta, é dado um score que, por aplicação de regras desenvolvidas pelo criador, culmina numa pontuação de 0-100 em cada dimensão. (Anexo VI)

A Escala de Desgaste do Cuidador (*Montgomery, Bogatta & Bogatta, 2000; Montgomery, Kosloski & Colleagues, 2006, versão portuguesa: Carona, Faria-Morais, Nazaré & Canavarro, 2008*) avalia o desgaste dos cuidadores informais, neste caso

direcionado aos cuidadores de filhos diagnosticados com DOAG. É subdividido em 4 domínios: desgaste da relação, desgaste objetivo, desgaste subjetivo; gratificações. Totaliza 22 questões que são respondidas em 5 opções possíveis: nada (1 ponto), pouco (2 pontos), nem muito nem pouco (3 pontos), muito (4 pontos) e muitíssimo (5 pontos). (Anexo VII)

O *EuroQol-5 Dimensions* (EQ-5D), composto por 5 dimensões (mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/ mal-estar e ansiedade/depressão), com 3 possibilidades de resposta (sem problemas, alguns problemas ou muitos problemas), descreve a saúde do indivíduo nesses 5 domínios. Além disso, disponibiliza uma escala visual analógica (VAS), de 0 a 100, para descrever a saúde global. (Anexo VIII)

Além dos questionários, foram colhidos alguns parâmetros analíticos das análises mais recentes dos participantes, incluindo: leucócitos, eritrócitos, hemoglobina, Razão Normalizada Internacional (*International Normalized Ratio*- INR), creatinina, creatina-cinase (CK), lactato desidrogenase (LDH), alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA), gama glutamil transpeptidase (Gama GT), colesterol total, lipoproteína de densidade elevada (*high-density lipoprotein* - HDL), lipoproteína de densidade baixa (*low-density lipoprotein* - LDL) e triglicerídeos.

Os dados foram recolhidos de forma direta, através de entrevista presencial. Posteriormente, os dados foram organizados numa base de dados independente e irreversivelmente anonimizada, e armazenados num ficheiro do CHUC. A cada participante foi atribuído um código criado especificamente para o estudo.

Análise estatística

Utilizamos estatística descritiva para resumir as características sociodemográficas e clínicas.

Para testar a normalidade dos dados usados na amostra estudada, foi utilizado o teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Por sua vez, para avaliar a consistência interna das respostas, recorreu-se ao Alfa de *Cronbach*. Os dados do EQ-5D, SF-36v2 e escala de desgaste foram apresentados e analisados como scores de modo contínuo e também em categorias.

A análise da associação entre os subdomínios de cada questionário e o sexo, bem como com o subtipo de DOAG, foi realizada de acordo com a normalidade e características da variável independente, com recurso aos testes *U de Mann-Whitney*, *Kruskal-Wallis*, *T-Student* e ANOVA multivariada. Para avaliar uma possível correlação entre os domínios de cada questionário, recorreu-se ao teste de correlação de *Pearson* e teste de correlação de *Spearman*.

Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. A análise estatística dos dados recolhidos foi realizada recorrendo ao programa IBM *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 26 (IBM Corp Armonk, NY, USA).

Resultados

Foram identificados 28 doentes com o diagnóstico estabelecido de um subtipo de DOAG, incluindo 3 pares de irmãos. Dos 50 progenitores recrutáveis, 7 recusaram participar e 32 mantiveram-se incontactáveis por email, telefone ou pessoalmente. Restaram 11 participantes incluídos no estudo.

1. Dados demográficos

Foram incluídos 3 progenitores de MCADD (27,3%), 3 de LCHADD (27,3%), 3 de CPT2D (27,3%) e 1 de VLCHADD (18,2%). A idade média dos participantes foi de 46,5 \pm 8,3 anos, sendo 54,5% do sexo feminino. A maioria dos participantes não apresentava comorbilidades (72,7%), e não tinha hábitos tabágicos e alcoólicos (63,6%; Tabela 1).

Tabela 1 – Características demográficas da população em estudo.

Variável	Participantes, <i>n</i> (%) (<i>n</i> = 11)	Média (\pm DP)
Idade (anos)		46,45 (\pm 8,30)
Sexo		
- Feminino	6 (54,5)	
- Masculino	5 (45,5)	
Subtipo de DOAG		
- MCADD	3 (27,3)	
- LCHADD	3 (27,3)	
- VLCHADD	2 (18,2)	
- CPT2D	3 (27,3)	
Comorbilidades		
-HTA	2 (18,2)	
-Dislipidemia	1 (9,1)	
-Hipotireoidismo de etiologia desconhecida	1 (9,1)	
-Sem comorbilidades	8 (72,7)	
Hábitos		
-Tabágicos	2 (18,2)	
-Alcoólicos	2 (18,2)	
-Nenhum	7 (63,6)	

MCADD, deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média; VLCADD, deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia muito longa; LCHADD, deficiência de hidroxiacil-CoA desidrogenase de cadeia longa; CPT2D, deficiência de carnitina palmitoiltransferase tipo 2.

2. SF-36v2

O questionário SF-36v2 foi aplicado à população em estudo, tendo-se observado que, em comparação com a média da população portuguesa no geral¹¹, os domínios com mediana inferior foram a energia (60,00 vs. 63,01), a dor (67,50 vs. 71,44) e a saúde geral (55,00 vs. 59,55). Nos restantes domínios, a mediana foi superior à média da população portuguesa no geral. Apresentamos a média da população geral (segundo Ferreira et al.¹¹), mediana, desvio-padrão e distribuição por quartis dos resultados distribuídos por cada domínio do questionário SF-36v2, numa escala de 0 a 100, de pior para melhor estado de saúde, respetivamente (ver anexo IX).

O pressuposto de normalidade, avaliado pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*, não foi cumprido em vários domínios. A consistência interna das escalas aplicadas foi avaliada através do teste de alfa de *cronbach*, demonstrando uma boa consistência interna (alfa de *cronbach*= 0,853). O gráfico 1 representa essa mesma estatística descritiva, em formato *Box-Plot*.

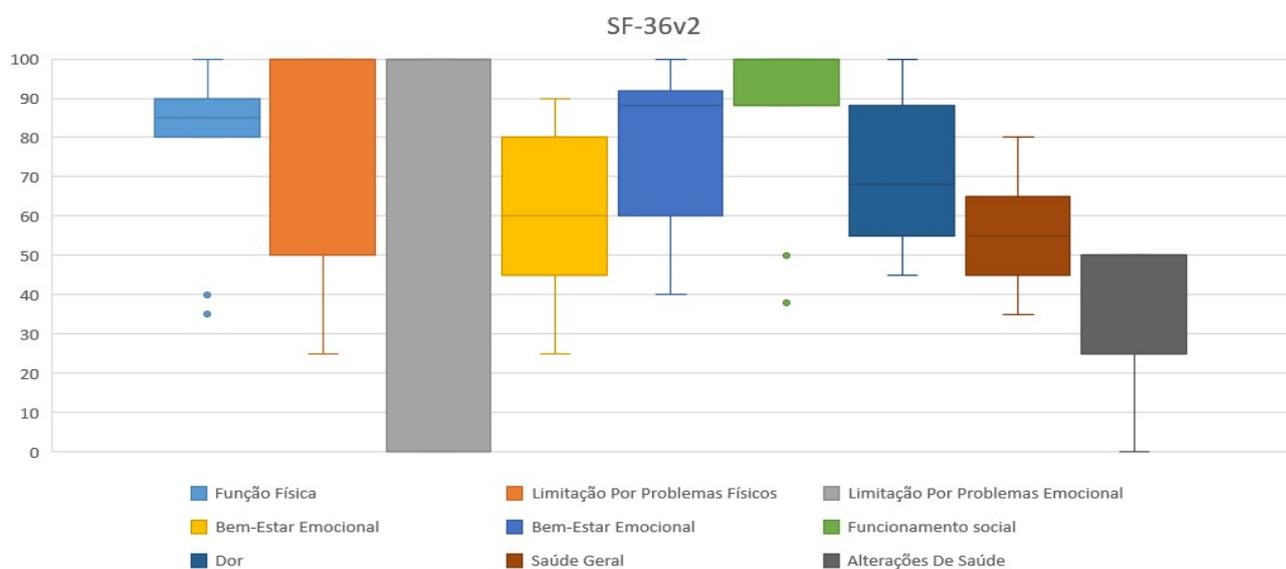


Gráfico 1– Gráfico *Box-Plot* com estatística descritiva do questionário SF-36v2 aplicado aos participantes portadores de mutações em heterozigotia para DOAGs.

Para comparação entre grupos (sexo masculino e feminino), foi aplicado o teste de *Mann-Whitney U*, que não demonstrou associação entre o sexo e os vários domínios do questionário. Do mesmo modo, não se identificou associação entre os vários domínios e o subtipo de DOAG, recorrendo ao teste de *Kruskal-Wallis* (Anexo X).

A correlação entre os diversos domínios do questionário SF-36v2, resultado da aplicação do teste de Correlação de *Spearman* foi avaliada (anexo XI). A limitação pela saúde emocional correlaciona-se fortemente com o funcionamento social ($r=0,779$), bem como a energia com o bem-estar emocional ($r=0,854$) e o bem-estar emocional com a dor ($r=0,813$), todos eles com correlação positiva.

3. Escala de Desgaste do Cuidador

Por comparação com a tabela normativa na população norte-americana, os participantes do presente estudo apresentaram uma média do desgaste subjetivo de 13,64 e das gratificações de 16,82, situando-se num nível elevado. Já o desgaste na relação, com média de 8,27, e o desgaste objetivo, com média de 11,64, situam-se no nível médio. A estatística descritiva apresenta-se representada na tabela 3, estando descritos os valores mínimo, máximo, média e desvio padrão de cada domínio.

Na análise da Escala de Desgaste do Cuidador, foi demonstrada uma boa consistência interna (alfa de *Cronbach*= 0,813) e, através do teste de *Kolmogorov-Smirnov*, que os resultados obtidos apresentavam uma distribuição normal.

Foi realizado um Teste *t-student* para amostras independentes, assumindo variâncias iguais definidas pelo Teste de *Levene*, não tendo sido observada diferença estatisticamente significativa entre os sexos masculino e feminino, nos vários subgrupos. (Anexo XII)

Partindo dos pressupostos de normalidade e homogeneidade das variáveis (cumpridos pelos testes de *Kolmogorov-Smirnov* e o Teste de *Levene*, respetivamente), realizou-se um teste MANOVA usando o subtipo de DOAG como variável independente. Nos testes de significância global, o rastreio de *Pillai* obteve um valor de F de 1,42, mas um $p=0,245$, traduzindo que não há diferença significativa nas médias das variáveis dependentes entre os grupos. Na análise dos desdobramentos univariados, foi encontrada associação estatisticamente significativa entre os subtipos LCHADD e VLCHADD nos domínios de desgaste na relação e desgaste subjetivo (Anexo XIII).

Para avaliar a correlação entre os resultados dos diversos domínios, foi efetuado o teste de Correlação de *Pearson*. Foi evidenciada uma relação forte entre o desgaste de relação e o desgaste objetivo ($r=0,761$). (Anexo XIV)

Tabela 2 – Estatística descritiva no Questionário Escala de Desgaste do Cuidador aplicado aos participantes portadores de mutações em heterozigotia para DOAGs.

	Participantes ($n=11$)	População Geral - Elevado	População Geral - Médio	População Geral - Baixo
Desgaste na Relação		11-25	6-10	5-5
- Média	8,27			
- Desvio Padrão	3,717			
- Mínimo-Máximo	5-17			
Desgaste Objetivo		19-30	11-18	6-10
- Média	11,64			
- Desvio Padrão	5,025			
- Mínimo-Máximo	6-23			
Desgaste Subjetivo		14-25	9-13	5-8
- Média	13,64			
- Desvio Padrão	4,433			
- Mínimo-Máximo	7-23			
Gratificações		17-30	10-16	6-9
- Média	16,82			
- Desvio Padrão	5,654			
- Mínimo-Máximo	6-25			

4. EQ-5D

No questionário EQ-5D, os resultados evidenciaram uma população com grande incidência de dor (9 dos 11 participantes, 81,82%, refere dor), seguido da componente de ansiedade/depressão. O gráfico 2 apresenta uma representação esquemática das percentagens das respostas (sendo 1, 2 e 3, correspondentes a “sem problemas”, “alguns problemas” e “muitos problemas”, respetivamente).

Os valores index do EQ-5D e EQ-5D-VAS, encontravam-se próximos da população portuguesa no geral (0,796 vs. 0,758 e 76 vs 74,9, respetivamente).¹² Os resultados da estatística descritiva encontram-se representados no anexo XV.

O teste de *Kolmogorov-Smirnov* demonstrou uma distribuição não normal dos resultados. Foi demonstrada uma boa consistência interna (alfa de *Cronbach*= 0,775).

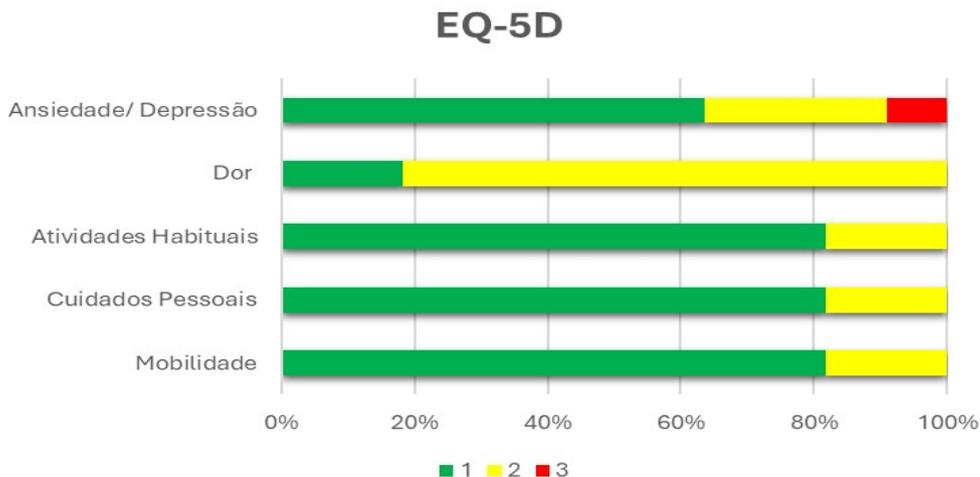


Gráfico 2– Distribuição das respostas pelos vários domínios do Questionário EQ-5D aplicado aos participantes portadores de mutações em heterozigotia para DOAGs.

Foram feitas comparações entre grupos, aplicando o teste de *Mann-Whitney U* para o sexo e o teste de *Kruskal-Wallis* para o subtipo de DOAG. Não foi encontrada qualquer associação quer entre o sexo e os vários domínios do questionário, quer com os subtipos de DOAG e os mesmos domínios (Anexo XVI).

Da correlação entre os resultados dos vários domínios, determinado pelo teste de Correlação de Spearman (Anexo XVII), foi evidenciada uma associação negativa entre o domínio da ansiedade/depressão e o valor index EQ-5D ($r = -0,897$).

5. Análises Laboratoriais

Os resultados das análises laboratoriais demonstraram que todos os valores médios se encontravam dentro dos padrões da normalidade (com exceção do HDL, cuja média se encontrava abaixo dos valores recomendados). Dos 6 participantes que disponibilizaram dados laboratoriais, 2 apresentavam valores de CK acima do *cut-off* de normalidade (178 e 232 U/L), e outros 2 com valores próximos (142 e 163 U/L).

A normalidade distributiva dos dados foi validada através do teste de *Kolmogorov-Smirnof*. A consistência interna dos resultados foi considerada boa, com um alfa de *Cronbach* de 0,703.

Tabela 3– Estatística descritiva das análises laboratoriais dos participantes portadores de mutações em heterozigotia para DOAGs.

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
Leucócitos X10 ⁹ /L (N: 4-10)	6	5,30	10,7	7,22	0,796
Eritrócitos x10 ¹² /L (N: 4,5-5,9)	6	3,90	5,1	4,67	0,179
Hemoglobina g/dL (N: 13,5-17,5)	6	11,60	16,6	14,10	0,657
INR	6	0,98	1,07	1,025	0,016
Creatina mg/dL (N: 0,70-1,18)	6	0,60	1,16	0,797	0,084
CK U/L (N<171)	6	55,00	232,00	144,83	25,303
LDH U/L (N<248)	6	154,00	277,00	202,67	16,966
AST U/L (N<35)	6	18,00	37,00	26,00	2,781
ALT U/L (N<45)	6	14,00	66,00	33,33	7,592
FA U/L (N: 30-120)	6	26,00	124,00	73,67	13,642
Gama GT U/L (N<55)	6	12,00	60,00	29,83	7,259
Colesterol Total mg/dL (N<190)	6	154,00	223,00	181,67	11,439
HDL mg/dL (N>60)	6	41,00	52,00	44,17	1,662
LDL mg/dL (N<130)	6	86,00	147,00	114,00	9,930
Triglicerídeos mg/dL (N<150)	6	74,00	215,00	117,17	21,726

Realizou-se o teste *t-student* para amostras independentes (sexo), assumindo variâncias iguais definidas pelo Teste de *Levene*, com exceção da gama-GT e HDL (considerada heterogeneidade das variâncias). Os resultados encontram-se expressos no anexo XVIII, tendo sido encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os sexos ($p < 0,05$) nas variáveis CK e AST.

Discussão

Segundo o Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, foram diagnosticados no Programa Nacional de Rastreio Neonatal, em 2022, 36 recém-nascidos com doenças hereditárias do metabolismo, das quais 15 eram DOAG (41,7%). Assim, a prevalência de DOAG foi de 1:5563 nascimentos (segundo Merritt et al.³, prevalência estimada entre 1:5000-10.000).¹³

As DOAGs são um grupo de doenças hereditárias que acarreta bastante morbidade e mortalidade. Segundo Kruger et al.¹⁴, estima-se um excesso de mortalidade de 10% em doentes não diagnosticados e com manifestações clínicas. Além disso, a mortalidade aumenta quanto mais precocemente se iniciam os sintomas. O coma hipoglicémico, a hepatopatia, miocardiopatia e a síndrome de morte súbita no recém-nascido são algumas das causas de morte neste grupo de doentes.¹

Até ao momento, não existem estudos a descreverem as manifestações clínicas de indivíduos portadores de mutações em heterozigotia de DOAGs. No entanto, vale a pena notar que, em certos casos, a manifestação clínica de uma deficiência quantitativa ou qualitativa mais grave de transportadores ou enzimas pode ser observada em situações de heterozigotia, como é o caso da hemocromatose hereditária causada por mutações no gene HFE.¹⁰ Torna-se, desta forma, essencial dirigir mais estudos à população heterozigota com vista ao tratamento e prevenção da morbimortalidade, algo que o presente estudo visou.

No questionário SF-36v2, os resultados evidenciaram que os domínios com uma perceção de maior fragilidade eram os da energia, dor e saúde no geral, aos quais se associa uma predição de evolução negativa da saúde futura. Ferreira et al.¹¹, num estudo utilizando este mesmo questionário na população portuguesa (numa amostra representativa da população geral), com idade média de 48 anos (vs. 46,5 anos de idade média do presente estudo), identificou um score médio de energia de 63,01 (vs. mediana de 60), de dor de 71,44 (vs. mediana de 67,5) e de saúde geral de 59,54 (vs. mediana de 55). Desta forma, podemos destacar que, tratando-se de duas populações com idade média semelhante, a população deste estudo apresenta valores tendencialmente inferiores nestes domínios, traduzindo uma maior perceção de debilidade física deste grupo. Outro dado importante de retirar é o facto de a dor e a energia se terem correlacionado fortemente com o bem-estar emocional, uma correlação expectável, visto que tanto a dor quanto o défice de energia traduzem um impacto negativo ao nível emocional.

Como forma de avaliação adicional da perceção da qualidade de vida, o EQ-5D, que está entre os questionários genéricos de qualidade de vida relacionados à saúde mais utilizados do mundo¹⁵, apresentou resultados concordantes com o SF-36v2. A dor foi o domínio mais afetado, tendo sido a mediana e a moda 2. Estes dados traduzem um impacto

significativo da dor na qualidade de vida da população em estudo visto que, dos 11 participantes, apenas 2 não reportaram dor ou mal-estar (codificado com o valor 1). Segundo Ferreira et al.¹², numa amostra representativa da população portuguesa com idade média de 48,0 anos (vs. 46,5 anos), o valor médio de EQ-5D VAS foi de 74,9, um valor semelhante à mediana de 76 encontrada no presente estudo. Portanto, estes progenitores não têm perceção de redução de qualidade de vida quer pelo facto de serem heterozigotos, quer pelo facto de serem cuidadores de crianças ou jovens adultos com DOAGs.

Sendo uma doença crónica, que implica cuidados por parte dos cuidadores (no presente caso, dos progenitores), os resultados da aplicação de Escala de Desgaste do Cuidador encontram-se de acordo com o esperado. Os valores médios do desgaste subjetivo e nas gratificações encontram-se num nível elevado comparativamente aos dados normativos. Por um lado, o desgaste subjetivo, que traduz o afeto negativo resultado da prestação de cuidados (como ansiedade ou depressão), parece apresentar níveis elevados, traduzindo sofrimento psicológico. Já as gratificações, também em nível elevado, traduzem um resultado psicológico positivo em resultado da prestação de cuidados, nomeadamente na realização pessoal.¹⁶ Desta forma, parece que o principal compromisso identificado pela aplicação desta escala é a nível psicológico, evidenciando-se uma vertente positiva nas gratificações pessoais, e uma vertente negativa no sofrimento psicológico. Estes resultados não parecem justificar as queixas, essencialmente do foro físico, resultado da aplicação do SF-36v2 e do EQ-5D.

Com base neste estudo é possível perceber que a população em estudo apresenta diminuição da qualidade de vida, essencialmente nos domínios físicos, com presença de dor e pouca energia para realizar tarefas, que não parecem ser explicadas pelo desgaste produzido na tarefa de cuidador. Esta conclusão é atestada pelo facto de os domínios mais afetados na Escala de Desgaste do Cuidador serem essencialmente do foro psicológico, culminando num aumento da sensação de ansiedade, stress e depressão. As queixas físicas não parecem também ser justificadas por comorbilidades identificadas *a priori*, nos dados demográficos. Assim, poderá ser importante estabelecer um programa de avaliação e monitorização clínica para a população em estudo.

Outro dado relevante é que os valores de CK, apesar da média se encontrar abaixo do *cut-off*, apresentam valores acima do normal em 2 dos 6 participantes e próximo do limite de normalidade em outros 2, na ausência de doença identificável. Desta forma, estes valores podem sugerir dano muscular crónico, uma das características clínicas das DOAGs¹, podendo corroborar os resultados obtidos nos questionários SF-36v2 e EQ-5D.

Este estudo apresenta limitações importantes, nomeadamente o tamanho amostral, que condiciona a validade da análise estatística e a sua posterior generalização.

Associadamente ao tamanho, pelo facto de se tratar de um estudo monocêntrico, a população da amostra poderá não ser representativa da realidade nacional ou internacional. Outra das limitações, decorrente do desenho transversal do estudo, foi o facto da recolha dos dados ter sido realizado num único corte temporal (uma avaliação repetida dos testes, longitudinalmente, poderá ser mais informativa).

Apesar do número reduzido de participantes e do facto deste ser um estudo transversal e, portanto, com menor evidência científica, é possível afirmar que os dados preliminares demonstram a necessidade de avaliação dos heterozigotos para mutações associadas às DOAGs. Deste modo, é crucial alargar os estudos a outros centros de referência com o objetivo de aumentar a amostra determinar: o impacto da heterozigotia na qualidade de vida e força muscular; avaliar o perfil de acilcarnitinas; avaliar o impacto do jejum, exercício físico e infeções na função muscular e cardíaca; avaliar o risco cardiovascular.

Referências bibliográficas

1. Merritt JL, 2nd, MacLeod E, Jurecka A, Hainline B. Clinical manifestations and management of fatty acid oxidation disorders. *Rev Endocr Metab Disord* 2020;**21**:479-493. doi: 10.1007/s11154-020-09568-3
2. Knottnerus SJG, Bleeker JC, Wust RCI, *et al.* Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Rev Endocr Metab Disord* 2018;**19**:93-106. doi: 10.1007/s11154-018-9448-1
3. Merritt JL, 2nd, Norris M, Kanungo S. Fatty acid oxidation disorders. *Ann Transl Med* 2018;**6**:473. doi: 10.21037/atm.2018.10.57
4. Saudubray JM, Martin D, de Lonlay P, *et al.* Recognition and management of fatty acid oxidation defects: a series of 107 patients. *J Inherit Metab Dis* 1999;**22**:488-502. doi: 10.1023/a:1005556207210
5. Amaral AU, Wajner M. Recent Advances in the Pathophysiology of Fatty Acid Oxidation Defects: Secondary Alterations of Bioenergetics and Mitochondrial Calcium Homeostasis Caused by the Accumulating Fatty Acids. *Front Genet* 2020;**11**:598976. doi: 10.3389/fgene.2020.598976
6. El-Gharbawy A, Vockley J. Inborn Errors of Metabolism with Myopathy: Defects of Fatty Acid Oxidation and the Carnitine Shuttle System. *Pediatr Clin North Am* 2018;**65**:317-335. doi: 10.1016/j.pcl.2017.11.006
7. Houten SM, Wanders RJ. A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid beta-oxidation. *J Inherit Metab Dis* 2010;**33**:469-477. doi: 10.1007/s10545-010-9061-2
8. Roe CR, Yang BZ, Brunengraber H, *et al.* Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: successful anaplerotic diet therapy. *Neurology* 2008;**71**:260-264. doi: 10.1212/01.wnl.0000318283.42961.e9
9. Siddiq S, Wilson BJ, Graham ID, *et al.* Experiences of caregivers of children with inherited metabolic diseases: a qualitative study. *Orphanet J Rare Dis* 2016;**11**:168. doi: 10.1186/s13023-016-0548-2
10. Kalyta K, Stelmaszczyk W, Szczesniak D, *et al.* The Spectrum of the Heterozygous Effect in Biallelic Mendelian Diseases-The Symptomatic Heterozygote Issue. *Genes (Basel)* 2023;**14**. doi: 10.3390/genes14081562
11. Ferreira PL, Noronha Ferreira L, Nobre Pereira L. Medidas sumário física e mental de estado de saúde para a população portuguesa. *Revista Portuguesa de Saúde Pública* 2012;**30**:163-171. doi: 10.1016/j.rpsp.2012.12.007
12. Ferreira LN, Ferreira PL, Pereira LN, Oppe M. EQ-5D Portuguese population norms. *Qual Life Res* 2014;**23**:425-430. doi: 10.1007/s11136-013-0488-4
13. Vilarinho L, Garcia P, Pinho P. Programa Nacional de Rastreamento Neonatal - Relatório 2022. In: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA I, (ed): Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge; 2023, 128.
14. Kruger E, McNiven P, Marsden D. Estimating the Prevalence of Rare Diseases: Long-Chain Fatty Acid Oxidation Disorders as an Illustrative Example. *Adv Ther* 2022;**39**:3361-3377. doi: 10.1007/s12325-022-02186-2
15. Brooks R, Boye KS, Slaap B. EQ-5D: a plea for accurate nomenclature. *J Patient Rep Outcomes* 2020;**4**:52. doi: 10.1186/s41687-020-00222-9

16. Carona C, Pereira M, Canavarro M, Silva N. Escala de Desgaste do Cuidador Familiar (EDCF). *Psicologia clínica e da saúde: Instrumentos de avaliação* 2017:73-87. doi:

Anexo I: Enzimas e transportadores da oxidação de ácidos gordos.¹

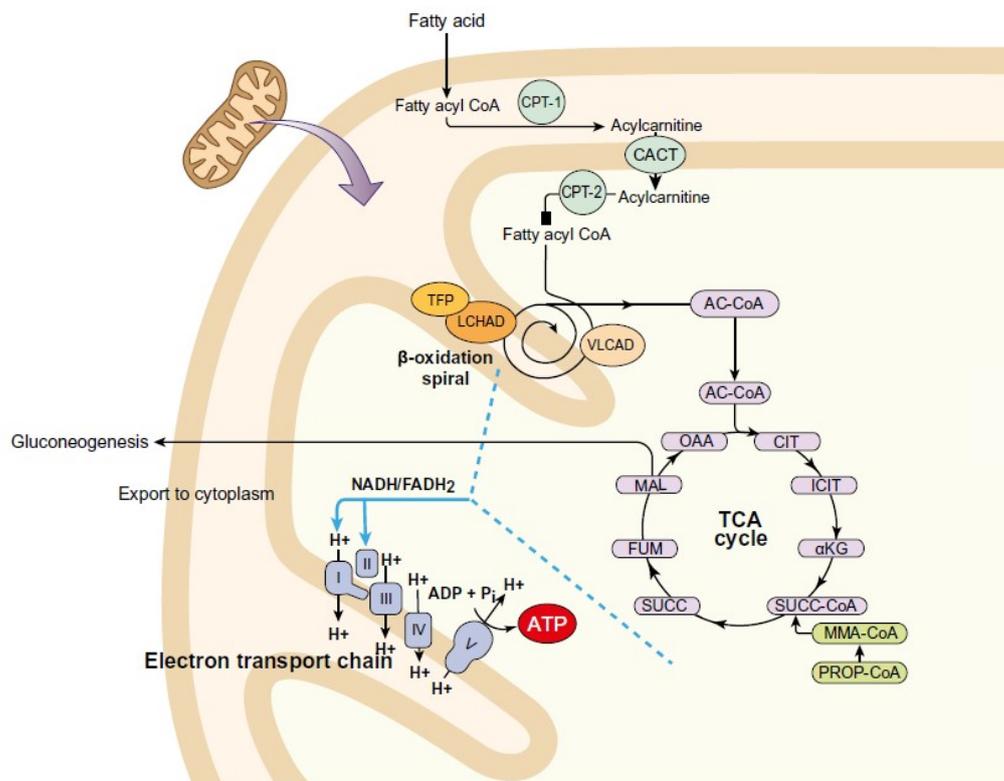


Fig. 1 Role of key enzymes in the oxidation of fatty acids in the mitochondria. Adapted from Vockley J, et al. *Mol Genet Metab.* 2015;116:53–60. Creative Commons Attribution 4.0 International Public License. α KG, α -ketoglutarate; AC-CoA, acyl-coenzyme A; ADP, adenosine diphosphate; ATP, adenosine triphosphate; CACT, carnitine acylcarnitine translocase; CIT, citrate synthase; CPT, carnitine palmitoyl transferase; FADH, flavin adenine dinucleotide; FUM,

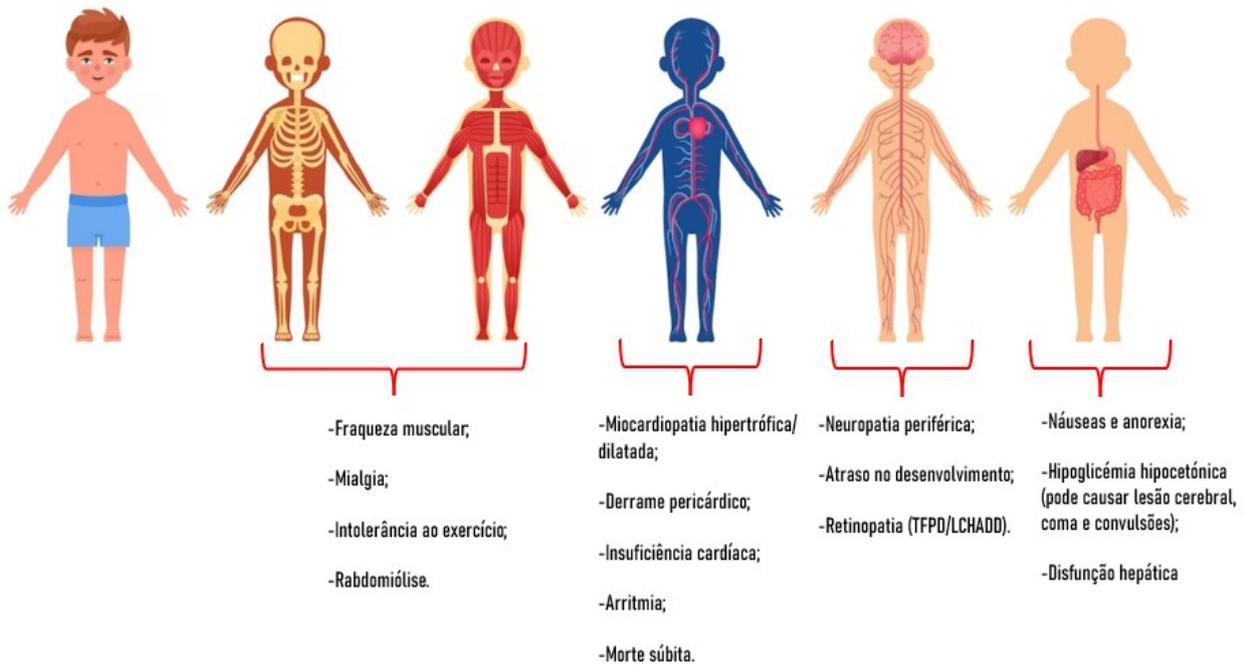
fumarase; ICIT, isocitrate dehydrogenase; LCHAD, long-chain L-3 hydroxyacyl-CoA dehydrogenase; MAL, malate dehydrogenase; MMA-CoA, methylmalonyl-CoA mutase; NADH, nicotinamide adenine dinucleotide; OAA, oxaloacetic acid; PROP-CoA, propionyl-CoA carboxylase; SUCC, succinate dehydrogenase; SUCC-CoA, succinyl-CoA synthetase; TCA, tricarboxylic acid; TFP, trifunctional protein; VLCAD, very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase

Anexo II: Subtipos de DOAGs³

Subtipo	Gene	Prevalência	Sequência de variantes comuns
MCADD	ACADM	1:20.000 em caucasianos da Europa do Norte	c.985>G (p.K304E) em aproximadamente 70% dos alelos mutados em doentes do norte da Europa.
VLCADD	ACADVL	1:42.500 até 1:120.000	Variante de DNA ligeira ou benigna p.V283A
LCHADD	HADHA	1:110.000 até 1:150.000	c.1528-G>C (p.E510Q)
TFPD	HADHA, HADHB	Raro	-
CPT1D	CPT1A	1:500.000	Fenótipo ligeiro c1436C>T(p.P479L) em nativos do Alasca e Canadianos.
CACTD	SLC25A20	Raro	-
CPT2D	CPT2	Raro	p.S113L em 60% com apresentação miopática tardia.
CTD	SLC22A5	1:20.000 até 1:120.000	-
SCADD	ACADS	1:35.000 até 1:50.000	c.511C>T e c.625G>A em 14% da população normal.
MADD	ETFA, ETFB, ETFDH	Raro	-
HADD	HADH	Raro	-

MCADD, *medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency* (deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média); VLCADD, *very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency* (deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia muito longa); LCHADD, *long-chain 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase deficiency* (deficiência de hidroxiacil-CoA desidrogenase de cadeia longa); TFPD, *trifunctional protein deficiency* (deficiência de proteína trifuncional); CPT1D, *carnitine palmitoyltransferase type 1 deficiency* (deficiência de carnitina palmitoiltransferase tipo 1); CACTD, *carnitine-acylcarnitine translocase deficiency* (Deficiência de carnitina-acilcarnitina translocase); CPT2D, *carnitine palmitoyltransferase type 2 deficiency* (deficiência de carnitina palmitoiltransferase tipo 2); CTD, *carnitine transporter deficiency* (deficiência de transportador da carnitina); SCADD, *short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency* (défice de acil-CoA desidrogenase de cadeia curta); MADD, *Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency* (deficiência de múltiplas acil-CoA desidrogenases); HADD, *3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency* (deficiência de 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase).

Anexo III: Manifestações clínicas dos DOAGs¹



Anexo IV: Parecer da Comissão de Ética do CHUC



SAÚDE



SNS SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE



Comissão de Ética

Exmo. Senhor
Dr. Nuno Deveza
Digmº Diretor Clínico do CHUC

SUA REFERÊNCIA

SUA COMUNICAÇÃO DE

NOSSA REFERÊNCIA

DATA

N.º 124/CES

31-03-2023

Proc.Nº OBS.SF.223-2022

PI OBS.SF.223-2022 REENTRADA "SERÁ A HETEROZIGOTIA NOS DEFETOS DA B-OXIDAÇÃO DE ÁCIDOS GORDOS UMA FORMA ATENUADA DA DOENÇA?"

Entrada na UID: 08-12-2022

Entrada na CES: 09-02-2023

Visto na reunião: 22-02-2023 - Ofº 088/23

REENTRADA na CES: 13-03-2023 - Envio da correção/alteração solicitada pela CES

Investigador/a/es: Tiago Filipe Coelho Martins - Aluno do Mestrado Integrado em Medicina

Coordenador/a/es: Sónia Bastos Moreira

Co-Investigador/a/es: Lélita Santos

Promotor: Tiago Filipe Coelho Martins

Serviço de Realização: Consulta de doenças hereditárias metabólicas do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Cumprir informar Vossa Ex.ª que a CES - Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, reunida em 22 de Março de 2023, após reapreciação do projeto de investigação supra identificado, emitiu o seguinte parecer:

"A Comissão aceita as alterações efetuadas, de acordo com o solicitado, pelo que considera que se encontram respeitados os requisitos éticos adequados à realização do estudo, e emite parecer favorável ao seu desenvolvimento no CHUC"

Mais informa que a CES do CHUC deverá ser semestralmente atualizada em relação ao desenvolvimento dos estudos favoravelmente analisados e informada da data da conclusão dos mesmos, que deverá ser acompanhada de relatório final.

Com os melhores cumprimentos,

A Comissão de Ética do CHUC, E.P.E

Rep. Presidente

Dra. Cláudia Santos
Presidente

CES do CHUC: Dra. Cláudia Santos, Dra. Alexandra Dinis, Enf.ª Adílio Tinoco Mendes, Dra. Isabel Gomes, Dra. Isabel Ventura, Rev. Pe. Doutor Nuno dos Santos, Dr. Pedro Lopes, Doutora Teresa Lapa, Dra. Teresa Monteiro

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Praça Prof. Nuno Pinto, 3000 - 075 Coimbra, PORTUGAL
TEL + 351 239 400 400 - EMAIL secetica@chuc.mln-saude.pt - www.chuc.mln-saude.pt

1/1

Anexo V: Consentimento informado.

 CHUC CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA	INFORMAÇÃO AO PARTICIPANTE E FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO INFORMADO	IM-02.01 Próxima Revisão: Junho/2023
Comissão de Ética para a Saúde		Página 1 de 5

TÍTULO DO PROJETO DE INVESTIGAÇÃO:

SERÁ A HETEROZIGOTIA NOS DEFEITOS DA B-OXIDAÇÃO DE ÁCIDOS GORDOS UMA FORMA ATENUADA DA DOENÇA?

PROMOTOR:

Serviço de Medicina Interna do CHUC (Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo)

INVESTIGADOR COORDENADOR:

Sónia Bastos Moreira

CENTRO DE ESTUDO CLÍNICO:

Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

INVESTIGADOR:

Tiago Filipe Coelho Martins

MORADA:

Travessa do Moinho do Cabo, 34, Eiriz-Paços de Ferreira

CONTACTO TELEFÓNICO:

917308439

NOME DO PARTICIPANTE:

É convidado(a) a participar voluntariamente neste estudo porque a sua contribuição pode ser bastante importante para a evolução científica na saúde, em particular no estudo dos defeitos das B-oxidação de ácidos gordos. As conclusões deste estudo poderão apontar para alterações mais atenuadas da doença em portadores de apenas um alelo mutado, algo que nunca foi descrito e com relevância para a qualidade de vida dos mesmos.

As informações que se seguem destinam-se a esclarecê-lo acerca da natureza, alcance, consequências e risco do estudo, de modo a permitir que, depois de esclarecido, se encontre capaz de decidir participar, ou não, neste estudo.

Caso não tenha qualquer dúvida acerca do mesmo, deverá tomar a decisão de participar ou não. Se não quiser participar não sofrerá qualquer tipo de penalização. Caso queira participar, ser-lhe-á solicitado que assine e date este formulário.

Após a sua assinatura e a do Investigador, ser-lhe-á entregue uma cópia, que deve guardar.

1. INFORMAÇÃO GERAL E OBJETIVOS DO ESTUDO

Este estudo irá decorrer no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e tem por objetivos avaliar a presença de formas atenuadas dos defeitos da B-oxidação de ácidos gordos em pais de doentes com o diagnóstico.

Conta com a aprovação pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), de modo a garantir a proteção dos direitos e bem-estar de todos os participantes incluídos e garantir prova pública dessa proteção.

 <p>CHUC CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA</p>	INFORMAÇÃO AO PARTICIPANTE E FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO INFORMADO	IM-02.01 Próxima Revisão: Junho/2023
Comissão de Ética para a Saúde		Página 2 de 5

2. PLANO E METODOLOGIA DO ESTUDO

Estudo observacional transversal, com análise num único corte temporal, das alterações patológicas características das FAOD, bem como as suas repercussões quotidianas, nos pais dos doentes com diagnóstico confirmado e a serem seguidos no CHUC.

Serão solicitados dados biográficos, dados analíticos e imagiológicos. Os pais dos doentes FAOD serão convidados a participar respondendo a questionários (incluindo "Medição de Burnout ou Síndrome do Cuidador"; "Questionário de Estado de Saúde - SF.36v2"; "Avaliação das Necessidades do Prestador de Cuidados a Crianças com Doença Crónica"; "Arm Motor Test- AMAT"; "Questionário EQ-5D"), com tempo estimado de preenchimento de 15 minutos.

Após a colheita de dados, será feita uma análise descritiva e inferencial, que permitam concluir a presença das alterações descritas numa forma atenuada.

Tratamento de dados efetuado no Serviço de Medicina sob responsabilidade de Dra. Sónia Moreira.

3. PROTEÇÃO DE DADOS DOS PARTICIPANTES

3.1 Responsável pelos dados

Tiago Filipe Coelho Martins

3.2 Recolha de dados

Questionários e informações clínicas e analíticas disponibilizadas pelo doente

3.3 Categorias de dados

Qualitativos ou semi-quantitativos

3.4 Tratamento de dados

Os dados recolhidos são organizados numa base de dados anonimizada feita num documento de Excel e armazenados num ficheiro do investigador.

Tratamento de dados efetuado no Serviço de Medicina sob responsabilidade de Dra. Sónia Moreira.

3.5 Medidas de proteção adotadas

A cada participante é atribuído um código, não havendo exposição da sua identidade.

3.6 Prazo de conservação dos dados

2 ano após término do estudo

3.7 Informação em caso de publicação

Em caso de publicação os pais de doentes FAOD serão notificados durante uma das consultas subsequentes do doente.

	INFORMAÇÃO AO PARTICIPANTE E FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO INFORMADO	IM-02.01 Próxima Revisão: Junho/2023
Comissão de Ética para a Saúde		Página 3 de 5

4. RISCOS E POTENCIAIS INCONVENIENTES PARA O PARTICIPANTE

NÃO APLICÁVEL

5. POTENCIAIS BENEFÍCIOS

NÃO APLICÁVEL

6. NOVAS INFORMAÇÕES

Não aplicável

7. RESPONSABILIDADE CIVIL

Não aplicável

8. PARTICIPAÇÃO / RETIRADA DO CONSENTIMENTO

É inteiramente livre de aceitar ou recusar participar neste estudo. Pode retirar o seu consentimento em qualquer altura, através da notificação ao investigador, sem qualquer consequência, sem precisar de explicar as razões, sem qualquer penalização ou perda de benefícios e sem comprometer a sua relação com o investigador que lhe propõe a participação neste estudo.

O consentimento entretanto retirado não abrange os dados recolhidos e tratados até a essa data.

O investigador do estudo pode decidir terminar a sua participação neste estudo se entender que não é do melhor interesse continuar nele. A sua participação pode também terminar se o plano do estudo não estiver a ser cumprido. O investigador notificará-lo-á se surgir uma dessas circunstâncias.

9. CONFIDENCIALIDADE

Será garantido o respeito pelo direito do participante à sua privacidade e à proteção dos seus dados pessoais; devendo ainda ser assegurado que será cumprido o dever de sigilo e de confidencialidade a que se encontra vinculado, conforme disposto no artigo 29.º da Lei n.º 58/2019, de 08/08.

10 – DIREITO DE ACESSO E RETIFICAÇÃO

Pode exercer o direito de acesso, retificação e oposição ao tratamento dos seus dados. Contudo, este direito pode ser sujeito a limitações, de acordo com a Lei.

11. REEMBOLSO E/OU RESSARCIMENTO DO PARTICIPANTE

Não aplicável

12. COMPENSAÇÃO DO CENTRO DE ESTUDO / INVESTIGADOR

Não aplicável

13. CONTACTOS

Se tiver questões sobre este estudo deve contactar:

	INFORMAÇÃO AO PARTICIPANTE E FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO INFORMADO	IM-02.01
		Próxima Revisão: Junho/2023
Comissão de Ética para a Saúde		Página 4 de 5

Investigador	TIAGO FILIPE COELHO MARTINS
Morada	TRAVESSA DO MOINHO DO CABO, 34, EIRIZ- PAÇOS DE FERREIRA
Telefone	917308439
Email	TIAGO25_6D@HOTMAIL.COM

Se tiver dúvidas relativas aos seus direitos como participante deste estudo, poderá contactar:

Presidente da Comissão de Ética do CHUC
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Praceta Mota Pinto, 3000 075 Coimbra
Telefone: 239 400 400
e-mail: secetica@chuc.min-saude.pt

NÃO ASSINE ESTE FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO INFORMADO A MENOS QUE TENHA TIDO A OPORTUNIDADE DE PERGUNTAR E TER RECEBIDO RESPOSTAS SATISFATÓRIAS A TODAS AS SUAS PERGUNTAS.

CONSENTIMENTO INFORMADO

Título do Projeto de Investigação

SERÁ A HETEROZIGOTIA NOS DEFEITOS DA B-OXIDAÇÃO DE ÁCIDOS GORDOS UMA FORMA ATENUADA DA DOENÇA?

Nome do Participante:

BI / CC:

Contactos:

Nome do Investigador: Tiago Filipe Coelho Martins

No âmbito da realização do Projeto de Investigação acima mencionado, declaro que tomei conhecimento:

- do conteúdo informativo anexo a este formulário e aceito, de forma voluntária, participar neste estudo;
- da natureza, alcance, consequências, potenciais riscos e duração prevista do estudo, assim como do que é esperado da minha parte, enquanto participante;
- e compreendi as informações e esclarecimentos que me foram dados. Sei que a qualquer momento poderei colocar novas questões ao investigador responsável pelo estudo;
- que o investigador se compromete a prestar qualquer informação relevante que surja durante o estudo e que possa alterar a minha vontade de continuar a participar;
- e aceito cumprir o protocolo deste estudo. Comprometo-me ainda a informar o investigador de eventuais alterações do meu estado de saúde que possam ocorrer (*quando aplicável*);
- e autorizo a utilização e divulgação dos resultados do estudo para fins exclusivamente científicos e permito a divulgação desses resultados às autoridades competentes;
- que posso exercer o meu direito de retificação e/ou oposição, nos limites da Lei;
- que sou livre de desistir do estudo a qualquer momento, sem ter de justificar a minha decisão e sem sofrer qualquer penalização. Sei também que os dados recolhidos e tratados até a essa data serão mantidos;
- que o investigador tem o direito de decidir sobre a minha eventual saída prematura do estudo e se compromete a informar-me do respetivo motivo;

 <p>CHUC CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA</p>	INFORMAÇÃO AO PARTICIPANTE E FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO INFORMADO	IM-02.01 Próxima Revisão: Junho/2023
Comissão de Ética para a Saúde		Página 5 de 5

- j. que o estudo pode ser interrompido por decisão do investigador, do promotor ou das autoridades reguladoras.

<i>Local e data:</i>	<i>Assinaturas</i>
	<i>Participante:</i>
	<i>Representante legal:</i>
	<i>Representante legal:</i>
	<i>Investigador (*):</i>

(*). Confirmando que expliquei ao participante acima mencionado a natureza, o alcance e os potenciais riscos do estudo acima mencionado.



Será a Heterozigotia nos Defeitos da β -Oxidação de Ácidos Gordos uma Forma Atenuada da Doença?

Questionário 3 - Questionário De Estado De Saúde (SF-36v2)

INSTRUÇÕES: As questões que se seguem pedem-lhe opinião sobre a sua saúde, a forma como se sente e sobre a sua capacidade de desempenhar as actividades habituais.

Pedimos que leia com atenção cada pergunta e que responda o mais honestamente possível. Se não tiver a certeza sobre a resposta a dar, dê-nos a que achar mais apropriada e, se quiser, escreva um comentário a seguir à pergunta.

Para as perguntas 1 e 2, por favor coloque um círculo no número que melhor descreve a sua saúde.

1. Em geral, diria que a sua saúde é:

Ótima	Muito boa	Boa	Razoável	Fraca
1	2	3	4	5

2. Comparando com o que acontecia há um ano, como descreve o seu estado geral actual:

Muito melhor	Com algumas melhoras	Aproximadamente igual	Um pouco pior	Muito pior
1	2	3	4	5

3. As perguntas que se seguem são sobre actividades que executa no seu dia-a-dia. Será que a sua saúde o/a limita nestas actividades? Se sim, quanto?

(Por favor assinale com um círculo um número em cada linha)

	Sim, muito limitado/a	Sim, um pouco limitado/a	Não, nada limitado/a
a. Actividades violentas, tais como correr, levantar pesos, participar em desportos extenuantes	1	2	3
b. Actividades moderadas, tais como deslocar uma mesa ou aspirar a casa	1	2	3
c. Levantar ou pegar nas compras de mercearia	1	2	3
d. Subir vários lanços de escada	1	2	3
e. Subir um lanço de escadas	1	2	3
f. Inclinar-se, ajoelhar-se ou baixar-se	1	2	3
g. Andar mais de 1 Km	1	2	3
h. Andar várias centenas de metros	1	2	3
i. Andar uma centena de metros	1	2	3
j. Tomar banho ou vestir-se sozinho/a	1	2	3

4. Durante as últimas 4 semanas teve, no seu trabalho ou actividades diárias, algum dos problemas apresentados a seguir como consequência do seu estado de saúde físico?

Quanto tempo, nas últimas quatro semanas...	Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Diminuiu o tempo gasto a trabalhar ou noutras actividades.....	1	2	3	4	5
b. Fez menos do que queria?	1	2	3	4	5
c. Sentiu-se limitado/a no tipo de trabalho ou outras actividades.....	1	2	3	4	5
d. Teve dificuldade em executar o seu trabalho ou outras actividades (por exemplo, foi preciso mais esforço).....	1	2	3	4	5

5. Durante as últimas 4 semanas, teve com o seu trabalho ou com as suas actividades diárias, algum dos problemas apresentados a seguir devido a quaisquer problemas emocionais (tal como sentir-se deprimido/a ou ansioso/a)?

Quanto tempo, nas últimas quatro semanas...	Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Diminuiu o tempo gasto a trabalhar ou noutras actividades.....	1	2	3	4	5
b. Fez menos do que queria?	1	2	3	4	5
c. Executou o seu trabalho ou outras actividades menos cuidadosamente do que era costume .	1	2	3	4	5

Para cada uma das perguntas 6, 7 e 8, por favor ponha um círculo no número que melhor descreve a sua saúde.

6. Durante as últimas 4 semanas, em que medida é que a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram no seu relacionamento social normal com a família, amigos, vizinhos ou outras pessoas?

Absolutamente nada	Pouco	Moderadamente	Bastante	Imenso
1	2	3	4	5

7. Durante as últimas 4 semanas teve dores?

Nenhumas	Muito fracas	Ligeiras	Moderadas	Fortes	Muito fortes
1	2	3	4	5	6

8. Durante as últimas 4 semanas, de que forma é que a dor interferiu com o seu trabalho normal (tanto o trabalho fora de casa como o trabalho doméstico)?

Absolutamente nada	Pouco	Moderadamente	Bastante	Imenso
1	2	3	4	5

9. As perguntas que se seguem pretendem avaliar a forma como se sentiu e como lhe correram as coisas nas últimas quatro semanas.

Para cada pergunta, coloque por favor um círculo à volta do número que melhor descreve a forma como se sentiu.

Certifique-se que coloca um círculo em cada linha.

Quanto tempo, nas últimas quatro semanas...	Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Se sentiu cheio/a de vitalidade?	1	2	3	4	5
b. Se sentiu muito nervoso/a?	1	2	3	4	5
c. Se sentiu tão deprimido/a que nada o/a animava?	1	2	3	4	5
d. Se sentiu calmo/a e tranquilo/a?	1	2	3	4	5
e. Se sentiu com muita energia?	1	2	3	4	5
f. Se sentiu deprimido/a?	1	2	3	4	5
g. Se sentiu estafado/a?	1	2	3	4	5
h. Se sentiu feliz?	1	2	3	4	5
i. Se sentiu cansado/a?	1	2	3	4	5

10. Durante as últimas quatro semanas, até que ponto é que a sua saúde física ou problemas emocionais limitaram a sua actividade social (tal como visitar amigos ou familiares próximos)?

Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
1	2	3	4	5

11. Por favor, diga em que medida são verdadeiras ou falsas as seguintes afirmações. Ponha um círculo para cada linha.

	Absolutamente verdade	Verdade	Não sei	Falso	Absolutamente falso
a. Parece que adoeço mais facilmente do que os outros	1	2	3	4	5
b. Sou tão saudável como qualquer outra pessoa	1	2	3	4	5
c. Estou convencido/a que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d. A minha saúde é óptima	1	2	3	4	5

MUITO OBRIGADO

Anexo VII: Escala de desgaste do cuidador.

ESCALA DE DESGASTE DO CUIDADOR – REVISTA

Versão original: Montgomery & Associados, 2006

(Versão Portuguesa: Carona & Canavarro, 2008)

Em consequência do apoio que presta à pessoa de quem cuida, os seguintes aspectos da sua vida sofreram alguma alteração?

<i>As suas responsabilidades como cuidador...</i>	Nada	Pouco	Nem muito nem pouco	Muito	Muitíssimo
(a) aumentaram as tentativas de o seu familiar o manipular?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
(b) diminuíram o tempo que tem para si próprio?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
(c) deram origem a um sentimento de desespero?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
(d) deram mais sentido à sua vida?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
(e) aumentaram o número de pedidos descabidos, feitos pelo seu familiar?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
(f) impediram-no de participar em actividades de lazer?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
(g) deixaram-no nervoso?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<i>As suas responsabilidades como cuidador...</i>	Nada	Pouco	Nem muito nem pouco	Muito	Muitíssimo
(h) deixaram-no mais satisfeito com a sua relação?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
(i) fizeram-no sentir que o seu familiar faz exigências muito superiores àquilo de que necessita?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
(j) prejudicaram a sua vida social?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
(k) deixaram-no deprimido?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
(l) deram-lhe uma sensação de realização pessoal?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
(m) fizeram-no sentir que o seu familiar se estava a aproveitar de si?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
(n) alteraram a sua rotina?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
(o) deixaram-no ansioso?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
(p) fizeram-no sentir-se bem?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<i>As suas responsabilidades como cuidador...</i>	Nada	Pouco	Nem muito nem pouco	Muito	Muitíssimo
(q) provocaram conflitos com o seu familiar?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
(r) deixaram-lhe pouco tempo para os seus amigos e familiares?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
(s) causaram-lhe preocupações?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
(t) fizeram-no gostar mais de estar com o seu familiar?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
(u) deixaram-no quase sem tempo para descontraír?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
(v) fizeram-no apreciar o tempo que passa com o seu familiar?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Anexo VIII: EQ-5D



European
Reference
Network

MetabERN
European Reference Network
for Hereditary Metabolic Disorders

Será a Heterozigotia nos Defeitos da B-Oxidação de Ácidos Gordos uma Forma Atenuada da Doença?

Questionário 5 - Avaliação De Ganhos Em Saúde Questionário EQ-5D

Assinale com uma cruz (assim) um quadrado de cada um dos seguintes grupos, indicando qual das afirmações melhor descreve o seu estado de saúde hoje.

► Mobilidade

- Não tenho problemas em andar ₁
Tenho alguns problemas em andar..... ₂
Tenho de estar na cama..... ₃

► Cuidados Pessoais

- Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais..... ₁
Tenho alguns problemas em lavar-me ou vestir-me..... ₂
Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho/a ₃

► Atividades Habituais (ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)

- Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais..... ₁
Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais ₂
Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais..... ₃

► Dor / Mal-estar

- Não tenho dores ou mal-estar ₁
Tenho dores ou mal-estar moderados..... ₂
Tenho dores ou mal-estar extremos ₃

► Ansiedade / Depressão

- Não estou ansioso/a ou deprimido/a ₁
Estou moderadamente ansioso/a ou deprimido/a ₂
Estou extremamente ansioso/a ou deprimido/a ₃

Anexo IX– Estatística descritiva no questionário SF-36v2 aplicado aos participantes portadores de mutações em heterozigotia para DOAGs.

	Média da população portuguesa ¹¹	Mediana (± DP)	Percentil		
			25	50	75
Função Física	80,16	85,00 (±21,43)	80,00	85,00	90,00
Limitação Por Problemas Físicos	78,44	100,00 (±31,26)	50,00	100,00	100,00
Limitação Por Problemas Emocional	79,96	100,00 (±49,65)	0	100,00	100,00
Energia	63,01	60,00 (±20,77)	45,00	60,00	80,00
Bem-Estar Emocional	79,83	88,00 (±18,78)	60,00	88,00	92,00
Funcionamento social	79,96	100,00 (±22,36)	87,50	100,00	100,00
Dor	71,44	67,50 (±17,41)	55,00	67,00	87,50
Saúde Geral	59,55	55,00 (±14,89)	45,00	55,00	65,00
Alterações De Saúde	-	50,00 (±17,19)	25,00	50,00	50,00

Anexo X – Teste de *Mann-Whitney U* agrupados por sexo e teste *Kruskal-Wallis* agrupados por subtipo de DOAG no questionário SF-36v2 aplicado aos participantes portadores de mutações em heterozigotia para DOAGs.

	<i>U de Mann-Whitney</i> (sexo)	Valor de p (sexo)	<i>Kruskal-Wallis</i> (subtipo DOAG)	Valor de p (subtipo DOAG)
Função Física	13,50	0,792	1,44	0,697
Limitação Por Problemas Físicos	9,00	0,329	1,86	0,602
Limitação Por Problemas Emocional	8,50	0,247	3,58	0,310
Energia	6,50	0,126	1,34	0,720
Bem-Estar Emocional	8,00	0,247	2,84	0,417
Funcionamento social	5,00	0,082	3,17	0,366
Dor	10,50	0,429	2,63	0,452
Saúde Geral	12,00	0,662	3,05	0,384
Alterações De Saúde	15,00	1,000	2,27	0,518

Anexo XI – Valores obtidos no teste de Correlação de *Spearman* ($p < 0,05$) no questionário SF-36v2 aplicado aos participantes portadores de mutações em heterozigotia para DOAGs.

		Função Física	Limitação Pela Saúde Física	Limitação Pela Saúde Emocional	Energia	Bem-Estar Emocional	Funcionamento Social	Dor	Saúde Geral	Alterações Na Saúde
Função Física	R	1,000	0,447	0,367	0,401	0,501	0,147	0,320	0,313	0,405
	p	.	0,168	0,267	0,221	0,116	0,666	0,337	0,349	0,216
Limitação Pela Saúde Física	R	0,447	1,000	0,719	0,420	0,438	0,607	0,588	0,308	0,669
	p	0,168	.	0,013	0,198	0,178	0,047	0,057	0,357	0,024
Limitação Pela Saúde Emocional	R	0,367	0,719	1,000	0,726	0,727	0,779	0,672	0,140	0,353
	p	0,267	0,013	.	0,011	0,011	0,005	0,023	0,682	0,288
Energia	R	0,401	0,420	0,726	1,000	0,854	0,675	0,615	0,230	0,091
	p	0,221	0,198	0,011	.	0,001	0,023	0,044	0,497	0,790
Bem-Estar Emocional	R	0,501	0,438	0,727	0,854	1,000	0,716	0,813	0,212	0,092
	p	0,116	0,178	0,011	0,001	.	0,013	0,002	0,531	0,789
Funcionamento Social	R	0,147	0,607	0,779	0,675	0,716	1,000	0,747	-0,110	0,124
	p	0,666	0,047	0,005	0,023	0,013	.	0,008	0,748	0,717
Dor	R	0,320	0,588	0,672	0,615	0,813	0,747	1,000	0,237	0,349
	p	0,337	0,057	0,023	0,044	0,002	0,008	.	0,484	0,293
Saúde Geral	R	0,313	0,308	0,140	0,230	0,212	-0,110	0,237	1,000	0,740
	p	0,349	0,357	0,682	0,497	0,531	0,748	0,484	.	0,009
Alterações Na Saúde	R	0,405	0,669	0,353	0,091	0,092	0,124	0,349	0,740	1,000
	p	0,216	0,024	0,288	0,790	0,789	0,717	0,293	0,009	.

($r = 1$ perfeita, $r > 0,75$ forte, $r > 0,5$ moderada, $r < 0,5$ fraca, $r = 0$ inexistente)

Anexo XII – *Teste t-student* para amostras independentes no Questionário Escala de Desgaste do Cuidador aplicado aos participantes portadores de mutações em heterozigotia para DOAGs.

	Teste de Levene (valor p)		Feminino (n=6)	Masculino (n=5)	Valor p	D de Cohen
Desgaste na Relação	0,094	Média	9,33	7,00	0,325	0,260
		DP	4,68	1,87		
Desgaste Objetivo	0,204	Média	13,67	9,20	0,150	0,282
		DP	5,85	2,59		
Desgaste Subjetivo	0,424	Média	13,50	13,80	0,918	0,006
		DP	3,73	5,63		
Gratificações	0,455	Média	17,80	16,00	0,625	0,050
		DP	7,19	4,56		

Anexo XIII – Teste MANOVA do Questionário Escala de Desgaste do Cuidador aplicado aos participantes portadores de mutações em heterozigotia para DOAGs.

ANOVA Multivariada no Questionário Escala de Desgaste do Cuidador.

	Valor F	Valor p
Desgaste Na Relação	2,72	0,125
Desgaste Objetivo	2,02	0,200
Desgaste Subjetivo	2,73	0,123
Gratificações	0,74	0,561

Valores de p nos desdobramentos univariados do teste MANOVA no Questionário Escala de Desgaste do Cuidador.

	Desgaste Na Relação	Desgaste Objetivo	Desgaste Subjetivo	Gratificações
MCADD vs LCHADD	0,030	0,070	0,041	0,471
MCADD vs VLCHADD	0,685	0,316	0,961	0,481
MCADD vs CPT2D	0,218	0,929	0,743	0,690
LCHADD vs VLCHAD	0,086	0,434	0,065	0,197
LCHADD vs CPT2D	0,218	0,080	0,068	0,739

MCADD, medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média); VLCADD, very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia muito longa); LCHADD, long-chain 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase deficiency (deficiência de hidroxiacil-CoA desidrogenase de cadeia longa); CPT2D, carnitine palmitoyltransferase type 2 deficiency (deficiência de carnitina palmitoiltransferase tipo 2).

Anexo XIV – Valores obtidos no teste de Correlação de *Pearson* no Questionário Escala de Desgaste do Cuidador aplicado aos participantes portadores de mutações em heterozigotia para DOAGs.

		Desgaste Na Relação	Desgaste Objetivo	Desgaste Subjetivo	Gratificações
Desgaste Na Relação	r	1	0,761	0,583	0,298
	Valor de p	.	0,007	0,060	0,374
Desgaste Objetivo	r	0,761	1	0,572	0,325
	Valor de p	0,007	.	0,066	0,330
Desgaste Subjetivo	r	0,583	0,572	1	0,667
	Valor de p	0,060	0,066	.	0,025
Gratificações	r	0,298	0,325	0,667	1
	Valor de p	0,374	0,330	0,025	.

(r = 1 perfeita, r > 0,75 forte, r > 0,5 moderada, r < 0,5 fraca, r = 0 inexistente)

Anexo XV– Estatística descritiva do Questionário EQ-5D aplicado aos participantes portadores de mutações em heterozigotia para DOAGs.

	Média da população portuguesa ¹²	Mediana (\pm DP)	Percentil		
			25	50	75
Mobilidade	-	1 (\pm 0,405)	1	1	1
Cuidados Pessoais	-	1 (\pm 0,405)	1	1	1
Atividades Habituais	-	1 (\pm 0,405)	1	1	1
Dor	-	2 (\pm 0,405)	2	2	2
Ansiedade/ Depressão	-	1 (\pm 0,688)	1	1	2
EQ-5D	0,758	0,796 (\pm 0,198)	0,552	0,796	0,796
EQ-5D-VAS	74,9	76 (\pm 11,136)	70,00	76,00	90,00

Anexo XVI – Valores obtidos no teste de *Mann-Whitney U* agrupados por sexo e no teste *Kruskal-Wallis* agrupados por subtipo de DOAG ($p < 0,05$) no Questionário EQ-5L aplicado aos participantes portadores de mutações em heterozigotia para DOAGs.

	<i>U de Mann-Whitney</i> (sexo)	Valor de p (sexo)	<i>Kruskal-Wallis</i> (subtipo DOAG)	Valor de p (subtipo DOAG)
Mobilidade	14,50	0,931	1,85	0,604
Cuidados Pessoais	14,50	0,931	1,85	0,604
Atividades Habituais	10,00	0,429	1,85	0,604
Dor	14,50	0,931	1,85	0,604
Ansiedade/ Depressão	15,00	1,000	2,58	0,460
EQ-5D	13,50	0,792	1,69	0,639
EQ5D-VAS	12,50	0,662	7,29	0,063

Anexo XVII – Valores obtidos no teste de Correlação de *Spearman* ($p < 0,05$) no EQ-5D aplicado aos participantes portadores de mutações em heterozigotia para DOAGs.

		Mobilidade	Cuidados Pessoais	Atividades Habituais	Dor	Ansiedade/Depressão	EQ-5D	EQ5D-VAS
Mobilidade	r	1,000	1,000	0,389	0,222	0,524	-0,549	-0,038
	p	.	.	0,237	0,511	0,098	0,081	0,911
Cuidados Pessoais	r	1,000	1,000	0,389	0,222	0,524	-0,549	-0,038
	p	.	.	0,237	0,511	0,098	0,081	0,911
Atividades Habituais	r	0,389	0,389	1,000	0,222	0,699	-0,705	-0,305
	p	0,237	0,237	.	0,511	0,017	0,015	0,362
Dor	r	0,222	0,222	0,222	1,000	0,350	-0,705	-0,610
	p	0,511	0,511	0,511	.	0,292	0,015	0,046
Ansiedade/Depressão	r	0,524	0,524	0,699	0,350	1,000	-0,897	-0,426
	p	0,098	0,098	0,017	0,292	.	0,000	0,192
EQ-5D	r	-0,549	-0,549	-0,705	-0,705	-0,897	1,000	0,563
	p	0,081	0,081	0,015	0,015	0,000	.	0,072
EQ-5D-VAS	r	-0,038	-0,038	-0,305	-0,610	-0,426	0,563	1,000
	p	0,911	0,911	0,362	0,046	0,192	0,072	.

($r = 1$ perfeita, $r > 0,75$ forte, $r > 0,5$ moderada, $r < 0,5$ fraca, $r = 0$ inexistente).

Anexo XVIII – Teste *t-student* para amostras independentes das análises laboratoriais dos participantes portadores de mutações em heterozigotia para DOAGs.

	Teste de Levene (valor p)		Feminino (n=3)	Masculino (n=3)	Valor p	D de Cohen
Leucócitos X10 ⁹ /L	0,104	Média	6,57	8,53	0,432	0,709
		DP	0,95	3,79		
Eritrócitos x10 ¹² /L	0,309	Média	4,46	4,89	0,268	1,043
		DP	0,54	0,22		
Hemoglobina g/dL	1,000	Média	13,17	15,03	0,175	1,338
		DP	1,40	1,38		
INR	0,288	Média	1,01	1,04	0,524	0,728
		DP	0,05	0,03		
Creatina mg/dL	0,115	Média	0,65	0,94	0,076	1,989
		DP	0,05	0,20		
CK U/L	0,919	Média	98,67	191,00	0,048	2,307
		DP	43,50	36,29		
LDH U/L	0,284	Média	181,00	224,33	0,236	6,740
		DP	27,00	46,69		
AST U/L	0,179	Média	20,67	31,33	0,029	2,723
		DP	2,52	4,93		
ALT U/L	0,242	Média	21,33	45,33	0,116	1,631
		DP	8,74	18,88		
FA U/L	0,204	Média	78,33	69,00	0,772	2,104
		DP	49,34	17,01		
Gama GT U/L	0,046	Média	28,67	31,00	0,897	1,896
		DP	21,15	7,00		
Colesterol Total mg/dL	0,558	Média	180,00	183,33	0,902	5,808
		DP	26,15	35,64		
HDL mg/dL	0,043	Média	46,67	41,67	0,207	1,484
		DP	4,73	0,58		
LDL mg/dL	0,749	Média	114,67	113,33	0,955	0,067
		DP	28,22	26,10		
Triglicédeos mg/dL	0,183	Média	92,67	141,67	0,308	0,954
		DP	20,13	69,82		