

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO - UFRJ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA

**COMPOSIÇÃO CORPORAL E BIOMARCADORES SÉRICOS EM CRIANÇAS
COM FENILCETONÚRIA ATENDIDAS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA
DO RIO DE JANEIRO.**

Tiago Silva Cabral Quirino

Rio de Janeiro

2019



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO - UFRJ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA

COMPOSIÇÃO CORPORAL E BIOMARCADORES SÉRICOS EM CRIANÇAS
COM FENILCETONÚRIA ATENDIDAS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DO
RIO DE JANEIRO.

Tiago Silva Cabral Quirino

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-graduação em Nutrição Clínica (PPGNC), do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de **mestre profissional em Nutrição Clínica**.

Orientador(es):
Profa. Dra. Patrícia de Carvalho Padilha
Profa. Dra. Sibelle Nogueira Buonora

Rio de Janeiro
Dezembro – 2019

**COMPOSIÇÃO CORPORAL E BIOMARCADORES SÉRICOS EM
CRIANÇAS COM FENILCETONÚRIA ATENDIDAS EM UM CENTRO DE
REFERÊNCIA DO RIO DE JANEIRO.**

Tiago Silva Cabral Quirino

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA DO INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE **MESTRE PROFISSIONAL EM NUTRIÇÃO CLÍNICA.**

Examinada por:

Prof^ª. Dr^ª. Patrícia de Carvalho Padilha (Presidente)
Ciências Nutricionais/INJC-UFRJ

Prof^ª. Dr^ª. Aline Alves Ferreira
Doutora em Epidemiologia/ENSP-FIOCRUZ

Prof. Dr. Eduardo Vieira Neto
Doutor em Medicina/Clínica Médica-UFRJ

Prof^ª. Dr^ª. Tatiana Pereira de Paula
Doutor em Ciências/Clínica Médica-UFRJ

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

20 de dezembro de 2019

Quirino, Tiago Silva Cabral

Composição corporal e biomarcadores séricos em crianças com fenilcetonúria atendidas em um centro de referência do Rio de Janeiro. / Tiago Silva Cabral Quirino. -- Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Nutrição Josué de Castro, 2019.

80 f.

Orientadora: Patrícia de Carvalho Padilha.

Coorientadora: Sibelle Nogueira Buonora.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Nutrição Josué de Castro, Programa de Pós-graduação em Nutrição Clínica, 2019.

Referências Bibliográficas: p. 62-70.

1. Fenilcetonúrias. 2. Adesão ao tratamento. 3. Composição Corporal. 4. Biomarcadores. 5. Criança. I. Padilha, Patrícia de Carvalho, orient. II. Buonora, Sibelle Nogueira, coorient. III. Título.

Agradecimentos

À Deus, agradeço com todo o meu coração. Em todos os momentos desta caminhada, senti os olhos Dele sobre mim e sei que estive ao meu lado, dando suporte em amor, em confiança e fé que foram essenciais para transpor os desafios que cercaram este projeto em minha vida. Sem Ele eu não sou nada e nunca esquecerei que tudo que tenho vem Dele e são para Ele.

À Clarissa, minha querida esposa, que me apoiou em tudo e em todos os momentos. Você foi minha inspiração e tenho orgulho em dizer que me espelhei em você do início ao fim deste trabalho. Obrigado pela paciência, carinho, preocupação, incentivo e por todas as muitas contribuições que você deu para este trabalho. Só o seu amor dá sentido e encanto a minha vida. Te amo!

Aos meus pais Geraldo e Adalgisa, que me deram a vida e desde então fizeram tudo que puderam para que ela fosse a melhor vida possível. Todos os incentivos para que eu estudasse, que conservasse a seriedade, dedicação e compromisso, me fizeram sonhar alto. Tenham a certeza que dessa conquista, um parcela imensa eu devo a vocês. Muito obrigado queridos da minha vida. Amo vocês!

Um agradecimento mais que especial às minhas queridas orientadoras, Patrícia Padilha e Sibelle Buonora, por acreditarem no projeto, por enfrentarem os desafios ao meu lado e por confiarem na minha dedicação ao tema. Tenho certeza que sem vocês, este trabalho não teria a qualidade que alcançou. Obrigado pela paciência na orientação, pelas palavras tranquilizadoras e por todo o incentivo e companheirismo que tornaram possível o desenvolvimento deste trabalho!

Aos membros da banca, por terem aceito o convite, em especial à Prof^ª. Dr^ª. Aline Alves Ferreira, responsável pela revisão da dissertação.

Agradeço, ainda, a toda a equipe de profissionais do Núcleo de Atendimento Neonatal do IEDE que foram sensacionais e deram apoio em todos os dias que estive com eles; as estagiárias e amigas Juliana Fraga e a Juliana Braga que participaram deste projeto com muita dedicação e carinho; aos queridos amigos do mestrado que somaram alegrias, risadas e muito companheirismo nessa jornada; assim como, à todos os responsáveis e participantes do estudo que possibilitaram o desenvolvimento este trabalho.

Resumo da dissertação apresentada ao PPGNC/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de **mestre profissional em Nutrição Clínica**.

COMPOSIÇÃO CORPORAL E BIOMARCADORES SÉRICOS EM CRIANÇAS
COM FENILCETONÚRIA ATENDIDAS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DO
RIO DE JANEIRO.

Tiago Silva Cabral Quirino

Dezembro – 2019

Orientador(es): Patrícia de Carvalho Padilha

Sibelle Nogueira Buonora

RESUMO:

A fenilcetonúria (PKU) é uma doença decorrente da incapacidade da enzima hepática fenilalanina hidroxilase em converter o aminoácido fenilalanina (Phe) em tirosina. O aumento nas concentrações plasmáticas de Phe provoca danos irreversíveis ao sistema nervoso central. Seu diagnóstico e tratamento, com alimentação restrita em Phe, deve ser iniciado em até 10 dias após o nascimento e mantido por toda a vida. Apesar disso, as altas concentrações de Phe e a dieta restritiva podem levar a deficiências nutricionais, tornando importante avaliar o impacto da adesão ao tratamento no desenvolvimento das crianças com fenilcetonúria. O objetivo do estudo foi avaliar os parâmetros antropométricos, composição corporal e biomarcadores séricos de acordo com a adesão ao tratamento e os fatores preditores para os desfechos percentual de gordura corporal e percentual de massa livre de gordura em crianças com fenilcetonúria atendidas em um centro de referência do Rio de Janeiro. Trata-se de um estudo transversal. Foram elegíveis pacientes com fenilcetonúria de 2 a 12 anos e 11 meses. A adesão ao tratamento foi classificada pela mediana dos exames de fenilalanina sérica dos últimos doze meses, considerando como boa adesão valores $\leq 6,0$ mg/dl e má adesão $>6,0$ mg/dl. Foram avaliados os índices Peso/Idade, Estatura/Idade e IMC/Idade. A composição corporal foi

investigada por meio da Bioimpedância Elétrica, obtendo-se as variáveis ângulo de fase e os percentuais de massa livre de gordura (%MLG) e de gordura corporal (%GC). Os biomarcadores sérios, dados clínicos, socioeconômicos e demográficos foram coletados do prontuário. A comparação de médias/medianas foi conduzida por meio dos testes paramétricos T-student e não paramétricos Mann-Whitney e as variáveis categóricas foram analisadas por meio dos testes qui-quadrado ou exato de Fisher. Para os fatores preditores da composição corporal foram utilizados modelos de regressão lineares múltiplas ajustados. O nível de significância adotado foi de 0,05. Foram selecionados 64 pacientes, tendo 62,5% (n=40) boa adesão. O grupo não aderente (GNA) diferiu significativamente, com maior média de idade ($p<0,018$), escolaridade ($p<0,007$) e fenótipo clássico da doença ($p<0,024$), além das variáveis peso ($p<0,022$), estatura ($p<0,005$) e estatura/idade ($p<0,039$). Quanto aos biomarcadores, a hemoglobina glicada ($p<0,004$) e o Ferro ($p<0,012$) foram superiores no GNA, enquanto que as vitaminas D ($p<0,009$) e B12 ($p<0,004$) foram inferiores. Não foi observado diferença no estado nutricional de indivíduos com boa e má adesão ao tratamento quando avaliados pela antropometria, entretanto nos modelos de regressão lineares ajustados, as variáveis sexo feminino ($p<0,001$), o tempo de doença ($p<0,010$) e o IMC/Idade ($p<0,001$) foram capazes de prever um aumento do %GC e uma relação inversa foi observada para o desfecho %MLG, na qual as variáveis sexo feminino ($p<0,001$), o tempo de doença ($p<0,022$) e o IMC/Idade ($p<0,001$), além do controle metabólico fraco ($p<0,028$) foram capazes de prever um declínio do %MLG.

Palavras-chave: Fenilcetonúrias; Criança; Adesão ao Tratamento; Estado Nutricional; Composição Corporal; Impedância Elétrica; Biomarcadores.

Body composition and serum biomarkers in children with phenylketonuria seen at a referral center in Rio de Janeiro.

Tiago Silva Cabral Quirino

December/2019

Advisors: Patrícia de Carvalho Padilha

Sibelle Nogueira Buonora

ABSTRACT:

Phenylketonuria (PKU) is a disease due to the inability of the hepatic enzyme phenylalanine hydroxylase to convert the amino acid phenylalanine (Phe) to tyrosine. Increased plasma Phe concentrations cause irreversible damage to the central nervous system. Its diagnosis and treatment, with Phe restricted diet, should be started within 10 days after birth and maintained for life. Nevertheless, high Phe concentrations and a restrictive diet can lead to nutritional deficiencies, making it important to assess the impact of treatment adherence on the development of children with phenylketonuria. The objective of the study was to evaluate anthropometric parameters, body composition and serum biomarkers according to treatment adherence and predictors for the outcomes body fat percentage and fat free mass percentage in children with phenylketonuria seen at a referral center in Rio de Janeiro. It is a cross-sectional study. Patients with phenylketonuria from 2 to 12 years and 11 months were eligible. Adherence to treatment was classified by the median of serum phenylalanine tests of the last twelve months, considering as good adherence values ≤ 6.0 mg/dl and poor adherence > 6.0 mg/dl. Weight/Age, BMI/Age and height/Age were evaluated. Body composition was investigated by Bioelectrical Impedance, obtaining the angle phase (PA) and the percentages of fat free mass (%FFM) and body fat (%BF). Serum biomarkers, clinical and socioeconomic and demographic data were collected from the medical record. The comparison of means/medians was conducted using the parametric t-student and nonparametric Mann-Whitney tests, and categorical variables were analyzed using the chi-square test or Fisher's exact test. For the predictors of body composition, multiple linear regression models were used. The significance level adopted was 0.05. Sixty-four patients were selected, with 62.5% (n=40) having good adherence. The non-adherent group (NAG) differed significantly, with higher mean age ($p < 0.018$), education ($p < 0.007$) and classic phenotype ($p < 0.024$), in addition to the variables weight ($p < 0.022$), height ($p < 0.005$) and height/age ($p < 0.039$). Regarding biomarkers, glycated hemoglobin ($p < 0.004$) and Iron ($p < 0.012$) were higher and vitamins D ($p < 0.009$) and B12 ($p < 0.004$) were lower in NAG. No difference was observed in the nutritional status of individuals

with good and poor treatment adherence when evaluated by anthropometry. However, in the adjusted linear regression models, the variables female gender ($p<0.001$), disease duration ($p<0.010$) and BMI/Age ($p<0.001$) were able to predict an increase in %BF and an inverse relationship was observed for the outcome %FFM, in which female gender ($p<0.001$), disease duration ($p<0.022$) and BMI/Age ($p<0.001$), in addition to poor metabolic control ($p<0.028$) were able to predict a %FFM decline.

Keywords: Phenylketonuria; Child; Treatment Adherence and Compliance; Nutritional Status; Body Composition; Electric Impedance; Biomarkers.

Sumário

1.	INTRODUÇÃO	14
2.	REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1	Fisiopatologia, Diagnóstico e Classificação da Fenilcetonúria.....	18
2.2	Epidemiologia da Fenilcetonúria.....	20
2.3	Diagnóstico da Fenilcetonúria.....	21
2.4	Tratamento da Fenilcetonúria e seus Desafios	22
2.5	Estado Nutricional e Composição Corporal de Crianças com Fenilcetonúria .	27
2.6	Adesão ao tratamento.....	30
3.	JUSTIFICATIVA.....	32
4.	OBJETIVOS	34
4.1	Geral:.....	34
4.2	Específicos:	34
5.	MÉTODOS	35
5.1	Desenho e local do estudo.....	35
5.2	População, critérios de elegibilidade e exclusão	35
5.3	Variáveis	36
5.4	Questões éticas	38
5.5	Análises Estatísticas.....	38
6.	Resultados.....	39
6.1	Manuscrito: Composição corporal e biomarcadores séricos em crianças com fenilcetonúria atendidas em um centro de referência do Rio de Janeiro.	39
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
	ANEXO	71
	A – Aprovação e registro da pesquisa por meio do parecer do Comitê de ética do Instituto Estadual de Diabetes (CEP-IEDE)	71
	APÊNDICES	72

A – Formulário de coleta de dados.....	72
B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	76
C – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE)	79

LISTA DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

	Página
Quadro 1: Recomendação de Ingestão de fenilalanina, tirosina e proteínas na fenilcetonúria	24
Quadro 2: Guia dietético com classificação de alimentos para fenilcetonúria	25
Figura 1: Fluxograma de obtenção da amostra	46
Tabela 1: Características gerais da amostra de crianças com fenilcetonúria atendidas entre 2018 e 2019, no ambulatório de fenilcetonúria do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia, Rio de Janeiro, de acordo com a adesão ao tratamento da doença.	47
Tabela 2: Variáveis antropométricas, composição corporal e covariáveis da amostra de crianças com fenilcetonúria de acordo com a adesão ao tratamento da doença.	48
Tabela 3: Comparação dos valores médios dos biomarcadores séricos da amostra de crianças com fenilcetonúria atendidas entre 2018 e 2019, no ambulatório de fenilcetonúria do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia, Rio de Janeiro, de acordo com a adesão ao tratamento da doença.	49
Tabela 4: Modelos de regressão linear ajustados sexo, controle metabólico, tempo de doença e IMC/idade(Escore-z), para o desfecho "Percentual de Gordura Corporal".	50
Tabela 5: Modelos de regressão linear ajustados sexo, controle metabólico, tempo de doença e IMC/idade(Escore-z), para o desfecho "Percentual de Massa Livre de Gordura".	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
ACT	Água Corporal Total
ÂF	Ângulo de Fase
BH4	Coenzima Tetrahydrobiopterina
BIA	Bioimpedância Elétrica
DEXA	Densitometria por Dupla Emissão de Raios-X
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DP	Desvio Padrão
g	Grama
GA	Grupo Aderente
GNA	Grupo Não Aderente
HPA	Hiperfenilalaninemia
IC95%	Intervalo de Confiança de 95%
IEDE	Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione
IMC	Índice de Massa Corporal
kg	Kilograma
mg	Miligrama
MG	Massa Gorda
MLG	Massa Livre de Gordura
PAH	Fenilalanina Hidroxilase
Phe	L-fenilalanina
PKU	Fenilcetonúria
r	Coefficiente de Correlação
R	Resistência
RJ	Rio de Janeiro
SBTN	Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Xc	Reactância
Z	Impedância Elétrica
%MLG	Percentual de Massa Livre de Gordura
%GC	Percentual de Gordura Corporal

1. INTRODUÇÃO

A fenilcetonúria (PKU) OMIM #261600 é uma desordem do metabolismo de aminoácidos, de transmissão autossômica recessiva, causada pela deficiência total ou parcial da atividade da enzima hepática fenilalanina hidroxilase (PAH) EC 1.14.16.1 (LOEBER, 2007; NIHCDP, 2001). Em virtude desta deficiência, a fenilalanina proveniente da ingestão alimentar ou derivada do catabolismo proteico corporal é incapaz de ser convertida em tirosina resultando na sua elevação no plasma e tecidos, o que pode provocar danos irreversíveis ao sistema nervoso central do indivíduo não tratado (BLAU et al., 2010; ZSCHOCKE, 2003).

O termo genérico hiperfenilalaninemia designa um fenótipo no qual se verifica o aumento de fenilalanina causado pela hidroxilação hepática deficiente deste aminoácido. A principal causa de hiperfenilalaninemia é a fenilcetonúria, representando 79% dos casos diagnosticados e é a aminoacidopatia mais comum no Rio de Janeiro e em alguns países do mundo (SIMONI et al., 1998; VAN WEGBERG et al., 2017; GUNDOROVA et al., 2018).

O nome fenilcetonúria deriva do nome dos metabólitos excretados em grandes quantidades nesta doença, como o ácido fenilpirúvico, ácido fenilático e ácido fenilacético e as fenilcetonas (NEY et al., 2014). Ao nascer, as crianças com fenilcetonúria apresentam valores de fenilalanina alterados já nas primeiras horas, que aumentam em decorrência do consumo de leite materno ou fórmula láctea (DOHERTY et al., 1991; MCCABE et al., 1983). No Brasil, de acordo com o Programa Nacional de Triagem Neonatal, o rastreio neonatal da fenilcetonúria é recomendado para todos os recém-nascidos por meio de coleta de sangue por punção de calcanhar entre o 3º e o 5º dia de vida (BRASIL, 2016).

A incidência de fenilcetonúria entre recém-nascidos brasileiros mostrou-se variável a depender da área geográfica estudada. Em levantamento realizado no Brasil, em 2001, por meio do Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde, estimou-se a incidência de PKU em $\frac{1}{15.839}$ para cada nascidos vivos (CARVALHO, 2003). Monteiro e Cândido (2006) publicaram que em 2002, a incidência de PKU em 18 estados brasileiros, estava em $\frac{1}{24.780}$ (MONTEIRO e Candido, 2006). No estado de Sergipe, em 2007, foi encontrado uma incidência de $\frac{1}{8.690}$,

enquanto que no estado de Santa Catarina, essa incidência foi de 1 para cada 28.862, no período de 2004 a 2008 (RAMALHO et al., 2014; NUNES et al., 2013).

O diagnóstico da fenilcetonúria baseia-se na detecção da hiperfenilalaninemia associada a um aumento da razão fenilalanina/tirosina e afastadas as deficiências da coenzima tetrahidrobiopterina (BH4) (SPRONSEN et al., 2017; KOHLI et al., 2005). As consequências do acúmulo de fenilalanina no plasma e nos órgãos são observadas ao longo de toda a vida. Crianças com fenilcetonúria apresentam-se clinicamente normais ao nascimento e por volta dos 6 meses de idade, quando não tratados, manifestam os primeiros sintomas da doença como atrasos no desenvolvimento global, espasmos, hipotonia e erupções da pele (WALTER et al., 2006; SPRONSEN et al., 2017).

Em crianças não tratadas, a microcefalia está presente em cerca de 68% dos casos e a epilepsia acomete 25% destes doentes, além de apresentarem diminuição da pigmentação da pele, olhos e cabelos que aparentam ser mais claros que os demais familiares. (WALTER et al., 2006; OKANO et al., 2013; VIEIRA et al., 2015). Para evitar danos ao sistema nervoso central, os pacientes devem ser diagnosticados precocemente e seguir uma dieta restrita de fenilalanina ao longo da vida (ENNS et al., 2010; CAMP et al., 2014).

O tratamento da PKU consiste em uma dieta normoproteica a hiperproteica e restrita em fenilalanina. Assim que diagnosticada, a criança, ainda no período neonatal, inicia o tratamento onde se conjuga o aleitamento materno com a ingestão de um hidrolisado de aminoácidos isento em fenilalanina. O controle laboratorial deve ser feito quinzenalmente em lactentes até 1 ano de idade e nas mulheres grávidas com PKU e mensalmente para os demais casos ao longo da vida (BRASIL, 2019).

O tratamento dietético é fundamental e a dieta com baixo teor de fenilalanina, restrita em proteína animal e vegetal, principalmente as de alto valor biológico. Tal dieta deve fornecer quantidades de proteínas semelhantes às recomendadas para indivíduos saudáveis, de acordo com idade e sexo. A alimentação deve ser à base de alimentos de baixo teor proteico e de fenilalanina e estar combinada à suplementos de L-aminoácidos sem fenilalanina, buscando atender as quantidades diárias de calorias, proteínas, carboidratos e gorduras semelhante aos indivíduos saudáveis (BLAU et al., 2010; OKANO et al., 2016). Devido às restrições alimentares e ao forte odor e sabor da fórmula suplementar, a adesão ao tratamento é extremamente desafiadora (GARCÍA et al., 2017).

Os consensos ratificam que a necessidade do controle da dieta e das concentrações plasmáticas de fenilalanina estão bem estabelecidas na infância

(SPRONSEN et al., 2017; SINGH et al., 2016). Contudo, o estado nutricional pode ser influenciado por deficiências nutricionais que guardam relação estreita com o tratamento dietético e com as concentrações de fenilalanina, como sinalizam alguns trabalhos que observaram um prejuízo à ingestão de micro e macronutrientes essenciais devido à restrição extensa das fontes de proteína natural da dieta (ROCHA et al., 2013) e à baixa biodisponibilidade das fórmulas de L-aminoácidos isentas em fenilalanina por serem compostas de nutrientes sintéticos (MACDONALD et al., 2011). As concentrações elevadas de fenilalanina plasmática estão, ainda, associadas as alterações na síntese de hormônios e citocinas, como catecolaminas e adiponectina, afetando o metabolismo corporal (MAZZOLA et al., 2016).

Assim, acompanhar as alterações do estado nutricional dessas crianças torna-se primordial, dado que os requerimentos dietéticos são específicos e a adoção de uma alimentação restrita desde os primeiros dias de vida, pode implicar em alterações do estado nutricional e/ou da composição corporal (ENNS et al., 2010).

Apesar das restrições dietoterápicas, alguns estudos verificaram que os indivíduos com PKU estão expostos ao ganho de peso excessivo e risco elevado de excesso de peso, obesidade e síndrome metabólica, devido ao balanço energético positivo e a dieta rica em carboidratos (ACOSTA et al., 2003; ALBERSEN et al., 2010; BÉLANGER-QUINTANA et al., 2011; BURRAGE et al., 2012; MAZZOLA et al., 2016; AGGARWAL et al., 2018). O excesso de peso nesta população não deve ser ignorado, pois as alterações metabólicas a ele associadas estão relacionadas a um risco cardiovascular elevado, o que tem alertado para a importância da identificação precoce e da prevenção de danos também nesta população (WILLIAMS et al., 2008; ALDAMIZ-ECHEVARRIA et al., 2014).

A utilização de métodos práticos para avaliação da composição corporal é uma alternativa capaz de direcionar as orientações nutricionais, permitindo ajustes na conduta do profissional que acompanha estes pacientes. A bioimpedância elétrica é um instrumento validado para a população pediátrica e adulta, que por meio dos valores de resistência e reactância aplicados em equações que consideram idade, peso, estatura e sexo, disponibiliza informações como percentual de gordura corporal, percentual de massa livre de gordura e ângulo de fase, que são relevantes na avaliação do estado nutricional e da condição de saúde dos indivíduos (EVANS et al., 2017).

A adesão ao tratamento é extremamente importante e tem sido observada com atenção. A baixa adesão pode se mostrar de formas diferentes, como no consumo de

alimentos proibidos, a baixa aceitação da fórmula isenta em fenilalanina ou dos ditos alimentos médicos para a fenilcetonúria, a ausência as consultas clínicas e o baixo monitoramento da fenilalanina plasmática. Porém, ainda não se tem uma definição única para avaliar a adesão ao tratamento, mas tem-se como ponto de partida a avaliação das concentrações médias de fenilalanina plasmática, pois fornecem a melhor medida da adesão de um paciente ao tratamento (JURECKIA et al., 2017).

No Brasil, não são encontrados estudos com a proposta de comparar o estado nutricional de pacientes com boa e má adesão ao tratamento e mesmo estudos que avaliaram concomitantemente o estado nutricional, a composição corporal e marcadores bioquímicos de crianças com fenilcetonúria são raros na literatura científica.

Nesse contexto, comparar crianças com fenilcetonúria que apresentem boa ou má adesão ao tratamento, utilizando os indicadores antropométricos, dados da composição corporal e biomarcadores séricos, torna-se importante para ampliar a compreensão do estado nutricional desta população, colaborar com a elaboração de estratégias assertivas para o tratamento da PKU e auxiliar na prevenção de outras comorbidades.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Fisiopatologia, Diagnóstico e Classificação da Fenilcetonúria

A fenilcetonúria (PKU) é um erro inato do metabolismo da L-fenilalanina (Phe), de transmissão autossômica recessiva, devido a mutações no gene da enzima fenilalanina hidroxilase (PAH) (BLAU et al., 2010). A ineficiência da PAH em converter a Phe em tirosina, leva a um aumento de suas concentrações plasmáticas no sangue e tecidos corporais, isto é, à hiperfenilalaninemia (HPA), baixos níveis de tirosina e aumento da razão fenilalanina/tirosina (WIDAMAN, 2009; WILLIAMS et al., 2008).

O material genético da PAH apresenta aproximadamente 100 kb de DNA e conta com 13 éxons e 12 íntrons, e se localiza no cromossoma 12, região da banda q23.2 (BLAU et al., 2010). No banco de dados BIOPKU são encontradas mais de 1000 variantes genéticas (PAH vdb; <http://www.biopku.org/home/pah.asp>) e, aproximadamente, 630 delas são patogênicas, correspondendo a uma grande variedade de desfechos metabólicos com diferentes espectros de gravidade (NETO et al., 2019, SPRONSEN et al., 2017).

Participam da hidroxilação da fenilalanina em tirosina, a enzima PAH e a coenzima tetrahydrobiopterina (BH4), que em presença de oxigênio e ferro, é reduzida e posteriormente regenerada pela ação da dihidropteridina redutase (ZSCHOCKE, 2003). Qualquer defeito que interfira no sistema de hidroxilação causará o aumento das concentrações da Phe (SPRONSEN et al., 2017).

O mecanismo de neurotoxicidade da hiperfenilalaninemia envolve estresse oxidativo e inflamação cerebral (BLAU et al., 2010; ZSCHOCKE, 2003). A fisiopatologia da PKU ainda não está bem definida, porém três teorias se destacaram até o momento.

Uma das teorias propõe que o efeito do excesso de fenilalanina e alguns metabólitos da via alternativa reduziriam a capacidade de produção de mielina dos oligodendrócitos (DYER, 1999). Neste caso, a baixa produção de mielina pelos oligodendrócitos levaria a hipomielinização e os axônios poderiam perder mielina com consequente desmielinização, promovendo alterações neurológicas (JOSEPH et al., 2003).

A competição pelo transportador também foi considerada, pois o transportador de aminoácidos L do tipo I (LAT1) é responsável pelo transporte dos aminoácidos L-

fenilalanina e pelos aminoácidos neutros de grande massa molecular (L-tirosina, L-triptofano, L-leucina, L-isoleucina, L-metionina e L-valina), através da barreira hematoencefálica (PIETZ et al., 1999). Sabendo que a fenilalanina tem uma maior afinidade pelo transportador e que suas concentrações elevadas podem comprometer o influxo cerebral dos outros aminoácidos (SMITH et al., 2000), as concentrações de L-tirosina e L-triptofano estariam diminuídas com consequente redução da produção dopamina e serotonina, respectivamente (PIETZ et al., 1999). Dessa forma o desequilíbrio desses neurotransmissores afetariam o desenvolvimento do Sistema Nervoso Central e causaria deficiência cognitiva (TAM et al., 1997).

Uma terceira teoria pondera que a expressão de enzimas que participam da biossíntese de dopamina, como a tirosina hidroxilase, estariam condicionadas às interações entre a mielina e os axônios, regulando a expressão desses genes. Dessa forma, a tirosina hidroxilase, que tem papel fundamental na via de síntese da dopamina, estaria reduzida devido a hipomielinização observada na PKU, contribuindo para baixas concentrações de dopamina no Sistema Nervoso Central e consequente deficiência cognitiva (DYER, 1999; FEILLET et al., 2010).

Ao considerar tais teorias observa-se que as alterações no Sistema Nervoso Central decorrentes da PKU estão diretamente relacionadas ao dano à substância branca e ao seu teor em mielina, além de verificar que o equilíbrio das concentrações dos aminoácidos ficam prejudicadas, afetando a biossíntese de neurotransmissores como dopamina e serotonina (BLAU et al., 2011; SPRONSEN et al., 2017).

Quanto as deficiências de BH₄, sabe-se que são mais raras que as alterações da PAH e têm incidência próxima de 1% a 2% de todos os nascidos com HPA ou 1: 500.000 recém-nascidos. Sua função de cofator para a HPA na hidroxilação de Phe para a tirosina acontece ao reagir como BH₄a-hidroxi, sendo posteriormente regenerada em uma via de reciclagem (BLAU, 2016). Por ser cofator de outras hidroxilases de aminoácidos, o defeito genético na síntese ou reciclagem do BH₄, pode ser bastante grave, incorrendo em desfechos clínicos semelhantes ou mais graves que os da PKU (BLAU, 2016; OPLADEN et al., 2012).

Mutações externas aos genes da PAH e da BH₄ foram relatadas como causadoras de quadros semelhantes a PKU com atraso no desenvolvimento neurológico. A mutação bialélica da DNAJC12, que codifica um cofator da família HSP70 que interage com PAH, tirosina hidroxilase, triptofano hidroxilase e hidroxilases que participam da regeneração da BH₄, leva a alterações de neurotransmissores como dopamina e serotonina. Contudo,

tem um melhor prognóstico, dado que a deficiência de DNAJC12 é tratável e portanto, deve ser considerada durante o diagnóstico diferencial da PKU (ANIKSTER et al., 2017).

O desequilíbrio das concentrações de aminoácidos no cérebro parece estar intimamente ligado ao curso da doença e as suas manifestações clínicas podem variar entre quadros leves e graves (SPRONSEN et al., 2017). Bebês nascidos com PKU clássica parecem saudáveis nos primeiros meses após o nascimento. Contudo, sem o tratamento apropriado cursam com retardo mental grave, peso cerebral abaixo do normal, reflexos hiperativos, expectativa de vida encurtada, irritabilidade, dificuldade para dormir, alimentar-se e choro frequente (AMORIM et al., 2005).

Com o avançar dos anos, o atraso psicomotor torna-se grave e a maioria dos casos não tratados apresentam algum grau de deficiência intelectual, coeficiente de inteligência (QI) reduzido e por vezes abaixo de 50, microcefalia, convulsões, epilepsia, comportamento agressivo, sintomas psiquiátricos como depressão e ansiedade, distúrbios motores, tremores, espasticidade, ataxia, além de erupções cutâneas eczematosas (WALTER et al., 2006; KALKANOĞLU et al., 2005; NIHCDP, 2001; ENNS et al., 2010). Na fase da adolescência, estes doentes apresentam hiperatividade e comportamentos autistas (NEY et al., 2014).

Além disso, pacientes com PKU clássica apresentam deficiência na pigmentação (cabelos e pele claros) devido à inibição parcial da hidroxilação da tirosina pela tirosinase (primeira etapa na formação do pigmento melanina) (SCRIVER et al., 2001; MIRA et al., 2000).

2.2 Epidemiologia da Fenilcetonúria

Mundialmente, a incidência da doença é bastante heterogênea. A incidência global de PKU foi estimada entre 1: 10.000 e 1: 15.000 (BLAU et al., 2011; LOEBER, 2007; WIDAMAN, 2009); na Europa 1: 10.000 (SPRONSEN et al., 2017); 1: 15.000 nos Estados Unidos (NIHCDP, 2001) e 1: 10.397 na China (ZSCHOCKE, 2003). Na América Latina, a incidência varia entre 1:25.000 a 1:50.000 nascimentos, sendo mais alta a incidência na região meridional que nas demais regiões (BORRAJO, 2007; BLAU et al., 2010).

No Brasil, a maior dificuldade na obtenção dos dados de incidência é a ausência de informações centralizadas. Entretanto, uma pesquisa da Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal (SBTN), com participação de dez estados brasileiros (São Paulo, Rio

de Janeiro, Paraná, Rio Grande do Sul, Mato Grosso do Sul, Goiás, Minas Gerais, Bahia, Santa Catarina, Maranhão), com 95% de resposta, mostrou que até o ano de 2000 haviam sido triadas 13,32 milhões de crianças para investigação de fenilcetonúria, sendo detectados 861 casos positivos, correspondendo a uma incidência de 1:15.500 (MONTEIRO et al., 2006, CARVALHO, 2003).

Dados mais recentes reportam variações importantes na incidência de PKU em diferentes estados brasileiros. Relatos de incidência em Mato Grosso de 1:33.068 (STRANIERI et al., 2009), na Bahia de 1:16.334 (AMORIM et al., 2011), em Sergipe de 1:8.690 (RAMALHO et al., 2014), no sul do Brasil de 1:16.229 (PINTO et al., 2005) e no Rio de Janeiro de 1:25.025 (BOTLER et al., 2012), atestam a variação da incidência.

2.3 Diagnóstico da Fenilcetonúria

O diagnóstico da fenilcetonúria é realizado pelo teste de triagem neonatal, feito por meio da dosagem de Phe, através do Teste de Guthrie, com o sangue coletado por punção de calcanhar entre o 3º e o 5º dia de vida (BRASIL, 2016). Este teste é obrigatório, para todo o território brasileiro, conforme consta no Estatuto da Criança e do Adolescente, inciso III do Artigo 10 da Lei nº 8069, de 13/07/1990 (BRASIL, 1990).

São consideradas adequadas as concentrações de Phe menores que 2 mg/dl (120 µmol/L) e acima deste ponto de corte o exame deve ser repetido. Resultados maiores ou iguais a 10 mg/dl (600 µmol/L) na segunda amostra ou concentrações entre 8 mg/dl (480 µmol/L) a 10 mg/dl (600 µmol/L) persistentes em três dosagens consecutivas em vigência de dieta normal, indicam a necessidade do início do tratamento, conforme descrito no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Fenilcetonúria, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) do Sistema Único de Saúde, e aprovado através da Portaria Conjunta nº12 de 10/09/2019 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2019).

A fenilcetonúria, geralmente, é classificada em três tipos. No tipo clássico, as concentrações plasmáticas de fenilalanina encontram-se acima de 20 mg/dl (1200 µmol/L), enquanto no tipo leve, as concentrações plasmáticas estão entre 10 mg/dl (600 µmol/L) e 20 mg/dl (1200 µmol/L), sendo necessário o tratamento para ambos. A hiperfenilalaninemia permanente é o terceiro tipo, onde as concentrações plasmáticas de fenilalanina situam-se entre 4 e 10mg/dl. Neste último caso, geralmente, o tratamento não é necessário, a menos que as concentrações plasmáticas se mantenham muito próximos

de 10mg/dl e/ou por recomendação médica (SCRIVER, 2007; WALTER et al., 2006; BRASIL, 2019).

Essas três formas de apresentação metabólica podem ser caracterizadas de acordo com o percentual de atividade enzimática encontrado. Assim, a PKU clássica (I) ocorre quando a atividade da PAH é praticamente ausente (atividade inferior a 1-3%); a PKU leve ou moderada (II), por sua vez, ocorre quando a atividade da PAH é de 20-60%; e, finalmente, a HPA transitória ou permanente (III) resulta de uma atividade enzimática superior a 60% (TREFZ et al., 1984). Considerada benigna, esta última situação geralmente não acarreta qualquer sintomatologia clínica mesmo sem tratamento, com exceção para o feto da mulher grávida (SCRIVER, 2007; BLAU et al., 2010).

2.4 Tratamento da Fenilcetonúria e seus Desafios

O tratamento deve ser iniciado imediatamente após o diagnóstico da fenilcetonúria, de preferência antes dos 10 dias de idade (SPRONSEN et al., 2017), pois em 1990, um estudo mostrou que o atraso no início do tratamento causou um declínio da pontuação do QI (coeficiente de inteligência) em aproximadamente 4 pontos a cada 4 semanas, dando suporte ao entendimento que o dano neurológico começa logo após o nascimento (SMITH et al., 1990).

O objetivo do tratamento baseia-se na redução das concentrações plasmáticas da Phe, reduzindo-as o mais rápido possível para concentrações menores que 6 mg/dl (360 $\mu\text{mol/L}$), de forma a evitar os efeitos neuropatológicos da doença (SPRONSEN et al., 2010). Para isso é adotada uma dieta com baixo teor de Phe, na qual alimentos de origem animal e vegetal ricos em proteínas são restringidos e substituídos por fórmula metabólica isenta de Phe e enriquecida em tirosina (OKANO et al., 2016).

Recomenda-se que a monitorização das concentrações séricas de fenilalanina e tirosina seja feita a cada 15 dias no primeiro ano de idade e em gestantes. Para os demais pacientes, a recomendação é manter a monitorização mensalmente ao longo da vida. Esta recomendação pode ser adaptada às necessidades dos pacientes e às condições do centro de tratamento (BRASIL, 2019).

Os principais alimentos proibidos no tratamento para PKU são alimentos com alto teor proteico, como as carnes, produtos lácteos, nozes, leguminosas e ovos e, são permitidos, apenas quantidades moderadas de grãos, frutas e vegetais (BRASIL, 2019). Isto resulta em baixa ingestão de proteínas de alto valor biológico, similar a uma dieta

vegana (VOCKLEY et al., 2014). Associada a dieta, a fórmula de L-aminoácidos fornece os nutrientes necessários encontrados nas proteínas, excluindo a fenilalanina (BRASIL, 2019).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas na Fenilcetonúria da CONITEC (BRASIL, 2019), a composição da dieta para fenilcetonúria sofreu poucas modificações desde que foi instituída na década de 1950. Como exposto anteriormente, a dieta deve ser pobre em proteínas suplementada por uma mistura de aminoácidos isenta de fenilalanina e acrescida de minerais, vitaminas e outros nutrientes (BORRAJO, 2007).

As necessidades nutricionais para pacientes com fenilcetonúria não é diferente da população geral, exceto as quantidades de Phe, tirosina e proteína (SINGH et al., 2016). Contudo, a oferta inadequada de aminoácidos oferece riscos, causando desequilíbrio na síntese e no catabolismo proteico (SPRONSEN et al., 2017).

Apesar das diferenças entre as recomendações para crianças e adultos, é consenso que a dieta e o uso da fórmula metabólica devem ser mantidos por toda a vida (MITCHELL et al., 2011), respeitando um fracionamento mínimo da fórmula metabólica em pelo menos três vezes ao dia, com intuito de minimizar as flutuações plasmáticas da fenilalanina (BRASIL, 2019).

As recomendações para a ingestão de fenilalanina, tirosina e proteínas para crianças e adultos com fenilcetonúria, de acordo com o Ministério da Saúde (BRASIL, 2019), encontram-se expostas no quadro 1, na página seguinte.

Quadro 1: Recomendação de Ingestão de fenilalanina, tirosina e proteínas na fenilcetonúria

Idade	Fenilalanina (mg/dia)	Tirosina (mg/dia)	Proteína total* (g/kg/dia)	Proteína da fórmula** (g/kg/dia)
0 a 3 meses	130 a 430	1100 a 1300	2.5 a 3.0	1.25 a 2.5
3 a 6 meses	135 a 400	1400 a 2100	2.0 a 3.0	1.0 a 2.5
6 a 9 meses	145 a 370	2500 a 3000	2.0 a 2.5	1.0 a 2.1
9 a 12 meses	135 a 330	2500 a 3000	2.0 a 2.5	1.0 a 2.1
1 a 4 anos	200 a 320	2800 a 3500	1.5 a 2.1	0.75 a 1.8
> 4 anos	200 a 1100	4000 a 6000	120%-140% das necessidades para idade	60%-120% das necessidades para idade

mg= miligrama; g= grama; kg= kilograma

*Recomendações de proteína para indivíduos que consomem fórmula metabólica como principal fonte proteica, considerando a menor biodisponibilidade de aminoácidos desta fonte, já considerando perdas de aminoácidos.

**Considerando 50% a 85% do consumo proteico total.

Fonte: Brasil, 2019.

O sobrepeso e a obesidade estão se tornando cada vez mais comuns em crianças e a maioria dos casos de obesidade em crianças está associada ao balanço energético positivo (AGGARWAL et al., 2018).

Embora se verifique uma redução sérica de determinados nutrientes, devido ao consumo restrito em alimentos de origem animal, estudos apontam que os indivíduos com fenilcetonúria podem ser considerados como grupo vulnerável a alterações metabólicas e ao excesso de peso, pois o consumo de uma dieta hipercalórica durante a infância e a adolescência pode conduzir a distúrbios como sobrepeso e obesidade na vida adulta (FISBERG et al., 1999).

Nesse sentido, sabe-se que restrição proteica traz como contrapartida, o aumento do consumo de alimentos ricos em carboidratos (especialmente os simples, como açúcar, mel, geleias, balas, picolés, pirulitos, refrigerante comum e suco artificial) e em lipídios (como óleo vegetal e margarina), o que aumenta o risco de ganho ponderal (MAZZOLA et al., 2016; KANUFRE et al., 2010).

O Quadro 2, mais adiante disponibilizado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas na Fenilcetonúria (BRASIL, 2019), aponta algumas das orientações sobre alimentos permitidos, proibidos e consumidos moderadamente, a fim de dar suporte para

elaboração de cardápios para indivíduos com fenilcetonúria e ajuda a compreender em que cenário se encontra a dieta destes indivíduos (BRASIL, 2019).

Quadro 2: Guia dietético com classificação de alimentos para fenilcetonúria

GRUPO VERDE – (Permitidos)
Permitidos - Alimentos deste grupo não precisam de cálculo do conteúdo de fenilalanina para serem consumidos
Frutas: maioria das frutas, com exceção de figos secos
Vegetais: maioria dos vegetais, pickles em vinagre
Gorduras: manteiga, margarina, toucinho, óleos e gorduras vegetais
Bebidas: limonada, café, chá, água mineral, sucos de frutas e refrigerante sem aspartame
Açúcares: refinados, balas de frutas e gomas, mel, pirulitos, geleias de frutas, manjar, tapioca, sagu
GRUPO AMARELO – (Controlados)
Alimentos deste grupo contêm níveis médios de fenilalanina, devendo seu conteúdo ser calculado acuradamente. Pesem a comida após cozinhar
Vegetais: batatas, aipim, batata doce
Frutas: banana (uma pequena porção por dia), abacate, maracujá, frutas secas
Alimentos especiais com baixo teor de proteína
Arroz
GRUPO VERMELHO – (Proibidos)
Alimentos deste grupo contêm altos níveis de fenilalanina e não devem ser consumidos por pacientes com Fenilcetonúria
Todos os tipos de carne, frango, peixe, ovos
Nozes, soja, lentilha, ervilha, feijão, leite e produtos feitos destes alimentos
Laticínios: leite, queijos, sorvete, cremes
Grãos, mingau de leite, cereais, pão, massas, aveia
Chocolate e achocolatados
Aspartame

Fonte: BRASIL, 2019

A predominância de alimentos de origem vegetal na alimentação destes indivíduos, ocasiona redução da biodisponibilidade de diversos nutrientes o que exige especial atenção no acompanhamento alimentar dessa população.

Alguns nutrientes são considerados críticos nesta população como, por exemplo, o zinco que tem biodisponibilidade reduzida pela presença de fibras alimentares, excesso de aminoácidos livres e interação com ferro, cálcio e fósforo (DEMIRDAS et al., 2017).

Da mesma forma, as concentrações de cálcio e magnésio séricos de crianças com PKU poderiam ser menores devido ao tratamento e processo da doença ou à reduzida biodisponibilidade destes minerais (DEMIRDAS et al., 2015; STROUP et al., 2017; WANG et al., 2017).

A deficiência de vitamina B12 também foi observada em pacientes com fenilcetonúria. Essencial para a proliferação celular e aumento dos tecidos, principalmente nas fases de crescimento intenso, sua deficiência leva a anemia megaloblástica e desordens neurológicas. As maiores fontes dessa vitamina são carnes, fígado, peixe, ovos, leite e derivados. Cereais, legumes e frutas não são alimentos fonte de vitamina B12. Logo, pacientes com PKU têm grande propensão a essa deficiência, devido ao tratamento dietético (BÉLANGER-QUINTANA et al., 2011; DEMIRDAS et al., 2017).

Outra consequência da baixa ingestão de proteínas animais por crianças com PKU é a baixa ingestão de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa, como ácido araquidônico, ácido eicosapentaenóico e ácido docosahexaenóico, encontrados somente em alimentos de origem animal. Esses ácidos graxos estão ligados à síntese endógena de precursores como o ácido linoleico e α -linolênico. A redução ou não ingestão desses ácidos graxos tem um impacto negativo, limitando sua capacidade em atender as necessidades fisiológicas das células e tecidos, e tem por consequência implicações nas respostas inflamatórias, coagulativas e vasoativas (DEMIRDAS et al., 2017; GRAMER et al., 2016).

A ingestão deficiente de micronutrientes específicos como o selênio também foi relatada por Alves e colaboradores que acompanharam, prospectivamente, 54 crianças com PKU entre 4 a 10 anos de idade, antes e após o uso de fórmula complementada com selênio e observaram que a mistura de aminoácidos complementada com o mineral representou 72,9% da oferta diária de selênio. Após a sua complementação, as concentrações médias séricas deste mineral e a ingestão média diária apresentaram aumento significativo, alcançando o recomendado pela Ingestão Dietética de Referência (ALVES et al., 2012).

Demirdas e col. (2017) avaliaram a ingestão alimentar, a concentração sérica de micronutrientes e de ácidos graxos essenciais de 60 holandeses portadores de PKU, com idade entre 1 e 39 anos de idade. Os resultados mostraram baixa ingestão dietética de selênio e vitamina D, em contrapartida ao alto consumo de ácido fólico. Com relação à concentração sérica dos nutrientes, foram encontrados baixos índices de selênio, 25-OH

vitamina D2 + D3, e zinco, mesmo apresentando uma ingestão adequada deste último mineral. Houve ingestão total adequada de proteínas e gordura, porém as concentrações de ácido eicosapentaenóico eritrocitário estavam abaixo dos valores de referência. Os autores sugerem a suplementação de micronutrientes dos quais a deficiência pode ser deletéria (como vitamina D e selênio) (DERMIDAS et al., 2017).

2.5 Estado Nutricional e Composição Corporal de Crianças com Fenilcetonúria

Conforme exposto anteriormente, a restrição proteica imposta pelo tratamento dietético associa-se a uma tendência ao consumo exacerbado dos demais macronutrientes (carboidratos, em especial os simples, e lipídeos), resultando em maior ingestão energética, influenciando na gênese de excesso de peso (KANUFRE et al., 2015). O excesso de peso e a obesidade são fatores de risco primário para o surgimento de diversas morbidades, como as doenças crônicas não transmissíveis (DI DANIELE et al., 2017; BARROSO et al., 2017).

Quando instalado na infância, a probabilidade de manter excesso de peso ou obesidade, na vida adulta aumentam significativamente. Aproximadamente 50% de crianças acima do peso aos seis meses de idade, e 80% das crianças obesas aos cinco anos, permanecerão obesas na vida adulta (ABRANTES et al., 2002; MENEZES et al., 2009).

Em estudo transversal realizado no Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, em 2007, 125 pacientes com fenilcetonúria de 2 a 12 anos de idade foram avaliados. O estado nutricional classificado com base no Índice de Massa Corporal (IMC) apresentou uma incidência de obesidade de 8,8% e sobrepeso de 16,8%. Ao classificar de acordo com o Índice Peso/altura (> p 95), encontrou-se incidência de excesso de peso de 18,4% e 3,4% com risco de obesidade. Em 2009, no mesmo centro de atendimento, o estado nutricional foi novamente investigado a partir do IMC, na qual foram estudadas 144 crianças e adolescentes com fenilcetonúria e idades de 4 a 15 anos, identificando 70,1% dos pacientes como eutróficos, 1,4% com baixo peso, 17,4% com sobrepeso e 11,1% com obesidade (KANUFRE et al., 2010).

Evans et al. (2017) coletaram dados prospectivos longitudinais de crescimento, ingestão dietética e composição corporal em pacientes nascidos entre janeiro de 1996 e dezembro de 2014, que frequentam um centro de tratamento especializado na Austrália,

durante um período de 2 anos e não encontraram diferenças significativas nas variáveis Peso/Altura, no escore-z do IMC ou na massa de gordura corporal entre pacientes com PKU e o grupo controle, o que confirmou o crescimento adequado neste estudo. A ingestão total de proteína atendeu ou excedeu as recomendações de proteína da Organização Mundial de Saúde (OMS) e não houve relações significativas entre as variáveis antropométricas e variáveis dietéticas. Foram encontradas correlações negativas significativas entre o percentual de gordura e a ingestão total de proteína ($r = -0,690$, $p \leq 0,001$) (EVANS et al., 2017).

Doulgeraki et al. (2014) avaliaram 42 crianças com PKU e 38 com HPA com idades entre 7 a 10 anos, em estudo transversal na Grécia, e encontraram médias maiores de escores z do IMC e peso corporal dos indivíduos com PKU, enquanto nenhuma diferença significativa foi encontrada entre pacientes com HPA e o grupo controle (DOULGERAKI et al., 2014).

Scaglioni et al. (2004) estudaram 97 crianças italianas com fenilcetonúria, acompanhadas na mesma instituição, quanto ao consumo alimentar e parâmetros antropométricos do nascimento até os 08 anos de idade. Foi encontrado que 24,7% tinham sobrepeso e 6,0% tinham obesidade aos oito anos de idade. Detectaram que o IMC no primeiro ano de idade estava positivamente associado ao sobrepeso aos oito anos (SCAGLIONI et al., 2004).

Nos Estados Unidos, Mcburnie et al. (1991) compararam o crescimento de crianças com fenilcetonúria entre 2 a 10 anos de idade e verificaram que o peso corporal foi maior que em crianças saudáveis; e que níveis sanguíneos de Phe aumentados associavam-se a altos níveis de peso corporal, principalmente com relação às meninas ($p < 0,001$). Os autores sugeriram que a adesão à dieta pode ser fator importante na determinação da tendência ao sobrepeso (MCBURNIE et al., 1991).

Nos últimos anos tem-se observado no Brasil, a exemplo do que ocorre em outros países, a transição nutricional com elevação das taxas de sobrepeso e obesidade em detrimento da redução da incidência de desnutrição (TERRES et al., 2006). Do mesmo modo, alguns estudos sugerem que há elevada prevalência de excesso de peso em indivíduos com PKU, principalmente quando comparado a população saudável (DOKOUPIL et al., 2012; ROBERTSON et al., 2013).

O interesse na avaliação da composição corporal aumentou na busca em identificar se, o aumento do peso corporal está relacionado à massa livre de gordura (MLG) ou a massa gorda (MG) expressa em percentual de gordura corporal (%GC), a

fim de verificar possível associação com consequências adversas a saúde (ROUBENOFF et al., 1995; MADEIRA et al., 2013; ANDREOLI et al., 2016).

A bioimpedância elétrica (BIA) é um método potencialmente mais apropriado para a estimativa da composição corporal em pesquisas de campo, especialmente em idade pré-escolar e escolar. Na última década, a BIA tem sido considerada um método para a medição de %GC em grande escala. O uso de BIA no estudo de %GC tem sido recomendado, pois é mais preciso que o método das dobras cutâneas (KNECHTLE et al., 2011).

Este método considera que as soluções iônicas no espaço intracelular e extracelular opõem-se à condução de uma corrente elétrica alternada, de baixo nível de radiofrequência, quando introduzida no corpo humano. Essa oposição, denominada impedância elétrica (Z), é calculada com base nos valores de resistência (R) e reactância (X_c). Os resultados são corrigidos para altura e combinados com variáveis antropométricas e demográficas (peso, idade, gênero, etc.) em modelos de regressão para estimar a água corporal total (ACT) e/ou a massa livre de gordura (MLG), assumindo um nível de hidratação próximo de 73% (LUKASKI, 1985).

Além destes parâmetros, existe um interesse crescente no uso de um parâmetro da BIA conhecido como ângulo de fase ($\hat{A}F$) para utilizá-lo como um indicador do estado nutricional e de resultados clínicos em populações clínicas (KUCHNIA et al., 2017). Dentre os dados derivado da BIA, o ângulo de fase é um dos parâmetros mais importantes clinicamente, pois é considerado um indicador da função da membrana celular e do estado nutricional (NORMAN et al., 2012), além de ser considerado como um marcador prognóstico durante a hospitalização e pós-operatórios (YU et al., 2019), doença renal (BRANTLOV et al., 2019), cirrose (BELARMINO et al., 2017) e diabetes tipo 1 (WIECH et al., 2018).

Apesar de a BIA ser um método duplamente indireto para medir a composição corporal, diversos estudos buscaram validar essa tecnologia com métodos considerados padrão ouro para essa finalidade (THIBAUT et al., 2012). Salas et al. (2017) encontraram alta concordância do %GC comparado ao método de diluição de óxido de deutério em pré-escolares e escolares da Costa Rica e disseram ser boa opção para a estimativa da composição corporal nesta população nos países em desenvolvimento (SALAS et al., 2017).

Schaefer et al. (1994) validaram a BIA, frente às medidas de potássio corporal total, quando compararam com a antropometria convencional com dobras cutâneas em

crianças. Ao avaliar 112 crianças e propor uma equação preditiva para estimar a MLG, os autores concluíram que a BIA apresentou uma precisão e acurácia semelhante ao método antropometria convencional com dobras cutâneas (SCHAEFER et al., 1994).

A BIA também foi comparada com a densitometria por dupla emissão de raios-X (DEXA) em um estudo com trinta crianças que apresentavam excesso de peso ou obesidade e concluiu que a equação de Schaefer teve o valor médio mais próximo e não diferiu significativamente da DEXA ($p = 0,121$). Também em comparação com a DEXA, um estudo avaliou oitenta e nove afro-americanos e brancos 5-18 anos de idade, e os autores encontraram uma acurácia aceitável para estimar %GC quando comparada com o DEXA (BARREIRA et al., 2013).

Evans et al. (2017) encontraram o mesmo achado em seu estudo, afirmando ser confiável para prever ACT e MLG em indivíduos com PKU e sugeriu que, por não ser um método invasivo e portátil, este método pode ser utilizado para monitorar a composição corporal ambulatoriamente, para melhorar o monitoramento e a avaliação do estado nutricional nesta população (EVANS et al., 2017).

A avaliação da composição corporal humana é um componente fundamental na avaliação nutricional, onde a antropometria e BIA são frequentemente usadas por profissionais nutricionistas para estimar a porcentagem de massa gorda em crianças, com o intuito de traçar o perfil de populações específicas, como no caso da fenilcetonúria, afim de contribuir na identificação de possíveis agravos nutricionais e, conseqüentemente, nortear intervenções em saúde (LUKASKI, 1985; CLEARY et al., 2008; EVANS et al., 2017).

2.6 Adesão ao tratamento

O acompanhamento do desenvolvimento cognitivo e social das crianças e dos adultos deve ser permanente, pois mesmo com o controle dietético precoce, déficits de processamento da informação, de execução e de abstração pode acontecer em qualquer idade, cuja gravidade varia de acordo com a adesão ao tratamento (GAMBOL, 2007; GÜTTLER, 1984).

A falta ou abandono do tratamento, principalmente nos primeiros anos de vida, põe em risco o crescimento e as funções cognitivas e emocionais (KOSE et al., 2019), além de reduzir a qualidade de vida destes pacientes (NETO et al., 2018).

A adesão ao tratamento envolve diferentes desafios, como a dificuldade de integração social do indivíduo com PKU; a disponibilidade para o tratamento; o curto espaço de tempo para adequar-se à dietoterapia; as limitações financeiras; o elevado custo dos alimentos especiais; e a independência familiar. Além disso, o desconhecimento dos teores de Phe nos alimentos, a falta de produtos com teores reduzidos em fenilalanina que possam suprir as necessidades nutricionais e o conhecimento limitado quanto às implicações da doença, afetam diretamente o prognóstico da doença (MARQUEZ et al., 1996; MLČOCH et al., 2018).

Witalis et al. em um estudo realizado na Polônia em 2017, estudaram 173 pacientes com PKU, com idade entre 10 e 19 anos e 45 pacientes com mais de 20 anos e encontraram que 45% dos pacientes não sabiam as recomendações de ingestão diária de Phe, 31% relataram desconhecer a importância da necessidade de aderir à dieta e 30% declararam sentir-se envergonhados por não poderem consumir todos os produtos alimentícios que os demais jovens consumiam, mostrando as principais dificuldades encontradas para a adesão ao tratamento (WITALIS et al., 2017).

Vários os estudos utilizam o controle metabólico na avaliação da adesão ao tratamento, expresso pela média ou mediana das concentrações de fenilalanina por um período de tempo pré-definido ou pelo histórico de medições dos indivíduos, na qual se estabelece como bom controle metabólico os que apresentam concentrações médias abaixo de 6 mg/dl (360 μ mol/L) e controle metabólico fraco para aqueles que estão acima deste valor (GREEN et al., 2019; DIDYCH et al., 2017; MAZZOLA et al., 2016).

Na busca para descrever as possíveis diferenças entre os pacientes aderentes ao tratamento e os não aderentes, uma revisão sistemática fez uma busca entre os anos de 1985 a 2015 e incluiu 29 trabalhos, na qual os autores investigaram variáveis como idade, sexo, escolaridade e renda familiar, habilidades de resolução de problemas dos pais, composição familiar e dados antropométricos. Os autores concluíram que houve declínio do controle metabólico com o avançar da idade das crianças e as evidências foram pequenas para os outros fatores associados aos níveis de Phe no sangue, devido a limitações metodológicas dos trabalhos incluídos na revisão (MEDFORD et al., 2018).

3. JUSTIFICATIVA

O tratamento da fenilcetonúria busca a redução dos danos ao sistema nervoso central causados pelo excesso de fenilalanina plasmática, às custas de uma modificação extensa dos hábitos alimentares do indivíduo desde seu diagnóstico. Tais restrições baseadas em alimentos de alto teor proteico, de origem animal e vegetal, reduzem o consumo global de fenilalanina ao nível da tolerância do indivíduo.

No entanto, abster-se do consumo de alimentos de alto teor proteico, principalmente, de alto valor biológico, mesmo que substituído por fórmulas compostas por L-aminoácidos isentas em fenilalanina, limitam a qualidade da dieta, as experiências familiares e sociais, além de interferir negativamente na qualidade de vida de indivíduos com fenilcetonúria.

Além disso, fatores como os encargos financeiros para aquisição de alimentos com baixo teor proteico pelas famílias e a falha do sistema de saúde que por diversas vezes interrompe o fornecimento de fórmula metabólica aos pacientes, podem dificultar a adesão ao tratamento das crianças e adolescentes com fenilcetonúria no Brasil, afetando negativamente todas as dimensões da vida destes pacientes.

A estatura e o peso também podem sofrer prejuízos em decorrência de um manejo nutricional inadequado ou insuficiente. Apesar de a terapia nutricional ser eficiente na prevenção dos danos neurológicos decorrentes da fenilcetonúria, é necessário investigar qual seria o seu impacto no estado nutricional destas crianças, pois tanto crianças com um bom controle metabólico, quanto com um controle metabólico fraco, estão expostas ao risco de deficiências nutricionais diversas levando ao déficit antropométrico e alterações de biomarcadores séricos.

A composição corporal tem relação direta com a qualidade da dieta e hábitos de vida. O desequilíbrio do balanço energético e de macro/micronutrientes podem contribuir negativamente para alterações na composição corporal destas crianças. Dessa forma, utilizar métodos como a bioimpedância elétrica, na avaliação da composição corporal pode auxiliar o diagnóstico nutricional e o tratamento destes pacientes.

A adesão à dieta é um desafio à parte, pois além das restrições alimentares, a criança está inserida em um ambiente onde suas referências não compartilham do seu hábito alimentar, o que pode contribuir para as transgressões dietéticas, inclusive estimuladas pelos próprios familiares e educadores.

No Brasil, são raros os estudos que avaliaram concomitantemente o estado nutricional, composição corporal ou mesmo biomarcadores séricos de crianças com fenilcetonúria e os existentes na literatura internacional, apresentaram resultados muitas vezes contraditórios. Assim, o presente trabalho busca investigar o estado nutricional de pacientes aderentes e não aderentes ao tratamento, ao comparar indicadores antropométricos, biomarcadores séricos, além da composição corporal (%GC, %MLG e ÂF) de crianças com fenilcetonúria, com o objetivo de contribuir para a elaboração de novas estratégias para o tratamento e ampliar o conhecimento sobre o estado nutricional de indivíduos com fenilcetonúria do Rio de Janeiro.

4. OBJETIVOS

4.1 Geral:

Avaliar a composição corporal e os biomarcadores séricos em crianças com fenilcetonúria atendidas em um centro de referência do Rio de Janeiro

4.2 Específicos:

- Descrever as condições socioeconômicas e demográficas de crianças com fenilcetonúria atendidas em um centro de referência do Rio de Janeiro, de acordo com a adesão ao tratamento.
- Avaliar os parâmetros antropométricos em crianças com fenilcetonúria atendidas em um centro de referência do Rio de Janeiro, de acordo com a adesão ao tratamento.
- Analisar a composição corporal de crianças com fenilcetonúria atendidas em um centro de referência do Rio de Janeiro, de acordo com a adesão ao tratamento.
- Avaliar os biomarcadores séricos em crianças com fenilcetonúria atendidas em um centro de referência do Rio de Janeiro, de acordo com a adesão ao tratamento.
- Avaliar os fatores preditores dos parâmetros da composição corporal: ângulo de fase, percentual de gordura corporal e percentual da massa livre de gordura na população do estudo de acordo com a adesão ao tratamento.

5. MÉTODOS

5.1 Desenho e local do estudo

Trata-se de estudo transversal analítico, realizado no ambulatório de Fenilcetonúria do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione do Estado do Rio de Janeiro (IEDE-RJ).

Historicamente, este centro de tratamento, em parceria com uma organização filantrópica, deu início a triagem neonatal para PKU e hipotireoidismo congênito no estado do Rio de Janeiro em 1976 (BOTLER et al., 2012). Atualmente, o IEDE é um dos dois centros de referência estadual para triagem, diagnóstico e acompanhamento de pacientes com PKU e conta com 205 crianças e adultos atendidos em seu ambulatório.

5.2 População, critérios de elegibilidade e exclusão

A população do estudo foi constituída de crianças de 2 a 12 anos e 11 meses atendidas no ambulatório de fenilcetonúria, de novembro de 2018 a setembro de 2019. Atualmente, o ambulatório oferece atendimento a aproximadamente 100 crianças menores de 13 anos. Os pacientes e responsáveis foram abordados no dia da consulta, data em que foi apresentado o projeto de pesquisa. As informações necessárias à pesquisa foram obtidas com auxílio de um formulário de coleta de dados elaborado para a pesquisa (Apêndice A).

O estudo não utilizou técnicas de amostragem. Buscou-se incluir a totalidade de crianças atendidas no centro. Os critérios de inclusão foram: pacientes diagnosticados com fenilcetonúria com idade de 2 a 12 anos e 11 meses e concordância em participar do estudo com prévia assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (Apêndices B e C). Os critérios de exclusão foram: solicitação do desligamento da pesquisa feita pelo responsável ou participante; possuir outras comorbidades como autismo, Síndrome de Down, diabetes, entre outras; abandono do tratamento nos últimos 6 meses anteriores à avaliação ou ter menos de 3 resultados das concentrações de fenilalanina plasmática nos últimos 12 meses (MAZZOLA et al., 2016).

5.3 Variáveis

A variável independente considerada foi a adesão ao tratamento, sendo sua avaliação feita com base no cálculo da mediana dos exames de controle da fenilalanina que são realizados mensalmente, considerando as concentrações de fenilalanina sérica dos 12 meses anteriores a inclusão do participante no estudo, respeitando um mínimo de 3 resultados nesse período. Ao apresentar mediana abaixo ou igual a 360 $\mu\text{mol/L}$ (6,0 mg/dl), o participante foi classificado como controle metabólico adequado e, portanto, integrante do Grupo Aderente (GA). O participante que apresentou valores superiores a 360 $\mu\text{mol/L}$ (6,0 mg/dl), foi classificado como controle metabólico fraco, integrando então o Grupo Não Aderente (GNA) (MAZZOLA et al., 2016; DEMIRDAS et al., 2017).

Realizado pelo pesquisador, a aferição do peso foi utilizada uma balança digital da marca Balmak® com capacidade de até 200kg e precisão de 0,1kg. Os participantes ficaram de pé, eretos, descalços, olhando para frente e vestindo roupas de tecido leve. A estatura (em metros) foi obtida em estadiômetro de parede da marca Welmy® com escala de 0,1cm. Tal medida foi realizada em duplicata, para posterior cálculo da média, com a finalidade de reduzir as variações intrapessoais. O indivíduo ficou em pé sobre a plataforma, ereto, descalço, com a cabeça no plano de Frankfurt, joelhos não fletidos, calcanhares, glúteos e escápulas em contato com a superfície vertical do estadiômetro, com as palmas das mãos em contato com os quadris (GORDON et al., 1998).

Com o auxílio do software Antro e Antro Plus (WHO, 2009), foram avaliados os índices Peso/Idade (< 5 anos), IMC (Índice de Massa Corporal)/Idade e Estatura/Idade, todos expressos em *score-z*. Os participantes foram classificados com base na variável $\text{IMC/Idade}_{(\text{Score-z})}$ de acordo com as curvas de crescimento da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2006; ONIS et al., 2007) para idade e sexo, onde crianças de 2 a 5 anos foram classificadas como eutróficas quando apresentaram um desvio padrão (DP) ≥ -2 e $\leq +1\text{DP}$, magreza acentuada se estivesse abaixo de $< -3\text{DP}$ ou magreza se ≥ -3 e $< -2\text{DP}$ e como risco de sobrepeso se $> +1$ e $\leq +2\text{DP}$, sobrepeso caso > 2 e $\leq 3\text{DP}$ e obesidade para $> +3\text{DP}$. Entre 5 e 12 anos foram consideradas eutróficas as que apresentaram ≥ -2 e $\geq +1\text{DP}$, magreza acentuada se estivesse abaixo de $< -3\text{DP}$ ou magreza se ≥ -3 e $< -2\text{DP}$ e como sobrepeso se $> +1$ e $\leq +2$ e obesidade quando $> +2\text{DP}$ (WHO, 2006; ONIS et al., 2007).

A composição corporal foi investigada em uma subamostra, por meio do equipamento de Bioimpedância Elétrica (BIA) da marca/modelo Quantun II (Sistemas

RJL). Os participantes foram instruídos a jejuar por pelo menos 4 horas, não se exercitarem no dia anterior, não consumir cafeína nas últimas 8h e esvaziarem a bexiga 30 minutos antes da avaliação da BIA. Os participantes ficaram deitados em posição supina com braços e pernas esticadas, bem como a retiraram qualquer objeto condutor de eletricidade, como cordões e brincos, para evitar o encurtamento do circuito elétrico e redução dos valores de impedância. Os pares de eletrodos foram colocados no pulso e mão direita, e no tornozelo e pé direito do participante (FOSBØL et al., 2015; CÔMODO et al., 2009). Os percentuais de massa livre de gordura (% MLG), gordura corporal (% GC) foram estimados com base em equações de predição disponibilizadas pela fabricante, por meio do software BC.4.2.1 e ângulo de fase (ÂF) foi determinado com a utilização da equação: arco-tangente (Xc/R) $\times 180^\circ/\pi$. Os pontos de corte para classificar a obesidade baseados no %GC foram $\geq 25\%$ para os meninos e $\geq 30\%$ para meninas (WILLAMS et al., 1992).

Os exames laboratoriais realizados anualmente na rotina do ambulatório foram coletados dos prontuários. Baseado nos estudos de Kose et al. (2019), Demirdas et al. (2017) e Evans et al. (2014) foram selecionadas as seguintes variáveis: Hemoglobina, hematócrito, glicose em jejum, hemoglobina glicada, colesterol total e frações (colesterol Não-HDL, LDL-colesterol, HDL-colesterol e VLDL-colesterol), triglicerídeos, proteínas totais e albumina, cálcio, fósforo, magnésio, zinco, selênio, ferro, ferritina, transferrina, capacidade total de ligação de ferro, saturação da transferrina, 25-OH vitamina D, vitamina B12 e ácido fólico. Estes dados foram coletados no prontuário.

O fenótipo dos participantes foi classificado como PKU Leve ou Clássica de acordo com as concentrações de fenilalanina plasmática registrada no momento do diagnóstico (dados do prontuário), onde os valores entre 600-1200 $\mu\text{mol/L}$ (10-20mg/dL), foram estabelecidos como PKU Leve e os que apresentaram concentração acima de $\geq 1200 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 20\text{mg/dL}$), foram considerados como PKU Clássico (WALTER et al., 2006; BRASIL, 2019).

O tempo de diagnóstico foi calculado pela diferença entre a data de entrada no estudo e a data do diagnóstico do paciente e o diagnóstico tardio foi considerado para aqueles que receberam o diagnóstico com 60 dias ou mais após a data de nascimento.

Os dados socioeconômicos e demográficos foram retirados do prontuário ou perguntado diretamente ao participante e/ou seu responsável, sendo registrado em uma ficha de coleta padronizada pelos pesquisadores. Posteriormente, foram extraídos da ficha

de coleta os seguintes dados: data de nascimento, sexo, escolaridade dos participantes, escolaridade dos responsáveis, renda familiar e data do diagnóstico.

A escolaridade dos participantes foi classificada como não frequenta a escola e frequenta a escola, assim como a escolaridade dos pais em ensino fundamental, médio e superior. A renda familiar foi estratificada de acordo com os critérios de classificação econômica brasileiro de 2019, desenvolvido pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP) (ABEP, 2019).

5.4 Questões éticas

O estudo está de acordo com os princípios éticos de não maleficência, beneficência, justiça e autonomia, contidos na Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e seus complementares (BRASIL, 2012) e os responsáveis pelos pacientes foram convidados a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IEDE na data de 19 de setembro de 2018, sob o número de CEP-IEDE CAAE 94227118.6.0000.5266 (Anexo A).

Esta pesquisa não recebeu nenhum subsídio específico de agências de fomento dos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

5.5 Análises Estatísticas

Para a análise de dados, utilizou-se o programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (IBM SPSS) para *Windows* versão 21. As variáveis contínuas foram descritas por meio de média ou mediana e desvio-padrão e as categóricas, por proporção. As variáveis contínuas foram avaliadas por meio dos testes paramétricos t-student e não paramétricos Mann-Whitney, de acordo com a distribuição da variável. A análise das variáveis categóricas foi realizada utilizando-se o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Para investigar os fatores preditores das variáveis $\hat{A}F$, %GC e %MLG, foram utilizados modelos de regressão linear múltipla com sua respectiva análise de resíduos. Para todas as análises foi assumido um valor de $p < 0,05$ para significância.

6. Resultados

Os resultados e discussão serão apresentados por meio de manuscrito:

6.1 Manuscrito: Composição corporal e biomarcadores séricos em crianças com fenilcetonúria atendidas em um centro de referência do Rio de Janeiro.

Este manuscrito será submetido ao periódico Nutrition.
<<https://www.journals.elsevier.com/nutrition>>

Manuscrito: COMPOSIÇÃO CORPORAL E BIOMARCADORES SÉRICOS EM CRIANÇAS COM FENILCETONÚRIA ATENDIDAS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DO RIO DE JANEIRO.

RESUMO

Objetivo: Avaliar os parâmetros antropométricos, composição corporal e biomarcadores séricos de acordo com a adesão ao tratamento e os fatores preditores para os desfechos percentual de gordura corporal e percentual de massa livre de gordura em crianças com fenilcetonúria atendidas em um centro de referência do Rio de Janeiro. **Métodos:** estudo transversal com pacientes com fenilcetonúria de 2 a 13 anos incompletos. Classificou-se a adesão ao tratamento pela mediana dos exames de fenilalanina sérica dos últimos doze meses, considerando boa adesão valores $\leq 6,0$ mg/dl e má adesão $>6,0$ mg/dl. Avaliou-se os índices Peso/Idade, IMC/Idade e Estatura/Idade e, por meio da Bioimpedância Elétrica, o ÂF e os percentuais de gordura corporal (%GC) e de massa livre de gordura (%MLG). Os biomarcadores e dados clínicos/sociodemográficos foram coletados do prontuário. Às variáveis numéricas, aplicou-se os testes t-student ou Mann-Whitney e às variáveis categóricas os testes qui-quadrado ou exato de Fisher. Para determinar os fatores preditores do %GC e %MLG aplicou-se modelos de regressão lineares múltiplas ajustados. O nível de significância foi de 0,05. **Resultados:** Participaram 64 pacientes, tendo 62,5% (n=40) boa adesão. O grupo não aderente (GNA) apresentou maior média de idade ($8,2 \pm 3,1$ anos), frequência escolar e fenótipo clássico, além das variáveis peso, estatura e estatura/idade. As vitaminas D e B12 foram menores no GNA, porém a hemoglobina glicada e o ferro foram superiores. Não foi observado diferença no estado nutricional de indivíduos com boa e má adesão ao tratamento quando avaliados pela antropometria, entretanto o controle metabólico fraco apontou uma redução do %MLG. Já o sexo feminino, o tempo de doença e o IMC/idade previram um aumento do %GC e uma redução do %MLG.

Palavras-chave: fenilcetonúria; criança; adesão ao tratamento; estado nutricional; composição corporal; biomarcadores.

BODY COMPOSITION AND SERUM BIOMARKERS IN CHILDREN WITH PHENYLKETONURIA SEEN AT A REFERRAL CENTER IN RIO DE JANEIRO.

ABSTRACT

Objective: Evaluate anthropometric parameters, body composition and biomarkers according to adherence and treatment and predefined factors for body fat percentage and fat free mass percentage outcomes in children with phenylketonuria attended at a Rio de Janeiro referral center. **Methods:** Cross-sectional study with patients with phenylketonuria from 2 to >13 years. Treatment adherence was classified by the median of the last twelve months of serum phenylalanine where good adhesion was considered if values were ≤ 6.0 mg/dl and bad adhesion > 6.0 mg/dl. Weight/age, BMI/age and Height/age were evaluated and by Electrical Bioimpedance, the phase angle and the percentages of fat free mass(%FFM) and body fat(%BF). Biomarkers, clinical/sociodemographic data were collected from medical records. For numerical variables, the t-student or Mann-Whitney tests were applied and for categorical variables the chi-square or Fisher exact tests. For %FFM and %BF multiple linear regression models were applied. We considered significance < 0.05 . **Results:** 64 patients participated, with 62.5%(n=40) good adherence. The non-adherent group (NAG) presented higher mean age(8.2 ± 3.1 years), education and classic phenotype, weight, height and height/age. Vitamins D/B12 were lower in NAG, while glycated hemoglobin and iron were higher. No difference was observed in the nutritional status of individuals with good and low adherence to treatment when applied by anthropometry, however, or poor metabolic control indicated a reduction in %FFM. Female gender, disease duration and BMI/age predicted an increase in %BF and a reduction in %FFM.

Keywords: phenylketonuria; children; adherence to treatment; nutritional status; body composition; biomarkers

INTRODUÇÃO

A fenilcetonúria (PKU) OMIM #261600 é uma desordem do metabolismo do aminoácido fenilalanina (Phe), de transmissão autossômica recessiva, causada pela deficiência total ou parcial da atividade da enzima hepática fenilalanina hidroxilase (PAH) EC 1.14.16.1^{1,2}. Em altas concentrações, a Phe, que é proveniente da ingestão alimentar ou derivada do catabolismo proteico corporal, pode causar danos irreversíveis ao sistema nervoso central do indivíduo^{3,4}.

Para evitar tais danos, o diagnóstico da fenilcetonúria precisa ser precoce e o tratamento dietético deve ser iniciado em até 10 dias após o nascimento, buscando reduzir as concentrações plasmáticas de Phe a valores menores que 6 mg/dl (360 μ mol/L)⁵. Deve-se adotar uma dieta com baixo teor de Phe por toda a vida, com substituição dos alimentos de origem animal por fórmula metabólica isenta em Phe e enriquecida em tirosina⁶.

Entretanto, tanto as altas concentrações de Phe, quanto o tratamento dietético restritivo podem levar a deficiências nutricionais⁷. As alterações de metabolismo corporal e de macronutrientes, além do efeito na biodisponibilidade de nutrientes inerentes à doença e ao seu tratamento, influenciam o estado nutricional das crianças. Assim, alguns estudos buscaram avaliar o estado nutricional, com atenção aos riscos de excesso de peso, utilizando critérios antropométricos^{8,9}, de composição corporal^{7,10}, e biomarcadores séricos^{11,12} em pacientes com PKU.

Validado para pacientes com PKU e recomendada por ser mais precisa que o método das dobras cutâneas, a bioimpedância elétrica (BIA)¹³, fornece dados como: percentual de massa livre de gordura (%MLG); percentual de gordura corporal (%GC); e ângulo de fase (ÂF), que é um indicador da integridade da membrana celular e do estado nutricional¹⁴, além de ser considerado como um marcador prognóstico de doenças¹⁵⁻¹⁷.

Apesar dos avanços no conhecimento da PKU, pacientes e familiares ainda a consideram uma limitação à vida diária, além relatarem dificuldades em gerenciar o tratamento^{18,19}. A baixa adesão ao tratamento reflete-se no consumo de alimentos proibidos, na baixa aceitação da fórmula isenta em fenilalanina, na ausência às consultas clínicas e no baixo monitoramento da Phe plasmática. Porém, não existe um consenso sobre como avaliar a adesão ao tratamento, mas tem-se como ponto de partida a avaliação das concentrações médias de Phe plasmática destes pacientes²⁰.

Estudos que compararam o estado nutricional de crianças com PKU de acordo a adesão ao tratamento são raros e mesmo aqueles que avaliaram, separadamente, o estado

nutricional, a composição corporal e biomarcadores séricos de crianças com fenilcetonúria são limitados na literatura científica. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar os parâmetros antropométricos, composição corporal e biomarcadores séricos de acordo com a adesão ao tratamento e os fatores preditores para os desfechos percentual de gordura corporal e percentual de massa livre de gordura em crianças com fenilcetonúria atendidas em um centro de referência do Rio de Janeiro.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Desenho do estudo, local, população e amostra

Estudo transversal analítico, realizado no ambulatório de Fenilcetonúria do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione do Estado do Rio de Janeiro (IEDE-RJ), um dos dois centros de referência estadual para triagem, diagnóstico e acompanhamento de pacientes com PKU no estado do Rio de Janeiro. A população do estudo foi constituída de crianças de 2 a 12 anos e 11 meses atendidas neste ambulatório, não utilizando-se técnica de amostragem.

Os critérios de exclusão foram: solicitação do desligamento da pesquisa feita pelo responsável ou participante; possuir outras comorbidades como autismo, Síndrome de Down, diabetes, entre outras; abandono o tratamento nos últimos 6 meses anteriores à avaliação ou possuir menos de 3 registros da fenilalanina plasmática nos últimos 12 meses⁷.

Coleta de Dados

Os dados foram coletados por meio de entrevista e de prontuário físico, no período de novembro de 2018 a setembro de 2019, com auxílio de um formulário de coleta de dados elaborado para a pesquisa. Os pacientes e responsáveis foram abordados no dia da consulta, data em que foi apresentado o projeto de pesquisa.

A classificação da adesão ao tratamento foi feita por meio da mediana dos exames de controle da fenilalanina registrados em prontuário, na qual foram consideradas as concentrações de fenilalanina sérica dos 12 meses anteriores a inclusão do participante no estudo, respeitando um mínimo de 3 resultados nesse período. Ao apresentar mediana abaixo ou igual a 360 $\mu\text{mol/L}$ (6,0 mg/dl), o participante foi classificado como controle

metabólico adequado e, portanto, integrante do Grupo Aderente (GA). O participante que apresentou valores superiores a 360 $\mu\text{mol/L}$ (6,0 mg/dl), foi classificado como controle metabólico fraco, integrando então o Grupo Não Aderente (GNA)^{7,12}.

Os participantes foram classificados com base na variável IMC (Índice de Massa Corporal)/Idade_(Escore-z) de acordo com as curvas de crescimento da Organização Mundial de Saúde^{21,22} para idade e sexo, para crianças de 2 a 5 anos e entre 5 a 12 anos, respectivamente. Foram aferidos o peso e a estatura em duplicata e com o auxílio do software Antro e Antro Plus²³, foram avaliados os índices Peso/Idade (< 5 anos), IMC/Idade e Estatura/Idade, todos expressos em escore-z.

A composição corporal foi investigada em uma subamostra por meio do equipamento de Bioimpedância Elétrica (BIA) da marca/modelo Quantun II (Sistemas RJL). As orientações para coleta seguiram os procedimentos estabelecidos por Fosbøl et al. (2015)²⁴ e Cômmodo et al. (2009)²⁵. Os %MLG, %GC e o ÂF foram estimados por meio do software disponibilizado pelo fabricante. Os pontos de corte $\geq 25\%$ para os meninos e $\geq 30\%$ para meninas foram utilizados para classificar o excesso de peso²⁶.

Dos prontuários foram obtidos os dados laboratoriais de hemoglobina, hematócrito, glicose em jejum, hemoglobina glicada, colesterol total e frações (colesterol Não-HDL, LDL-colesterol, HDL-colesterol e VLDL-colesterol), triglicerídeos, proteínas totais e albumina, cálcio, fósforo, magnésio, zinco, selênio, ferro, ferritina, transferrina, capacidade total de ligação de ferro, saturação da transferrina, 25-OH vitamina D, vitamina B12 e ácido fólico.

O fenótipo dos participantes foi determinado pela coleta, no prontuário, do valor de fenilalanina plasmática no momento do diagnóstico, sendo classificado como PKU Leve valores entre 600-1200 $\mu\text{mol/L}$ (10-20mg/dL) e PKU Clássica concentração acima de $\geq 1200 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 20\text{mg/dL}$).

O tempo de diagnóstico foi calculado pela diferença entre a data de entrada no estudo e a data do diagnóstico, assim como o diagnóstico foi considerado precoce quando recebido até 59 dias e tardio quando recebido em 60 dias ou mais após a data de nascimento.

Os dados sociodemográficos e econômicos: data de nascimento, sexo, escolaridade dos participantes (não frequenta a escola e frequenta a escola), escolaridade dos responsáveis (ensino fundamental, médio e superior), renda familiar (estratificada de acordo com a Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa de 2019)²⁷ e data do

diagnóstico foram retirados do prontuário ou obtidos em entrevista ao participante e/ou seu responsável.

Questões Éticas

O estudo está de acordo com os princípios éticos da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde²⁸ e foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IEDE, na data de 19 de setembro de 2018, sob o número de CEP-IEDE CAAE 94227118.6.0000.5266. Todos os responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido.

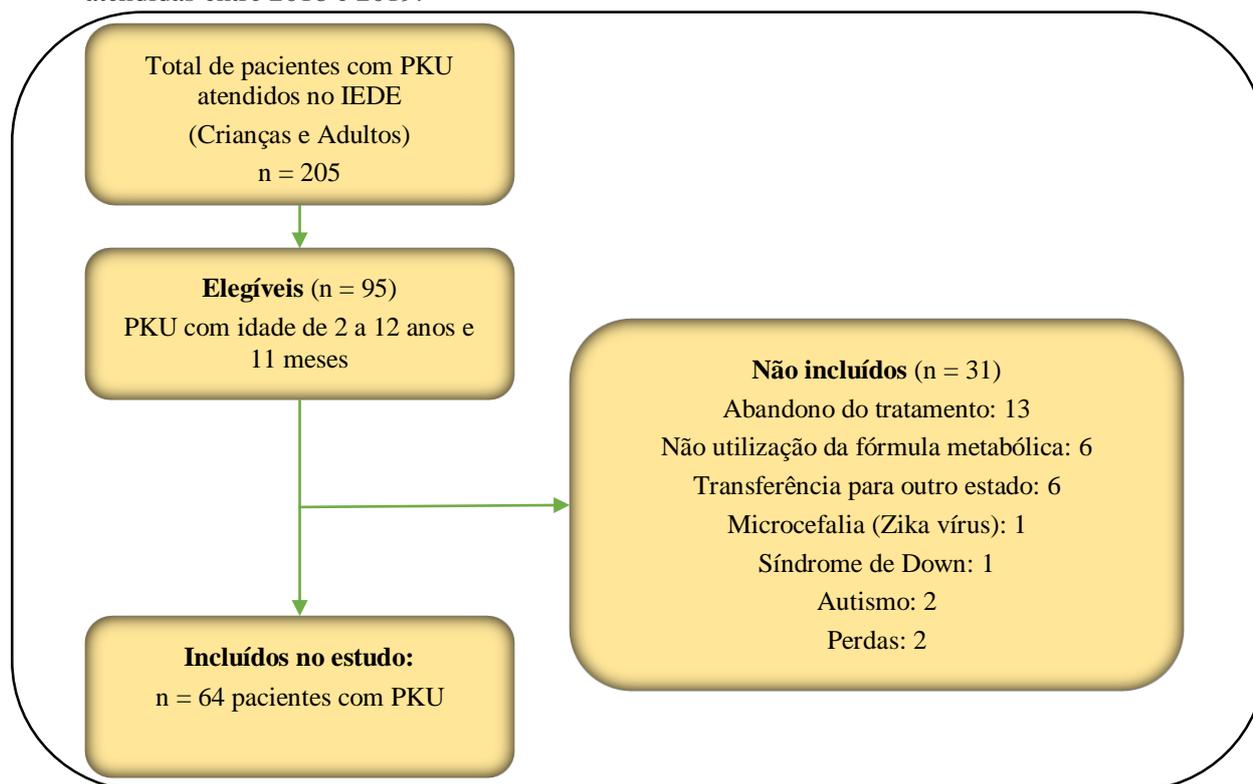
Análises Estatísticas

Para a análise de dados, utilizou-se o programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (IBM SPSS) para *Windows* versão 21. Foram empregados os testes T de Student para avaliar diferenças entre médias e os testes qui-quadrado ou exato de Fisher para diferenças entre proporções. Para a análise dos desfechos %GC e %MLG foram construídos modelos de regressão multivariadas ajustadas. Inicialmente, modelos de regressão linear simples foram aplicados para estimar o efeito bruto de cada variável independente nos desfechos de estudo, na qual foi considerado um p-valor $\leq 0,30$ para inclusão no modelo ajustado, a exceção do tempo de diagnóstico, que permaneceu como variável a ser considerada no modelo final, independente do p-valor devido a sua relevância científica e plausibilidade ao grupo considerado no estudo. Todos os pressupostos paramétricos foram cumpridos. Para ambos os desfechos, calculou-se separadamente, o coeficiente de regressão linear (β). A adequabilidade da regressão linear multivariada foi avaliada pelo teste F. Os ajustes de variáveis potencialmente confundidoras foram realizados por técnica multivariada passo a passo, com a inclusão no modelo final das variáveis significativamente associadas na análise bivariada. Após a inclusão simultânea de todos os efeitos principais, foram testadas as interações plausíveis. Na modelagem estatística, foram utilizadas as bibliotecas *epiDisplay* e *sandwich* do software R (www.r-project.org), versão 6.1.1. Para todas as análises foi considerado o p-valor $< 0,05$.

RESULTADOS

Participaram deste estudo 64 pacientes com fenilcetonúria, conforme figura 1, sendo 40 (62,5%) do grupo aderente (GA) e 24 (37,5%) do grupo não-aderente (GNA).

Figura 1: Fluxograma de obtenção da amostra de crianças com fenilcetonúria, atendidas entre 2018 e 2019.



PKU - fenilcetonúria; IEDE - Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia.

Na Tabela 1 observa-se diferença estatística ($p < 0,007$), na qual 75% dos integrantes do GNA e 40% do GA frequentavam a escola. A variável tipos de PKU também apontou diferença significativa entre os grupos ($p < 0,024$), onde o fenótipo PKU leve esteve mais presente no GA enquanto o PKU clássico foi mais encontrado no GNA.

Tabela 1: Características gerais da amostra de crianças com fenilcetonúria atendidas entre 2018 e 2019, no ambulatório de fenilcetonúria do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia, Rio de Janeiro, de acordo com a adesão ao tratamento da doença.

	Total (n / %)	Grupo Aderente (GA) (n / %)	Grupo Não Aderente (GNA) (n / %)	p-valor
N	64 (100%)	40 (62,5%)	24 (37,5%)	-
Sexo				0,747
Masculino	33 (51,5%)	20 (50,0%)	13 (54,2%)	
Feminino	31 (48,4%)	20 (50,0%)	11 (45,8%)	
Escolaridade Pacientes				0,007
Não frequenta a escola	30 (46,8%)	24 (60%)	6 (25%)	
Frequenta a escola	34 (53,1%)	16 (40%)	18 (75%)	
Escolaridade Materna				0,226
Fundamental	13 (20,9%)	6 (15%)	7 (31,8%)	
Médio	35 (56,4%)	25 (62,5%)	10 (45,5%)	
Superior	14 (22,5%)	9 (22,5%)	5 (22,7%)	
Escolaridade Paterna				0,708
Fundamental	9 (15,2%)	5 (13,5%)	4 (18,2%)	
Médio	36 (61,0%)	22 (59,5%)	14 (63,6%)	
Superior	14 (23,7%)	10 (27,0%)	4 (18,2%)	
Classe econômica				0,420
A	2 (3,1%)	2 (5,0%)	-	
B	20 (31,2%)	11 (27,5%)	9 (37,5%)	
C	42 (65,6%)	27 (67,5%)	15 (62,5%)	
Tipo de PKU				0,024
Leve	33 (51,5%)	25 (62,5%)	8 (33,3%)	
Clássico	31 (48,4%)	15 (37,5%)	16 (66,7%)	
Diagnóstico precoce/tardio				0,169
< 60 dias de nascido	41 (66,1%)	24 (60,0%)	17 (77,3%)	
≥ 60 dias de nascido	21 (33,8%)	16 (40,0%)	5 (22,7%)	

PKU = fenilcetonúria; Phe = Fenilalanina; p-valor < 0,05

Na Tabela 2 destacam-se as variáveis peso ($p < 0,022$), estatura ($p < 0,005$) e Estatura/Idade ($p < 0,039$) que diferiram significativamente entre os grupos. Observa-se também que a média de idade foi de 8,21 anos no GNA, significativamente maior ($p < 0,018$) que no GA.

O excesso de peso foi observado em 15,7% (10 participantes) da população do estudo, quando classificados pelo indicador $IMC/Idade_{(E_{score-z})}$ e em 57,1% (24 participantes), quando observada a classificação do percentual de gordura corporal na subamostra avaliada pela BIA.

Tabela 2: Variáveis antropométricas, composição corporal e covariáveis da amostra de crianças com fenilcetonúria de acordo com a adesão ao tratamento da doença.

	n (%)	Grupo Aderente (GA) (MD ± DP)	Grupo Não Aderente (GNA) (MD ± DP)	p-valor
Antropometria	64 (100%)			
Peso (kg)		23,48 ± 10,02	30,02 ± 11,91	0,022
Estatura (m)		1,16 ± 0,18	1,29 ± 0,18	0,005
IMC (kg/m ²)		16,70 ± 2,88	17,07 ± 2,37	0,598
Peso/Idade (Escore-z)		0,24 ± 0,97	0,25 ± 0,79	0,955
Estatura/Idade (Escore-z)		-0,26 ± 0,94	0,21 ± 0,77	0,039
IMC/Idade (Escore-z)		0,38 ± 1,30	0,36 ± 0,97	0,934
Composição Corporal (BIA)	42 (100%)			
Gordura corporal (%)		26,99 ± 9,59	30,25 ± 8,04	0,271
Massa Livre de gordura (%)		73,0 ± 9,59	69,57 ± 7,97	0,246
Ângulo de fase (°)		5,01 ± 0,70	4,88 ± 0,59	0,545
Covariáveis	64 (100%)			
Idade (anos)		6,27 ± 3,08	8,21 ± 3,12	0,018
Controle Metabólico (média de Phe)		3,86 ± 1,23	8,03 ± 1,71	0,000
Tempo de doença (anos)		6,04 ± 3,18	7,49 ± 2,85	0,810

IMC = Índice de Massa Corporal; BIA = Bioimpedância elétrica; MD = Média; DP = Desvio Padrão; Kg = quilograma; m = metros; kg/m² = quilogramas por metro quadrado; p-valor < 0,05.

Na análise dos biomarcadores (Tabela 3), a média dos valores da hemoglobina glicada foi superior para o GNA (5,22 e 4,97, respectivamente; p<0,004), sendo, também estatisticamente diferentes as médias da concentração sérica do mineral ferro (p<0,012), 25-OH vitamina D (p<0,009) e vitamina B12 (p<0,004).

Tabela 3: Comparação dos valores médios dos biomarcadores séricos da amostra de crianças com fenilcetonúria atendidas entre 2018 e 2019, no ambulatório de fenilcetonúria do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia, Rio de Janeiro, de acordo com a adesão ao tratamento da doença.

	Grupo Aderente (GA) (MD ± DP)	Grupo Não Aderente (GNA) (MD ± DP)	p-valor
Hemoglobina g/dL (n = 57)	12,55 ± 0,72	12,43 ± 0,95	0,568
Hematócrito % (n = 57)	37,43 ± 2,06	37,38 ± 2,69	0,935
Glicose (Jejum) mg/dL (n = 55)	84,36 ± 9,0	83,79 ± 12,3	0,845
Hemoglobina Glicada % (n = 51)	4,97 ± 0,28	5,22 ± 0,26	0,004
Colesterol Total mg/dL (n = 58)	130,62 ± 27,0	136,33 ± 19,4	0,399
Colesterol Não-HDL mg/dL (n = 58)	85,32 ± 24,7	88,21 ± 17,6	0,656
LDL-colesterol mg/dL (n = 58)	68,19 ± 23,1	70,70 ± 17,0	0,669
HDL-colesterol mg/dL (n = 58)	45,40 ± 12,5	49,09 ± 13,1	0,296
VLDL-colesterol mg/dL (n = 58)	17,24 ± 6,68	16,02 ± 5,65	0,506
Triglicerídeos mg/dL (n = 58)	86,22 ± 36,4	79,24 ± 27,5	0,450
Proteínas Totais g/dL (n = 56)	8,84 ± 10,32	7,18 ± 0,70	0,477
Albumina g/dL (n = 56)	4,41 ± 0,39	4,38 ± 0,34	0,764
Cálcio mg/dL (n = 56)	9,62 ± 1,38	9,47 ± 0,63	0,439
Fósforo mg/dL (n = 52)	5,08 ± 0,75	5,31 ± 0,42	0,222
Magnésio mg/dL (n = 57)	1,98 ± 0,44	2,04 ± 0,42	0,617
Zinco µg/dL (n = 53)	85,49 ± 22,5	77,01 ± 10,4	0,137
Ferro µg/dL (n = 54)	68,21 ± 28,6	90,21 ± 30,7	0,012
Ferritina ng/mL (n = 57)	34,77 ± 17,1	33,29 ± 15,9	0,752
Transferrina mg/dL (n = 38)	272,43 ± 30,6	267,76 ± 30,2	0,644
Capacidade Total de			
Ligação de Ferro µg/dL (n = 41)	288,15 ± 45,9	274,87 ± 77,6	0,493
25-hidroxi Vitamina D ng/mL (n = 51)	50,07 ± 16,21	38,17 ± 12,1	0,009
Vitamina B12 pg/mL (n = 54)	938,09 ± 393,4	621,84 ± 298,5	0,004
Ácido Fólico ng/mL (n = 57)	19,33 ± 5,73	19,11 ± 5,45	0,451

MD = Média; DP = Desvio Padrão; p-valor < 0,05

Os modelos de regressão lineares ajustados utilizados para análise dos desfechos %GC e %MLG estão expostos nas tabelas 4 e 5.

Destaca-se que o fato de ser do sexo feminino implicou em um aumento de 6,08 pontos percentuais de gordura corporal e o aumento de uma unidade no IMC/Idade_(escores-_z) significou um aumento de 6,04 de percentual de gordura corporal. O aumento de um ano da doença, aumentou, em média, 0,73 pontos percentuais de gordura corporal.

O %MLG, além de associar-se as variáveis supracitadas no parágrafo anterior, porém de modo inverso, teve o controle metabólico fraco como variável significativa no modelo ajustado. Assim, o fato de ter o controle metabólico fraco, implica em uma redução média de 1,77 pontos percentuais da massa livre de gordura.

Tabela 4: Modelos de regressão linear ajustados sexo, controle metabólico, tempo de doença e IMC/idade_(Escore-z), para o desfecho "Percentual de Gordura Corporal".

Variáveis	Modelo bruto		Modelo ajustado	
	β (IC 95%)	p-valor	β (IC 95%)	p-valor
Sexo				
Masculino	Ref (0)		Ref (0)	
Feminino	8.11 (2.78;13.44)	0.004	6.08 (3.06;9.11)	< 0.001
Adesão ao tratamento				
Controle metabólico adequado	Ref (0)		---	---
Controle metabólico fraco	3.24 (-2.79;9.27)	0.283	---	---
Tempo de doença _(anos)	0.40 (-0.71;1.51)	0.470	0.73 (0.18;1.28)	0.010
IMC/Idade _(Escore-z)	6.32 (4.75;7.9)	< 0.001	6.04 (4.74;7.33)	< 0.001
Peso ao nascer _(kg)	0.01 (-0.01;0.02)	0.195	---	---
Idade _(anos)	0.21 (-0.8;1.22)	0.676	---	---
Escolaridade da criança				
Não frequenta a escola	Ref (0)		---	---
Frequenta a escola	-3.23 (-22.31;15.86)	0.734	---	---
Renda familiar _(reais)	0.09 (-0.96;1.34)	0.341	---	---
Tipo de PKU				
Leve	Ref (0)		---	---
Clássico	0.49 (-5.45;6.43)	0.868	---	---
Escolaridade da mãe				
Fundamental	Ref (0)		---	---
Médio	4.43 (-2.60;11.46)	0.210	---	---
Superior	7.75 (-1.83;17.34)	0.110	---	---

IMC = Índice de Massa Corporal

Tabela 5: Modelos de regressão linear ajustados sexo, controle metabólico, tempo de doença e IMC/idade_(Escore-z), para o desfecho "Percentual de Massa Livre de Gordura".

Variáveis	Modelo bruto		Modelo ajustado	
	β (IC 95%)	p-valor	β (IC 95%)	p-valor
Sexo				
Masculino	Ref (0)		Ref (0)	
Feminino	-8.00 (-13.35;-2.66)	0.004	-5.56 (-8.64;-2.48)	< 0.001
Adesão ao tratamento				
Controle metabólico adequado	Ref (0)		Ref (0)	
Controle metabólico fraco	-3.41 (-9.43;2.60)	0.258	-1,77 (-5,07;-0,53)	0.028
Tempo de doença _(anos)	-0.41 (-1.52;0.70)	0.264	-0.66 (-1.22;-0.10)	0.022
IMC/Idade _(Escore-z)	-6.35 (-7.92;-4.79)	< 0.001	-6.05 (-7.33;-4.77)	< 0.001
Peso ao nascer (kg)	0,02 (-0.01;0.02)	0.178	---	---
Idade (anos)	-0.21 (-1.22;0.80)	0.672	---	---
Escolaridade da criança				
Não frequenta a escola	Ref (0)		---	---
Frequenta a escola	3.16 (-15.91;22.24)	0.739	---	---
Renda familiar (reais)	0.17 (-0.88;2.14)	0.354	---	---
Tipo de PKU				
Leve	Ref (0)		---	---
Clássico	-0.38 (-6.32;5.56)	0.897	---	---
Escolaridade da mãe				
Fundamental	Ref (0)		---	---
Médio	-4.35 (-11.39;2.68)	0.218	---	---
Superior	-7.62 (-17.22;1.97)	0.116	---	---

IMC = Índice de Massa Corporal

DISCUSSÃO

A adesão ao tratamento embora seja essencial para o manejo da fenilcetonúria,²⁰ ainda representa um grande desafio para pacientes e cuidadores. Apesar dos avanços alcançados referentes ao tratamento da doença, mais da metade dos pacientes com PKU relatam dificuldades em aderi-lo satisfatoriamente^{19,29,30}.

Muitos estudos buscaram compreender de que forma a adesão ao tratamento da PKU seria afetada por fatores como condição socioeconômica, nível de conhecimento sobre a doença, aceitação da dieta e da fórmula de L-aminoácidos, aspectos psicológicos e qualidade de vida^{30,18}. No entanto, o controle metabólico permanece como principal ponto de partida, pois reflete a adesão ao tratamento sob desafios inerentes à fenilcetonúria²⁰.

Os resultados referentes à adesão do tratamento da presente pesquisa mostram que o GNA apresentou prevalência de 37,5%, próxima a observada em um estudo norte-americano que encontrou 29% de não adesão em crianças de 5 a 12 anos e em outro estudo

chileno que reportou a variação de 34% a 52% de não aderentes com idade entre 4 a 12 anos^{20,31}.

A presença de indivíduos com idade mais elevada no GNA está de acordo com vários estudos^{20,31-33}, que observaram concentrações mais altas de fenilalanina sérica com o avançar da idade. Por razões diversas, o declínio da adesão ao tratamento é esperado em doenças crônicas que exijam terapia dietética, como em pacientes com PKU¹⁸.

O GNA apresentou, ainda, maior número de participantes que frequentavam a escola. O maior envolvimento social, maior independência nas escolhas alimentares e a questões psicológicas^{34,18}, podem influenciar a adesão ao tratamento, entretanto, ter atenção especial ao controle metabólico de escolares é importante por tratar-se de um período crítico para o desenvolvimento intelectual na fenilcetonúria³⁵.

A maior frequência do fenótipo PKU clássico no GNA já era esperada, devido a menor tolerância à fenilalanina, a maior restrição dietética e maior necessidade da fórmula de L-aminoácidos, dificultando a adesão. Isto, associado ao sentimento de culpa pela má adesão, afeta ainda mais a qualidade de vida destes pacientes²⁹.

As variáveis tempo de diagnóstico e diagnóstico tardio não foram diferentes entre os grupos. Entretanto, vale ressaltar que 35,5% (n=22) dos integrantes deste estudo receberam o diagnóstico tardiamente, apesar do estado do Rio de Janeiro apresentar maior cobertura para o teste de Guthrie que outras regiões brasileiras³⁶.

No que tange à avaliação antropométrica e de composição corporal, as variáveis peso, estatura e estatura/idade apresentaram-se significativamente maiores no GNA, provavelmente pela diferença de idade entre os dois grupos. Entretanto o IMC/idade, apesar de semelhante entre GA e GNA, apontou o excesso de peso em 15,7% do total dos integrantes deste estudo. Outros autores encontraram excesso de peso em 22%⁷ e 38,6%³⁷ dos pacientes com fenilcetonúria em seus estudos.

A prevalência de excesso de peso encontrada no presente estudo é considerada baixa quando comparada à população brasileira em geral. De acordo com a Pesquisa de Orçamento Familiar de 2008-2009 a prevalência de excesso de peso entre crianças brasileiras de 5 a 9 anos foi de 33,5% e de obesidade 14,3%³⁸. Tal diferença pode ser resultante do atendimento multidisciplinar oferecido mensalmente para controle da doença, no centro de referência estudado. Porém, em revisão conduzida por Ilgaz et al. (2019)³⁹ foi relatado que, nos cinco estudos que avaliaram esta variável, nenhum apresentou diferença significativa entre crianças com PKU e controles saudáveis.

Embora o excesso de peso não tenha sido elevado na população estudada, sabe-se que há uma tendência de aumento do excesso de peso nas crianças brasileiras em geral³⁸, o que aliado às particularidades dietéticas envolvidas no tratamento dos pacientes com PKU, alerta para uma maior atenção às variações de peso nestes pacientes a fim de prevenir o surgimento de comorbidades metabólicas que tragam ainda mais prejuízos à saúde.

Os %MG, %MLG, ÂF e Classificação do Percentual de Gordura não variaram com adesão ao tratamento, concordando com os achados de Mazzola et al.(2016)⁷, que considerou a adesão ao tratamento na avaliação dessas variáveis e com outros autores que compararam pacientes PKU com controles saudáveis^{10,40,41}.

Em relação à classificação do percentual de gordura corporal, o excesso de peso esteve presente em 57,1% (n=24) dos pacientes do estudo. Apesar de propostos pontos de corte para classificar o %GC em 25,0% e 30,0% por Willams et al. (1992)²⁶ e em 23,4% e 31,0% por Escobar-Cardozo et al. (2016)⁴² respectivamente para meninos e meninas colombianos, tal avaliação ainda é limitada pela falta de valores de referência estabelecidos para crianças brasileiras.

A hemoglobina glicada divergiu entre os grupos. Apesar dos valores médios adequados (referência: $\leq 5,7\%$)⁴³, este resultado para GNA chama a atenção, pois frente a glicemia de jejum, este marcador apresenta baixa sensibilidade em diagnosticar pré-diabetes em crianças e adolescentes. Assim outros autores sugeriram que limites mais baixos poderiam ser usados para definir anormalidades glicêmicas na juventude. Além disso, esse achado concorda com o estudo de Couce et al. (2018)³⁷ que encontrou maior resistência insulínica em pacientes com PKU, além de ter observado ainda correlação positiva do consumo da fórmula de L-aminoácidos e da ingestão calórica proveniente de carboidratos com insulina em jejum e HOMA-IR.

As diferenças observadas para 25-OH vitamina D e B12 estariam relacionadas ao menor consumo da fórmula de L-aminoácidos, com conseqüente declínio nas concentrações de micronutrientes⁴⁴. Já a maior concentração de ferro sérico no GNA, aponta para um possível consumo de alimentos proteicos ricos em ferro como as carnes, que associada a suplementação advinda da fórmula metabólica, elevaria a concentração sérica deste mineral.

O presente trabalho ressalta a importância da avaliação da composição corporal e o potencial uso da BIA em pacientes com PKU. Ao contrário dos estudos de Schmidt

et al. (2019)⁴⁵ e Escobar-Cardozo et al. (2016)⁴² que concluíram ser semelhante a composição corporal de meninas e meninos saudáveis até a puberdade.

Quanto aos desfechos estudados, os valores maiores de %MLG e menores de %GC encontrados no sexo masculino, podem se justificar pelo fato da maior variabilidade na estrutura óssea, dos tecidos moles e na hidratação vista entre as mulheres, por influência hormonal⁴⁶, promovendo maior resistência à corrente elétrica, com consequente aumento do %GC em meninas.

O IMC/idade se associou ao aumento no %GC e à redução do %MLG, visto que esta variável correlaciona-se bem com indicadores antropométricos de gordura não visceral e abdominal, além de ter relação direta com a massa de gordura corporal total⁴⁷. Contudo, o uso do IMC/idade pode mostrar-se controverso por nem sempre refletir o real excesso de peso comparando-se ao percentual de excesso de peso apontado pela BIA, embora este indicador possua boa correlação com o %GC e seja uma medida conveniente devido ao baixo custo e fácil execução na prática clínica⁴⁸.

O tempo de doença implicou na redução do %MLG e aumento do %GC, o que parece estar condicionado ao aumento da idade do paciente e consequente declínio do nível de hidratação. O controle metabólico fraco também implicou em redução do %MLG, possivelmente decorrente do maior consumo de carboidratos, gorduras e menor consumo da fórmula metabólica em pacientes com má adesão ao tratamento.

O presente estudo apresenta como limitação o desenho transversal, pois restringe a determinação de relações causais. Pode-se destacar o tamanho amostral que é expressivo devido a raridade dessa doença; a condução do estudo em um centro de referência; e o uso da BIA que permitiu melhor compreensão da composição corporal.

CONCLUSÃO

Os pacientes que apresentaram melhor adesão ao tratamento possuíam idade menor, frequentavam menos a escola, bem como apresentavam o fenótipo leve da doença. A média de hemoglobina glicada e de ferro foram maiores entre as crianças com baixa adesão ao tratamento, enquanto que as médias de 25-OH vitamina D e B12 foram menores. Não foi observado diferença nos dados antropométricos ao observar a adesão ao tratamento, entretanto o controle metabólico fraco apontou redução do %MLG. Já o sexo feminino, o tempo de doença e o IMC/idade previram um aumento do %GC e uma redução do %MLG.

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem ao Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione do Estado do Rio de Janeiro (IEDE-RJ) e a todos os profissionais que revisaram este artigo. Esta pesquisa não recebeu nenhum subsídio específico de agências de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

REFERÊNCIAS:

1. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inher Metab Dis*. 2007;30(4):430-8.<<https://doi.org/10.1007/s10545-007-0644-5>>
2. National Institutes of Health Consensus Development Panel (NIHCDP). National Institute of Health Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: Screening and Management Pediatric. *Pediatric*. 2001;108(4):972-82.<<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.05.017>>
3. Blau N, Spronsen FJV, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010;376(9750):1417-27.<[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60961-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60961-0)>
4. Zschocke J. Phenylketonuria mutations in Europe. *Hum Mutat*. 2003;21(4):345-56.<<https://doi.org/10.1002/humu.10192>>
5. Spronsen, FJV, Wegberg AMV, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(9):743-56.<[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30320-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30320-5)>
6. Okano Y, Hattori T, Fujimoto H, Noi K, Okamoto M, Watanabe T et al. Nutritional status of patients with phenylketonuria in Japan. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;20(8):103-10.<<https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2016.08.005>>
7. Mazzola PN, Nalin T, Castro K, van Rijn M, Derks TG, Perry ID et al. Analysis of Body Composition and Nutritional Status in Brazilian Phenylketonuria Patients. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;9(6):16-20.<<https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2015.12.003>>
8. Kanufre V, Starling ALP, Norton RC, Aguiar MJB. Fenilcetonúria e a dieta especial: um desafio para a manutenção do peso corporal. *Rev Med Minas Gerais* 2010; 20(4):20-4.
9. Burrage LC, McConnell J, Haesler R, O'Riordan MA, Sutton VR, Kerr DS et al. High prevalence of overweight and obesity in females with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2012;107(2):43-8.<<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.07.006>>

10. Evans M, Truby H, Boneh A. The relationship between dietary intake, growth and body composition in Phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2017;122(2):36-42.<<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.07.007>>
11. Kose E, Arslan N. Vitamin/mineral and micronutrient status in patients with classical phenylketonuria. *Clin Nutr.* 2019;38(1):197-203.<<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.01.034>>
12. Demirdas S, van Spronsen FJ, Hollak CEM, van der Lee JH, Bisschop PH, Vaz FM et al. Micronutrients, Essential Fatty Acids and Bone Health in Phenylketonuria. *Ann Nutr Metab.* 2017;70(2):111-21.<<https://doi.org/10.1159/000465529>>
13. Evans M, Nguo K, Boneh A, Truby H. The validity of bioelectrical impedance analysis to measure body composition in phenylketonuria. *JIMD Rep.* 2018;42:37-45.<https://doi:10.1007/8904_2017_75>
14. Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bösy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis--clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr.* 2012;31(6):854-61.<<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.05.008>>
15. Brantlov S, Jødal L, Andersen RF, Lange A, Rittig S, Ward LC. An evaluation of phase angle, bioelectrical impedance vector analysis and impedance ratio for the assessment of disease status in children with nephrotic syndrome. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):331-41.<<https://doi.org/10.1186/s12882-019-1511-y>>
16. Belarmino G, Gonzalez MC, Torrinhas RS, Sala P, Andraus W, D'Albuquerque LA et al. Phase angle obtained by bioelectrical impedance analysis independently predicts mortality in patients with cirrhosis. *World J Hepatol.* 2017;9(7):401-8.<<https://doi:10.4254/wjh.v9.i7.401>>
17. Więch P, Bazaliński D, Sałacińska I, Binkowska-Bury M, Korczowski B, Mazur A et al. Decreased Bioelectrical Impedance Phase Angle in Hospitalized Children and Adolescents with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes: A Case-Control Study. *J Clin Med.* 2018;7(12):516-20.<
18. Neto EV, Filho MHS, Monteiro CB, Carvalho LM, Tonon T, Vanz AP et al. Quality of life and adherence to treatment in early-treated Brazilian phenylketonuria pediatric patients. *Braz J Med Biol Res.* 2017;51(2):1-10.<<http://dx.doi.org/10.1590/1414-431x20176709>>
19. MacDonald A, Singh RH, Rocha JC, van Spronsen FJ. Optimising amino acid absorption: essential to improve nitrogen balance and metabolic control in phenylketonuria. *Nutr Res Rev.* 2019;32(1):70-8.<
20. Jurecki ER, Cederbaum S, Kopesky J, Perry K, Rohr F, Sanchez-Valle A et al. Adherence to clinic recommendations among patients with phenylketonuria in the United States. *Mol Genet Metab.* 2017;120(3):190-7.<<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.01.001>>

21. World Health Organization Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;450:76-85.
22. Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007;85(9):660-7.<<https://doi.org/10.2471/BLT.07.043497>>
23. WHO, WHO AnthroPlus for personal computers Manual: software for assessing growth of the world's children and adolescents, World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland, 2009.
24. Fosbøl MØ, Zerahn B. Contemporary methods of body composition measurement. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2015;35(2):81-97.<<https://doi.org/10.1111/cpf.12152>>
25. Cômodo ARO, Dias ACF, Tomaz BA, Silva-Filho AA, Werustsky CA, Ribas DF et al. Utilização da bioimpedância para avaliação da massa corpórea. Projeto Diretrizes. Associação Brasileira de Nutrologia Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral, 2009.
26. Williams DP, Going SB, Lohman TG, Harsha DW, Srinivasan SR, Webber LS et al. Body fatness and risk for elevated blood pressure, total cholesterol, and sérum lipoprotein ratios in children and adolescents. *Am J Public Health.* 1992;82(3):358-63.<<https://doi.org/10.2105/AJPH.82.3.358>>
27. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Critério de classificação econômica Brasil. 2019. Acesso em: 20 de agosto de 2019. Disponível em: <http://www.abep.org/criterio-brasil>.
28. Brasil. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Dispõe sobre projetos de pesquisa envolvendo seres humanos [Internet]. Brasília; 2012. Acesso em: 20 de novembro de 2017. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html>.
29. Bosch AM, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Koledova E et al. Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10(1):1-14.<<https://doi.org/10.1186/s13023-015-0294-x>>
30. Medford E, Hare DJ, Wittkowski A. Demographic and Psychosocial Influences on Treatment Adherence for Children and Adolescents with PKU: A Systematic Review. *JIMD Rep.* 2018;39:107-16.<https://doi.org/10.1007/8904_2017_52>
31. García MI, Araya G, Coo S, Waisbren SE, de la Parra A. Treatment Adherence during Childhood in Individuals with Phenylketonuria: Early Signs of Treatment Discontinuation. *Mol Genet Metab Rep.* 2017;11:54-8.<<https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.04.006>>
32. Ahring K, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo AM, MacDonald A et al. Blood phenylalanine control in phenylketonuria: a survey of 10 European centres. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(2):275-8.<<https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.258>>

33. Freehauf C, Van Hove JL, Gao D, Bernstein L, Thomas. Impact of geographic access to care on compliance and metabolic control in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2013;108(1):13-7.<<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.09.026>>
34. Witalis E, Mikoluc B, Motkowski R, Sawicka-Powierza J, Chrobot A, Didycz B et al. Phenylketonuria patients' and their parents' knowledge and attitudes to the daily diet-multi-centre study. *Nutr Metab (Lond).* 2017;14:57.<<https://doi.org/10.1186/s12986-017-0207-1>>
35. Didycz B, Bik-Multanowski M. Dynamics of hyperphenylalaninemia and intellectual outcome in teenagers with phenylketonuria. *Acta Biochim Pol.* 2017;64(3):527-31.<https://doi.org/10.18388/abp.2017_1524>
36. Mallmann MB, Tomasi YT, Boing AF. Neonatal screening tests in Brazil: prevalence rates and regional and socioeconomic inequalities. *J Pediatr (Rio J).* 2019;(18):308-16.<<https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.02.008>>
37. Couce ML, Sánchez-Pintos P, Vitoria I, De Castro MJ, Aldámiz-Echevarría L, Correcher P et al. Carbohydrate status in patients with phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):103-7.<<https://doi.org/10.1186/s13023-018-0847-x>>
38. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE 2010:130p.
39. Ilgaz F, Pinto A, Gökmen-Özel H, Rocha JC, van Dam E, Ahring K et al. Long-Term Growth in Phenylketonuria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2019;11(9):1-22.<<https://doi.org/10.3390/nu11092070>>
40. Rocha JC, MacDonald A, Trefz F. Is overweight an issue in phenylketonuria? *Mol Genet Metab.* 2013;110:18-24.<<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.08.012>>
41. Das AM, Goedecke K, Meyer U, Kanzelmeyer N, Koch S, Illsinger S et al. Dietary habits and metabolic control in adolescents and young adults with phenylketonuria: self-imposed protein restriction may be harmful. *JIMD Rep.* 2014;13:149-58.<https://doi.org/10.1007/8904_2013_273>
42. Escobar-Cardozo GD, Correa-Bautista JE, González-Jiménez E, Schmidt-RioValle J, Ramírez-Vélez R. Percentiles of body fat measured by bioelectrical impedance in children and adolescents from Bogotá (Colombia): the FUPRECOL study. *Arch Argent Pediatr.* 2016;114(2):135-42.<<https://doi:10.5546/aap.2016.eng.135>>
43. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes.* 2017;35(1):5-26.<<https://doi:10.2337/cd16-0067>>
44. Brantley KD, Douglas TD, Singh RH. One-year follow-up of B vitamin and Iron status in patients with phenylketonuria provided tetrahydrobiopterin (BH4). *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):192.<<https://doi.org/10.1186/s13023-018-0923-2>>

45. Piccoli A, Pillon L, Dumler F. Impedance vector distribution by sex, race, body mass index, and age in the United States: standard reference intervals as bivariate z scores. *Nutrition*. 2002;18(2):153-67.<[https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(01\)00665-7](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(01)00665-7)>
46. Navarro AM, Marchini JS. Uso de medidas antropométricas para estimar gordura corporal em adultos. *Nutrire Rev. Soc. Bras. Aliment. Nutr.* 2000;19(1):31-47.<<http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732010000100012>>
47. Orgel E, Mueske NM, Sposto R, Gilsanz V, Freyer DR, Mittelman SD. Limitations of body mass index to assess body composition due to sarcopenic obesity during leukemia therapy. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(1):138-45.<<https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1136741>>

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados encontrados pelo presente estudo levam a conclusão que:

- Foi observado uma prevalência considerada alta (37,5%) de baixa adesão do tratamento da doença;
- O grupo aderente apresentou menor média de idade e menor escolaridade do que o grupo não aderente;
- O fenótipo clássico esteve mais presente entre crianças com baixa adesão ao tratamento da fenilcetonúria;
- O grupo aderente apresentou menores valores médios de fenilalanina sérica confirmando melhor controle metabólico nesses pacientes;
- A média de hemoglobina glicada foi maior entre as crianças com baixa adesão ao tratamento, enquanto que as médias de 25-OH vitamina D e vitamina B12 foram menores;
- O excesso de peso esteve presente em 15,7% das crianças com fenilcetonúria;
- Houve uma tendência para o aumento do ângulo de fase no melhor controle metabólico da doença;
- O ângulo de fase aumentou com o aumento do tempo de doença e da massa corporal e no sexo masculino;
- O percentual de massa livre de gordura esteve aumentado no sexo masculino e reduziu de acordo com a massa corporal e;
- O percentual de gordura corporal diminuiu no sexo masculino e aumentou de acordo com a massa corporal de crianças com fenilcetonúria.

A partir dessas considerações, as recomendações do estudo são:

- Investigação de formas de melhorar os aspectos que comprometem a aceitação da doença e adesão ao tratamento; e
- Realização de estudos futuros com a parceria de centros de tratamento de PKU de outros estados do Brasil.

Nosso estudo é relevante, por ser pioneiro, na comparação do estado nutricional, utilizando indicadores antropométricos, bioimpedância elétrica e biomarcadores séricos, além dos dados sociodemográficos de crianças brasileiras com PKU em relação à boa ou à má adesão ao tratamento.

O estudo fornece dados brasileiros sobre a composição corporal e sobre a adesão ao tratamento de crianças com fenilcetonúria, permitindo com que os profissionais de saúde envolvidos no atendimento dessa população conheçam a importância do controle metabólico no estado nutricional e, portanto, sejam capazes de atuar sobre os fatores que dificultem a adesão ao tratamento.

O presente trabalho permitiu, ainda, a caracterização da população atendida no ambulatório de fenilcetonúria do IEDE, o que ainda não havia sido realizado em outros estudos, permitindo à equipe deste centro de tratamento uma melhor compreensão sobre a sua população, podendo, assim, atuar com enfoque nos seus pontos relevantes.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA (ABEP). **Critério de classificação econômica Brasil**. 2019. Acesso em: 20 de agosto de 2019. Disponível em: <http://www.abep.org/criterio-brasil>.

ABRANTES, M. M.; LAMOUNIER, J. A.; COLOSIMO, H. A. Prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes das regiões Sudeste e Nordeste. **Jornal de Pediatria**, v.78, n.4, p.335-40, 2002.

ACOSTA, P. B. et al. Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy. **Journal of the American Dietetic Association**, v.103, n.9, p.1167-73, 2003.

ALBERSEN, M. et al. Whole Body Composition Analysis by the BodPod Air-Displacement Plethysmography Method in Children with Phenylketonuria Shows a Higher Body Fat Percentage. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v.33, n.3, p.283-8, 2010.

ALDAMIZ-ECHEVARRIA, L. et al. Anthropometric characteristics and nutrition in a cohort of PAH-deficient patients. **Clinical nutrition**, v.33, n.4, p.702-17, 2014.

ALVES, M.R.A. et al. Selenium intake and nutritional status of children with phenylketonuria in Minas Gerais, Brazil. **Jornal de Pediatria**, v.88, n.5, p.396-400, 2012.

AMORIM, T. et al. Aspectos clínicos da fenilcetonúria em serviço de referência em triagem neonatal da Bahia. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v.5, n.4, p.457-62, 2005.

AMORIM, T. et al. Aspectos clínicos e demográficos da fenilcetonúria no Estado da Bahia. **Revista Paulista de Pediatria**, v.29, n.4, p.612-7, 2011.

ANIKSTER, Y et al. Biallelic Mutations in DNAJC12 Cause Hyperphenylalaninemia, Dystonia, and Intellectual Disability. **American Journal of Human Genetics**, v.100, n.2, p.257-66, 2017.

AGGARWAL, B.; JAIN, V. Obesity in Children: Definition, Etiology and Approach. **Indian Journal of Pediatrics**, v.85, n.6, p.463-71, 2018.

BARREIRA, T.V.; STAIANO, A.E.; KATZMARZYK, P.T. Validity assessment of a portable bioimpedance scale to estimate body fat percentage in white and African-American children and adolescents. **Pediatric obesity**, v.8, n.2, p.29-32, 2012.

BARROSO, T.A. et al. Association of Central Obesity with The Incidence of Cardiovascular Diseases and Risk Factors. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v.30, n.5, p.416-24, 2017.

BELARMINO, G. et al. Phase angle obtained by bioelectrical impedance analysis independently predicts mortality in patients with cirrhosis. **World Journal of Hepatology**, v.9, n.7, p.401-8, 2017.

BÉLANGER-QUINTANA, A. et al. Up to date knowledge on different treatment strategies for phenylketonuria. **Molecular Genetics and Metabolism**, v.104, n.1, p.19-25, 2011.

BLAU, N.; SPRONSEN, F. J. V.; LEVY, H. L. Phenylketonuria. **The Lancet**, v.376, n.9750, p.1417–27, 2010.

BLAU, N. et al. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. **Molecular Genetics and Metabolism**, v.104, n.1, p.2-9, 2011.

BLAU, N. Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. **Human Mutation**, v.37, n.6, p.508-15, 2016.

BORRAJO, G.J. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v.30, n.4, p.466-81, 2007.

BOTLER, J.; CAMACHO, L.A.B.; CRUZ, M.M. Phenylketonuria, congenital hypothyroidism and haemoglobinopathies: public health issues for a Brazilian newborn screening program. **Cadernos de Saúde Pública**, v.28, n.9, p.1623-31, 2012.

BURRAGE, L. C. et al. High prevalence of overweight and obesity in females with phenylketonuria. **Molecular Genetics and Metabolism**, v.107, n.1-2, p.43-8, 2012.

BRANTLOV, S et al. An evaluation of phase angle, bioelectrical impedance vector analysis and impedance ratio for the assessment of disease status in children with nephrotic syndrome. **BMC Nephrology**, v.20, n.1, p.331-41, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n 2.068, de 21 de outubro de 2016. Institui diretriz para a organização da atenção integral e humanizada à mulher e ao recém-nascido no Alojamento Conjunto. Diário Oficial da União; 24 de outubro de 2016.

BRASIL. **Lei Federal 8.069 de 13 de julho de 1990**. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente [Internet]. Brasília; 1990. Acesso em: 15 de novembro de 2017. Disponível em: <www.presidencia.gov.br/CCivil/Leis/L8069.htm>.

BRASIL. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Dispõe sobre projetos de pesquisa envolvendo seres humanos [Internet]. Brasília; 2012. Acesso em: 20 de novembro de 2017. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html>

BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas fenilcetonúria**. [Internet]. Brasília; 2019. Acesso em: 20 de abril de 2019. Disponível em: <conitec.gov.br/images/Consultas/.../Relatrio_PCDT_Fenilcetonria_CP16_2019.pdf>

CAMP, K. M. et al. Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. **Molecular Genetics and Metabolism**, v.112, n.2, p.87–122, 2014.

CARVALHO, T. M. Resultados do Levantamento Epidemiológico da Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal (SBTN). **Revista Médica de Minas Gerais**, v.13, n.1, p.109-35, 2003.

CLEARY, J. et al. Predictive Validity of Four Bioelectrical Impedance Equations in Determining Percent Fat Mass in Overweight and Obese Children. **Journal of the American Dietetic Association**, v.108, n.1, p.136-9, 2008.

CÔMODO, A. R. O. et al. **Utilização da bioimpedância para avaliação da massa corpórea**. Projeto Diretrizes. Associação Brasileira de Nutrologia Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral, 2009.

DEMIRDAS, S. et al. Micronutrients, Essential Fatty Acids and Bone Health in Phenylketonuria. **Annals of Nutrition & Metabolism**, v.70, n.2, p.111-21, 2017.

DEMIRDAS, S. et al. Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v.10, n.17, p.1-17, 2015.

DI DANIELE, N. et al. Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity. **Oncotarget**, v.8, n.5, p.8947-79, 2017.

DIDYCH, B.; BIK-MULTANOWSKI M. Dynamics of hyperphenylalaninemia and intellectual outcome in teenagers with phenylketonuria. **Acta Biochimica Polonica**, v.64, n.3, p.527-31, 2017.

DYER, C.A. Pathophysiology of phenylketonuria. **Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews**, v.5, n.2, p.104-12, 1999.

DOULGERAKI, A. et al. Body Composition Profile of Young Patients With Phenylketonuria and Mild Hyperphenylalaninemia. **International Journal of Endocrinology and Metabolism**, v.12, n.3 p.160-1, 2014.

DOHERTY, L.B.; ROHR, F.J.; LEVY, H.L. Detection of phenylketonuria in the very early newborn blood specimen. **Pediatrics**, v.87, n.2, p.240-4, 1991.

DOKOUPIL, K. et al. Optimising growth in phenylketonuria: current state of the clinical evidence base. **Clinical Nutrition**, v.31, n.1, p.16-21, 2012.

ENNS, G. M. et al. Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence. **Molecular Genetics and Metabolism**, v.101, n.2-3, p.99-109, 2010.

EVANS, M.; TRUBY, H.; BONEH, A. The relationship between dietary intake, growth and body composition in Phenylketonuria. **Molecular Genetics and Metabolism**, v.122, n.2, p.36-42, 2017.

FEILLET, F. et al. Challenges and Pitfalls in the Management of Phenylketonuria. **Pediatrics**, v.126, n.2, p.333-41, 2010.

FISBERG, R.M. et al. Nutritional evaluation of children with phenylketonuria. **Revista Paulista de Medicina**, v.117, n.5, p.185-91, 1999.

FOSBØL, M. Ø.; ZERAHN, B. Contemporary methods of body composition measurement. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v.35, n.2, p.81-97, 2015.

GAMBOL, P.J. Maternal phenylketonuria syndrome and case management implications. **Journal of Pediatric Nursing**, v.22, n.2, p.129-38, 2007.

GARCÍA, M. I. et al. Treatment Adherence during Childhood in Individuals with Phenylketonuria: Early Signs of Treatment Discontinuation. **Molecular Genetics and Metabolism Reports**, v.11, n.1, p.54-8, 2017.

GORDON, C. C.; CHUMLEA, W. C.; ROCHE, A. F. Stature, recumbent length and weight. In: LOHMAN, T. G.; ROCHE, A. F.; MARTORELL, R. **Anthropometric Standardization Reference Manual**. Champaign: Human Kinetics, p.3-8, 1988.

GRAMER, G. et al. Long-chain polyunsaturated fatty acid status in children, adolescents and adults with phenylketonuria. **Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids**, v.109, n.1, p.52-7, 2016.

GREEN, B. et al. Nutritional and metabolic characteristics of UK adult phenylketonuria patients with varying dietary adherence. **Nutrients**, v.11, n.10, p.2459, 2019.

GUNDOROVA, P. et al. Molecular-genetic causes for the high frequency of phenylketonuria in the population from the North Caucasus. **PLoS One**, v.13, n.8, p.1-10, 2018.

GÜTTLER, F. Phenylketonuria: 50 years since Følling's discovery and still expanding our clinical and biochemical knowledge. **Acta Paediatrica Scandinavica**, v.73, n.6, p.705-6, 1984.

JOSEPH, B.; DYER, C.A. Relationship between myelin production and dopamine synthesis in the PKU mouse brain. **Journal of Neurochemistry**, v.86, n.3, p.615-26, 2003.

JURECKIA, E.R. et al. Adherence to clinic recommendations among patients with phenylketonuria in the United States Author links open overlay panel. **Molecular Genetics and Metabolism**, v.120, n.3, p.190-97, 2017.

KALKANOĞLU, H.S. et al. Behavioural effects of phenylalanine-free amino acid tablet supplementation in intellectually disabled adults with untreated phenylketonuria. **Acta Paediatrica Scandinavica**, v.94, n.9, p.1218-22, 2005.

KANUFRE, V. et al. Special diet and phenylketonuria: a challenge of body weight maintenance. **Revista Médica de Minas Gerais**, v.20, n.4, p.20-24, 2010.

KANUFRE, V. et al. Metabolic syndrome in children and adolescents with phenylketonuria. **Jornal de Pediatria**, v.91, n.1, p.98-103, 2015.

KOHLI, S. et al. Prenatal diagnoses of phenylketonuria. **The Indian Journal of Medical Research**, v.122, n.5, p.400-3, 2005.

KOSE, E; ARSLAN, N. Vitamin/mineral and micronutrient status in patients with classical phenylketonuria. **Clinical Nutrition**, v.38, n.1, p.197-203, 2019.

KNECHTLE, B. et al. A comparison of fat mass and skeletal muscle mass estimation in male ultra-endurance athletes using bioelectrical impedance analysis and different anthropometric methods. **Nutricion Hospitalaria**, v.26, n.6, p.1420-27, 2011.

KUCHNIA, A.J. et al. Evaluation of Bioelectrical Impedance Analysis in Critically Ill Patients: Results of a Multicenter Prospective Study. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 41, n.7, p. 1131-8, 2017.

LOEBER, J. G. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v.30, n.4, p.430-38, 2007.

LUKASKI, H.C. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.41, n.4, p.810-7, 1985.

MACDONALD, A. et al. Nutrition in phenylketonuria. **Molecular Genetics and Metabolism**, v.104, n.1, p.10-8, 2011.

MADEIRA, F.B. et al. Normal weight obesity is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in young adults from a middle-income country. **PloS One**, v.8, n.3, p.660-73, 2013.

MARQUEZ, U.M.L. Fenilcetonúria: aspectos bioquímicos, nutricionais e importância da alimentação. **Cadernos de Nutrição**, v.11, p.51-68, 1996.

MAZZOLA, P. N. et al. Analysis of Body Composition and Nutritional Status in Brazilian Phenylketonuria Patients. **Molecular Genetics and Metabolism Reports**, v.6, n.1, p.16-20, 2016.

MCBURNIE, M. A. et al. Physical growth of children treated for phenylketonuria. **Annals of Human Biology**, v.18, n.4, p.357-68, 1991.

MCCABE et al., Newborn screening for phenylketonuria: predictive validity as a function of age. **Pediatrics**, v.72, n.3, p.390-8, 1983.

MEDFORD, E. et al. Influências demográficas e psicossociais na adesão ao tratamento de crianças e adolescentes com PKU: uma revisão sistemática. **JIMD Reports**, v.39,p.107-16, 2018.

MENEZES, R.C.E.; OSÓRIO, M.M. Food and nutritional inquiries in Brazil: historic perspective. **Nutrire**, v.34, n.2, p.161-77, 2009.

MIRA, N. V. M.; MARQUEZ, U. M. L. Importance of the diagnoses and treatment of phenylketonuria. **Revista de Saúde Pública**, v.34, n.1, p.86-96, 2000.

MITCHELL, J.J.; TRAKADIS, Y.J.; SCRIVER, C.R. Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. **Genetics in Medicine**, v.13, n.8, p.697-707, 2011.

MLČOCH, T. et al. Dietary patterns, cost and compliance with low-protein diet of phenylketonuria and other inherited metabolic diseases. **European Journal of Clinical Nutrition**, v.72, n.1, p.87-92, 2018.

MONTEIRO, L. T. B.; CÂNDIDO, L. M. B. Phenylketonuria in Brazil: evolution and cases. **Revista de Nutrição**, v.19, n.3, p.381-7, 2006.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL (NIHCDP). National Institute of Health Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: Screening and Management Pediatric. **Pediatric**, v.108, n.4, p.972-82, 2001.

NETO, E. V. et al. Genotype-phenotype correlations and BH4 estimated responsiveness in patients with phenylketonuria from Rio de Janeiro, Southeast Brazil. **Molecular Genetics & Genomic Medicine**, v.7, n.5, p.1-16, 2019.

NETO, E. V. et al. Quality of life and adherence to treatment in early-treated Brazilian phenylketonuria pediatric patients. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.51, n.2, p.1-10, 2018.

NEY, D. M.; BLANK, R. D.; HANSEN, K. E. Advances in the nutritional and pharmacological management of phenylketonuria. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v.17, n.1, p.61-8, 2014.

NORMAN, K. et al. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis – Clinical relevance and applicability of impedance parameters. **Clinical Nutrition**, v.31, n.6, p.854-61, 2012.

NUNES, A. K. et al. Prevalence of disorders detected by newborn screening in Santa Catarina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.57, n.5, p.360-7, 2013.

OKANO, Y.; NAGASAKA, H. Optimal serum phenylalanine for adult patients with phenylketonuria. **Molecular Genetics and Metabolism**, n.110, v.3, p.424-30, 2013.

OKANO, Y. et al. Nutritional status of patients with phenylketonuria in Japan. **Molecular Genetics and Metabolism Reports**, v.8, n.1, p.103–10, 2016.

ONIS, M. et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. **Bulletin of the World Health Organization**, v.85, n.4, p.660-7, 2007.

OPLADEN, T.; HOFFMANN, F.G.; BLAU, N. An international survey of patients with tetrahydrobiopterin deficiencies presenting with hyperphenylalaninaemia. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v.35, n.1, p.963–73, 2012.

PIETZ, J et al. Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. **The Journal of Clinical Investigation**, v.103, n.8, p.1169-78, 1999.

PINTO, A. et al. Programa de triagem neonatal para fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito no Rio Grande do Sul. **Revista Médica de Minas Gerais**, v.15, n.2, p.61, 2005.

RAMALHO, A. R. O. et al. Evaluation of effectiveness and outcome of PKU screening and management in the State of Sergipe, Brazil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.58, n.1, p.62-7, 2014.

ROBERTSON, L.V. et al. Body mass index in adult patients with diet-treated phenylketonuria. **Journal of human nutrition and dietetics**, v.26, n.1, p.1-6, 2013.

ROCHA, J. C.; MACDONALD, A. TREFZ, F. Is overweight an issue in phenylketonuria? **Molecular Genetics and Metabolism**, v.110, n.1, p.18-24, 2013.

ROUBENOFF, R.; DALLAL, G. E.; WILSON, P. W. Predicting body fatness: the body mass index vs estimation by bioelectrical impedance. **American Journal of Public Health**, v.85, n.5, p.726-8, 1995.

SALAS, J.D.Z.; LACLÉ-MURRAY, A. Predictive validity of body fat percentage by bioimpedance compared with deuterium oxide dilution in Costa Rican schoolchildren. **American Journal of Human Biology**, v.29, n.5, p.1-7, 2017.

SCAGLIONI, S. et al. Body mass index rebound and overweight at 8 years of age in hiperphenylalaninaemic children. **Acta Paediatrica**, v.93, n.12, p.1596-600, 2004.

SCHAEFER, F. et al. Usefulness of Bioelectric Impedance and Skinfold Measurements in Predicting Fat-Free Mass Derived from Total Body Potassium in Children. **Pediatric Research**, v.35, n.5, p.617-24, 1994.

SCRIVER, C.R., KAUFMAN, S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In SCRIVER CR, BEAUDET AL, SLY WS, VALLE D, EDS. **The metabolic and molecular bases of inherited disease**. New York: McGraw-Hill. p.1667-724, 2001.

SCRIVER, C. R. The PAH Gene, Phenylketonuria, and a Paradigm Shift. **Human Mutation**, v.28, n.9, p.831-45, 2007.

SIMONI, R.E. et al. Screening for inborn errors of metabolism in high risk children from Rio de Janeiro, Brazil. **Early Human Development**, v.50, n.1, p.305-11, 1998.

SINGH, R.H. et al. Updated, web-based nutrition management guideline for PKU: An evidence and consensus based approach. **Molecular genetics and metabolism**, v.118, n.2, p.72-83, 2016.

SMITH, Q.R. Transport of glutamate and other amino acids in the blood-brain barrier. **The Journal of Nutrition**, v.130, n.4, p.1016-22, 2000.

SMITH, I.; BEASLEY, M.G.; ADES, A.E. Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. **Archives of Disease in Childhood**, v.65, n.5, p.472-8, 1990.

SPRONSEN, F. J. V. et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v.5, n.9, p.743-56, 2017.

SPRONSEN, F.J. V. et al. Large neutral amino acids in the treatment of PKU: From theory to practice. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v.33, n.6, p. 671-76, 2010.

STRANIERI, I.; TAKANO, O.A. Evaluation of the Neonatal Screening Program for congenital hypothyroidism and phenylketonuria in the State of Mato Grosso, Brazil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.53, n.4, p.446-52, 2009.

STROUP, B.M. et al. Amino acid medical foods provide a high dietary acid load and increase urinary excretion of renal net acid, calcium, and magnesium compared with glycomacropeptide medical foods in phenylketonuria. **Journal of Nutrition and Metabolismo**, v.2017, n.1, p.1-12, 2017.

TAM, S.Y.; ROTH, R.H. Mesoprefrontal dopaminergic neurons: Can tyrosine availability influence their functions? **Biochemical Pharmacology**. v.53, n.4, p.441-53, 1997.

TERRES, N. G. et al. Prevalence and factors associated to overweight and obesity in adolescents. **Revista de Saúde Pública**, v.40, n.4, p.627-33, 2006.

THIBAUT, R.; GENTON, L.; PICHARD, C. Body composition: Why, when and for who? **Clinical Nutrition**, v.31, n.4, p.435-47, 2012.

TREFZ, F. K. et al. Differential diagnosis and significance of various hyperphenylalaninemias. In: BICKEL, H.; WATCHTEL, U. **Inherited Diseases of Amino Acid Metabolism**. International Symposium. Heldeiberd. Stuttgart. Georg Thieme Verlag. 1984

VAN WEGBERG, A.M.J. et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v.12, n.1, p.162-164, 2017.

VIEIRA, T. A. et al. Adherence to Treatment of Phenylketonuria: A Study in Southern Brazilian Patients. **Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening**, v.5, n.1, p.1-7, 2015.

VOCKLEY, J. et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. **Genetics in Medicine**, v.16, n.2, p.188-200, 2014.

WALTER, J. H.; BURGARD, P. The hyperphenylalaninemias. In: SAUDUBRAY, J. M.; BAUMGARTNER, M. R.; WALTER, J. H. **Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment**. Springer, p.251-63, 2006.

WANG, K. et al. Reduced bone mineral density in Chinese children with phenylketonuria. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v30, v.6, p.1-6, 2017.

WHO, WHO AnthroPlus for personal computers Manual: software for assessing growth of the world's children and adolescents, **World Health Organization (WHO)**, Geneva, Switzerland, 2009.

WIDAMAN, K.F. Phenylketonuria in children and mothers: genes, environments, behavior. **Current Directions in Psychological Science**, v.18, n.2, p.48-52, 2009.

WIĘCH, P et al. Decreased Bioelectrical Impedance Phase Angle in Hospitalized Children and Adolescents with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes: A Case-Control Study. **Journal of Clinical Medicine**, v.7, n.12, p.516-520, 2018.

WILLIAMS, R. A.; MAMOTTE, C. D.; BURNETT, J. R. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. **The Clinical Biochemist. Reviews**, v.29, n.1, p.31-41, 2008.

WILLIAMS, D.P. et al. Body fatness and risk for elevated blood pressure, total cholesterol, and serum lipoprotein ratios in children and adolescents. **American Journal of Public Health**, n.82, n.3, p.358-63, 1992.

WITALIS, E. et al. Phenylketonuria patients' and their parents' knowledge and attitudes to the daily diet-multi-centre study. **Nutrition & Metabolism**, v.14, n.1, p.57, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. **Acta Paediatrica Supplement**, v.450, n.1, p.76-85, 2006

YU, B. et al. Bioelectrical Impedance Analysis for Prediction of Early Complications after Gastrectomy in Elderly Patients with Gastric Cancer: the Phase Angle Measured Using Bioelectrical Impedance Analysis. **Journal of Gastric Cancer**, v.19, n.3, p.278-89, 2019.

ZSCHOCKE, J. Phenylketonuria mutations in Europe. **Human Mutation**, v.21, n.4, p.345-56, 2003.

ANEXO

A – Aprovação e registro da pesquisa por meio do parecer do Comitê de ética do Instituto Estadual de Diabetes (CEP-IEDE)



**INSTITUTO ESTADUAL DE DIABETES E ENDOCRINOLOGIA LUIZ CAPRIGLIONE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

PARECER CEP-IEDE nº 051/18

Protocolo: “Avaliação do estado nutricional e da composição corporal de crianças com fenilcetonúria atendidas em um Centro de Referência do Rio de Janeiro”

Registro CEP-IEDE: CAAE 94227118.6.0000.5266 (Este nº deve ser citado nas correspondências sobre este protocolo).

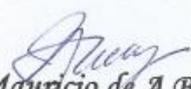
Pesquisadora Principal: Dr.Tiago Silva Cabral Quirino

O CEP-IEDE, em sua reunião ordinária, analisou o protocolo supracitado e emitiu o parecer **APROVADO**.

De acordo com o regulamento do CEP-IEDE, e a Resolução 466/12, ficam estabelecidos à entrega de relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa ao CEP/IEDE, e a conclusão do trabalho.

Lembramos que qualquer alteração feita no Protocolo ou no TCLE deverá ser submetida a aprovação do CEP

Rio de Janeiro, 19 de setembro de 2018


José Maurício de A. Braga
Coordenador do CEP-IEDE

Rua Moncorvo Filho, 90 Centro – Rio de Janeiro – RJ –, Cep. 20.211-340
Tele: (21) 2332.7154 – Ramal 1171
fundarrj@gmail.com

APÊNDICES

A – Formulário de coleta de dados

 UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro Centro de Ciências da Saúde Instituto de Nutrição Josué de Castro Programa de Pós-Graduação em Nutrição Clínica	 INJC	Nº ficha
Protocolo de Coleta de Dados			
Pesquisa: “Avaliação do estado nutricional e da composição corporal de crianças com fenilcetonúria atendidas em um Centro de Referência do Rio de Janeiro”			
Formulário de coleta de dados			
Informações Sociodemográficas			
Nome:		Nº do prontuário:	
Endereço:			
Telefone de contato:			
Data da entrevista:		Data de nascimento:	
Sexo: 1 masculino / 2 feminino			
Escolaridade: 1 Não estuda 2 Pré escolar incompleto 3 Pré escolar completo 4 Fundamental incompleto 5 Fundamental completo			
Renda familiar (1-20 SM):		Composição familiar (nº de moradores):	
Cuidador: 1 Mãe 2 Pai 3 Mãe e Pai 4 Avó 5 Outro			
Escolaridade mãe: 1 Fundamental incompleto 2 Fundamental completo 3 Médio incompleto 4 Médio completo 5 Superior incompleto 6 Superior completo 7 Latu sensu incompleto 8 Latu sensu completo 9 Mestrado strictu sensu completo 10 Mestrado strictu sensu incompleto			
Escolaridade pai: 1 Fundamental incompleto 2 Fundamental completo 3 Médio incompleto 4 Médio completo 5 Superior incompleto 6 Superior completo 7 Latu sensu incompleto 8 Latu sensu completo 9 Mestrado strictu sensu completo 10 Mestrado strictu sensu incompleto			
Escolaridade cuidador: 0 Não se aplica 1 Fundamental incompleto 2 Fundamental completo 3 Médio incompleto 4 Médio completo 5 Superior incompleto 6 Superior completo 7 Latu sensu incompleto 8 Latu sensu completo 9 Mestrado strictu sensu completo			
Diagnóstico Clínico			
Data do diagnóstico:		Classificação da fenilcetonúria (1 Leve 2 Clássica confirmatório):	
Pais consanguíneos: () Sim () Não			
Informações relacionadas ao parto			
Idade gestacional:		Peso ao nascer:	Estatura ao nascer:
1º coleta PKU:		Exame Confirmatório:	
Exames PKU Últimos 12 meses	Exame 1:	Exame 2:	Exame 3:
	Exame 4:	Exame 5:	Exame 6:
	Exame 7:	Exame 8:	Exame 9:
	Exame 10:	Exame 11:	Exame 12:
Avaliação Antropométrica			
Peso atual:		Estatura atual:	
Avaliação da bioimpedância			
Resistência:		Reactância:	
Aceitação da dieta:			
Paciente aceita a fórmula: 1 Sim / 2 Não / 3 Parcialmente			
Nome comercial da fórmula que utiliza: 1 PKU Nutri 1 2 PKU Nutri 2 3 PKU Nutri 3 4 PKU Med A 5 PKU Med B 6 PKU Med C 7 Outros			
Quantidade de fórmula prescrita (gramas):		Quantidade de fórmula consumida (gramas):	

B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Ciências da Saúde
Instituto de Nutrição Josué de Castro
Programa de Pós-Graduação em Nutrição Clínica

Instituto Estadual de Diabetes e
Endocrinologia Luiz Capriglione
Núcleo de Atendimento Neonatal
Serviço de Nutrição



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (TCLE)

“Avaliação do estado nutricional e da composição corporal de crianças com fenilcetonúria atendidas em um Centro de Referência do Rio de Janeiro”

O seu(Sua) filho(a) está sendo convidado(a) a participar da pesquisa “Avaliação do estado nutricional e da composição corporal de crianças com fenilcetonúria atendidas em um Centro de Referência do Rio de Janeiro”. Antes de decidir se seu(sua) filho(a) participará, é importante que você entenda porque o estudo está sendo feito e o que ele envolverá. Reserve um tempo para ler cuidadosamente as informações a seguir e discuta-as com sua família, amigos e seu Médico, se desejar. Faça perguntas se algo não estiver claro ou se quiser mais informações. Não tenha pressa de decidir se deseja ou não que seu(sua) filho(a) participe deste estudo.

Obrigado por ler este material.

Este estudo vai investigar se o seu(sua) filho(a) e outras crianças com fenilcetonúria, estão com o peso e o crescimento adequados para idade. Também iremos investigar se a alimentação que ele(a) faz o(a) ajuda a se desenvolver da forma certa.

O seu(sua) filho(a) foi escolhido pois é acompanhado no ambulatório de fenilcetonúria do IEDE e encontra-se dentro da faixa etária (2 a 12 anos) que estamos investigando.

Você é quem decide se gostaria que seu(sua) filho(a) participasse ou não deste estudo. Se decidir deixar seu(sua) filho(a) participar, você receberá esta folha de informações para guardar e deverá assinar um termo de consentimento. Mesmo se você decidir deixar seu(sua) filho(a) participar, você ainda tem a liberdade para retirá-lo(a) do estudo a qualquer momento e sem dar justificativas. Isso não afetará o padrão de cuidados que seu(sua) filho(a) receberá.

Caso você autorize seu(sua) filho(a) a participar, pegaremos algumas informações do prontuário de seu(sua) filho(a), como: nome e número do prontuário, idade, gênero, local de moradia, escolaridade, renda familiar, composição familiar (número de moradores da sua residência), informações do nascimento dele(a) como: idade gestacional, peso e altura, data do início do tratamento e outra doença que ele(a) tenha. Também será anotada a escolaridade dos pais, o número de telefone e os resultados dos exames de sangue que seu(sua) filho(a) fez nos últimos 12 meses. Caso não esteja escrito no prontuário, os pesquisadores vão perguntar para seu(sua) filho(a) ou para você. Se você ou ele(a) não quiserem responder, não tem problema.

Assim como em todas as consultas, iremos pesar e medir a sua altura do seu(sua)

Rubrica do Pesquisador:

Rubrica do Responsável:



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Ciências da Saúde
Instituto de Nutrição Josué de Castro
Programa de Pós-Graduação em Nutrição Clínica

Instituto Estadual de Diabetes e
Endocrinologia Luiz Capriglione
Núcleo de Atendimento Neonatal
Serviço de Nutrição



filho(a), porém isto será feito duas vezes para evitar enganos. Também vamos perguntar a ele sobre tudo o que ele(a) comeu em três dias diferentes. Contaremos com a sua ajuda para contar tudo que ele(a) comeu da hora em que acordou até a hora em que foi dormir.

Nesta pesquisa esperamos utilizar um equipamento chamado bioimpedância que irá investigar a quantidade de água, gordura e músculos que o corpo do(a) seu(sua) filho(a) tem. Para isso, apenas durante o exame, vamos precisar prender alguns quadradinhos plásticos nas mãos e pés de seu(sua) filho(a). Iniciado o teste, em menos de um minuto, o equipamento emitirá uma corrente elétrica muito fraca, que ele(a) não vai perceber e que não causa nenhuma dor, dando o resultado logo em seguida.

Diferentemente das consultas, precisaremos, como dissemos antes, medi-lo(a) e pesa-lo(a) duas vezes. Ele(a) também terá que nos contar sobre tudo o que ele(a) comeu em três dias diferentes e não apenas em um dia como acontece nas consultas.

Além disso, no dia em que formos utilizar o equipamento de bioimpedância pediremos que seu(sua) filho(a) não coma nenhum alimento e também não faça nenhuma atividade física por 1 hora antes desse exame. Pediremos, também, que ele(a) esvazie a bexiga antes de iniciarmos o exame. Ele(a) precisará retirar qualquer objeto de metal que esteja usando, como cordões, brincos e relógios, porque estes objetos influenciam no resultado do exame.

É possível que ao participar da pesquisa, o tempo de permanência no consultório seja maior que o habitual, porém acreditamos que não demore mais do que 30 minutos para terminar a sua avaliação e para isso vamos monitorar o tempo de realização do exame e da entrevista. Para que nenhuma pessoa que não participe da pesquisa fique sabendo de alguma informação sobre seu(sua) filho(a), vamos tomar o cuidado de permitir que somente os pesquisadores tenham acesso aos dados dele(a). Todas as informações da pesquisa ficarão em segredo.

Este estudo oferece risco mínimo à sua saúde, como um possível “mal estar” inerente a realização da entrevista, avaliação de peso e altura ou realização da bioimpedância. Você ou seu(sua) filho(a) poderão em qualquer etapa da pesquisa, interromper ou não participar mais, sem qualquer prejuízo.

As informações obtidas com este estudo poderão contribuir cientificamente, visando um melhor tratamento para a população de fenilcetonúricos do Brasil e do Mundo.

Quando terminarmos o estudo, os resultados que encontrarmos poderão ser divulgados em revistas científicas para ajudar no tratamento da doença e os resultados encontrados com

Rubrica do Pesquisador:

Rubrica do Responsável:



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Ciências da Saúde
Instituto de Nutrição Josué de Castro
Programa de Pós-Graduação em Nutrição Clínica

Instituto Estadual de Diabetes e
Endocrinologia Luiz Capriglione
Núcleo de Atendimento Neonatal
Serviço de Nutrição



relação a(o) seu(sua) filho(a) poderão ser disponibilizados para vocês.

Toda e qualquer informação, bem como os dados obtidos neste estudo serão mantidos em sigilo. Os resultados poderão ser apresentados em congressos e publicados em periódicos científicos, estando garantido o anonimato dos participantes.

Em qualquer fase da pesquisa ou mesmo posteriormente e sem nenhuma justificativa, o senhor ou senhora poderão desistir de participar do estudo sem penalidades ou constrangimentos e sem perdas dos benefícios aos quais seu(sua) filho(a) tenha direito. Caso isto ocorra, o pesquisador responsável compromete-se a inutilizar este Termo

A participação no presente estudo é inteiramente voluntária. Não será oferecido em qualquer hipótese, nenhum tipo de compensação financeira relacionada à participação de seu(sua) filho(a) no estudo.

Você receberá uma via assinada deste termo e outra cópia será arquivada com a equipe de pesquisa. Esta pesquisa foi elaborada de acordo com os aspectos éticos previstos na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, sendo previamente aprovado pelo Comitê de Ética institucional, com parecer de número 94227118.6.0000.5266.

Os pesquisadores responsáveis pelo estudo, Tiago Silva Cabral Quirino e Patrícia de Carvalho Padilha, se responsabilizam por garantir o cumprimento dos termos acima descritos e caso haja qualquer dúvida, você poderá entrar em contato conosco para maiores informações e esclarecimentos pelos telefones: 2332-7153 / ramal: 1210/ 1212 ou 1187 ou (21) 96755-0918 (Tiago) ou (21) 99996-4771 (Patrícia) ou através do e-mail: nutricaootiago@gmail.com.

Declaro que li e fui informado de todos os procedimentos do presente estudo, estando de acordo em participar por livre e espontânea vontade.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de 20__.

Nome do participante: _____

Nome do responsável: _____

Assinatura do responsável: _____

Nome do pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Rubrica do Pesquisador:

Rubrica do Responsável:

C – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE)



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Ciências da Saúde
Instituto de Nutrição Josué de Castro
Programa de Pós-Graduação em Nutrição Clínica

Instituto Estadual de Diabetes e
Endocrinologia Luiz Capriglione
Núcleo de Atendimento Neonatal
Serviço de Nutrição



TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“Avaliação do estado nutricional e da composição corporal de crianças com fenilcetonúria atendidas em um Centro de Referência do Rio de Janeiro”

Olá, você está sendo convidado a participar da pesquisa que tem o objetivo de avaliar o estado nutricional e a composição corporal de crianças com fenilcetonúria atendidas no Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia do Rio de Janeiro.

Antes de aceitar participar, você precisa entender porque o estudo será feito e saber tudo que irá acontecer. Leia com atenção as informações da pesquisa e peça ajuda a sua família, caso precise. Você também pode fazer perguntas se não entender alguma coisa ou se quiser saber de mais detalhes. Não tenha pressa para decidir se quer participar ou não dessa pesquisa.

Esta pesquisa quer avaliar se você e outras crianças com fenilcetonúria, estão com o peso e o crescimento adequados para idade. Também quer investigar se a alimentação que você faz a ajuda a se desenvolver da forma certa.

Se você quiser participar desta pesquisa, os pesquisadores irão anotar as seguintes informações do seu prontuário: nome e número do prontuário, idade, gênero, local de moradia, escolaridade, renda familiar, composição familiar (número de moradores da sua residência), informações do seu nascimento como: idade gestacional, peso e altura, data do início do tratamento e outra doença que você tenha. Também será anotada a escolaridade dos seus responsáveis, número de telefone e os resultados dos exames de sangue que você fez nos últimos 12 meses. Caso não esteja escrito no prontuário, os pesquisadores vão perguntar para você ou para seus pais. Se você não quiser responder, não tem problema.

Os pesquisadores vão pesar e medir a sua altura duas vezes para evitar enganos. Também vamos te perguntar sobre o que você comeu em três dias diferentes. Você, com ajuda dos seu pais, nos contará tudo que comeu da hora em que você acordou até a hora em que foi dormir.

Nesta pesquisa esperamos utilizar um equipamento chamado bioimpedância que irá investigar a quantidade de água, gordura e músculos que o seu corpo tem. Para isso, apenas durante o exame, vamos precisar prender alguns quadradinhos plásticos nas suas mãos e pés. Iniciado o teste, em menos de um minuto, o equipamento emite uma corrente elétrica muito

Rubrica do Pesquisador:

Rubrica do Responsável:



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Ciências da Saúde
Instituto de Nutrição Josué de Castro
Programa de Pós-Graduação em Nutrição Clínica

Instituto Estadual de Diabetes e
Endocrinologia Luiz Capriglione
Núcleo de Atendimento Neonatal
Serviço de Nutrição



fraca, que você não vai perceber e que não causa nenhuma dor, dando o resultado logo em seguida.

A sua participação será importante, pois poderá ajudar a entender como o que você come, influencia no seu crescimento e desenvolvimento e poderá ajudar outras crianças no futuro.

Essa pesquisa oferece riscos mínimos, pois apenas vamos fazer perguntas para você e para seus pais, além de pesar e medir sua altura como é feito todas as vezes que você vai à consulta. O equipamento “bioimpedância” não causa nenhum tipo de dor e oferece risco mínimo a você.

É possível que ao participar da pesquisa, o tempo de permanência no consultório seja maior que o habitual, porém acreditamos que não demore mais do que 30 minutos para terminar a sua avaliação e para isso vamos monitorar o tempo de realização do exame e da entrevista. Para que nenhuma pessoa que não participe da pesquisa fique sabendo alguma informação sobre você, vamos tomar o cuidado de permitir que somente os pesquisadores tenham acesso aos seus dados. Todas as informações sobre você na pesquisa ficarão em segredo.

Você só precisa participar se quiser e se você não quiser participar não tem problema, ninguém vai brigar com você por causa disso.

Em qualquer momento, se você ou sua família não quiserem mais participar, não tem problema. Caso isso aconteça, não vamos usar mais as suas informações ou qualquer avaliação que você participou. Se você desistir de participar fale com seus pais, peça para eles nos avisarem e vocês serão retirados da pesquisa na mesma hora.

Esta pesquisa foi elaborada de acordo com os aspectos éticos previstos na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, sendo previamente aprovado pelo Comitê de Ética institucional, com parecer de número 94227118.6.0000.5266.

Se ainda ficar alguma dúvida ou se quiser fazer qualquer pergunta sobre a pesquisa, por favor, ligue para os contatos a seguir: Tiago Silva Cabral Quirino (pesquisador), telefones: 2332-7153 / ramal: 1210/ 1212 ou 1187 ou (21) 96755-0918 ou Patrícia de Carvalho Padilha (pesquisadora), telefones (21) 3938-6432 / (21) 99996-4771. Também há a possibilidade de entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do IEDE: Rua Moncorvo Filho, 90 – Centro, Rio de Janeiro-RJ, telefone: 2332-7153.

Rubrica do Pesquisador:

Rubrica do Responsável:



Universidade Federal do Rio de Janeiro
 Centro de Ciências da Saúde
 Instituto de Nutrição Josué de Castro
 Programa de Pós-Graduação em Nutrição Clínica

Instituto Estadual de Diabetes e
 Endocrinologia Luiz Capriglione
 Núcleo de Atendimento Neonatal
 Serviço de Nutrição



O documento que você acabou de ler tem duas vias exatamente iguais, uma via dele ficará com seu responsável e a outra ficará com o pesquisador, depois que forem assinadas.

Eu, por intermédio deste, concordo em participar da pesquisa.

Nome do Participante: _____

Assinatura do Participante

Nome do Responsável: _____

Assinatura do Responsável

Data: ___/___/___

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes deste projeto ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo mesmo. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Assentimento Livre e Esclarecido deste participante da pesquisa.

Responsável pela obtenção do Termo: _____

Assinatura do Responsável pela obtenção do Termo

Data: ___/___/___

Rubrica do Pesquisador:

Rubrica do Responsável: