

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Tatiéle Nalin

**AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES COM
FENILCETONÚRIA POR DEFICIÊNCIA DE FENILALANINA
HIDROXILASE DO SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL
DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE – HCPA**

Porto Alegre, 2008

Tatiéle Nalin

**AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES COM
FENILCETONÚRIA POR DEFICIÊNCIA DE FENILALANINA
HIDROXILASE DO SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL
DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE – HCPA**

**Trabalho de conclusão de curso
de graduação apresentado como
requisito parcial para a obtenção
do grau de Bacharel em Nutrição,
à Universidade Federal do Rio
Grande do Sul.**

**Orientadora: Ida Vanessa
Doederlein Schwartz
Co-orientadora: Ingrid Dalira
Schweigert**

Porto Alegre, 2008

AGRADECIMENTOS

As minhas orientadoras Profa. Ida Vanessa Doerdelein Schwartz e Profa. Ingrid Dalira Schweigert, pela confiança, compreensão, oportunidades proporcionadas, dedicação, amizade, e por todos os ensinamentos que proporcionaram meu crescimento pessoal e profissional.

A equipe do ambulatório de distúrbios metabólicos do Serviço de Genética Médica do HCPA, Carolina Fischinger Moura de Souza, Cristina Brinckmann Netto, Maria Mercedes Villanueva, Lilia Farret Refosco, Luciana Giugliani e Tatiane Alves Vieira, pela amizade, ajuda e disponibilidade em todos os momentos.

A meus pais e minha irmã, pela compreensão, carinho, incentivo e por sempre terem acreditado nos meus sonhos e em mim.

A minha família, pela torcida e incentivo.

A minha amiga, Soraia Poloni, pela amizade e companheirismo.

Aos meus amigos pela compreensão, ajuda e incentivo.

Ao Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela oportunidade e a todos que contribuíram para a realização desse estudo.

A todos os pacientes e familiares entrevistados, meus sinceros agradecimentos.

A fonte financiadora de pesquisa FIPE- HCPA.

A UFRGS, pelo conhecimento proporcionado.

A Deus, pela proteção.

RESUMO

Introdução: A Fenilcetonúria (PKU) por deficiência da enzima Fenilalanina Hidroxilase é um erro inato do metabolismo no qual ocorre aumento dos níveis séricos do aminoácido fenilalanina (Phe). **Objetivo:** Avaliar o estado nutricional de pacientes com PKU por deficiência de Fenilalanina Hidroxilase (formas Clássica e Atípica) acompanhados no ambulatório de distúrbios metabólicos do SGM/HCPA. **Métodos:** A avaliação antropométrica dos pacientes foi realizada através do índice de massa corporal (IMC), estatura/idade (E/I) e perimetria. Dados bioquímicos que refletem estado nutricional também foram avaliados. Para verificar o consumo de Phe, proteína e fórmula metabólica, os pacientes/familiares responderam a um inquérito alimentar (recordatório de 24h). A adesão ao tratamento dietético foi verificada através do inquérito alimentar, pela mediana de Phe plasmática no último ano e pelo questionamento direto ao paciente/familiar. **Resultados:** Quarenta e cinco pacientes foram incluídos no estudo, oriundos de 39 famílias não relacionadas, sendo 51% do sexo masculino, e apresentando mediana de idade de 11 anos (8–18). Vinte e quatro pacientes foram classificados como possuindo PKU Clássica, treze como PKU Atípica e os demais não tiveram a sua forma de PKU definida. Trinta e três pacientes apresentaram eutrofia, dez excesso de peso e dois desnutrição, segundo o IMC. Em relação à E/I, trinta e três pacientes ficaram abaixo do P50, sendo que 4/33 apresentaram E/I inferior ao P<3; os dados de perimetria mostraram média de adequação em relação ao P50 mais próxima do 100% em pacientes com IMC de eutrofia, e valores acima desses em pacientes com excesso de peso. Deficiência de vitamina B12 foi encontrada em um paciente, sendo que dois outros já haviam realizado suplementação dessa vitamina no último ano. Seis pacientes apresentavam anemia. A média de consumo protéico foi de 1,34g/kg/dia ($\pm 0,76$), sendo que 17 pacientes consumiram menor quantidade do requerimento protéico diário. Vinte e sete pacientes consumiram quantidade correta de fórmula metabólica prescrita, e três não a consumiram no dia do inquérito alimentar. Encontrou-se diferença entre a média de Phe prescrita ($401,14 \pm 102,58$) e consumida de acordo com o inquérito alimentar ($578,4 \pm 307,91$), $p < 0,001$. Considerando a mediana de Phe plasmática no último ano, vinte pacientes apresentaram valores abaixo dos níveis alvo em tratamento, sendo que pacientes com mais de 13 anos apresentaram melhor adesão ao tratamento de acordo com esse critério ($p < 0,001$). Pacientes com excesso de peso parecem consumir maior quantidade de Phe do que aquela que foi prescrita ($p = 0,05$). Aproximadamente 75% dos pacientes/familiares relataram aderir “sempre”

ou “na maioria das vezes” às prescrições alimentares. A média das medianas de Phe plasmática mostrou-se menor em pacientes com PKU Atípica ($p=0,01$), o que não ocorreu em relação ao consumo de Phe no inquérito alimentar ($p=0,18$). **Discussão/Conclusões.** A maioria dos pacientes é eutrófico, segundo o IMC e apresenta E/I abaixo do P50. Embora não se possa afirmar que o consumo de Phe influencie o estado nutricional dos pacientes pela limitação do inquérito alimentar utilizado, é possível inferir que há consumo excessivo de Phe. A baixa prevalência de deficiências nutricionais sugere a eficácia da suplementação alimentar nesses pacientes. Estas questões e a pertinência de prescrições diferenciadas de Phe de acordo com o tipo de PKU pela aparente maior tolerância de pacientes com PKU Atípica, poderão ser avaliadas por pesquisas futuras. A distinta percepção de adesão ao tratamento por parte dos pacientes dá suporte à necessidade de busca de novas estratégias que promovam adesão.

Palavras-chave: Estado Nutricional, Erros Inatos do Metabolismo, Fenilcetonúria.

LISTA DE TABELAS, QUADROS E FIGURAS

TABELAS

Tabela 1 - Níveis alvo de Phe ao tratamento.....	18
Tabela 2 - Pontos de corte de E/I para crianças menores de 10 anos.....	32
Tabela 3 - Pontos de corte de IMC por idade para crianças menores de 10 anos.....	32
Tabela 4 - Pontos de corte de IMC por idade estabelecidos para adolescentes de 10 a 19 anos.....	32
Tabela 5 - Pontos de corte de E/I estabelecidos para adolescentes de 10 a 19 anos.....	32
Tabela 6 - Pontos de corte para IMC em Adultos (maiores de 19 anos).....	33
Tabela 7 - Valores de referência albumina.....	35
Tabela 8 - Valores de referência hemograma.....	35
Tabela 9 - Necessidades protéicas diárias em PKU.....	37
Tabela 10 - Caracterização da amostra segundo idade.....	39
Tabela 11 - Caracterização dos pacientes conforme tipo de PKU (n= 37/45).....	42
Tabela 12 - Percentual de adequação de DCT, CB e AMB segundo IMC.....	44
Tabela 13 - Consumo protéico de pacientes com PKU conforme idade.....	47
Tabela 14 - Prescrição e Consumo de Fenilalanina(Phe) e Fórmula Metabólica(FM).....	48
Tabela 15 - Adequação do consumo de fenilalanina, segundo o IMC e adesão ao tratamento.....	49
Tabela 16 - Idade atual, idade de diagnóstico e idade de início de tratamento de acordo com adesão ao tratamento.....	49
Tabela 17 – Comparação entre os diferentes critérios de adesão ao tratamento da Fenilcetonúria utilizados no presente estudo (n = 45).....	50

QUADROS

Quadro 1 - Classificação HPAs.....	11
Quadro 2 - Classificação deficiência de PAH.....	12
Quadro 3 - Classificação da deficiência de PAH.....	26

FIGURAS

Figura 1 - Classificação de HPA por deficiência de PAH em três países europeus.....	12
Figura 2 - Representação da herança autossômica recessiva.....	13
Figura 3 - Sistema de Hidroxilação da Fenilalanina.....	15
Figura 4 - Classificação do tipo de Fenilcetonúria dos pacientes incluídos no presente estudo – passo 1: critérios utilizados.....	28
Figura 5 - Classificação do tipo de Fenilcetonúria dos pacientes incluídos no presente estudo – passo 2: critérios utilizados.....	29
Figura 6 - Classificação do tipo de Fenilcetonúria dos pacientes incluídos no presente estudo – passo 1: critérios utilizados e número de pacientes classificados (n= 45) classificação PKU.....	40
Figura 7 - Classificação do tipo de Fenilcetonúria dos pacientes incluídos no presente estudo – passo 2: critérios utilizados e número de pacientes classificados (n= 45).....	41
Figura 8 - Classificação do IMC da amostra total incluída no presente estudo (n= 45).....	43
Figura 9 - Distribuição dos percentis de E/I dos pacientes incluídos no presente estudo (n=45).....	44

LISTA DE ABREVIATURAS

AMB: Área Muscular do Braço

BH4: Tetrahidrobiopterina

CB: Circunferência do Braço

E/I: Estatura para Idade

EIM: Erros Inatos do Metabolismo

FM: Fórmula Metabólica

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HPA: Hiperfenilalaninemia

IMC: Índice de Massa Corporal

PAH: Fenilalanina Hidroxilase

DCT: Dobra Cutânea Tricipital

Phe: Fenilalanina

Phe/Tyr: Fenilalanina/Tirosina

PKU: Fenilcetonúria

RDA: *Recommended Dietary Allowance*

RN: Recém-nascido

SGM/HCPA: Serviço de Genética Médica/Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Tyr: Tirosina

TS: Teste de Sobrecarga

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
1.1 ERROS INATOS DO METABOLISM.....	9
1.1.1 Classificação dos EIM	10
1.2 HIPERFENILALANINEMIA.....	10
1.2.1 Causas	11
1.2.2 Classificação das deficiências de PAH.....	11
1.3 PKU POR DEFICIÊNCIA DE PAH	13
1.3.1 Aspectos genéticos e epidemiologia	13
1.3.2 Aspectos Bioquímicos	14
1.3.3 Diagnóstico.....	15
1.3.4 Aspectos Clínicos.....	16
1.3.5 Tratamento	17
2. JUSTIFICATIVA	22
3. OBJETIVOS	23
3.1 OBJETIVO GERAL	23
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
4. MÉTODOS	24
4.1 DELINEAMENTO	24
4.2 POPULAÇÃO	24
4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	24
4.4 TAMANHO DA AMOSTRA.....	24
4.5 VARIÁVEIS	25
4.5.1 Sócio-demográficas.....	25
4.5.2 Clínicas.....	25
4.5.2.1 Idade e valor de Phe ao diagnóstico e idade de início do tratamento	25
4.5.2.2 Classificação	25
4.5.2.3 Níveis de Phe	29
4.5.3 Estado Nutricional	30
4.5.3.1 Avaliação antropométrica	30
4.5.3.3 Avaliação Bioquímica	34
4.5.4 Dietéticas.....	36
4.5.4.1 Fornecimento da FM	36
4.5.4.2 Consumo de Phe e proteína.....	36
4.6 ANÁLISE DOS DADOS.....	38
4.7 ASPECTOS ÉTICOS.....	38
5. RESULTADOS	39
5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	39
5.2 ESTADO NUTRICIONAL	43
5.2.1 Avaliação antropométrica	43
5.2.2 Avaliação Bioquímica	45
5.3 DADOS DIETÉTICOS	46
5.3.1 Fornecimento da FM	46
5.3.2 Consumo alimentar e adesão ao tratamento.....	46
6. DISCUSSÃO	51
7. CONCLUSÕES	62
REFERÊNCIAS	65
ANEXO I – Ficha de dados do paciente	75

ANEXO II - Questionário	76
ANEXO III – Inquérito alimentar (recordatório de 24h)	77
ANEXO IV – Parecer da comissão científica e comissão de pesquisa e ética em saúde do HCPA	78
ANEXO V – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	79

1. INTRODUÇÃO

1.1 ERROS INATOS DO METABOLISMO

Archibald Garrod, em 1908, constatou que irmãos, filhos de pais normais e consangüíneos, excretavam altas quantidades de ácido homogentísico e que, com frequência uma ou mais pessoas da mesma irmandade eram afetadas, mesmo sem seus pais ou parentes apresentarem a doença. Através de suas observações, o conceito de que algumas doenças ocorrem pela deficiência de uma enzima responsável por uma rota metabólica foi desenvolvido. Várias descobertas seguiram-se a essa e através delas foi possível estabelecer o conceito de Erro Inato do Metabolismo (EIM) (SCRIVER et al., 2001).

Os EIM têm como característica a síntese alterada de uma proteína, geralmente uma enzima, que tem sua atividade reduzida total ou parcialmente. A deficiência ou ausência da atividade dessa enzima pode resultar no bloqueio de uma via metabólica, tendo com conseqüência o acúmulo de seus substratos e derivados e/ou falta de seu produto, gerando muitas vezes prejuízo no desenvolvimento mental e físico dos indivíduos que são afetados (SCRIVER et al., 2001).

Quando os EIM são mencionados, o que pensamos é que são extremamente raros e que ocorrem em pequenos segmentos da população. Contudo, segundo Martins et al. (2006), são descritas mais de 500 doenças classificadas como EIM, sendo essas raras isoladamente, mas com frequência global de 1: 2.500 nascidos vivos. Soliz, Chandler e Vasconcelos (2007) ainda relatam que os mesmos ocorrem em todos os grupos étnicos e existem em todos os continentes.

Já foram descritos EIM em todas as áreas do metabolismo humano (SCRIVER et al., 2001).

1.1.1 Classificação dos EIM

Várias são as maneiras pelas quais os EIM podem ser classificados. Eles foram divididos por Sinclair (1982) citado por Karam, Schwartz e Giugliani (2001), segundo a repercussão celular e metabólica do defeito associado em:

a) EIM que envolvem distúrbios de transporte: afetam o transporte renal e/ou intestinal de moléculas orgânicas ou inorgânicas. São geralmente desencadeadas pela dieta e conduzem a depleção tecidual e desnutrição. Alguns exemplos desse grupo são as deficiências de dissacaridasas e defeitos no transporte de magnésio;

b) EIM que envolvem distúrbios de armazenamento, degradação e secreção: ocorre acúmulo de substratos que são depositados nas células em quantidades anormais, geralmente alterando sua forma e funcionamento. Os metabólitos que são acumulados não estão biologicamente disponíveis. São exemplos desse grupo as doenças lisossômicas;

c) EIM que envolvem distúrbios de síntese: ocorrem quando a síntese de moléculas como hormônios, proteínas plasmáticas e enzimas é incompleta ou anormal. Pode-se citar como exemplo a hiperplasia adrenal congênita com defeito na síntese do cortisol por deficiência de 21 – hidroxilase;

d) EIM que envolvem distúrbios do metabolismo intermediário: geram comprometimento das vias de metabolização de pequenas moléculas. Alguns exemplos desse grupo são a tirosinemia, homocistinúria, porfirias, distúrbios do metabolismo das glicinas e das purinas e as hiperfenilalaninemias. Esses distúrbios na maioria das vezes respondem de forma benéfica à restrição dietética.

1.2 HIPERFENILALANINEMIA

A hiperfenilalaninemia (HPA) é o termo que engloba o fenótipo bioquímico caracterizado pelo aumento persistente dos níveis séricos do aminoácido fenilalanina (Phe). A HPA é definida como o valor de fenilalanina plasmática maior que 120 $\mu\text{mol/L}$ (2mg/dL) (PLANA et al., 2006; SCRIVER, KAUFMAN, 2001).

1.2.1 Causas

Segundo Smith e Lee (2000) podem ser descritas as seguintes causas para a hiperfenilalaninemia:

- Deficiência de Fenilalanina Hidroxilase (PAH);
- Defeitos no metabolismo de biopterina (BH4);
- Transitória, muitas vezes com prematuridade;
- Alto consumo de proteína;
- Doença hepática incluindo galactosemia e tirosinemia;
- Relacionada a drogas: trimetoprim, metotrexato;
- Resposta inflamatória grave;
- Doença renal.

1.2.2 Classificação das deficiências de PAH

Segundo Marsden e Levy (2006) a HPA por deficiência de PAH pode ser dividida em Fenilcetonúria (PKU) Clássica, PKU Atípica e HPA Não – PKU, ainda pode ser acrescentada a HPA transitória (Quadro 1).

1) PKU Clássica: nível de fenilalanina sanguínea > 1200 $\mu\text{mol/L}$ (> 20mg/dL) em dieta normal.
2) PKU Atípica: nível de fenilalanina sanguínea entre 360 – 1200 $\mu\text{mol/L}$ (6 – 20mg/dL) em dieta normal.
3) Hiperfenilalaninemia Não – PKU: nível de fenilalanina sanguínea entre 120 – 360 $\mu\text{mol/L}$ (2 – 6mg/dL) em dieta normal.
4) Hiperfenilalaninemia transitória: devido a prematuridade, iatrogenia, doença neonatal do fígado ou hiperfenilalaninemia materna.

Quadro 1 - Classificação HPAs

Fonte: adaptado de Marsden e Levy (2006)

Medidas de atividade da enzima PAH através de biópsia do fígado de pacientes com PKU apresentaram variações da atividade enzimática residual, variando de aproximadamente

1% da atividade enzimática normal na PKU Clássica até 35% da atividade enzimática normal na Hiperfenilalaninemia Não – PKU (BLAU; BONAFÉ; BLASKOVIKS, 2003).

A classificação da HPA por deficiência de PAH ainda pode variar entre os países como mostra a figura 1.

Além disso, segundo Mitchell e Scriver (2007), Guldberg (1998) subdividiu a deficiência de PAH em quatro categorias que se baseiam principalmente na tolerância do paciente à Phe (quadro 2).

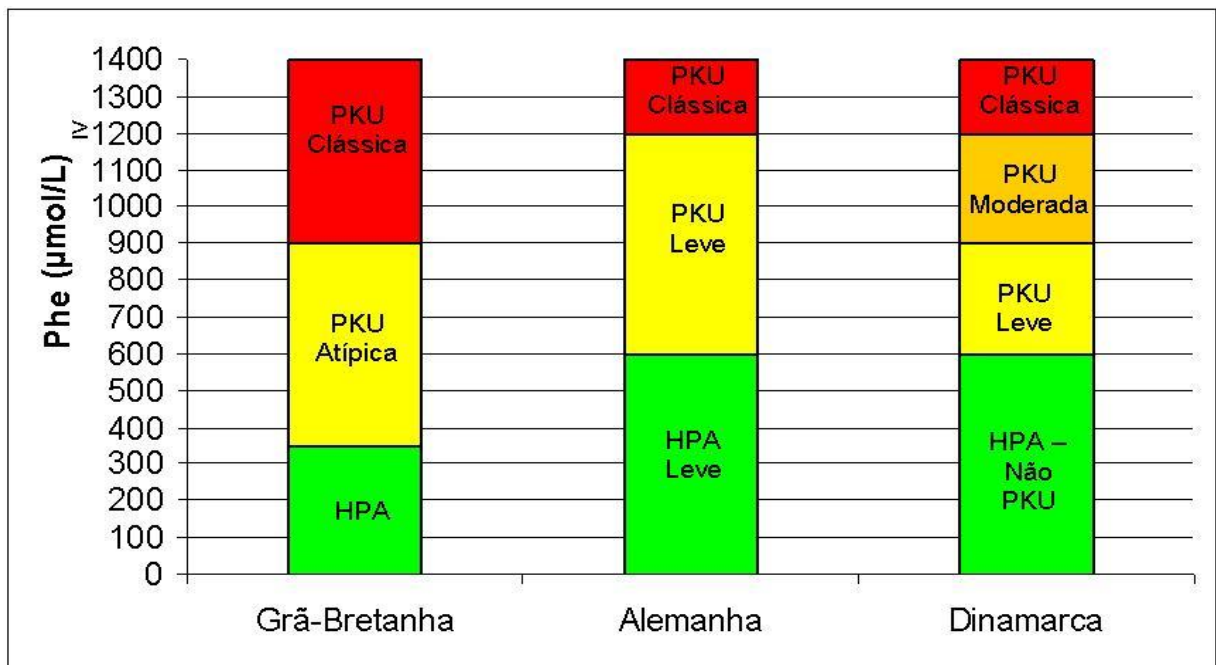


Figura 1 - Classificação de HPA por deficiência de PAH em três países europeus
Fonte: adaptado de Lindner (2006)

- | |
|--|
| 1) PKU Clássica: caracterizada pela deficiência completa ou quase completa da atividade da PAH, os indivíduos afetados toleram menos que 250 – 350mg de Phe dietética ao dia, para manter um nível sanguíneo de Phe seguro de não mais de 300 μmol/L (5mg/dL). |
| 2) PKU Moderada: os indivíduos afetados toleram 350 – 400mg de Phe dietética ao dia, para manter um nível sanguíneo de Phe seguro de não mais de 300 μmol/L (5mg/dL). |
| 3) PKU Leve: os indivíduos afetados toleram 400 – 600mg de Phe dietética ao dia, para manter um nível sanguíneo de Phe seguro de não mais de 300 μmol/L (5mg/dL). |
| 4) Hiperfenilalaninemia Leve: as crianças afetadas tem concentração plasmática de Phe menor que 600 μmol/L(10mg/dL) em dieta normal. |

Quadro 2 - Classificação deficiência de PAH
Fonte: adaptado de Mitchell e Scriver (2007)

Na Inglaterra o programa de triagem neonatal utiliza a razão Felinalanina/Tirosina (Phe/Tyr) como um marcador secundário de interpretação da classificação da PKU. Um nível

de Phe de $420\mu\text{mol/L}$ ou maior e uma razão Phe/Tyr maior que 5, são considerados com PKU Clássica. Desde 1999, 27 crianças haviam sido detectadas com PKU Clássica entre o primeiro e quinto dia de vida, a média do nível de Phe nesses foi de $530\mu\text{mol/L}$ ($343 - 1030$) e a média da razão Phe/Tyr foi 10,6 ($3,4 - 28,1$). A razão Phe/Tyr aumenta a sensibilidade para a classificação da PKU (MARSDEN, LEVY, 2006).

1.3 PKU POR DEFICIÊNCIA DE PAH

1.3.1 Aspectos genéticos e epidemiologia

Foi descrita pela primeira vez por Asbjörn Fölling em 1934 ao observar dois irmãos com retardo mental. Em 1937, Penrose e Quastel denominaram essa enfermidade de PKU (PLANA et al., 2006). Além de ser uma das primeiras doenças neurogenéticas identificadas, foi o primeiro EIM tratado com sucesso (ZSCHOCKE, HOFFMANN, 2004).

A deficiência de PAH é uma doença transmitida com padrão autossômico recessivo (figura 2), o gene da PAH está localizado no braço longo do cromossomo 12 e são descritas aproximadamente 500 mutações diferentes (WALTER; LEE; BURGARD, 2006).

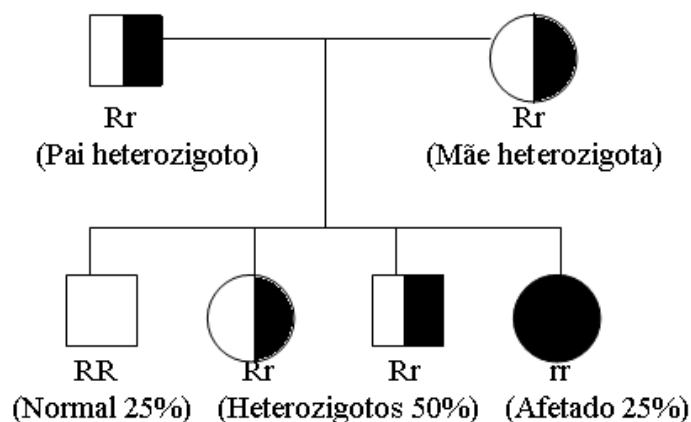


Figura 2 - Representação da herança autossômica recessiva

Fonte: adaptado de Nussbaum et al. (2002)

Güttler e Guldberg (2006) citam que a mutação da PAH não é forte preditor do desenvolvimento cognitivo. Contudo, um grande número de estudos tem demonstrado

correlação entre o genótipo e a tolerância a Phe (fenótipo bioquímico). Em estudo de Ponzzone et al. (2008) com 21 pacientes com resultado positivo na triagem neonatal para PKU, os pacientes que tiveram duas mutações graves apresentaram fenótipos mais graves, os que tiveram duas mutações leves mostraram fenótipo leve, os que tiveram uma mutação grave e uma leve apresentaram fenótipo moderado ou leve.

Segundo Walter, Lee e Burgard (2006) a prevalência da deficiência de PAH é de aproximadamente 1:12.000, mas é possível ver números de 1: 1.000.000 na Finlândia e 1: 4.200 na Turquia, mostrando assim a variação da prevalência entre diferentes populações. A doença tem como incidência média na Europa Ocidental 1:8.000, contudo há grandes diferenças entre os países. Nos Países Baixos, a mesma foi calculada em 1:18.000 recém-nascidos (RN) vivos entre os anos de 1974 e 1989 (VERKERK et al., 1994a). Em africanos 1:132.000 RN são afetados (ELSAS, ACOSTA, 2003).

No Brasil, através de levantamento realizado em postos de saúde e berçários, estima-se que na cidade de São Paulo são portadores de PKU 1:12.000 a 1:15.000 RN (SCHMIDT et al., 1987). Na região sul do Brasil, segundo Jardim et al. (1996) a razão é de 1:12.500 RN vivos.

1.3.2 Aspectos Bioquímicos

A Phe é um aminoácido essencial e é utilizada principalmente para a síntese de proteína tecidual e hidroxilação para formar tirosina (Tyr). Apenas 10% da *Recommended Dietary Allowance* (RDA) de Phe é utilizada em adultos normais para síntese de proteínas e um valor próximo de 90% é hidroxilada a Tyr. Nas crianças em crescimento, esses valores correspondem a 60% e 40% respectivamente (ELSAS, ACOSTA, 2003).

A Phe sofre sua metabolização principalmente no fígado, através do sistema da PAH. Para que ocorra a hidroxilação de Phe para Tyr é necessário a atividade da enzima PAH e de seu cofator tetrahidrobiopterina (BH₄), que é formado em três etapas a partir de guanosina trifosfato (GTP). Durante a reação de hidroxilação o BH₄ é convertido a Pterina-4a-carbinolamina que é regenerado através de duas enzimas, umas dessas a diidropteridina redutase (DHPR), via q-dihidrobiopterina (qBH₂) (Figura 3).

Dessa maneira, qualquer defeito na PAH ou na produção ou reciclagem de BH₄, acarretará na HPA (WALTER ; LEE; BURGARD, 2006).

Quando a hidroxilação para Tyr é impedida a Phe acumula e pode ser transaminada com o piruvato produzindo o metabólito fenilpiruvato, que é uma fenilcetona. Além disso, ocorre a diminuição da concentração de Tyr, que é responsável pela biossíntese de neurotransmissores como a dopamina e a norepinefrina (LEHNINGER, 2004).

A Phe, o fenilpiruvato e outros metabólitos se acumulam no sangue e tecidos dos pacientes com PKU e são excretados na urina dos mesmos em níveis elevados (CAMPBELL, 2000).

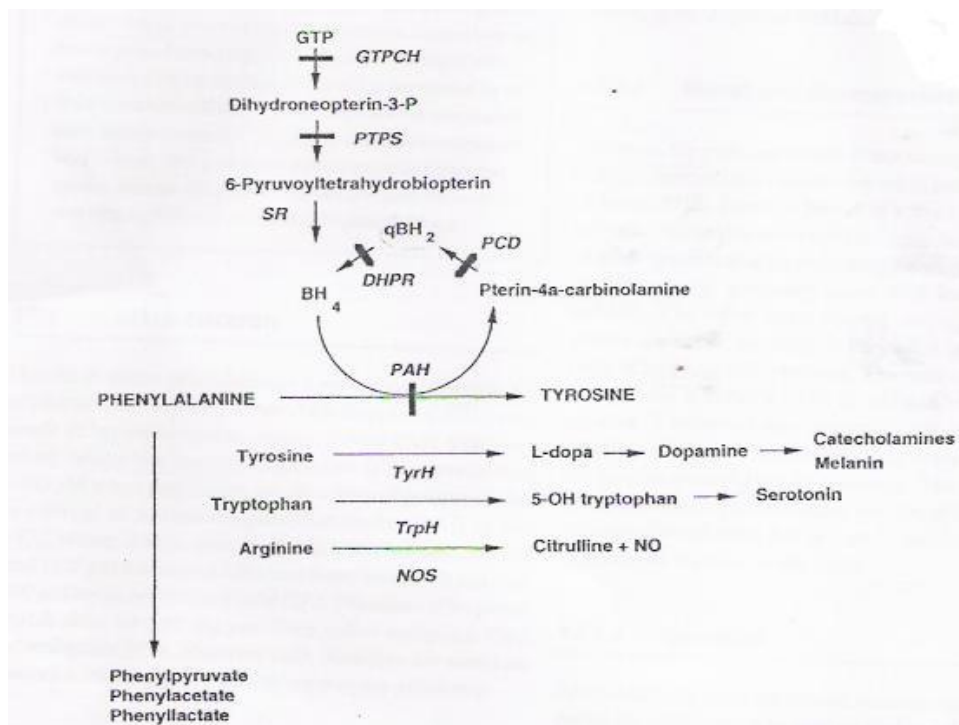


Figura 3 - Sistema de Hidroxilação da Fenilalanina . BH₂, dihidrobiopterina (quinona); BH₄, tetrahydrobiopterina; DHPR, dihidropteridina redutase; GTP, guanosina trifosfato; GTPCH, guanosina trifosfato ciclohidrolase; NO, óxido nítrico; NOS, óxido nítrico sintase; P, fosfato; PHA, fenilalanina Hidroxilase; PCD, pterina – 4a - carbinolamina desidratase; PTPS, piruvil – tetrahydrobiopterina sintase; SR, sepiapterina redutase; TrpH, triptofano hidroxilase; TyrH, tirosina hidroxilase. Fonte: Walter, Lee e Burgard (2006).

1.3.3 Diagnóstico

Em 1963, Guthrie e Susi publicaram a descrição de um método simples para detectar a PKU em recém nascidos, o mesmo foi baseado na concentração de fenilalanina no sangue. Mesmo com o passar dos anos esse método e seus derivados são aplicados em todo mundo e modificaram a história natural da doença (SCRIVER, KAUFMAN, 2001).

O diagnóstico de PKU deve ser feito no período neonatal. Uma gota de sangue é coletada do calcanhar do recém-nascido em papel filtro e é analisado através do método de inibição bacteriana da Phe desenvolvido por Guthrie ou pela determinação da concentração de Phe. A amostra para a triagem neonatal deve ser coletada após a alimentação com alimentos fontes de proteína. Se o resultado for alterado ele deverá ser repetido. Um segundo teste positivo é acompanhado da análise quantitativa da concentração de Phe e de Tyr no sangue, confirmando a HPA. Aumento transitório de Phe pode representar um atraso da maturação de enzimas que metabolizam a mesma. Por esse motivo, alguns autores sugerem que seja realizado o teste de tolerância de Phe da dieta com os pacientes com HPA (NYHAN, OZAND, 1998).

Se ocorrer a confirmação da HPA, o caso deve ser encaminhado para tratamento e investigações adicionais em serviços de referência (MARTINS et al., 2006). Após comprovação do diagnóstico precoce é feito o diagnóstico diferencial onde pode ser visto a etiologia da HPA. Análises poderão diagnosticar, por exemplo, deficiência de PAH e os defeitos do metabolismo de BH4 (PLANA et al., 2006).

Em 1976, o médico Benjamin Schmit iniciou no Brasil, especificamente em São Paulo, o primeiro programa de triagem, que posteriormente tornou-se prática em outros estados (MARTINS et al., 2006). Após isso o Estatuto da Criança e do Adolescente, de 1990, determina que hospitais e outros estabelecimentos de atenção à saúde façam exames que visem o diagnóstico e terapia de anormalidades no metabolismo do RN, como também a orientação dos pais (BRASIL, 2008a). Em 2001, foi criado e implantado o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) (BRASIL, 2008b).

1.3.4 Aspectos Clínicos

Ao nascimento, o paciente com PKU parece normal. Alguns sintomas podem ser vistos no início da vida dos pacientes como, irritabilidade, eczema e odor incomum. A manifestação mais importante nesses pacientes é o retardo mental. Na ausência de tratamento o paciente pode perder 50 pontos de QI no primeiro ano de vida. O desenvolvimento somático tende a ser normal, contudo a estatura pode ser menor (NYHAN, OZAND, 1998).

Ainda podem ser descritos diminuição da pigmentação de cabelos, pele e íris, devido à reduzida síntese de melanina, crescimento reduzido, microcefalia e comprometimento neurológico. Também podem ser vistos problemas comportamentais que incluem hiperatividade, agressividade e ansiedade (WALTER; LEE; BURGARD, 2006). Estudos neuropatológicos feitos com crianças mais velhas com PKU que morreram, mostraram redução do volume do cérebro, perda de fibras de mielina e gliose na substância branca (LYON et al., 2006).

O nível de Phe sanguínea está diretamente relacionado ao grau de retardo mental e lesão neurológica, que também se correlacionam com a idade que o tratamento foi iniciado. Contudo, pacientes que iniciam o tratamento precoce e adequadamente podem sofrer algum déficit, especialmente relacionado à atenção e percepção. Através disso percebe-se a necessidade da continuidade do tratamento, durante a vida inteira, de maneira rigorosa (MARTINS et al., 2006).

Mesmo pacientes adultos que não seguem a dieta restrita em Phe podem apresentar sintomas como, depressão, sintomas de ansiedade, agorafobia e dificuldades psicossociais. Até mesmo aumentos transitórios dos níveis de Phe sanguínea podem provocar déficit cognitivo transitório (MARTINS et al., 2006).

1.3.5 Tratamento

Em 1953, Bickel foi o primeiro a divulgar para o mundo que através de uma dieta restrita em Phe, os níveis sanguíneos desse aminoácido diminuem e evita-se o dano neurológico naqueles que tem diagnóstico precoce (PLASENCIA; TORRES; TAMAYO, 2008). Desde então, as possibilidades de terapia da PKU vêm crescendo e ainda hoje os trabalhos pioneiros de Bickel continuam sendo a base do tratamento da mesma (PLANA et al., 2006).

O tratamento da PKU é preconizado em uma dieta de baixa concentração de Phe, capaz de manter baixa concentração plasmática desse aminoácido. Como a Phe é um aminoácido essencial, é necessário consumo suficiente da mesma para satisfazer as necessidades para o crescimento. Por isso é necessária a freqüente avaliação quantitativa da concentração da Phe no sangue (NYHAN, OZAND, 1998).

A dieta restrita em Phe deve ser iniciada precocemente, idealmente no primeiro mês de vida. Assim os aspectos clínicos indesejáveis da HPA persistente serão evitados. Os resultados são bem menos favoráveis quando o tratamento é iniciado tardiamente (LYON et al., 2006).

A dieta baseia-se em alimentos com baixo teor de Phe, como as frutas e vegetais. Retiram-se da dieta todos os alimentos ricos em proteínas tanto de origem animal como vegetal (MARTINS et al., 2006). Alguns alimentos que possuem teor médio de Phe podem ser oferecidos na dieta conforme prescrição desse aminoácido. Entre eles estão a batata-doce, batata-inglesa, arroz e massas sem ovos e com farinha de trigo de baixo teor de proteína (MONTEIRO, CÂNDIDO, 2006). Aspartame e edulcorantes alimentares não devem ser consumidos, pois contém 50% de Phe (WALTER; LEE; BURGARD, 2006).

Como a alimentação dos pacientes com PKU acaba resultando na baixa ingestão de proteínas de alto valor biológico, ela é geralmente complementada com a utilização de uma forma metabólica (FM) que contém uma mistura de aminoácidos livres e isenta de Phe. Essa fórmula fornece a eles 50 – 90% de equivalentes de proteínas, 90 – 100% de vitaminas e de elementos traços e 50- 70% de energia. Por meio dessa FM 75 – 95% das necessidades protéicas são supridas (BUIST et al., 1994 apud MIRA, MARQUEZ, 2000).

Segundo FAO - WHO (1991) o requerimento protéico da dieta de pacientes com PKU é mais elevado ao de pessoas saudáveis, porque a biodisponibilidade das misturas de aminoácidos não é equivalente à proteína natural.

A intervenção nutricional tem entre seus objetivos, o de manutenção das concentrações de Phe plasmática nos valores descritos na tabela 1.

Tabela 1 - Níveis alvo de Phe ao tratamento.

Idade	Phe alvo (µmol/L)	Phe alvo (mg/dL)
0 – 12 meses	120 – 360	2 – 6
1- 13 anos	120 – 360	2 – 6
> 13 anos		
- permitido	120 – 900	2 – 15
- desejável	120 – 600	2 – 10
- gestação	120 – 360	2 – 6

Fonte: Blau e Blaskovics (1996)

Mesmo sendo restrito o cardápio da criança com PKU, o controle da dieta é relativamente fácil no início da vida, contudo torna-se mais difícil a partir da idade escolar. O abandono ou relaxamento da dieta ocorre na adolescência, juntamente com as crises de

desenvolvimento (MIRA, MARQUEZ, 2000). Algumas razões colaboram para que ocorra essa descontinuidade, entre elas: a) pressões sociais que dificultam a integração do indivíduo com PKU na sociedade, b) disponibilidade de tempo para adequar-se à dietoterapia, c) dificuldade financeira devido ao elevado custo dos alimentos especiais, d) independência familiar, e) desconhecimento da quantidade de Phe nos alimentos, f) escassez de produtos com baixos teores de Phe que possam suprir necessidades nutricionais, g) falta de conhecimento sobre as implicações da dieta-doença. O seguimento do tratamento da PKU é difícil, pois é para a vida inteira e necessita de mudança nas ações tanto do paciente como de sua família (MARQUEZ, 1996 apud MIRA, MARQUEZ, 2000).

Mesmo sendo o tratamento com dietas restritas em Phe bem sucedido, a pobre palatabilidade da mesma gera falta de cumprimento da dieta, principalmente por adolescentes e adultos. Por isso algumas terapias estão sendo investigadas, como suplementação de *Large Neutral Amino Acids* (LNAA) que reduz a concentração de Phe no cérebro, mesmo com níveis plasmáticos elevados da mesma, através de competição por esse transportador. Também se pode citar a suplementação com BH₄, sendo que a maioria dos pacientes que tiverem formas mais amenas de PKU podem ser sensíveis a BH₄, o mesmo melhora a tolerância a Phe da dieta. Ainda estão sob investigação a administração da enzima fenilalanina amônia liase (PAL) e a terapia gênica, que pode ser um dos tratamentos do futuro (MITCHELL, SCRIVER, 2007).

A monitoração do tratamento restrito em Phe deve ser constante, por meio do controle do consumo dietético, desenvolvimento neurológico, físico, intelectual e comportamental. Entre os dados utilizados para monitoramento clínico estão: peso, estatura, perímetro cefálico, estado geral de saúde, desenvolvimento neurológico e psicológico, assim como o nível sanguíneo de Phe, que deve ser monitorado semanalmente nos primeiros anos de vida e conforme o paciente envelhece esse intervalo aumenta, chegando a ser de 2 – 3 meses em adolescentes e adultos (WALTER; LEE; BURGARD, 2006).

É de extrema importância que as famílias dos pacientes com PKU compreendam perfeitamente as exigências nutricionais, a composição dos produtos que são utilizados, as limitações de certos produtos pelo teor de nutrientes e as consequências de não se utilizar as quantidades adequadas (SMITH, LEE, 2000). Os registros alimentares, além de serem utilizados para calcular a ingestão e juntamente com o nível de Phe sanguíneo determinar a prescrição dietética da mesma, podem ser eficazes para verificar a compreensão dos pais sobre a dieta. Se a compreensão estiver errada, será necessária uma educação adicional aos pais. Um

dos erros de compreensão mais presentes entre as crianças mais velhas são o número e tamanho das porções permitidas (ELSAS, ACOSTA, 2003).

As FM são suplementadas em vitaminas e minerais, para suprir necessidades dos mesmos, normalmente encontrados nos alimentos ricos em proteínas. Contudo, mesmo com essa suplementação, alguns pacientes podem apresentar deficiências como: depleção de ferro, concentrações baixas de zinco e retinol (MARTINS et al., 2006).

Algumas deficiências dietéticas podem ocorrer nos pacientes com PKU, pela restrição dietética necessária no tratamento. São descritos baixa concentração de cálcio, osteopenia e aumento do risco de fraturas (WALTER; LEE; BURGARD, 2006), assim como deficiência de vitamina B₁₂ em adolescentes e adultos com PKU (HANLEY et al., 1996). Pelas características da dieta desses pacientes, os mesmo têm propensão aumentada a desenvolver essa deficiência (MIRA, MARQUEZ, 2000).

Quando ocorre a ingestão insuficiente de proteínas o suprimento de aminoácidos essenciais e/ou nitrogênio torna-se inadequado para o crescimento. Se a síntese de proteína diminuir, a Phe acumula no sangue, pois não é mais usada para o crescimento e se ocorrer o catabolismo por falta de consumo de aminoácido e/ou nitrogênio a concentração sanguínea de Phe aumenta, pois essa é componente da proteína tecidual. Se a ingestão de energia for insuficiente, acontece o catabolismo tecidual como forma de satisfazer as necessidades energéticas. Nesse caso também ocorre elevação da concentração sanguínea de Phe, pelo mesmo motivo descrito anteriormente. Por isso, para que se garanta uma taxa de crescimento normal, energia suficiente deve ser fornecida através do consumo de alimentos isentos de proteína e com baixo teor da mesma, como também devem ser atingidos valores recomendados de proteína através da utilização da FM (ELSAS, ACOSTA, 2003).

O objetivo nutricional com pacientes fenilcetonúricos é o mesmo da população que não tem PKU, que é o crescimento normal e a prevenção de deficiências (BARNESS, CURRAN, 1996 apud PRZYREMBEL, BREMER, 2000). Contudo, a dieta restrita em Phe mostrou ter efeito positivo para o desenvolvimento mental, mas um efeito negativo no crescimento físico (DOBBELAERE et al., 2003). É especialmente nos primeiros anos de vida que restrição do crescimento é mais evidente (VERKERK et al., 1994b). Giovannini et al. (2007) relata também a presença de sobrepeso em crianças com PKU, até mesmo nas que tem sua ingestão dietética monitorada rotineiramente.

Por esse motivo, alguns estudos vêm sendo feitos avaliando o estado nutricional de pacientes com PKU. No estudo de Dobbelaere et al. (2003) em que participaram 20 pacientes

franceses com PKU e idade média de $4,5 \pm 1,6$ anos e consumo protéico variando entre 109 – 191% da RDA, observou-se diminuição moderada de crescimento em relação ao escore – z de Estatura/Idade (E/I) comparando-se com a referência da população francesa, o mesmo pode ser visto em relação ao escore – z. de Peso/Idade (P/I).

Huemer et al. (2007) em estudo com 34 pacientes austríacos com PKU Clássica, onde o regime dietético foi baseado no consumo de proteína entre 120 – 140% da recomendação da RDA. Nesse estudo peso, estatura, Índice de Quelelet ou Índice de Massa Corporal (IMC) e massa livre de gordura não tiveram diferença significativa em relação a população normal.

No Brasil, Fisberg et al. (1999) avaliaram 42 crianças com PKU, encontrando diferença estatisticamente significativa em relação ao escore – z de E/I entre crianças com PKU menores de 7 anos e seus controles. Os mesmos ainda concluem relatando sobre a importância da vigilância nutricional das crianças com PKU para manutenção dos padrões de crescimento das mesmas.

O acompanhamento de pacientes baseia-se em uma equipe multidisciplinar composta de médico, nutricionista, psicólogo e assistente social, onde ao nutricionista cabe realizar as orientações dietéticas, além do acompanhamento e avaliação de um adequado desenvolvimento antropométrico dos pacientes (BRASIL, 2002).

2. JUSTIFICATIVA

A PKU é uma doença genética, na qual o organismo não consegue metabolizar a Phe (NYHAN, OZAND, 1998) e que tem prevalência na região sul do Brasil estimada em 1:12.500 RN vivos (JARDIM et al., 1996).

O início precoce, bem como o seguimento do tratamento dietético com baixo teor de Phe e, quando necessário, o uso da FM, normalizam os níveis plasmáticos de Phe e dessa forma previnem as manifestações clínicas (MARTINS et al., 2006).

Entre os controles do tratamento estão variáveis como peso, estatura, consumo alimentar e dosagem de Phe, sendo que sua monitorização deve ser constante. Pela restrição dietética necessária no seu tratamento, algumas deficiências dietéticas podem ocorrer em pacientes com PKU (WALTER; LEE; BURGARD, 2006).

O sucesso do tratamento por longo tempo, como de outras doenças crônicas, depende do paciente em seguir as recomendações prescritas (PRINCE; MSMURRY; BUIST, 1997).

Como descrito anteriormente, vários estudos, inclusive com pacientes brasileiros, têm mostrado alterações do estado nutricional nos pacientes com PKU. Por isso, acredita-se ser de grande relevância verificar o estado nutricional dos pacientes com PKU que são acompanhados no ambulatório de distúrbios metabólicos do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esse ambulatório iniciou suas atividades em 1991 e, desde essa data, presta assistência médica e nutricional de pacientes com EIM, sendo um dos centros de referência para tratamento de PKU do estado do Rio Grande do Sul.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o estado nutricional de pacientes com Fenilcetonúria por deficiência de Fenilalanina Hidroxilase (formas Clássica e Atípica) acompanhados no ambulatório de distúrbios metabólicos do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar o estado nutricional dos pacientes por meio da avaliação de parâmetros antropométricos (E/I, IMC, Dobra Cutânea Tricipital (DCT), Circunferência do Braço (CB), e Área Muscular do Braço (AMB)) e de parâmetros bioquímicos séricos (albumina, hemograma e vitamina B12);
2. Determinar a qualidade da adesão à dieta prescrita por meio da realização de inquérito alimentar, questionamento direto, e análise da mediana dos níveis séricos de Phe apresentados pelos pacientes no último ano;
3. Verificar a influência das seguintes variáveis no estado nutricional dos pacientes: qualidade da adesão ao tratamento, forma de Fenilcetonúria, e consumo protéico atual;
4. Correlacionar consumo atual de Phe e mediana dos níveis séricos de Phe apresentados pelos pacientes no último ano.

4. MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO

Estudo transversal observacional de base ambulatorial.

4.2 POPULAÇÃO

A população estudada foram os pacientes com diagnóstico de PKU por deficiência de PAH que estão sendo acompanhados no Ambulatório de Distúrbios Metabólicos do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (ATDM – SGM/HCPA), que concordaram em participar do estudo mediante assinatura de termo de consentimento e que não se enquadraram nos critérios de exclusão.

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Dos 65 pacientes com HPA acompanhados no Ambulatório de Distúrbios Metabólicos do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (ATDM – SGM/HCPA), quatro apresentavam Hiperfenilalaninemia Não – PKU e dois apresentavam outra doença associada à PKU e que também provoca retardo mental (síndrome de West idiopática e síndrome de Down). Esses seis pacientes, portanto, não foram incluídos no estudo.

4.4 TAMANHO DA AMOSTRA

Sendo a PKU por deficiência de PAH uma doença rara, a amostra do presente estudo é de conveniência, não foi assim calculado o tamanho amostral.

4.5 VARIÁVEIS

4.5.1 Sócio-demográficas

Dados de data de nascimento, idade e sexo foram obtidos a partir do prontuário e registradas em formulário específico (ANEXO I).

4.5.2 Clínicas

4.5.2.1 Idade e valor de Phe ao diagnóstico e idade de início do tratamento

A idade do diagnóstico foi proveniente de dados colhidos no prontuário de cada paciente. Foi considerada como idade de diagnóstico aquela correspondente à coleta da primeira medida de Phe plasmática realizada no SGM/HCPA, sendo o valor dessa medida utilizado para classificação do tipo de PKU. A idade de início do tratamento também foi verificada no prontuário. Foi considerada como tal a idade correspondente à primeira medida de Phe plasmática, após início do tratamento dietético, cujo valor foi inferior a 10 mg/dL. Esses dados foram registrados em formulário específico (ANEXO I).

4.5.2.2 Classificação

A primeira etapa da classificação do tipo de PKU foi realizada de acordo com figura 4. Essa classificação baseou-se no valor da Phe na primeira dosagem realizada no SGM/HCPA (sem tratamento), na presença ou não de algum valor de Phe em tratamento acima de 20mg/dL, no teste de sobrecarga de Phe e na razão fenilalanina/tirosina (Razão Phe/Tyr) da primeira medida realizada no SGM/HCPA (sem tratamento).

A classificação dos valores da primeira dosagem de Phe realizada no SGM/HCPA baseou-se em Marsden e Levy (2006) (Quadro 3). Os pacientes com níveis de Phe <6mg/dL foram automaticamente considerados como possuindo Hiperfenilalaninemia Não-PKU, sendo excluídos da amostra.

1) PKU Clássica: nível de fenilalanina sanguínea > 1200 $\mu\text{mol/L}$ (> 20 mg/dL) ao diagnóstico.
2) PKU Atípica: nível de fenilalanina sanguínea entre 360 – 1200 $\mu\text{mol/L}$ (6 – 20 mg/dL) ao diagnóstico.
3) Hiperfenilalaninemia Não – PKU: nível de fenilalanina sanguínea entre 120 – 360 $\mu\text{mol/L}$ (2 – 6 mg/dL) ao diagnóstico.

Quadro 3 - Classificação da deficiência de PAH

Fonte: Marsden e Levy (2006)

Além disso, foi verificado em prontuário se o paciente havia realizado teste de sobrecarga e os valores do mesmo. O teste foi realizado da seguinte maneira: os pacientes consumiram três vezes a quantidade de Phe prescrita por um período de três dias; nesses dias, os pacientes/familiares preencheram um inquérito alimentar, com o intuito de verificar se o consumo de Phe foi correto. Após os três dias desse consumo aumentado de Phe, os pacientes coletaram amostra de sangue em jejum, da qual foi realizada medida de Phe plasmática e esse foi considerado o valor de Phe da sobrecarga (REFOSCO, 1998).

Para a definição do ponto de corte a ser utilizado tomando como base a razão Phe/Tyr, foi realizada revisão de prontuário de 59 pacientes com PKU acompanhados no ambulatório. Desses, foram analisados os valores da primeira dosagem de Phe e Tyr realizada no SGM/HCPA (sem tratamento) e a presença ou não de alguma Phe maior de 20mg/dL em tratamento. Foram considerados como possuindo PKU clássica os pacientes com primeira dosagem de Phe realizada no SGM/HCPA maior de 20mg/dL (sem tratamento) e que tiveram alguma Phe maior de 20mg/dL em tratamento, e como possuindo PKU atípica os pacientes com primeira dosagem de Phe realizada no SGM/HCPA entre 20mg/dL e 6 mg/dL (sem tratamento) e que não tiveram Phe maior de 20mg/dL em tratamento. Dos pacientes que tiveram a classificação do tipo de PKU em Clássica (n= 25) e Atípica (n= 14), foi calculada a razão Phe/Tyr para aqueles que tinham dados disponíveis de Phe e Tyr na primeira dosagem (23 e 11 pacientes, respectivamente), assim como as médias e desvio padrão dos valores da razão Phe/Tyr dos dois grupos (sendo o valor mínimo do desvio padrão de 10,47 para os Clássicos e o valor máximo do desvio padrão de 9,14 para os atípicos). Definiu-se, então, o

valor de 10 como ponto de corte da razão Phe/Tyr para diagnóstico de PKU Clássica (≥ 10) e Atípica (< 10).

Os pacientes que permaneceram com diagnóstico não definido após a primeira etapa, passaram para a segunda etapa da classificação (Figura 5), na qual foi verificado o genótipo do paciente. Se o genótipo encontrado já possuía relação com fenótipo descrita na literatura (Güttler, Guldborg, 2006), foi classificado o tipo de PKU; se a associação ainda não havia sido descrita na literatura ou se as mutações ainda não haviam sido determinadas, o paciente permanecia com diagnóstico não definido.

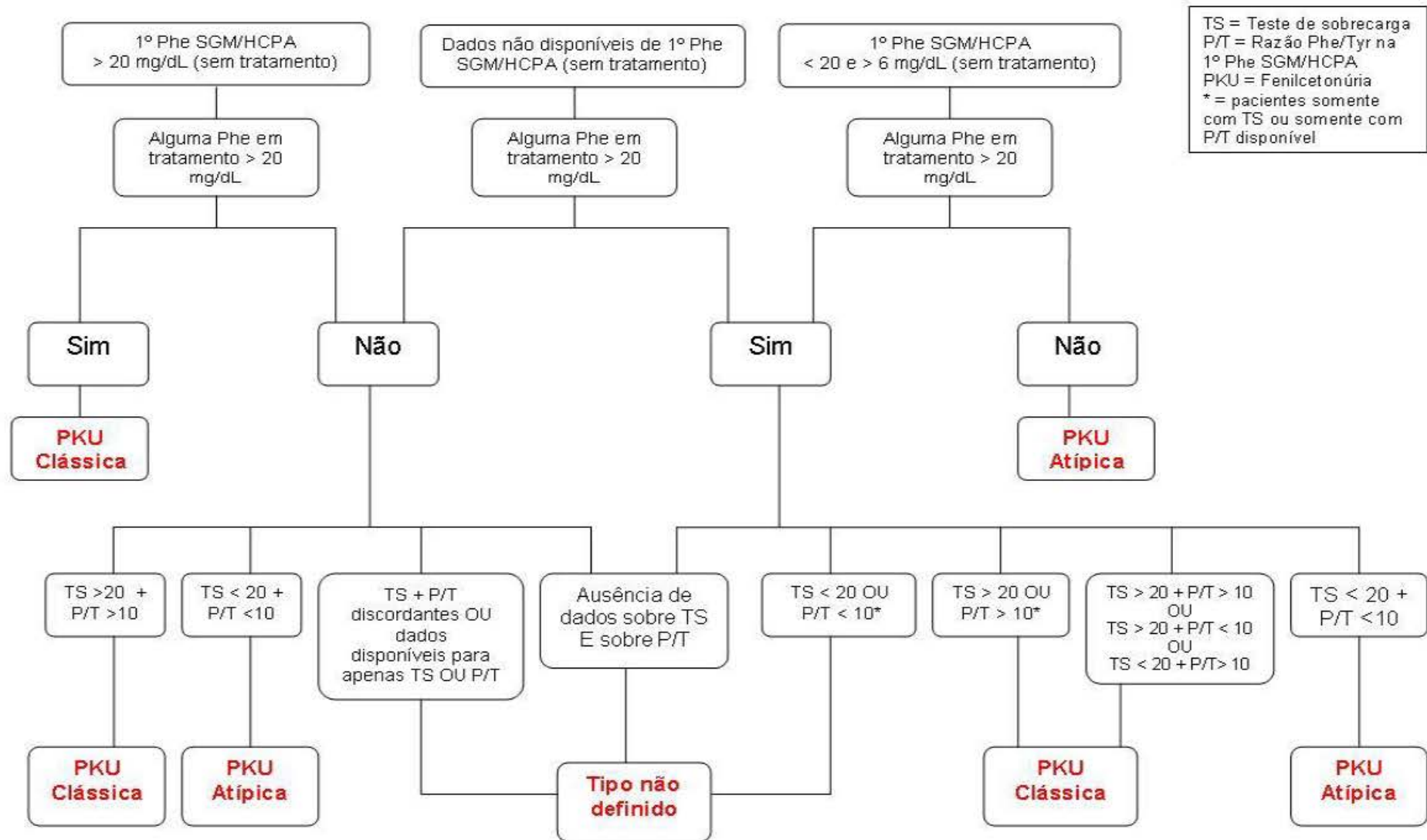


Figura 4 - Classificação do tipo de Fenilcetonúria dos pacientes incluídos no presente estudo – passo 1: critérios utilizados

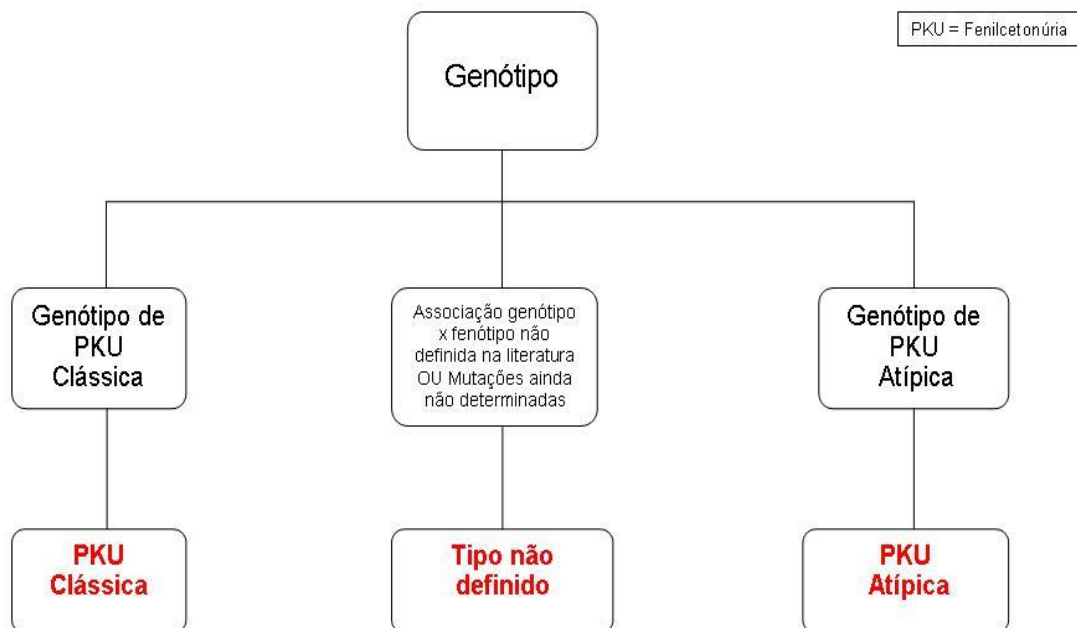


Figura 5 - Classificação do tipo de Fenilcetonúria dos pacientes incluídos no presente estudo – passo 2: critérios utilizados. A classificação do genótipo foi baseada em Güttler e Guldberg (2006).

Dados registrados em anexo específico (ANEXO I).

4.5.2.3 Níveis de Phe

Foram analisados os níveis de Phe a partir de dados colhidos no prontuário de cada paciente. Foi utilizada a mediana de Phe sérica das medidas realizadas durante o ano anterior à aplicação do recordatório com a finalidade de verificar a adesão ao tratamento através dos níveis plasmáticos de Phe, dados registrados em formulário específico (ANEXO I). Foram considerados para classificação dessa variável os valores descritos na tabela 1, sendo que, entre pacientes com até 13 anos, foram considerados como aderentes ao tratamento aqueles que tiveram mediana de Phe plasmática no último ano menor ou igual a 6mg/dL, e, entre os maiores de 13 anos, aqueles que tiveram mediana de Phe plasmática menor ou igual a 15mg/dL. Além disso, os pacientes com até 13 anos deveriam ter pelo menos três medidas de Phe no último ano para serem considerado aderentes; os maiores de 13 anos deveriam ter pelo menos duas medidas de Phe neste período. Os pacientes que não tiveram o número de dosagens de Phe necessárias foram classificados automaticamente como não aderentes ao

tratamento. Os níveis de Phe foram determinados através de fluorimetria (MCCAMAN, ROBINS, 1962).

A adesão ao tratamento também foi avaliada por meio de outros três critérios:

- 1) questionamento direto ao paciente ou familiar. Foram considerados como aderentes pacientes que responderam “sempre” e “na maioria das vezes” aos questionamentos e como não aderentes os pacientes que escolheram a opção “às vezes” e “nunca” (ANEXO II).
- 2) avaliação da adequação do consumo de Phe. Foram considerados aderentes os pacientes que consumiram quantidade entre 80 e 120% da Phe prescrita.
- 3) consumo da FM. Foram considerados aderentes os pacientes que consumiram 100% da FM prescrita.

4.5.3 Estado Nutricional

Foi avaliado apenas uma vez durante o estudo.

4.5.3.1 Avaliação antropométrica

O uso das medidas antropométricas com finalidade de avaliação do estado nutricional é um dos métodos mais práticos e de menor custo, tanto para análise individual como também populacional (CONDE, MONTEIRO, 2006).

As medidas necessárias para avaliação antropométrica foram coletadas no mesmo dia que foi aplicado o inquérito alimentar (recordatório de 24 horas).

O peso das crianças menores que dois anos ou com até 15kg foi medido através da utilização de balança pediátrica digital da marca Filizola com carga máxima de 15kg. Nestas crianças o peso foi aferido sem roupas, procurando-se obter o dado com a criança mantida parada o máximo possível. Para obtenção do peso de crianças maiores de dois anos, adolescentes e adultos foi utilizada balança tipo plataforma digital da marca Filizola, com carga máxima de 180kg. Os pacientes foram pesados com o mínimo de roupa possível, com os

pés descalços e unidos no centro da balança, eretos e com os braços estendidos ao longo do corpo.

O comprimento de crianças menores de dois anos foi obtido através de um antropômetro. A medida foi realizada do topo da cabeça ao calcanhar, com a criança deitada, com os joelhos estendidos, sem roupas e adornos na cabeça. A parte fixa do antropômetro permaneceu na cabeça e a parte móvel foi colocada de maneira que ficasse paralela aos pés da criança. O comprimento de crianças maiores de dois anos, adolescentes e adultos foi obtido através de estadiômetro fixado na parede, para aferir a estatura os pacientes foram posicionados de costas para o estadiômetro, descalços, sem adereços na cabeça, com os pés unidos e braços estendidos ao longo do corpo, eretos e com olhar para o horizonte. As técnicas para aferição de estatura e peso são descritas em Brasil (2004).

Para avaliação antropométrica de crianças e de adolescentes de 0 a 19 anos foram utilizados, E/I e IMC com a massa corporal expressa em quilogramas e a estatura em metros quadrados e calculado conforme fórmula abaixo, os valores encontrados de tais dados foram transformados em percentil e classificados de acordo com referência da World Health Organization (2006) e De Onis et al. (2007). Para adultos também foram calculados os valores de IMC e classificados de acordo com referência da World Health Organization (1995).

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Altura}^2 \text{ (m)}}$$

Esse índice é um método de avaliação nutricional que tem um baixo custo, é fácil de ser realizado e permite a comparação entre vários estudos (GAMBA; BARROS JÚNIOR, 1999).

Além disso, foi verificada a E/I de todos os pacientes e classificada de acordo com referência De Onis et al. (2007). Os pacientes com mais de 19 anos, para os quais não havia referência para classificação da E/I, foram classificados no último ponto da curva de E/I e classificados de acordo com o mesmo.

Todos os índices encontrados foram classificados segundo as tabelas 2, 3, 4, 5 e 6.

Tabela 2 - Pontos de corte de E/I para crianças menores de 10 anos

Valores críticos	Diagnóstico Nutricional
< Percentil 3	Baixa Estatura para a idade
≥ Percentil 3	Estatura Adequada para idade

Fonte: World Health Organization (2006) e De Onis et al. (2007)

Tabela 3 - Pontos de corte de IMC por idade para crianças menores de 10 anos

Valores críticos	Diagnóstico Nutricional
< Percentil 3	Baixo IMC para idade
≥ Percentil 3 e < Percentil 85	IMC Adequado ou Eutrófico
≥ Percentil 85 e < Percentil 97	Sobrepeso
≥ Percentil 97	Obesidade

Fonte: World Health Organization (2006) e De Onis et al. (2007)

Tabela 4 - Pontos de corte de IMC por idade estabelecidos para adolescentes de 10 a 19 anos.

Valores críticos	Diagnóstico Nutricional
< Percentil 3	Baixo IMC para idade
≥ Percentil 3 e < Percentil 85	IMC Adequado ou Eutrófico
≥ Percentil 85 e < Percentil 97	Sobrepeso
≥ Percentil 97	Obesidade

Fonte: De Onis et al. (2007)

Tabela 5 - Pontos de corte de E/I estabelecidos para adolescentes de 10 a 19 anos.

Valores críticos	Diagnóstico Nutricional
< Percentil 3	Baixa Estatura para a idade
≥ Percentil 3	Estatura Adequada para idade

Fonte: World Health Organization (2006) e De Onis et al. (2007)

Tabela 6 - Pontos de corte para IMC em Adultos (maiores de 19 anos)

IMC (kg/m ²)	Diagnóstico Nutricional
< 18,5	Baixo Peso
≥ 18,5 e < 25	Eutrófico
≥ 25 e < 30	Sobrepeso
≥ 30	Obesidade

Fonte: World Health Organization (1995)

Além destes parâmetros, foram aferidas a CB e a DCT . A CB reflete a composição corpórea total, sem distinguir tecido adiposo e proteína somática. A medição das dobras cutâneas é um dos melhores meios para estabelecer, indiretamente, a massa corpórea de gordura. A medida isolada da DCT proporciona uma estimativa das reservas gordurosas do subcutâneo, a qual se relaciona com o volume de gordura do organismo (VANNUCCHI et al., 1996).

A DCT foi aferida considerando o ponto médio entre o acrômio e o olecrânio, com o braço flexionado junto ao corpo formando um ângulo de 90°, com a dobra sendo mensurada com o plicômetro (CESCORF – modelo Clínico) na parte posterior do braço, com os braços relaxados e estendidos ao longo do corpo (FRISANCHO, 1981). Os resultados foram expressos em mm. Por sua vez, para a aferição da CB a marcação do ponto médio foi realizada conforme técnica descrita para a dobra cutânea tricipital, sendo a fita métrica inelástica, flexível, com precisão de 1 mm colocada em torno do ponto médio do braço. A classificação de ambas as medidas foi de acordo com Frisancho (1981).

Além disso, os valores obtidos da CB e DCT foram utilizados para calcular a área muscular do braço (AMB), e os resultados foram interpretados através da tabela de Frisancho (1981).

Cálculo da Área Muscular do Braço:

$$\text{Homens: AMB (mm}^2\text{): } \frac{(\text{CB mm} - \pi \text{ DCT})^2 - 10}{4 \pi}$$

$$\text{Mulheres: AMB (mm}^2\text{): } \frac{(\text{CB mm} - \pi \text{ DCT})^2 - 6,5}{4 \pi}$$

Os valores da DCT, CB e AMB foram transformados em percentual de adequação dos mesmos, através das seguintes fórmulas:

$$\text{Adequação da CB (\%)} = \frac{\text{CB obtida (cm)} \times 100}{\text{CB percentil 50}}$$

$$\text{Adequação da DCT (\%)} = \frac{\text{DCT obtida (mm)} \times 100}{\text{DCT percentil 50}}$$

$$\text{Adequação da AMB (\%)} = \frac{\text{AMB obtida (mm}^2\text{)} \times 100}{\text{AMB percentil 50}}$$

Todos os dados foram registrados em formulário específico (ANEXO 1).

Foram coletadas ainda, informações a respeito da estatura dos pais do paciente com finalidade de comparar com o potencial genético de crescimento dos mesmos, sendo sempre que possível confirmada por mensuração direta. Pois em certo grau, a estatura dos pais manifesta o potencial biológico de crescimento da criança. A relação entre estatura de pais e filhos é reconhecida na literatura (GUIMARÃES et al., 1999). Os dados foram obtidos por meio de questionamento aos pacientes e/ou dos familiares para crianças menores de 12 anos ou com retardo mental (ANEXO 2). As fórmulas para cálculo de estatura alvo são descritas abaixo (ZEFERINO, 2003).

$$\text{Meninas: } \frac{\text{Altura da mãe} + (\text{altura do pai} - 13 \text{ cm})}{2} \pm 9$$

$$\text{Meninos: } \frac{\text{Altura do pai} + (\text{altura da mãe} + 13 \text{ cm})}{2} \pm 10$$

4.5.3.3 Avaliação Bioquímica

Os dados da avaliação bioquímica foram obtidos no prontuário de cada paciente e foram considerados os últimos dados disponíveis, desde que obtidos até 12 meses antes da avaliação. Os seguintes testes compõem a avaliação bioquímica sérica de rotina dos pacientes:

- Vitamina B12: obtida através do método de eletro quimioluminescência em aparelho modular E – 170 da Roche e os valores de referência são de 243 – 899 pg/mL (Fonte: Serviço de patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre). Segundo Robinson (2000) pacientes com PKU que não estiverem em rigoroso controle dietético podem ter deficiência de vitamina B12, por isso é recomendada a monitoração da mesma.

- Albumina: obtida através de método colorimétrico utilizando Verde de Bromocrezol em equipamento modular P da Roche. Os valores de referência utilizados serão os descritos na tabela 7. Segundo Duarte e Castellani (2002) a albumina é uma proteína de síntese hepática, a sua deficiência pode ter relação com a desnutrição, por isso, a dosagem da mesma faz parte da avaliação do estado nutricional.

- Hemograma: obtido através de equipamento de automação XZ - 2100 ou XE – 2100 da Sysmex. Foram verificados hemoglobina, hematócrito e volume corpuscular médio (VCM). Os valores de referência são descritos na tabela 8. Georgianne et al. (2001) sugerem acompanhamento através de hemograma para detectar deficiências nutricionais implícitas e preservar hematopoiese e crescimento normais em pacientes com PKU.

Todos os dados foram registrados em formulário específico (ANEXO 1).

Tabela 7 - Valores de referência albumina

Classificação	Valor (mg/dL)
Normal	> 3,5
Depleção Leve	3,0 – 3,5
Depleção Moderada	2,4 – 2,9
Depleção Grave	< 2,4

Fonte: Bottoni et al. (2001)

Tabela 8 - Valores de referência hemograma

Idade	Hemoglobina (g/dL)	Hematócrito (%)	VCM (fL)
6 meses a 2 anos	10,5 a 13,5	33 a 39	70 a 86
2 a 6 anos	11,5 a 13,5	34 a 40	75 a 87
6 a 12 anos	11,5 a 15,5	35 a 45	77 a 95
12 a 18 anos homem	13,0 a 15,5	37 a 49	78 a 98
12 a 18 anos mulher	12,0 a 16,0	36 a 46	78 a 102
Adultos Homens	13,5 a 17,5	41 a 53	80 a 100
Adultos Mulheres	12,0 a 16,0	36 a 46	80 a 100

Fonte: Serviço de patologia clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

4.5.4 Dietéticas

4.5.4.1 Fornecimento da FM

Foi considerado fornecimento regular da FM o recebimento de 100% da quantidade prescrita, bem como do tipo de FM indicada para cada paciente, no último ano. Também foi questionado fornecimento da FM no último mês para verificar se o consumo inadequado da FM constatado no recordatório foi devido a recebimento insuficiente ou consumo inadequado. Esses dados foram averiguados por meio de questionamento direto ao paciente (ou familiar, em caso de retardo mental ou idade do paciente inferior a 12 anos) (ANEXO II).

4.5.4.2 Consumo de Phe e proteína

Foi verificado por meio de inquérito alimentar (recordatório de 24 horas) (ANEXO III), aplicado ao paciente ou aos pais em caso de crianças menores de 12 anos ou em caso de retardo mental. Quantidade de Phe prescrita foi verificada no prontuário do paciente e registrada em formulário específico (ANEXO I).

O recordatório de 24 horas pode ser considerado o instrumento mais usado para avaliação da ingestão de alimentos. Nele são vistos os alimentos e quantidades dos mesmos consumidos no dia anterior à entrevista. A precisão da informação depende da memória e cooperação do entrevistado, como também da capacidade do entrevistador de estabelecer comunicação que obtenha a informação através do diálogo. As crianças a partir de 12 ou 13 anos tem capacidade de responder a entrevista, sem a ajuda de adultos, com precisão (FISBERG et al., 2005a).

O consumo de Phe e proteína foi obtido através do cálculo do inquérito alimentar utilizando o programa de apoio a nutrição *NutWin* versão 1.5 - 2002. Para as medidas caseiras dos alimentos que o programa não continha foram utilizadas as descritas em Pinheiro et al. (2004) ou ainda, de forma direta por pesagem do alimento em balança digital com capacidade de 5kg e precisão de 1g.

Foi feita a comparação entre a Phe consumida e a prescrita e verificado o percentual de adequação do consumo da mesma de acordo com fórmula abaixo. A proteína consumida foi comparada ao requerimento protéico diário de acordo com idade do paciente com PKU, segundo Blau e Burgard (2006), descrito na tabela 9. O consumo protéico também foi comparado com as recomendações de acordo com sexo e faixa etária segundo RDA e verificado percentual de adequação a mesma de acordo com fórmula abaixo. Dados registrados em formulário (ANEXO I)

$$\% \text{ de adequação Phe} = \frac{\text{Phe consumida} \times 100}{\text{Phe prescrita}}$$

$$\% \text{ de adequação Proteína} = \frac{\text{Proteína consumida} \times 100}{\text{Proteína recomendada RDA}}$$

Tabela 9 - Necessidades protéicas diárias em PKU

Idade (anos)	Requerimento protéico (g/kg/dia)
1 – 3	1,7
4 – 6	1,6
7 – 9	1,4
10 – 12	1,1
13 – 15	1,0
Adolescentes/adultos	0,9

Fonte: Blau; Burgard (2006)

A adequação do consumo da FM foi igualmente avaliada por meio de recordatório de 24 horas, no que se refere à quantidade e calculado o percentual de adequação de consumo da mesma conforme fórmula abaixo, assim como tipo, além disso, foi verificado o fracionamento do consumo da mesma. Dados armazenados em formulários específico (ANEXO I).

$$\% \text{ de adequação FM} = \frac{\text{FM consumida} \times 100}{\text{FM prescrita}}$$

4.6 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram armazenados em Software Microsoft® Excel e analisados posteriormente. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências e percentuais e as variáveis contínuas como média \pm desvio padrão e mediana com intervalo interquartis. O teste do Qui-quadrado foi empregado para testar a associação entre as variáveis categóricas e o teste t de Student para a comparação entre amostras independentes ou pareadas; quando necessário foram utilizados testes não paramétricos Mann-Whitney e Wilcoxon. O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para analisar a correlação entre os parâmetros. Os resultados do estudo foram considerados significativos quando $p < 0,05$. Para análise estatística foi utilizado o Programa Statistical Package for Social Sciences, versão 14.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

4.7 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCPA sob número 08-227 (ANEXO IV). Antes das entrevistas o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, previamente aprovado pelo CEP, foi assinado pelos pacientes ou pelos pais/responsáveis. (ANEXO V).

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Dos 59 pacientes que poderiam participar do estudo, quarenta e oito foram avaliados no Ambulatório de Distúrbios Metabólicos do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (ATDM – SGM/HCPA) durante o período de realização do estudo. Três pacientes, entretanto, não aceitaram participar do mesmo. Assim sendo, quarenta e cinco pacientes, oriundos de 39 famílias não-relacionadas, foram incluídos. Todos os pacientes recebem, nesse ambulatório, atendimento médico e nutricional, e, sempre que necessário, atendimento psicológico e da assistência social.

Dos 45 pacientes, vinte e três (51%) são do sexo masculino. Consangüinidade parental esteve presente em 3/39 (7,69%) famílias. Na tabela 10, são apresentadas características dos pacientes relativas à idade atual, idade de diagnóstico da PKU e idade de início de tratamento.

Tabela 10 - Caracterização da amostra segundo idade.

Idade	Mediana	Mínimo	Máximo
Atual em anos (n = 45)	11 (8 - 18)	1	56
Ao diagnóstico em meses (n = 38)	2 (1 - 6,75)*	0,6	124
Ao início tratamento em meses (n= 38)	3 (2 - 11,75)*	1	171

*p < 0,001 – Teste de Wilcoxon.

Idade ao diagnóstico e ao início de tratamento não eram conhecidas para 7 pacientes.

Quanto à classificação do tipo de PKU, vinte e quatro pacientes (53%) foram classificados como possuindo PKU Clássica, treze (29%) como PKU Atípica e 8 (18%) não tiveram seu diagnóstico definido (Figuras 6 e 7).

Na tabela 11 é apresentada a caracterização dos pacientes conforme o tipo de PKU.

Dos 45 pacientes do estudo, FM era prescrita para 44, e um dos pacientes não tinha prescrição por não aceitar consumi-la. Dois pacientes tinham prescrição da FM indicada a crianças menores de um ano, oito pacientes tinham prescrição de FM para idade entre um e 8 anos e os demais pacientes tinham prescrição de FM para maiores de 8 anos.

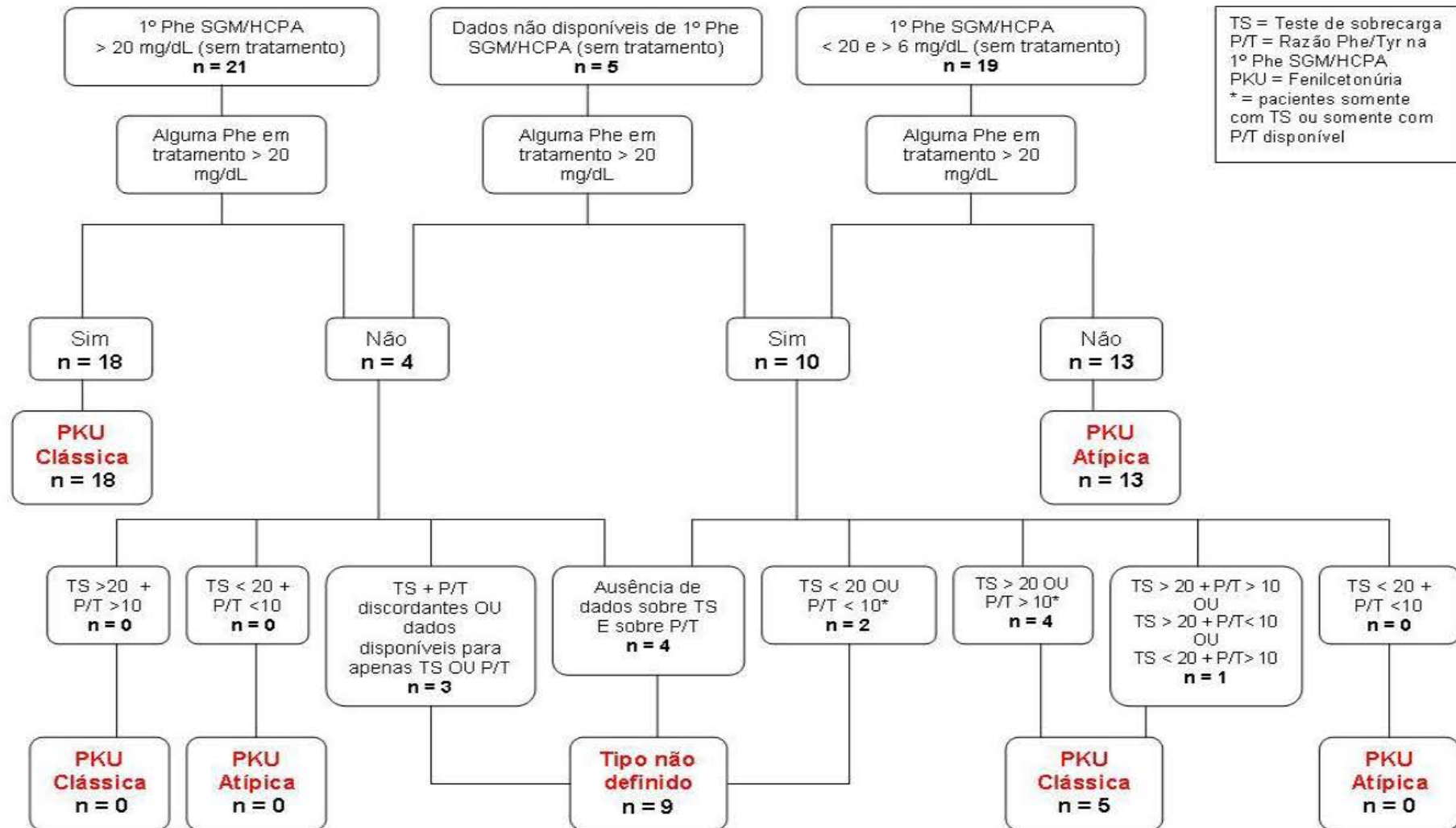


Figura 6 - Classificação do tipo de Fenilcetonúria dos pacientes incluídos no presente estudo – passo 1: critérios utilizados e número de pacientes classificados (n= 45) classificação PKU

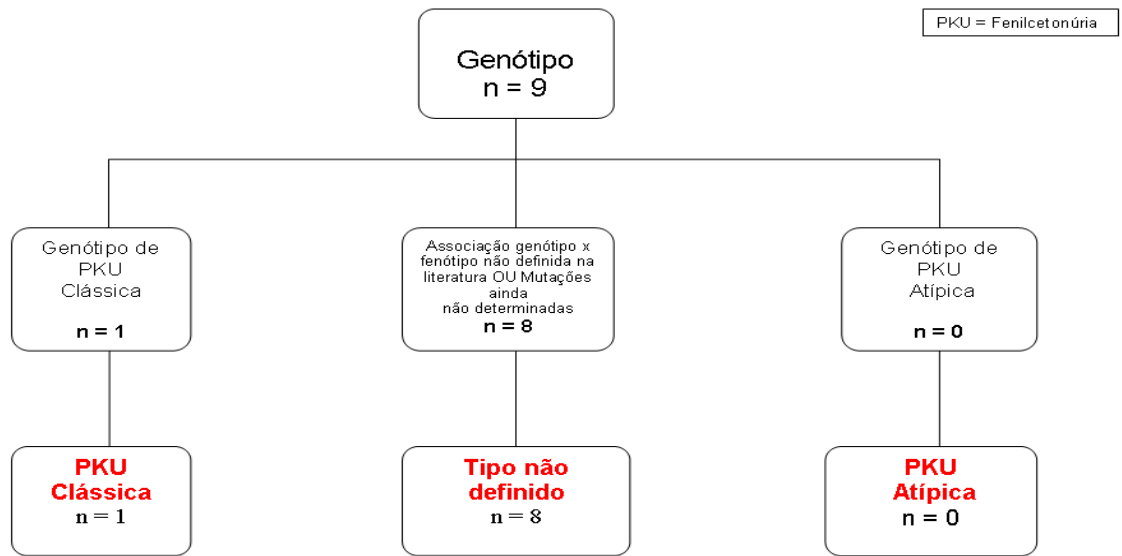


Figura 7 - Classificação do tipo de Fenilcetonúria dos pacientes incluídos no presente estudo – passo 2: critérios utilizados e número de pacientes classificados (n= 45). A classificação do genótipo foi baseada em Güttler e Guldborg (2006).

Tabela 11 - Caracterização dos pacientes conforme tipo de PKU (n= 37/45)

	PKU Clássica	PKU Atípica	p
N	24	13	NR
Sexo (M:F)	14:10	06:07	NR
Mediana de idade ao diagnóstico em meses (intervalo interquartil)	3,5 (1 - 22)	2 (1 - 3,5)	0,59 ^a
Mediana de idade de início do tratamento em meses (intervalo interquartil)	3,5 (2 - 25)	3 (2 - 5)	0,43 ^a
Mediana de idade atual em anos (intervalo interquartil)	11(8,25 - 20,5)	8 (7 - 11,5)	0,08 ^a
Número de pacientes com priméria Phe > 20 mg/dL no SGM/HCPA	19/24	0/13	NR
Número de pacientes com alguma Phe > 20mg/dL durante tratamento	23/24	0/13	NR
Número de pacientes com Razão P/T >10 ao diagnóstico	19/21	2/10	NR
Número de pacientes com TS Phe > 20mg/dL	4/10	0/4	NR
Classificação IMC			0,45 ^b
Eutrofia	16/24	10/13	
Sobrepeso	7/24	2/13	
Classificação E/I			0,33 ^b
Percentil < 3	4/24	0/13	
Percentil 3 - 24	8/24	7/13	
Percentil 25- 74	10/24	4/13	
Percentil ≥ 75	2/24	2/13	
Adequação do cons de Phe pres.			0,13 ^b
Cons. <120% Phe pres.	13/23	4/13	
Cons. ≥120% Phe pres.	10/23	9/13	
Média das medianas de Phe plasmática (mg/dL) no último ano (± DP)	11,98 ± 4,54	8,31 ± 3,31	0,01 ^c
Phe (mg) consumida no recordatório de 24h (média ± DP)	574,78 ± 295,28	473,33 ± 148,22	0,18 ^c

^a Teste de Mann-Whitney; ^b Teste de χ^2 ; ^c Teste de *t* Student

NR= Não-realizado; N = Número de pacientes; Phe = Fenilalanina

SGM/HCPA = Serviço de Genética Médica/Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Razão P/T = Razão Fenilalanina/Tirosina; TS = Teste de Sobrecarga

Cons. = Consumo; Pres. = Prescrita

5.2 ESTADO NUTRICIONAL

5.2.1 Avaliação antropométrica

A figura 8 apresenta a distribuição da classificação de IMC dos pacientes.

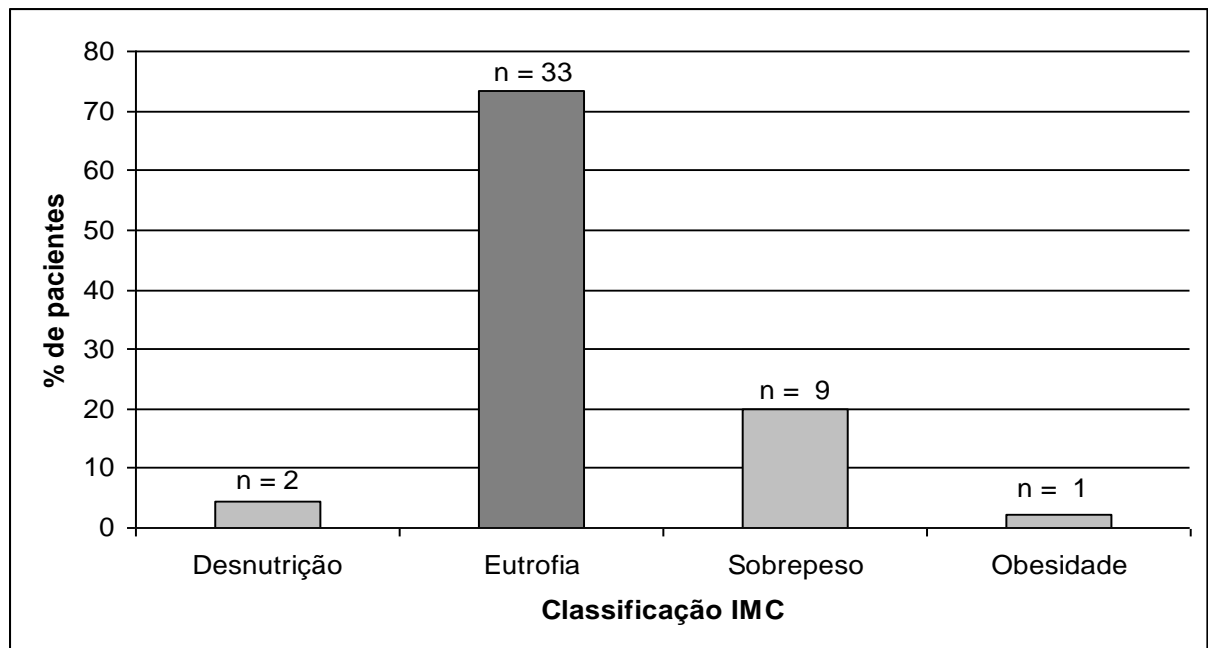


Figura 8 - Classificação do IMC da amostra total incluída no presente estudo (n= 45)

Os pacientes com idade inferior a 5 anos ($n = 2$) foram classificados como eutróficos. Dos pacientes com idade entre 5 e 19 anos ($n = 34$), sete foram classificados em sobrepeso e os demais como eutróficos. Dos pacientes com idade superior a 19 anos ($n = 9$), dois tiveram classificação em desnutrição, quatro em eutrofia, dois em sobrepeso e um em obesidade.

Em relação à perímetria, a mesma não pode ser realizada em 6 pacientes, pelo nível de retardo neuropsicomotor dos mesmos e conseqüente dificuldade de aferição; entre esses, estão os dois pacientes que apresentaram desnutrição segundo o IMC. Para melhor análise dos dados, a adequação da DCT, CB e AMB foi distribuída conforme a classificação do IMC (tabela 12), levando-se em consideração o percentual de adequação ao percentil 50 das tabelas de referência conforme sexo e idade.

Tabela 12 - Percentual de adequação de DCT, CB e AMB segundo IMC

	Classificação IMC	
	<i>Eutrófico (n = 31)</i>	<i>Excesso de peso (n = 8)*</i>
% Adequação DCT		
Mediana	93,3	125,75
Primeiro quartil	74,35	113,34
Terceiro quartil	116,64	165,52
% Adequação CB		
Mediana	98,77	108,44
Primeiro quartil	88,35	104,91
Terceiro quartil	102,68	117,04
% Adequação AMB		
Mediana	92,37	115,23
Primeiro quartil	80,6	103,66
Terceiro quartil	110,34	120,92

* Sobrepeso + obesidade.

DCT Dobra Cutânea Tricéptal

CB Circunferência do Braço

AMB Área Muscular do Braço

Na figura 9, apresenta-se a distribuição da classificação de E/I dos pacientes. Percebe-se que 73% dos pacientes apresentam E/I abaixo do percentil 50 e que 4/45 foram classificados com baixa E/I.

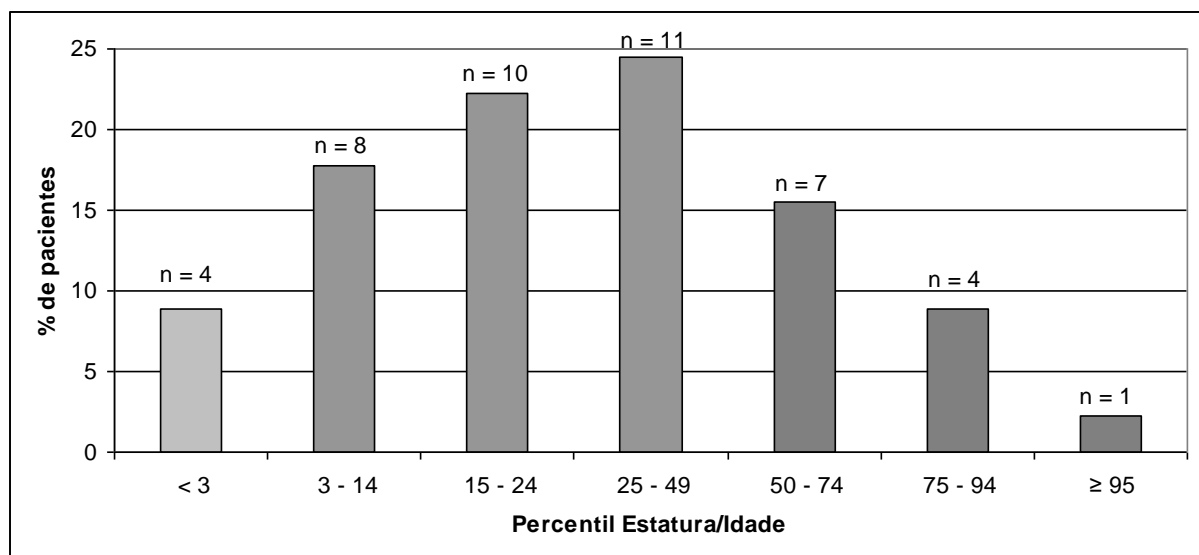


Figura 9 - Distribuição dos percentis de E/I dos pacientes incluídos no presente estudo (n= 45)

Dos pacientes que apresentaram E/I menor do percentil três, um tem menos de 5 anos de idade, dois têm entre 5 e 19 anos e um paciente tem mais de 19 anos. Foi possível a obtenção de dados relativos à estatura alvo parental de 3 desses pacientes. O primeiro, com um ano de idade, estatura de 71 cm, alvo parental de $155,6 \pm 9$ cm; o segundo com 9 anos de

idade, estatura de 123 cm, alvo parental de $178,4 \pm 10$; e o terceiro com 50 anos de idade, estatura de 147,5cm e alvo parental de $155,5 \pm 9$ cm.

Dados comparando a classificação de IMC e E/I segundo o tipo de PKU são apresentados na tabela 11, dados de IMC dos dois pacientes com desnutrição não foram analisados por não ser possível realizar análise estatística com um grupo composto por apenas dois pacientes. Um desses pacientes possui PKU Clássica e o outro Atípica.

5.2.2 Avaliação Bioquímica

Em relação à vitamina B12, trinta e sete pacientes tiveram esse parâmetro avaliado. Entre esses, um paciente apresentou nível inferior à normalidade, sendo que durante o período do ano anterior já havia sido prescrita para esse paciente suplementação de vitamina B12. Vitamina B12 foi prescrita também, durante o ano anterior à avaliação, para dois outros pacientes. Entre os demais pacientes, 28/37 apresentaram valores dentro da normalidade e 8/37 apresentaram valores acima da referência. Entre os pacientes que apresentaram níveis acima da normalidade, três tinham valores entre 899 e 1000, quatro tinham valores entre 1000 e 1500 e um paciente valor de 1899 pg/mL. Desses pacientes com nível acima da normalidade, nenhum suplementou vitamina B12 no ano anterior.

Quanto aos valores de albumina, tiveram dados disponíveis dessa variável 35 pacientes, todos com valores normais.

Valores de hematócrito, hemoglobina e VCM estavam disponíveis para 39/45 pacientes. Cinco pacientes apresentaram níveis de hematócrito e dois níveis de hemoglobina abaixo da referência de normalidade, respectivamente. Todos os pacientes apresentaram valores de VCM dentro da normalidade.

5.3 DADOS DIETÉTICOS

5.3.1 Fornecimento da FM

Quando questionados sobre o fornecimento da FM no ano anterior, 16/44 pacientes ou familiares responderam ter recebido de forma correta a quantidade prescrita, e 25/44 pacientes ou familiares relataram ter recebido o tipo correto.

Dois pacientes estavam, no dia do inquérito alimentar, sem FM disponível, e um não soube informar a quantidade de FM retirada no último fornecimento.

5.3.2 Consumo alimentar e adesão ao tratamento

Os valores de média e mediana de consumo de proteína no recordatório de 24h são apresentados na tabela 13 de acordo com a faixa etária. A média de proteína total consumida nos pacientes com idade entre 13 e 15 anos apresentou valores abaixo da necessidade diária, descrita por Blau e Burgard (2006). Quando analisados individualmente, 17/45 pacientes consumiram quantidade menor do que a necessidade protéica diária.

O consumo protéico total dos pacientes apresentou média de 1,34g/kg/dia ($\pm 0,76$) e mediana de 1,19g/kg/dia (0,89 – 1,54), média de proteína natural 0,43g/kg/dia ($\pm 0,25$) e mediana de 0,40 g/kg/dia (0,27 – 0,47) e média de substituto da proteína (FM) 0,91 g/kg/dia ($\pm 0,60$) e mediana de 0,87g/kg/dia (0,58 – 1,06).

A média de participação da proteína proveniente da FM foi de 64,25% ($\pm 20,61$) em relação ao consumo protéico total.

Quando o consumo protéico dos pacientes no recordatório de 24h é comparado com as recomendações da RDA apresenta média de adequação de 142% ($\pm 65,45$).

Tabela 13 - Consumo protéico de pacientes com PKU conforme idade.

Fonte de consumo	Idade (anos)	Média (g/kg/dia)	Mediana (g/kg/dia)
<i>Proteína Total</i>	1 – 6 (n = 2)	3,56 ± 0,16	3,56 (3,5 - 3,61)
	7 – 9 (n = 15)	1,69 ± 0,71	1,65 (1,43 - 1,87)
	10 - 12 (n = 12)	1,12 ± 0,31	1,1 (0,10 - 1,31)
	13 - 15 (n = 4)	0,81 ± 0,20	0,91 (0,76 - 0,96)
	> 15 (n = 12)	0,93 ± 0,37	0,93 (0,78 - 1,16)
<i>Proteína Natural</i>	1 – 6 (n = 2)	1,22 ± 0,23	1,22 (1,14 - 1,30)
	7 – 9 (n = 15)	0,51 ± 0,20	0,46 (0,41 - 0,49)
	10 - 12 (n = 12)	0,34 ± 0,10	0,33 (0,27 - 0,45)
	13 - 15 (n = 4)	0,32 ± 0,05	0,3 (0,28 - 0,35)
	> 15 (n = 12)	0,34 ± 0,17	0,23 (0,18 - 0,40)
<i>Substituto proteína</i>	1 – 6 (n = 2)	2,33 ± 0,39	2,33 (2,19 - 2,47)
	7 – 9 (n = 15)	1,17 ± 0,67	1,08 (0,96 - 1,38)
	10 - 12 (n = 12)	0,77 ± 0,30	0,8 (0,64 - 0,97)
	13 - 15 (n = 4)	0,49 ± 0,18	0,53 (0,41 - 0,61)
	> 15 (n = 12)	0,62 ± 0,33	0,67 (0,53 - 0,89)
<i>Razão proteína natural:substituto proteína</i>	1 – 6 (n = 2)	0,54 ± 0,19	0,54 (0,47 - 0,60)
	7 – 9 (n = 15)	0,50 ± 0,32	0,38 (0,36 - 0,48)
	10 - 12 (n = 12)	0,41 ± 0,16	0,36 (0,30 - 0,45)
	13 - 15 (n = 4)	0,91 ± 0,66	0,71 (0,53 - 1,1)
	> 15 (n = 12)	0,42 ± 0,24	0,38 (0,26 - 0,54)

Dados expressos em Média ± Desvio padrão e Mediana (Intervalo interquartis)

Os valores encontrados do consumo da FM são descritos na tabela 14; 3/44 pacientes que tinham prescrição de FM, não a consumiram no dia anterior, dois desses por estarem sem fornecimento da mesma. Além desses, 9/44 pacientes consumiram menor quantidade que a prescrita e 5/44 consumiram maior quantidade do que a prescrita, foram considerados aderentes em relação ao consumo de FM 27/45 pacientes, um paciente permaneceu sem classificação por não ter prescrição da FM, por não aceitar consumi-la e os demais formam classificados como não aderentes. Dois pacientes consumiram no dia do inquérito alimentar tipo de FM diferente do que lhes era prescrito Quanto ao fracionamento que a FM foi consumida durante o dia, 11/41 a consumiram em uma ou duas vezes no dia, 20/41 em três vezes no dia e 10/41 em mais de três vezes no dia. Não se encontrou diferença significativa entre média de FM prescrita e consumida (Teste de *t*-Student).

Não houve associação significativa entre consumo protéico e E/I, e entre consumo protéico e classificação do IMC (Teste de *t*-Student).

Dados sobre o consumo de Phe são apresentados na tabela 14, encontrou-se diferença significativa ($p < 0,001$ – teste de *t*-Student) entre a Phe prescrita e a consumida. Foram considerados aderentes ao tratamento em relação ao consumo de Phe 16/45 pacientes, um

paciente permaneceu sem classificação por não ter prescrição de Phe e os demais foram considerados como não aderentes. Valores mínimo e máximo do percentual de adequação de consumo de Phe prescrita foi de 43,33 e 422,86%, respectivamente.

Tabela 14 - Prescrição e Consumo de Fenilalanina (Phe) e Fórmula Metabólica (FM)

	Média	Mediana
Fórmula Metabólica		
Prescrita (g/dia) (n= 44)	51,13 ± 10,83	50 (40 – 60)
Consumida (g/dia) (n=41)	46,09 ± 18,94	45 (40 – 60)
% adequação consumo	91,25 ± 36,09	100 (90,68 – 100)
Nº vezes ao dia (n = 41)	2,95 ± 1,12	3 (2 – 3)
Fenilalanina		
Prescrita (mg/dia) (n=44)	401,14 ± 102,58*	400 (350 – 450)
Consumida (mg/dia) (n=44)	578,4 ± 307,91*	470 (380 – 700)
% adequação consumo	148,39 ± 75,99	123,75 (98 - 165)

Dados expressos em Média ± Desvio padrão e Mediana (Intervalo Interquartis)

* Expressa diferença estatisticamente significativa (p<0,001 – Teste *t*-Student).

Os valores da mediana de Phe plasmática no último ano puderam ser calculados para 43/45 pacientes e apresentaram média de 10,76 ± 4,38 76 mg/dL Considerando somente os pacientes com idade inferior a 13 anos (n = 27/43) tem-se média de 9,31 ± 4,35 mg/dL; já os pacientes com idade igual ou superior a 13 anos (n = 16/43) tem-se média de 13,16 ± 3,25 mg/dL (p = 0,004 – Teste de *t* student)

Em relação à adesão ao tratamento, 6/29 pacientes com idade inferior a 13 anos foram classificados como aderentes; já entre aqueles com idade igual ou superior a 13 anos, 14/16 mostraram-se aderentes ao tratamento. Dois pacientes, ambos com menos de 13 anos, foram classificados automaticamente como não aderentes ao tratamento por não terem o número necessário de dosagens de Phe para serem classificados através dessa. Ao comparar a adesão ao tratamento entre maiores e menores de treze percebe-se uma diferença significativa, sendo que pacientes com treze ou mais anos aderem mais ao tratamento (p < 0,001 – Teste de χ^2), segundo os critérios utilizados.

Na tabela 15 são descritas associações entre adequação do consumo de Phe prescrita, IMC e adesão ao tratamento

Tabela 15 - Adequação do consumo de fenilalanina, segundo o IMC e adesão ao tratamento*

	Adequação Phe consumida (%)		p**
	Até 120	Mais de 120	
Classificação IMC (n = 44)			0,05
Desnutrição + Eutrofia	18/44	16/44	
Sobrepeso + Obesidade	2/44	8/44	
Adesão tratamento (n = 44)			0,40
Sim	10/44	9/44	
Não	10/44	15/44	

* Adesão ao tratamento considerando mediana dos níveis de Phe plasmática no último ano.

** Teste de χ^2

Quando o IMC é associado à adesão ao tratamento pela mediana de Phe no último ano, não se encontra associação significativa (Teste de χ^2).

Em relação à Phe prescrita e consumida de acordo com a adesão ao tratamento pela mediana de Phe plasmática no último ano, encontrou-se diferença significativa em relação à quantidade de Phe prescrita entre aderentes e não aderentes ($p < 0,001$ - Teste t - Student), sendo que pacientes aderentes tem maior quantidade de Phe prescrita, quanto à Phe consumida não foi encontrada diferença significativa ($p = 0,06$ - Teste t - Student).

Também foram comparadas idade atual, idade de diagnóstico e idade de início de tratamento em relação à adesão ao tratamento pela mediana de Phe plasmática no último, esses dados são apresentados na tabela 16.

Tabela 16 - Idade atual, idade de diagnóstico e idade de início de tratamento de acordo com adesão ao tratamento*

	Adesão ao tratamento		p**
	Sim	Não	
Idade em anos	18 (10, 5 - 23,25)	9 (7 - 11)	0,002
Idade diagnóstico em meses	3 (1 - 27)	2 (1 - 6)	0,44
Idade início tratamento em meses	5 (3 - 73)	2 (1 - 8)	0,03

Dados em Mediana (Intervalo interquartis)

* Adesão ao tratamento pela mediana de fenilalanina plasmática no ano anterior

**Teste de Mann - Whitney

Não houve diferença estatística entre o percentual de adequação do consumo de Phe prescrita em relação à idade atual, de diagnóstico e início de tratamento (teste de Mann - Whitney).

Em relação à mediana de Phe plasmática no último ano e a Phe consumida, não foi encontrada correlação entre os mesmos. Ao analisarmos as mesmas variáveis de acordo com o tipo de PKU também não foi encontrada correlação (Correlação de Spearman).

Foi também verificada a relação entre adequação do consumo de Phe prescrita, média das medianas de Phe plasmática no último ano e Phe consumida de acordo com tipo de PKU, esses dados são apresentados na tabela 11.

No que se refere a pergunta ao paciente/familiar sobre adesão às prescrições alimentares (consumo de FM e Phe), 11/45 responderam que sempre aderem à mesma, 22/45 responderam que na maioria das vezes aderem, 9/45 responderam que aderem às vezes e 3/45 responderem que nunca aderem as prescrições alimentares.

Na tabela 17 é apresentada a distribuição da classificação da adesão ao tratamento conforme o critério utilizado.

Tabela 17 – Comparação entre diferentes critérios de adesão ao tratamento da Fenilcetonúria utilizados no presente estudo (n = 45)

Critério	Pacientes aderentes (n)	Pacientes não aderentes (n)	Sem classificação (n)
Mediana do nível de Phe no último ano	20	25	0
Questionamento direto	33	12	0
Comparação entre dieta prescrita (nível de Phe) e recordatório de 24 h (nível de Phe consumido)	16	28	1

Quando é realizada associação entre resposta dos pacientes/familiares sobre adesão à prescrição alimentar e o IMC não é encontrada diferença estatística (Teste de χ^2). Dos pacientes/familiares que responderam “sempre” 18,18% (2/11) são desnutridos, 72,72% (8/11) são eutróficos e 9,1% (1/11) têm sobrepeso. Dos que responderam “na maioria das vezes” 81,82% (18/22) são eutróficos e 18,18% (4/22) tem sobrepeso. Os que responderam seguir “às vezes” 66,66% (6/9) são eutróficos, 22,22% (2/9) tem sobrepeso e 11,12% (1/9) tem obesidade. Já dos que responderam “nunca” 33,34% (1/3) são eutróficos e 66,66% (2/3) têm sobrepeso.

6. DISCUSSÃO

O tratamento precoce da PKU evita o desenvolvimento de desfechos clínicos, como o retardo mental. O tratamento dietético se baseia na restrição do consumo de Phe, combinado com a administração de uma FM que contém os demais aminoácidos e micronutrientes (PLANA et al, 2006).

Em nosso estudo, pode-se observar que vários pacientes que tinham prescrição de quantidades de Phe e FM logo após seu diagnóstico, não tiveram seus níveis de Phe plasmática abaixo dos considerados de tratamento. Esta situação se mantinha, por vezes, vários meses após o diagnóstico e prescrição dietética, indicando assim que não estavam seguindo as prescrições. Segundo MacDonald et al. (2008) o tratamento nas crianças, depende grandemente da habilidade e disciplina dos pais de aplicar e supervisionar a dieta continuamente. Esses fatores podem ser influenciados pela compreensão de uma dieta com baixa Phe, motivação, habilidade de organização, coesão familiar e suporte social. No Brasil, acrescenta-se o problema com o qual ainda nos deparamos, do fornecimento irregular da FM pelo estado.

Na maioria dos pacientes, o diagnóstico da PKU é realizado na infância, principalmente nos primeiros meses de vida. O atraso no início do tratamento pode ser devido à falta de compreensão e aceitação do diagnóstico por parte dos pais. Nos pacientes com diagnóstico tardio, além destes fatores, pode ocorrer dificuldade na modificação da dieta habitual do paciente, que até então não fazia restrições alimentares.

A adesão ao tratamento pode refletir no estado nutricional dos pacientes. O IMC é um recurso amplamente utilizado para verificar o estado nutricional. Ele possibilita diagnosticar a desnutrição, o sobrepeso e a obesidade (OMS, 2004 apud ROMERO, 2007). Cezar (2005) apud Romero (2007) cita que a utilização do IMC para diagnosticar e acompanhar a prevalência e a incidência de distúrbios nutricionais como a obesidade e a desnutrição tem sido fundamental. Ele é amplamente utilizado pelo baixo custo, pela simplicidade da realização de suas medidas e pela reprodutibilidade e comparação com demais estudos (GAMBA; BARROS JÚNIOR, 1999).

Um dos fatores que exerce influência no IMC é a alimentação. Um excesso do consumo de energia em relação ao gasto calórico, por tempo prolongado, leva ao ganho de peso corporal e assim aumento do IMC (OMS, 2004 apud ROMERO, 2007).

Pela dieta restrita em proteína, os pacientes com PKU podem consumir grande quantidade de carboidrato simples e principalmente lipídios, que propiciam grande quantidade de calorias. Pacientes que seguem uma dieta rica nesses nutrientes têm propensão a desenvolver excesso de peso. Já uma dieta muito restrita em proteínas e/ou calorias pode levar ao desenvolvimento da desnutrição.

Nos pacientes estudados, encontrou-se baixa prevalência de desnutrição, e um percentual considerável de pacientes com excesso de peso. A tendência ao sobrepeso já foi relatada em pacientes com PKU. Acosta et al. (2003) observaram que o escore – z de IMC em 58 pacientes com PKU, com idades entre dois e 12 anos, apresentou tendência em direção ao sobrepeso. Scaglioni et al. (2004) observaram, entre pacientes com 8 anos de idade e HPA, taxa de sobrepeso de aproximadamente 25%, sendo o mesmo provável em crianças com sobrepeso parental.

No estudo realizado na Áustria por Huemer et al. (2007), valores da média de escore – z de IMC de 34 pacientes com PKU Clássica, de idade entre dois meses e 15 anos, indicaram crescimento físico normal durante o período de acompanhamento no estudo, que foi de 12 meses. Georgianne et al. (2002) encontraram valor médio de IMC no percentil 65 em pacientes americanos com PKU com idades entre dois e 18 anos.

Allen et al. (1995) relatam gasto energético basal normal em crianças que fazem tratamento para PKU. O sobrepeso sugere, assim, um excesso de consumo de energia ou um gasto energético inadequado.

A avaliação da composição corporal é um método adicional valioso na investigação dos efeitos de uma dieta modificada em relação ao consumo protéico no desenvolvimento somático (DE BRUIN et al., 1996).

Medidas de circunferência podem indicar o estado nutricional. A CB é realizada a fim de estimar a proteína somática e o tecido adiposo. Também a utilização de dobras cutâneas para estimar gordura corporal em estudos e na prática clínica é de grande utilização. Esse método é relativamente simples, de baixo custo e não invasivo. A DCT é a mais utilizada para monitoramento do estado nutricional. Já a AMB, calculada pela combinação da CB e da DCT, tem sido proposta a fim de avaliar indiretamente a massa muscular do mesmo. É recomendada em crianças e adolescentes, e é também utilizada em adultos (FONTANIVE et al, 2007).

No presente estudo, a média dos percentuais de adequação em relação ao percentil 50 das medidas de DCT, CB e AMB ficaram mais próximas de 100% nos pacientes com IMC indicando eutrofia e mostraram valores acima desses nos com IMC correspondente a excesso

de peso, como era esperado. Indicando, dessa forma, que a composição corporal dos pacientes do estudo não diferiu da população de referência. Acredita-se que a perimetria possa ser um método adequado de acompanhamento do estado nutricional e evolução dos pacientes com PKU, além de ser simples e de baixo custo. Contudo a mesma apresentação limitações, como a dificuldade de aferição associada ao retardo mental mais grave.

A composição corporal em pacientes com PKU já foi descrita em outros estudos. Dobbelaere et al. (2003) realizaram avaliação da mesma através de dobras cutâneas tricipital, bicipital, subescapular e suprailíca, e de bioimpedância elétrica. Não foi encontrada diferença de composição corporal entre pacientes com PKU e seus controles pareados por idade e sexo. Huemer et al. (2007), avaliaram a composição corporal de pacientes com PKU Clássica, através da bioimpedância elétrica. Não houve diferença nos valores de massa livre de gordura entre pacientes PKU e seus controles também pareados por sexo e idade.

Segundo Dobbelaere et al. (2003), a interação entre o ambiente e os fatores genéticos resultam no crescimento normal, e, além disso, o crescimento é criticamente associado ao estado nutricional. Estudos como de Fisberg et al. (1999), Georgianne et al. (2002) e Dobbelaere et al. (2003), têm relatado dados de alteração da E/I em pacientes com PKU. Fisberg et al. (1999), encontraram diferença na média de escore – z de E/I entre pacientes com menos de 7 anos e seus controles; estes autores encontraram relação entre a estatura e o consumo protéico dos pacientes. Georgianne et al. (2002) observaram que a estatura média de pacientes com idade entre 2 e 18 anos estava ligeiramente abaixo do percentil 50, e relataram relação entre a diminuição do crescimento linear e a baixa concentração de pré-albumina, esta refletindo uma insuficiência protéica. Dobbelaere et al. (2003) observaram retardo do crescimento em alguns pacientes, com média de escore – Z de E/I de -0,49 (-2,12 e 1,61), sendo significativamente menor que os controles, não foi encontrada relação do retardo de crescimento com o consumo protéico.

Uma causa freqüente de baixa estatura no Brasil é a desnutrição crônica. Além disso, doenças crônicas costumam interferir no crescimento, podendo comprometer a estatura ou retardar a idade óssea (ZEFERINO et al., 2003). Valores abaixo do esperado são indicadores de déficits de longa duração, por conseqüência de agravos à saúde e/ou nutricional (ACCIOLY, PADILHA, 2007).

Em nosso estudo encontrou-se classificação de baixa E/I em quatro pacientes, percebendo-se, além disso, um desvio da curva para valores menores do percentil 50. Dos 45 pacientes do estudo, trinta e três apresentaram percentil abaixo de 50. Como a estatura pode

ser reflexo de desnutrição crônica, baixos valores da mesma podem refletir um consumo prévio inadequado de calorias ou proteína. Em pacientes com PKU, o consumo da FM representa o maior percentual do consumo protéico, é possível que o não consumo desta durante o crescimento tenha acarretado déficit protéico nos pacientes e, com isso, diminuição do seu crescimento.

No Brasil, pesquisa realizada pelo Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição, em 1989, encontrou prevalência de desnutrição protéico-calórica em 30,7% crianças menores de 5 anos. Crianças brasileiras têm apresentado baixa estatura, sem necessariamente apresentar baixo peso, o que pode ser consequência de uma alimentação desequilibrada (LAJOLO, TIRAPÉGUI, 1998). Dados de Brasil (2003), mostraram diminuição da desnutrição em crianças menores de 5 anos, através do indicador peso/idade, onde 4,6% dessa população apresentou desnutrição. Segundo Brasil (2008c), a prevalência de déficit de E/I em crianças brasileiras menores de 5 anos foi de 7%.

Nos pacientes com problema em relação ao crescimento, um aspecto importante de ser observado é a determinação do alvo parental (TANNER, 1986 apud ZEFERINO et al., 2003). Dos pacientes que apresentaram percentil menor de três em relação a E/I e que foi possível calcular a estatura alvo parental, observa-se que um dos pacientes se atingir o alvo parental no último ponto da curva terá E/I aproximadamente no percentil 15, o segundo paciente se atingir a estatura alvo no último ponto da curva terá E/I entre percentil 50 e 75 e o terceiro paciente já atingiu sua estatura máxima e está dentro dos valores esperados para sua estatura alvo. No caso do terceiro paciente deve observar ainda que a estatura tende a diminuir com o decorrer da idade, o declínio estatural inicia aos 40 anos na mulher e com o passar de uma década a estatura pode diminuir um cm. Então a paciente com 50 anos pode já ter diminuído um cm de sua estatura (FRISANCHO, 1990).

No presente estudo, não foi encontrado diferença em relação ao estado nutricional segundo o IMC e a E/I de acordo com o tipo de PKU, sugerindo que nesses pacientes a gravidade da doença não influenciou o estado nutricional. Contudo, pode-se observar que todos os pacientes com E/I abaixo do percentil três e que a maioria dos pacientes com excesso de peso têm diagnóstico de PKU Clássica, sendo necessário um estudo com maior número de pacientes para verificar tais dados.

Entre os pacientes com PKU são descritas algumas deficiências nutricionais, entre elas a de vitamina B12. Hvas et al. (2006) sugerem que pacientes adultos com PKU têm propensão aumentada para desenvolver essa deficiência, o que, justificaria a suplementação vitamínica

diária. Robinson et al. (2000) encontraram aumento da frequência de deficiência de B12 em comparação à população normal em pacientes com PKU e dieta com menor restrição (50% da proteína de fonte natural e 50% suplemento de aminoácidos, vitaminas e minerais) ou sem restrição (sem restrição formal de proteína e sem suplementação de aminoácidos). Os autores ainda citam que a principal fonte de B12 é através do consumo de proteína animal e os pacientes com PKU têm uma dieta isenta de tal proteína. Esses pacientes necessitam então de ingestão da mesma por suplementação, que pode ser feita através da FM. Pacientes que seguem a dieta adequadamente teriam, assim, um consumo adequado de B12.

O paciente do nosso estudo que apresentou níveis abaixo da normalidade em relação à vitamina B12, no dia do inquérito alimentar não consumiu a quantidade correta de FM prescrita; neste dia, aproximadamente 50% da proteína consumida por esse paciente foi proveniente da FM, semelhantemente ao grupo com menor restrição do estudo descrito acima, podendo sugerir que o não seguimento adequado da dieta pode influenciar na deficiência dessa vitamina.

Por esses motivos, acredita-se ser de grande relevância a monitoração dos níveis de vitamina B12 nos pacientes com PKU, principalmente em adolescentes, adultos e nos que não seguem a dieta rigorosamente.

A albuminemia foi verificada em nosso estudo, por constituir um marcador de estado nutricional. Contudo, a não observação de redução da albuminemia, pode dever-se também ao fato de que ela é preferencialmente preservada quando ocorre uma depleção protéica leve e o consumo calórico permanece adequado (HEYMSFELD et al 1994). Pode ser necessária então uma avaliação bioquímica com um indicador que seja mais sensível a depleção protéica plasmática para diagnosticar uma possível depleção protéica leve nos pacientes, como a pré-albumina.

Dados de hematócrito e hemoglobina também são marcadores de estado nutricional e por isso foram utilizados em nosso estudo. Valores de hematócrito e hemoglobina contribuem para verificar o metabolismo protéico durante o acompanhamento do estado nutricional (SAMPAIO, MANNARINO, 2007). VCM foi observado, para verificar o tipo de uma possível presença de anemia. Os valores de hematócrito e hemoglobina de todos os pacientes que apresentaram níveis abaixo da normalidade, ficaram muito próximos ao limite inferior da mesma. No estudo de Geordigianne et al. (2001), na amostra de 41 pacientes com PKU, seis apresentaram hemoglobina ou hematócrito abaixo dos valores de normalidade do laboratório, dados semelhantes aos que verificamos em nosso estudo. Contudo, dados de valores abaixo da

normalidade de hematócrito e hemoglobina também podem caracterizar anemia, e devem ser interpretados com cuidado, pois a anemia por deficiência de ferro é muitas vezes determinada pela presença de parasitas intestinais, que provoca deficiência de ferro circulante (GUYATT et al. 2001).

O sucesso de qualquer tratamento é determinado pela adesão ao mesmo. A adesão é dependente do comportamento individual (administração de medicamento, seguimento de orientações dietéticas, mudanças de estilo de vida), correspondendo e concordando com as recomendações de um profissional da saúde. Apesar de não haver medida padrão para estabelecer adesão, estima-se que as taxas de não adesão aos diversos tratamentos terapêuticos sejam altas (CHIMENTI, 2006). Em nosso estudo, o valor de nível alvo de Phe plasmática em tratamento utilizado para classificação da adesão ao tratamento em relação à mediana de Phe plasmática no último ano nos pacientes com menos de 13 anos foi bem mais rigoroso do que em pacientes com mais de 13 anos. Para os pacientes maiores de 13 anos foi utilizado o nível alvo de Phe plasmática permitido e não o desejável, tal divisão não ocorre para o nível alvo de Phe plasmática em tratamento em menores de 13 anos. Além disso, os pacientes que não tinham valores de Phe necessários para o cálculo da mediana da mesma, ambos com menos de 13 anos, foram considerados como não aderentes, porque o comparecimento às consultas e o monitoramento dos níveis plasmáticos de Phe fazem parte do tratamento.

Quando comparados os diferentes critérios de classificação da adesão ao tratamento, percebe-se que os critérios mediana de Phe plasmática no último ano e quantidade de Phe consumida em relação à Phe prescrita, mostraram-se mais semelhantes. Tal semelhança não é vista em relação ao questionamento direto ao paciente/familiar, que pode, dessa maneira, estar mais relacionado ao conhecimento dos mesmos sobre o que compõe uma dieta restrita em Phe.

Os dados dietéticos de nosso estudo foram obtidos através de recordatório de 24h, que define quais tipos e a quantidade de alimentos e bebidas foram consumidos, no dia anterior a entrevista. Esse método possui como vantagens o curto tempo de aplicação, a não alteração da ingestão do pacientes, o baixo custo e, além disso, pode ser aplicado para qualquer faixa etária e analfabetos (FISBERG et al., 2005a). Contudo, Witschi (1998) cita possíveis fontes de erros que podem distorcer as informações sobre ingestão alimentar: a percepção do que se come; a memória do entrevistado; efeitos decorrentes da idade, sexo e ambiente da entrevista; a variação alimentar diária e a sazonalidade, os dias em que são realizadas as entrevistas podem

ser mais ou menos representativos que outros; a habilidade do entrevistador em obter informações e a disposição do paciente em colaborar.

O tratamento dietético na PKU engloba mudança de consumo protéico, da proteína natural para uma dieta semi-sintética, com a maior parte da proteína proveniente de uma mistura de aminoácidos isenta de Phe (FM).

No presente estudo, foi expressivo o número de pacientes que referiu não ter recebido a quantidade correta de FM prescrita no ano anterior, como também o tipo prescrito. Levando-se em consideração que uma das bases do tratamento dietético é o consumo de FM, é fundamental que o fornecimento da mesma seja correto a fim de que o tratamento dietético seja adequado. A adequação do tratamento fica comprometida sem o fornecimento correto da FM, pois ou o paciente continua seguindo a prescrição de Phe e tem déficit no consumo de proteína e de elementos suplementados na FM como cálcio, ferro e vitamina B12, ou aumenta o consumo de alimentos contendo proteína e, conseqüentemente, alimentos fonte de Phe, extrapolando a quantidade prescrita. Esse fornecimento irregular da FM deve-se a problemas de fornecimento da mesma pelo estado, tanto por falta aquisição do produto, como também na sua distribuição.

Em Huemer et al. (2007), foram encontrados valores de média de consumo de proteína total de $1,2 \pm 0,3$ g/kg/dia, média de consumo de proteína natural de $0,3 \pm 0,2$ g/kg/dia e média de ingestão de proteína proveniente da FM de $0,9 \pm 0,2$ g/kg/dia. Os valores de consumo protéico total encontrados representam 124% do recomendado pela RDA. Dobbelaere et al. (2003), encontrou média de consumo de proteína total em relação à RDA de $146 \pm 25\%$. Esses achados assemelham-se aos encontrados em nosso estudo. Fisberg et al. (1999), ao avaliar pacientes brasileiros com PKU com idade entre um e 12 anos, encontrou média de consumo protéico total em relação à RDA de $105 \pm 32\%$ em menores de 7 anos e média de $109,4 \pm 19$ em crianças com idade maior de 7 anos.

A RDA expressa o nível de ingestão diária suficiente para suprir a necessidade de um determinado nutriente para quase todos os indivíduos saudáveis, em uma determinada faixa etária e gênero (FISBERG et al., 2005b).

Os valores de consumo protéico recomendados por Blau e Burgard (2006), para pacientes com PKU, são mais elevados que os valores da RDA. Lembrando que isso se deve à biodisponibilidade das misturas de aminoácidos que não é equivalente à proteína natural (FAO – WHO, 1991). Comparando-se o consumo dos pacientes do presente estudo com os valores dessa referência, encontrou-se valores de consumo abaixo da necessidade protéica

diária em dezessete pacientes. Todos os pacientes que não consumiram a FM no dia da aplicação do recordatório de 24h (n = 4) não atingiram valores de proteína recomendados, além disso, grande parte dos pacientes que consumiram quantidade menor que a prescrição, não atingiram adequação de consumo protéico (dados não demonstrados). Apesar de três pacientes não terem ingerido no dia do inquérito alimentar a FM prescrita, nove terem consumido a menos e 5 a mais (por possíveis erros de medida caseira da mesma), expressivo número de pacientes foram considerados aderentes. Contudo, percebe-se a importância da padronização da medida caseira, para que dessa forma não ocorram erros de consumo da FM.

Tem sido dada atenção à maneira de ingestão e a qualidade de compostos protéicos artificiais. Quando animais foram alimentados com aminoácidos livres, apresentaram menor taxa de crescimento e diminuição na retenção de nitrogênio. Alteração no crescimento dos animais foi atribuída à diferença entre absorção e utilização de aminoácidos livres e proteínas (DAENZER et al., 2001). Aminoácidos livres podem ser rapidamente absorvidos e preferencialmente oxidados, especialmente se não houver Phe suficiente para a síntese protéica. (MÖNCH et al., 1996 apud PRYZEMBEL, BREMER, 2000).

Recomenda-se que a ingestão da FM seja dividida em pelo menos três vezes no dia, para se aproximar o máximo possível das condições fisiológicas. Além disso, juntamente com as refeições, para assim ser combinada com ingestão de proteína natural que forneça Phe (PRZYREMBEL, BREMER, 2000). No entanto, estudos prospectivos avaliando diferentes métodos de ingestão da FM são necessários para esclarecer o significado dessa conduta no crescimento físico (HUEMER et al., 2007). Em nosso estudo, 11/41 pacientes ingeriram a FM fracionada em uma ou duas vezes no dia. Nestes, deve ser reforçada a importância da distribuição do consumo durante o dia, e talvez, sugeridas maneiras de consumo que melhorem a palatabilidade da mesma, pois pacientes podem ter dificuldade em fracionar seu consumo no dia por esse motivo.

Em relação à proteína natural, Hoeskma et al. (2005) encontraram correlação entre consumo da mesma e o crescimento cefálico de crianças com PKU com até 3 anos. Huemer et al. (2007), descrevem que a massa livre de gordura depende do total de proteína natural consumida. Ambos argumentam que o crescimento normal e a composição corporal em crianças com PKU pode ser resultante do aumento da qualidade protéica, ao invés do aumento do consumo protéico total. Além disso, a ingestão de proteína natural deve ser monitorada, para que a restrição excessiva da mesma não leve à inadequação do consumo protéico. No presente estudo, não houve relação entre consumo protéico e E/I e estado nutricional segundo

IMC. Contudo, não foi realizado um acompanhamento ao longo do tempo de tais variáveis e do consumo protéico, o que pode ser mais adequado para verificar a relação entre esses.

O tratamento da PKU também se baseia em uma dieta com baixa concentração de Phe, para reduzir ou normalizar a concentração de Phe plasmática e assim prevenir manifestações clínicas (WILLIAMS et al., 2008). Alguns alimentos com alto teor de Phe são retirados da dieta desses pacientes, como ovos, leite, queijo, carnes e legumes ricos em proteína (MICHALS-MATALON, 2001 apud WILLIAMS et al., 2008). A prescrição dietética de Phe para cada paciente é dependente do nível de Phe plasmática e da tolerância à Phe.

Os pacientes de nosso estudo consumiram quantidade significativamente maior de Phe, em relação à quantidade prescrita, e número expressivo de pacientes foi considerado como não aderente ao tratamento em relação a esse critério. Inclusive, alguns alimentos que são retirados da dieta de pacientes com PKU, pelo alto teor de Phe, foram consumidos por pacientes do estudo no dia anterior à entrevista. Mas o valor de consumo de Phe acima do prescrito também foi devido ao consumo em maior quantidade de alimentos que são controlados em sua dieta.

O que pôde ser visto através do inquérito alimentar, é que vários pacientes têm uma dieta monótona em relação à variedade de alimentos (dados não demonstrados). Além disso, a carência de produtos especializados, assim como o preço dos produtos, pode limitar o acesso a produtos especiais com baixa concentração de Phe. Acredita-se que o incentivo ao consumo de alimentos com baixo teor de Phe, fornecendo receitas aos pacientes, trabalhando em cozinhas experimentais, entre outros incentivos, possa ajudá-los a seguir a dieta prescrita.

Nos pacientes que consumiram quantidades acima da prescrição, é necessário reforçar a importância da dieta restrita em Phe na prevenção de desfechos clínicos, entre eles o retardo mental. Também é necessário verificar a compreensão dos pais e/ou pacientes sobre a dieta, a fim de evitar erros alimentares secundários ao entendimento do teor de Phe nos alimentos. O conhecimento e o entendimento sobre o regime dietético exercem expressiva influência na adesão e seguimento da dieta (CAMERON, 1996). Bekhof et al. (2003) demonstraram que o alto conhecimento dos pais de pacientes com PKU foi associado com menores níveis sanguíneos de Phe. Tendo em vista estas considerações, estes aspectos devem ser sempre enfatizados junto ao paciente e/ou familiar, para que não ocorram erros por falta de compreensão do mesmo. Contudo, por ser a Phe um aminoácido essencial, é necessário o consumo suficiente para satisfazer as necessidades corporais. Alguns pacientes do estudo consumiram Phe em quantidade menor ao prescrito. Por isso reforça-se a necessidade de

acompanhamento da quantidade consumida de Phe pelos pacientes, para que não haja excessos ou déficit, e para que um estado nutricional adequado seja mantido nos mesmos.

A diferença marcante entre a adesão ao tratamento relativo à FM e relativamente aos alimentos (consumo de Phe) poderia advir do fato de que para a adesão ao tratamento pela FM há necessidade 1. de que ela esteja disponível e 2. que quotas sejam respeitadas. Quanto aos alimentos é possível que o desconhecimento do teor de Phe nos mesmos, ou ainda, a dificuldade em seguir as recomendações relativas aos alimentos por outros aspectos relacionados à carência de produtos específicos e acessíveis dificulte a adesão.

Estudo de Dobbelaere et al. (2003) não encontrou correlação entre níveis plasmáticos de Phe, o consumo de Phe e com o retardo no crescimento de pacientes com PKU. Contudo, consumo adequado de Phe é necessário para garantir crescimento nos primeiros anos de vida. Schaefer et al. (1994) apud Dobbelaere et al. (2003) não encontraram correlação entre Phe consumida e seus níveis sanguíneos, e déficit de crescimento em pacientes com PKU.

No presente estudo foi possível verificar que os pacientes com IMC correspondente a excesso de peso tiveram no inquérito alimentar um consumo superior a 120% da Phe que lhes era prescrito. Esse achado sugere, que pacientes com excesso de peso têm propensão a não seguir o tratamento dietético em relação à prescrição de Phe.

Pode-se observar, também, que o número de pacientes com PKU Atípica que consumiram mais de 120% de phe prescrita foi proporcionalmente maior do que nos com PKU Clássica. Olsson et al. (2007) relatam que pacientes com PKU mais grave, provavelmente são mais cautelosos em suas escolhas alimentares em relação aos pacientes que têm forma mais leve de PKU, nos quais a dieta pode ser menos restrita.

Encontrou-se diferença significativa da quantidade de Phe prescrita entre pacientes aderentes e não aderentes ao tratamento. Acredita-se que isso se deve ao fato de os pacientes aderentes ao tratamento serem mais velhos que pacientes que não aderem. Estes têm a quantidade de Phe prescrita mais elevada, pois a prescrição diária de Phe aumenta com a idade (BLAU, BURGARD, 2006). Dessa maneira, por ter valores maiores de Phe prescrita, pacientes aderentes parecem consumir maior quantidade de Phe que os não aderentes.

O fato de não termos encontrado correlação entre a Phe consumida no recordatório e a Phe plasmática, pode ser relacionado ao fato da Phe plasmática não ter sido realizada dosagem no mesmo dia da aplicação do inquérito alimentar.

A média das medianas de Phe plasmática no último ano mostrou diferença significativa entre tipos de PKU, sendo que o consumo de Phe não apresentou diferença. Isso

pode indicar que os pacientes com PKU Atípica possam ter uma tolerância maior ao consumo de Phe em relação aos pacientes com PKU Clássica. Segundo Williams et al. (2008), a concentração de Phe sanguínea é determinada pelo consumo de Phe e pela gravidade da mutação da PAH, sendo o principal indicador de tolerância à dieta na PKU Clássica a monitoração dos níveis de Phe sanguíneos.

Em relação à percepção dos pacientes/familiares quanto à adesão às prescrições dietéticas, aproximadamente 75% responderam aderir “sempre” ou “na maioria das vezes”, contudo, quando observamos o número de pacientes que aderiram ao tratamento, considerando a mediana de Phe plasmática no último ano e o número de pacientes que consumiram entre 80% e 120% da prescrição de Phe, menos de 50% dos pacientes apresentaram adesão ao tratamento. Isso pode ser reflexo da falta de entendimento, por parte dos pacientes/familiares sobre o que é uma dieta restrita em Phe. Segundo a OMS, em torno de 50% dos indivíduos portadores de doenças crônicas não seguem as recomendações recebidas (WHO, 2003). Como consequência ocorre piora clínica dos pacientes (CHIMENTI, 2006).

Quando observamos a resposta dos pacientes/familiares quanto a adesão à prescrição dietética, e relacionamos a mesma ao IMC, percebe-se que, entre os que responderam “sempre”, estão os pacientes com desnutrição, e que, conforme diminui a adesão à dieta aumenta a prevalência de excesso de peso. Embora esses achados não sejam estatisticamente significativos, fica o questionamento se a adesão ao tratamento dietético está influenciando o estado nutricional segundo o IMC, pois, como visto anteriormente, pacientes com excesso de peso apresentaram consumo acima do prescrito de Phe.

7. CONCLUSÕES

Objetivo 1 - Caracterizar o estado nutricional dos pacientes por meio da avaliação de parâmetros antropométricos (E/I, IMC, Prega Cutânea Tricipital, Circunferência do Braço, e Área Muscular do Braço) e de parâmetros bioquímicos séricos (albumina, hemograma e vitamina B12);

- 1) Houve baixa prevalência de desnutrição (2/45 ou 4,44 %), e presença de um maior número de pacientes eutróficos (33/45 ou 73,33 %) e de pacientes com excesso de peso (10/45 ou 22,23 %), segundo o IMC, na amostra estudada. Esse achado está de acordo com o que é descrito na literatura.
- 2) Os dados de perimetria refletem os dados obtidos por meio da análise do IMC. Contudo, a perimetria apresenta limitações, como a de não ser facilmente realizada em pacientes com retardo mental mais grave, pela conseqüente dificuldade de aferição associada.
- 3) A maior parte dos pacientes do estudo apresentou E/I abaixo do percentil 50 (33/45 ou 73,33 %). Esse achado está de acordo com o que é descrito na literatura.
- 4) Houve baixa prevalência de pacientes com deficiência de vitamina B12 (1/37 ou 2,7%), e níveis abaixo da normalidade de albumina, hematócrito e hemoglobina (0/35, 5/39 ou 12,82%, e 2/39 ou 5,12%, respectivamente).

Objetivo 2 - Determinar a qualidade da adesão à dieta prescrita por meio da realização de inquérito alimentar, questionamento direto, e análise da mediana dos níveis séricos de Phe apresentados pelos pacientes no último ano;

- 1) Em relação ao inquérito alimentar, a média de consumo de Phe mostrou-se acima da quantidade prescrita, e número expressivo de pacientes foram classificados como não aderentes através desse critério (28/44 ou 62,22 %).
- 2) Em relação ao questionamento direto, a qualidade de adesão ao tratamento da amostra estudada pode ser considerada satisfatória (33/45 ou 73,33 % apresentaram boa adesão), o que não está de acordo com os outros dois critérios utilizados. Esse achado sugere que este não seja um bom critério para avaliar a adesão do paciente ao tratamento.
- 3) De acordo com a mediana de níveis plasmáticos de Phe no último ano, número expressivo de pacientes apresentou nível de Phe acima do nível alvo em tratamento, e, conseqüentemente,

foram considerados como não-aderentes (25/45 ou 55,55 %). Isto aconteceu principalmente entre os pacientes com idade inferior a 13 anos, muito provavelmente porque foram utilizados pontos de corte diferentes de nível alvo de Phe entre os dois grupos analisados (com idade inferior e superior a 13 anos).

Objetivo – 3 Verificar a influência das seguintes variáveis no estado nutricional dos pacientes: qualidade da adesão ao tratamento, forma de Fenilcetonúria, e consumo protéico atual;

- 1) Pacientes com excesso de peso apresentaram propensão a consumir maior quantidade de Phe do que lhes foi prescrito (8/10 ou 80%).
- 2) Não houve relação entre o relato de adesão e o estado nutricional; contudo, entre pacientes que relataram aderir “às vezes” e “nunca”, 3/9 e 2/3, respectivamente têm excesso de peso; entre os que responderam “sempre” ou “na maioria das vezes”, 1/11 e 4/22 têm excesso de peso. Esses achados sugerem que o não seguimento da dieta pode influenciar na classificação do estado nutricional segundo o IMC.
- 3) Não houve relação entre o estado nutricional e adesão ao tratamento quando considerada a mediana de Phe plasmática apresentada pelos pacientes no último ano.
- 4) Não houve relação entre consumo protéico atual, considerando o inquérito alimentar de 24 horas, e estado nutricional. Um estudo de acompanhamento pode ser mais adequado para verificar a relação entre essas variáveis.
- 5) Os pacientes com PKU Clássica e Atípica mostraram diferenças estatisticamente significativas em relação às medianas de Phe plasmática no último ano. Não foram encontradas diferenças entre ambos grupos em relação ao IMC, E/I, Phe consumida no recordatório de 24 horas, adequação ao consumo de Phe prescrita, idade atual, idade de início do tratamento e idade ao diagnóstico.

Objetivo 4 - Correlacionar consumo atual de Phe e mediana dos níveis séricos de Phe apresentados pelos pacientes no último ano;

Não houve correlação entre o consumo de Phe e a mediana de Phe plasmática apresentada pelos pacientes no último ano, contudo não foi realizada dosagem de Phe no dia

da aplicação do inquérito alimentar. Assim estudos que verifiquem as duas variáveis conjuntamente são necessários para verificar tal relação.

REFERÊNCIAS

ACCIOLY, E.; PADILHA, P. C. Semiologia Nutricional em Pediatria. In: DUARTE, A. C. G. **Avaliação Nutricional: Aspectos Clínicos e Laboratoriais**, São Paulo: Atheneu, p . 113 – 136, 2007.

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 – 1173, 2003.

ALLEN, J. R. et al. Resting energy expenditure in children with phenylketonuria. **The American journal of Clinical Nutrition**, v. 62, n. 4, p. 797 – 801, 1996.

BARNES, L. A.; CURRAN, J. S. Nutritional requirements. In: BEHRMAN, R., E. et al. **Nelson Textbook of pediatrics**, 15^{ed}, Philadelphia, p. 141 – 151, 1996 apud PRZYREMBEL, H.; BREMER, H. J. Nutrition, physical growth, and bone density in treated phenylketonuria. **European Journal of Pediatrics**, v. 159, n. 4, sup. 2, p. 129 – 135, 2000.

BEKHOF, J. et al. Influence of knowledge of the disease on metabolic control in phenylketonuria. **European Journal of Pediatrics**, v. 162, n. 6, p. 440 – 442, 2003.

BLAU, N.; BONAFÉ, L.; BLASKOVICS, M. E. Disorders of Phenylalanine and Tetrahydrobiopterin Metabolism. IN BLAU, N.; DURAN, M.; BLASKOVICS M. E.; GIBSON, K. M. **Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases**, 2^o ed., Germany, p. 91 – 106, 2003.

BLAU, N.; BLASKOVICS, M. Hyperphenylalaninemia. In: BLAU, N.; DURAN, M.; BLASKOVICS, M. **Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases**. London: Chapman & Hall, p. 65-78,1996.

BLAU, N.; BONAFÉ, L.; BLASKOVICS, M. E. Disorders of Phenylalanine and Tetrahydrobiopterin Metabolism. IN BLAU, N.; DURAN, M.; BLASKOVICS M. E.; GIBSON, K. M. **Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases**, 2^o ed., Germany, p. 91 – 106, 2003.

BLAU, N.; BURGARD, P. Disorders of Phenylalanine and Tetrahydrobiopterin Metabolism, In: BLAU, N. et al. **Physician's Guide to the Treatment and Follow-Up of Metabolic Diseases**, Germany, 2006

BRASIL, Ministério da Saúde. **Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal**, Brasília – DF, 2002.

BRASIL, Ministério da Saúde. Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN. **Orientações básicas para a coleta, o processamento, a análise de dados e a informação em serviços de saúde**, Brasília – DF, 2004.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002 – 2003: antropometria e análise do estado nutricional de crianças e adolescentes no Brasil**, Rio de Janeiro, 2006.

BRASIL, **Lei Federal 8069 de 13 de julho de 1990**. [online] Disponível na Internet via WWW. URL: <http://www.planalto.gov.br/ccivil/LEIS/L8069.htm>. Arquivo capturado em 15 de março de 2008a.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS nº 822/GM de 06 de julho de 2001**. [online] Disponível na Internet via WWW. URL: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/GM/GM-822.htm>. Arquivo capturado em 15 de março de 2008b.

BRASIL, Ministério da Saúde. **PNDS 2006 - Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher**, Brasília – DF, 2008c.

BOTTONI, A. et al. Avaliação Nutricional: Exames Laboratoriais. In: WAITZBERG, D. L. **Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica**, 3º ed., p. 279-294, 2001.

BUIST, N. R. M. et al. A new amino acid mixture permits new approaches to the treatment of phenylketonuria. **Acta Paediatrica**, v.83, sup. 407, p. 75 – 77, 1994 apud MIRA, N. V. M.; MARQUEZ, U. M. L. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria. **Revista de Saúde Pública**, v. 34, n. 1, p. 86 – 96, 2000.

CAMERON, C. Patient Compliance: recognition of factors involved and suggestions for promoting compliance with therapeutic regimens. **Journal of Advance Nursing**, v. 24, p. 244 – 250, 1996.

CAMPBELL, M. K. **Bioquímica**, 3º ed., Porto Alegre, 2000.

CEZAR, C. **Avaliação do estado de nutrição de escolares do município de São Paulo: uma experiência multidisciplinar envolvendo professores de educação física do ensino fundamental e médio.** Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo FCF/FEA/FSP. Programa de pós graduação interunidades em Nutrição Humana Aplicada PRONUT, São Paulo, 2005 apud ROMERO, A. **Fatores determinantes do índice de massa corporal em adolescentes de escola pública de Piracicaba, São Paulo.** Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Programa de pós - graduação em Saúde Pública, São Paulo, 2007.

CHIMENTI, B. M. et al. Estudo sobre adesão: fatores intervenientes na dieta hipocalórica de coronariopatas internados em um hospital público de São Paulo. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica.** v. 21, n. 3, p. 204-10, 2006

CONDE, W. L.; MONTEIRO, C. A. Body mass index cutoff points for evaluation of nutritional status in Brazilian children and adolescents. **Jornal de Pediatria,** Rio de Janeiro, v. 82, n. 4, p. 266 – 272, 2006.

DAENZER, M. et al. Wholebody nitrogen and splanchnic amino acid metabolism differ in rats fed mixed diets containing casein or its corresponding amino acid mixture. **Journal of Nutrition,** v. 131, n. 7, p. 1965 – 1972, 2006.

DUARTE, A. C.; CASTELLANI, F. R. Medidas Bioquímicas de Avaliação do Estado Nutricional. In: **Semiologia Nutricional,** Rio de Janeiro, p. 79 – 91, 2002.

DE BRUIN, N. C. et al. Standards for total body fat and fat-free mass in infants. **Archives of Disease in Childhood,** Rotterdam, v. 74, n. 5, p. 386 – 399, 1996.

DE ONIS, M. et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. **Bulletin of the World Health Organization,** n. 85, p. 660-667, 2007.

DOBBELAERE, D. et al. Evaluation of nutritional status and pathophysiology of growth retardation in patients with phenylketonuria. **Journal of inherited metabolic disease,** v. 26, n. 1, p. 1 – 11, 2003.

ELSAS, L. J.; ACOSTA, P. B. Suporte Nutricional nas Doenças Metabólicas Hereditárias. In: Shils, M. E. et al. **Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença,** 9º ed., São Paulo, p. 1069 – 1127, 2003.

FAO-WHO Protein Quality Evaluation. **Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation** - Rome: FAO, 1991.

FISBERG, R. M. et al. Nutritional evaluation of children with phenylketonuria. **São Paulo Medical Journal**, v. 117, n. 5, p. 185 – 191, 1999.

FISBERG, R. M.; MARTINI, L. A.; SLATER, B. Métodos de inquéritos alimentares. In: FISBERG, R. M. et al. **Inquéritos Alimentares: métodos e bases científicas**, São Paulo, 1º ed., 2005a.

FISBERG, R., M. et al. Recomendações Nutricionais. In FISBERG, R., M. **Inquéritos Alimentares: métodos e bases científicas**, Barueri, SP: Manole, 2005b.

FONTANIVE, R. et al. Avaliação da Composição Corporal de Adultos. In: DUARTE, A. C. G. **Avaliação Nutricional: Aspectos Clínicos e Laboratoriais**, São Paulo: Atheneu, p . 41 – 63, 2007.

FRISANCHO A. R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 34, n. 11, p. 2540 - 2545, 1981.

FRISANCHO, A. R. **Antropometric standards for assessment of growth and nutritional status**. Ann Arbor: University of Michigan Press, 1990.

GAMBA, E. M.; BARROS JÚNIOR, A. A. A utilização do índice de massa corporal na avaliação da obesidade na infância: vantagens e limitações. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 17, n. 4, p. 181 – 189, 1999.

GEORGIANNE, L. A. et al. Iron and Protein Sufficiency and Red Cell Indices in Phenylketonuria. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 20, n. 1, p. 65 –70, 2001.

GEORGIANNE, L. A. et al. Protein insufficiency and linear growth restriction in phenylketonuria. **The journal of Pediatrics**, Nova York, v. 141, n. 2, p. 243 – 246, 2002.

GIOVANNINI, M. et al. Phenylketonuria: Dietary and therapeutic challenges. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 30, n. 2, p. 145 – 152, 2007.

GUIMARÃES, L. V.; LATORRE, M. R. D. O.; BARROS, M. B. A. Fatores de risco para ocorrência de déficit estatural em pré – escolares. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 3, p. 605 – 615, 1999.

GÜTTLER; F., GULDBERG, P. Genotype/phenotype correlations in phenylalanine hydroxylase deficiency. In: BLAU, N.; BURGARD, P. Disorders of Phenylalanine and Tetrahydrobiopterin Metabolism, In: BLAU, N. et al. Physician's Guide to the Treatment and Follow-Up of Metabolic Diseases, Germany, 2006

GUYATT, H. L. et al. Evaluation of efficacy of school-based anthelmintic treatments against anaemia in children in the United Republic of Tanzania. **Bulletin WHO**, v. 79, n. 8, p. 695 – 703, 2001.

HANLEY, W. B. et al. Vitamin B12 deficiency in adolescents and young adults with phenylketonuria. **European Journal of Pediatric Surgery**, n. 155, sup. 1; p. 148 – 152, 1996.

HEYMSFELD, S. B. et al. Nutritional assessment by anthropometric and biochemical methods. In: SHILS, M. E.; OLSON, J. A.; SHIKE, M. **Modern Nutrition in Health and Disease**, 8th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, p 836, 1994.

HOESKMA, M. et al. The intake of total protein, natural protein and protein substitute and growth of height and head circumference in Dutch infants with phenylketonuria. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 28, n. 6, p. 845 – 854, 2005.

HUEMER, M. et al. Growth and body composition in children with classical phenylketonuria: Results in 34 patients and review of the literature. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 30, n. 5, p. 694 – 699, 2007.

HVAS, A. M. et al. Vitamin B12 and vitamin B6 supplementation is needed among adults with phenylketonuria (PKU). **Journal of inherited metabolic disease**, v. 29, n. 1, p. 47 – 53, 2006.

KARAM, S. M.; SCHWARTZ, I. V. D.; GIUGLIANI, R. Erros Inatos do Metabolismo: Introdução e Aspectos Clínicos. In: CARAKUSHANSKY, G. **Doenças Genéticas em Pediatria**, Rio de Janeiro, p. 153 – 158, 2001.

LAJOLO, F. M.; TIRAPEGUI, J. Proteínas e Aminoácidos. In: DUTRA-DE-OLIVEIRA, J. E. **Ciências Nutricionais**, São Paulo: Sarvier, p. 41 – 69, 1998.

LEHNINGER, A. L. **Principles of Biochemistry**, 4^o ed., New York, p. 656 – 689, 2004.

LINDNER, M. Treatment of phenylketonuria variants: European recommendations. In: BLAU, N.; **PKU and BH4 Advances in Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin**, 2006.

LYON, G.; KOLODNY, E.; PASTORES, G. M. **Neurology of Hereditary Metabolic Diseases of Children**, 3º ed, p. 131 – 134, 2006.

JARDIM, L. B. et al. Maternal hyperphenylalaninaemia as a cause of microcephaly and mental retardation. **Acta Paediatrica**, v. 85, p. 943 – 946, 1996

MACDONALD, A. et al. Does maternal knowledge and parent education affect blood phenylalanine control in phenylketonuria? **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, Birmingham, v. 21, n. 4, p. 351 – 358, 2008.

MARQUEZ, U. M. L.; Fenilcetonúria: aspectos bioquímicos, nutricionais e importância da alimentação. **Caderno de Nutrição**, v. 11, p. 51 – 68, 1996 apud MIRA, N. V. M.; MARQUEZ, U. M. L. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria. **Revista de Saúde Pública**, v. 34, n. 1, p. 86 – 96, 2000.

MARSDEN, D.; LEVY, H. L. Classification of PKU. In: BLAU, N.; **PKU and BH4 Advances in Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin**, 2006

MARTINS, A. M. et al. Protocolo **Brasileiro de Dietas: erros inatos do metabolismo**, 1º ed., São Paulo, p. 13 – 29, 2006.

MCCAMAM, M.W.; ROBINS, E. Fluorimetric method for the determination of phenylalanine in serum. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v. 59, 885-90, 1962.

MIRA, N. V. M.; MARQUEZ, U. M. L. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria. **Revista de Saúde Pública**, v. 34, n. 1, p. 86 – 96, 2000.

MICHALS-MATALON, K., Developments in phenylketonuria. **Topics in Clinical Nutrition**, v. 16, p. 41 – 50, 2001 apud WILLIAMS, R. A.; MAMOTTE, C. C.; BURNETT, J. R. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. **The Clinical Biochemist Reviews**, v. 29, n. 1, p. 31 – 41, 2008.

MITCHELL, J. J.; SCRIVER, Charles R. **Phenylalanine Hydroxylase Deficiency**. [online] Disponível na Internet via WWW. URL: <http://www.geneclinics.org/servlet/access?db=geneclinics&site=gt&id=8888891&key=PFKG7lJBSIkL&gry=&fcn=y&fw=-Fi5&filename=/profiles/pku/index.html>. Última atualização em 29 de março de 2007.

MÖNCH, E. et al. Utilisation of amino acid mixtures in adolescents with phenylketonuria. **European Journal of Pediatrics**, v. 155, s. 1, p. S115- S120, 1996 apud PRZYREMBEL, H.; BREMER, H., Nutrition, physical growth, and bone density in treated phenylketonuria. **European Journal of Pediatrics**, v. 159, s. 2, p. S129 – S135, 2000

MONTEIRO, L. T. B.; CÂNDIDO, L. M. B. Fenilcetonúria no Brasil: evolução e casos. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 19, n. 3, p. 381 – 387, 2006.

NUSSBAUM, R. L.; CINNES, R. R.; WILLARD, H. F. **Thompson & Thompson Genética Médica**, 6º ed., Rio de Janeiro, 2002.

NYHAN, W.; OZAND, P. Phenylketonuria. In: **Atlas of Metabolic Diseases**, 1º ed., London, p. 109 – 116, 1998.

OLSSON, G. M.; MONTGOMERY, S. M.; ALM, J. Family conditions and dietary control in phenylketonuria. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 30, n. 5, p. 708 – 715, 2007.

OMS – Organização Mundial da Saúde. **Obesidade: prevenindo e controlando a epidemia global**. São Paulo: Roca; 2004 apud ROMERO, A. **Fatores determinantes do índice de massa corporal em adolescentes de escola pública de Piracicaba, São Paulo**. Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Programa de pós - graduação em Saúde Pública, São Paulo, 2007.

PINHEIRO, A. B. V. e al. **Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras**. Atheneu, 5º ed, São Paulo, 2004.

PLASENCIA, L. M. M.; TORRES, A. J. P.; TAMAYO, L. C. **Impacto social del tratamiento integral de la Fenilcetonuria en Cuba**. [online] Disponível na Internet via WWW. URL: <http://www.monografias.com/trabajos25/fenilcetonuria/fenilcetonuria.shtml>. Arquivo capturado em 16 de março de 2008.

PLANA, J. C. et al. Hiperfenilalaninemia. In: SANJURJO, P.; BALDELLON, A. **Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias**, 2º ed., Majadahonda (Madrid), 2006.

PONZONE, A. et al. Impacto f Neonatal Protein Metabolism and Nutrition on Screening for Phenylketonuria. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, V. 46, n. 5, p. 561 – 569, 2008.

PRINCE, A. P.; MSMURRY, M. P.; BUIST N. R. M. Treatment products and approaches for phenylketonuria: improved palatability and flexibility demonstrate safety, efficacy and acceptance in US clinical trials. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 20, p. 486 – 498, 1997.

PRZYREMBEL, H.; Recommendations for protein and amino acid intake in phenylketonuria patients. **European Journal of Pediatric**, v. 155, Sup. 1, p. S130 -131 , 1996 apud MIRA, N. V. M.; MARQUEZ, U. M. L. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria. **Revista de Saúde Pública**, v. 34, n. 1, p. 86 – 96, 2000.

REFOSCO, L. F. **Estudo Sobre Fatores Bioquímicos e Nutricionais Que Interferem No Tratamento da Fenilcetonúria Clássica**. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas - Bioquímica, Porto Alegre, 1998.

ROBINSON, M. et al. Increased risk of vitamin B12 deficiency in patients with phenylketonuria on an unrestricted or relaxed diet. **Journal of Pediatrics**, v. 136, n. 4, p. 545 – 547, 2000.

SAMPAIO, A. R. D.; MANNARINO, E. C. Medidas Bioquímicas de Avaliação do Estado Nutricional in DUARTE, A., C., G. **Avaliação Nutricional: Aspectos Clínicos e Laboratoriais**, São Paulo: Atheneu, p . 113 – 136, 2007.

SCAGLIONI, S. et al. Body mass index rebound and overweight at 8 years of age in hyperphenylalaninaemic children. **Acta Paediatrica**, Milan, v. 93, n. 12, p. 1596 – 1600, 2004.

SCHAEFER, F. et al. Growth and skeletal maturation in children with Phenylketonuria. **Acta Paediatrica**, v. 83, p. 534 – 541, 1994 apud DOBBELAERE, D. et al. Evaluation of nutritional status and pathophysiology of growth retardation in patients with phenylketonuria. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 26, n. 1, p. 1 – 11, 2003.

SCHMIDT, B. J. et al. **Fenilcetonúria: aspectos clínicos e terapêuticos**. *Pediatria al día*, v. 3, p. 257 – 260, 1987.

SCRIVER, C. R.; KAUFMAN, S. Hyperphenylalaninemia hydroxylase deficiency. In: SCRIVER, C. R. et al. **The metabolic and molecular bases of inherited disease**, 8° ed., New York, p. 1667 – 1724, 2001.

SCRIVER, C. R. et al. **The metabolic and molecular bases of inherited disease**, 8^o ed., New York, 2001.

SMITH, I.; LEE, P. The Hyperphenylalaninaemias. In: FERNANDES, J; SAUDUBRAY, M.; VAN DEN BERGUE, G. **Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment**, 3^o ed., Germany, p. 171 – 184, 2000.

SOLIZ, A.; CHANDLER, B. D.; VASCONCELOS, E. The Enigmatic Baby: A Practical Approach to the Diagnosis of Inborn Errors of Metabolism. **International Pediatrics**, v. 22, n. 4, p. 192 – 196, 2007.

TANNER, J. M. The use and abuse of growth standards. In: FALKNER, F., TANNER, J. M. *Human Growth*, New York: Plenum, 2nd ed., vol. 3, p. 95-112. 1986 apud ZEFERINO, A. M. B. et al. Acompanhamento do crescimento. **Jornal de Pediatria**, v. 79, s. 1, p. S23 – S32, 2003.

VANNUCCHI, H., UNAMUNO M. R. L., MARCHINI, J. S. AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL. **Revista do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto**, v. 29, n. 1, p. 5 – 18, 1996

VERKERK, P. H. et al. Predictors of mean phenylalanine levels during the first years of life in patients with phenylketonuria who were treated early. Dutch National PKU Steering Committee. **Acta Paediatrica**, v. 83, sup 407, p. 70 – 72, 1994a.

VERKERK, P. H. et al. Impaired prenatal and postnatal growth in Dutch patients with phenylketonuria. The National PKU Steering Committee. **Archives of Disease in Childhood**, v. 71, n. 2, p. 114 – 118, 1994.

WALTER, J. H.; LEE, P. J.; BURGARD, P. Hyperphenylalaninaemia. In: FERNANDES, J. et al. **Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment**, 4^o ed., Germany, p. 222- 232, 2006.

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

WITSCHI, J. C. Short-term dietary recall and recording methods. In: Willett W. **Nutritional Epidemiology**. New York: Oxford University Press; p.52-68, 1990.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry.** WHO Technical Report Series n° 854. Geneva, Switzerland: WHO, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development.** WHO (nonserial publication). Geneva, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Adherence to Long Term Therapies. Evidence for Action.**; Switzerland, 2003, disponível on-line: http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/lttherapies/en/. acessado em 22/11/2008.

ZSCHOCKE, J.; HOFFMANN, G. **Vademecum Metabolicum Manual of Metabolic Paediatrics**, Germany, 2° ed., 2004.

ANEXO I – Ficha de dados do paciente**DADOS DO PACIENTE**

Nº Protocolo: _____

Data: ___/___/___

Data de nascimento: ___/___/___

Idade: _____

Sexo: () M () F

Nível de Phe/Tyr ao diagnóstico (mg/dL): _____

Idade ao diagnóstico: _____

Idade início do tratamento: _____

Teste Sobrecarga(mg/dL) _____

Maior nível de Phe em tratamento(mg/dL): _____

Razão Phe/Tyr: _____

Genótipo: _____

Classificação da PKU: _____

Nível de Phe nos últimos 12 meses:

Data	Phe (mg/dL)

Dados antropométricos:

Peso (kg): _____

Estatura (m): _____

IMC (kg/m²): _____

Percentil IMC(0 – 19 anos): _____

Classif. IMC _____

IMC Classif. (≥ 19 anos) _____

Percentil E/I: _____

Classif. E/I: _____

PCT (mm) _____

Classif.: _____

% adequação: _____

CB (cm) _____

Classif.: _____

% adequação: _____

AMB (mm²): _____

Classif.: _____

% adequação: _____

Dados bioquímicos:

Vitamina B12 (pg/dL): _____

Data: ___/___/___

Classif. _____

Albumina (g/dL): _____

Data: ___/___/___

Classif. _____

Hematócrito: (%) _____

Data: ___/___/___

Classif. _____

Hemoglobina (g/dL): _____

Data: ___/___/___

Classif. _____

VCM (fL): _____

Data: ___/___/___

Classif. _____

Dados dietéticos

Phe Prescrita: _____

Phe consumida: _____

% adequação Phe _____

Ptn Consumida: _____

% de adequação ptn: _____

% adequação RDA: _____

FM Pres quant.: _____

FM Cons.: _____

% adequação FM _____

FM Presc. tipo: _____

FM Cons. tipo: _____

FM frac. cons: _____

ANEXO II - Questionário

AValiação DO ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES COM FENILCETONÚRIA POR DEFICIÊNCIA DE FENILALANINA HIDROXILASE DO SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA

QUESTIONÁRIO

Nº PROTOCOLO: _____

DATA: ___/___/___

1) No último ano você recebeu a quantidade correta de fórmula?

 Sim Não sabe Não Não respondeu

2) O tipo de fórmula recebida no último ano foi o indicado?

 Sim Não sabe Não Não respondeu

3) Quantas latas de fórmula você recebeu na última vez que às retirou?

 Uma Quatro Duas Cinco Três Seis

4) Você acha que segue as prescrições alimentares adequadamente:

 sempre nunca na maioria das vezes não sabe às vezes não respondeu

5) Qual a estatura do pai e da mãe do paciente:

Pai: _____ cm

Mãe: _____ cm

Não sabe ()

Não respondeu ()

ANEXO III – Inquérito alimentar (recordatório de 24h)

AValiação DO ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES COM FENILCETONÚRIA POR DEFICIÊNCIA DE FENILALANINA HIDROXILASE DO SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA

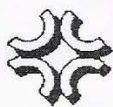
RECORDATÓRIO ALIMENTAR

Nº PROTOCOLO: _____

DATA ___/___/___

REFEIÇÃO	ALIMENTOS INGERIDOS	QUANTIDADE (medida caseira)
Café da Manhã Horário: _____ Local: _____		
Lanche da Manhã Horário: _____ Local: _____		
Almoço Horário: _____ Local: _____		
Lanche da Tarde Horário: _____ Local: _____		
Jantar Horário: _____ Local: _____		
Ceia Horário: _____ Local: _____		
Intervalo refeições		

ANEXO IV – Parecer da comissão científica e comissão de pesquisa e ética em saúde do HCPA



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

Projeto: 08-227

Versão do Projeto: 17/06/2008

Versão do TCLE: 17/06/2008

Pesquisadores:

IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ

INGRID DALIRA SCHWEIGERT

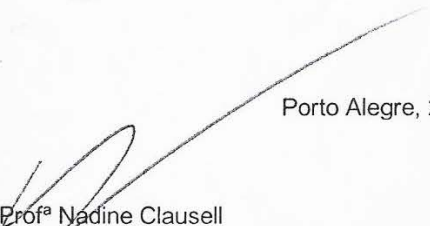
TATIELE NALIN

Título: AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES COM FENILCETONÚRIA POR DEFICIÊNCIA DE FENILALANINA HIDROXILASE DO SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

- Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

- De acordo com a regulamentação da Resolução 340/2004 do CNS/MS o CEP/HCPA foi credenciado, através da Carta Circular Nº 037 CONEP/CNS/MS de 11 de agosto de 2004, para dar aprovação final para este projeto.

Porto Alegre, 23 de junho de 2008.


Profª Nadine Clausell
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA

ANEXO V – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de consentimento LIVRE e ESCLARECIDO

Projeto: **AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES COM FENILCETONÚRIA POR DEFICIÊNCIA DE FENILALANINA HIDROXILASE DO SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA**

Pesquisador responsável: **Dra. Ida Vanessa D. Schwartz. Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.** Rua Ramiro Barcelos, 2350. Porto Alegre-RS. Tel: 51-21018011.

Nome do paciente: _____

Prezado paciente (ou responsável),

A Fenilcetonúria é uma doença genética associada a aumento dos níveis do aminoácido fenilalanina no sangue. Os níveis elevados desse aminoácido são tóxicos para o cérebro e podem ocasionar retardo mental e problemas de comportamento. O diagnóstico e o tratamento precoces previnem estas manifestações. O tratamento é feito através do uso de fórmulas metabólicas especiais e de dieta pobre em fenilalanina.

Dados do seu exame físico (como peso e altura) e de exames de sangue (como a presença ou não de anemia), os quais refletem o seu estado nutricional (ou seja, se você está crescendo e se alimentando corretamente), são geralmente utilizados pelo seu médico e nutricionista para ver se o seu tratamento está adequado. Alguns estudos mostraram que podem ocorrer alterações no estado nutricional de pacientes com Fenilcetonúria, e isto pode estar relacionado à falta de uso da fórmula ou à falta de seguimento da dieta.

Essa pesquisa tem por objetivo avaliar o estado nutricional de pacientes com Fenilcetonúria acompanhados no ambulatório de distúrbios metabólicos do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Caso você decida participar dessa pesquisa, será necessário que você responda a um questionário sobre o tipo e quantidade de alimentos ingeridos no dia anterior à sua consulta (este questionário é chamado Recordatório Alimentar); que você permita que uma das pesquisadoras do estudo faça a medida do seu peso, da sua altura, da circunferência do seu braço e da prega de pele que normalmente sobra debaixo do braço; e, também, que você autorize a revisão do seu prontuário. O tempo necessário para a realização de tais procedimentos pode variar de 30 minutos a uma hora aproximadamente.

RISCOS E BENEFÍCIOS

O projeto não acarreta riscos aos participantes, além de eventual ocorrência de dor quando da medida da prega de pele que sobra debaixo do braço. Os benefícios consistem na realização de uma avaliação nutricional mais detalhada, e que talvez permita a identificação de alguma alteração do seu estado nutricional. Caso isto aconteça, o seu médico ou nutricionista será comunicado, e os ajustes necessários ao seu tratamento serão realizados.

DÚVIDAS

Se você tiver alguma dúvida em relação à pesquisa, deve contatar a Dra. Ida Vanessa D. Schwartz (Fone: 51- 99017418 ou 2101-8011), no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO NA PARTICIPAÇÃO DO ESTUDO

Sua participação no estudo é voluntária. Se você decidir não participar do estudo, isto não afetará em nada o seu tratamento no HCPA. A sua participação pode também ser interrompida a qualquer momento por você mesmo (a). Em qualquer caso, você não será penalizado (a).

CONFIDENCIALIDADE DAS INFORMAÇÕES

As informações dessa pesquisa serão mantidas em sigilo, sendo apenas utilizadas de forma científica, e sem identificação do seu nome, em relatos especializados. Caso alguma informação derivada desse estudo for importante a você, todo esforço será realizado para informá-lo.

Pelo presente termo, você declara que foi informado (a), de forma clara e detalhada, sobre a presente pesquisa, e que teve suas dúvidas esclarecidas por _____ . Declara ter sido esclarecido que não receberá nenhuma remuneração financeira pela participação no estudo. Declara que foi informado da garantia de receber resposta ou esclarecimento sobre a pesquisa a ser realizada, bem como da liberdade de não participar do estudo e da possibilidade de desistir, em qualquer momento, da participação. Além disso, declara que assinou duas vias deste consentimento, e que uma ficou em seu poder.

Data: ___/___/___

Paciente: _____

Responsável legal: _____

Eu expliquei a _____ os objetivos e procedimentos necessários para esta pesquisa, e entreguei cópia deste termo de consentimento para o mesmo.

Data: ___/___/___

Nome: _____