

Universidade Federal de Minas Gerais

Programa de Pós-Graduação – Saúde da Criança e do Adolescente

**SOBREPESO/OBESIDADE E DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA
NÃO ALCOÓLICA EM ADOLESCENTES COM FENILCETONÚRIA**

Adriana Márcia Silveira

2020

Adriana Márcia Silveira

**SOBREPESO/OBESIDADE E DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA
NÃO ALCOÓLICA EM ADOLESCENTES COM FENILCETONÚRIA**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), área de concentração Saúde da Criança e do Adolescente, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Marcos José Burle de Aguiar

Co-orientadora: Prof^a. Dra. Rocksane de Carvalho Norton

Faculdade de Medicina

2020

Universidade Federal de Minas Gerais

Reitora: Prof.a Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Fabio Alves da Silva Junior

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Prof.a Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof.a Eli Iola Gurgel Andrade

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof.a Mônica de Almeida Vasconcelos

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da

Criança e do Adolescente: Prof.a Roberta Maia de Castro Romanelli

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da

Criança e do Adolescente: Prof.a Débora Marques de Miranda

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente:

Prof.a Ana Cristina Simões e Silva – Titular

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira – Suplente

Prof. Jorge Andrade Pinto – Titular

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira – Suplente

Prof.a Helena Maria Gonçalves Becker – Titular

Prof.a Ana Cristina Côrtes Gama – Suplente

Prof.a Roberta Maia de Castro Romanelli – Titular

Prof.a Luana Caroline dos Santos – Suplente

Prof.a Juliana Gurgel – Titular

Prof.a Ivani Novato Silva – Suplente

Prof.a Débora Marques de Miranda – Titular

Prof. Leandro Fernandes Malloy Diniz – Suplente

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro – Titular

Prof. Cássio da Cunha Ibiapina – Suplente

Prof.a Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana – Titular

Prof.a Lêni Márcia Anchieta – Suplente

Ariene Silva do Carmo – Discente Titular

Elisângela Pessoa de Aguiar – Discente Suplente

Silveira, Adriana Márcia.
SI587s Sobrepeso/Obesidade e Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica em adolescentes com Fenilcetonúria [manuscrito]. / Adriana Márcia Silveira. - - Belo Horizonte: 2020.

110f.

Orientador (a): Marcos José Burle de Aguiar.

Coorientador (a): Rocksane de Carvalho Norton.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Fenilcetonúrias. 2. Adolescente. 3. Hepatopatia Gordurosa não Alcoólica. 4. Obesidade. 5. Índice de Massa Corporal. 6. Dieta. 7. Dissertação Acadêmica. I. Aguiar, Marcos José Burle de. II. Norton, Rocksane de Carvalho. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WD 205.5.A5

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

UFMG
1926

FOLHA DE APROVAÇÃO

TRATAMENTO DIETÉTICO DA FENILGETONÚRIA E POSSÍVEIS
COMORBIDADES: OBESIDADE E DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO
ALCOÓLICA.

ADRIANA MÁRCIA SILVEIRA

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE, como requisito para obtenção do grau de Doutora em CIÊNCIAS DA SAÚDE - SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE, área de concentração em CIÊNCIAS DA SAÚDE.

Aprovada em 30 de junho de 2020, pela banca constituída pelos membros



Prof. Marcos José Balle de Aguiar - Orientador
UFMG


Prof. Roselaine de Carvalho Norton - Coorientadora
UFMG


Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira
UFMG


Prof. Keyla Christy Christine Mendes Sampaio Cunha
UFMG


Prof. Marcial Francis Galera
UFMG


Prof. Rosângela Passos de Jesus
UFBA

Belo Horizonte, 30 de junho de 2020

Dedico este trabalho ao meu pai que sempre me inspirou e me incentivou no crescimento profissional e acadêmico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela dádiva da vida e por ter me conduzido em todos os momentos de minha existência, especialmente nesses anos de pesquisa.

Aos meus pais pelo apoio incondicional. À minha mãe, Léa, pela compreensão nos meus momentos de ausência dedicados a esse trabalho e por tanto amor a mim demonstrado. Ao meu pai, João, que sempre me incentivou na busca do crescimento profissional e pessoal, que me acompanhou durante todo esse percurso, e que infelizmente nos deixou nos últimos meses antes de ver esse sonho concretizado. Agradeço também ao apoio dos meus irmãos, Paulo e Wagner, da minha cunhada Syarla, minha avó Rute, tios e primos.

Aos meus orientadores, dr. Marcos Aguiar e dra. Rocksane Norton, o meu muito obrigada pelos ensinamentos, sugestões e conselhos ao longo desses anos. Tive grande aprendizado com a experiência de vocês.

Ao Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD) da Faculdade de Medicina da UFMG pelo apoio institucional e financeiro para realização dessa pesquisa. Agradeço também à equipe do Ambulatório de Fenilcetonúria pelo apoio.

Ao dr. Rogério Silva pela colaboração na pesquisa com a realização das ultrassonografias dos pacientes e à clínica CEU-Diagnósticos por ter cedido o lugar para realização destes exames.

À minha estagiária Poliane Lima, pela dedicação e trabalho prestados ao longo da pesquisa, sempre com prestatividade em ajudar.

À dra. Rosângela Passos pelo incentivo no início dessa caminhada e por tantas orientações e sugestões valiosas ao longo desses anos.

Agradeço ao Antônio Augusto pela competência na análise estatística e por sempre estar disponível para esclarecer minhas dúvidas.

Aos adolescentes que participaram da pesquisa, aos pais e responsáveis, o meu sincero agradecimento pela disponibilidade em participar da pesquisa, pela colaboração no

deslocamento para os diferentes locais de coleta de dados e realização de exames. Sem vocês esse trabalho não existiria.

Agradeço à FAMINAS-BH, em especial à coordenadora do curso de Nutrição Vanessa Oliveira, pelo apoio, incentivo e pelos ajustes de horários para colaborar com minha pesquisa.

À Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte e às gerências do Centro de Saúde Santa Amélia e São Francisco pela flexibilidade e por possibilitar a redução parcial de carga horária, que tanto contribuiu para a condução e finalização desse trabalho.

Agradeço à minha terapeuta Joelma que me ajudou a manter o equilíbrio emocional tão necessário, apesar dos altos e baixos que passei durante esses 4 anos de pesquisa. Foi fundamental percorrer essa jornada com sua ajuda brilhante!

Aos amigos que souberam compreender meus momentos de ausência e que sempre me incentivaram e motivaram. Em especial à amiga Michelle Alves pela ajuda imprescindível nesse trabalho, pelo apoio e incentivo. Meu muito obrigada!

“Eu sei o preço do sucesso: dedicação, trabalho duro e uma incessante devoção às coisas que você quer ver acontecer.”

(Frank Lloyd Wright)

RESUMO

Introdução: A fenilcetonúria (PKU) é um erro inato do metabolismo, devido à perda ou diminuição da atividade da enzima fenilalanina hidroxilase. A dieta, com restrição de proteínas naturais e uso de fórmula de aminoácidos isenta em fenilalanina tem papel chave em seu tratamento. As peculiaridades da dieta têm levado à hipótese de predisposição ao sobrepeso/obesidade que, por outro lado é suspeito de predispor à doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). Teriam adolescentes com PKU maior predisposição ao desenvolvimento de sobrepeso/obesidade e à DHGNA?

Objetivo: Avaliar sobrepeso/obesidade e DHGNA em adolescentes com PKU em tratamento dietético exclusivo.

Métodos: Estudo transversal com 101 adolescentes com PKU entre 10 anos e 20 anos incompletos entre 2017-2018. Foram realizadas avaliações antropométricas, bioquímicas, determinação do consumo alimentar e ultrassom abdominal, com classificação do índice hepatorenal. Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com seu estado nutricional: um com os indivíduos com sobrepeso/obesidade, outro com eutrofia/baixo IMC. Foi constituído subgrupo com adolescentes de 13-17 anos para comparação com prevalência do sobrepeso/obesidade em escolares saudáveis, da mesma idade.

Resultados: A prevalência de sobrepeso/obesidade foi de 27,7% e não houve predominância de sexos. A análise multivariada indicou concentrações sanguíneas elevadas de fenilalanina, de LDL-colesterol e elevação do índice HOMA como fatores preditores e aumento da idade como fator protetor do sobrepeso/obesidade. A comparação da prevalência de sobrepeso/obesidade entre os 46 pacientes entre 13-17 anos com escolares da mesma idade não rejeitou a hipótese de igualdade. A avaliação do índice hepatorenal detectou presença de DHGNA em 26 (25,7%) adolescentes, sem distinção entre sexos ou associação com sobrepeso/obesidade, sugerindo que a PKU e/ou a dieta podem contribuir para a DHGNA. O modelo final da análise multivariada, apresentou sensibilidade de 26,1% e especificidade de 94,7%, indicando a necessidade de estudar outras variáveis. A especificidade do modelo final sugeriu uma possibilidade menor de DHGNA naqueles com idade maior, níveis de fosfatase alcalina normal ou elevada, menor consumo de carboidratos e lipídios e consumo adequado de proteínas.

Conclusão: A prevalência de sobrepeso/obesidade dos adolescentes com PKU foi semelhante à encontrada entre os adolescentes sem a doença. Concentrações elevadas de Phe, e LDL colesterol e índice HOMA acima da referência foram fatores preditores da mesma e idade mais elevada fator protetor. A PKU e/ou a dieta utilizada em seu tratamento podem representar risco de DHGNA, independentemente do sexo e do estado nutricional. A especificidade do modelo final sugeriu a possibilidade de DHGNA menor naqueles com idade maior, níveis de fosfatase alcalina normal/elevada, menor consumo de carboidratos e lipídios e consumo adequado de proteínas.

Palavras-Chave: Fenilcetonúrias, Adolescente, Doença hepática gordurosa não alcoólica, Obesidade, Índice de Massa Corporal, Dieta.

ABSTRACT

Introduction: Phenylketonuria (PKU) is an inborn error of metabolism, due to loss or decrease in the activity of the enzyme phenylalanine hydroxylase. The diet, with restriction of natural proteins and use of phenylalanine-free amino acid formula plays a key role in its treatment. The peculiarities of the diet have led to the hypothesis of predisposition to overweight/obesity which, on the other hand, is suspected of predisposing to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Are adolescents with PKU more predisposed to developing overweight/obesity and NAFLD?

Objective: To evaluate overweight/obesity and NAFLD in adolescents with PKU undergoing exclusive dietary treatment.

Methods: Cross-sectional study with 101 adolescents with PKU between 10 years and 20 years incomplete between 2017/18. Anthropometric, biochemical assessments, determination of food consumption and abdominal ultrasound were performed, with classification of the hepatorenal index. The patients were divided into two groups, according to their nutritional status: one with overweight/obese individuals, the other with normal weight/low BMI. A subgroup was formed with adolescents aged 13-17 years for comparison with the prevalence of overweight/obesity in healthy schoolchildren of the same age.

Results: The prevalence of overweight/obesity was 27.7% and there was no gender predominance. The multivariate analysis indicated high blood concentrations of phenylalanine, LDL-cholesterol and elevation of the HOMA index as predictive factors and increasing age as a protective factor for overweight/obesity. The comparison of the prevalence of overweight/obesity among 46 patients aged 13-17 years with schoolchildren of the same age did not reject the hypothesis of equality. The assessment of the hepatorenal index detected the presence of NAFLD in 26 (25.7%) adolescents, without distinction between genders or association with overweight/obesity, suggesting that PKU and/or diet may contribute to NAFLD. The final model of the multivariate analysis showed a sensitivity of 26.1% and specificity of 94.7%, indicating the need to study other variables. The specificity of the final model suggested a lower possibility of NAFLD in those of older age, normal or elevated alkaline phosphatase levels, lower consumption of carbohydrates and lipids and adequate consumption of proteins.

Conclusion: The prevalence of overweight/obesity in adolescents with PKU was similar to that found among adolescents without the disease. High concentrations of Phe, and LDL cholesterol and HOMA index above the reference were predictive factors of the same and higher age protective factor. PKU and/or the diet used in its treatment may represent a risk of NAFLD, regardless of gender, and nutritional status. The specificity of the final model suggested the possibility of lower NAFLD in those of older age, normal/high alkaline phosphatase levels, lower consumption of carbohydrates and lipids and adequate consumption of proteins.

Keywords: Phenylketonurias, Adolescent, Non-alcoholic fatty liver disease, Obesity, Body Mass Index, Diet.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - Causas da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)..... 31

FIGURA 2 - Imagem do ultrassom abdominal de um dos pacientes avaliados, com visão do fígado e rim direito para cálculo do IHR.....47

FIGURA 1 (Artigo 2) - Imagem do ultrassom abdominal de um dos pacientes avaliados, com visão do fígado e rim direito para cálculo do IHR.....84

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Recomendações diárias de fenilalanina para adolescentes com fenilcetonúria conforme faixa etária e gênero	45
TABELA 2 - Classificação dos diferentes níveis de esteatose hepática segundo resultado do IHR	47
TABELA 3 - Caracterização dos adolescentes estudados quanto ao gênero, procedência e estado nutricional	51
TABELA 1 (Artigo 1) - Associação entre o estado nutricional e variáveis antropométricas, exames bioquímicos e consumo alimentar	62
TABELA 2 (Artigo 1) - Análise de Regressão Logística (Modelo inicial)	65
TABELA 3 (Artigo 1) - Modelo final da análise de Regressão logística	66
TABELA 1 (Artigo 2) - Análise comparativa e de associação entre a presença de DHGNA e variáveis antropométricas, exames bioquímicos e consumo alimentar	86
TABELA 2 (Artigo 2) - Análises comparativa e de associação entre adequações do consumo alimentar e a ocorrência de DHGNA	87
TABELA 3 (Artigo 2) - Modelo final da análise de Regressão logística	88

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1 - Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG)	99
ANEXO 2 – Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)	103
ANEXO 3 – Diretoria de Ensino e Pesquisa e Extensão do Hospital das Clínicas (DEP-HC-UFMG)	104
ANEXO 4 – Comprovante de submissão do Artigo 1 ao American Journal of Medical Genetics (AJMG)	105
ANEXO 5 – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e a autorização para a pesquisa	106
ANEXO 6 – Questionário de Frequência Alimentar	109

LISTA DE ABREVIATURAS

AGS	Ácidos graxos saturados
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CA	Circunferência abdominal
CHC	Carcinoma hepatocelular
COEP-UFMG	Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais
CT	Colesterol total
DAMPs	Padrões moleculares associados a danos
DEP-HC-UFMG	Diretoria de Ensino e Pesquisa e Extensão do Hospital das Clínicas
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DMII	Diabetes mellitus tipo II
DRI	<i>Dietary Reference Intakes</i>
EIM	Erros Inatos do Metabolismo
FA	Fosfatase alcalina
GGT	Gama glutamiltransferase
HDL-c	Lipoproteína de alta densidade
HOMA	<i>Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance</i>
IHR	Índice hepatorenal
IL-6	Interleucina-6

IMC	Índice de Massa Corporal
LDL-c	Lipoproteína de baixa densidade
LTN	Laboratório de Triagem Neonatal
NASH	Esteatohepatite não alcoólica
NUPAD-FM-UFMG	Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais
PAMPs	Padrões moleculares associados a patógenos
PCR	Proteína C reativa ultrasensível
PeNSE	Pesquisa Nacional de Saúde Escolar
PHA	Fenilalanina hidroxilase
Phe	Fenilalanina
PKU	Fenilcetonúria
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
PTN-MG	Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais
QFA	Questionário de frequência alimentar quantitativo
SEG-HC-UFMG	Serviço Especial de Genética do HC-UFMG
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TGD	Triglicérides
UBS	Unidades Básicas de Saúde
US	Ultrassonografia ou Ultrassom

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	20
1.1 REFERÊNCIAS	23
2. REVISÃO DA LITERATURA	25
2.1 FENILCETONÚRIA	25
2.1.1 Tratamento	26
2.1.2 Fenilcetonúria e excesso de peso	27
2.2 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA	29
2.2.1 Etiologia	30
2.2.2 Diagnóstico da DHGNA	32
2.2.3 Índice Hepatorenal	33
2.2.4 Tratamento	35
2.3 REFERÊNCIAS	36
3. OBJETIVOS	41
3.1 OBJETIVO GERAL	41
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	41
4. MÉTODOS	42
4.1 DESENHO DO ESTUDO	42
4.2 ASPECTOS ÉTICOS	42
4.3 CASUÍSTICA	43
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	43

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	44
4.6 ANTROPOMETRIA	44
4.6.1 Peso	44
4.6.2 Estatura	44
4.6.3 Circunferência abdominal	44
4.6.4 Índice de Massa Corporal	45
4.7 AVALIAÇÃO ALIMENTAR	45
4.8 AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA	46
4.8.1 HOMA	46
4.8.2 Fenilalanina (phe)	47
4.9 ULTRASSONOGRAFIA ABDOMINAL	47
4.9.1 Índice Hepatorenal (IHR)	47
4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA	48
4.11 REFERÊNCIAS	50
5. RESULTADOS	52
5.1 ARTIGO ORIGINAL 1	55
5.2 ARTIGO ORIGINAL 2	80
6. CONCLUSÕES	97
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	98
8. ANEXOS	99

1 INTRODUÇÃO

A fenilcetonúria (PKU) é um erro inato do metabolismo resultante da diminuição ou deficiência da atividade da enzima fenilalanina hidroxilase hepática, que catalisa a conversão de fenilalanina em tirosina. A incidência de PKU é variável no mundo. Em crianças norte americanas é de 1:12.707 nascidos vivos^{1,2,3}. Em Minas Gerais a incidência estimada é de 1:20.000 nascidos vivos⁴. A doença, quando não diagnosticada e tratada precocemente, cursa com diversas anormalidades, podendo culminar em deficiência intelectual. A PKU foi a primeira doença a ser rastreada na triagem neonatal e até hoje considerada a doença modelo para rastreamento neonatal.

O Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN-MG) foi criado em 1993, mediante parceria entre a Secretaria de Estado da Saúde e o Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (NUPAD-FM-UFMG). Desde 2001, o NUPAD-FM-UFMG é o Serviço de Referência do Programa Estadual de Triagem Neonatal em Minas Gerais. Atualmente, o PTN-MG oferece triagem, diagnóstico e tratamento para fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, anemia falciforme, fibrose cística, deficiência de biotinidase, hiperplasia adrenal congênita e toxoplasmose. Desde a criação do Programa até fevereiro de 2020 foram triados 6,2 milhões de recém-nascidos e 376 pacientes com PKU estavam em acompanhamento no Ambulatório de Fenilcetonúria do Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG (SEG-HC-UFMG)⁵.

O tratamento desta doença deve ser mantido por toda a vida e consiste no uso de dieta com restrição de proteína natural, ingestão de uma fórmula especial de aminoácidos isenta em fenilalanina, acrescida de vitaminas e minerais.

Por se tratar de dieta rica em carboidratos e gorduras alguns autores, desde os anos 80-90, propuseram que qualidade da alimentação contribuiria para o sobrepeso/obesidade nestes pacientes^{6,7,8,9}. No entanto, o papel da dieta na gênese do sobrepeso/obesidade, bem como a maior prevalência de sobrepeso/obesidade nos pacientes com fenilcetonúria são, até hoje, objeto de controvérsias^{9,10}.

A maioria dos trabalhos encontrados na literatura estudou populações mistas, constituídas por crianças, adolescentes e adultos, poucos estudaram exclusivamente adultos. Não foi encontrado na literatura trabalhos estudando apenas adolescentes.

A obesidade é uma doença multifatorial, potencialmente responsável por problemas crônicos como diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, dislipidemia, alterações articulares, de pele, emocionais e hepáticas, que são hoje problemas de saúde pública mundial^{11,12}. Segundo a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF, 2008 – 2009) a prevalência de adolescentes com excesso de peso na população brasileira era de 27,6% e 23,4% no sexo masculino e feminino, respectivamente¹³. Estudo populacional sobre riscos cardiovasculares em adolescentes, evidenciou que 25,5% dos adolescentes brasileiros apresentaram excesso de peso, destes, 8,4% tinham obesidade¹⁴.

Em 2015 foi realizada, no Brasil a Pesquisa Nacional de Saúde Escolar (PeNSE) que, entre outros dados, estudou a prevalência de sobrepeso/obesidade em todos os estados brasileiros de uma amostra de 102.301 estudantes de 13-15 anos e 10.926 de 16 e 17 anos, com um erro amostral máximo de 3%, e nível de confiança de 95%. A prevalência de sobrepeso/obesidade nesta amostra foi de 23,7%¹⁵.

Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma expressão genérica que envolve várias anormalidades hepáticas, principalmente o acúmulo de mais de 5% de lipídeos no citoplasma dos hepatócitos em pacientes sem história de consumo excessivo de bebidas alcoólicas, hepatites virais ou auto-imunes. Tem sido associada ao excesso de peso e considerada, por alguns autores, manifestação hepática da síndrome metabólica. É uma das principais causas de morbimortalidade ligadas às doenças do fígado. Pode ser assintomática, apresentar elevações discretas ou moderadas das enzimas hepáticas ou sintomas da doença causal. A DHGNA evolui de alterações bioquímicas caracterizadas por elevação das enzimas hepáticas e citocinas inflamatórias que denotam dano tissular hepático, até esteatose, esteato hepatite, fibrose, cirrose e, conseqüentemente, aumento da mortalidade entre adultos jovens, sendo importante a detecção precoce de alterações hepáticas^{16,17,18,19,20}.

A possibilidade de uma prevalência maior do sobrepeso/obesidade, e de alterações bioquímicas como hipertrigliceridemia e tendência à resistência insulínica^{9,12}, bem como a

dieta consumida pelos pacientes com fenilcetonúria ser diferente das dietas ocidentais e orientais levanta uma segunda questão: estariam esses indivíduos mais propensos ao desenvolvimento da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)?

Este estudo transversal, desenvolvido entre os anos de 2015-2019, teve como objetivo identificar a prevalência e fatores associados ao sobrepeso/obesidade e à prevalência da doença hepática gordurosa não alcoólica e fatores associados à mesma em adolescentes com fenilcetonúria, em tratamento dietético exclusivo, triados pelo PTN-MG e acompanhados no ambulatório de Fenilcetonúria do SEG/HC/UFMG.

Assim, essa tese será dividida em duas partes:

1ª parte: estimar a prevalência de sobrepeso/obesidade em adolescentes com fenilcetonúria, fatores predisponentes e fatores protetores.

2ª parte: Avaliar ocorrência e prevalência da doença hepática gordurosa não alcoólica em adolescentes com fenilcetonúria.

Os resultados e a discussão serão apresentados sob a forma de dois artigos originais. O primeiro foi submetido para publicação no *American Journal of Medical Genetics* (AJMG).

1.1 Referências

1. Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):162.
2. Mitchell JJ, Trakadis YJ, Scriver CR. Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. *Genet Med.* 2011; 13(8):697-707.
3. Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. Scriver CR, Sly WS, Childs B, Beaudet AL, Valle D, Kinzler KW, editores. *The metabolic and molecular basis of inherited disease.* 8. ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 724-1667.
4. Martins SRR. Incidência de fenilcetonúria e outras hiperfenilalaninemias no Estado de Minas Gerais: dados do Programa Estadual de Triagem Neonatal. [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, 2005.
5. NUPAD – Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG [página na internet]. [acesso em 21 de abril de 2020]. Disponível em: www.nupad.medicina.ufmg.br
6. White JE, Kronmal RA, Ozela PA. Excess weight among children with phenylketonuria. *J Am Coll Nutr.* 1982;1(3):293-303.
7. McBurnie MA, Kronmal RA, Schuett VE, Koch R, Azeng CG. Physical growth of children treated for phenylketonuria. *Ann Hum Biol.* 1991;18(4):357-368.
8. Acosta PB, Yannicelli S, Singh R, Mofidi S, Steiner R, DeVincentis E et al. Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy. *J Am Diet Assoc.* 2003;103(9):1167-1173.
9. Ozel HG, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, Lammardo AM, Robert H et al. Overweight and obesity in PKU: The results from 8 centres in Europe and Turkey. *Mol Genet Metab.* 2014;1(C):483-486.
10. Rocha JC, Macdonald A. Dietary intervention in the management of phenylketonuria: current perspectives. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics.* 2016;7:155-165.
11. Lobstein T, Jackson L, Moodie ML, Hall KD, Gortmaker SL, Swinburn BA et al. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. *The Lancet.* 2015;385(9986):2510-2520.

12. Robertson LV, McStravick N, Ripley S, Weetch Donald S, Adam S, Micciche A et al. Body mass index in adult patients with diet-treated Phenylketonuria. *J Hum Nutr Diet.* 2013;26(1):1-6.
13. BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009: Despesas, rendimentos e condições de vida. Rio de Janeiro: IBGE; 2010.
14. Bloch KV, Klein CK, Szklo Moyses, Kuschnir MCC, Abreu GA, Barufaldi LA et al. ERICA: prevalência de hipertensão arterial e obesidade em adolescentes brasileiros. *Revista de Saúde Pública.* 2016;50(sup11):1-13.
15. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PENSE). Rio de Janeiro: IBGE; 2015. [acesso em janeiro de 2020]. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv97870.pdf> [Links]
16. Liang S, Cheng X, Hu Y, Song R, Li G. Insulin-like growth factor 1 and metabolic parameters are associated with nonalcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents. *Acta Paediatrica.* 2017;106(2):298-303.
17. Shi JQ, Shen WX, Wang XZ, Huang K, Zou CC. Relationship between immune parameters and non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Indian Pediatrics.* 2017;54(10):825-829.
18. Felix DR, Costenaro F, Gottschall CBA, Coral GP. Non-alcoholic fatty liver disease (Nafld) in obese children – effect of refined carbohydrates in diet. *BMC Pediatrics.* 2016;187(1):1-6.
19. Lira ARF, Oliveira FLC, Escrivão MAMS, Colugnati FAB, Taddei JAAC. Hepatic steatosis in a school population of overweight and obese adolescents. *Jornal de Pediatria.* 2010;86(1):45-52.
20. Soler GLN, Silva AWSM, Silva VCG, Teixeira RJ. Doença hepática gordurosa não alcoólica: associação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. *Rev SOCERJ.* 2008;21(2):94-100.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 FENILCETONÚRIA

Os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) são distúrbios bioquímicos de herança genética nos quais um defeito enzimático interfere no metabolismo normal. Como resultado da atividade enzimática diminuída ou ausente há acúmulo de precursores ou deficiência de produtos da via metabólica que desencadeiam morbidades e até mesmo a morte¹.

Com padrão de herança autossômico recessivo e considerado um dos EIM mais comuns, a PKU (OMIM #261600) é caracterizada por perda ou diminuição da capacidade de hidroxilação da fenilalanina (phe) em tirosina (tyr) devido à redução acentuada ou ausência de atividade da enzima fenilalanina hidroxilase (PHA)^{2,3}. O resultante aumento na concentração sérica de phe e de seus metabólitos causa danos ao sistema nervoso central que culminam em deficiência intelectual^{3,4,5,6}.

A triagem neonatal foi proposta em 1963 pelo médico Robert Guthrie para determinar concentrações de fenilalanina no sangue seco colhido em papel filtro. Esse método passou a ser utilizado em todo o mundo⁷. No Brasil a detecção da fenilcetonúria é realizada através do Programa Nacional de Triagem Neonatal, popularmente conhecido como “teste do pezinho”, disponível para todas as crianças nascidas em território brasileiro. O objetivo do programa é identificar distúrbios e doenças no recém-nascido em tempo oportuno para intervenção adequada, garantindo tratamento e acompanhamento contínuos às pessoas com diagnóstico positivo, reduzindo a morbimortalidade e melhorando a qualidade de vida desses indivíduos⁸.

A inclusão da Triagem Neonatal para Fenilcetonúria no Programa Nacional de Triagem Neonatal foi uma iniciativa do Ministério da Saúde (Portaria GM/MS n.º 22, de 15 de Janeiro de 1992), tendo início no Estado de Minas Gerais em 1993 com a criação do PTN-MG, sob gestão da Secretaria de Estado de Minas Gerais (SES-MG) e execução técnica do NUPAD-FM-UFMG que realiza os exames de triagem neonatal⁹. De acordo com o Estatuto da Criança e do Adolescente (Lei n.º 8.069, de 13 de Julho de 1990), o teste do pezinho é

obrigatório em todo o território nacional, sendo realizado em hospitais públicos e privados e Unidades Básicas de Saúde (UBS)¹⁰.

Em Minas Gerais as amostras de sangue coletadas nas UBS e hospitais dos 853 municípios do Estado são analisadas pelo Laboratório de Triagem Neonatal (LTN) do NUPAD-FM-UFMG, na Faculdade de Medicina da UFMG, em Belo Horizonte. As crianças com diagnóstico confirmado de fenilcetonúria iniciam o tratamento no Ambulatório de Fenilcetonúria do Serviço Especial de Genética do HC-UFMG (SEG-HC-UFMG), sendo acompanhadas por equipe multidisciplinar composta por médicos, nutricionistas, psicólogos, enfermeiros e assistentes sociais⁹.

2.1.1 Tratamento

A PKU foi a primeira doença genética a ter tratamento estabelecido e com terapêutica dietética específica⁸. Este tratamento deve ser iniciado até o 21º dia de vida, considerado como início precoce, e deve ser mantido por toda a vida do indivíduo¹, o que possibilita o crescimento e o desenvolvimentos normais^{2,11}.

O tratamento é fundamentalmente dietético, consistindo em restrição de proteínas naturais e ingestão de uma fórmula especial de aminoácidos isenta em fenilalanina e acrescida de vitaminas e minerais^{12,13,14}. Por ser um aminoácido essencial a fenilalanina deve estar presente na alimentação dos pacientes com fenilcetonúria, em quantidades controladas, para que as concentrações séricas fiquem dentro do recomendado para a idade¹⁵. A utilização da fórmula especial de aminoácidos é imprescindível para o adequado desenvolvimento da criança e do adolescente, já que fornece um aporte de 80 a 90% da proteína total consumida¹. São proibidos produtos de origem animal (carnes, ovos, leite e derivados...), leguminosas (feijão, soja, ervilha, lentilha, grão de bico...) e cereais como a aveia, milho, trigo e centeio. Alguns alimentos têm consumo moderado e controlado, como frutas, legumes, raízes e alimentos especiais para pacientes com fenilcetonúria. Os alimentos que são ricos em gordura (óleos, margarina) e carboidratos simples (refrigerantes, balas, mel, açúcar, pirulitos, picolés de fruta) são permitidos para consumo, porém o seu uso exagerado pode causar excesso de peso e obesidade^{14,16,17}.

O consumo proteico recomendado para pacientes com fenilcetonúria consiste na oferta 50% superior àquela preconizada para indivíduos sem a doença, por serem os aminoácidos mais rapidamente absorvidos, utilizados na síntese proteica e metabolizados. Estudos comprovam que dietas com aporte proteico inadequado podem levar à desnutrição ou redução na tolerância dietética, devido ao catabolismo proteico¹⁵. Evans et al.¹¹ estudaram a ingestão proteica e o estado nutricional de pacientes com PKU e seus controles evidenciando que o consumo de proteínas entre 1,5 a 2,6g/kg/dia em pacientes com PKU estava associado a uma melhor composição corporal, o que não ocorreu com consumo maior (de 2,6 a 3,5g/kg/dia).

Pacientes com PKU, por apresentarem menor consumo de proteínas naturais na alimentação, tendem ao conseqüente menor consumo de gorduras, principalmente as saturadas e ao maior consumo de carboidratos na alimentação diária, para completar suas necessidades energéticas¹⁸.

A adesão e o acompanhamento adequados da dieta prescrita podem evitar o comprometimento do estado nutricional, além de graves conseqüências sobre o desenvolvimento do sistema nervoso central. Os desvios podem ser resultantes tanto da ingestão excessiva de alimentos permitidos e controlados, gerando aumento de peso, quanto da recusa em ingerir a fórmula de aminoácidos, o que pode predispor à deficiência de alguns nutrientes, em especial vitaminas e minerais. Entre escolares e adolescentes, seguindo a tendência da população geral, verifica-se crescente aumento da frequência de sobrepeso/obesidade em pacientes com fenilcetonúria em vários países^{5,17,19}. Especula-se se a obesidade, nesses pacientes, poderia estar relacionada ao tratamento, ainda que adequado, ou ser resultado de um controle metabólico inadequado¹⁹.

2.1.2 Fenilcetonúria e excesso de peso

A obesidade vem se tornando um importante problema de saúde pública mundial, podendo cursar com comorbidades e perda da qualidade de vida²⁰.

Os resultados publicados sobre excesso de peso e obesidade em pacientes com fenilcetonúria são controversos². Estudo realizado nos Estados Unidos demonstrou, entre

crianças e adolescentes com fenilcetonúria, nascidas entre 1990 e 2008, um percentual de sobrepeso e obesidade duas vezes maior do que na população pediátrica geral, especialmente no sexo feminino²¹. Robertson e colaboradores⁵, no Reino Unido verificaram, entre 236 pacientes com fenilcetonúria (média de 26 anos), que tiveram diagnóstico e tratamento precoces, 41% de eutrofia, 31% de sobrepeso e 24% de obesidade, sem diferença significativa entre os sexos. O percentual de pacientes com fenilcetonúria com sobrepeso e obesidade aumentou com a idade. Não houve diferença significativa entre pacientes com fenilcetonúria e os índices estatísticos para a população geral do Reino Unido. Tanto nos homens quanto nas mulheres deste estudo, o aumento do índice de massa corporal (IMC) estava significativamente relacionado ao aumento nos níveis séricos de fenilalanina.

Rocha et al.¹⁸ não observaram diferença no estado nutricional em pacientes com PKU quando comparado a controles sem a doença. O mesmo foi observado por Evans et al.¹¹ que não encontraram diferença significativa no IMC de crianças com fenilcetonúria e seus pares saudáveis em estudo desenvolvido na Austrália.

Em recente estudo realizado na Polônia foi observado índice de sobrepeso/obesidade significativamente maior em crianças e adolescentes com fenilcetonúria quando comparado aos estudos de referência nacionais. Foi demonstrado também que os pacientes com sobrepeso e obesidade tinham pior controle metabólico da fenilcetonúria quando comparados aos indivíduos eutróficos².

Ozel et al.²², em trabalho retrospectivo compreendendo 783 pacientes com menos de 19 anos e 164 com 19 anos ou mais, de oito centros de tratamento europeus e da Turquia, encontrou percentuais de sobrepeso/obesidade semelhantes ou menores do que os encontrados na população geral em adultos e em crianças e adolescentes do sexo masculino. Em crianças e adolescentes do sexo feminino foi detectada tendência a prevalências maiores do que a da população geral.

Trefz, Muntau, Kohlscheen et al.²³ em estudo retrospectivo envolvendo registros de 377 adultos com PKU, nascidos antes e após a introdução da triagem neonatal e 3.770 controles, na Alemanha, comparando a prevalência das 50 morbidades mais comuns

naquele país, encontraram prevalências significativamente maiores de diversas daquelas morbidades em pacientes com PKU, entre as quais o sobrepeso/obesidade.

Em trabalho semelhante, Burton et al.²⁴ nos EUA, com dados de 3.691 pacientes adultos com PKU e 18.455 controles, encontraram maior prevalência de 15 comorbidades, entre elas o sobrepeso entre os indivíduos com fenilcetonúria.

2.2 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) ocorre por acúmulo de gordura no fígado em indivíduos sem história de alcoolismo ou doença hepática conhecida²⁵. A DHGNA é caracterizada por esteatose que pode evoluir para esteato-hepatite não alcoólica (NASH), fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC) em alguns indivíduos²⁶. O termo DHGNA constitui uma expressão genérica que envolve várias anormalidades hepáticas, principalmente o acúmulo de mais de 5% de lipídeos no citoplasma dos hepatócitos em pacientes sem história de consumo excessivo de bebidas alcoólicas, hepatites virais ou auto-imunes. Pode ser assintomática, apresentar elevações discretas ou moderadas das enzimas hepáticas ou sintomas da doença que a ocasionou^{27,28,29,30,31}.

A prevalência de DHGNA tem aumentado concomitantemente com a obesidade, sendo considerada, por muitos autores, uma manifestação hepática da síndrome metabólica. Tem se tornado a forma mais comum entre as doenças hepáticas crônicas em adultos, crianças e adolescentes, com prevalência crescente em todo o mundo, sendo considerada um importante problema de saúde pública atual^{25,28,29,32,33,34,35}.

O acúmulo de gordura no fígado pode favorecer a instalação de resistência à insulina e diabetes mellitus tipo II (DMII). A DHGNA evolui com concentrações elevadas de alanina aminotransferase (ALT) e associada à obesidade, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperuricemia. A DHGNA tem aumentado muito no público pediátrico²⁵. Liang e colaboradores²⁹ ao avaliar 168 crianças e adolescentes obesos observaram que 53,8% estavam com DHGNA, além de terem níveis significativamente maiores no IMC, resistência à insulina e ácido úrico. Shi et al.³⁰ em estudo com 326 crianças e adolescentes de 5 a 15 anos observou 36% com obesidade, sendo que nestas, a

incidência de DHGNA foi de 80,3%, associada a índices significativamente elevados de resistência à insulina, triglicerídeos, colesterol total, LDL-c, alanina aminotransferase (ALT), ácido úrico e citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6). A estimativa de DHGNA em crianças e adolescentes americanos de 2 a 19 anos é de aproximadamente 10%, elevando para 30 a 40% se essas crianças e adolescentes forem obesas³⁴. A presença de DHGNA em crianças pode ser um indicador de alteração metabólica e para o surgimento da DMII^{25,34}. Das, et al.³⁶ em estudo populacional de pessoas não obesas de uma região rural e pobre da Índia, encontraram prevalência de DHGNA de 8,7%. A maioria dessa população era subnutrida e constituída de trabalhadores rurais e trabalhadores manuais.

2.2.1 Etiologia

A etiologia da DHGNA é multifatorial e parece estar ligada ao aumento da liberação de ácidos graxos não esterificados pelo tecido adiposo, consequência da lipólise e aumento da síntese de ácidos graxos no fígado. Predisposição genética para acúmulo de lipídeos hepáticos, inflamação e fibrose também contribuem para a patogênese da DHGNA^{27,37}. Em estudo com 70 adolescentes obesos diagnosticados com DGHNA foram observadas alterações genéticas principalmente no gene *PNPLA* e na expressão do *GCKR*^{32,33}.

Ingestão excessiva de calorias, associada ao sedentarismo resultam em ganho de peso e resistência à insulina, considerados fatores essenciais no desenvolvimento da DHGNA. O excesso de nutrientes e o acúmulo de tecido adiposo visceral induzem resistência à insulina através de diferentes mecanismos, incluindo geração de citocinas pró-inflamatórias e a supressão da adiponectina³³. Uma alimentação com excesso de calorias associada ao sedentarismo pode se associar à ocorrência de esteatose hepática, porém, não necessariamente à necrose do hepatócito, ou inflamação e fibrose²⁷.

Em estudo com 94 adolescentes com fenilcetonúria em Belo Horizonte, MG, Camatta et al.³⁸ observaram que 96,7% destes pacientes eram sedentários, sendo o sexo feminino mais acometido.

A literatura destaca que o elevado consumo gorduras saturadas, transaturadas e carboidratos em excesso, principalmente os refinados, que podem favorecer elevação de citocinas

inflamatórias, causando inflamação tecidual, esteatose, fibrose hepática e cirrose^{26,31}. Felix e colaboradores³¹ analisaram o comportamento alimentar e a incidência de DHGNA em 39 crianças e adolescentes obesos e verificaram que o consumo aumentado de carboidratos refinados está relacionado ao diagnóstico de DHGNA, cuja incidência nessa população foi de 20,5%. Destaca-se, também, como fator de risco para o desenvolvimento da síndrome metabólica e DHGNA o alto consumo de frutose na forma de bebidas açucaradas e outros alimentos adoçados. A frutose é exclusivamente metabolizada pelo fígado e preferencialmente desviada para a lipogênese³³.

O desenvolvimento da DHGNA tem sido associado à disbiose intestinal, induzida por dietas não saudáveis que podem aumentar a permeabilidade intestinal. Assim, os produtos derivados das bactérias intestinais podem propiciar inflamação do tecido adiposo e esteatose hepática^{33,39}.

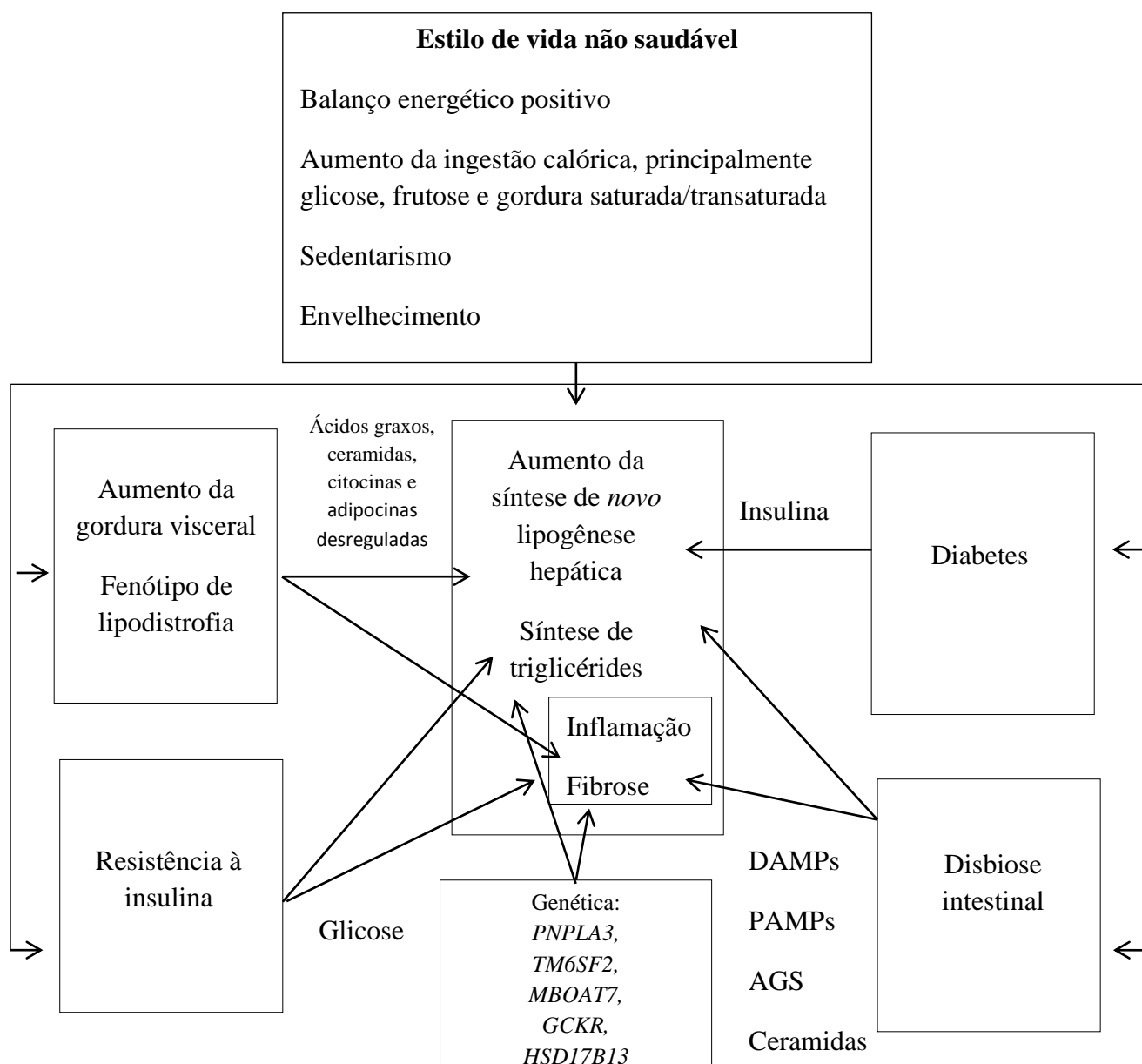


Figura 1: Causas da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). Adaptado de Stefan, Häring & Cusi²⁷. DAMPs (padrões moleculares associados a danos), PAMPs (padrões moleculares associados a patógenos), AGS (ácidos graxos saturados).

2.2.2 Diagnóstico da DHGNA

O padrão ouro para diagnóstico da DHGNA é a biópsia hepática, que por dificuldades de execução e riscos de complicações, tem indicações limitadas. A ressonância magnética com espectroscopia também tem sido utilizada como padrão ouro, porém, o custo elevado e riscos reduzem a utilização na prática clínica^{27,40,41,42,43}. A tomografia computadorizada

(TC) que também poderia ser utilizada, tem limitações relacionadas à exposição dos pacientes à radiação⁴¹.

Imagens de ultrassonografia (US) revelam infiltração gordurosa e cirrose, não sendo específicas para esteatohepatite não alcoólica (NASH). Entretanto, por ser de baixo custo e ampla disponibilidade, o ultrassom abdominal é a técnica de imagem mais comumente utilizada para avaliar a esteatose hepática, em especial quando associada à história clínica. É um método razoavelmente preciso, com sensibilidade de 85% e especificidade de 94%^{27,28,29,30,37,44}. A US hepática tem baixa sensibilidade à esteatose leve e é dependente da interpretação do examinador⁴². No entanto ela pode fornecer uma boa estimativa do grau e da extensão da esteatose hepática com base nas características da imagem. Quando associada ao contraste hepatorenal há uma melhora na sensibilidade e na especificidade e essa metodologia vem sendo utilizada para o diagnóstico da DHGNA³⁴.

Considerando que a esteatose hepática vem aumentando cada vez mais no público infantil, é necessária a padronização de técnicas diagnósticas precisas e não invasivas para a doença nessa faixa etária⁴⁵.

2.2.3 Índice Hepatorenal

Estudos têm demonstrado que a gordura hepática pode ser estimada a partir da razão entre a ecogenicidade do fígado e do parênquima renal direito, alcançando precisão semelhante à análise histopatológica obtida através da biópsia e da ressonância magnética com espectroscopia^{42,46}.

Martin-Rodrigues e colaboradores⁴², em estudo envolvendo 121 indivíduos voluntários saudáveis, verificaram a associação do índice hepatorenal (IHR) com a ressonância magnética com espectroscopia. O IHR demonstrou ser ferramenta de triagem válida, simples, confiável e econômica para estimar e quantificar os depósitos de gordura hepática e para o diagnóstico da esteatose.

Com a aplicação efetiva do US abdominal e uso do IHR a biópsia pode ser evitada. Webb et al.⁴⁷ e Marshall et al.⁴⁸ em estudos semelhantes analisaram 111 e 101 pacientes, respectivamente, que se submeteram à biópsia hepática e ao US abdominal. Foram

utilizados, para análise do US abdominal, a relação entre a ecogenicidade do fígado e do rim direito. O brilho médio foi calculado utilizando valores numéricos atribuídos a pixels de escala de cinza. O brilho médio do fígado foi dividido pelo brilho médio do rim direito para gerar o índice hepatorenal. Em ambos os estudos houve correlação significativa entre a esteatose histológica e o IHR. O IHR forneceu uma quantificação confiável da esteatose comparada com a biópsia como padrão. A biópsia hepática, embora permaneça como padrão ouro, avalia uma amostra do fígado que pode não ser representativa de todo o órgão. Da mesma forma o IHR não é representativo de todo o fígado, porém avalia uma quantidade maior de tecido hepático⁴⁸. Os pontos de corte de Webb et al.⁴⁷ e Marshall et al.⁴⁸ foram diferentes. No primeiro foram selecionados pacientes que já tinham alterações renais ou na hiperecogenicidade do fígado, já o segundo não utilizou nenhum critério de seleção dos pacientes, sendo por isso mais representativo da população para avaliação da esteatose hepática.

Shiralkar e colaboradores⁴¹ utilizaram o IHR em 99 pacientes submetidos à ultrassonografia e posteriormente à biópsia hepática. A comparação entre o US abdominal e a biópsia hepática demonstrou o IHR como um método simples, preciso e com custo acessível para diagnóstico de esteatose hepática. Nesse estudo a correlação do índice hepatorenal demonstrou ser tão eficiente quanto o método de biópsia hepática, sem as complicações advindas desse método considerado padrão ouro.

Em outro estudo comparativo entre indivíduos com DHGNA e controle saudáveis, Volkmann et al.⁴⁶ verificaram que o IHR pode ser utilizado como um bom método para distinguir entre o fígado saudável e gorduroso, podendo fornecer maior confiança no diagnóstico da DHGNA. Resultados semelhantes foram encontrados por Borges e colaboradores⁴⁵ que evidenciaram correlação positiva do IHR com o grau de esteatose na biópsia hepática. No entanto, a presença de doenças do parênquima renal pode constituir limitação à interpretação dos resultados do IHR.

A determinação do IHR é, portanto, método confiável, de baixo custo, não invasivo e útil para resolver a subjetividade do diagnóstico dado apenas pela utilização do ultrassom abdominal^{42,45,46}.

2.2.4 Tratamento

A abordagem terapêutica da DHGNA compreende mudanças no estilo de vida, controle alimentar e prática regular de atividade física^{26,40}. Estudos têm sugerido, como medidas adicionais o uso de simbióticos e de ácidos graxos poli-insaturados, como o ômega-3 (W-3)²⁶.

Em estudo de metanálise totalizando 1073 pacientes, Katsagoni et al.⁴⁹ verificaram os efeitos na intervenção do estilo de vida em pacientes com DHGNA e concluíram que a atividade física e a intervenção dietética, associados, podem promover melhoria nos níveis de enzimas hepáticas e na redução da gordura hepática. Dietas com consumo moderado de carboidrato e/ou consumo baixo a moderado de lipídeos podem promover melhora nos níveis de ALT e AST. A atividade física exerce melhora na redução de gordura hepática mesmo na ausência de perda de peso.

2.3 Referências

1. Camp KM, Puryear MAL, Huntington KL. Nutritional Treatment for Inborn Errors of Metabolism: Indications, Regulations, and Availability of Medical Foods and Dietary Supplements Using Phenylketonuria as an Example. *Mol Genet Metab.* 2012;107(1-2):3-9.
2. Walkowiak D, Kaluzny L, Posadzy AB, Oltarzewski M, Staszewski R, Moczko JA et al. Overweight in classical phenylketonuria children: A retrospective cohort Study. *Advances in Medical Sciences.* 2019;64(2):409-414.
3. Blau N, Van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *The Lancet.* 2010;376(9750):1417-1427.
4. Ney DM, Blank RD, Hansen KE. Advances in the nutritional and pharmacological management of phenylketonuria. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014;17(1):61-68.
5. Robertson LV, McStravick N, Ripley S, Weetch Donald S, Adam S, Micciche A et al. Body mass index in adult patients with diet-treated Phenylketonuria. *J Hum Nutr Diet.* 2013;26(1):1-6.
6. Sprosen FJV. Phenylketonuria: a 21st century perspective. *Nature Reviews Endocrinology.* 2010;6(9):509-514.
7. Leão LL, Aguiar MJB. Triagem neonatal: o que os pediatras deveriam saber. *J Pediatr.* 2008;84(4):80-90.
8. Ministério da Saúde (BR), Portal da Saúde. Programa Nacional de Triagem Neonatal. Brasília (DF); 2018. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-da-triagem-neonatal/sobre-programa>>. Acesso em 10 set. 2019.
9. NUPAD – Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG [página na internet]. [acesso em 21 de abril de 2020]. Disponível em: www.nupad.medicina.ufmg.br
10. Brasil. Lei Federal 8.609, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências [Internet]. *Diário Oficial da União – Seção 1.* [acesso em 2019 set 11]. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8069.htm.
11. Evans M, Truby H, Boneh A. The relationship between dietary intake, growth and body composition in Phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2017;122(1-2):36-42.

12. Couce ML, Pintos PS, Vitoria I, Castro MJ, Eschevarría LA, Correcher P, et al. Carbohydrate status in patients with phenylketonuria. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018;13(1):1-10.
13. Couce, ML, Vitoria I, Eschevarría LA, Marmiesse, AF, Roca I, Larena M et al. Lipid profile status and other related factors in patients with Hiperphenylalaninaemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2016; 11(1) 123-135.
14. Rocha JC, Macdonald A. Dietary intervention in the management of phenylketonuria: current perspectives. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*. 2016;7:155-165.
15. Acosta PB, Yannicelli S. Phenylketonuria (PKU). In: Acosta PB, Yannicelli S. *The Ross metabolic formula system, nutrition support protocols*. 4.ed. Columbus: Ross Laboratories; 2001.p.1-49.
16. Kanufre VC, Soares RDL, Alves MRA, Aguiar MJB, Starling ALP, Norton RC. Metabolic syndrome in children and adolescents with phenylketonuria. *J. Pediatr*. 2015;91(1):98-103.
17. Kanufre VC, Starling ALP, Norton RC, Aguiar MJB. Fenilcetonúria e a dieta especial: um desafio para manutenção do peso corporal. *Revista Medica de Minas Gerais*. 2010;20(4):20-24.
18. Rocha JC, Sprosen FJV, Almeida MF, Soares G, Quelhas D, Ramos E. Dietary treatment in phenylketonuria does not lead to increased risk of obesity or metabolic syndrome. *Mol Genet Metab*. 2012;107(4):659-663.
19. Rocha J, Macdonald A, Trefz F. Is overweight an issue in phenylketonuria? *Mol Genet Metab*. 2013; 110 (Suppl):18-24.
20. Lobstein T, Jackson L, Moodie ML, Hall KD, Gortmaker SL, Swinburn BA et al. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. *The Lancet*. 2015;385(9986):2510-2520.
21. Burrage LC, McConnell J, Haesler, O’Riordan MA, Sutton VR, Kerr DS. High prevalence of overweight and obesity in females with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2012;107(1-2):43-48.

22. Ozel HG, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, Lammardo AM, Robert H, et al. Overweight and obesity in PKU: The results from 8 centres in Europe and Turkey. *Mol Genet Metab.* 2014;1(C):483-486.
23. Trefz KF, Muntau AC, Kohlscheen KM, Altevers J, Jacob C, Braun S et al. Clinical Burden of Illness in Patients With Phenylketonuria (PKU) and Associated Comorbidities - A Retrospective Study of German Health Insurance Claims Data. *Orphanet J Rare Dis.*2019;14(1):181.
24. Burton BK, Jones KB, Cederbaum S, Fran Rohr, Susan Waisbrene, Irwin DE et al. Prevalence of comorbid conditions among adult patients diagnosed with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2018;125(3):228-234.
25. Jain V, Jana M, Upadhyay B, Ahmad N, Jain O, Upadhyay AD. Prevalence, clinical & biochemical correlates of non-alcoholic fatty liver disease in overweight adolescents. *Indian J. Med. Res.* 2018;148(3):291-301.
26. Chung GE, Youn J, Kim YS, Lee JE, Uang SY, Lim JH. Dietary patterns are associated with the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in Korean adults. *Nutrition.* 2019;62:32-38.
27. Stefan N, Häring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *The Lancet.*2019;7(4):313-324.
28. Hu W, Wang M, Yin C, Li S, Liu Y, Xiao Y. Serum complement factor 5a levels are associated with nonalcoholic fatty liver disease in obese children. *Acta Paediatrica.* 2018;107(2):322-327.
29. Liang S, Cheng X, Hu Y, Song R, Li G. Insulin-like growth factor 1 and metabolic parameters are associated with nonalcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents. *Acta Paediatrica.* 2017;106(2):298-303.
30. Shi JQ, Shen WX, Wang XZ, Huang K, Zou CC. Relationship between immune parameters and non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Indian Pediatrics.* 2017;54(10):825-829.

31. Felix DR, Costenaro F, Gottschall CBA, Coral GP. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in obese children – effect of refined carbohydrates in diet. *BMC Pediatrics*. 2016;187(1):1-6.
32. Hudert CA, Selinski S, Rudolph B, Bläker H, Loddenkemper C, Thielhorn R et al. Genetic determinants of steatosis and fibrosis progression in paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2019;39(3):540-556.
33. Mencin AA, Loomba R, Lavine JE. Caring for children with NAFLD and navigating their care into adulthood. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2015;12:617-628.
34. Shannon A, Alkhouri N, Carter-Kent C, Monti L, Devito R, Lopez R et al. Ultrasonographic Quantitative Estimation of Hepatic Steatosis in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011;53(2):190-195.
35. Soder RB, Baldisserotto M, Silva VD. Computer-assisted ultrassound analysis of liver echogenicity in obese and normal-weight children. *AJR*. 2009;192(5):201-205.
36. Das K, Mukherjee PS, Ghosh A, Ghosh S, Mridha AR, Dhibar T et al. Nonobese Population in a Developing Country Has a High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver and Significant Liver Disease. *Hepatology*. 2010;5(5):1593-1602.
37. Lira ARF, Oliveira FLC, Escrivão MAMS, Colugnati FAB, Taddei JAAC. Hepatic steatosis in a school population of overweight and obese adolescents. *Jornal de Pediatria*. 2010;86(1):45-52.
38. Camatta GC, Kanufre, VC, Alves, MRA, Soares, RDL, Norton, RC, Aguiar, MJB, Starling, ALP. Body fat percentage in adolescents with phenylketonuria and associated factors. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2020; 23:100595.
39. Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *Journal of Hepatology*. 2018;68(2):280-295.
40. Neuschwander-Tetri B.A. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Medicine*. 2017;15(1):1-6.

41. Shiralkar K, Johnson S, Bluth EI, Marshall RH, Dornelles A, Gulotta PM. Improved Method for Calculating Hepatic Steatosis Using the Hepatorenal Index. *J Ultrasound Med.* 2015;34(6):1051-1059.
42. Martin-Rodriguez JL, Arrebola JP, Jimenez-Moleón JJ, Olea N, Gonzalez-Calvin JL. Sonographic quantification of a hepato-renal index for the assesement of hepatic steatosis in comparison with 3T proton magnetic resonance spectroscopy. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2014;26(1):88-94.
43. Almeida e Borges VF, Diniz ALD, Cotrim HP, Rocha HLOG, Andrade NB. Sonographic hepatorenal ratio: a noninvasive method to diagnose nonalcoholic steatosis. *Journal of Clinical Ultrasound.* 2013;41(1):18-25.
44. Souza FIS, Amâncio OMS, Sarni ROS, Pitta TS, Fernandes AP, Fonseca FLA. Doença hepática gordurosa não alcoólica em escolares obesos. *Rev Paul Pediatr.* 2008;26(2):136-141.
45. Borges VFA, Diniz ALD, Cotrim HP, Rocha HLOG, Andrade NB. Sonographic Hepatorenal Ratio: A Noninvasive Method to Diagnose Nonalcoholic Steatosis. *Journal of Clinical Ultrasound.* 2013;41(1):18-25.
46. Volkmann HLV, Havre RF, Loberg EM, Haaland T, Immervoll H, Haukeland JW et al. Quantitative measurement of ultrasound attenuation and Hepato-Renal Index in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Med.Ultrason.* 2013;15(1):16-22.
47. Webb M, Yeshua H, Sagi EZ, Santo E, Brazowski E, Halpern Z et al. Diagnostic value of a computadorized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. *AJR.* 2009; 192(4):909-914.
48. Marshall RH, Eissa M, Bluth EI, Gulotta PM, Davis NK. Hepatorenal index as an accurate, simple, and effective tool in screening for steatosis. *AJR.* 2012;199(5):997-1002.
49. Katsagoni CN, Georgoulis M, Papatheodoridis GV, Panagiotakos DB, Kontogianni MD. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Metabolism.* 2017; 68:119-132.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar sobrepeso/obesidade e DHGNA em adolescentes com fenilcetonúria, em tratamento dietético exclusivo.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estimar a prevalência de sobrepeso/obesidade em adolescentes com PKU tratados exclusivamente por dieta.
2. Comparar a prevalência de sobrepeso/obesidade dos adolescentes entre 13 e 17 anos com escolares da mesma faixa etária avaliados pela Pesquisa Nacional de Saúde Escolar (PeNSE, 2015).
3. Avaliar fatores relacionados ao sobrepeso/obesidade em adolescentes com PKU, em tratamento dietético exclusivo.
4. Avaliar a prevalência de DHGNA em adolescentes com PKU em tratamento dietético exclusivo.
5. Avaliar o papel de fatores ligados ao metabolismo glicídico e lipídico na gênese da DHGNA em adolescentes com PKU em tratamento dietético exclusivo.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Estudo transversal envolvendo adolescentes de 10 anos a 20 anos incompletos com fenilcetonúria de diagnóstico precoce acompanhados regularmente e tratados por uma equipe multidisciplinar do Ambulatório de Fenilcetonúria do Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas, da Universidade Federal de Minas Gerais (SEG-HC-UFMG). O serviço de referência em associação com o Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG (NUPAD-UFMG) é responsável pelo diagnóstico, tratamento e acompanhamento de todas as crianças triadas para a doença no estado de Minas Gerais. Todos os procedimentos foram realizados em um único dia de consulta periódica do paciente. Os pais ou responsáveis foram contatados previamente por telefone para serem convidados a participar do estudo e serem informados sobre os procedimentos e preparo necessários para realização do mesmo.

4.2 Aspectos éticos

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG), com parecer na CAAE:54421515.9.0000.5149 (Anexo 1). Aprovado na Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG (Anexo 2), pela Diretoria de Ensino e Pesquisa e Extensão do Hospital das Clínicas (DEP-HC-UFMG) (Anexo 3) e pelo Conselho Diretor do NUPAD/FMUFG. O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e a autorização para a pesquisa (Anexo 4) foram assinados por um dos genitores ou pelo responsável legal e pelos adolescentes com fenilcetonúria após os devidos esclarecimentos.

4.3 Casuística

Desde 1993, quando foi instituída a triagem para PKU em Minas Gerais, até fevereiro de 2020 foram triados 6.345.222 recém-nascidos e estavam em tratamento e acompanhamento 376 pacientes com PKU¹.

Na faixa etária de interesse da pesquisa, foram identificados 128 adolescentes com diagnóstico precoce de PKU em todo o estado. Destes, três foram excluídos, um usuário de drogas, uma gestante e um por abandono de tratamento. Sete pacientes se recusaram a realizar os procedimentos necessários. Não foi possível contatar 17 pacientes. A coleta de dados ocorreu entre janeiro de 2017 e dezembro de 2018. Pacientes com diagnóstico tardio da doença foram excluídos. Assim, o trabalho foi realizado com 101 adolescentes entre 10 anos completos e 20 anos incompletos.

Foram compostos para análise estatística os seguintes grupos:

- adolescentes com sobrepeso/obesidade e adolescentes eutróficos/IMC baixo;
- subgrupo de 46 adolescentes entre 13 e 17 anos para comparação da prevalência de obesidade com escolares sem a doença que participaram da Pesquisa Nacional de Saúde Escolar (PeNSE)²;
- adolescentes com presença de DHGNA e adolescentes sem DHGNA.

4.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos adolescentes dentro da faixa etária estabelecida, com diagnóstico e início de tratamento precoces para fenilcetonúria, acompanhados no Ambulatório de Fenilcetonúria do Serviço Especial de Genética Médica do Hospital das Clínicas da UFMG e que concordaram em participar da pesquisa através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos adolescentes que tiveram diagnóstico tardio de fenilcetonúria, pacientes fora da faixa etária, aqueles com outras hiperfenilalaninemias e os pacientes que não concordaram em participar da pesquisa ou que não realizaram os procedimentos necessários para conclusão da pesquisa.

4.6 Antropometria

As medidas antropométricas foram tomadas pela pesquisadora em dias de consultas clínicas agendadas no Ambulatório de Fenilcetonúria do SEG-HC-UFMG. Foram aferidos peso, estatura e circunferência abdominal.

4.6.1 Peso

O peso foi aferido em quilogramas, em balança Filizzolla®, digital, com capacidade de 150 kg e divisões de 100 g, com o paciente em posição ereta, no centro da base da balança, com o mínimo de roupa possível ou roupas leves, descalço ou com meias.

4.6.2 Estatura

A estatura foi aferida em centímetros por estadiômetro fixo, estando o paciente de pé, ereto, com calcanhares juntos, os braços estendidos ao lado do corpo, sem calçados, com a região occipital, ombros, nádegas e calcanhares encostados no aparelho e com os joelhos unidos.

4.6.3 Circunferência abdominal

A circunferência abdominal (CA) foi aferida com fita antropométrica Sanny Medical®, de dois metros, inelástica, ao nível da cicatriz umbilical, com o indivíduo em expiração, em posição ereta, com os braços estendidos ao longo do corpo e pés semiabertos. A classificação da CA foi realizada conforme classificação de percentil proposta por Freedman³.

4.6.4 Índice de Massa Corporal

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado a partir da seguinte fórmula: peso atual (Kg)/estatura(m)². Pacientes acima de 18 anos foram classificados conforme critérios da OMS⁴ e pacientes com menos de 18 anos foram classificados de acordo com os padrões estabelecidos pelas curvas da OMS⁵, sendo considerados eutróficos aqueles com escore-Z ≥ -2 e ≤ 1 , com sobrepeso aqueles com escore-Z > 1 e ≤ 2 , com obesidade aqueles com escore-Z > 2 , com obesidade grave os adolescentes com escore-Z > 3 e com IMC baixo aqueles com escore-Z < -2 .

4.7 Avaliação alimentar

O consumo alimentar foi avaliado através do questionário de frequência alimentar quantitativo (QFA), validado por Colucci⁶ e adaptado por Alves⁷, para alimentação dos pacientes com fenilcetonúria (Anexo 5). O QFA é composto por 57 alimentos distribuídos em 6 grupos, além de um sétimo grupo para a mistura de aminoácidos utilizada e alimentos especiais com baixo teor de fenilalanina. O questionário utilizado é estruturado em questões abertas quanto à frequência de consumo e tamanho de porções padronizado em medidas caseiras habituais ou porções utilizadas pelos pacientes. O cálculo dos nutrientes foi realizado baseado na frequência de consumo do alimento, tamanho da porção, teor de nutriente no alimento. Para avaliar a adequação foi utilizado o software Diet Pro®, versão 5i, tendo como base a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO)⁸ para o consumo de calorias totais, carboidratos, proteínas e lipídes. Para avaliar o consumo de fenilalanina foi utilizada a Tabela Norte-Americana (USDA)⁹.

A aplicação do QFA foi realizada pela pesquisadora, no Ambulatório de Fenilcetonúria do SEG-HC-UFMG.

O consumo de carboidratos e lipídes foi avaliado segundo as recomendações propostas pela *Dietary Reference Intakes* (DRI)¹⁰. O consumo proteico teve como parâmetro a recomendação proposta por Acosta & Yanicelli¹¹, de acréscimo de 50% às recomendações da DRI. A ingestão de fenilalanina também foi avaliada segundo recomendações propostas por Acosta & Yanicelli¹¹ e descritos na Tabela 1.

Tabela 1: Recomendações diárias de fenilalanina para adolescentes com fenilcetonúria conforme faixa etária e sexo.

Idade (anos)	Fenilalanina (mg/dia)	
	Mulheres	Homens
≥ 7 e < 11	220 – 500	220 – 500
≥ 11 e < 15	250 – 750	225 – 900
≥ 15 e < 19	230 – 700	295 – 1100
≥ 19	220 – 700	290 – 1200

Fonte: Acosta & Yannicelli¹¹.

4.8 Avaliação bioquímica

Para realização dos exames bioquímicos foram coletadas amostras de sangue no Laboratório Central de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da UFMG. Foram determinadas as concentrações de colesterol total (CT) e frações (LDL-c e HDL-c), triglicérides (TGD), proteína C reativa ultrasensível (PCR) e enzimas hepáticas (alanina aminotransferase – ALT; aspartato aminotransferase – AST; gama glutamiltransferase – GGT e fosfatase alcalina – FA), glicemia jejum, insulina basal. Foi ainda calculado o *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance* (HOMA-IR).

Foram considerados os valores de referência utilizados pelo Laboratório do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais: CT < 170mg/dL, LDL-c < 110mg/dL, HDL > 45mg/dL, TGD < 100mg/dL, PCR < 3mg/L, ALT entre 10 a 35U/L, AST entre 10 a 50U/L, GGT entre 6 a 44U/L, FA entre 130 a 560U/L de 10 a 15 anos e entre 70 a 525U/L de 15 a 19 anos, glicemia jejum entre 55 e 99mg/dL. Os valores de insulina basal foram utilizados para o cálculo do HOMA, como descrito a seguir.

4.8.1 HOMA

O cálculo de HOMA foi utilizado para avaliar a resistência à insulina, sendo considerado o modelo matemático proposto por Matthews et al.¹²: $HOMA = \text{Insulina basal } (\mu\text{UI/mL}) \times$

Glicemia (mmol/L)/ 22,5 Para a conversão das dosagens de glicose de mg/dL para mmol/L, os valores foram multiplicados pela constante 0,05551.

4.8.2 Fenilalanina (phe)

Todos os pacientes são orientados a colher, mensalmente, amostras de sangue para dosagem de phe na Unidades Básicas de Saúde (UBS) mais próxima do local de residência. A amostra, colhida em papel filtro é enviado ao Laboratório de Triagem Neonatal do NUPAD-FM-UFMG, onde é realizada dosagem de fenilalanina pelo método fluorimétrico.

Para avaliar o controle da doença foi considerada a média aritmética dos valores das dosagens de fenilalanina sérica (Phe) da vida do paciente, que foram obtidos do banco de dados do NUPAD/FM-UFMG. Foram consideradas adequada, médias com valores entre 120 a 700 μ mol/L, segundo protocolo do serviço, adaptado de Wappner, et al.¹³.

4.9 Ultrassonografia abdominal

O ultrassom abdominal (US) foi realizado em clínica especializada, por um único examinador experiente que não teve acesso aos resultados dos exames bioquímicos dos pacientes. Todos os exames foram precedidos por jejum de seis horas. O US foi realizado com os adolescentes em decúbito dorsal e com os braços elevados. O aparelho utilizado na ultrassonografia de abdomen total foi o Supersonic Aixplorer versão 8.5.02 (Aix-en-Provence, França) Sonda CONVEXA SC6-1 com frequência média de 3,5MHz. Todas as imagens foram transmitidas para um sistema de arquivamento para análise posterior.

4.9.1 Índice Hepatorenal (IHR)

A imagem do US abdominal, para determinação do IHR foi obtida na visão sagital do fígado e rim direito (Figura 1), utilizando para análise a média do nível de brilho da imagem do fígado, comparada à média de brilho da imagem do rim direito em pixels. O brilho médio foi calculado utilizando valores numéricos atribuídos a pixels de escala de

cinza. Para gerar o IHR o brilho médio do fígado foi dividido pelo brilho médio do rim direito.

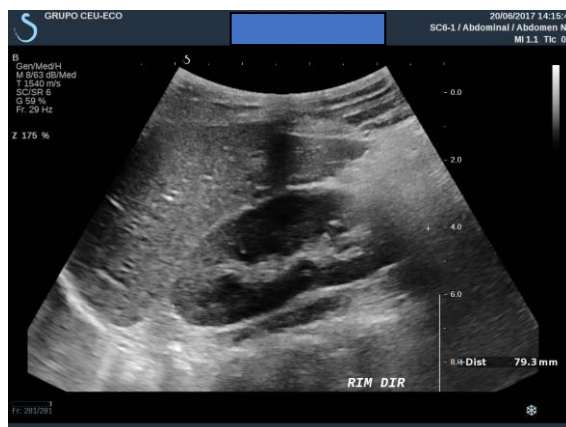


Figura 2: imagem do ultrassom abdominal de um dos pacientes avaliados, com visão do fígado e rim direito para cálculo do IHR.

Após avaliação do IHR o grau de esteatose hepática foi determinado segundo ponto de corte proposto por Martin-Rodriguez et al.¹⁴, descrito na tabela 3.

Tabela 2: Classificação dos diferentes níveis de esteatose hepática segundo resultado do IHR.

Classificação	IHR
Fígado sem esteatose	< 1,28
Esteatose de 5 a 25%	1,28 – 1,74
Esteatose de 25 a 49%	1,75 – 2,28
Esteatose > 50%	≥ 2,29

Fonte: Martin-Rodriguez et al.¹⁴

4.10 Análise estatística

Os dados foram expressos em percentuais, médias, desvios padrão, medianas e interquartis. Para a análise univariada foram aplicados o teste t de *Student* para as variáveis contínuas e o teste do qui-quadrado para as variáveis categóricas. Para a análise multivariada, foi

utilizada a regressão logística binária usando o teste do qui-quadrado de Wald. Para comparação do subgrupo de pacientes entre 13 e 17 anos com os alunos da Pesquisa Nacional de Saúde Escolar (PeNSE) foi utilizado o teste do qui-quadrado de aderência, sendo consideradas para a pré-seleção as associações univariadas com valores de $p < 0,40$. O limiar de significância estatística utilizado foi de $p < 0,05$. Todos os testes foram realizados com auxílio do programa de *software* estatístico SPSS versão 17.0.

4.11 Referências

1. NUPAD – Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG [página na internet]. [acesso em 21 de abril de 2020]. Disponível em: www.nupad.medicina.ufmg.br
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PENSE). Rio de Janeiro: IBGE; 2015. [acesso em janeiro de 2020]. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv97870.pdf> [Links]
3. Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumference and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1999;69(2):308-317.
4. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser. Geneva:1995.
5. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr*. 2007;450:76–85.
6. Colucci ACA, Philippi, S. T., Slater, B. Desenvolvimento de um questionário de frequência alimentar para avaliação do consumo alimentar de crianças de 2 a 5 anos de idade. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2004;7(4):393-401.
7. Alves MRA, Starling ALP, Kanufre VC, Soares RDL, Norton RC, Aguiar MJB et al. Selenium intake and nutritional status of children with phenylketinuria in Minas Gerais, Brazil. *J Pediatr*. 2012;88(5):396-400.
8. Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação (NEPA). Tabela brasileira de composição de alimentos (TACO). 4. ed. Campinas: NEPA 2011:161.
9. USDA. (United States Department of Agriculture) National Nutrient Database for Standard Reference. Disponível em <http://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/list>. Acesso em 01 de outubro de 2017.
10. Institute of Medicine (IOM). Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD, editores. Dietary Reference

- Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. Washington: DC; 2005. p. 1344.
11. Acosta PB, Yannicelli S. Phenylketonuria (PKU). In: Acosta PB, Yannicelli S. The Ross metabolic formula system, nutrition support protocols. 4.ed. Columbus: Ross Laboratories; 2001.p.1-49.
 12. Mattheuws DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-419.
 13. Wappner R, Cho S, Kronmal RA, Schuett V, Seashore MR. Management of phenylketonuria for optimal outcome: a review of guidelines for phenylketonuria management and report of surveys of parents, patients, and clinic directors. *Pediatrics*. 1999;104(6): e68.
 14. Martin-Rodriguez JL, Arrebola JP, Jimenez-Moleón JJ, Olea N, Gonzalez-Calvin JL. Sonographic quantification of a hepato-renal index for the assesement of hepatic steatosis in comparison with 3T proton magnetic resonance spectroscopy. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2014;26(1):88-94.

5 RESULTADOS

Os resultados serão apresentados na forma de dois artigos científicos em conformidade com as normas de apresentação de trabalhos finais do Colegiado do Curso de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente.

A tabela 3 apresenta a caracterização da casuística.

TABELA 3: Caracterização dos adolescentes estudados quanto ao sexo, idade, procedência e estado nutricional

Variável	Frequência	
	n	%
Sexo		
<i>Masculino</i>	55	54,5
<i>Feminino</i>	46	45,5
TOTAL	101	100,0
Idade (em anos) (n = 101)		
<i>Média ± d.p</i>	14,8 ± 3,2	
I.C. da Média (95%)	(14,1; 15,4)	
<i>Mediana (Q₁ – Q₃)</i>	15,0 (11,8 – 17,5)	
<i>Mínimo - Máximo</i>	10,0 – 19,9	
Cidade de residência (Região)		
<i>Belo Horizonte</i>	11	10,9
<i>RMBH</i>	21	20,8
<i>Interior de MG</i>	69	68,3
TOTAL	101	100,0
Peso (Kg) (n = 101)		
<i>Média ± d.p</i>	52,3kg ± 16,6	
I.C. da Média (95%)	(49,1; 55,8)	

<i>Mediana (Q₁ – Q₃)</i>	50,9 (42,5 – 60,5)
<i>Mínimo – Máximo</i>	21,8 – 109,9
Estatura (cm)	(n = 101)
<i>Média ± d.p</i>	155,8 ± 13,9
I.C. da Média (95%)	(153,0; 158,5)
<i>Mediana (Q₁ – Q₃)</i>	158,0 (147,5 – 164,5)
<i>Mínimo – Máximo</i>	124,0; 190,0
IMC (Kg/m²)	(n = 101)
<i>Média ± d.p</i>	21,2 ± 5,0
I.C. da Média (95%)	(20,2; 22,2)
<i>Mediana (Q₁ – Q₃)</i>	20,6 (18,1 – 22,6)
<i>Mínimo – Máximo</i>	13,9 – 37,2
Classificação (Escore Z IMC)	
Magreza	4 4,0%
Eutrofia	69 68,3%
Sobrepeso	16 15,8%
Obesidade	7 6,9%
Obesidade grave	5 5,0%
TOTAL	101 100,0%
Circunferência Abdominal (cm)	(n = 101)
<i>Média ± d.p</i>	75,2 ± 12,9
I.C. da Média (95%)	(72,6; 77,8)
<i>Mediana (Q₁ – Q₃)</i>	72,0 (67,0 – 79,3)
<i>Mínimo – Máximo</i>	51,0 – 117,0
Classificação Circ. Abdominal	
Circunf. Abdominal <P ₅₀	33 32,7%
Circunf. Abdominal = P ₅₀	9 8,9%

Circunf. Abdominal <P ₉₀	42	41,6%
Circunf. Abdominal = P ₉₀	2	2,0%
Circunf. Abdominal >P ₉₀	15	14,8%
TOTAL	101	100,0%
Grupo (referente ao IMC)		
<i>Eutrófico / Magreza</i>	73	72,3%
<i>Sobrepeso / Obesidade</i>	28	27,7%
TOTAL	101	100,0%
Grupo (referente DHGNA)		
Presente	26	25,7%
Ausente	75	74,3%
TOTAL	101	100,0%

Base de dados: 101 adolescentes

Nota: d.p. → Desvio Padrão

I.C. da Média → Intervalo de confiança de 95% da média

5.1 Artigo Original 1

OVERWEIGHT/OBESITY IN ADOLESCENTS WITH PHENYLKETONURIA: PROTECTIVE AND PREDISPOSING FACTORS

Adriana Márcia Silveira^{a,b,d}, Poliane Lopes Lima^d, Michelle Rosa Andrade Alves^{b,e},
Rosângelis Del Lama Soares^{b,c}, Viviane de Cássia Kanufre^{b,c}, Ana Lúcia Pimenta
Starling^{a,b,c}, Rocksane de Carvalho Norton^{a,b,c}, Marcos José Burle Aguiar^{a,b,c}

^a Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, Minas Gerais 30130-100, Brazil.

^b Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD), Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais 30130-100, Brazil

^c Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas, Ambulatório de Fenilcetonúria. Belo Horizonte, Minas Gerais 30130-100, Brazil

^d Faculdade de Minas (FAMINAS-BH), Belo Horizonte, MG, Brazil

^e Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-Minas), Belo Horizonte, MG, Brazil

Financial support: The center for Actions and Research in the Diagnostic Support School of Medicine, Federal University of Minas Gerais (Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico- Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil) provided financial support for this research.

Abstract

Objective: To estimate the prevalence and factors associated with overweight/obesity development in adolescents with early diagnosed phenylketonuria, treated exclusively by diet.

Methodology: Anthropometric measurements, serum phenylalanine levels, and the levels of 10 metabolites associated with lipid and carbohydrate metabolism were analyzed in 101 adolescents aged 10–20 years. Two groups were formed: overweight/obesity and eutrophic/low body mass index. A subgroup of 46 patients aged 13–17 years was compared with healthy students of the same age.

Results: The prevalence of overweight/obesity in adolescents was 27.7%. There was no difference in prevalence between the sexes. High phenylalanine and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels and high Homeostasis Model Assessment (HOMA) index were predictive factors for overweight/obesity. Older age was a protective factor. There was no difference in prevalence between the age 13–17 years' subgroup and healthy students of the same age.

Conclusion: These results suggest that the prevalence of overweight/obesity is similar among adolescents with phenylketonuria and other adolescents and is not related to disease or dietary treatment. High phenylalanine and LDL cholesterol levels and a high HOMA index were predictors of overweight/obesity. Older age was a protective factor.

Keywords:

Phenylketonuria, Obesity, Adolescent, Diet Therapy, Body mass index

Introduction

Phenylketonuria (PKU) is an autosomal recessive disorder caused by deficient or absent activity of the hepatic phenylalanine (Phe) hydroxylase enzyme, which converts Phe to tyrosine. The accumulation of toxic metabolites derived from the metabolism of Phe causes clinical signs and symptoms, mainly neurological symptoms, with intellectual disability as the most severe manifestation.

Treatment for PKU should begin immediately after its diagnosis, established by neonatal screening, and should be continued throughout life. Early diagnosis of and treatment for PKU can prevent or reduce damage to the patients (Mitchell, Trakadis, & Scriver, 2011; Scriver and Kaufman, 2001; van Wegberg et al., 2017).

Although new therapeutic alternatives for PKU treatments are available, dietary treatment continues to play a key role in PKU management (Rocha and MacDonald, 2016; Verduci et al., 2016). The incidences of severe intellectual disability and growth retardation decrease with the early introduction of dietary treatment. However, problems associated with neurocognition, psychosocial aspects, growth, quality of life, global nutrition, bone metabolism, and prevention of maternal PKU persist (Rocha et al., 2016).

A diet poor in natural proteins and rich in carbohydrates and fats is used to treat PKU. Thus, since the 1980s and 1990s, several authors have suggested that the quality of food contributes to the increased occurrence of overweight and obesity in PKU patients

(Acosta et al., 2003; McBurnie, Kronmal, Schuett, Koch, & Azeng, 1991; Ozel et al., 2014; White, Kronmal, & Ozela, 1982).

A literature review showed that approximately 140/150 published articles on patients with PKU reported at least one suboptimal outcome regarding the reference values or standard norms. Being overweight/obesity was one of the most frequent events (Enns et., 2010).

However, the role of dietary treatment in the development of overweight/obesity and metabolic syndrome in patients with PKU remains controversial. To date, there is no consensus on this issue (Belanger-Quintana and Martínez-Pardo, 2011; Burton et al., 2018; Couce et al., 2016; Engin, 2017; Kanufre, 2012; Kanufre et., 2015; Ozel et al., 2014; Rocha et al., 2016; Rocha and MacDonald, 2016; Trefz et al., 2019; Walkowiak et al., 2019).

A retrospective study conducted by Ozel et al. (2014) reported similar or lower rates of overweight/obesity in patients with PKU than in the general population. However, girls and female adolescents with PKU showed a higher prevalence of overweight/obesity than the general population.

Another retrospective study, conducted by Trefz et al. (2019), in Germany, compared the prevalence of the 50 most common morbidities in that country among 377 adults with PKU born before and after the introduction of newborn screening and 3,770 controls. They reported significantly higher prevalence of several morbidities, including overweight/obesity, in patients with PKU than in patients without PKU. A similar study

conducted in the USA by Burton et al. (2018) analyzed the data from 3,691 adult patients with PKU and 18,455 controls and reported a higher prevalence of 15 comorbidities, including overweight/obesity, in patients with PKU than in controls.

The Brazilian National School Health Survey (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar, (PeNSE) 2015) studied the frequency of overweight/obesity in all Brazilian states in a sample of 102,301 students aged 13–15 years and 10,926 students aged 16–17 years, with a maximum sampling error of 3% and a 95% confidence interval. The prevalence rate of overweight/obesity in this sample was 23.7%.

This study aimed to determine the prevalence of overweight/obesity and factors associated with its development in adolescents with PKU who have been exclusively undergoing dietary treatment. They had been monitored since the establishment of PKU diagnosis by newborn screening at the only PKU treatment center in the state of Minas Gerais, the second most populous state in Brazil. At the time of the study, Minas Gerais had approximately 21 million inhabitants. The incidence of PKU in the state is 1:20,000 (Martins, 2005). From 1994 to February 2020, 6,345,222 newborns had been screened, and 376 patients with PKU were being followed-up (nupad.medicina.ufmg.br/nupad-em-numeros-neonatal/, accessed April 21, 2020).

Material and Methods

This was a cross-sectional study involving adolescents with an early diagnosis of PKU who were regularly monitored by a multidisciplinary team at the Special Genetics Service Phenylketonuria Outpatient Clinic at the Clinical Hospital and Center for Actions and Research in Diagnostic Support of the Faculty of Medicine (NUPAD- Faculdade de Medicina da UFMG), Federal University of Minas Gerais. These institutions are responsible for newborn screening, diagnosis, treatment, and monitoring of PKU in the state of Minas Gerais. Even patients diagnosed in private health systems are treated and monitored there.

The data of 128 adolescents (in the age group of interest) with an early diagnosis of PKU across the state were collected from January 2017 to December 2018. Three adolescents were excluded because of the following reasons: one was a drug user, one was pregnant, and one had discontinued the treatment. Seven patients refused to undergo the necessary procedures to participate in the research. It was not possible to contact 17 patients as they had changed addresses. Patients with a late diagnosis of PKU, patients diagnosed with tetrahydrobiopterin (BH₄) deficiency, and patients with Phe levels <600 µmol/L at diagnosis were excluded. Finally, 101 adolescents aged between 10 complete and 20 incomplete years were included in the study.

The following anthropometric data were collected: weight, height, and waist circumference. The nutritional status of patients aged over 18 years was assessed by calculating their body mass index (BMI) using the following formula: $BMI = \text{weight (kg)} / \text{height}^2 \text{ (m}^2\text{)}$; BMI was classified according to the World Health Organization (WHO)

criteria (1995). Patients aged 18 years or younger were classified according to the curves established by the WHO (WHO Multicentre Growth Reference Study Group, 2007): overweight, Z-score >1 and ≤ 2 ; obesity, Z-score >2 ; eutrophic, Z-score ≥ -2 and ≤ 1 ; and low BMI, Z-score < -2 . Waist circumference was classified according to the criteria established by Freedman, Dietz, Srinivasan, & Berenson (1999) and was measured using a 2-meter inelastic anthropometric measuring tape at the umbilical scar level during expiration, with the patient in an upright position, arms extended along the body and feet slightly apart. The patients were divided into two groups according to nutritional status: the overweight/obesity group and the eutrophic/low BMI group.

Food consumption was assessed using the quantitative Food Frequency Questionnaire (FFQ), which was validated by Colucci, Philippi, & Slater (2004) and adapted by Alves et al. (2012) for patients with PKU, since there is no validated food questionnaire for this population. The Diet Pro software version 5i was used for FFQ calculations, based on the Brazilian Food Composition Table (Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação, 2011) for the consumption of total calories, carbohydrates, proteins, and lipids and the North American Table (USDA, 2017) for the intake of Phe. Blood samples were collected to determine the levels of total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TGD), ultra-sensitive C-reactive protein (CRP), alkaline phosphatase (AP), fasting glucose, and basal insulin. The Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR) index was calculated using the mathematical model proposed by Matthews et al. (1985).

Disease control was assessed using the mean serum Phe values measured during adolescence (10 complete to 20 incomplete years) and was considered inadequate when the

levels were outside the reference range (≥ 120 and ≤ 700 $\mu\text{mol/L}$) for the age groups studied (Wappner, Cho, Kronmal, Schuett, & Seashore, 1999). A total of 4,447 Phe results measured during adolescence were obtained (mean 44, median 35 measurements/patient).

A subgroup with 46 patients aged 13–17 years was created to compare their data with data from the National School Health Survey (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar, (PeNSE), 2015).

Data were expressed as absolute numbers, percentages, and means \pm standard deviations. For the univariate analysis, the Student's t-test was used for continuous variables and Pearson's chi-square test for categorical variables. Multivariate analysis using logistic regression was performed for variables with a p-value < 0.40 in the chi-square test. The chi-square test for adherence was used to compare the data of the subgroup of patients aged 13–17 years with the data from the National School Health Survey (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar, (PeNSE) 2015). The levels of significance was set as $p < 0.05$.

A consent form to participate in this research was signed by the legal guardians of the adolescents. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (UFMG) and supported by the Center for Actions and Research in Diagnostic Support of the Faculty of Medicine (NUPAD- Faculdade de Medicina da UFMG).

Results

Of the 101 adolescents, 55 (54.5%) were male and 46 were female. Seventy-three (72.3%) (41 male and 32 female) adolescents were eutrophic or had low BMI. Twenty-eight (27.7%) (14 male and 14 female) had overweight/obesity. There was no significant difference regarding the presence of overweight/obesity between the sexes ($p = 0.58$).

The results of comparative analysis between nutritional status and the studied variables are shown in Table 1.

Table 1: Association between nutritional status and anthropometric variables, biochemical test results, and food consumption

Variables	Nutritional status		
	Overweight/obesity (n=28)	Eutrophic/low BMI (n=73)	P-value
Mean \pm SD			
Age (years)	14.0 \pm 3.4	15.1 \pm 3.1	0.149
Weight (kg)	63.6 \pm 22.3	48.0 \pm 11.3	0.001
Height (cm)	152.4 \pm 13.5	157.0 \pm 13.9	0.133
BMI (kg/m ²)	26.5 \pm 6.0	19.2 \pm 2.5	<0.001
Waist circumference (cm)	88.5 \pm 15.5	70.1 \pm 6.9	<0.001

Mean Phe ($\mu\text{mol/L}$)	667.6 ± 215.5	611.8 ± 178.8	0.229
TC (mg/dL)	146.8 ± 31.9	130.0 ± 36.9	0.027
LDL-C cholesterol (mg/dL)	81.9 ± 26.5	65.9 ± 30.3	0.012
HDL-C cholesterol (mg/dL)	40.9 ± 10.2	43.8 ± 11.0	0.21
Triglycerides (mg/dL)	123.3 ± 56.3	$102,3 \pm 59,9$	0,106
CRP (mg/L)	8.3 ± 6.3	5.7 ± 2.9	0.048
AP (U/L)	184.4 ± 88.4	144.7 ± 76.6	0.042
Fasting glucose (mg/dL)	84.8 ± 6.9	81.5 ± 8.0	0.057
Fasting insulin (mg/dL)	16.1 ± 17.5	10.5 ± 22.2	0.193
HOMA	3.53 ± 3.71	2.13 ± 4.33	0.121
Increased HOMA	n=9 (64.3%)	n=5 (35.7%)	0.002*
Calories consumed (kcal)	1.930 ± 657	1.946 ± 673	0.916
Carbohydrate (g)	333.9 ± 116.4	336.1 ± 110.5	0.932

Protein (g)	68.73± 26.3	67.7 ± 24.4	0.912
Lipid (g)	35.8 ± 23.9	37.2 ± 29.3	0.798
Phenylalanine (g)	1.14 ± 0.49	1.19 ± 0.88	0.725

p: Student's *t*-test for independent samples; **p***: Pearson's chi-square test

BMI, Body mass index; TC, Total cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HOMA, Homeostasis Model Assessment; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; CRP, C-reactive protein; AP, alkaline phosphatase

The univariate analysis showed significant differences in BMI ($p = 0.001$); waist circumference ($p < 0.001$); levels of TC ($p = 0.027$), LDL-C ($p = 0.012$), CRP ($p = 0.048$), and AP ($p = 0.042$); and HOMA index ($p = 0.002$) between the overweight/obesity and eutrophic/low BMI groups by age.

There was no difference in nutrient intake between the two groups. The consumption rates of carbohydrates, proteins, and lipids were 69.2%, 14.2%, and 16.6%, respectively, in the overweight/obesity group. The corresponding consumption rates in the eutrophic/low BMI group were 69%, 13.8%, and 17.2%, respectively.

Table 2 and 3 show the initial and final models of logistic regression, respectively. The final model of logistic regression indicated high serum Phe and LDL cholesterol levels and HOMA index as predictive factors for overweight/obesity. Older age was a protective factor for overweight/obesity.

Table 2: Logistic regression analysis (initial model)

Variable	β	Chi-square (Wald)	P	OR	95% CI p/ OR
Intercept	-.668	0.119	0.730	—	—
Age (in years)	-.359	8.413	0.004	0.70	(0.55–0.89)
Blood Phe	0.004	4.117	0.042	1.00	(1.00–1.01)
TC (mg/dL)	-0.016	0.306	0.580	0.98	(0.93–1.04)
LDL-C (mg/dL)	0.041	1.514	0.218	1.04	(0.98–1.11)
TGD (mg/dL)	0.003	0.174	0.676	1.00	(0.99–1.02)
CRP (mg/L)	0.100	0.978	0.323	1.11	(0.91–1.35)
Increased HOMA	2.605	8.856	0.003	13.5	(2.43–75.28)

DATABASE: 95 children (overweight/obesity in 25 children and eutrophic/low BMI in 70 children). Four children had no information on the HOMA index, and two were considered as outlier cases with regard to the HOMA index.

TC, Total cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TGD, triglycerides; HOMA, Homeostasis Model Assessment

Table 3: Final model of logistic regression analysis

Variable	β	Chi-square (Wald)	P	OR	95% CI p/ OR
Intercept	-1.191	0.730	0.393	—	—
Age (in years)	-0.363	8.838	0.003	0.70	(0.55–0.88)
Blood Phe levels in patients aged 10–20 years	0.005	6.455	0.011	1.01	(1.001–1.008)
LDL-C (measurement)	0.024	6.530	0.011	1.03	(1.01–1.04)
Increased HOMA	2.859	12.168	<0.001	17.45	(3.50–86.96)

DATABASE: 95 children (overweight/obesity in 25 children and eutrophic/low BMI in 70 children). Four children had no information on the HOMA index, and two were considered as outlier cases with regard to the HOMA index (sensitivity = 48.0%, specificity = 88.6%).

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HOMA, homeostatic model assessment

The equality hypothesis was not rejected on comparison between the subgroup of 46 patients aged 13–17 years and those with the same age evaluated in the National School Health Survey (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE), 2015).

Discussion

Two aspects distinguish this study. It was carried out in a single center in a populous state and studied exclusively adolescents. So, it has more socio-environmental and cultural uniformity than those from multicentric studies (Burrage et al., 2012; Burton et al., 2018; Couce et al., 2016; Ozel et al., 2014; Trefz et al., 2019), and less opportunity to investigation bias. The sample size also seems suitable, considering the prevalence of the disease.

The large number of analyzed PHE measurements enabled a realistic and accurate assessment of the control of phenylketonuria. The assessment of overweight/obesity in PKU presents several difficulties due to the recent increase in the prevalence of obesity that is occurring worldwide in all age groups and because of the different factors involved in this increase (Barazzoni et al., 2018; Engin, 2017; Qasim et al., 2018). A similar phenomenon has been observed in Brazil, and it is difficult to define whether overweight/obesity is a result of factors intrinsic to PKU, of diet and its control, of biochemical determinants, or of other factors affecting society as a whole.

The composition of the population and the methodology used here make the comparison of its results with those of other studies difficult. Several published studies involved only children (Acosta et al., 2003; Verduci, et al., 2016; Walkowiak et al., 2019; White et al., 1982), some involved children and/or adolescents and adults (Belanger-Quintana and Martínez-Pardo, 2011; Couce et al., 2016; Kanufre et al., 2015; Mazzola et al., 2016; Ozel et al., 2014; Rocha et al., 2012), and others involved adults only (Burton et

al., 2018; Trefz et al., 2019). Studies involving only adolescents could not be found in the literature.

The prevalence rate of overweight/obesity (27.7%) in this study was lower than the rate of 31% reported by Walkowick et al. (2019), of 34% reported by Couce et al. (2016), and of 55% reported by Robertson et al. (2013). However, it was higher than the prevalence rate of 22% in a population of patients with PKU in Southern Brazil, as reported in a study by Mazzola et al. (2016), which evaluated a smaller cohort and a wider age group (27 patients aged 5–27 years). Despite this, the significance of these differences could not be established due to the difference in methodologies and characteristics of the samples. Some other studies found no significant differences in the prevalences of overweight and obesity between patients with PKU and the general population (Huemer, Huemer, Möslinger, Huter, & Stöckler-Ipsiroglu, 2007; Rocha et al., 2012). Belanger-Quintana and Martínez-Pardo (2011) also reported a tendency toward obesity only in the most severe phenotypes, but the majority of studies did not report difference between phenotypes.

The prevalence of overweight/obesity found in this study was not very different from that found in healthy Brazilian students aged between 13 and 17 years (23.7%) using the same nutritional classification (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE), 2015).

It is also important to highlight that the comparison of the prevalence of overweight/obesity between a subgroup of patients aged 13–17 years and students of the same age group, studied in a survey among Brazilian students (Instituto Brasileiro de

Geografia e Estatística, Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE), 2015) did not rule out the equality hypothesis. This suggests that the prevalence of overweight/obesity among adolescents with PKU in the 13–17 years age group reflects the prevalence of overweight/obesity among healthy Brazilian schoolchildren and does not seem to be due to the disease or its treatment.

Several studies have reported a higher prevalence of overweight/obesity in women/PKU patients than in men (Burrage et al., 2012; Holm et al., 1979; McBurnie et al., 1991; Ozel et al., 2014; Trefz et al., 2019; Walkowiak et al., 2019; White et al., 1982), a result not observed in this study. Although the absolute percentage of overweight/obesity in female patients was higher than that in male patients, this difference was not significant.

Logistic regression showed that older age is a protective factor of overweight/obesity and that high Phe and LDL-C levels and increased HOMA index values are predictive factors for obesity.

The finding that older age is a protective factor for overweight/obesity is in agreement with the findings of the National School Health Survey 2015 (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE), 2015), which observed a significantly higher prevalence of overweight/obesity among adolescents aged 13–15 years than among those aged 16–17 years. This again suggests that the patterns of overweight/obesity among adolescents with PKU reflects the behavior of overweight/obesity in Brazilian adolescents.

A study by Couce et al. (2016) also reported higher HOMA index values associated with BMI, waist circumference, and age in patients with hyperphenylalaninemia (HPA) and BH4 deficiency than in controls. This was attributed to the high caloric intake of carbohydrates. However, this multicenter study involved 83 patients aged 4–52 years with PKU, HPA, and BH4 deficiency.

Kanufre et al. (2015) studied 29 overweight and 29 eutrophic PKU patients aged 4–15 years from the same reference center as in this study. They reported significantly higher HOMA index values in overweight/obesity patients than in eutrophic ones. However, Rocha et al. (2012) reported no differences in HOMA index values between patients with PKU and controls.

It is important to report that a high Phe concentration, as a predictive factor for overweight/obesity, probably reflected worse adherence to treatment. This reinforces the well-established concept that PKU patients need lifelong dietary control. Other studies have reported that overweight/obesity is associated with high Phe levels, nonadherence to treatment, and poor metabolic control (Burrage et al., 2012; Rocha et al., 2012; Walkowick et al., 2019).

Although the serum levels of TC, HDL-C, and LDL-C were within the normal ranges in both groups, LDL-C values were significantly higher in the overweight/obesity group than in the eutrophic/low BMI group, despite the fact that the confidence interval was very close to unity. In contrast, a study by Schulpis, Karakonstantakis, Bartzeliotou, Karikas, & Papassotiriou (2004), involving 44 patients with good control and 42 with poor adherence to the diet, reported higher LDL-C serum levels in patients with well-controlled

PKU than in patients with uncontrolled PKU and controls. Other studies assessing the association between LDL-C serum levels and overweight/obesity in PKU patients could not be found in the literature.

Conclusion

This study reinforced the concept that the prevalence of overweight/obesity in adolescents with PKU is similar to that in other adolescents and is not associated with the disease or dietary treatment. The results also showed that high serum Phe and LDL-C levels and increased HOMA index values are predictive factors for overweight/obesity and that older age is a protective factor for overweight/obesity.

Acknowledgments

We thank the Center for Actions and Research in Diagnostic Support, School of Medicine, Federal University of Minas Gerais (UFMG – NUPAD) for the logistical and financial support for conducting the research. We also thank the teenagers and their parents or guardians, who voluntarily participated in the research.

Conflict of Interest Statement

The authors declare no conflict of interests

References

- Acosta, P. B., Yannicelli, S., Singh, R., Mofidi, S., Steiner, R., DeVincentis, E., . . . Rouse, B. (2003). Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy. *Journal of the American Dietetic Association*, *103*(9), 1167–1173. doi:[10.1016/S0002-8223\(03\)00983-0](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(03)00983-0)
- Alves, M. R. A., Starling, A. L. P., Kanufre, V. C., Soares, R. D., Norton, Rde C., Aguiar, M. J., & Januario, J. N. (2012). Selenium intake and nutritional status of children with phenylketonuria in Minas Gerais, Brazil. *Journal of Pediatrics*, *88*(5), 396–400. doi:[10.2223/JPED.2217](https://doi.org/10.2223/JPED.2217)
- Barazzoni, R., Bischoff, S., Boirie, Y., Busetto, L., Cederholm, T., Dicker, D., . . . Vettor, R. (2018). Sarcopenic obesity: Time to meet the challenge. *Obesity Facts*, *11*(4), 294–305. doi:[10.1159/000490361](https://doi.org/10.1159/000490361)
- Belanger-Quintana, A., & Martínez-Pardo, M. (2011). Physical development in patients with phenylketonuria on dietary treatment: A retrospective study. *Molecular Genetics and Metabolism*, *104*(4), 480–484. doi:[10.1016/j.ymgme.2011.08.002](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.08.002)
- Burrage, L. C., McConnell, J., Haesler, R., O’Riordan, M. A., Sutton, V. R., Kerr, D. S., & McCandless, S. E. (2012). High prevalence of overweight and obesity in females with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, *107*(1–2), 43–48. doi:[10.1016/j.ymgme.2012.07.006](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.07.006)
- Burton, B. K., Jones, K. B., Cederbaum, S., Rohr, F., Waisbren, S., Irwin, D. E., . . . Levy, H. (2018). Prevalence of comorbid conditions among adult patients diagnosed with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, *125*(3), 228–234. doi:[10.1016/j.ymgme.2018.09.006](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.09.006)

- Colucci, A. C. A., Philippi, S. T., & Slater, B. (2004). Desenvolvimento de um questionário de frequência alimentar para avaliação do consumo alimentar de crianças de 2 a 5 anos de idade. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 7(4), 393–401. ISSN 1415-790X. doi:[10.1590/S1415-790X2004000400003](https://doi.org/10.1590/S1415-790X2004000400003)
- Couce, M. L., Vitoria, I., Aldámiz-Echevarría, L. A., Fernández-Marmiesse, A., Roca, I., Llarena, M., . . . Hermida, A. (2016). Lipid profile status and other related factors in patients with hyperphenylalaninaemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11(1), 123. doi:[10.1186/s13023-016-0508-x](https://doi.org/10.1186/s13023-016-0508-x)
- Engin, A. (2017). The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 960, 1–17. doi:[10.1007/978-3-319-48382-5_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_1)
- Enns, G. M., Koch, R., Brumm, V., Blakely, E., Suter, R., & Jurecki, E. (2010). Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: Revisiting the evidence. *Molecular Genetics and Metabolism*, 101(2–3), 99–109. doi:[10.1016/j.ymgme.2010.05.017](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.05.017)
- Freedman, D. S., Dietz, W. H., Srinivasan, S. R., & Berenson, G. S. (1999). The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*, 103(6 Pt 1), 1175–1182. doi:[10.1542/peds.103.6.1175](https://doi.org/10.1542/peds.103.6.1175)
- Holm, V. A., Kronmal, R. A., Williamson, M., & Roche, A. F. (1979). Physical growth in phenylketonuria: II. Growth of treated children in the PKU collaborative study from birth to 4 years of age. *Pediatrics*, 63(5), 700–707.
- Huemer, M., Huemer, C., Möslinger, D., Huter, D., & Stöckler-Ipsiroglu, S. (2007). Growth and body composition in children with classical phenylketonuria: Results in

34 patients and review of the literature. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 30(5), 694–699. doi:[10.1007/s10545-007-0549-3](https://doi.org/10.1007/s10545-007-0549-3)

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (2015). Pesquisa nacional de saúde do escolar (PENSE). Retrieved from <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv97870.pdf>. Rio de Janeiro: IBGE (accessed [A1] January 22, 2020).

Kanufre, V. C. (2012). Excesso de peso em crianças e adolescentes com fenilcetonúria: Características clínicas e alterações metabólicas. [Tese doutorado]. [Belo Horizonte: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais]. *URI*. Retrieved from <http://hdl.handle.net/1843/BUOS-8ZKLQW>

Kanufre, V. C., Soares, R. D. L., Alves, M. R. A., Aguiar, M. J. B., Starling, A. L. P., & Norton, R. C. (2015). Metabolic syndrome in children and adolescents with phenylketonuria. *Journal of Pediatrics*, 91(1), 98–103. doi:[10.1016/j.jpeds.2014.06.006](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.06.006)

Martins, S. R. R. (2005). *Incidência de fenilcetonúria e outras hiperfenilalaninemias no Estado de Minas Gerais: Dados do Programa Estadual de Triagem Neonatal* [Dissertação]. Belo Horizonte, Brazil: Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: Insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412–419. doi:[10.1007/BF00280883](https://doi.org/10.1007/BF00280883)

Mazzola, P. N., Nalin, T., Castro, K., van Rijn, M., Derks, T. G., Perry, I. D., . . . Schwartz, I. V. (2016). Analysis of body composition and nutritional status in Brazilian

- phenylketonuria patients. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 6, 16–20.
doi:[10.1016/j.ymgmr.2015.12.003](https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2015.12.003)
- McBurnie, M. A., Kronmal, R. A., Schuett, V. E., Koch, R., & Azeng, C. G. (1991). Physical growth of children treated for phenylketonuria. *Annals of Human Biology*, 18(4), 357–368. doi:[10.1080/03014469100001662](https://doi.org/10.1080/03014469100001662)
- Mitchell, J. J., Trakadis, Y. J., & Scriver, C. R. (2011). Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in Medicine*, 13(8), 697–707.
doi:[10.1097/GIM.0b013e3182141b48](https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182141b48)
- Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação (NEPA). (2011). Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) (4th ed). Campinas, Brazil: NEPA.
- Ozel, H. G., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Dokoupil, K., Lammardo, A. M., Robert, M., . . . MacDonald, A. (2014). Overweight and obesity in PKU: the results from 8 centres in Europe and Turkey. *Molecular Genetics and Metabolism*, 1, 483–486.
doi:[10.1016/j.ymgmr.2014.11.003](https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2014.11.003)
- Qasim, A., Turcotte, M., de Souza, R. J., Samaan, M. C., Champredon, D., Dushoff, J., . . . Meyre, D. (2018). On the origin of obesity: Identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations. *Obesity Reviews*, 19(2), 121–149. doi:[10.1111/obr.12625](https://doi.org/10.1111/obr.12625)
- Robertson, L. V. (2013). Body mass index in adult patients with diet-treated phenylketonuria. Mcstravick, N. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* [Reply], S., et al, 26, 1–6
- Rocha, J. C., & Macdonald, A. (2016). Dietary intervention in the management of phenylketonuria: Current perspectives. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*, 7, 155–163. doi:[10.2147/PHMT.S49329](https://doi.org/10.2147/PHMT.S49329)

- Rocha, J. C., van Rijn, M., van Dam, E., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Dokoupil, K., . . . MacDonald, A. (2016). Weight management in phenylketonuria: What should be monitored? *Annals of Nutrition and Metabolism*, 68(1), 60–65. doi:[10.1159/000442304](https://doi.org/10.1159/000442304)
- Rocha, J. C., van Spronsen, F. J., Almeida, M. F., Soares, G., Quelhas, D., Ramos, E., . . . Borges, N. (2012). Dietary treatment in phenylketonuria does not lead to increased risk of obesity or metabolic syndrome. *Molecular Genetics and Metabolism*, 107(4), 659–663. doi:[10.1016/j.ymgme.2012.10.006](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.10.006)
- Schulpis, K. H., Karakonstantakis, T., Bartzeliotou, A., Karikas, G. A., & Papassotiriou, I. (2004). The association of serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins with selected trace elements and minerals in phenylketonuric patients on diet. *Clinical Nutrition*, 23(3), 401–407. doi:[10.1016/j.clnu.2003.09.006](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2003.09.006)
- Scriver, C. R., & Kaufman, S. (2001). Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine hydroxylase deficiency. In C. R. Scriver & W. S. Sly (Eds.), *The metabolic and molecular basis of inherited disease* (pp. 724–1667). New York: McGraw-Hill.
- Trefz, K. F., Muntau, A. C., Kohlscheen, K. M., Altevers, J., Jacob, C., Braun, S., . . . Rutsch, F. (2019). Clinical burden of illness in patients with phenylketonuria (PKU) and associated comorbidities—A retrospective study of German health insurance claims data. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1), 181. doi:[10.1186/s13023-019-1153-y](https://doi.org/10.1186/s13023-019-1153-y)
- USDA (United States Department of Agriculture). National nutrient database for standard reference. Retrieved from <http://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/list>
- van Wegberg, A. M. J., MacDonald, A., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., . . . van Spronsen, F. J. (2017). The complete European guidelines on

- phenylketonuria: Diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1), 162. doi:[10.1186/s13023-017-0685-2](https://doi.org/10.1186/s13023-017-0685-2)
- Verduci, E., Banderali, G., Moretti, F., Lassandro, C., Cefalo, G., Radaelli, G., ... Giovannini, M. (2016). Diet in children with phenylketonuria and risk of cardiovascular disease: A narrative overview. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*, 26(3), 171–177. doi:[10.1016/j.numecd.2015.10.005](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.10.005)
- Walkowiak, D., Kaluzny, L., Bukowska-Posadzy, A., Oltarzewski, M., Staszewski, R., Moczko, J. A., ... Walkowiak, J. (2019). Overweight in classical phenylketonuria children: A retrospective cohort study. *Advances in Medical Sciences*, 64(2), 409–414. doi:[10.1016/j.advms.2019.08.001](https://doi.org/10.1016/j.advms.2019.08.001)
- Wappner, R., Cho, S., Kronmal, R. A., Schuett, V., & Seashore, M. R. (1999). Management of phenylketonuria for optimal outcome: A review of guidelines for phenylketonuria management and report of surveys of parents, patients, and clinic directors. *Pediatrics*, 104(6), e68. doi:[10.1542/peds.104.6.e68](https://doi.org/10.1542/peds.104.6.e68)
- White, J. E., Kronmal, R. A., & Acosta, P. B. (1982). Excess weight among children with phenylketonuria. *Journal of the American College of Nutrition*, 1(3), 293–303. doi:[10.1080/07315724.1982.10718998](https://doi.org/10.1080/07315724.1982.10718998)
- WHO Multicentre Growth Reference Study Group. (2007). WHO child growth standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatrica*, 450 (Suppl.), S76–S85.
- World Health Organization. (1995). Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organization Technical Report Series*, 854, 1–452.

5.2 Artigo Original 2

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA: UM PROBLEMA NO ACOMPANHAMENTO DE ADOLESCENTES COM FENILCETONÚRIA?

Adriana Márcia Silveira^{a,b,e}, Poliane Lopes Lima^e, Michelle Rosa Andrade Alves^{b,f}, Rosângela Passos de Jesus^d, Rogério Augusto Pinto da Silva^c, Rosângelis Del Lama Soares^{b,c}, Viviane de Cássia Kanufre^{b,c}, Ana Lúcia Pimenta Starling^{b,c}, Rocksane de Carvalho Norton^{a,b,c}, Marcos José Burle Aguiar^{a,b,c}.

^a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

^b Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

^c Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

^d Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil.

^e Faculdade de Minas (FAMINAS-BH), Belo Horizonte, MG, Brasil.

^f Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-Minas), Belo Horizonte, MG, Brasil.

Resumo

Objetivo: Avaliar, em adolescentes com fenilcetonúria (PKU), a ocorrência de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA).

Metodologia: Estudo transversal envolvendo adolescentes de 10 anos a 20 anos incompletos com PKU, acompanhados desde a triagem neonatal em um único serviço de referência em PKU. Foram realizadas avaliações antropométricas, bioquímicas, determinação do consumo alimentar e ultrassom abdominal, com classificação do índice hepatorenal. Para a análise univariada foram aplicados o teste t de *Student* para as variáveis contínuas e do qui-quadrado para as variáveis categóricas. Para a análise multivariada pela regressão logística, foi utilizado o teste qui-quadrado de Wald. O limite de significância considerado foi de $p < 0,05$.

Resultados: Participaram do estudo 101 adolescentes, 55 (54,5%) do sexo masculino. A média de idade foi $14,8 \pm 3,2$ anos. O índice hepatorenal detectou a DHGNA em 26

(25,7%) adolescentes. A análise univariada não revelou diferença na prevalência de DHGNA entre sexos ou estado nutricional. O modelo final da análise multivariada teve baixa sensibilidade (26,1%) e alta especificidade (94,7%) indicando que outras variáveis devem ser estudadas. A alta especificidade sugeriu que a possibilidade de DHGNA seja menor em pacientes com idade maior, níveis de fosfatase alcalina normal ou elevada, menor consumo de carboidratos, consumo adequado de proteínas e lipídios.

Conclusão: A prevalência da DHGNA, independentemente do sexo ou estado nutricional sugere que a PKU ou a dieta utilizada no seu tratamento podem estar relacionadas à gênese da DHGNA.

Palavras-chave: Fenilcetonúrias, Adolescente, Doença hepática gordurosa não alcoólica, Índice de Massa Corporal, Dieta.

Abstract

Objective: To evaluate, in adolescents with phenylketonuria (PKU), the occurrence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Methodology: Cross-sectional study involving adolescents from 10 years to 20 years of age incomplete with PKU, followed since neonatal screening in a single reference service in PKU. Anthropometric and biochemical evaluations, determination of food consumption and abdominal ultrasound were performed, with classification of the hepatorenal index. Student's t test was applied for univariate analysis for continuous variables and chi-square for categorical variables. For multivariate analysis by logistic regression, the Wald chi-square test was used. The significance limit considered was $p < 0.05$.

Results: 101 adolescents participated in the study, 55 (54.5%) male. The mean age was 14.8 ± 3.2 years. The hepatorenal index detected NAFLD in 26 (25.7%) adolescents. The univariate analysis showed no difference in the prevalence of NAFLD between sexes or nutritional status. The final model of the multivariate analysis had low sensitivity (26.1%) and high specificity (94.7%) indicating that other variables should be studied. The high specificity suggested that the possibility of NAFLD is lower in patients of older age, normal or elevated alkaline phosphatase levels, less consumption of carbohydrates, adequate consumption of proteins and lipids.

Conclusion: The prevalence of NAFLD, regardless of sex or nutritional status, suggests that PKU or the diet used in its treatment may be related to the genesis of NAFLD.

Keywords: Phenylketonurias, Adolescent, Non-alcoholic fatty liver disease, Body Mass Index, Diet.

Introdução

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma expressão genérica que designa anormalidades hepáticas decorrentes do acúmulo de mais de 5% de lipídeos no citoplasma dos hepatócitos em pacientes sem história de consumo excessivo de bebidas alcoólicas, hepatites virais ou doença autoimune. É uma causa importante de morbidade e mortalidade ligadas a doenças do fígado. Em geral, a doença evolui com alterações bioquímicas caracterizadas por elevação das enzimas hepáticas e citocinas inflamatórias que denotam dano tissular hepático, até esteatose, esteato-hepatite, fibrose e cirrose e consequente aumento da mortalidade entre adultos jovens. Em razão da evolução, muitas vezes silenciosa em fases iniciais, a detecção das alterações hepáticas precoces é muito importante^{1,2,3,4,5,6,7}.

A DHGNA pode estar associada ao desenvolvimento de resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2 e dislipidemias⁴ e alguns autores a consideram manifestação hepática da síndrome metabólica⁸. A sua prevalência tem aumentado em concomitância com o aumento da obesidade, o que representa importante problema de saúde pública atual^{1,4,8,9}.

O diagnóstico de certeza da DHGNA é dado pela biópsia hepática, considerada padrão ouro. A ressonância magnética com espectroscopia, pode substituir a biópsia hepática, sendo método menos invasivo ao paciente^{4,10}. Mais recentemente, a ultrassonografia hepática vem se constituindo num bom método para a identificação de esteatose hepática, por reunir baixos custo e risco⁶. Para tal usa-se o índice hepatorenal (IHR) obtido dividindo-se o brilho médio do fígado pelo brilho médio do rim direito. A ultrassonografia oferece ainda elementos adicionais para o diagnóstico da DHGNA. Trata-se de um método simples, não invasivo, confiável e objetivo para diagnóstico da DHGNA, apresentando resultados semelhantes àqueles obtidos por exames considerados padrão ouro, comprovado por vários estudos^{4,5,7,10,11}.

A PKU (OMIM # 261600) é um erro inato do metabolismo autossômico recessivo resultante da deficiência da atividade ou ausência da enzima fenilalanina hidroxilase hepática o que impede a conversão de fenilalanina (Phe) em tirosina. Quando não tratada, evolui com diversas manifestações clínicas, sendo as neurológicas, especialmente a deficiência intelectual, as mais graves. O diagnóstico e tratamento precoces evitam ou reduzem os danos ao indivíduo^{12,13,14}.

A dieta tem um papel chave no tratamento da PKU, consistindo em restrição do uso de proteínas naturais e ingestão de uma fórmula especial de aminoácidos isenta em fenilalanina e acrescida de vitaminas e minerais. A alimentação dos pacientes é calculada considerando-se aporte final de 1,5 vezes as necessidades proteicas, dada à restrição obrigatória da ingestão de proteínas naturais associada ao aporte habitual de carboidratos e gorduras^{15,16,17,18,19}.

O papel da dieta na gênese de diversas comorbidades é controverso. Enns et al. (2010), em revisão de literatura evidenciou que aproximadamente 140/150 artigos publicados até aquela data relatavam pelo menos um resultado subótimo no acompanhamento de pacientes com PKU, quando comparados a grupos controle, valores de referência ou normas padrão²⁰.

Alguns autores atribuem ao tipo de dieta papel destacado no desenvolvimento da DHGNA⁸. No entanto, os mecanismos da sua patogênese e da contribuição de fatores ambientais e genéticos no seu aparecimento e progressão ainda são pouco compreendidos²¹.

Os pacientes com PKU, têm padrão alimentar peculiar e diferente dos diversos padrões mais comuns na sociedade. O uso de dieta com restrição da maioria das proteínas naturais e com a possibilidade do uso excessivo de carboidratos ou de gorduras para completar as necessidades energéticas, pode predispor à obesidade e outras comorbidades. Assim, foi levantada a hipótese de que pacientes com PKU, em uso de dieta, poderiam ter maior chance de desenvolver a DHGNA. No entanto, não foram encontrados estudos que respondessem a esta questão na literatura.

Este estudo teve como objetivo avaliar a ocorrência da DHGNA em adolescentes com PKU em tratamento dietético exclusivo e fatores associados à mesma.

Metodologia

Trata-se de um estudo transversal envolvendo adolescentes de 10 anos a 20 anos incompletos com PKU com diagnóstico precoce, acompanhados regularmente e tratados exclusivamente com a dieta, por uma equipe multidisciplinar do Ambulatório de Fenilcetonúria do Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas, da Universidade

Federal de Minas Gerais (SEG-HC-UFMG) e do NUPAD – Núcleo de Ações e Pesquisas em Apoio Diagnóstico da Faculdade Medicina da UFMG, serviços de referência que realizam o diagnóstico, tratamento e acompanhamento de todas as crianças triadas para a doença no estado de Minas Gerais, Brasil.

Foram identificados, na faixa etária de interesse da pesquisa, 128 adolescentes com diagnóstico precoce de PKU em todo o estado. Destes, três foram excluídos, um usuário de drogas, uma gestante e um por abandono de tratamento. Sete pacientes se recusaram a realizar os procedimentos necessários. Não foi possível contatar 17 pacientes, pois haviam mudado de endereço. Pacientes com diagnóstico tardio da doença foram excluídos. Assim, o trabalho foi realizado com 101 adolescentes entre 10 anos completos e 20 anos incompletos. A coleta de dados ocorreu entre janeiro de 2017 e dezembro de 2018.

Foram aferidas as seguintes medidas antropométricas: peso, estatura e circunferência abdominal. O estado nutricional foi avaliado por meio do cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) utilizando a fórmula $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m}^2\text{)}$. Pacientes acima de 18 anos foram classificados conforme critérios da WHO²² e pacientes com menos de 18 anos foram classificados de acordo com os padrões estabelecidos pelas curvas da WHO²³, sendo considerados com sobrepeso aqueles classificados no $\text{score-Z} > 1$ e ≤ 2 e com obesidade $\text{score-Z} > 2$, eutróficos aqueles com $\text{score-Z} \geq -2$ e ≤ 1 e com IMC baixo aqueles com $\text{score-Z} < -2$. A circunferência abdominal foi aferida com fita antropométrica Sanny Medical®, de dois metros, inelástica, ao nível da cicatriz umbilical, com o indivíduo em expiração, em posição ereta, com os braços estendidos ao longo do corpo e pés semiabertos, sendo a classificação feita segundo critérios estabelecidos por Freedman²⁴.

O consumo alimentar foi avaliado por meio do questionário de frequência alimentar quantitativo (QFA), validado por Colucci et al.²⁵ e adaptado por Alves²⁶ para alimentação dos pacientes com PKU. Os cálculos do QFA foram realizados por meio do software Diet Pro versão 5i, sendo consideradas calorias totais, carboidrato, proteína e lipídeo da Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO)²⁷ e fenilalanina (Phe) da Tabela Norte-Americana (USDA)²⁸. O consumo de macronutrientes foi classificado como adequado, inadequado ou excessivo conforme os valores estabelecidos pela *Dietary Reference Intake* (DRI)²⁹. O aporte proteico, acrescido de 50%, e o consumo de Phe seguiram as recomendações de Acosta & Yannicelli¹⁹. Para avaliação bioquímica foram considerados os

níveis séricos de colesterol total (CT) e frações (LDL-c e HDL-c), triglicérides, proteína C reativa ultrasensível (PCR-US), alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama glutamiltransferase (GGT), fosfatase alcalina (FA), glicose de jejum e insulina basal. Foi calculado o *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance* (HOMA-IR) pelo modelo matemático de Matthews et al.³⁰.

Para avaliar o controle da doença foi considerada a média dos valores das dosagens de fenilalanina sérica (Phe) do período da adolescência (10 a 20 anos incompletos), sendo consideradas inadequadas quando fora dos valores de referência para a faixa etária estudada: ≥ 120 e ≤ 700 $\mu\text{mol/L}$ ³¹. Foram obtidos 4447 (média 44, mediana 35/indivíduo), resultados de dosagens de fenilalanina colhidas durante a adolescência.

As ultrassonografias abdominais foram realizadas em clínica especializada, por um único examinador experiente, um dos co-autores deste trabalho, que não teve acesso aos resultados dos exames bioquímicos dos pacientes, após jejum prévio de 6 horas, com os adolescentes em decúbito dorsal e com os braços elevados. Foi utilizado o aparelho Supersonic Aixplorer versão 8.5.02 (Aix-en-Provence, França) sonda CONVEXA SC6-1 com frequência média de 3,5MHz. A imagem foi avaliada de acordo com a razão da ecogenicidade do fígado em relação à ecogenicidade do rim direito. Os brilhos médios foram calculados utilizando valores numéricos atribuídos a pixels de escala de cinza. O brilho médio do fígado foi dividido pelo brilho médio do rim para gerar o índice hepatorenal (IHR). O grau de esteatose hepática foi determinado pela avaliação do IHR, segundo ponto de corte proposto por Martin-Rodriguez et al.⁴.

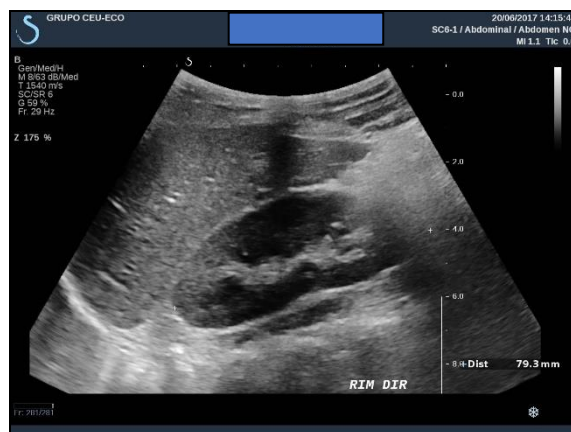


Figura 1: imagem do ultrassom abdominal de um dos pacientes avaliados com visão do fígado e rim direito para cálculo do IHR.

Foram constituídos dois grupos conforme a classificação do IHR: grupo de pacientes com DHGNA e grupo de pacientes sem DHGNA.

Os dados foram expressos em percentuais, média e desvio padrão. Para a análise univariada foram aplicados o teste t de *Student* para as variáveis contínuas e o teste do qui-quadrado para as variáveis categóricas. A análise multivariada pela regressão logística, foi realizada com as variáveis com valor de $p < 0,40$ utilizado o teste qui-quadrado de Wald. O limite de significância considerado foi de $p < 0,05$.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG). Os responsáveis legais assinaram termo de consentimento livre esclarecido (TCLE).

Resultados

Participaram da pesquisa 101 adolescentes, 79% do universo de adolescentes com PKU em Minas Gerais, 55 (54,5%) do sexo masculino e 46 (45,5%) do sexo feminino, com média de idade de $14,8 \pm 3,2$ anos. Estavam eutróficos 69 (68,3%) adolescentes, 16 (15,8%) com sobrepeso, 12 (11,9%) com obesidade e 4 (4%) com IMC baixo.

Foi observada a presença de DHGNA em 26 (25,7%) adolescentes, 14 (53,8%) do sexo masculino e 12 (46,2%) do sexo feminino ($p=0,942$). A análise comparativa e de associação entre a DHGNA e as variáveis estudadas está representada na tabela 1.

TABELA 1: Análise comparativa e de associação entre a presença de DHGNA e variáveis antropométricas, exames bioquímicos e consumo alimentar.

Variáveis do estudo	DHGNA		P
	Presente (n=26)	Ausente (n=75)	
Média \pm d.p			
Idade (anos)	14,3 \pm 3,4	14,9 \pm 3,1	0,399
Peso (Kg)	52,9 \pm 20,9	52,2 \pm 15,0	0,865
Estatura (cm)	154,9 \pm 17,4	156,0 \pm 12,6	0,763
IMC (Kg / m ²)	21,4 \pm 5,6	21,2 \pm 4,8	0,890
Circunf. abdominal (cm)	76,1 \pm 14,2	74,9 \pm 12,5	0,721
Média Phe 10 a 19 anos (μ mol/L)	596,1 \pm 197,6	638,1 \pm 187,8	0,350
Colesterol Total (mg/dL)	130,3 \pm 24,9	136,2 \pm 39,4	0,377
Colesterol LDL (mg/dL)	64,1 \pm 23,6	72,5 \pm 31,8	0,160
Colesterol HDL (mg/dL)	43,8 \pm 14,3	42,7 \pm 9,4	0,730
Triglicérides (mg/dL)	112,8 \pm 65,4	106,5 \pm 57,6	0,662
PCR (mg/L)	6,8 \pm 4,4	6,3 \pm 4,2	0,634
ALT (U/L)	32,8 \pm 9,7	33,7 \pm 13,6	0,722
AST (U/L)	27,7 \pm 8,7	27,7 \pm 11,3	0,971
GGT (U/L)	21,7 \pm 20,1	19,2 \pm 8,3	0,533
FA (U/L)	142,1 \pm 66,6	160,4 \pm 86,0	0,269
Glicemia jejum (mg/dL)	83,7 \pm 7,7	82,0 \pm 7,8	0,332
Insulina basal (mg/dL)	13,3 \pm 21,8	11,7 \pm 20,9	0,744
HOMA	2,7 \pm 4,3	2,42 \pm 4,20	0,761
Calorias ingeridas (kcal)	1.918 \pm 600	1.950 \pm 690	0,826
Carboidrato (g)	338,4 \pm 112,8	334,4 \pm 111,8	0,877
Proteína (g)	69,1 \pm 21,4	67,5 \pm 26,0	0,755
Lípideo (g)	34,1 \pm 19,4	37,7 \pm 30,2	0,488
Fenilalanina (g)	1,15 \pm 0,68	1,19 \pm 0,82	0,660

p : teste t de student para amostras independentes

De acordo com a análise univariada não foi observada para as variáveis estudadas diferenças com significância estatística entre adolescentes com e sem DHGNA.

As análises entre as adequações no consumo de macronutrientes e fenilalanina estão descritas na tabela 2.

TABELA 2: Análises comparativa e de associação entre adequações do consumo alimentar e a ocorrência de DHGNA.

Variáveis de estudo		Grupos do estudo		P
		DHGNA presente (n = 26)	DHGNA ausente (n =75)	
Calorias	Insuficiente	7 (21,2%)	26 (78,8%)	0,770**
	Adequado	16 (29,1%)	39 (70,9%)	
	Excessivo	3 (23,1%)	10 (74,3%)	
Carboidrato	Adequado	6 (37,5%)	10 (62,5%)	0,348**
	Excessivo	20 (23,5%)	65 (76,5%)	
Proteína	Insuficiente	6 (23,1%)	20 (76,9%)	0,307*
	Adequado	4 (16,0%)	21 (84,0%)	
	Excessivo	16 (32,0%)	34 (68,0%)	
Lipídeo	Insuficiente	25 (27,2%)	67 (72,8%)	0,440*
	Adequado	1 (11,1%)	8 (88,9%)	
Fenilalanina	Adequado	9 (29,0%)	22 (71,0%)	0,172**
	Excessivo	17 (24,3%)	53 (75,7%)	

* teste *qui-quadrado de Pearson*; ** → teste *exato de Fisher*

As variáveis que atingiram o valor de corte estabelecido para a análise multivariada foram: idade, média de fenilalanina sérica, fosfatase alcalina (FA), colesterol total, LDL, glicemia jejum, consumo de carboidrato, proteína e lipídeos (classificação). Embora valores de Phe séricas tenham atingido valor de p suficiente para entrar no modelo de regressão logística, no modelo inicial ela não atingiu uma probabilidade significativa, sendo retirada do modelo final (tabela 3).

TABELA 3: Modelo final da análise de Regressão logística

Variável	β	Qui-quadrado (Wald)	p	O.R.	I.C. _{.95%} p/ O.R.
<i>Intercepto</i>	-3,557	2,313	0,128	—	—
<i>Idade menor (em anos)</i>	-0,241	4,879	0,027	0,79	(0,63; 0,97)
<i>FA baixa (classificação)</i>	2,396	9,086	0,003	10,99	(2,31; 52,18)
<i>Carboidrato excessivo (classificação)</i>	2,965	9,365	0,002	19,39	(2,90; 129,53)
<i>Proteína excessiva (classificação)</i>	2,233	5,623	0,018	9,33	(1,47; 59,04)
<i>Proteína insuficiente (classificação)</i>	1,396	1,822	0,177	4,04	(0,53; 30,66)
<i>Lípido insuficiente (classificação)</i>	3,325	4,024	0,045	27,81	(1,08; 716,40)

BASE DE DADOS: 98 crianças (COM esteatose → 23 casos e SEM Esteatose → 75 casos. 3 casos de outlier foram retirados do estudo. Sensibilidade 26,1%; Especificidade: 94,7%

De acordo com os resultados obtidos no modelo final da análise multivariada, a probabilidade de presença de DHGNA em um adolescente com PKU é maior quanto menor for a idade do adolescente, for mais baixa a concentração de FA. Em relação à ingestão de macronutrientes, consumo de carboidrato excessivo, consumo proteico excessivo e de lipídeos abaixo do recomendado. O modelo final da regressão logística apresentou sensibilidade de 26,1% e especificidade de 94,7%. Ou seja, o modelo apresenta uma excelente capacidade de prever a ausência de DHGNA, porém, a capacidade de prever a sua presença foi baixa, o que significa que das crianças confirmadas clinicamente com DHGNA o modelo tem capacidade de prever, aproximadamente, apenas ¼ dos casos reais.

Discussão

Este parece ser o primeiro trabalho a estudar a DHGNA em pacientes com PKU. Não foi possível encontrar na literatura outros relatos ou estudos sobre a DHGNA nesses pacientes.

Foi realizado no único centro de atendimento a pacientes com PKU do estado de Minas Gerais, segundo estado mais populoso do Brasil, o que confere maior unidade sócio-ambiental e cultural à amostra e diminui os vieses de investigação. Todos os pacientes avaliados foram e continuam sendo acompanhados regularmente desde o nascimento neste centro de referência.

As estimativas de prevalência da DHGNA são muito variáveis nas diversas populações, em parte devido às diferentes modalidades de diagnóstico³². A prevalência global da DHGNA foi estimada em 25,4%, sendo mais alta no Oriente Médio e América do Sul e mais baixa na África³³. No Brasil, trabalho realizado com 139 indivíduos, com 55 anos ou mais, encontrou uma prevalência de DHGNA de 35,2%³⁴. Outros trabalhos realizados no Brasil, com crianças obesas revelaram prevalências de DHGNA de 20,5%³ e 27,7%⁶, assim, a prevalência encontrada neste trabalho (25,7%) foi mais próxima destes dois últimos, que trabalharam com amostras de idade mais assemelhadas ao mesmo.

Como a obesidade é considerada um fator de risco para o desenvolvimento da DHGNA diversos trabalhos verificaram maior prevalência da DHGNA em pacientes obesos^{1,2,6,8,9,35}. Neste estudo não foi verificada esta associação. Isto pode indicar que a dieta ou a própria PKU podem predispor à DHGNA.

Das et al.³⁶ em estudo populacional de pessoas não obesas de uma região rural e pobre da Índia, encontraram prevalência de DHGNA de 8,7%. A maioria dessa população era subnutrida e constituída de trabalhadores rurais e trabalhadores braçais.

Felix et al.³, Papandreou et al.³⁷ verificam maior prevalência no sexo masculino. No entanto, outros trabalhos não observaram diferença na distribuição entre os sexos^{6,35,36}, semelhantemente ao achado deste trabalho.

Apesar da regressão logística alcançar um modelo final para estimar os casos de adolescentes com ou sem DHGNA, esse modelo não foi satisfatório. Embora apresente excelente medida de especificidade (94,7%), sua sensibilidade foi baixa (26,1%), ou seja, o modelo final é bom para prever a “ausência” de DHGNA nos adolescentes, entretanto, tem baixa capacidade de prever a sua presença. Isto significa que as variáveis utilizadas como preditoras/independentes para a variável desfecho do estudo são insuficientes para este objetivo.

A especificidade de 94,7% do modelo final sugere que a possibilidade de DHGNA seja menor em pacientes com idade maior, níveis de fosfatase alcalina normal ou elevada, menor consumo de carboidratos, consumo adequado de proteínas e lipídios.

Suzuki et al.³⁸ observaram maior propensão à DHGNA e fibrose hepática em adolescentes pré-púberes, comparados aos que estavam na puberdade ou pós puberdade, o que está em acordo com o achado neste estudo de que os adolescentes de maior idade têm menor risco de apresentar DHGNA. Já estudos com adultos sugerem maior risco de desenvolvimento da DHGNA em indivíduos mais velhos^{21,36}.

O modelo final também sugere papel protetor dos níveis normais ou elevados de fosfatase alcalina para o desenvolvimento da DHGNA. Diferentemente, Almeida e Borges, et al.¹⁰ observaram valores maiores de FA e outras enzimas hepáticas em pacientes com DHGNA. Lira et al.⁶ não encontraram diferenças significativas nos níveis de AST e FA entre adolescentes obesos com DHGNA e seus controles.

Alguns autores demonstraram relação positiva do consumo excessivo de carboidratos com a ocorrência de DHGNA^{3,37,39}. Couce et al.⁴⁰ encontraram ingestão maior de carboidratos em pacientes com PKU quando comparados aos controles sem a doença. Há relação descrita na literatura de ocorrência da DHGNA com consumo excessivo de gorduras saturadas/trans^{37,39}.

A alimentação de pacientes com PKU é bem peculiar comparado com a alimentação da população em geral, sendo por isso difícil afirmar o efeito de algum dos macronutrientes no aumento da ocorrência de DHGNA.

Conclusão

Este trabalho sugere que a PKU ou a dieta utilizada em seu tratamento podem representar risco de DHGNA, independentemente do estado nutricional e do consumo alimentar e que no tratamento dessa doença é importante estar atento a isto.

Outros estudos são necessários para avaliar a prevalência da DHGNA em adolescentes com PKU e fatores associados.

Referências

1. Liang S, Cheng X, Hu Y, Song R, Li G. Insulin-like growth factor 1 and metabolic parameters are associated with nonalcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents. *Acta Paediatrica*. 2017;106(2):298-303.
2. Shi JQ, Shen WX, Wang XZ, Huang K, Zou CC. Relationship between immune parameters and non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Indian Pediatrics*. 2017;54(10):825-829.
3. Felix DR, Costenaro F, Gottschall CBA, Coral GP. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in obese children – effect of refined carbohydrates in diet. *BMC Pediatrics*. 2016;187(1):1-6.
4. Martin-Rodriguez JL, Arrebola JP, Jimenez-Moleón JJ, Olea N, Gonzalez-Calvin JL. Sonographic quantification of a hepato-renal index for the assessment of hepatic steatosis in comparison with 3T proton magnetic resonance spectroscopy. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2014;26(1):88-94.
5. Marshall RH, Eissa M, Bluth EI, Gulotta PM, Davis NK. Hepatorenal index as an accurate, simple, and effective tool in screening for steatosis. *AJR*. 2012;199(5):997-1002.
6. Lira ARF, Oliveira FLC, Escrivão MAMS, Colugnati FAB, Taddei JAAC. Hepatic steatosis in a school population of overweight and obese adolescents. *Jornal de Pediatria*. 2010;86(1):45-52.
7. Webb M, Yeshua H, Sagi EZ, Santo E, Brazowski E, Halpern Z et al. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. *AJR*. 2009;192(4):909-914.
8. Liu X, Peng Y, Chen S, Sun Q. An observational study on the association between major dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adolescents. *Medicine*. 2018;97(17):e0576.
9. Shannon A, Alkhouri N, Carter-Kent C, Monti L, Devito R, Lopez R et al. Ultrasonographic Quantitative Estimation of Hepatic Steatosis in Children with

- Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011;53(2):190-195.
10. Almeida e Borges VF, Diniz ALD, Cotrim HP, Rocha HLOG, Andrade NB. Sonographic hepatorenal ratio: a noninvasive method to diagnose nonalcoholic steatosis. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2013;41(1):18-25.
 11. Shiralkar K, Johnson S, Bluth EI, Marshall RH, Dornelles A, Gulotta PM. Improved Method for Calculating Hepatic Steatosis Using the Hepatorenal Index. *J Ultrasound Med*. 2015;34(6):1051-1059.
 12. Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. Scriver CR, Sly WS, Childs B, Beaudet AL, Valle D, Kinzler KW, editores. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8. ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 724-1667.
 13. Mitchell JJ, Trakadis YJ, Scriver CR. Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. *Genet Med*. 2011;13(8):697-707.
 14. Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):162.
 15. Couce, ML, Vitoria I, Eschevarría LA, Marmiesse, AF, Roca I, Larena M et al. Lipid profile status and other related factors in patients with Hiperphenylalaninaemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2016; 11(1) 123-135.
 16. Rocha JC, Macdonald A. Dietary intervention in the management of phenylketonuria: current perspectives. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*. 2016;7:155-165.
 17. Kanufre VC, Soares RDL, Alves MRA, Aguiar MJB, Starling ALP, Norton RC. Metabolic syndrome in children and adolescents with phenylketonuria. *J. Pediatr*. 2015;91(1):98-103.
 18. Kanufre VC. Excesso de peso em crianças e adolescentes com fenilcetonúria: características clínicas e alterações metabólicas. [Tese doutorado]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais; 2012.

19. Acosta PB, Yannicelli S. Phenylketonuria (PKU). In: Acosta PB, Yannicelli S. The Ross metabolic formula system, nutrition support protocols. 4.ed. Columbus: Ross Laboratories; 2001.p.1-49.
20. Enns GM, Koch R, Brumm V, Blakely E, Suter R, Jurecki E. Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: Revisiting the evidence. *Mol Genet Metab.* 2010;101(2-3):99-109.
21. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *Journal of Hepatology.* 2019;70(3):531-544.
22. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser. Geneva:1995.
23. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr.* 2007;450:76–85.
24. Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumference and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *American Journal of Clinical Nutrition.* 1999;69(2):308-317.
25. Colucci ACA, Philippi, S. T., Slater, B. Desenvolvimento de um questionário de frequência alimentar para avaliação do consumo alimentar de crianças de 2 a 5 anos de idade. *Revista Brasileira de Epidemiologia.* 2004;7(4):393-401.
26. Alves MRA, Starling ALP, Kanufre VC, Soares RDL, Norton RC, Aguiar MJB et al. Selenium intake and nutritional status of children with phenylketinuria in Minas Gerais, Brazil. *J Pediatr.* 2012;88(5):396-400.
27. Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação (NEPA). Tabela brasileira de composição de alimentos (TACO). 4. ed. Campinas: NEPA 2011:161.
28. USDA. (United States Department of Agriculture) National Nutrient Database for Standard Reference. Disponível em <http://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/list>. Acesso em 01 de outubro de 2017.

29. Institute of Medicine (IOM). Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD, editores. Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. Whashington: DC; 2005. p. 1344.
30. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-419.
31. Wappner R, Cho S, Kronmal RA, Schuett V, Seashore MR. Management of phenylketonuria for optimal outcome: a review of guidelines for phenylketonuria management and report of surveys of parents, patients, and clinic directors. *Pediatrics*. 1999;104(6): e68.
32. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Clin Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Dis*. 2016;20(2):205-214.
33. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Journal of Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
34. Karnikowski M, Córdova C, Oliveira RJ, Karnikowski MGO, Nóbrega OT. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in Brazilian middle-aged and older adults. *Sao Paulo Med. J*. 2007;125(6):333-337.
35. Jain V, Jana M, Upadhyay B, Ahmad N, Jain O, Upadhyay AD. Prevalence, clinical & biochemical correlates of non-alcoholic fatty liver disease in overweight adolescents. *Indian J. Med. Res*. 2018;148(3):291-301.
36. Das K, Mukherjee PS, Ghosh A, Ghosh S, Mridha AR, Dhibar T et al. Nonobese Population in a Developing Country Has a High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver and Significant Liver Disease. *Hepatology*. 2010;5(5):1593-1602.

37. Papandreou D, Karabouta, Z, Pantoleon A, Rousso I. Investigation of anthropometric, biochemical and dietary parameters of obese children with and without non-alcoholic fatty liver disease. 2012;59(3):939-944.
38. Suzuki A, Abdelmalek MF, Schwimmer JB, Lavine JE, Scheimann AO, Aynur UA et al. Association Between Puberty and Features of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012;10(7):786–794.
39. Wit NJW, Afman LA, Mensink M, Muller M. Phenotyping the effect of diet on non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology.* 2012;57(6):1370-1373.
40. Couce ML, Pintos PS, Vitoria I, Castro MJ, Eschevarría LA, Correcher P et al. Carbohydrate status in patients with phenylketonuria. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2018;13(1):1-10.

6 CONCLUSÕES

Conclusões da primeira parte da tese:

- A prevalência de sobrepeso/obesidade entre os adolescentes com fenilcetonúria estudados foi semelhante à prevalência do sobrepeso/obesidade dos demais adolescentes, sugerindo não depender da fenilcetonúria nem do tratamento.
- Concentrações séricas elevadas de Phe e LDL colesterol, e o índice HOMA elevado foram fatores preditores do sobrepeso/obesidade.
- A idade mais elevada foi fator protetor para ocorrência de sobrepeso/obesidade nos adolescentes com PKU estudados.

Conclusões da segunda parte da tese:

- 1ª Conclusão: a DHGNA apresentou uma prevalência de 25,7% nos adolescentes estudados, independentemente do estado nutricional e do consumo alimentar.
- 2ª Conclusão: os achados desse estudo sugerem que a PKU ou a dieta utilizada em seu tratamento podem se associar à DHGNA e isso deve ser considerado no tratamento desses pacientes.
- 3ª Conclusão: outros trabalhos devem ser realizados para avaliar a relação entre PKU, dieta e DHGNA.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento da fenilcetonúria representa um grande avanço na compreensão e tratamento das doenças metabólicas. A deficiência intelectual, que é o principal problema nos pacientes com fenilcetonúria consegue ser resolvida através do tratamento atual, porém persistem várias outras comorbidades, como o sobrepeso/obesidade¹. O desenvolvimento do sobrepeso/obesidade em pacientes com fenilcetonúria e seus fatores predisponentes, foram abordados nessa pesquisa, porém ainda permanecem controversos.

Quanto ao tratamento dietético para pacientes com fenilcetonúria ainda existem muitas dúvidas e controvérsias, sendo necessários novos estudos para estabelecer a proporção de consumo adequado de cada nutriente.

Esta pesquisa abordou, de forma inédita, a hipótese do desenvolvimento da DHGNA em adolescentes com fenilcetonúria, com prevalência sugerindo que esse pode ser um problema a ser considerado no atendimento a esses pacientes. O modelo de regressão logística não permitiu uma decisão mais definitiva sobre os fatores predisponentes e protetores, possivelmente porque os fatores estudados não foram suficientes para essa verificação, sendo necessários novos estudos para esclarecer se existe essa relação e quais fatores estão envolvidos no desenvolvimento da DHGNA nos adolescentes com fenilcetonúria.

Os resultados sugerem que estas comorbidades possam estar relacionadas às características metabólicas da doença e do seu tratamento, mas novos estudos se fazem necessários para aprofundar esta análise.

Referências:

1. Enns GM, Koch R, Brumm V, Blakely E, Suter R, Jurecki E. Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: Revisiting the evidence. *Mol Genet Metab.* 2010;101(2-3):99-109.

ANEXOS

Anexo 1: Aprovação Comitê de Ética e Pesquisa (CEP):

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Doença hepática gordurosa não alcoólica: um problema no acompanhamento de adolescentes fenilcetonúricos?

Pesquisador: Rocksane de Carvalho Norton

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 54421515.9.0000.5149

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.569.482

Apresentação do Projeto:

Estudo de coorte, transversal em adolescentes fenilcetonúricos atendidos no Ambulatório de Fenilcetonúria do Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas, da Universidade Federal de Minas Gerais. Serão realizadas avaliação nutricional, bioquímica e o ultrassom hepático e constituídos dois grupos distintos: grupo com sobrepeso e obesidade e grupo de pacientes eutróficos. Será determinado o grau de esteatose hepática, classificado em leve, moderado e grave, através da comparação pelo Índice hepatorenal.

A fenilcetonúria é um erro inato do metabolismo de aminoácidos onde há perda ou redução da atividade da enzima fenilalanina hidroxilase, causando aumento nos níveis séricos de fenilalanina e deficiência de tirosina. O tratamento preconizado para esta patologia consiste em uma dieta com restrição severa de proteínas naturais associada à ingestão de uma fórmula de aminoácidos restrita em fenilalanina e acrescida de vitaminas e minerais. Há consumo liberado de açúcares e outros carboidratos simples, além de lipídeos, o que pode, muitas vezes, causar aumento dos casos de obesidade, como na população em geral. Com o desenvolvimento da obesidade pode surgir a síndrome metabólica, que dentre outras consequências pode causar a doença hepática gordurosa não alcoólica.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.969.482

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a ocorrência de DHGNA em adolescentes fenilcetonúricos, com e sem excesso de peso.

Objetivo Secundário:

- Analisar o controle (histórico) dos níveis de fenilalanina dos pacientes e comparar com os exames bioquímicos e ultrassom abdominal.
- Comparar o consumo da ingestão calórica e de macronutrientes com o grau de gordura hepática.
- Verificar a relação das possíveis alterações bioquímicas com as alterações no ultrassom abdominal e a correlação com a ingestão dietética.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os autores o estudo não gera riscos adicionais aos pacientes com fenilcetonúria e os benefícios serão de que os pacientes identificados terão o seu tratamento reajustado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante na área de Pediatria. O projeto está bem delineado. Contém ampla revisão da literatura, com objetivos claros e método bem descrito. O cronograma de execução é compatível com a proposta da pesquisa.

Pendências:

- Providenciar registro Anuência da Unidade Funcional onde a pesquisa será realizada no HC-UFMG;
- Providenciar registro na GEP(Gerência de Ensino e Pesquisa do HC-UFMG)
- Acrescentar os riscos no formulário da Plataforma Brasil

Todas a pendências foram adequadamente atendidas pelos pesquisadores. Portanto, SMJ, sou favorável pela aprovação do projeto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos de apresentação obrigatória:

- Projeto de pesquisa em anexo.
- Folha de rosto assinada pelo Vice-Diretor da Faculdade de Medicina da UFMG.
- Parecer pela Câmara do Departamento de Pediatria.
- Registro na GEP.
- Anuência da Unidade Funcional onde a pesquisa será desenvolvida.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2º Ad Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 1.569.482

- TCLE em forma de convite e linguagem acessível.
- TALE.

Recomendações:

Os autores descrevem os riscos da coleta de sangue, bem detalhado, no TCLE, porém, na plataforma Brasil escrevem que não há riscos adicionais relacionados aos exames. Recomenda-se transcrever o texto contido no TCLE para o local especificado como riscos, no formulário da Plataforma Brasil.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Somos favoráveis à aprovação do projeto "Doença hepática gordurosa não alcoólica: um problema no acompanhamento de adolescentes fenilcetonúricos?" da Pesquisadora Responsável Profa. Dra. Rocksane de Carvalho Norton.

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado conforme parecer.

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEADRIANAEROCKSANE.doc	06/06/2016 08:49:41	Teima Campos Medeiros Lorentz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALEADRIANAEROCKSANE.doc	06/06/2016 08:49:26	Teima Campos Medeiros Lorentz	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_588286.pdf	25/05/2016 00:23:09		Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SII 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.569.482

Outros	Carta_Resposta_COEP.doc	25/05/2016 00:17:59	Rocksane de Carvalho Norton	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	parecer_unidade_funcional.pdf	25/05/2016 00:15:03	Rocksane de Carvalho Norton	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	25/05/2016 00:02:53	Rocksane de Carvalho Norton	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DEPE_1.pdf	24/05/2016 23:54:37	Rocksane de Carvalho Norton	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao.docx	22/03/2016 10:22:26	Rocksane de Carvalho Norton	Aceito
Folha de Rosto	plataformaBrasil.pdf	19/10/2015 22:22:22	Rocksane de Carvalho Norton	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura.doc	09/09/2015 23:44:07	Rocksane de Carvalho Norton	Aceito
Outros	544215159aprovacao.pdf	08/06/2016 13:42:05	Teima Campos Medeiros Lorentz	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 06 de Junho de 2016

Assinado por:
Teima Campos Medeiros Lorentz
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad B1 2005
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Anexo 2: Aprovação pelo Departamento de Pediatria FM/UFMG



FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / 4º andar
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100



Parecer do Departamento de Pediatria FM/UFMG—Parecer 27/2015

Projeto: Doença hepática gordurosa não alcoólica: um problema no acompanhamento de adolescentes fenilcetonúricos?

Interessados: Profas. Rocksane de Carvalho Norton e Ana Lúcia Pimenta Starling, Drs. Adriana Márcia Silveira, Rogério Augusto Pinto e Viviane de Cássia Kanufre

Antecedentes:

Trata-se de estudo de coorte, transversal em adolescentes fenilcetonúricos atendidos no Ambulatório de Fenilcetonúria do Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas, da Universidade Federal de Minas Gerais. Serão realizadas avaliação nutricional, bioquímica e o ultrassom hepático e constituídos dois grupos distintos: grupo com sobrepeso e obesidade e grupo de pacientes eutróficos. Será determinado o grau de esteatose hepática, classificado em leve, moderado e grave, através da comparação pelo índice hepatorenal.

Tem como objetivo primário avaliar a ocorrência de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) em adolescentes fenilcetonúricos, com e sem excesso de peso.

Mérito:

1. Quanto à equipe de pesquisadores: a coordenadora do projeto tem extensa experiência na área, com linha de pesquisa consolidada em triagem neonatal.
2. Quanto à factibilidade e relevância: adequadas
3. Quanto à formatação: adequada.
4. Eticamente correto.

Parecer:

O meu parecer, s.m.j., é pela aprovação do projeto pelo Departamento de Pediatria para que prossigam as tramitações junto ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

Belo Horizonte, 13 de agosto de 2015.

Jorge Andrade Pinto
Professor Titular,
Departamento de Pediatria

Jauok
Profa. Cláudia Regina Lindgren Alves
Chefe do Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG

APROVADO EM REUNIÃO DE
CÂMARA DEPARTAMENTAL

24 / 08 / 2015

Anexo 3: Aprovação DEPE – HC-UFG/EBSERH

Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital das Clínicas
Gerência de Ensino e Pesquisa



DECLARAÇÃO

Declaramos para fins de comprovação no Comitê de Ética e pesquisa em seres humanos – COEP/UFMG que o projeto de pesquisa intitulado, “Doença hepática gordurosa não alcoólica: Um problema no acompanhamento de adolescentes fenilcetonúricos?”, de responsabilidade da Profª Rocksane de Carvalho Norton, foi recebido na Gerência de Ensino e Pesquisa/HC-UFG, para registro e avaliação.

Belo Horizonte, 24 de maio de 2016.


Márcia Pacheco da Mota
Secretária da Gerência de Ensino e Pesquisa
HC-UFG/EBSEH

UM MOSQUITO NÃO É MAIS FORTE
QUE UM PAÍS INTEIRO.
#ZikaZero



Anexo 4: Comprovante de submissão do Artigo 1 ao American Journal of Medical Genetics (AJMG)

Submission Confirmation

Thank you for your submission

Submitted to American Journal of Medical Genetics: Part A

Manuscript ID 20-0597

Title OVERWEIGHT/OBESITY IN ADOLESCENTS WITH PHENYLKETONURIA: PROTECTIVE AND PREDISPOSING FACTORS

Authors Silveira , Adriana
Lima, Poliane
Alves, Michelle
Soares, Rosângelis
Kanufre, Viviane
Starling, Ana Lucia
Norton, Rocksane
Aguilar, Marcos

Date Submitted 07-Jun-2020

Anexo 5: Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

Seu filho está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa intitulada “Doença hepática gordurosa não alcoólica: um problema no acompanhamento de adolescentes fenilcetonúricos?”, conduzida pela aluna doutoranda Adriana Márcia Silveira e orientado pela Profa. Dra. Rocksane de Carvalho Norton. Este estudo tem por objetivo principal avaliar a ocorrência de hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) em adolescentes fenilcetonúricos, por meio de entrevistas individuais semi-estruturadas com profissionais e de pesquisa bibliográfica sobre a temática.

A fenilcetonúria é uma doença genética, diagnosticada pela triagem neonatal, através do “Teste do pezinho”. O tratamento consiste em restrição alimentar de proteínas naturais como carnes, ovos, leite e derivados, grãos (feijão, soja, ervilha, lentilha, grão de bico), farinha de trigo, com necessidade da ingestão de um substituto proteico isento de fenilalanina e rico em vitaminas e minerais. Caso o tratamento não seja realizado pode haver consequências como o retardo mental. Alimentos de consumo liberado para pacientes com fenilcetonúria tais como açúcares e óleos (lipídeos) podem levar ao surgimento do sobrepeso e da obesidade, causando várias consequências ao organismo, entre elas alterações no fígado (acúmulo de gordura nas células do fígado).

Para avaliar a ocorrência de doença hepática gordurosa não alcoólica (gordura no fígado) serão realizados os seguintes procedimentos:

- Avaliação nutricional: verificação do consumo alimentar e aferição do peso, altura, circunferência abdominal.
- Exame de sangue para dosagem dos níveis de fenilalanina, colesterol total e frações, triglicérides, glicemia, insulina basal, PCR e enzimas hepáticas.
- Ultrassom abdominal e Elastografia dinâmica do fígado, para verificar se há acúmulo de gordura no fígado.

A avaliação nutricional será realizada no próprio ambulatório de tratamento da fenilcetonúria, no Hospital das Clínicas da UFMG, sendo necessário comparecer uma única vez para coleta dos dados e realização dos exames.

Pode haver desconforto na retirada do sangue, porém este será realizado por profissional treinado e qualificado. Poderá, embora seja raro, ocorrer um hematoma no local da retirada de sangue. Essa retirada de sangue já faz parte da rotina nas consultas periódicas dos pacientes com fenilcetonúria, e será utilizada a mesma amostra de sangue da dosagem habitual. Caso haja alguma alteração nos exames realizados o adolescente será encaminhado para avaliação e intervenção médica.

O ultrassom abdominal e a elastografia serão previamente agendados e realizados no Hospital das Clínicas da UFMG por um médico que é um dos investigadores envolvidos nos estudos. É um procedimento indolor e que não causa risco à saúde do paciente.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do participante: _____

Como benefício deste estudo para seu filho e demais pacientes fenilcetonúricos será de avaliar possíveis alterações no fígado que possam ocorrer para que sejam tomadas providências de tratamento precoce antes que ocorram consequências mais graves.

Convidamos para a participação do seu filho(a) _____

_____ de forma voluntária na pesquisa: “Doença hepática gordurosa não alcoólica: um problema no acompanhamento de adolescentes fenilcetonúricos?”

A identidade do responsável e do adolescente envolvidos na pesquisa não serão divulgados e os dados obtidos serão mantidos em caráter confidencial, sendo utilizados apenas para o atual estudo. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 anos, e após esse tempo serão destruídos.

Caso não concorde em participar do estudo não haverá qualquer alteração no tratamento habitual do paciente no serviço. Como voluntário você pode recusar a participação do seu filho ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem qualquer penalização ou prejuízo ao tratamento a que ele está sendo submetido nesta instituição. Não haverá qualquer tipo de despesa para que possam participar da pesquisa, bem como não haverá remuneração por sua participação.

Caso você concorde em participar desta pesquisa, assine ao final deste documento, que possui duas vias, sendo uma delas sua, e a outra, do pesquisador responsável pela pesquisa. Seguem os telefones e e-mail dos pesquisadores responsáveis onde você poderá tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação nele, a qualquer momento.

Adriana Silveira (pesquisadora) – Tel:(31) 98801-3023; e-mail: adrinutrick@gmail.com

Dra. Rocksane Norton (co-orientadora) – Faculdade de Medicina da UFMG

Telefone: (31) 99649-4401; e-mail: rocksane.norton@gmail.com

O Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG) pode ser contactado para questões éticas no seguinte endereço e contatos: Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa 2 2º andar. CEP: 31271-901 Telefone: (31) 3499- 4592. coep@prpq.ufmg.br

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do participante: _____

AUTORIZAÇÃO

Eu, _____,
abaixo assinado, portador do RG de número _____ responsável
pelo menor _____ autorizo a
participação do meu (minha) filho(a) na pesquisa “Doença hepática gordurosa não
alcoólica: um problema no acompanhamento de adolescentes fenilcetonúricos?” com a
realização dos procedimentos acima descritos. Os motivos para a realização da pesquisa
bem como os possíveis riscos me foram explicados de maneira clara e entendidos por mim.
Estou ciente de que não sou obrigado(a) a participar dessa pesquisa e estou autorizando por
livre e espontânea vontade e que em nenhum momento me senti coagido a fazê-lo. A
desistência de participar ou o não consentimento não trará nenhum prejuízo para o
tratamento do meu filho (a). Ele continuará a ter os mesmos direitos e deveres de acordo
com as normas vigentes no hospital. Poderei esclarecer quaisquer dúvidas que possam
surgir com as pesquisadoras: Adriana Silveira (31) 98801-3023 (adrinutrick@gmail.com) e
profª. Dra. Rocksane de Carvalho Norton (31) 99649-4401 (rocksane.norton@gmail.com).

COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG: Av. Antônio Carlos, 6627.
Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005. Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG
– Brasil. CEP: 31270-901. E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Telefax 31 3409-4592.

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa, e
que concordo em participar.

Assinatura do responsável legal

Assinatura do adolescente participante

Assinatura do pesquisador

Belo Horizonte, _____ de _____ de 20____.

Anexo 6: Questionário de Frequência Alimentar

QUESTIONÁRIO SEMI-QUANTITATIVO DE CONSUMO ALIMENTAR

I) MASSAS, TUBÉRCULOS, PÃES E BISCOITOS

ALIMENTO	N ^o VEZES	UNIDADE			PORÇÃO CONSUMIDA	Rasa (g)	Cheia (g)	Qtde / dia
		D	S	M				
Angu		D	S	M	() colher (sopa)	25,0 ()	35,0 ()	
Arroz cozido		D	S	M	() colher (sopa)	15,0 ()	25,0 ()	
Batata-baroa cozida		D	S	M	() colher (sopa)	25,0 ()	35,0 ()	
Batata-doce cozida		D	S	M	() colher (sopa)	30,0 ()	42,0 ()	
Batata inglesa cozida		D	S	M	() colher (sopa)	20,0 ()	30,0 ()	
Batata inglesa frita		D	S	M	() colher (sopa)	15,0 ()	25,0 ()	
Farinha de mandioca		D	S	M	() colher (sopa)	12,0 ()	16,0 ()	
Inhame cozido		D	S	M	() colher (sopa)	20,0 ()	30,0 ()	
Macarrão s/ ovos		D	S	M	() colher (sopa)	20,0 ()	25,0 ()	
Macarrão tipo "Rilla"		D	S	M	() colher (sopa)	20,0 ()	25,0 ()	
Mandioca cozida		D	S	M	() colher (sopa)	20,0 ()	30,0 ()	
Mandioca frita		D	S	M	() colher (sopa)	20,0 ()	35,0 ()	
Milho em conserva		D	S	M	() colher (sopa)	14,0 ()	24,0 ()	
Outro:		D	S	M	() colher (sopa)	()	()	

ALIMENTO	N ^o VEZES	UNIDADE			PORÇÃO CONSUMIDA	(g/und)	Qtde / dia
		D	S	M			
Bisc Polvilho s/ ovos		D	S	M	() unidade	6,0	
Bisc <i>cream cracker</i>		D	S	M	() unidade	5,0	
Bisc <i>maisena/maria</i>		D	S	M	() unidade	5,0	
Bisc <i>wafer</i>		D	S	M	() unidade	7,5	
Pão francês		D	S	M	() unidade	50,0	
Sequinhos		D	S	M	() unidade	3,4	
Outro:		D	S	M	() unidade		

II) VERDURAS E LEGUMES

ALIMENTO	N ^o VEZES	UNIDADE			PORÇÃO CONSUMIDA	Rasa (g)	Cheia (g)	Qtde / dia
		D	S	M				
Abóbora cozida		D	S	M	() colher (sopa)	16,0 ()	36,0 ()	
Abobrinha cozida		D	S	M	() colher (sopa)	20,0 ()	30,0 ()	
Beterraba cozida		D	S	M	() colher (sopa)	14,0 ()	20,0 ()	
Beterraba crua		D	S	M	() colher (sopa)	10,0 ()	16,0 ()	
Cenoura cozida		D	S	M	() colher (sopa)	15,0 ()	25,0 ()	
Cenoura crua		D	S	M	() colher (sopa)	8,0 ()	12,0 ()	
Chuchu cozido		D	S	M	() colher (sopa)	15,0 ()	20,0 ()	
Folhosos crus		D	S	M	() colher (sopa)	7,0 ()	8,0 ()	
Folhosos refogados		D	S	M	() colher (sopa)	10,0 ()	20,0 ()	
Quiabo refogado		D	S	M	() colher (sopa)	20,0 ()	40,0 ()	
Tomate cru		D	S	M	() colher (sopa)	20,0 ()	30,0 ()	
Outro:		D	S	M	() colher (sopa)	()	()	

IV) BEBIDAS

ALIMENTO	N ^o VEZES	UNIDADE			PORÇÃO CONSUMIDA	Pequeno (g)	Duplo (g)	Qtde / dia
		D	S	M				
Sucos artificiais pó		D	S	M	() copo	165,0 ()	240,0 ()	
Sucos concentrados		D	S	M	() copo	165,0 ()	240,0 ()	
Refrigerantes		D	S	M	() copo	165,0 ()	240,0 ()	
Outro:		D	S	M	() copo	165,0 ()	240,0 ()	

V) AÇÚCARES, DOCES E SALGADINHOS

ALIMENTO	N ^o VEZES	UNIDADE			PORÇÃO CONSUMIDA	Rasa (g)	Cheia (g)	Qtde / dia
		D	S	M				
Achocolatado em pó		D	S	M	() colher (sopa)	10,0 ()	15,0 ()	
Açúcar		D	S	M	() medida	7,0		
Amido de milho		D	S	M	() medida	7,0		
Geléia tipo "gelita"		D	S	M	() unidade	14,5		
Mel de abelha		D	S	M	() colher (sopa)	10,0 ()	15,0 ()	
NAN® 1		D	S	M	() medida	4,4		
PKU® 2		D	S	M	() medida	5,0		

ALIMENTO	N ^o VEZES	UNIDADE			PORÇÃO CONSUMIDA	P (g)	M (g)	G (g)	Qtde / dia
		D	S	M					
Pipoca estourada sal		D	S	M	() saco	15,0 ()	20,0 ()	25,0 ()	
Salgadinhos "chips"		D	S	M	() saco	30,0 ()	84,0 ()	170,0 ()	
Outro:		D	S	M		()	()	()	

VII) ALIMENTOS ESPECIAIS

ALIMENTO	N ^o VEZES	UNIDADE			PORÇÃO CONSUMIDA	REND RECEITA/ TEMPO PARA CONSUMO	Qtde / dia
		D	S	M			
		D	S	M			
		D	S	M			
		D	S	M			