

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 05/11/2023.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Vanessa Sousa Brito

**Desenvolvimento e Implantação de
ferramenta digital facilitadora
do tratamento de pacientes brasileiros
com Fenilcetonúria - PKU.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, como pré-requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências, Área de Pesquisa Clínica.

Orientador: Professor Associado-Livre Docente Nilton Carlos Machado

**Botucatu
2021**

Vanessa Sousa Brito

**Desenvolvimento e Implantação de
ferramenta digital facilitadora
do tratamento de pacientes brasileiros
com Fenilcetonúria - PKU.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, como pré-requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências, Área de Pesquisa Clínica.

Orientador: Professor Associado-Livre Docente Nilton Carlos Machado

Botucatu
2021

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU - SP

Av. Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n
UNESP - Campus de Botucatu-
CEP 18.618-687-Botucatu - SP - Brasil
Telefone: ++55(14) 3811-6000

Autorizo, exclusivamente, para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta Dissertação.

Vanessa Sousa Brito
Botucatu, 15 de Outubro de 2021.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Brito, Vanessa Souza.

Desenvolvimento e implantação de ferramenta digital facilitadora do tratamento de pacientes brasileiros com Fenilcetonúria - PKU / Vanessa Souza Brito. - Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Nilton Carlos Machado

Capes: 40101088

1. Dietoterapia. 2. Doenças raras. 3. Erros inatos do metabolismo dos aminoácidos. 4. Fenilcetonúrias. 5. Tecnologia da informação.

Palavras-chave: Dietoterapia; Doença rara; Erro inato do metabolismo de aminoácidos; Fenilcetonúria; Tecnologia da informação.

Folha de Aprovação de Dissertação de Mestrado

Vanessa Sousa Brito

Desenvolvimento e Implantação de ferramenta digital facilitadora do tratamento de pacientes brasileiros com Fenilcetonúria - PKU.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, como pré-requisito para obtenção do título de Mestre em Pesquisa Clínica.

Aprovada em: ____/____/____

Comissão examinadora

Orientador: Professor Associado – Livre Docente Nilton Carlos Machado
Universidade Estadual Júlio Mesquita Filho – UNESP

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dra. Miriam Hashimoto
Instituição: Faculdade de Medicina de Botucatu

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dra. Camila Maria de Arruda
Instituição: Universidade de Marília- Unimar

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Data de depósito da Dissertação junto à SPG: ____/____/____



Dedicatória

*Dedico este trabalho aos pacientes, crianças, adultos e gestantes com
Fenilcetonúria e aos seus cuidadores e familiares.
Aos profissionais de saúde que cuidam com tanto carinho destes pacientes.*

.



Agradecimientos

Agradeço primeiramente a Deus, que me presenteou com a vida e me deu a chance de poder evoluir.

Ao meu noivo, Rodrigo, sem o qual eu não vivo, que me incentiva a crescer diariamente.

Agradeço aos meus pais, Vanderlei, in memoriam, e Dagmar, meus maiores exemplos, que me ensinaram a nunca desistir e a ser resiliente.

A Doutora Mary e ao Doutor Nilton, pela confiança, paciência, excelente orientação e transmissão de conhecimentos acadêmicos e pessoais.

Agradeço ao Marcelo Roberto Martins, pela confiança e paciência em tornar real as ideias desse projeto.

Com vocês, meus queridos, divido a alegria desta experiência!



Epígrafe

*Convém não esquecer, contudo, que a realização nobre
exige três requisitos fundamentais, a saber:
primeiro, desejar; segundo, saber desejar;
e, terceiro, merecer, ou, por outros termos, vontade ativa, trabalho
persistente e merecimento justo.*

**André Luiz (Espírito). Nosso Lar. Psicografado por
Francisco Cândido Xavier.**

Brito VS. Desenvolvimento e Implantação de ferramenta digital facilitadora do tratamento de pacientes brasileiros com Fenilcetonúria - PKU. [Dissertação]. Botucatu: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu: - Universidade Estadual Paulista UNESP, 2021.

Resumo

Introdução. A Fenilcetonúria (PKU) é um erro inato do metabolismo de aminoácidos que resulta de mutações do gene que codifica a produção da enzima fenilalanina hidroxilase, responsável pelo catabolismo da fenilalanina (Phe). Sua prevalência no Brasil é estimada em 1:25.000 nascidos vivos. A PKU não tratada está associada ao comprometimento intelectual progressivo. A principal estratégia para evitar o dano neurológico irreversível é a restrição de Phe da dieta, que deve se iniciar no período neonatal. Isto envolve cálculos dietéticos precisos pela equipe de saúde, que prescreverá a quantidade de Phe diária permitida, e pela família, que necessitará calcular a ingestão diária de Phe conforme alimentos ingeridos.

Objetivos. Criação de um Site dirigido a pacientes brasileiros com PKU, aos seus cuidadores e aos profissionais da saúde que os atendem, fornecendo ferramentas digitais gratuitas para a prescrição nutricional pelo profissional de saúde e a organização pessoal e gerenciamento da rotina alimentar pelo paciente com PKU, mediante cálculos automatizados do teor de Phe e outros componentes nutricionais, tanto na consulta de um alimento individual quanto no planejamento de um dia alimentar completo.

Material e Métodos. Foi desenvolvido o Site “PKU Brasil” por 3 médicos gastroenterologistas pediátricos com experiência em doenças metabólicas e nutrição (VSB, MAC, NCM), e um analista programador orientado pelos médicos (MRM), que colaboraram no design e conteúdo das ferramentas. Todos os cálculos automatizados foram cientificamente fundamentados com base em estudos, pesquisas, protocolos, consensos ou prática clínica. O protótipo inicial do site foi avaliado por médicos, nutricionistas e pais/cuidadores de pacientes pediátricos mediante entrevista digital padronizada, com respostas em escala Likert, em formulário eletrônico.

Resultados. O Site “PKU Brasil” disponibiliza as ferramentas de consultas e cálculos dietéticos automatizados para o manejo de PKU e conteúdo educacional sobre o problema tanto para a equipe de profissionais de saúde quanto para os pacientes com PKU e/ou seus cuidadores. O site foi avaliado por 35 indivíduos. Foram avaliados os seguintes critérios: acurácia, legibilidade, nível de indicação do site, credibilidade, segurança e privacidade, aspectos éticos e usabilidade. A avaliação foi positiva, sendo

o índice de validade de conteúdo - IVC de 98,1% e, portanto, superior a 90%, significando a aprovação do design e conteúdo pelos avaliadores.

Discussão. Após pesquisas, planejamento, criação de fórmulas para cálculos nutricionais, discussões e correções, foi possível criar o site PKU Brasil, direcionado a pacientes brasileiros com PKU, aos seus cuidadores e aos profissionais da saúde que os atendem, sendo o seu conteúdo validado pela avaliação positiva de uma amostra de usuários.

Palavras-chave: fenilcetonúria, erro inato do metabolismo de aminoácidos, doença rara, dietoterapia, tecnologia da informação, criança, adolescente.

Brito VS. Development and implementation of a digital tool to facilitate the treatment of Brazilian patients with Phenylketonuria - PKU. [Dissertation]. Botucatu: Clinical Hospital of Botucatu Medical School - State University of São Paulo - UNESP, 2021.

Abstract

Introduction. Phenylketonuria (PKU) is an inborn error of amino acid metabolism that results from mutations in the gene that encodes the production of the enzyme phenylalanine hydroxylase, responsible for the catabolism of phenylalanine (Phe). Its prevalence in Brazil is estimated at 1:25,000 live births. Untreated PKU is associated with progressive intellectual impairment. The main strategy to prevent irreversible neurological damage is dietary Phe restriction, which should start in the neonatal period. This involves accurate dietary calculations by the healthcare team, who will prescribe the amount of daily Phe allowed, and by the family, who will need to calculate the daily Phe intake based on food intake.

Goals. Creation of a website aimed at Brazilian patients with PKU, their caregivers and the health professionals who serve them, providing free digital tools for nutritional prescription by the health professional and the personal organization and management of the food routine by the patient with PKU, through automated calculations of Phe content and other nutritional components, both when consulting an individual food and when planning a complete food day.

Material and methods. The website “PKU Brasil” was developed by 3 pediatric gastroenterologists with experience in metabolic diseases and nutrition (VSB, MAC, NCM), and an programmer analyst (MRM), who collaborated on the design and content of the tools. All automated calculations were scientifically substantiated based on studies, research, protocols, consensus or clinical practice. The initial prototype of the website was evaluated by physicians, nutritionists and parents/caregivers of pediatric patients through a standardized digital interview, with responses on a Likert scale, in an electronic form.

Results. The “PKU Brasil” website provides automated dietary consultation and calculation tools for PKU management and educational content about the problem for both healthcare professionals and PKU patients and/or their caregivers. The site was rated by 35 individuals. The following criteria were evaluated: accuracy, readability, level of indication of the site, credibility, security and privacy, ethical aspects and usability. The evaluation was

positive, with the content validity index - CVI of 98.1% and, therefore, higher than 90%, meaning the approval of the design and content by the evaluators.

Discussion. After researching, planning, making formulas for nutritional calculations, discussions and corrections, it was possible to create the PKU Brazil website, aimed at Brazilian patients with PKU, their caregivers and the health professionals who attend them, with its content validated by the positive assessment from a sample of users.

Keywords: phenylketonuria; diet; inborn error of metabolism; phenylketonuria treatment; health information technology; children; adolescent.

Sumário

Resumo/Abstract

Lista de Figuras

Lista de Quadros

Lista de Tabelas

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Anexos

Sumário

1.	Introdução	25
1.1.	Epidemiologia da PKU	25
1.2.	Fisiopatologia da PKU.....	26
1.3.	Apresentação Clínica da PKU	27
1.4.	História do diagnóstico laboratorial da PKU	28
1.5.	Diagnóstico diferencial das hiperfenilalaninemias	29
1.6.	Triagem neonatal para PKU no Brasil	30
1.6.1.	Diagnóstico de PKU pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde - Brasil	30
1.7.	Classificação da PKU.....	31
1.8.	Princípios gerais do Tratamento da PKU.....	33
1.9.	Tratamento dietético da PKU.....	34
1.9.1.	Dieta restrita em proteínas naturais e fenilalanina	36
1.9.2.	Substitutos da Proteína - Fórmulas Metabólicas de Aminoácidos e Fórmulas de Glicomacropéptídeos	42
1.9.3.	Tratamento farmacológico da PKU	44
1.10.	Monitoramento da aderência terapêutica a PKU	45
1.10.1.	Utilizando instrumentos facilitadores na contagem de proteínas e fenilalanina - web e dispositivos móveis	47
2.	Objetivos	51
2.1.	Primários	51
2.2.	Secundários.....	51
3.	Metodologia	53

3.1.	Desenho do estudo	53
3.2.	Planejamento do Site e Aplicativo	53
3.2.1.	Proposta Principal	53
3.2.2.	Público-alvo.....	54
3.2.3.	Fases do desenvolvimento do site	54
3.3.	Parecer da Comissão de Ética	60
4.	Resultados	62
4.1.	O site PKU Brasil	62
4.2.	Visão geral.....	62
4.3.	Ambiente Início	63
4.4.	Ambiente PKU	63
4.5.	Ambiente Profissional da saúde	64
4.5.1.	Cadastro de novo usuário	64
4.5.1.	Tela inicial do Profissional de Saúde	65
4.5.2.	Lista de alimentos	66
4.5.3.	Criação de Novo Paciente e Prescrição Dietética	67
4.5.4.	Adição de receitas e Alimentos Industrializados	75
4.5.5.	Recordatório Alimentar	76
4.5.6.	Dosagem Plasmática de Fenilalanina	77
4.6.	Ambiente do Paciente.....	77
4.6.1.	Cadastro de Novo usuário.....	77
4.6.2.	Tela Inicial do Paciente	78
4.6.3.	Lista de Alimentos	79
4.6.4.	Criação do Diário Alimentar e inserção de alimentos.....	80
4.6.5.	Criação de Nova Receita	81
4.6.6.	Dosagem Plasmática de Fenilalanina	82
4.7.	Avaliação do site por médicos e nutricionistas.....	82
5.	Discussão	85
5.1.	O site PKU Brasil	85
6.	Referências	88



6. *Referências*

6. Referências

1. van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(9):743–56.
2. 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):162–218.
3. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2014;16(2):188–200.
4. Ministério da Saúde do Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Fenilcetonúria. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. 40 p.
5. Donlon J, Levy HL, Scriver CR. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. *Online Metab Mol Bases Inherit Dis.* 2018;1–150.
6. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet.* 2010;376:1417–27.
7. Hillert A, Anikster Y, Belanger-Quintana A, Burlina A, Burton BK, Carducci C, et al. The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. *Am J Hum Genet.* 2020 Aug;107(2):234–50.
8. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Prim.* 2021;7(1):1–19.
9. Giżewska M. Phenylketonuria: Phenylalanine Neurotoxicity. In: *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases.* Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 89–99.
10. Surtees R, Blau N. The neurochemistry of phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 2000;159 Suppl:S109-13.

11. Martynyuk AE, Glushakov A V, Sumners C, Laipis PJ, Dennis DM, Seubert CN. Impaired glutamatergic synaptic transmission in the PKU brain. *Mol Genet Metab.* 2005;86 Suppl 1:S34-42.
12. Shefer S, Tint GS, Jean-Guillaume D, Daikhin E, Kendler A, Nguyen LB, et al. Is there a relationship between 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase activity and forebrain pathology in the PKU mouse? *J Neurosci Res.* 2000;61(5):549–63.
13. Ghozlan A, Varoquaux O, Abadie V. Is monoamine oxydase-B a modifying gene and phenylethylamine a harmful compound in phenylketonuria? *Mol Genet Metab.* 2004;83(4):337–40.
14. de Groot MJ, Hoeksma M, Blau N, Reijngoud DJ, van Spronsen FJ. Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: Review of hypotheses☆. *Mol Genet Metab.* 2010;99:S86–9.
15. Hoeksma M, Reijngoud D-J, Pruim J, de Valk HW, Paans AMJ, van Spronsen FJ. Phenylketonuria: High plasma phenylalanine decreases cerebral protein synthesis. *Mol Genet Metab.* 2009;96(4):177–82.
16. Pietz J, Kreis R, Rupp A, Mayatepek E, Rating D, Boesch C, et al. Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest.* 1999;103(8):1169–78.
17. Brandalize S do RC, Czeresnia D. Evaluation of the program for prevention and health promotion in phenylketonuria patients in Brazil. *Rev Saude Publica.* 2004;38(2):300–6.
18. Rinaldo P, Tortorelli S, Matern D. Recent developments and new applications of tandem mass spectrometry in newborn screening. *Curr Opin Pediatr.* 2004;16(4):427–33.
19. Gambol PJ. Maternal phenylketonuria syndrome and case management implications. *J Pediatr Nurs.* 2007;22(2):129–38.
20. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. The influence of phenylalanine intake on the chemistry and behaviour of a phenyl-ketonuric child. *Acta Paediatr.*

- 1954;43(1):64–77.
21. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*. 1963 Sep;32:338–43.
 22. Millington DS, Kodo N, Norwood DL, Roe CR. Tandem mass spectrometry: a new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 1990;13(3):321–4.
 23. Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas. Consenso para o tratamento nutricional de fenilcetonúria. *Acta Pediátrica Port*. 2007;38(1):44–54.
 24. Christ SE. Asbj rn F lling and the Discovery of Phenylketonuria. *J Hist Neurosci*. 2003;12(1):44–54.
 25. Souza CAA de, Alves MRA, Soares R del L, Kanufre V de C, Rodrigues V de M, Norton R de C, et al. BH 4 deficiency identified in a neonatal screening program for hyperphenylalaninemia. *J Pediatr (Rio J)*. 2018 Mar;94(2):170–6.
 26. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab*. 2011;104:S2–9.
 27. Singh RH, Cunningham AC, Mo S, Douglas TD, Frazier DM, Geary D, et al. Updated , web-based nutrition management guideline for PKU : An evidence and consensus based approach. 2016;118:72–83.
 28. Singh RH, Rohr F, Frazier D, Cunningham A, Mofidi S, Ogata B, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med*. 2014;16(2):121–31.
 29. MacDonald A, Van Wegberg AMJ, Ahring K, Beblo S, B langer-Quintana A, Burlina A, et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):1–21.
 30. van Calcar S. Phenylketonuria: The Diet Basics. In: *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases*. Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 101–16.

31. MacDonald A. Phenylketonuria. In: Shaw V, editor. *Clinical Paediatric Dietetics*. Fifth edit. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2020. p. 514–31.
32. EFSA (European Food Safety Authority). Dietary Reference Values for nutrients Summary report. EFSA Support Publ. 2017 Dec;14(12):1–92.
33. MacDonald A, Depondt E, Evans S, Daly A, Hendriksz C, Chakrapani A A, et al. Breast feeding in IMD. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(2–3):299–303.
34. van Spronsen FJ, Enns GM. Future treatment strategies in phenylketonuria☆. *Mol Genet Metab*. 2010;99:S90–5.
35. van Spronsen FJ, van Rijn M, Meyer U, Das AM. Dietary Considerations in Tyrosinemia Type I. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017. p. 197–204.
36. World Health Organization. Human Energy Requirements: report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation. Rome; 2004.
37. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, D.C.: National Academies Press; 2005.
38. World Health Organization. Protein and amino acid requirements in human nutrition: report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation. Geneva; 2007.
39. Greve LC, Wheeler MD, Green-Burgeson DK, Zorn EM. Breast-feeding in the management of the newborn with phenylketonuria: a practical approach to dietary therapy. *J Am Diet Assoc*. 1994;94(3):305–9.
40. 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 Sep;103(9):1167–73.
41. Pinto A, Almeida MF, Ramos PC, Rocha S, Guimas A, Ribeiro R, et al. Nutritional status in patients with phenylketonuria using glycomacropeptide as their major protein source. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71(10):1230–4.
42. Longo N, Dimmock D, Levy H, Viau K, Bausell H, Bilder DA, et al. Evidence-

- and consensus-based recommendations for the use of pegvaliase in adults with phenylketonuria. *Genet Med*. 2019;21(8):1851–67.
43. Crone MR, van Spronsen FJ, Oudshoorn K, Bekhof J, van Rijn G, Verkerk PH. Behavioural factors related to metabolic control in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(5):627–37.
 44. Walter JH, White FJ, Hall SK, MacDonald A, Rylance G, Boneh A, et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet* (London, England). 2002 Jul 6;360(9326):55–7.
 45. Demirkol M, Giżewska M, Giovannini M, Walter J. Follow up of phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab*. 2011 Jan;104:S31–9.
 46. Walter JH, White FJ. Blood phenylalanine control in adolescents with phenylketonuria. *Int J Adolesc Med Health*. 2004;16(1):41–5.
 47. MacDonald A, Gokmen-Ozel H, van Rijn M, Burgard P. The reality of dietary compliance in the management of phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(6):665–70.
 48. Gokmen-Ozel H, Daly A, Davies P, MacDonald A. The development of nonweighed pilot methods for estimating phenylalanine exchanges in non-phenylketonuria volunteers. *J Hum Nutr Diet*. 2012 Feb;25(1):27–32.
 49. MacDonald A, Rocha JC, Rijn M Van, Feillet F, van Rijn M, Feillet F. Nutrition in phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2011;104:S10–8.
 50. Tibes CM dos S, Dias JD, Zem-Mascarenhas SH. Mobile applications developed for the health sector in Brazil: an integrative literature review. *REME Rev Min Enferm*. 2014;18(2):471–86.
 51. Lupton D. Health promotion in the digital era: a critical commentary. *Health Promot Int*. 2014;30(1):174–83.
 52. Ho G, Ueda K, Houben RFA, Joa J, Giezen A, Cheng B, et al. Metabolic Diet App Suite for inborn errors of amino acid metabolism. *Mol Genet Metab*. 2016;117(3):322–7.

-
53. APAE/SP. APAE de São Paulo [Internet]. Calculadora Fenil. [cited 2019 May 26]. Available from: <http://www.apaesp.org.br/pt-br/teste-do-pezinho/fenilcetonuria/pacientes/Paginas/calculadora-fenil.aspx>
 54. Campinas: UNICAMP/NEPA. Tabela brasileira de composição de alimentos - TACO. 4. ed. rev. e ampl. 2011. p. 1–161.
 55. Ministério da saúde. ANVISA - SATA [Internet]. Tabela de Conteúdo de Fenilalanina em Alimentos. 2018 [cited 2019 May 26]. Available from: <https://www10.anvisa.gov.br/SATA/view/publico/consultaPublica/selecionarPesquisa.seam>
 56. Kanufre V de C, Santos JS, Alves MRA, Soares R del L. Fenilcetonúria: tabelas com a quantidade de fenilalanina dos alimentos. Belo Horizonte: NUPAD/FM/UFGM; 2010. 12 p.
 57. WHO MGRSG. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Organization WH, editor. Geneva: World Health Organization; 2006. 312 p.
 58. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bull World Health Organ. 2007;85(9):660–7.
 59. World Health Organization. Physical status: the use of and interpretation of anthropometry , report of a WHO expert committee. WHO techni. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1995. 452 p.
 60. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. EFSA J. 2013;11(10):3408.
 61. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. J Am Diet Assoc. 2002;102(11):1621–30.
 62. Silva AL de S, Silva RCMF. Protocolo HTTP X protocolo HTTPS. Nucleus.

- 2009;6(1):85–92.
63. Martins MR. Aplicativo móvel como ferramenta facilitadora no acesso a registros eletrônicos de saúde pelo paciente. Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista; 2021.
 64. Silberschatz A, Korth H, Sudarshan S. Database System Concepts. 6th Editio. New York: McGraw-Hill; 2011.
 65. Alexandre NMC, Coluci MZO. Content validity in the development and adaptation processes of measurement instruments. Cien Saude Colet. 2011;16(7):3061–8.