



**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.

Lista de Figuras

Figura 01. Metabolismo da Fenilalanina e Fenilcetonúria.	26
Figura 02. Hiperfenilalaninemias por deficiência da Fenilalanina Hidroxilase. Classificação conforme recomendações do Ministério da Saúde do Brasil ⁽⁴⁾	32
Figura 03. Terapêuticas atuais empregadas na Fenilcetonúria.....	34
Figura 04. Distribuição ideal das fontes de proteína na dietoterapia de pacientes com Fenilcetonúria conforme recomendações do Ministério da Saúde do Brasil ⁽⁴⁾	36
Figura 05. Pirâmide alimentar para indivíduos com Fenilcetonúria, adaptada de Macdonald e colaboradores ⁽²⁹⁾	44
Figura 06. Página inicial do site PKU Brasil.....	63
Figura 07. Tela de Login de Acesso do Profissional de Saúde do site PKU Brasil.	64
Figura 08. Tela de Novo Cadastro de usuário, Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.	65
Figura 09. Tela de início do Profissional de Saúde do site PKU Brasil.	66
Figura 10. Lista de Alimentos do site PKU Brasil direcionada ao Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.	67
Figura 11. Tela de Cadastro de Novo Paciente, no ambiente Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.	68
Figura 12. Tela de descrição da Nova Dieta e inserção dos Dados Nutricionais do paciente, no ambiente do Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.	68
Figura 13. Tela do Planejamento da Dieta do paciente, no ambiente do Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.	69
Figura 14. Informação sobre as Recomendações Nutricionais, de acordo com a faixa etária e condição do paciente, na seção de Planejamento da Dieta, no ambiente do Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.	70
Figura 15. Descrição do ícone de Informação da Energia, na seção de Planejamento da Dieta, no ambiente do Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.	70
Figura 16. Tela da Prescrição das Refeições, na seção Refeição, no ambiente do Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.....	71

Figura 17. Tela de criação de Nova Refeição, na seção Refeição, no ambiente do Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.....	71
Figura 18 -Tela Lista de Alimentos para Inserção, na seção Refeição, no ambiente do Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.	72
Figura 19. Balanço dos valores nutricionais prescritos em comparação com os valores programados, na seção Refeição, no ambiente do Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.	74
Figura 20. Gráficos com os saldos da prescrição atual do paciente, comparação do Total Prescrito com o Total Programado no dia, na seção Refeição, no ambiente do Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.	74
Figura 21. Criação de Novo Alimento, no ambiente do Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.....	75
Figura 22. Tela Nova Receita, no ambiente Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.	76
Figura 23. Recordatório Alimentar do Paciente, no ambiente Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.	76
Figura 24. Dosagem Plasmática de Fenilalanina, no ambiente Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.	77
Figura 25. Tela de registro de Novo Cadastro de usuário, Paciente, do site PKU Brasil.	78
Figura 26. Tela de início do Paciente, do site PKU Brasil.	78
Figura 27. Lista de Alimentos do site PKU Brasil direcionada ao Paciente, do site PKU Brasil.	79
Figura 28. Cadastro de Novo Diário alimentar, no ambiente do Paciente, do site PKU Brasil.	80
Figura 29. Tela de Inserção de Alimentos no Diário Alimentar, no ambiente do Paciente, do site PKU Brasil.	81
Figura 30. Gráfico do consumo de Fenilalanina diário, no ambiente do Paciente, do site PKU Brasil.	81
Figura 31. Tela Nova Receita, no ambiente do Paciente, do site PKU Brasil.	82
Figura 32. Caracterização das respostas dos avaliadores.....	83

Lista de Quadros

Quadro 01. Concentrações-alvo de fenilalanina em pacientes tratados com Fenilcetonúria. Recomendações do Ministério da Saúde do Brasil ⁽⁴⁾	33
Quadro 02. Período sugerido de remoção inicial de fenilalanina da dieta conforme concentração de Fenilalanina ao diagnóstico ^(28,30)	37
Quadro 03. Estimativas das quantidades de aminoácidos por grama de proteína nos grupos alimentares, baseado na Tabela de alimentos da USDA* segundo van Spronsen et al. ⁽³⁵⁾	39
Quadro 04. Recomendação de ingestão de Fenilalanina, Tirosina e Proteína em Fenilcetonúricos, conforme indicação do Ministério da Saúde do Brasil ^(4,27)	41
Quadro 05. Recomendações de ingestão de Fenilalanina conforme idade e peso segundo Acosta e colaboradores ⁽⁴⁰⁾	41
Quadro 06. Dicas e observações presentes nas Tabelas de Alimentos, no ambiente do Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.	73

Lista de Abreviaturas e Siglas

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APAE/SP	Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo
API	Interfaces de Programação de Aplicativos
BH4	Tetrahidrobiopterina
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CRM	Conselho Regional de Medicina
CRN	Conselho Regional de Nutricionistas
EFSA	European Food Safety Authority
FAO	Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação
FDA	Food and Drug Administration
cGMP	Glicomacropéptídeos de caseína
cGMP-Aa	Glicomacropéptídeos de caseína suplementados com aminoácidos
GUI	Interface Gráfica de Usuário
HC-FMB	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
HPLC	Cromatografia Líquida de Alto Desempenho
HTTPS	Hyper Text Transfer Protocol Secure
IMC	Índice de Massa Corporal
IOM	Institute of Medicine

IVC	Índice de validade de conteúdo
LAT-1	L-aminoácido transportador 1
LGPD	Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAH	Fenilalanina Hidroxilase
PAL	Fenilalanina Amônia Liase
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
Phe	Fenilalanina
PKU	Fenilcetonúria
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
QI	Quociente de Inteligência
QV	Qualidade de Vida
SGBD	Sistema Gerenciador de Banco de Dados
SNC	Sistema Nervoso Central
TACO	Tabela Brasileira de Composição De Alimentos
Tyr	Tirosina
UNESP	Universidade Estadual Paulista
UNU	United Nations University
USDA	United States Department of Agriculture
VET	Valor Energético Total

Lista de Anexos

Anexo 01. Termos de Uso do Site PKU Brasil	96
Anexo 02. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para Profissionais de Saúde, Pais/ Cuidadores de Pacientes com PKU.....	107
Anexo 03. Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), para pacientes com PKU, menores de 18 anos.....	108
Anexo 04. Formulário de avaliação enviado aos Profissionais de Saúde.....	109
Anexo 05. Formulário de avaliação enviado aos pais/cuidadores e pacientes .	111
Anexo 06. Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa.....	112
Anexo 07. Exemplo de Prescrição final para impressão.	117

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



1. Introdução

1. *Introdução*

A Fenilcetonúria (PKU; OMIM # 261600) é um erro inato do metabolismo da fenilalanina (Phe) de herança autossômica recessiva. Nesta doença genética ocorrem mutações no gene codificador da enzima Fenilalanina Hidroxilase (PAH), catalizadora da conversão da Phe em tirosina (Tyr). As mutações resultam em deficiência da PAH, com um bloqueio parcial ou completo desta reação e, consequentemente, em concentrações excessivas de Phe no sangue que são tóxicas ao cérebro (1–5). Mais de mil mutações já foram identificadas no gene PAH, o que corresponde a níveis plasmáticos variados de Phe e a uma ampla gama de fenótipos clínicos e espectro de gravidade (4).

A PKU não tratada está associada a comprometimento intelectual progressivo, acompanhado por uma constelação de sintomas adicionais, que podem incluir erupção cutânea eczematosa, autismo, convulsões e déficits motores. Os problemas de desenvolvimento, comportamento alterado e sintomas psiquiátricos frequentemente se tornam aparentes à medida que a criança cresce. Os efeitos tóxicos podem ser irreversíveis se não forem tratados precocemente (5,6).

1.1. *Epidemiologia da PKU*

A PKU é uma doença rara, porém é o mais frequente dos erros inatos do metabolismo de aminoácidos. Sua prevalência varia amplamente no mundo e estima-se que seja, em média, de 1:23.930 nascidos vivos (7).

No Brasil, em revisão recente (7), foi estimada uma prevalência de 1:25.000 nascidos vivos sendo distribuídos, segundo os fenótipos de gravidade da deficiência da PAH, em 63% com PKU clássica, 3% com PKU leve e 34% com hiperfenilalaninemia leve não PKU; entretanto, estes últimos dados devem ser interpretados com cuidado, já que ainda não há uma clara definição destes fenótipos (8).

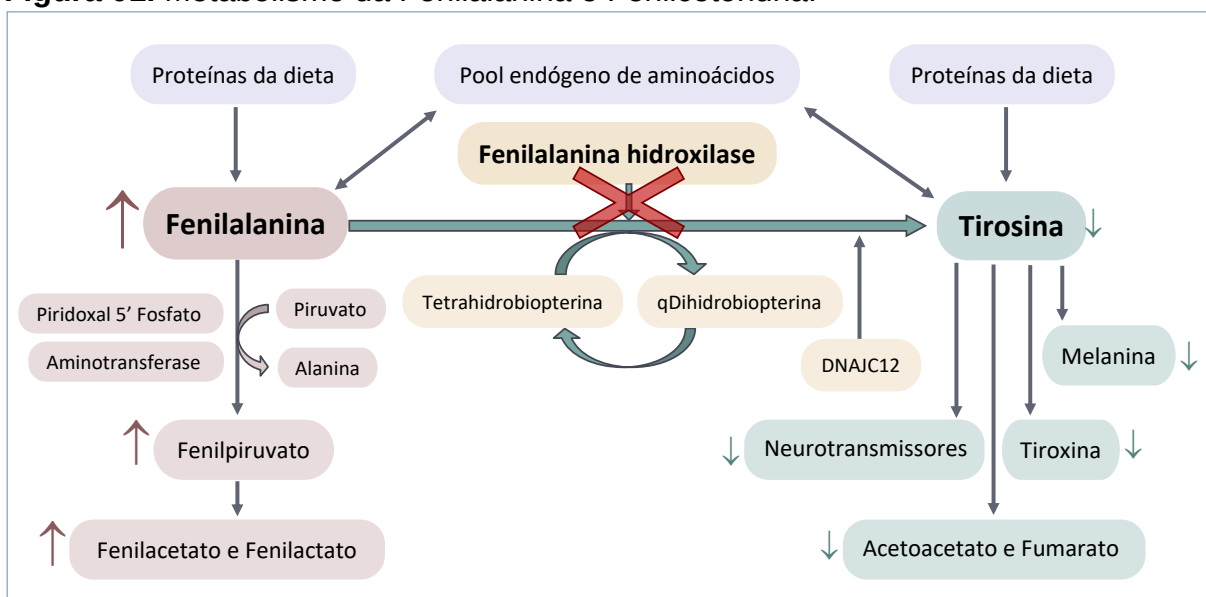
1.2. Fisiopatologia da PKU

A Phe é um aminoácido essencial proveniente da dieta ou derivada do catabolismo das proteínas no corpo. A PAH é uma enzima monooxigenase que para catalisar a hidroxilação da Phe para formar Tyr requer o ferro e o oxigênio molecular como cofatores e a tetrahydrobiopterina (BH4) como cosubstrato, sendo o seu enovelamento e montagem dependente da proteína chaperona DNAJC12 (8). A conversão da Phe em Tyr ocorre predominantemente no fígado, mas também nos túbulos renais proximais nos rins. A Tyr tem vários destinos metabólicos, incluindo a produção dos neurotransmissores dopamina, adrenalina e norepinefrina, conversão em tiroxina na glândula tireoide e melanina nos melanócitos e catabolismo completo para acetoacetato (uma cetona) e fumarato (um intermediário do ciclo de Krebs) a ser utilizado como fonte energética (1,8).

Na PKU a diminuição da atividade catalítica da enzima PAH resulta em hiperfenilalaninemia, deficiência leve de Tyr e aumento da produção e excreção urinária de fenilcetonas (fenilpiruvato, fenilactato, fenilacetato), metabólitos alternativos resultantes do acúmulo da Phe que conferem à urina o odor “de rato” ou “de mofo” característicos da doença (1,2,5,8).

O metabolismo da Phe em pacientes com PKU está esquematizado na Figura 01.

Figura 01. Metabolismo da Fenilalanina e Fenilcetonúria.



Adaptado de van Spronsen et al ⁽⁸⁾ e Gizewska ⁽⁹⁾.

A fisiopatologia da lesão cerebral na PKU ainda não está totalmente esclarecida (8). Na PKU a concentração aumentada de Phe a nível cerebral parece exercer o efeito tóxico maior, resultando em prejuízos à função cognitiva, neurofisiológica e neuropsicológica mediante vários mecanismos (2,8,9), tanto aguda como cronicamente. A hiperfenilalaninemia cerebral ocasiona neurotoxicidade direta ao Sistema Nervoso Central (SNC), com inibição no processo de mielinização e lesões na substância branca, no crescimento cerebral e no desenvolvimento sináptico e dendrítico, o que leva a agravos significativos no desempenho neuronal (2,10). Outros possíveis mecanismos para o dano cerebral induzido pela hiperfenilalaninemia incluem a redução da atividade de diversas enzimas, como a piruvato quinase, a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase, as hidroxilases da Tyr (precursora das catecolaminas dopamina e norepinefrina e da melatonina) e triptofano (precursor da serotonina), a monoamina oxidase B como gene modificador, além de alterações na neurotransmissão glutamatérgica (2,9,11–13).

Além disso, a entrada da Phe no cérebro através da barreira hematoencefálica é mediada pelo transportador de grandes aminoácidos neutros LAT-1 (L-aminoácido transportador 1) (2,14). Assim, altas concentrações de Phe no sangue podem inibir competitivamente o transporte e a captação neuronal de outros grandes aminoácidos neutros no cérebro via LAT1 alterando a sua disponibilidade para a síntese de proteínas cerebrais e potencializando a disfunção de neurotransmissores deles derivados (10,14–16). Dois grandes aminoácidos neutros, a Tyr e o triptofano também penetram no cérebro através do transportador LAT1 (2,10,16), agravando esses efeitos.

1.3. Apresentação Clínica da PKU

Os recém-nascidos com PKU são assintomáticos ao nascimento, pois receberam os aminoácidos necessários por via placentária e a placenta detoxifica o sangue fetal. Assim, não há interferência no desenvolvimento do sistema nervoso, pois este tem maturação máxima somente após o nascimento (4).

A toxicidade neuronal irá se iniciar no recém-nascido concomitante à ingestão de proteínas contendo Phe via leite materno ou fórmulas infantis próprias da idade,

entretanto, as manifestações clínicas em portadores de PKU são insidiosas e somente ocorrerão mais tardiamente entre o terceiro ou quarto mês de vida após o início da alimentação com Phe. Assim, se a enfermidade não for diagnosticada e tratada imediatamente após o nascimento, por meio de rastreamento, fatalmente ocorrerá o aparecimento de sintomas neurológicos, cutâneos e odor característico (2,4,8).

A PKU se caracteriza neurologicamente por deficiência intelectual irreversível, retardo mental (quociente de inteligência - QI - abaixo de 50), microcefalia, tremores, espasticidade, liberação de extrapiramidal (parkinsonismo), ataxia, déficits motores, epilepsia, retardo da fala, distúrbios do comportamento (autismo-like, irritabilidade, automutilação, agressividade, impulsividade, hiperatividade), cegueira cortical. Mais de 99% das crianças com PKU não tratada já apresentam deficiência cognitiva irreversível, de grau e intensidade variáveis, e crises convulsivas que se iniciam entre os seis e 18 meses de vida. Assim, torna-se imperativo acompanhar o desenvolvimento cognitivo e social das crianças e dos adultos afetados (4,17,18). Há outros sintomas adicionais, tais como hipopigmentação da pele, cabelos e olhos claros, erupção cutânea eczematosa, e odor corporal característico “de rato” ou “de mofo” na urina e suor associado à eliminação do ácido fenilacético (2,5,6).

A gestação representa um alto risco para o feto não fenilcetonúrico de mulheres com PKU inadequadamente tratadas, pois os níveis elevados de Phe materna são tóxicos para o cérebro do feto em desenvolvimento e, juntamente com outros efeitos teratogênicos, resulta na síndrome da PKU materna. O recém-nascido com a síndrome da PKU materna apresenta restrição do crescimento intrauterino, microcefalia, aparência facial característica, defeitos cardíacos congênitos, anomalias vertebrais e comprometimento cognitivo quando lactente (4,8,19).

1.4. História do diagnóstico laboratorial da PKU

A PKU foi descrita pela primeira vez em dois irmãos noruegueses em 1934 por Følling (8) e foi tratada pela primeira vez em 1953, por Bickel e colaboradores (20), com controle dietético em paciente com diagnóstico tardio e com sequelas.

A possibilidade do diagnóstico precoce da PKU segue a história do desenvolvimento das Triagens Neonatais em sangue total em papel-filtro, que teve

início com métodos semiquantitativos por Guthrie & Susi (21) na década de 60, evoluindo para métodos quantitativos de dosagem de Phe como a fluorimetria e, mais recentemente, a espectroscopia de massa em tandem, que revolucionou a Triagem neonatal, uma vez que permite a medição de múltiplos metabólitos simultaneamente (5,18,22).

Os métodos laboratoriais utilizados atualmente para medir a Phe incluem a espectrometria de massa em tandem, cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), testes enzimáticos e fluorimétricos, podendo, a depender do método, ser utilizado sangue total coletado em papel-filtro ou plasma para as análises. Deve-se enfatizar que as coletas em papel-filtro são consideradas métodos de triagem, e não de diagnóstico, sendo necessário o exame confirmatório em plasma (4).

Os programas de triagem neonatal foram desenvolvidos com o objetivo de obter diagnósticos precoces e custo-efetivos de transtornos tratáveis, nos quais a intervenção oportuna é fundamental para melhorar os resultados em longo prazo. O diagnóstico precoce pela detecção do aumento da concentração plasmática da Phe, constitui o meio mais eficaz para a rápida implementação do tratamento, de modo a evitar a instalação das sequelas neurológicas (5,21,23,24).

1.5. Diagnóstico diferencial das hiperfenilalaninemias

O intervalo normal de concentrações de Phe no sangue é de 50 a 120 $\mu\text{mol/L}$ (ou 1 a 2 mg/dL), sendo considerado hiperfenilalaninemia quando a Phe é superior a 120 $\mu\text{mol/L}$ (ou $>2\text{mg/dL}$).

As hiperfenilalaninemias podem ser classificadas em transitórias ou persistentes. As hiperfenilalaninemias transitórias são associadas à imaturidade hepática ou enzimática da PAH e se resolvem nos primeiros meses de vida. Podem estar associadas à alta ingestão de proteínas, prematuridade e eventualmente desnutrição e se caracterizam pela normalização espontânea, em vigência de dieta normal, dos níveis de Phe durante os 6 primeiros meses de vida (4).

Além da deficiência da PAH, as hiperfenilalaninemias persistentes podem ser causadas por distúrbios no metabolismo do cofator BH₄, defeitos na DNAJC12 ou

secundárias à tirosinemia ou a dano hepático (4,8). Os defeitos na síntese ou reciclagem do cofator BH4 são responsáveis por aproximadamente 2% dos casos de hiperfenilalaninemia. Como a BH4 está envolvida na síntese de neurotransmissores como dopamina e serotonina, as deficiências desse cofator podem levar não só a estados de hiperfenilalaninemia, como também a sintomas e sinais neurológicos decorrentes da deficiência desses neurotransmissores (4,8,25). As mutações na DNAJC12 foram recentemente descritas e são aparentemente raras. Os aumentos de Phe secundário à tirosinemia ou a dano hepático são caracterizados pelo aumento concomitante de Phe e Tyr no aminograma (4).

1.6. Triagem neonatal para PKU no Brasil

A introdução dos programas de triagem neonatal no Brasil aconteceu de forma desordenada, sem estrutura organizacional eficiente, assim como em outros países em desenvolvimento. A Lei Estadual nº 3.914/73 do Estado de São Paulo (1973) foi a primeira lei aprovada no Brasil que tornava obrigatória a realização do teste de triagem neonatal para a PKU (17). Somente em 1990, pela Lei Federal nº 8069/90, a triagem neonatal para PKU foi instituída em todos os estados da federação, com dosagem de Phe em sangue em papel-filtro (teste do pezinho) pelo método de fluorimetria (17), otimizando o diagnóstico e permitindo o tratamento precoce.

1.6.1. Diagnóstico de PKU pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde - Brasil

A coleta de sangue total em papel-filtro deve ser feita a partir de 48 horas até o 5º dia do nascimento após exposição à dieta proteica. Recém-nascidos com níveis elevados de Phe (acima de 120 $\mu\text{mol/L}$ ou 2 mg/dL), devem ser encaminhados para avaliação diagnóstica, conforme recomenda o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) do Ministério da Saúde (MS) (4). No Brasil, a possibilidade de não detecção pela triagem neonatal deve sempre ser aventada, uma vez que o PNTN foi instituído em 2001, e que a sua taxa média de cobertura, segundo dados do MS, é em média de 80%, variando em cada estado (4).

Todo recém-nascido identificado com hiperfenilalaninemia (Phe maior que 2 mg/dL) na triagem neonatal em sangue total em papel-filtro (teste do pezinho), deve ser avaliado o mais rápido possível. A hiperfenilalaninemia deve ser confirmada por uma segunda análise que inclua os aminoácidos Phe e Tyr, idealmente em amostra de plasma ou soro. Se o recém-nascido apresentar hiperfenilalaninemia ao teste do pezinho e a análise de aminoácidos no plasma revelar concentrações aumentadas de Phe ($>120 \mu\text{mol/L}$ ou $>2 \text{ mg/dL}$), concentrações de Tyr normais ou reduzidas (razão $\text{Phe} / \text{Tyr} > 1,5$) e concentrações normais dos aminoácidos restantes, será diagnosticado como hiperfenilalaninemia, possível PKU (4,8). Assim, para o diagnóstico final são necessários pelo menos duas dosagens de Phe na ausência de tratamento (uma em sangue total em papel-filtro e outra preferencialmente em plasma ou soro), tendo sido excluídas a hiperfenilalaninemia transitória, deficiência de BH4 e hiperfenilalaninemia causadas por mutações no gene *DNAJC12* (2,4,8). Idealmente deveriam ser excluídos os diagnósticos de deficiência de BH4, feito pela análise de pterinas urinárias e exame genético e/ou dosagem enzimática, e o diagnóstico de deficiência de *DNAJC12* por exame genético (2,8,25), nem sempre disponíveis no Brasil. Pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do MS, como a maioria dos casos de hiperfenilalaninemia é secundária à PKU, recomenda-se o início do tratamento mesmo que as outras causas não tenham sido, ainda, excluídas (4). O diagnóstico de hiperfenilalaninemia transitória, associada à imaturidade hepática ou enzimática da PAH, é feito geralmente a partir do sexto mês de vida em pacientes com diagnóstico prévio de PKU e que, gradualmente, tiveram aumento da tolerância à ingestão de Phe até níveis considerados normais para a faixa etária, em vigência de dieta normal (4).

No caso de pacientes com suspeita clínica de PKU fora do período neonatal, e que não tenham realizado a triagem neonatal (ou que a tenham realizado, mas com resultados normais), a investigação diagnóstica deve ser realizada em serviços de referência, por meio da medida de Phe e de Tyr no plasma ou soro (4).

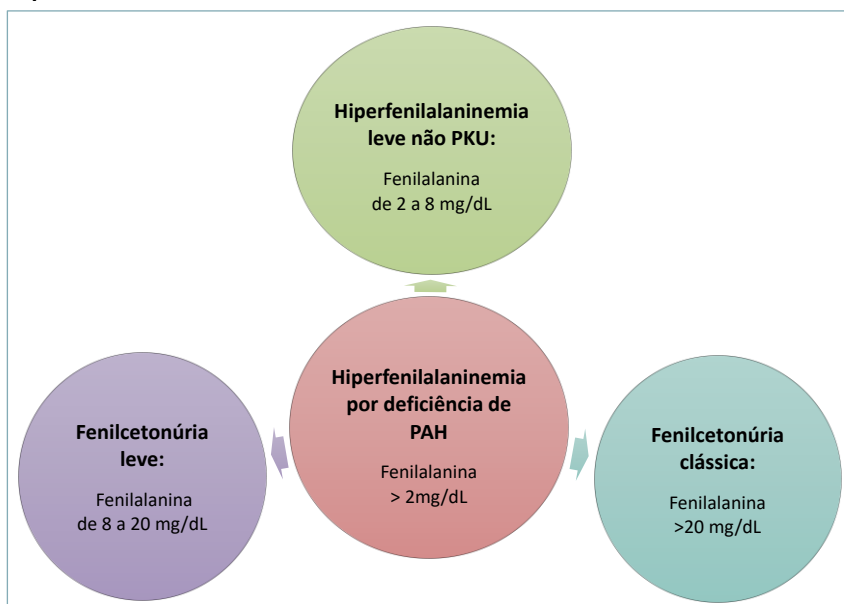
1.7. Classificação da PKU

Existem várias formas de classificação da deficiência de PAH. Os critérios geralmente incluem as concentrações plasmáticas da Phe ao diagnóstico (paciente

ainda sem tratamento), a tolerância à Phe da dieta e/ou o grau de deficiência da PAH (1,2,4,8,26).

O intervalo normal de concentrações de Phe no sangue é de 50 a 120 $\mu\text{mol/L}$ (ou 1 a 2 mg/dL), sendo considerado hiperfenilalaninemia quando a Phe é superior a 120 $\mu\text{mol/L}$ (ou $>2\text{mg/dL}$). No Brasil, de acordo com o PCDT para PKU do MS (19), a PKU é classificada segundo a gravidade da hiperfenilalaninemia ao diagnóstico, antes do início do tratamento, em hiperfenilalaninemia leve não PKU (concentrações de Phe no sangue entre 2 a 8 mg/dL ou 120 a 480 $\mu\text{mol/L}$); PKU leve (concentrações entre 8 a 20 mg/dL ou 480 a 1200 $\mu\text{mol/L}$) e PKU clássica (concentrações acima de 20 mg/dL ou 1200 $\mu\text{mol/L}$) (4), conforme mostrado na figura 02. Os níveis considerados de risco para a toxicidade ao SNC e indicativos de tratamento no Brasil são definidos como superiores a 8 mg/dL , considerando que há poucas evidências em contrário (19). Após o diagnóstico, o indivíduo é classificado conforme o fenótipo de gravidade de acordo com a Figura 02 e será iniciado o tratamento.

Figura 02. Hiperfenilalaninemias por deficiência da Fenilalanina Hidroxilase. Classificação conforme recomendações do Ministério da Saúde do Brasil (4).



PAH, Fenilalanina Hidroxilase; PKU, Fenilcetonúria

1.8. *Princípios gerais do Tratamento da PKU*

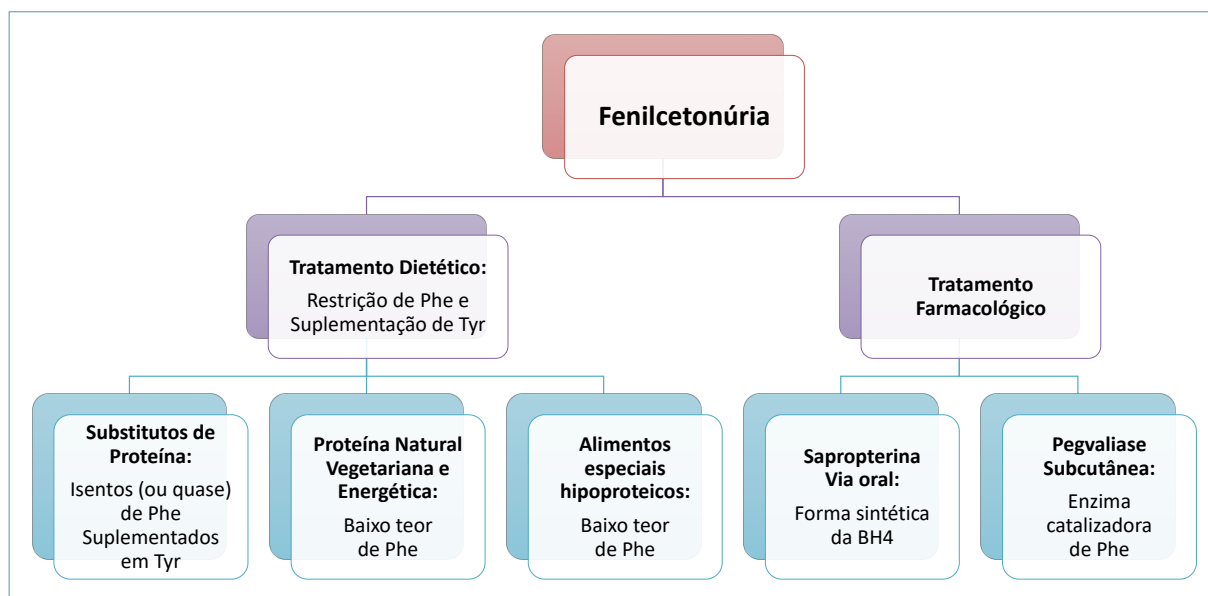
Para o êxito terapêutico, o tratamento da PKU deve ser iniciado o mais rápido possível, nos primeiros dias de vida, preferencialmente antes do 10º dia de vida e deve ser mantido por toda a vida (4,8).

Os principais objetivos do tratamento da PKU são prevenir o retardo mental e garantir o desenvolvimento e funcionamento neurocognitivo ideal, o crescimento e o estado nutricional normal, a qualidade de vida (QV) e o bem-estar psicossocial, com boa saúde até a idade adulta (1,2,5,6,8,27,28). Para tal é necessário manter a concentração sanguínea de Phe dentro de limites seguros, sendo os níveis-alvo adotados pelo MS (4), em consonância com as diretrizes europeias (1,2), mostrados no Quadro 01.

Quadro 01. Concentrações-alvo de fenilalanina em pacientes tratados com Fenilcetonúria. Recomendações do Ministério da Saúde do Brasil ⁽⁴⁾.

Idade e condição	Nível alvo de fenilalanina
0 a 12 anos	2 a 6 mg/dL (120 a 360 µmol/L)
>12 anos	2 a 10 mg/dL (120 a 600 µmol/L)
Gestantes	2 a 6 mg/dL (120 a 360 µmol/L)

As metas terapêuticas podem ser alcançadas por um conjunto de medidas, tanto dietéticas quanto farmacológicas, como demonstrado na Figura 03.

Figura 03. Terapêuticas atuais empregadas na Fenilcetonúria.

BH4, TetraHidroBiopterina; Phe, Fenilalanina; Tyr, Tirosina.

Embora todas essas medidas representem avanços terapêuticos, a restrição de ingestão de Phe continua a ser o centro do tratamento da PKU (4,8,27) desde a sua introdução por Bickel e colaboradores em 1953 (20).

1.9. *Tratamento dietético da PKU*

A base do tratamento dietético da PKU é a restrição da ingestão de Phe. O sucesso dessa terapêutica se deve ao fato de a Phe ser um aminoácido essencial, não sintetizado no corpo, o que significa que a concentração de Phe do sangue é altamente dependente da ingestão deste aminoácido na dieta (8,23). Por outro lado, como a Phe é um aminoácido essencial é também crucial a sua oferta mínima para assegurar bons índices de crescimento e maturação (29).

O tratamento dietético deve se iniciar no período neonatal e ser instituído por toda a vida (2–4,8,27). Através deste tratamento, os níveis sanguíneos de Phe diminuem, evita-se o dano neurológico nos pacientes que têm diagnóstico precoce, e mantém-se o consumo de Phe, Tyr e proteínas o suficiente para satisfazer as necessidades de crescimento do paciente (2,27).

O tratamento dietético padrão da PKU, com baixa ingestão de Phe, compreende a combinação de três estratégias principais:

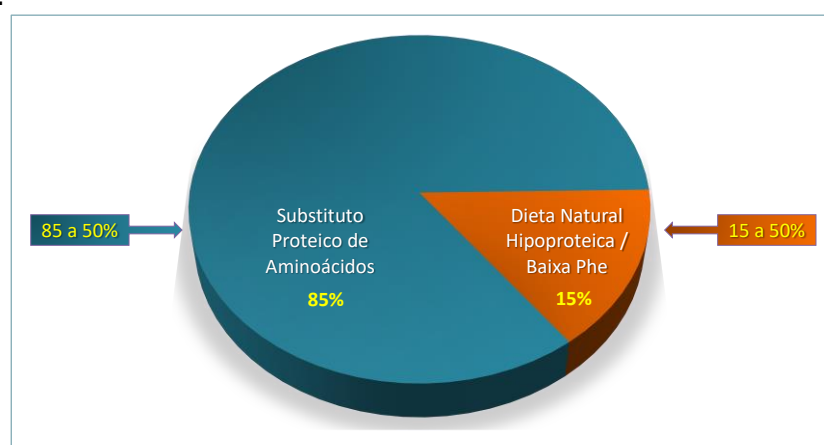
- Dieta energética com restrição de proteínas naturais que contenham Phe, mas ao mesmo tempo oferecendo-a em quantidades mínimas necessárias;
- Substituição da proteína natural que foi removida por um de substituto de proteína (também denominada proteína sintética) isento de Phe, porém rico em aminoácidos e suplementado em Tyr;
- Uso de alimentos especiais hipoproteicos com baixo teor de Phe, especialmente manufaturados.

A primeira estratégia, a restrição da Phe, só pode ser realizada restringindo a ingestão de proteína natural, especialmente a derivada de proteína animal e cereais, privilegiando a ingestão de proteína vegetal, que contém menores concentrações de Phe. A extensão da restrição da proteína natural baseia-se na quantidade de Phe necessária para a síntese de proteína e na gravidade da deficiência de PAH, determinando uma tolerância individual à Phe. Ao restringir o consumo de proteínas naturais, não só a ingestão de Phe é reduzida, mas também a de outros aminoácidos essenciais e outros componentes da proteína natural, como vitaminas, minerais e carnitina (8,29).

A segunda estratégia é a suplementação com um substituto proteico para compensar a restrição de ingestão da proteína natural que, frequentemente, é composto por uma mistura de aminoácidos isentos de Phe e enriquecidos com Tyr, para suplementar a Tyr que em indivíduos saudáveis seria produzida a partir de Phe, e contém outros micronutrientes que estão presentes em uma dieta padrão (8,29). No Brasil esses substitutos estão disponíveis sob a forma de Fórmulas metabólicas PKU em pó. Os substitutos proteicos devem fornecer 50% a 85% das necessidades diárias de proteínas e vitaminas e o remanescente 15% a 50% deve ser proveniente de dieta natural vegetariana e alimentos energéticos isentos ou com baixo teor de Phe (figura 04) (4). Em geral, pacientes com PKU clássica necessitam de mais de 75% de fonte proteica proveniente dos substitutos de proteínas (29).

A terceira estratégia da terapia dietética é a oferta de produtos alimentícios de baixa proteína, que consistem em carboidratos e gorduras que substituem alimentos básicos, como pão e macarrão. Eles são especialmente importantes para o fornecimento de energia e permitem que os pacientes tenham um perfil alimentar que, em certa medida, imita os hábitos alimentares normais (8,29).

Figura 04. Distribuição ideal das fontes de proteína na dietoterapia de pacientes com Fenilcetonúria conforme recomendações do Ministério da Saúde do Brasil (4).



Phe, Fenilalanina.

1.9.1. *Dieta restrita em proteínas naturais e fenilalanina*

Na primeira consulta do paciente, ao diagnóstico, os níveis elevados de Phe podem justificar a remoção completa da oferta de alimentos com proteínas naturais e Phe, com a oferta exclusiva do substituto de proteína livre de Phe por um período de tempo, (28,30). Quando o alimento com proteína natural a ser temporariamente suspenso for o leite materno, a mãe deve ser orientada a fazer a expressão da mama diariamente com o intuito de manter sua produção. A pausa da dieta com proteínas naturais e Phe pode ser realizada conforme o Quadro 04, abaixo:

Quadro 02. Período sugerido de remoção inicial de fenilalanina da dieta conforme concentração de Fenilalanina ao diagnóstico ^(28,30).

Concentração de Fenilalanina ao diagnóstico	Remover a Fenilalanina da dieta por (horas)
6 - 10 mg/dL (360 - 600 µmol/L)	24
10 - 20 mg/dL (600 - 1200 µmol/L)	48
20 - 40 mg/dL (1200 - 2400 µmol/L)	72
>40 mg/dL (>2400 µmol/L)	96

Após esse período de “washout”, deve-se iniciar a introdução de alimentos com Phe (30). Para os recém-nascidos e lactentes, a fonte de Phe pode ser o leite materno ou a fórmula infantil, sendo o conteúdo de Phe no leite materno inferior àquele encontrado nas fórmulas infantis. Durante a infância é recomendada a associação entre a amamentação com leite humano e um substituo de proteína livre de Phe. Embora não exista consenso sobre a melhor maneira de incorporar o leite materno na dieta de um bebê com deficiência de PAH, sabe-se que a alimentação na mama, bem como a oferta de leite materno via mamadeira, resulta em bom controle metabólico (28,30).

No primeiro período após o diagnóstico, a quantidade de Phe permitida na dieta pode ser muito maior do que em momentos posteriores, sem exceder as concentrações plasmáticas-alvo de Phe. Esse chamado período de “lua-de-mel” pode durar semanas (8). A tolerância inicial à Phe é estabelecida no início da infância, com a quantidade de leite materno ou fórmula infantil padrão sendo titulada a partir dos níveis de Phe sanguínea. Após esse tempo, a ingestão de Phe é comumente ajustada (aumentada/diminuída) apenas se os níveis de Phe sanguínea estiverem consistentemente fora da faixa-alvo (29). Se os níveis de Phe sanguínea estiverem mantidos dentro da metade inferior dos níveis alvo de Phe sanguínea por pelo menos 3 meses, deve-se considerar um aumento da ingestão de Phe em mais 50 mg/dia (correspondente a aproximadamente 1 g de proteína natural). Se os níveis de Phe sanguínea aumentarem acima da faixa-alvo, então a Phe adicional deve ser removida, e os pacientes devem retornar à quantidade de Phe originalmente prescrita (29). Mais tarde, no primeiro ano, o leite materno ou a fórmula infantil é lentamente removido em

troca de quantidades de proteína intacta de alimentos sólidos contendo uma quantidade equivalente de Phe (28,30), com um desmame similar ao de bebês saudáveis, mas com restrição de proteínas naturais e Phe na dieta (8).

Todos os pacientes/cuidadores de pacientes com PKU devem conhecer o valor, em mg/dia, da sua tolerância individual diária de Phe proveniente da dieta natural, para permitir que tenham um controle consistente da sua ingestão de Phe/proteína (29), sendo informados pelo seu médico ou nutricionista, a partir de cálculos nutricionais e acompanhamento clínico.

Para a restrição de Phe na dieta os pacientes com PKU devem evitar alimentos ricos em proteínas, como as de origem animal (carne, peixe, ovos, laticínios), cereais (pão comum, farinhas, cereais matinais), nozes e sementes, além de alimentos e bebidas contendo aspartame (composição de aproximadamente 50% de Phe). Portanto, a dieta para os fenilcetonúricos é composta principalmente por alimentos naturais de baixa concentração de proteína, como os vegetais, frutas e alguns cereais, com baixas quantidades de Phe, mas que irão manter o suprimento de Phe necessário para o processo normal de crescimento. Esta dieta natural é predominantemente vegetariana, pobre em proteínas e rica em carboidratos e gorduras (1,2,4,8,27–29).

Existem muitos alimentos que são naturalmente muito baixos em proteínas (contendo proteína $\leq 0,5$ g/100 g ou Phe ≤ 25 mg/100 g de alimento) e que podem ser ingeridos sem medição. Estes incluem margarina, óleos vegetais, amidos de baixa proteína (tapioca, amido de milho, farinha de mandioca), açúcar, geleias e mel. Embora todas as frutas e vegetais contendo Phe ≤ 75 mg/100 g do alimento contribuam com uma pequena quantidade de Phe diária, isso geralmente não é suficiente para afetar o controle da Phe sanguínea (29). Essas fontes de frutas e hortaliças não necessitam ser contabilizadas no cálculo diário de Phe, e podem ter consumo livre, sem restrições (2,4,8). Assim, os alimentos podem ser categorizados segundo os sinais de trânsito em alimentos de consumo livre (grupo verde), de consumo controlado (grupo amarelo) e de consumo proibido (grupo vermelho) (29,31), como também adotado pelo MS no PCDT de PKU (4).

Este regime dietético restritivo fornece menor ingestão de gordura saturada, poli-insaturada, colesterol, carnitina, taurina, ferro, zinco, selênio, cálcio, folatos, vitaminas A, C, D, E B2, B6, B12, considerando a ingestão muito baixa de alimentos

contendo Phe, bem como maior consumo de carboidratos em relação à população pediátrica saudável. Portanto, há um consenso geral de que os pacientes com PKU precisam de aconselhamento nutricional de longo prazo e suplementação diária de micronutrientes. Normalmente, cerca de 90% da ingestão dietética de Phe é convertida em Tyr; portanto, uma parte crucial do tratamento é a suplementação de Tyr (2,6,32–34), especialmente nos substitutos de proteína.

As tabelas alimentares brasileiras podem conter o teor exato de Phe e Tyr dos alimentos, mas frequentemente falta a informação da concentração destes aminoácidos em alguns ou vários alimentos. Nos alimentos faltantes, pode ser necessária a estimativa da quantidade de Phe e Tyr a partir da sua concentração por grama de proteína. Em trabalho recente publicado sobre outro erro inato do metabolismo de aminoácidos, van Spronsen e colaboradores disponibilizaram concentrações mais precisas de Phe e Tyr em diversos grupos alimentares, como exposto no Quadro 03 (35).

Quadro 03. Estimativas das quantidades de aminoácidos por grama de proteína nos grupos alimentares, baseado na Tabela de alimentos da USDA* segundo van Spronsen et al. (35)

Alimento	Fenilalanina mg/g proteína	Tirosina mg/g proteína
Frutas	25 - 30	25
Vegetais	35 - 40	25
Pão, biscoitos, massas, cereais	50 - 55	33
Batatas	40 - 49	59
Carne, aves, peixes	44 - 48	34 - 42
Produtos lácteos	50	50
Ovo	53	39

*USDA Agriculture Research Service, Nutrient Data Laboratory
(<http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/search/>)

As necessidades calóricas dos indivíduos com PKU são similares as dos indivíduos saudáveis (27,28), podendo-se utilizar as referências vigentes para a

população saudável (36,37). Entretanto, em função da absorção ineficaz das proteínas naturais da dieta predominantemente de origem vegetal e da má utilização dos L-aminoácidos provenientes dos substitutos proteicos (menor biodisponibilidade), os fenilcetonúricos apresentam maiores necessidades diárias de proteínas e Tyr, devendo manter a ingestão restrita em Phe proveniente da proteína natural, conforme gravidade da PKU e conforme peso (2,27,29). Assim, o consumo total de proteínas deve fornecer os níveis seguros da ingestão conforme idade para indivíduos saudáveis segundo as recomendações vigentes (37,38) acrescidos de uma quantidade extra de aproximadamente 20 a 40% de proteínas (dada como proteína natural ou substitutos da proteína), utilizando-se o peso ideal para calcular a dose (2,4,27). Para tal, são necessários cálculos nutricionais precisos para a programação dietética e assim, espera-se que os níveis de Phe devam diminuir rapidamente (2,27,39).

Pacientes com hiperfenilalaninemia leve não PKU e com PKU leve podem tolerar ingestão de Phe >500 mg/dia enquanto indivíduos com PKU clássica em geral toleram ingestão de Phe <500 mg/dia (2,5), sendo os mais graves tolerantes a <350 mg/dia (2). A tolerância precisa à Phe da dieta (200 a 500 mg/dia) varia entre pacientes com PKU, mesmo entre aqueles com o mesmo genótipo de PAH mutante (5), e portanto, para defini-la são necessários ajustes dietéticos baseados nos exames de controle, com dosagens de Phe e Tyr (2,5,27,28,33,34,39).

As recomendações de ingestão de Phe, Tyr e proteína em PKU, segundo o PCDT do MS (4) adaptados das recomendações das diretrizes norte-americanas (3,27,28), estão mostradas no Quadro 02. A ingestão de Phe também pode ser calculada em mg/kg/dia até os 19 anos, conforme recomendações de Acosta e colaboradores (40), como mostrado no Quadro 03.

As restrições dietéticas aliadas à baixa palatabilidade dos substitutos de proteína e ao fato do tratamento dietético ser indicado para toda a vida fazem com que seja um desafio a condução adequada destes casos. A baixa adesão ao tratamento dietético pode ser particularmente relevante em adultos e adolescentes, que apresentam menores taxas de adesão e podem até mesmo interromper o uso por dificuldades de ingerir a fórmula metabólica (2,4,8,27).

Quadro 04. Recomendação de ingestão de Fenilalanina, Tirosina e Proteína em Fenilcetonúricos, conforme indicação do Ministério da Saúde do Brasil (4,27).

LACTENTES A <4 ANOS			
Idade	Phe (mg/dia)	Tyr (mg/dia)	Proteína * (g/kg/dia)
0 a <3 meses	130 - 430	1100 - 1300	2,5 - 3,0
3 a <6 meses	135 - 400	1400 - 2100	2,0 - 3,0
6 a <9 meses	145 - 370	2500 - 3000	2,0 - 2,5
9 a <12 meses	135 - 330	2500 - 3000	2,0 - 2,5
1 a <4 anos	200 - 320	2800 - 3500	1,5 - 2,1
APÓS 4 ANOS			
Idade	Phe (mg/dia)	Tyr (mg/dia)	Proteína * (g/dia)
>4 anos-adulto	200 - 1100	4000 - 6000	120 - 140% das necessidades para idade
Gentantes	Phe (mg/dia)	Tyr (mg/dia)	Proteína * (g/dia)
Trimestre 1	265 - 770	6000 - 7600	≥70
Trimestre 2	400 - 1650	6000 - 7600	≥70
Trimestre 3	700 - 2275	6000 - 7600	≥70
Lactante	700 - 2275	6000 - 7600	≥70

Phe, Fenilalanina; Tyr, Tirosina; *50 a 85% deste total de proteínas devem ser oferecidas sob a forma de substitutos de proteína (fórmulas metabólicas isentas de Fenilalanina)

Quadro 05. Recomendações de ingestão de Fenilalanina conforme idade e peso segundo Acosta e colaboradores (40).

Idade (anos)	Recomendação de fenilalanina mg/kg/dia
0 - 0,5	20 - 70
0,5 - 1	15 - 50
1 - 4	15 - 40
4 - 7	15 - 35
7 - 15	15 - 30
15 - 19	10 - 30

1.9.2. Substitutos da Proteína - Fórmulas Metabólicas de Aminoácidos e Fórmulas de Glicomacropéptídeos

A ingestão restrita da proteína natural deve ser obrigatoriamente suplementada por um substituto proteico para alcançar as necessidades proteicas do paciente com PKU. A maior parte da ingestão de proteínas ficará a cargo da ingestão destes substitutos (85 a 50%, sendo geralmente >75% em PKU clássica), para o fornecimento de aminoácidos essenciais em proporções adequadas (2,4,27,33,39).

Os substitutos de proteínas podem ser de 2 tipos principais: os compostos de aminoácidos isentos de Phe e suplementados em Tyr e micronutrientes ou os de glicomacropéptídeos (2,8,27,33,39).

Os substitutos proteicos mais utilizados em todo o mundo são fórmulas especiais, à base de misturas de L-aminoácidos isentas de Phe e suplementados em Tyr, de alta osmolaridade (2,4,27,29). A fórmula isenta de Phe é recomendada para os pacientes em todas as idades, sendo que a quantidade e qualidade (tipo de fórmula) variam conforme a idade e peso. Crianças de até dois anos de idade devem consumir seis porções diárias distribuídas igualmente ao longo das 24 horas do dia de forma a minimizar as oscilações nas concentrações plasmáticas de Phe e dos aminoácidos. Adolescentes e adultos recebem orientações variadas, sendo mais ou menos liberais conforme cada caso, mas idealmente com 3 a 4 refeições diárias contendo o substituto proteico (2,4,28). Idealmente uma refeição deveria conter tanto o substituto proteico quanto um alimento com Phe, o que proporcionaria melhor distribuição da Phe ao longo do dia e melhor controle metabólico (31).

As misturas de aminoácidos completamente livres de Phe disponíveis atualmente permitem que os pacientes com PKU obtenham Phe apenas da proteína natural. Apesar dos esforços substanciais para melhorar a qualidade (adição de vitaminas, selênio, carnitina, ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa), textura, o sabor e a facilidade de uso dessas misturas, o sabor ainda não é ideal (8,29,30). Os substitutos de proteínas a base de aminoácidos estão disponíveis no exterior em uma variedade de sabores e de diferentes formas (pós, líquidos prontos para beber, comprimidos e barras), podendo ser alimentos nutricionalmente completos ou não. Embalagens de conveniência e formas alternativas normalmente custam mais do que

as formas em pó (28). No Brasil esses substitutos estão disponibilizados apenas na forma em pó, sendo fórmulas metabólicas que contém uma mistura de aminoácidos isentos de Phe, suplementadas em Tyr e micronutrientes. As fórmulas metabólicas para PKU devem conter as quantidades recomendadas de vitaminas e sais minerais adequadas à faixa etária do paciente, e no Brasil, devem seguir as recomendações vigentes da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - AVISA (4). São fórmulas nutricionais incompletas em calorias que para se tornarem completas necessitam da adição de carboidratos e lipídeos. São formulações de alto custo que podem tornar a dieta pouco atrativa e monótona, pois geralmente têm baixa solubilidade em água e sabor e odor desagradável, necessitando orientações no preparo (4,8) e táticas dietéticas pra melhorar sua palatabilidade. No Brasil, felizmente, os programas de atendimento domiciliar com fornecimento de fórmulas especializadas implementados por políticas públicas, instituídas pelas Secretarias de Saúde Estaduais para o tratamento da PKU, contribuem para o controle metabólico e para a recuperação e manutenção do estado nutricional (4).

Os substitutos de proteínas evoluíram e mais recentemente foram desenvolvidos os glicomacropéptídeos de caseína (cGMP), uma fonte de proteína de baixo teor de Phe usada como alternativa aos L-aminoácidos no tratamento de PKU. Os cGMP são um subproduto da produção do queijo e proporcionam um melhor sabor e sensação de saciedade, bem como uma melhor retenção nitrogenada, saúde óssea e regulação imunológica (8,29,31). No entanto, os cGMP não modificados são pobres em Phe mas também em outros aminoácidos essenciais e condicionalmente essenciais como a arginina, cisteína, histidina, triptofano, leucina, lisina e Tyr. Quando o cGMP é usado como um substituto de proteína na PKU, ele é suplementado com esses aminoácidos deficientes, exceto a Phe (cGMP-Aa). No exterior, os substitutos da proteína cGMP-Aa, geralmente com adição de vitaminas e minerais, estão disponíveis em pó, líquido e em barra, mas contém ainda aproximadamente 1,8 mg de Phe para cada 1g de proteína. Assim, se o cGMP-Aa fornecer toda a dose diária do substituto da proteína, poderá aumentar os níveis plasmáticos de Phe, o que pode ser problemático para crianças entre 4 e 12 anos de idade, nas quais deve ser introduzido paulatinamente em substituição aos L-aminoácidos livres de Phe. Não devem ser usados em crianças <4 anos de idade, pois não existem estudos que examinem a eficácia neste grupo etário. Como muitos pacientes têm problemas com

o sabor das misturas de aminoácidos, o cGMP-Aa pode ser uma solução, especialmente em pacientes para os quais a ingestão de substitutos de proteínas é um problema real. Os cGMP-Aa têm sido usados em pacientes com PKU nos Estados Unidos e mais recentemente também em alguns países europeus (41). No Brasil os cGMP-Aa ainda não estão disponíveis para uso e não estão incluídos no PCDT do MS (4).

A pirâmide alimentar sugerida para o tratamento dietético dos indivíduos com PKU foi recentemente publicada por MacDonald e colaboradores e a sua versão, por nós adaptada, para os produtos disponibilizados no Brasil está mostrada na Figura 05.

Figura 05. Pirâmide alimentar para indivíduos com Fenilcetonúria, adaptada de Macdonald e colaboradores (29).



*Uma porção de frutas e vegetais é definida como um punhado, usando o tamanho da mão do paciente como guia.

1.9.3. Tratamento farmacológico da PKU

Embora a dieta restrita da Phe ainda seja a pedra angular do tratamento, duas drogas estão disponíveis que diminuem a concentração plasmática e cerebral de Phe (8). Atualmente, pode-se indicar terapia medicamentosa adjunta para alguns pacientes.

A sapropterina (Kuvan® 100mg) é uma forma sintética da BH₄ (cofator enzimático da enzima PAH) e pode ser utilizada em doses de 10 a 20 mg/kg/dia via oral para indivíduos com PKU responsivos ao cofator, após teste positivo de responsividade (queda de >30% na Phe sanguínea). A sapropterina parece melhorar a atividade da PAH em cerca de 30% dos indivíduos com deficiência de PAH (2,8,27). Os pacientes responsivos, embora representem apenas um subconjunto dos pacientes com PKU, tendem a mostrar um grande aumento em sua tolerância a Phe, tornando a dieta menos restritiva. Embora as diretrizes europeia e norte-americana indiquem o teste de responsividade em todos os indivíduos, no Brasil a recomendação do PCDT do MS de 2019 recomenda o teste de responsividade e a utilização da sapropterina apenas para mulheres responsivas ao cofator que estejam em período pré-concepcional ou que sejam gestantes (4).

A Pegvaliase (Palinziq®), outro medicamento aprovado pelo FDA para uso clínico em adultos em 2018, foi bem recebida pela comunidade PKU e mudou drasticamente a vida dos pacientes com PKU (8). A Pegvaliase [PEGylated recombinant Anabaena variabilis phenylalanine ammonia lyase (PAL)] é uma enzima que converte a Phe em ácido trans-cinâmico e amônia, cujos metabólitos são excretados na urina, utilizada via subcutânea. A Pegvaliase é altamente eficaz na redução das concentrações de Phe na maioria dos pacientes, de tal forma que a maioria deles pode sair do manejo alimentar, ou tolerar níveis bem maiores de Phe na dieta resultando em ainda maior liberalidade na dieta restritiva (2,3,27,28). No entanto, a Pegvaliase pode levar a eventos adversos que variam em gravidade, de reações cutâneas locais a mais gerais, como artralgia e, muito raramente, respostas anafiláticas (8). Recentemente foram publicados os primeiros diretrizes para o uso da Pegvaliase em adultos e o manejo dietético nesses pacientes (42).

1.10. Monitoramento da aderência terapêutica a PKU

O sucesso do tratamento dietético restritivo requer adesão contínua dos pacientes e de suas famílias, e deve ser rigorosamente monitorado pela aferição dos níveis plasmáticos da Phe. Embora não haja cura para a PKU, a restrição alimentar de Phe tem sido muito bem-sucedida na redução da deficiência intelectual e no

alcance de um QI normal ou quase normal. No entanto, ainda existem quatro grandes questões com o tratamento dietético atual:

- I. Adesão dietética devido a não palatabilidade da dieta
- II. Persistência de problemas neurológicos ou psicossociais e baixa qualidade de vida, apesar da intervenção precoce
- III. Deficiências nutricionais potenciais decorrentes de dieta restritiva
- IV. Encargo financeiro devido ao custo de alimentos especiais e suplementos dietéticos

A adesão à dieta geralmente é melhor no período neonatal e durante a primeira infância, já que os pais da criança controlam a dieta. No entanto, a adesão torna-se cada vez mais difícil à medida que as crianças se aproximam da adolescência devido à palatabilidade da dieta. Isto é claramente refletido pelo controle inadequado das concentrações de Phe no sangue em uma proporção de indivíduos nessa faixa etária (43–46).

A adesão à dieta é influenciada por fatores cognitivos, emocionais, fisiológicos, culturais e educacionais. Além disso, a capacidade e disposição em seguir a dieta, para a vida toda, variam entre os pacientes e cuidadores. A extensa lista de restrições, constitui um fator complicador de aderência à terapia dietética. As dificuldades para iniciar o tratamento não estão somente no manejo da dieta pelo paciente, mas também nas relações sociais relacionadas ao processo de alimentação (47).

Na prática clínica é visto que mesmo em pacientes mais velhos ainda há dúvidas nas quantidades de Phe dos alimentos, inclusive sobre os alimentos permitidos. Portanto, a capacidade de contagem de proteínas nos alimentos e de contagem de Phe nos alimentos deve ser ensinada a estes pacientes, em programas que contemplem uma educação continuada e eventualmente utilizando ferramentas alternativas facilitadoras (47–49).

1.10.1. Utilizando instrumentos facilitadores na contagem de proteínas e fenilalanina - web e dispositivos móveis

A popularização dos computadores e dispositivos móveis inteligentes, como smartphones e tablets, constitui uma revolução tecnológica de grande impacto. A crescente utilização destas novas tecnologias desencadeou o desenvolvimento de soluções digitais para auxiliar tanto o paciente no maior envolvimento com os aspectos relacionados à própria saúde (50), quanto os profissionais da saúde na melhoria do seu desempenho profissional, facilitando o tratamento dos pacientes e oferecendo oportunidades de vigilância (50,51).

Considerando os benefícios dos avanços da tecnologia digital na área da saúde e por essa ser atrativa e presente em tempo quase integral na rotina de grande parte da população (50), presume-se que o uso de instrumentos para o cálculo da ingestão de Phe e proteínas possa facilitar as escolhas nutricionais adequadas por parte do paciente, seus cuidadores e profissionais de saúde (52).

Existem alguns sites internacionais de organizações de saúde que associam ao material informativo e educativo a opção de cálculos nutricionais automatizados relacionados ao tratamento da PKU dirigidos tanto para indivíduos com PKU quanto profissionais que lidam com o problema (<https://www.metabolicdietapp.org>, <https://gmdi.org>). Além disso, existem vários aplicativos internacionais disponíveis nas plataformas IOS e Android para profissionais e pacientes com PKU com estas funcionalidades (PKU, AccuGo, PKUDailyFoodDiary, PKyoU, Metabolicdietapp). Entretanto, no Brasil existe uma carência de tais instrumentos digitais referentes a PKU.

O Instituto Jô Clemente (anteriormente denominado APAE/SP), é a única organização brasileira de saúde que disponibiliza uma ferramenta online de cálculos de ingestão de Phe em alimentos naturais (53). Neste site é possível o cálculo automatizado deste nutriente pela quantidade de alimento ingerida, porém não é possível o cálculo de um dia alimentar, para controle da ingestão diária limitada. Além disso, os alimentos disponíveis para cálculo se referem apenas a alimentos naturais, não incluindo os alimentos industrializados no Brasil, que fazem parte da vida cotidiana dos indivíduos.

A Tabela Brasileira de Composição de alimentos / TACO (54) fornece informações nutricionais de alimentos, mas o conteúdo de Phe e Tyr é disponibilizado em apenas uma fração dos alimentos naturais. O MS, pela ANVISA, disponibiliza online uma grande listagem de alimentos naturais e industrializados em que constam apenas os teores de Phe e proteína em 100 gramas de alimento, sem os outros nutrientes (55). Entretanto, não é possível pelo site o cálculo automatizado de Phe e proteína pela quantidade de alimento ingerida nem individualmente nem em um dia alimentar. Além disso, outras organizações relacionadas à saúde, como o Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (NUPAD / UFMG) disponibilizam tabelas para consulta pelos seus pacientes (56), também sem possibilidade de cálculo automatizado.

Considerando que:

Em busca recente em sites brasileiros na web, não foram encontrados Sites na língua portuguesa - Brasil:

- direcionados a profissionais da saúde que lidam com PKU e que os ajudassem nos cálculos automatizados de Phe e outros componentes nutricionais tanto na consulta de um alimento individual quanto no planejamento/realização de um dia alimentar completo e, portanto, o auxiliassem na prescrição dietética;
- direcionados a paciente com PKU e que os ajudassem nos cálculos automatizados de Phe e outros componentes nutricionais tanto na consulta de um alimento individual quanto no planejamento/realização de um dia alimentar completo e, portanto, o auxiliassem no tratamento.

É possível que:

Ao se criar um site com ferramentas digitais facilitadoras dos cuidados dietéticos da PKU

- se facilite o manejo da PKU por parte da equipe de saúde;
- se propicie estímulo a pacientes e cuidadores para seguirem o tratamento adequadamente, sendo de grande valia na terapia clínica destes pacientes.

Hipótese

A análise deste cenário permite pressupor ser possível desenvolver site com uma interface que forneça ferramentas digitais para facilitar os cálculos necessários para a prescrição nutricional para indivíduos com PKU e também o gerenciamento da rotina alimentar do paciente com PKU e a sua organização pessoal, adicionalmente fornecendo material informativo sobre a PKU, visando auxiliar tanto os profissionais de saúde quanto os pacientes com PKU na incorporação de práticas alimentares vitais ao sucesso terapêutico e servindo de apoio para a prescrição dietética.

2. *Objetivos*

2. *Objetivos*

2.1. *Primários*

- Criação do Site “PKU Brasil” dirigido a pacientes brasileiros com PKU, aos seus cuidadores e aos profissionais da saúde que os atendem, servindo de apoio para a prática da prescrição dietética pela equipe médica e de nutricionistas no manejo e aderência à terapia nutricional.

2.2. *Secundários*

- Facilitar os cálculos dietéticos de um dia alimentar pela equipe de saúde que lida com indivíduos com PKU, especialmente em relação ao conteúdo de proteínas e de Phe nos alimentos;
- Facilitar os cálculos dietéticos de um dia alimentar por indivíduos com PKU, especificamente em relação ao conteúdo de Phe nos alimentos;
- Proporcionar ferramenta educacional e informativa dirigida a profissionais de saúde envolvidos no tratamento;
- Proporcionar ferramenta educacional dirigida a pacientes com PKU, estratificados por faixa etária, e a seus cuidadores;
- Divulgar informações sobre a PKU e sobre o tratamento nutricional.

3. *Métodos*

3. *Metodologia*

3.1. *Desenho do estudo*

Trata-se da criação de um site contendo ferramentas digitais gratuitas que disponibilizarão a possibilidade de se realizar consultas e cálculos dietéticos automatizados sobre a quantidade de Phe na dieta, importantes para o manejo nutricional da PKU e adicionalmente fornecerão informações educacionais sobre a PKU. As ferramentas serão dirigidas tanto para a equipe de saúde quanto para pacientes com PKU e seus familiares. Médicos gastroenterologistas pediátricos com experiência em doenças metabólicas e nutrição (Vanessa Sousa Brito, Mary de Assis Carvalho, Nilton Carlos Machado), e um analista programador (Marcelo Roberto Martins), orientado pelos médicos, colaboraram no design e conteúdo das ferramentas. O protótipo inicial do site foi avaliado por 35 indivíduos, incluindo médicos, nutricionistas e pais/cuidadores de pacientes pediátricos mediante entrevista em meio digital (formulário eletrônico), estruturada em escala Likert. O site e suas ferramentas serão registrados na Agência Unesp de Inovação (AUIN).

3.2. *Planejamento do Site e Aplicativo*

3.2.1. *Proposta Principal*

A proposta principal do site é fornecer ferramenta para a prescrição nutricional pelo profissional de saúde e para a organização pessoal e gerenciamento da rotina alimentar do paciente com PKU na contagem de Phe, visando auxiliá-lo na rotina alimentar vital ao sucesso terapêutico. Adicionalmente, se propõe a disponibilizar material informativo sobre a PKU. O site poderá ser acessado pelo computador do paciente e do médico e nutricionista, com acessos comuns a ambas as categorias e acessos limitados a uma ou outra categoria.

3.2.2. Público-alvo

Os usuários previstos para o site são os profissionais de saúde como nutricionistas, enfermeiros e médicos que lidam com pacientes com PKU, e também os pacientes com PKU sob terapia dietética e/ou seus cuidadores. Os usuários deverão ter habilidade para manuseá-lo.

3.2.3. Fases do desenvolvimento do site

Fase 1. Revisão bibliográfica

Foi compilada lista exhaustiva de itens relevantes relacionados a criação do site PKU mediante extensa pesquisa bibliográfica utilizando a base de dados PubMed, incluindo as citações dos artigos encontrados, antes e durante a criação do software subjacente ao site. O embasamento científico foi utilizado em todas as fases do desenvolvimento das ferramentas dirigidas aos pacientes e ao profissional de saúde. Em reuniões conjuntas entre os pesquisadores e o analista programador foram definidas e organizadas as estratégias para a criação do banco de dados e de aspectos relacionados ao visual final desejado.

Fase 2. Desenvolvimento das tabelas e documentos do site PKU Brasil

Para o software destinado ao Profissional de saúde foram compiladas as informações nutricionais de alimentos variados que constam de 2 tabelas alimentares brasileiras e 1 tabela alimentar norte-americana, além da construção de uma tabela pelos autores compilando alimentos que não constam nestas tabelas. Da tabela norte-americana, a United States Department of Agriculture (USDA), foram incluídos os alimentos que além das informações sobre os conteúdos de macronutrientes possuíam informações sobre o conteúdo em Phe e Tyr. Alimentos sem esses dados não foram incluídos, assim como alimentos não comercializados no Brasil ou sem importância cultural na dieta do brasileiro. Na tabela USDA não foi necessário incluir

cálculos de estimativas de Phe e Tyr, pois já constavam esses dados em todos os 1289 alimentos incluídos. Da Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO), 4ª edição revisada e ampliada (54), foram incluídos todos os seus 547 alimentos. Entretanto, na TACO constam as informações de Phe e Tyr de apenas 26 alimentos, e portanto, foi necessário estimar a quantidade destes aminoácidos por 100 gramas de alimento nos restantes, utilizando a máxima concentração sugerida nestes alimentos conforme sua categoria (35), como mostrada no Quadro 05. A tabela de alimentos compilada pelos autores incluiu alimentos manufaturados de baixo teor de proteínas e as fórmulas metabólicas PKU disponibilizadas no Brasil que não constavam das tabelas anteriores, considerando as publicações das empresas no momento. Nesta tabela os alimentos que não continham valores de Phe e Tyr aferidos também tiveram estes valores estimados, do mesmo modo anteriormente descrito. As informações nutricionais de todas estas tabelas, ao final, incluíram dados sobre energia, proteína, carboidrato, lipídeo, água, e Phe e Tyr por 100g do alimento, estas últimas aferidas ou estimadas. A tabela da Agência Nacional de Vigilância Sanitária / ANVISA não foi incluída para os profissionais de saúde porque somente disponibiliza os teores de proteína e Phe, o que impossibilitaria os cálculos nutricionais mais completos.

Para o software destinado ao Paciente/cuidador além das tabelas incluídas para o Profissional de Saúde também se incluiu a tabela da ANVISA, pois, para os pacientes somente são disponibilizados os cálculos dos valores de Phe. A tabela da ANVISA inclui uma grande quantidade de alimentos comercializados no Brasil e amplia em muito número de alimentos disponíveis com informações sobre o conteúdo de Phe, possibilitando maior variedade alimentar.

Também foi criada outra tabela em que constavam várias fórmulas que contemplaram a ferramenta destinada ao profissional de saúde e/ou paciente, e incluíram:

- Cálculo do estado nutricional de crianças considerando o escore z da Estatura/Idade, Índice de Massa Corporal (IMC)/Idade segundo os referenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS) 2006 (57) e 2007 (58) e a classificação nutricional da OMS de 1995 (59);

- Cálculo do estado nutricional de adultos considerando o valor de IMC conforme classificação da OMS de 1995 (59);
- Cálculo das necessidades energéticas conforme a idade (criança ou adulto) e condição (gestante ou nutriz) segundo a OMS/FAO/UNU (36), das necessidades proteicas segundo as recomendações do PCDT de PKU do MS (4), cálculo da distribuição das calorias entre os macronutrientes conforme idade segundo recomendações da European Food Safety Authority (EFSA) para lactentes <1 ano (60) e do Institute of Medicine (IOM) para maiores de 1 ano (61), cálculo das necessidades diárias de Phe e Tyr segundo recomendações do PCDT de PKU do MS (4), a serem prescritos pelo nutricionista e/ou médico, baseado nestas recomendações que aparecem como sugestões ao prescritor;
- Cálculo de volume diário indicado de fórmula metabólica PKU, com as apresentações comerciais vigentes no Brasil, mediante especificação da dose diária de proteínas advindas dessa fonte, conforme peso e faixa etária a serem prescritos pelo nutricionista e/ou médico, baseado nas recomendações do PCDT para PKU do MS que aparecem como sugestões ao prescritor;
- Cálculo de volume complementar permitido de fórmula láctea e leite materno para lactentes, conforme especificação da dose diária de Phe permitida, a serem prescritos pelo nutricionista e/ou médico, baseado nas recomendações do PCDT para PKU do MS que aparecem como sugestões ao prescritor;
- Cálculo de quantidade de Phe em determinada quantidade de alimento, na consulta individual de alimentos, de acordo com as tabelas nutricionais;
- Definição da criação de refeições e possibilidade de criação do diário alimentar com cálculos aditivos do teor de Phe nos alimentos consumidos, com possibilidade de impressão e exportação;
- Definição de valores comparativos entre o plano alimentar programado e o efetuado, delineando uma classificação por cores (cor azul se atingir menos do que 80% do programado, cor verde se ficar entre 80 e 100% do programado, cor amarela se ficar entre 101 a 120% do programado e cor vermelha se ficar acima de 120% do programado);

- Construção de um registro de resultados de exames de Phe, que será disponibilizado no site com possibilidade de impressão e exportação.

Além das tabelas, foram criados vários materiais educativos para os profissionais de saúde e para crianças e cuidadores, adolescentes e gestantes com PKU, incluindo:

- Orientações para o manejo do software / site;
- Dicas para a prescrição dietética para os profissionais de saúde
- O que é PKU, as manifestações clínicas e como se diagnostica;
- O tratamento da PKU, com orientações sobre como melhorar palatabilidade e aceitação da fórmula metabólica de aminoácidos;
- Educação nutricional para fenilcetonúricos, evolutiva conforme faixa etária;
- Educação nutricional para gestantes com PKU;
- Receitas com baixo teor de Phe;
- Links para artigos e diretrizes brasileiras em PKU.

Também foi criado um documento com os termos de adesão às áreas restritas do site, destinadas ao profissional de saúde para cálculos e prescrição nutricionais ou ao paciente para avaliação de ingestão de Phe. O “Termo de Uso do Site PKU Brasil” (Anexo 01) foi elaborado em acordo com a lei brasileira, “Lei no 13.709, de 14 de agosto de 2018 - Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD)”, para proteção de armazenamento de dados dos usuários, a qual está disponível no site http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2018/lei/l13709.htm.

Adicionalmente, os autores criaram o logotipo do site.

Fase 3. Desenvolvimento do site

O protocolo de troca de informação utilizado no site foi o HTTPS (Hyper Text Transfer Protocol Secure), protocolo de transferência de hipertexto seguro, que tem por finalidade garantir a segurança na transmissão de dados em aplicações que

envolvam dados sigilosos, inserindo uma camada de proteção na transmissão de dados entre o computador e o servidor. A comunicação é criptografada, aumentando significativamente a segurança dos dados (62).

Para o desenvolvimento do site proposto neste estudo, utilizou-se o *software* Embarcadero® Delphi 10.3.3 Community Edition e UniGui Web Application Framework 1.90.0 build 1508 sobre o sistema operacional Windows™ 10 Pro 64 bit, sendo a codificação realizada em linguagem orientada a objeto Delphi e arquitetura de implementação em 3 camadas: cliente, servidor de aplicação e banco de dados.

Dentro da arquitetura de implementação, a camada cliente ou Interface Gráfica de Usuário (GUI), interage com o usuário e é acessada por meio de um navegador de Internet. A cada ação do usuário, leitura ou escrita ao banco de dados, a mesma é transmitida ao servidor de aplicação utilizando-se o HTTPS que responde por meio de Interfaces de Programação de Aplicativos (API) desenvolvidas em sua unidade de controle e por sua vez, o servidor de aplicação realiza os acessos necessários ao banco de dados (63).

A camada de dados é gerenciada pelo Sistema Gerenciador de Banco de Dados (SGBD) Oracle™ Database 11g Release 11.2.0.3.0 – 64 bit Production. O SGBD consiste em uma coleção de dados inter-relacionados juntamente com um conjunto de programas que permite acesso a esses dados, promovendo meios de armazenagem e recuperação dessas informações (64).

O banco de dados criado foi traduzido pelo analista programador para a primeira versão, o “protótipo 1” do “PKU Brasil” para computadores. Foram realizadas diversas reuniões com revisões, modificações e adaptações realizadas em conjunto pelos pesquisadores e pelo analista programador.

Fase 4. Avaliação e realimentação da versão inicial do site e aplicativo

Para testar o protótipo inicial do site foram incluídos avaliadores. Foram critérios de inclusão dos avaliadores:

- Ser médico ou nutricionista.

- Ser paciente/ou cuidador com PKU e
- Ter compreensão do tratamento dietético prescrito para indivíduos com PKU e habilidade no manuseio de sites.

Os participantes concordaram com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ou o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido, (TALE) enviados via e-mail . Após a anuência do TCLE (Anexo 02) e TALE (Anexo 03) para os menores de 18 anos, o protótipo digital foi disponibilizado para estes indivíduos. Um formulário de feedback adicional, composto por entrevista estruturada com perguntas sobre o design e usabilidade do site em escala Likert (1= discordo fortemente, 2= discordo, 3= não discordo, não concordo, 4= concordo, 5= concordo fortemente), com opção de sugestões de modificações e comentários foi enviada via e-mail (Anexos 04 e 5) e foi utilizado para aprimorar a última versão do PKU Brasil website.

Primeiramente o site foi testado pelos autores e em seguida por outros profissionais da saúde (médicos e nutricionistas) e pacientes/cuidadores com PKU. Após receber o feedback dos questionários enviados aos avaliadores foram realizados ajustes e correções aperfeiçoando o site “PKU Brasil”. O software será considerado adequado quando o índice de validade de conteúdo - IVC (número de respostas 4 e 5 / número de total de respostas * 100) for superior a 90% (65), significando a aprovação do design e conteúdo pelos avaliadores.

O design funcional final do site tem logotipo e padrão de cores específico, tornando-o facilmente manipulável para os usuários. Um e-mail de contato foi adicionado ao site, o que permitirá que os usuários enviem comentários e perguntas aos desenvolvedores, que posteriormente serão usados para melhorar ainda mais as ferramentas.

Fase 5. Reavaliações e atualizações periódicas das ferramentas

Serão realizadas reavaliações e mudanças periódicas do site, tanto para as ferramentas dirigidas ao paciente quanto aos profissionais de saúde, com atualizações pelo analista programador responsável, em conjunto com a equipe do estudo.

3.3. Parecer da Comissão de Ética

O projeto foi aprovado para realização pelo Comitê de Ética em pesquisa (CEP) da UNESP-Botucatu, sob o número CAAE 25880119.7.0000.5411, sendo o parecer favorável emitido em 04 de dezembro de 2019 (Anexo 06). Os indivíduos envolvidos na avaliação do protótipo inicial (médicos, nutricionistas, pacientes e pais/cuidadores) assinaram os termos de assentimento e consentimento livre e esclarecido.

4. *Resultados*

4. *Resultados*

4.1. *O site PKU Brasil*

O site, gratuito para todos os usuários, se divide em 4 ambientes principais: dois com acesso irrestrito e visualização aberta a todos os visitantes, outro para acesso apenas aos profissionais de saúde (médicos e nutricionistas) e outro para acesso ao paciente com PKU e/ou seu cuidador. Nas seções de acesso restrito será necessário o cadastro, e para o profissional de saúde será necessário a aprovação do administrador.

As funções existentes e disponíveis nos ambientes restritos foram criadas para auxiliar especialmente a dois tipos de usuários:

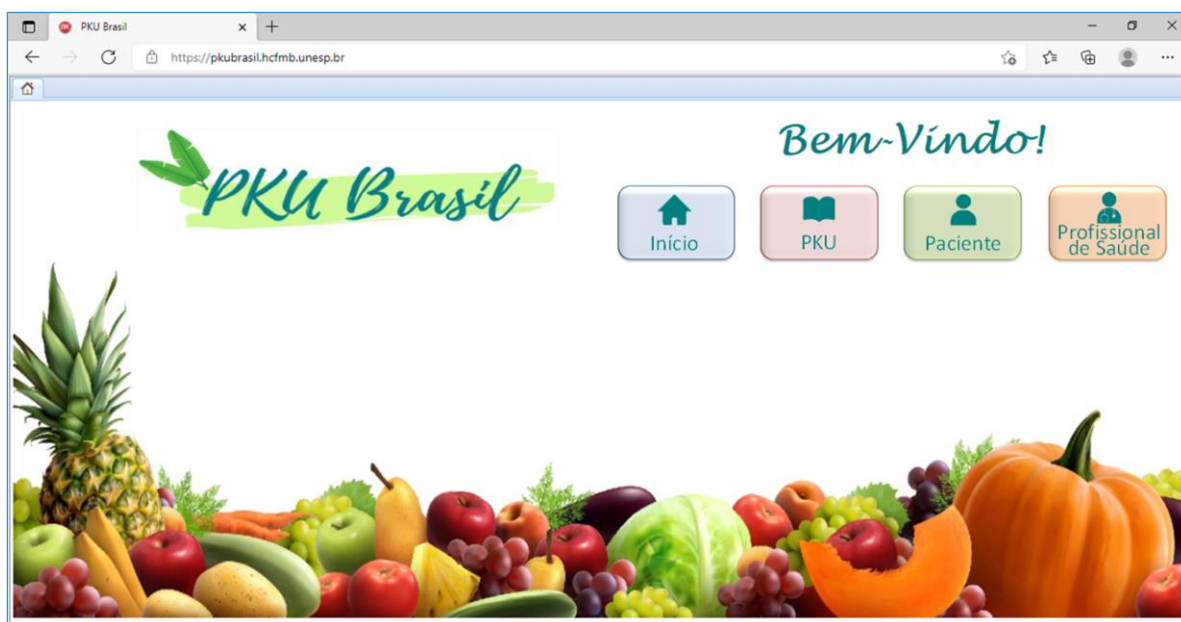
- Profissionais da saúde, médicos e nutricionistas: auxiliar na prescrição dietética para pacientes com PKU;
- Cuidadores e pacientes com PKU: auxiliar a contabilizar as quantidades de Phe ingeridas ou a serem ingeridas diariamente

4.2. *Visão geral*

O Site PKU Brasil está disponível no endereço: <https://pkubrasil.hcfmb.unesp.br/> e pode ser visualizado através de qualquer dispositivo que tenha acesso à rede mundial de computadores, tais como tablets, notebooks, computadores, smartphone, etc. O melhor funcionamento de suas ferramentas se dá em computadores.

A Figura 06 mostra a página inicial, com apresentação clara e de fácil entendimento, com acesso a todos os ambientes do site: Início; PKU; Paciente; e, Profissional de Saúde.

Figura 06. Página inicial do site PKU Brasil.



4.3. *Ambiente Início*

Ao clicar em Início o usuário será direcionado a um novo ambiente com informações breves sobre o site PKU Brasil, seus objetivos, a quem se destina, seus autores e uma breve explanação sobre a necessidade dos indivíduos se cadastrarem para terem acesso às ferramentas de cálculos.

4.4. *Ambiente PKU*

Ao clicar em PKU o usuário será direcionado a um novo ambiente. Nele, ele terá acesso a documentos com as informações sobre a PKU, no formato de e-books, com informações médico-nutricionais sobre a PKU dirigidas aos pacientes, produzido pelos autores, com ênfase na faixa etária pediátrica e na gestante com PKU.

Serão encontrados os seguintes documentos: PKU; Tratamento Dietético da PKU para Zero a Dois anos; Tratamento Dietético da PKU para Pré-escolares e Escolares; Tratamento Dietético da PKU para Adolescentes; Tratamento Dietético da PKU para Gestantes; PKU e Escola; PKU e Festas.

4.5. Ambiente Profissional da saúde

4.5.1. Cadastro de novo usuário

Para ter acesso ao ambiente do Profissional de Saúde, o usuário deverá se registrar e aguardar aprovação do cadastro. No cadastro, serão exigidos dados como: nome; telefone; número de registro no conselho da ordem pertencente (CRM e CRN); um e-mail válido; e uma senha, única, para acesso (Figura 07 e Figura 08). Antes da finalização este deverá ler e aceitar os Termos de Uso do site PKU Brasil, Anexo 01.

Figura 07. Tela de Login de Acesso do Profissional de Saúde do site PKU Brasil.



A imagem mostra a interface de login intitulada "Credenciais". Ela contém dois campos de entrada: "E-mail" com um ícone de envelope à direita e "Senha" com um ícone de cadeado à direita. Abaixo desses campos, há uma seção com um checkbox rotulado "Não sou um robô" e o logotipo do reCAPTCHA. À direita do reCAPTCHA, há links para "Privacidade" e "Termos". Abaixo da seção de segurança, há dois links: "Esqueci a Senha" e "Registre-se". Na base da interface, há dois botões: "Entrar" (azul com uma seta branca) e "Sair" (vermelho com uma seta branca).

Figura 08. Tela de Novo Cadastro de usuário, Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.

Cadastro

Nome* ✕

Pendente de Habilitação ✕

DDD ✕ Celular ✕ E-mail ✕ Confirme o E-mail* ✕

Conselho* ✕ N° Conselho* ✕ Senha* ✕ Confirme a Senha* ✕

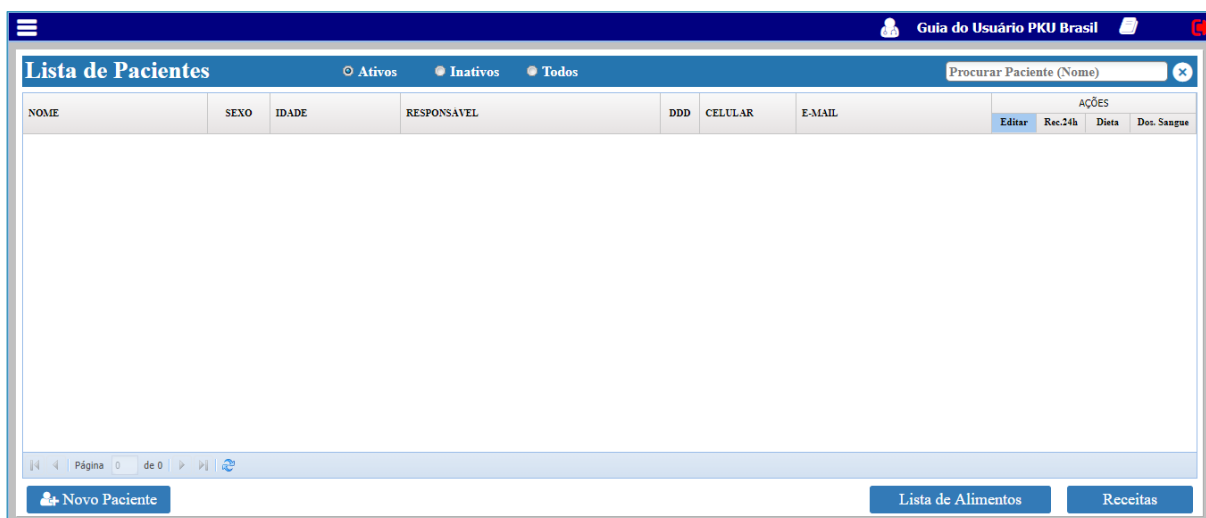
[Termo de Uso do Site PKU Brasil](#) ☐ Li e Aceito o Termo.

4.5.1. Tela inicial do Profissional de Saúde

Ao inserir o e-mail e senha, previamente cadastrados e liberado para o uso, haverá uma verificação de segurança, e o usuário será direcionado a uma nova página (Figura 09), nela ele terá acesso a lista de seus pacientes, podendo separá-los em ativos, inativos ou todos.

Nesta página estão as seções de criação de Novo Paciente, Lista de Alimentos e Receitas.

Para cada paciente há a possibilidade de Alterar o Cadastro, fazer um Recordatório Alimentar, Prescrever Dietas e adicionar os valores plasmáticos de Phe.

Figura 09. Tela de início do Profissional de Saúde do site PKU Brasil.

4.5.2. *Lista de alimentos*

Ao clicar em Lista de Alimentos, o usuário será direcionado a uma nova página, para a busca e pesquisa dos valores nutricionais dos alimentos disponíveis no ambiente do Profissional da Saúde; será possível verificar as seguintes informações, valores apresentados por 100g de alimento: descrição, nome do alimento e/ou produtos; categoria, categoria a que o alimento pertence; origem, fonte das informações; energia expressa em quilocalorias (Kcal); proteína expressa em gramas (g); lipídeos expressos em gramas (g); carboidratos expressos em gramas (g); Phe expressa em miligrama (mg); Tyr expressa em miligrama (mg), diluição padrão, em mL de água/100 g de pó; água, expressa em mililitros (mL), lista do tipo de alimento, verde, amarelo e vermelho (Figura 10).

A lista de alimentos do PKU Brasil disponível ao profissional de saúde incluiu as Tabelas TACO, USDA e uma tabela obtida através de uma Compilação de Alimentos, pesquisados pelos autores deste estudo.

Os alimentos foram classificados em grupos, baseando-se nas cores do sinal de trânsito, como adotado pelo PCDT do MS (2,29,31):

- Grupo Verde: frutas, vegetais e outros alimentos considerados de ingestão livre, eles contêm até 75 mg de Phe por 100g de alimento. Foram incluídos

neste grupo, alguns alimentos cujo teor ultrapassasse 75 mg Phe/100g de alimento, porém o consumo diário de 100g não seja plausível ou usual;

- Grupo Amarelo: os alimentos deste grupo contêm níveis médios de Phe, devendo seu conteúdo ser calculado acuradamente;
- Grupo Vermelho: os alimentos deste grupo contêm altos níveis de Phe e não devem ser consumidos por pacientes com PKU.

Figura 10. Lista de Alimentos do site PKU Brasil direcionada ao Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.

Lista de Alimentos (informações por 100 g de alimento)										
Procurar Alimento										
DESCRIÇÃO	CATEGORIA	ORIGEM	ENERGIA (kcal)	PROT (g)	LIP (g)	CHO (g)	Phe (mg)	Tyr (mg)	H2O (ml)	LISTA VERDE
Aspargo, cozido, sólido, com sal	Vegetais, Verduras e derivados	USDA	22,00	2,40	0,22	4,11	82,00	57,00	0,00	AMARELO
Aspargo, cru	Vegetais, Verduras e derivados	USDA	20,00	2,20	0,12	3,88	75,00	52,00	0,00	AMARELO
Aspargo, lata, sem sal, sólido e líquido	Vegetais, Verduras e derivados	USDA	15,00	1,80	0,18	2,48	43,00	29,00	0,00	VERDE
Aspargo, lata, sólido e líquido	Vegetais, Verduras e derivados	USDA	15,00	1,80	0,18	2,48	43,00	29,00	0,00	VERDE
Aspargo, lata, sólidos drenados	Vegetais, Verduras e derivados	USDA	19,00	2,14	0,65	2,46	51,00	34,00	0,00	VERDE
Atemóia, crua	Frutas e derivados	TACO	96,97	0,97	0,30	25,33	29,13	24,27	0,00	VERDE
Atum, barbatana amarela, fresco, assado, grelhado	Peixes e frutos do mar	USDA	130,00	29,15	0,59	0,00	1.091,00	943,00	0,00	VERMELHO

Descrição Completa Alimento
 Arroz, tipo 2, cozido

Dicas ou Observações
 Valores de Phe e Tyr não constam na tabela original e foram estimados pela PKU Brasil, segundo van Spronsen FJ et al. Adv Exp Med Biol. 2017;959:197-204.

Novo Alimento

Voltar

4.5.3. Criação de Novo Paciente e Prescrição Dietética

Na tela inicial do Profissional de Saúde, ao selecionar Novo Paciente o usuário será direcionado a uma nova tela em que deverão ser preenchidos os campos de informações do paciente (Figura 11). Ao finalizar retornará a tela inicial com a lista de pacientes e, então, poderá ter uma visão do que fará com esse novo cadastro.

Selecionar o ícone Dieta, direcionará o usuário para uma nova tela, com a possibilidade de criar uma prescrição dietética. No cadastro da dieta, o preenchimento de alguns campos são obrigatórios para passar para próxima etapa, são eles: Descrição da dieta; data da elaboração da prescrição; data que essa prescrição foi preenchida ou deverá ser iniciada; via alimentar; se é gestante ou nutriz; Peso atual; Peso ideal; Estatura atual; z-score do Peso/Idade; z-score da E/I; e Z-score do

IMC/Idade. O valor do IMC e os diagnósticos nutricionais serão preenchidos automaticamente (Figura 12).

Figura 11. Tela de Cadastro de Novo Paciente, no ambiente Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.

Figura 12. Tela de descrição da Nova Dieta e inserção dos Dados Nutricionais do paciente, no ambiente do Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.

Após a inserção dos dados da avaliação nutricional, o usuário será direcionado para a seção de Programação da Dieta; nesta área serão incluídos os dados nutricionais para os cálculos adequados da dieta a ser prescrita. Deverão ser preenchidos obrigatoriamente os valores percentuais de adequação de balanço hídrico; energia, expressa em Kcal/kg/dia; proteínas totais, expressas em g/kg/dia;

proteínas advindas da fórmula metabólica, expressas em porcentagem a ser oferecida; Phe, expressa em mg/dia; Tyr, expressa em mg/dia; e a porcentagem do valor calórico total a ser ofertada proveniente do carboidrato. As demais informações serão preenchidas automaticamente pelo sistema (Figura 13). Além disto, para facilitar a prescrição de nutrientes dentro dos limites ideais para indivíduos com PKU, o site possibilita a visualização dos valores adequados para a faixa etária do paciente; basta passar o cursor do mouse sobre o espaço a ser preenchido, que a informação aparecerá (Figura 14), cabendo ao prescritor a decisão de acatar a sugestão ou não. Estes dados serão diferentes conforme faixa etária e condição em que a paciente se encontra, se gestante, se nutriz ou se nenhum dos anteriores.

Desde a inserção dos dados nutricionais até o planejamento da dieta existem vários ícones de informações, ao lado do item a ser preenchido; ao clicar nestes ícones será mostrado ao prescritor informações sobre referências bibliográficas e/ou as informações sobre o que é o item a ser prescrito (Figura 15).

Figura 13. Tela do Planejamento da Dieta do paciente, no ambiente do Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.

Nova Dieta - Paciente PKU Brasil 3, Feminino, 0a 1m 15d. (Ação - Inclusão Nova Dieta) [Lista Pacientes](#)

Planejamento da Dieta [Lista Completa das Referências](#)

ÁGUA	390	ml/dia	0	% Adequação	TOTAL DE ÁGUA	0	ml/dia
ENERGIA	0	Kcal/kg/dia			TOTAL ENERGIA	0	Kcal/dia
PROT	0	g/kg/dia	0	g/dia		100	% VCT
PROT da Fórmula Metabólica	0	%	0	g/dia		0	% VCT
PROT Natural da Dieta	100	%	0	g/dia		0	% VCT
Phe da Dieta	0	mg/kg/dia	0	mg/dia		0	% VCT
Tyr da Dieta	0	mg/kg/dia	0	mg/dia		0	% VCT
CHO	0	g/kg/dia	0	g/dia		0	% VCT
LIP	0	g/kg/dia	0	g/dia		0	% VCT

✓ ✕ ⏪ ⏩

Figura 14. Informação sobre as Recomendações Nutricionais, de acordo com a faixa etária e condição do paciente, na seção de Planejamento da Dieta, no ambiente do Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.

Planejamento da Dieta

ÁGUA ml/dia ⓘ % Adequação

ENERGIA Kcal/kg/dia ⓘ

PROT g/dia ⓘ

PROT da Fórmula Metabólica % ⓘ g/dia ⓘ

Recomendável: 94 kcal/kg/dia
Referência: FAO/WHO/UNU, 2004

Figura 15. Descrição do ícone de Informação da Energia, na seção de Planejamento da Dieta, no ambiente do Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.

Nova Dieta - Paciente, Feminino, 0a 1m 15d.

Planejamento da Dieta

ÁGUA ml/dia ⓘ % Adequação ⓘ TC

ENERGIA Kcal/kg/dia ⓘ TC

PROT g/kg/dia ⓘ g/dia ⓘ

Conforme recomendações OMS/FAO, 2001

Após finalizar e salvar o Planejamento da Dieta, o usuário será direcionado ao próximo passo que será a prescrição dietética (Figura 16).

Figura 16. Tela da Prescrição das Refeições, na seção Refeição, no ambiente do Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.

Dieta 1 - Paciente PKU Brasil 3, Feminino, 0a 1m 15d. (Modo de Leitura) Lista Pacientes

Refeição

Lista Dietas Incluir Alimento

REF.	NOTA	AÇÕES	ALIMENTO	QTDE	ENERGIA	PROT Tota	PROT Fórmul	PROT Dieta	LIP	CHO	Phe	Tyr	H2O	CONTA	AÇÕES
		Editar Excluir Copiar		(g)	(kcal)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(mg)	(mg)	(ml)	Phe	Editar Excluir
TOTAIS Prescrito Até o Momento Para a Refeição 0,00 0,00 0,00 0,00 0,00 0,00 0,00 0,00 Programado Para o Dia 393,90 11,70 8,19 3,51 18,90 44,30 400,00 1.200,00 702,00 Saldo Restante a ser Prescrito No Dia 393,90 11,70 8,19 3,51 18,90 44,30 400,00 1.200,00 702,00 Prescrito Nesta Refeição Pelo Programado no Dia (%) 0,00 0,00 0,00 0,00 0,00 0,00 0,00 0,00															

Orientações

Adicionar Refeição Dicas e Observações

Para iniciar a prescrição é preciso criar uma refeição, para então dar início à inclusão dos alimentos (Figura 17).

Figura 17. Tela de criação de Nova Refeição, na seção Refeição, no ambiente do Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.

Dieta 1 - Paciente PKU Brasil 3, Feminino, 0a 1m 15d. (Modo de Leitura) Lista Pacientes

Refeição

Lista Dietas Incluir Alimento

Nova Refeição

Refeição* 1

Horário - Descrição hh:mm - descrição

Orientações

Orientações (Máx. 1.000 Caracteres)

Salvar Cancelar

REF.	NOTA	AÇÕES	ALIMENTO	QTDE	ENERGIA	PROT Tota	PROT Fórmul	PROT Dieta	LIP	CHO	Phe	Tyr	H2O	CONTA	AÇÕES
		Editar Excluir Copiar		(g)	(kcal)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(mg)	(mg)	(ml)	Phe	Editar Excluir
TOTAIS Prescrito Até o Momento Para a Refeição 0,00 0,00 0,00 0,00 0,00 0,00 0,00 0,00 Programado Para o Dia 393,90 11,70 8,19 3,51 18,90 44,30 400,00 1.200,00 702,00 Saldo Restante a ser Prescrito No Dia 393,90 11,70 8,19 3,51 18,90 44,30 400,00 1.200,00 702,00 Prescrito Nesta Refeição Pelo Programado no Dia (%) 0,00 0,00 0,00 0,00 0,00 0,00 0,00 0,00															

Orientações

Adicionar Refeição Dicas e Observações

Ao clicar em Incluir Alimentos, abrirá uma tela secundária com as tabelas de alimentos disponíveis. Para incluir o alimento selecionado à refeição, deverá ser prescrita a quantidade desejada, e para os alimentos classificados como Verde, deverá ser escolhido, se a Phe será contabilizada ou não (Figura 18). A depender do alimento e/ou a origem da tabela haverá numa área abaixo da Lista de Alimentos

(Dicas), orientações e informações sobre o alimento escolhido. As orientações apresentadas estão listadas no Quadro 06.

Figura 18 -Tela Lista de Alimentos para Inserção, na seção Refeição, no ambiente do Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.

Lista de Alimentos (informações por 100 g de alimento)

DESCRIÇÃO	CATEGORIA	ORIGEM	ENERGIA	PROT	LIP	CHO	PHE	TYR	DILUIÇÃO	H ₂ O	LISTA	AÇÕES
Abóbora, cabotian, cozida	Verduras, hortaliças e derivados	TACO	48,04	1,44	0,73	10,76					VERDE	
Abóbora, cabotian, crua	Verduras, hortaliças e derivados	TACO	38,60	1,75	0,54	8,36					VERDE	
Abóbora, cozida, pescoço curvo ou reto, congelada	Vegetais, Verduras e derivados	USDA	25,00	1,28	0,20	5,54	45,00	34,00	0	0,00	VERDE	
Abóbora, cozida, pescoço curvo ou reto, cozida, sem pele	Vegetais, Verduras e derivados	USDA	19,00	1,04	0,39	3,79	32,00	24,00	0	0,00	VERDE	

Quantidade: (g)

Contabilizar Phe:

Página de 80

Descrição Completa Alimento

Abóbora, cabotian, crua

Dicas

Valores de Phe e Tyr não constam na tabela original e foram estimados pela PKU Brasil, segundo van Spronsen FJ et al. Adv Exp Med Biol. 2017;959:197-204.

Cancelar

Quadro 06. Dicas e observações presentes nas Tabelas de Alimentos, no ambiente do Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.

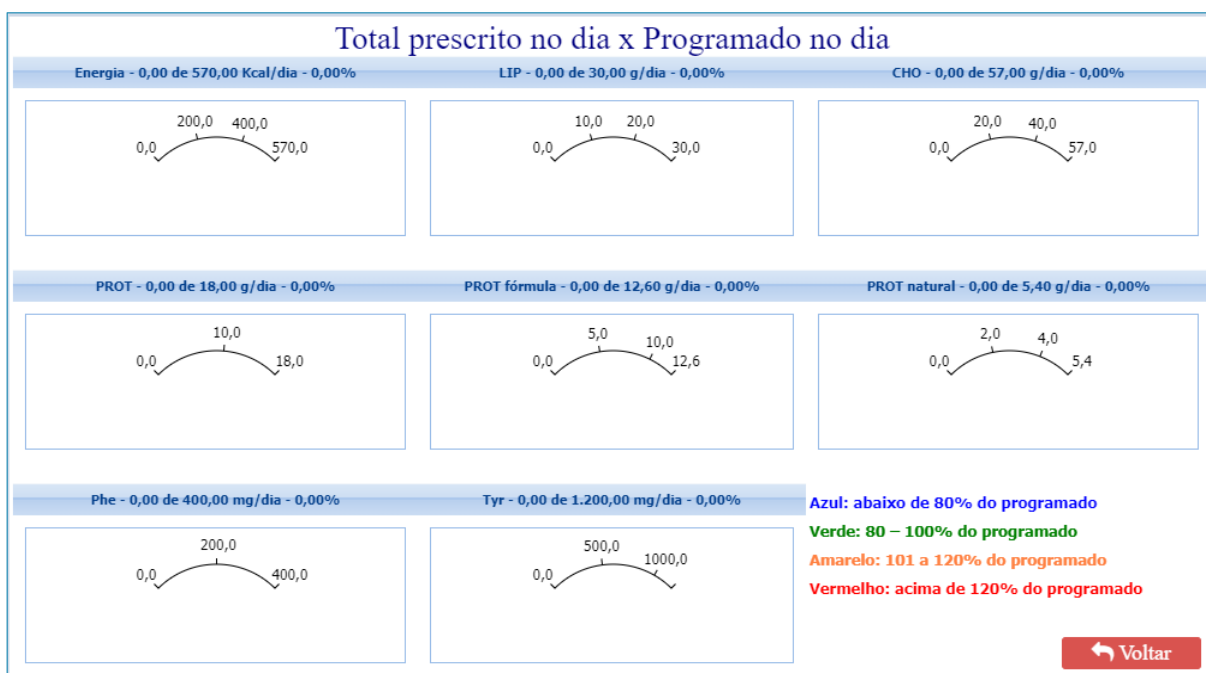
Descrição	Dicas e Observações
Tabela TACO	Valores de Phe e Tyr não constam na tabela original e foram estimados pela PKU Brasil, segundo van Spronsen FJ et al. Adv Exp Med Biol. 2017;959:197-204.
Tabela de Compilação PKU Brasil	Valores de Phe e Tyr não constam na tabela original e foram estimados pela PKU Brasil, segundo van Spronsen FJ et al. Adv Exp Med Biol. 2017;959:197-204.
Tabela de Compilação PKU Brasil	Fórmula metabólica PKU para <1 ano, 60% de proteínas: A fórmula metabólica é incompleta. Para se obter fórmula balanceada (densidade calórica = 71 kcal/100 mL, proteínas = 9% do VET, lipídios = 46% do VET, carboidratos = 45% do VET), sugere-se acrescentar à preparação, para cada 1 grama de pó: 1,4g de lipídios (azeite/canola/outro óleo), 3g de carboidratos (maltodextrina/amido de milho/sacarose/outro) e 32mL de água (diluição padrão).
Tabela de Compilação PKU Brasil	Fórmula metabólica PKU para 1 a 8 anos, 73% de proteínas: A fórmula metabólica é incompleta. Para se obter fórmula balanceada (densidade calórica = 104 kcal/100 mL, proteínas = 11% do VET, lipídios = 35% do VET, carboidratos = 54% do VET, sugere-se acrescentar à preparação, para cada 1 grama de pó: 1g de lipídios (azeite/canola/outro óleo), 3,4g de carboidratos (maltodextrina/amido de milho/sacarose/outro) e 19mL de água (diluição padrão).
Tabela de Compilação PKU Brasil	Fórmula metabólica PKU para >8 anos, 65% de proteínas: A fórmula metabólica é incompleta. Para se obter fórmula balanceada (densidade calórica = 108 kcal/100 mL, proteínas = 15% do VET, lipídios = 33% do VET, carboidratos = 52% do VET, sugere-se acrescentar à preparação, para cada 1 grama de pó: 0,8g de lipídios (azeite/canola/outro óleo), 2,6g de carboidratos (maltodextrina/amido de milho/sacarose/outro) e 14mL de água (diluição padrão).
Tabela de Compilação PKU Brasil	Fórmula metabólica PKU para <1 ano, 50% de proteínas: A fórmula metabólica é incompleta. Para se obter fórmula balanceada (densidade calórica = 71 kcal/100 mL, proteínas = 9% do VET, lipídios = 46% do VET, carboidratos = 45% do VET, sugere-se acrescentar à preparação, para cada 1 grama de pó: 1,1g de lipídios (azeite/canola/outro óleo), 2,5g de carboidratos (maltodextrina/amido de milho/sacarose/outro) e 27mL de água (diluição padrão).
Tabela de Compilação PKU Brasil	Fórmula metabólica PKU para 1 a 8 anos, 60% de proteínas: A fórmula metabólica é incompleta. Para se obter fórmula balanceada (densidade calórica = 104 kcal/100 mL, proteínas = 11% do VET, lipídios = 35% do VET, carboidratos = 54% do VET, sugere-se acrescentar à preparação, para cada 1 grama de pó: 0,8g de lipídios (azeite/canola/outro óleo), 2,8g de carboidratos (maltodextrina/amido de milho/sacarose/outro) e 15mL de água (diluição padrão).
Tabela de Compilação PKU Brasil	Fórmula metabólica PKU para >8 anos, 70% de proteínas: A fórmula metabólica é incompleta. Para se obter fórmula balanceada (densidade calórica = 108 kcal/100 mL, proteínas = 15% do VET, lipídios = 33% do VET, carboidratos = 52% do VET, sugere-se acrescentar à preparação, para cada 1 grama de pó: 0,7g de lipídios (azeite/canola/outro óleo), 2,5g de carboidratos (maltodextrina/amido de milho/sacarose/outro) e 13mL de água (diluição padrão).

Conforme a adição dos alimentos e a criação das refeições, o usuário terá como visualizar, na tela de Refeições, o que já foi prescrito para a refeição atual e o saldo restante do programado para o dia (Figura 19). O mesmo pode ser visualizado através de gráficos (Figura 20). Nos gráficos, será possível visualizar o quanto já foi prescrito do que foi programado, através de cores: valores abaixo de 80% do programado ficarão em azul; valores entre 81% a 100% do programado ficarão em verde; valores entre 101% a 120% do programado ficarão em amarelo; e valores maiores que 121% do programado ficarão em vermelho.

Figura 19. Balanço dos valores nutricionais prescritos em comparação com os valores programados, na seção Refeição, no ambiente do Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.

TOTAIS	ENERGIA (kca)	PROT (g)	PROT FORMU	PROT DIET ^A	LIP (g)	CHO (g)	Phe (mg)	Tyr (mg)	H ₂ O (ml)
Prescrito Até o Momento Para a Refeição	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Programado Para o Dia	393,90	11,70	8,19	3,51	18,90	44,30	400,00	1.200,00	702,00
Saldo Restante a ser Prescrito No Dia	393,90	11,70	8,19	3,51	18,90	44,30	400,00	1.200,00	702,00
Prescrito Nesta Refeição Pelo Programado no Dia (%)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Figura 20. Gráficos com os saldos da prescrição atual do paciente, comparação do Total Prescrito com o Total Programado no dia, na seção Refeição, no ambiente do Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.



Após finalizar a prescrição o usuário profissional da saúde terá a opção de imprimir a receita; antes de completar a impressão será dado a opção de incluir várias recomendações e informações para o paciente. O Anexo 07 apresenta um modelo de prescrição finalizada e pronta para impressão.

4.5.4. Adição de receitas e Alimentos Industrializados

Na seção da Lista de Alimentos, acessada a partir da tela inicial do Profissional de Saúde, o usuário terá acesso a criação de Novo Alimento, este novo alimento estará disponível em sua lista de alimento com a descrição de Origem Autoral (Figura 21). Este novo alimento está disponível apenas para o autor, os demais usuários do site PKU Brasil não terão acesso a ele.

Figura 21. Criação de Novo Alimento, no ambiente do Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.

Cadastra Novo (informações por 100 g de alimento)

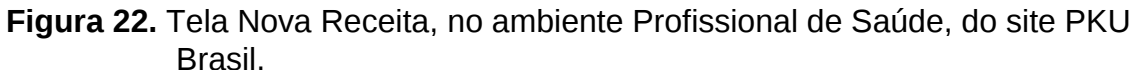
Descrição* Fonte Situação

Categoria Energia (kcal)* PROT (g)* LIP (g)*

CHO (g)* Phe (mg)* Tyr (mg)* H2O* Lista Verde

Dicas

Além da inserção de Novo Alimento, o usuário terá a possibilidade de criar Receitas, que pode ser acessado diretamente da Tela Inicial do Profissional de Saúde (Figura 22). Os alimentos da nova receita, serão buscados através da tabela de alimentos, que dará os cálculos dos valores nutricionais de cada alimento, e ao final o total da receita. A nova receita está disponível apenas para o usuário que a cadastrou.



4.5.6. Dosagem Plasmática de Fenilalanina

Esta seção disponibiliza uma ferramenta para facilitar a anotação e gerenciamento da dosagem plasmática de Phe. Será possível verificar os dados inseridos na forma de tabela, organizados por data, ou através de um gráfico. Além da possibilidade imprimir, na forma de tabela, os valores de Phe plasmática adicionados. (Figura 24).

Figura 24. Dosagem Plasmática de Fenilalanina, no ambiente Profissional de Saúde, do site PKU Brasil.



4.6. Ambiente do Paciente

4.6.1. Cadastro de Novo usuário

Para ter acesso ao ambiente do Paciente, o usuário deverá se registrar e aceitar os Termos de Uso do site PKU Brasil. No cadastro serão exigidos dados como: nome; telefone; e-mail válido; sexo; data de nascimento; e uma senha, única, para acesso; (Figura 25). Antes da finalização do cadastro este deverá ler e aceitar os Termos de Uso do site (Anexo 01).

Figura 25. Tela de registro de Novo Cadastro de usuário, Paciente, do site PKU Brasil.

Registre-se

Nome*

Situação

Sexo*

Data Nascimento*

DDD

Celular

[Termo de Uso do Site PKU Brasil](#)

☐ Li e Aceito o Termo.

E-mail

Confirme o E-mail*

Senha*

Confirme a Senha*

4.6.2. Tela Inicial do Paciente

Ao abrir página inicial do site PKU Brasil, o paciente deverá acessar seu ambiente e inserir seu e-mail e senha já cadastrados. Para prosseguir haverá uma verificação de segurança, e o usuário será direcionado a Tela Inicial do Paciente (Figura 26), nela ele terá acesso a lista dos seus Diários Alimentares já criados. Nesta página estão as seções de Novo Diário, Dosagem Sanguínea, Lista de Alimentos e Receitas.

Figura 26. Tela de início do Paciente, do site PKU Brasil.

Diário Alimentar

DATA	NOTA	AÇÕES	HORARIO	ALIMENTO	CATEGORIA	QTD (g)	TOTAL CALCULAD	CONTA	AÇÕES
		Editar Excluir Imp. Copiar					Phe (mg)	Phe	Editar Excluir
Consumo Diário X Consumo Programado Phe PTN Verde: 80 – 100% do programado Azul: abaixo de 80% do programado Amarelo: 101 a 120% do programado Vermelho: acima de 120% do programado									

4.6.3. Lista de Alimentos

Ao clicar em Lista de Alimentos, o usuário será direcionado a uma nova página para a busca e pesquisa dos valores de Phe dos alimentos presentes nas tabelas disponíveis na ambiente do Paciente. Será possível verificar as seguintes informações, valores apresentados por 100g de alimento: Descrição, nome do alimento e/ou produto; Categoria, categoria a que o alimento pertence; Origem, fonte das informações; Phe, expressa em miligramas (mg); Grupo de alimento, Verde, Amarelo E Vermelho (Figura 27).

Ao clicar em Lista de Alimentos, o usuário será direcionado a uma nova página.

A lista de alimentos do PKU Brasil, na ambiente do Paciente, tem origem das mesmas tabelas disponibilizadas ao profissional de saúde (TACO, USDA, Compilação PKU Brasil) acrescida da Tabela da ANVISA.

As classificações em grupos de alimentos por cores seguiram os mesmos princípios utilizados na lista de alimentos do profissional de

Figura 27. Lista de Alimentos do site PKU Brasil direcionada ao Paciente, do site PKU Brasil.

Lista de Alimentos (informações por 100 g de alimento)				
Procurar Alimento				
DESCRIÇÃO	CATEGORIA	ORIGEM	Phe (mg)	LISTA
Almeirão, cru	Verduras, hortaliças e derivados	TACO	70,72	VERDE
Almeirão, refogado	Verduras, hortaliças e derivados	TACO	68,17	VERDE
Althéra, pó	Fórmulas Infantis	PKU Brasil	490,00	VERMELHO
Ameixa em calda - Quero	Frutas e produtos de frutas (in natura, congeladas)	ANVISA	11,00	VERDE
Ameixa em calda - Tozzi	Frutas e produtos de frutas (in natura, congeladas)	ANVISA	26,00	VERDE
Ameixa seca, desidratada, não cozida	Frutas e Sucos	USDA	52,00	AMARELO
Ameixa vermelha - Produto In Natura	Frutas e produtos de frutas (in natura, congeladas)	ANVISA	43,00	VERDE
Ameixa, calda, enlatada	Frutas e derivados	TACO	12,25	VERDE
Ameixa, crua	Frutas e derivados	TACO	23,15	VERDE

Página 13 de 185

Descrição Completa Alimento
 Almeirão, cru

Dicas
 Valores de Phe e Tyr não constam na tabela original e foram estimados pela PKU Brasil, segundo van Spronsen FJ et al. Adv Exp Med Biol. 2017;959:197-204.

Voltar

A depender do alimento e/ou a origem da tabela haverá numa área abaixo da Lista de Alimentos (Dicas), orientações e informações sobre o alimento escolhido, do mesmo modo que o explicitado no Quadro 06.

4.6.4. Criação do Diário Alimentar e inserção de alimentos

Na tela inicial ao selecionar Novo Diário, abrirá uma tela secundária em que deverão ser preenchidos os seguintes campos informações: refeição, data de registro; Phe, expresso em miligramas; Notas, campo para adição de informações (Figura 28).

Figura 28. Cadastro de Novo Diário alimentar, no ambiente do Paciente, do site PKU Brasil.

Novo Diário

Refeição* Quantidade Diária Máxima de Ingestão de Fenilalanina (Phe)

dd/mm/aaaa mg/dia

Notas

Notas ou Observações (Máx. 1.000 Caracteres)

✓ Salvar Cancelar

Ao salvar as informações inseridas no cadastro do Novo Diário o usuário retornará a Tela Inicial e poderá iniciar a inclusão dos alimentos consumidos durante o dia (Figura 29). No cadastro dos alimentos deverá ser preenchido a quantidade ingerida e o horário do consumo.

Ao final de um dia o usuário será capaz de visualizar o total de Phe e proteína consumidos, através da somatória mostrado abaixo da lista de alimentos consumidos e através de gráficos (Figura 30).

Figura 29. Tela de Inserção de Alimentos no Diário Alimentar, no ambiente do Paciente, do site PKU Brasil.

Lista de Alimentos (informações por 100 g de alimento)

DESCRIÇÃO	CATEGORIA	ORIGEM	PHE	DILUIÇÃO	LISTA	AÇÕES
					Tipo PHE	
Abacaxi - Produto In Natura	Frutas e produtos de frutas (in natura, congeladas)	ANVISA			VERDE	
Abacaxi em calda - Cepêra	Frutas e produtos de frutas (in natura, congeladas)	ANVISA			VERDE	
Abacaxi em calda - Citrocal	Frutas e produtos de frutas (in natura, congeladas)	ANVISA			VERDE	
Abacaxi em calda - Tozzi	Frutas e produtos de frutas (in natura, congeladas)	ANVISA	11,00	0	VERDE	

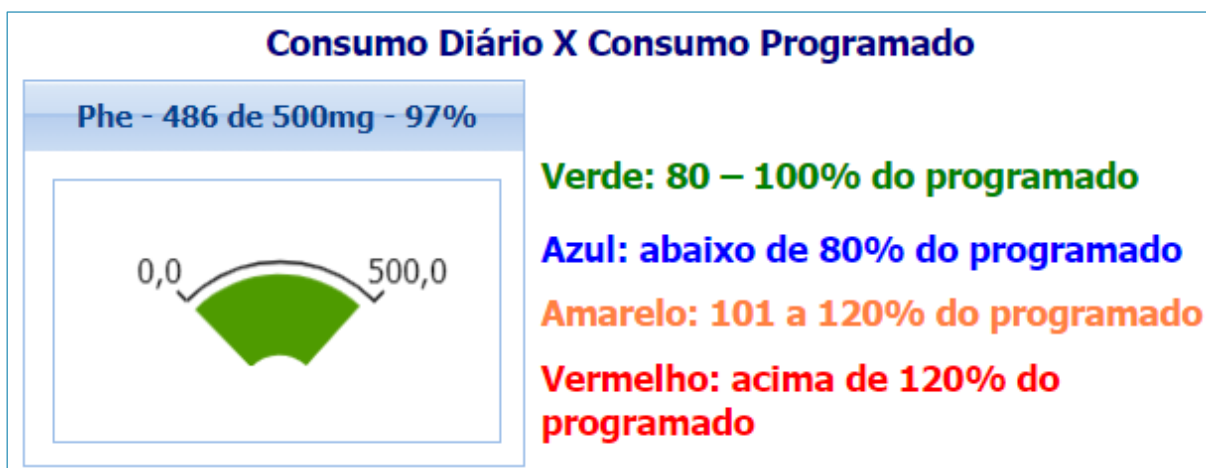
Quantidade: (g)
 Horário: ☒ ☐
 Contabilizar Phe: ☐ ☐

Descrição Completa Alimento
 Abacaxi - Produto In Natura

Dicas
 Valores de Tyr não constam na tabela original e foram estimados pela PKU Brasil, segundo van Spronsen FJ et al. Adv Exp Med Biol. 2017;959:197-204.

Cancelar

Figura 30. Gráfico do consumo de Fenilalanina diário, no ambiente do Paciente, do site PKU Brasil.



4.6.5. Criação de Nova Receita

O usuário terá a possibilidade de criar Receitas, que pode ser acessado diretamente da Tela Inicial do Paciente no link Receitas. Os alimentos da nova receita, serão buscados através da tabela de alimentos, que dará os cálculos dos valores nutricionais de Phe e proteína de cada alimento, e ao final, o valor total da receita (Figura 31). A nova receita estará disponível apenas para o usuário que a cadastrou.

Figura 31. Tela Nova Receita, no ambiente do Paciente, do site PKU Brasil.

Cadastra Nova Receita

Descrição*
Nova Receita

Fonte*
Autoral

Situação
Ativa

Notas ou Observações
Notas ou Observações de Preparo (Máx. 1.000 Caracteres)

Elaboração
05/07/2021 18:16:59

[+ Incluir Alimento](#)

ALIMENTO	CATEGORIA	FONTE	QTD (g)	TOTAL CAI Phe (mg)	CONTAB. Phe	AÇÕES
						Editar Excluir

[✓ Salvar](#)
[↩ Cancelar](#)

4.6.6. Dosagem Plasmática de Fenilalanina

A seção Dosagem Plasmática de Phe é uma ferramenta para facilitar anotação e gerenciamento da dosagem plasmática de Phe. Será possível verificar os dados inseridos na forma de tabela, organizados por data, ou através de um gráfico, assim como na Figura 24. As informações inseridas também poderão ser impressas, na forma de tabela, organizada por data.

4.7. Avaliação do site por médicos e nutricionistas

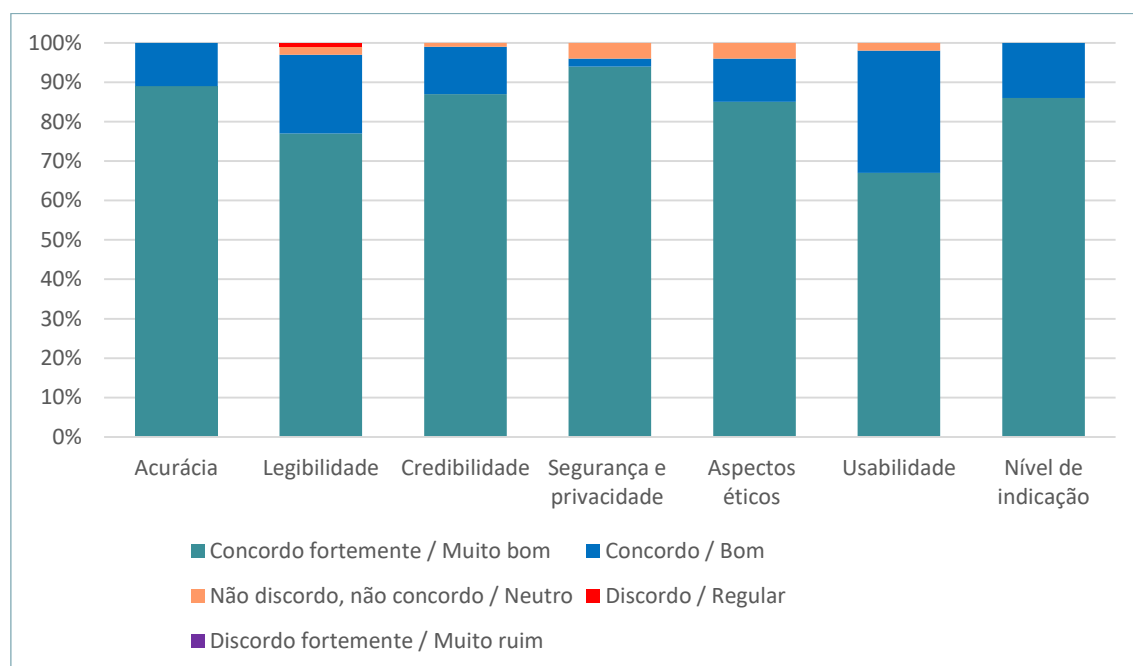
Foram enviados formulários de avaliação para 50 avaliadores. Obtivemos a resposta de 35 avaliadores.

Foram avaliadores 16 médicos, 10 nutricionistas, 1 fisioterapeuta e 8 pacientes/cuidadores, com idade média de 31 anos, sendo 33 do sexo feminino e 2 do sexo masculino. Dos profissionais de saúde, 11 trabalham diretamente com pacientes fenilcetonúricos. O tempo gasto para responder ao formulário foi menor que 10 minutos para todos os avaliadores. De um total de 609 respostas, 598 foram em concordância (respostas Likert 4 e 5), obtendo-se um índice de validade de conteúdo - IVC de 98,1% e, portanto, superior a 90%, significando a aprovação do design e

conteúdo pelos avaliadores (65). Houve poucos relatos de erros pelos avaliadores, os quais foram corrigidos.

A distribuição das respostas dos avaliadores está apresentada na Figura 32.

Figura 32. Caracterização das respostas dos avaliadores.





5. *Discussão*

5. *Discussão*

5.1. *O site PKU Brasil*

A PKU é uma doença cujo tratamento é para toda a vida e que exige disciplina e educação continuada do paciente e de seus cuidadores, assessorados por uma equipe de profissionais de saúde com domínio sobre o tratamento. A ideia da criação do Site “PKU Brasil” surgiu da percepção dos autores sobre as dificuldades enfrentadas tanto pelos profissionais de saúde quanto pelos pacientes brasileiros com PKU em encontrar ferramentas que facilitassem o gerenciamento dos alimentos ingeridos e os cálculos dietéticos de Phe. Após pesquisas, planejamento, confecção 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, para servir de apoio para a prática da prescrição dietética pela equipe médica e de nutricionistas e possivelmente para implementar a adesão à terapia nutricional e o controle da PKU a partir do autogerenciamento facilitado da ingestão de Phe.

Aos profissionais e saúde foi criado um ambiente virtual com diversas ferramentas que auxiliarão nos cálculos dietéticos das prescrições de um dia alimentar, especialmente em relação ao conteúdo de proteínas e Phe. O site foi além e propôs não só a contagem proteica e de Phe, como também a avaliação dos macronutrientes, carboidratos e lipídeos, e também da Tyr, aminoácido intrinsecamente envolvido no metabolismo da Phe. Dentro do ambiente do Profissional da Saúde, os profissionais serão capazes de criar listas de pacientes, adicionar receitas e criar novos alimentos, e registrar os valores plasmáticos de Phe de cada paciente, todos mecanismos facilitadores dos cuidados desses pacientes.

Aos pacientes com PKU e seus cuidadores, foi criado um ambiente para o Registro Alimentar; transferiu-se o diário do papel para o diário eletrônico. Substituiu-se os cálculos manuais da quantidade de Phe ingerida, mais passíveis de erros, pois são dependentes do nível educacional do usuário, pelos cálculos automatizados. O paciente terá a possibilidade de ver por imagem gráfica a quantidade de Phe ingerida, visualmente mais limpa e de fácil compreensão. Além do diário ele também terá a

possibilidade de criar receitas, a partir dos alimentos já disponíveis nas tabelas, facilitando os cálculos de Phe contida nestas receitas.

Além dessas ferramentas, tanto os profissionais de saúde quanto os pacientes e seus cuidadores também terão a possibilidade de anotar as dosagens de Phe, com a possibilidade de visualização através de gráficos, podendo assim analisar esses dados em conjunto com o diário alimentar.

O site proporcionou a possibilidade da criação de ferramenta educacional, direcionada principalmente aos pacientes, com a criação de e-books, com elucidações sobre todos os aspectos da PKU, desde orientações sobre sintomas, diagnósticos e tratamento até a adaptação da criança em festas e na escola.

A proposta da criação do site foi realizada com êxito. Desta experiência, surgiram várias propostas para o futuro, tais como: a idealização e formatação de um aplicativo com as mesmas funcionalidades do site; a possibilidade de cruzar os dados das várias ferramentas do Ambiente do Profissional de Saúde, com as do paciente, em tempo real; cruzar os dados do nível plasmático de Phe versus o total de Phe ingerida e, aumentar as informações nutricionais das tabelas de alimentos, incrementando os valores de micronutrientes.

Por fim, conclui-se que os objetivos deste trabalho foram atingidos com sucesso, com a aprovação do design e conteúdo por uma amostra de usuários.



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 Inher 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, Bélanger-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.



Anexos

Anexo 01. Termos de Uso do Site PKU Brasil

Política de Privacidade do Site

Qualquer informação pessoal ou material enviada a este site está sujeita aos termos e condições estipulados na Política de Privacidade contida neste mesmo site.

Esse Termo de Uso é um contrato legal entre você, profissional de saúde, paciente portador de Fenilcetonúria e/ou cuidador, e o site PKU BRASIL. O objetivo deste Termo de Uso é assegurar a efetivação de uma política de transparência, privacidade e segurança para seus usuários. Seu acesso ao Site está condicionado à aceitação deste Termo de Uso e você não deve se registrar ou usar o site se não concordar com estes Termos.

O site PKU Brasil é um serviço prestado exclusivamente via internet, tendo por objetivo ser uma plataforma de apoio para facilitar as escolhas nutricionais adequadas por parte do paciente com fenilcetonúria PKU, seus cuidadores e profissionais de saúde.

O site PKU Brasil utiliza a mais alta e adequada tecnologia disponível no mercado para garantir a segurança e a proteção de seus dados contra o acesso de pessoas não autorizadas ou o uso inadequado.

1 – ACEITAÇÃO DOS TERMOS DE USO

Após clicar no botão Aceito, o USUÁRIO declara estar ciente de todos os termos de uso do site PKU Brasil especificados abaixo: Os Termos de Uso do Site PKU Brasil, que passaremos a referir como os “Termos de Uso”, poderão ser atualizados ou modificados a qualquer momento. O profissional de saúde, o paciente portador de Fenilcetonúria e/ou cuidador, que passaremos a referir como Usuário, poderá revisar a versão mais recente dos Termos de Uso a qualquer tempo acessando o site <https://pkubrasil.hcfmb.unesp.br/>

. Ao clicar em “Eu Aceito” o Usuário indica que leu e concordou, mesmo que tacitamente, com a versão mais recente dos Termos do Serviço e vinculará automaticamente o Usuário às regras ali contidas na utilização de qualquer Serviço.

2 – DESCRIÇÃO DO SERVIÇO

O serviço prestado pelo site PKU Brasil consiste em oferecer espaço virtual para profissionais da saúde, pacientes portadores de PKU e seus cuidadores.

Aos profissionais de saúde oferece a possibilidade de fazer avaliação nutricional de cada paciente, assim como fazer prescrições dietéticas a estes e/ou apenas pesquisar os valores nutricionais de um determinado alimento.

Aos pacientes portadores de Fenilcetonúria e seus cuidadores oferece a possibilidade de fazer um diário alimentar com os cálculos adequados de quantidades de proteínas e fenilalanina permitidos, assim como rever os dados já armazenados.

O conteúdo deste Site, incluindo listas de alimentos, valores de fenilalanina, e todas as outras informações ("Conteúdo") é apenas para fins informativos pessoais e não se destina a ser e não deve ser usado para ou como um substituto para aconselhamento médico profissional, diagnóstico ou tratamento. **O conteúdo não se destina a substituir o julgamento clínico.** As decisões de manejo nutricional devem ser sempre adequadas para a idade do indivíduo, fenótipo, estado clínico, desenvolvimento neurocognitivo, estágio de vida e capacidade de aderir às recomendações.

Este Site não se destina ao uso por crianças menores de 18 anos, a menos que autorizado e supervisionado pelos pais ou responsável legal da criança.

O site PKU Brasil em nenhuma hipótese presta serviços médicos, serviços nutricionais, não oferece aconselhamento, diagnóstico e nem outro serviço de saúde em geral. Este kit de ferramentas foi projetado para fornecer um guia prático e útil para auxiliar os profissionais de saúde na implementação do manejo nutricional adequado de indivíduos com fenilcetonúria; para o paciente portador de PKU e/ou seus

cuidadores o objetivo é facilitar a escolha dos alimentos permitidos no tratamento da doença.

Embora tenham sido realizadas todas as medidas e revisões para garantir a precisão e integridade das informações e cálculos automatizados, o site PKU Brasil não se responsabiliza se as informações disponíveis não forem precisas ou completas. Caberá exclusivamente a você, profissional de saúde ou paciente e/ou cuidador, decidir se confia nos materiais incluídos neste site. Fica acordado que é sua responsabilidade monitorar quaisquer mudanças nos materiais e informações contidos neste site.

De forma a bem utilizar o Serviço, o Usuário deve obter, por si, acesso à internet, seja diretamente ou através de dispositivos que possam disponibilizar o conteúdo existente na Web, pagando os valores cobrados por seu provedor de acesso, se este for o caso, e providenciando todo o equipamento necessário para efetuar sua conexão à World Wide Web, incluindo computador, modem ou outro dispositivo de acesso.

3 – DOS VALORES DE FENILALANINA E TIROSINA

Alguns dos valores de Fenilalanina (PHE) e Tirosina (TYR) listados neste site, PKU Brasil, são estimativas baseadas em proteínas ou informações de PHE fornecidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), pela Tabela Nacional de Composição de Alimentos (TACO), pelo Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA), pelos fabricantes de alimentos e outros recursos de terceiros, compilados no site. Outros valores de PHE e TYR, que não estivessem disponibilizados nas tabelas da TACO e ANVISA, foram estimados pelos autores do site, PKU Brasil, em cálculos que consideraram a concentração máxima destes aminoácidos conforme o tipo de alimento e o seu teor de proteína, como sugerido na publicação de Van Spronsen FT et al., 2017 (DOI: 10.1007/978-3-319-55780-9_18).

Os valores de PHE e TYR não são exatos porque o teor de PHE, TYR e proteína pode variar com base em fatores como geografia, clima e diferentes práticas agrícolas. E os alimentos e os ingredientes e quantidades dos alimentos podem mudar

após calcular nossas estimativas. A confiança em qualquer valor de PHE e TYR listado neste Site é por sua própria conta e risco. Os valores de PHE no site podem ser atualizados de tempos em tempos, mas o site PKU Brasil não faz representações, garantias ou condições sobre a qualidade ou precisão de qualquer Conteúdo.

Os valores de PHE e TYR e outros valores de composição nutricional dos alimentos no site PKU Brasil estão sujeitos a alterações sem aviso prévio e você deve regularmente verificar o Site para obter informações atualizadas.

A lista de alimentos incluída neste site, PKU Brasil, deriva das tabelas TACO, ANVISA, USDA e também de outros alimentos compilados pelos autores. A lista de alimentos inclui alimentos do grupo verde (consumo liberado para pacientes com PKU), grupo amarelo (consumo controlado para pacientes com PKU) e grupo vermelho (consumo proibido para pacientes com PKU) e a escolha de qualquer dos alimentos para consumo na dieta é da responsabilidade total e única do USUÁRIO. Os alimentos da lista vermelha disponibilizados nas tabelas foram mantidos pelo site PKU com o objetivo de prover informações sobre esses alimentos. Alguns alimentos com baixo teor de PHE foram classificados no grupo vermelho por caracteristicamente serem preparados em receitas conjuntas com alimentos com alto teor deste aminoácido (leites e carnes).

4- OBRIGAÇÕES DE CADASTRO DO USUÁRIO

Em consideração à utilização do Serviço, o Usuário concorda em:

- (a)** Fornecer informações verdadeiras, exatas, atuais e completas sobre si mesmo quando do registro no formulário específico, Cadastro de Usuário do Profissional da Saúde; e Cadastro de Usuário do Paciente, para acesso ao Serviço;
- (b)** Conservar e atualizar imediatamente tais informações de registro para mantê-las verdadeiras, exatas, atuais e completas. Se qualquer informação fornecida pelo Usuário for falsa, incorreta, desatualizada ou incompleta, ou caso o site PKU Brasil tenha razões suficientes para suspeitar que tais informações sejam falsas, incorretas, desatualizadas ou incompletas, terá

o direito em suspender ou cancelar imediatamente, independente de notificação, a conta do Usuário e recusar toda e qualquer utilização, presente ou futura do Serviço, ou parte dele.

5- CONTA DO USUÁRIO, SENHA E SEGURANÇA

Durante o processo de registro de conta, o Usuário deverá escolher uma senha e identificação, passando a ser integralmente responsável por manter a confidencialidade da senha e desta identificação bem como por todas as atividades que ocorram sob sua senha e/ou identificação. Sua senha pessoal é confidencial e criptografada, o que garante seu sigilo. Somente mediante sua senha pessoal, você estará apto a alterar seus dados pessoais. Se você, Usuário, permitir que outra pessoa autorizada em sua casa acesse sua conta, deverá informá-la e obter sua concordância com estes Termos. Ao usar o Site, cada usuário concorda e está sujeito a estes Termos. Você é responsável por manter seu nome de usuário e senha confidenciais e, exceto conforme descrito nesta seção, você não pode autorizar terceiros a usá-los. Você concorda que o PKU Brasil pode atribuir a você todo o uso feito com o seu nome de usuário e que você é responsável por todas as atividades que ocorram com seu nome de usuário e senha.

Aconselhamos que você utilize uma sequência de algarismos ou de letras que não lhe identifique diretamente.

O Usuário concorda em:

- (a)** Notificar imediatamente o site PKU Brasil sobre qualquer uso não autorizado da sua senha ou conta ou qualquer outra quebra de segurança de que tome conhecimento;
- (b)** Sair de sua conta de Usuário ao final de cada sessão e assegurar que esta não seja acessada por terceiros não autorizados.

O site PKU Brasil não será responsável por qualquer perda ou dano decorrente do descumprimento do disposto nesta cláusula por parte do Usuário.

6- CONDUTA DO USUÁRIO

O Site e o Conteúdo são fornecidos aos Usuários para uso individual, pessoal e não comercial. O site PKU Brasil pode, mas não tem a obrigação de monitorar, revisar ou editar o conteúdo inserido pelo Usuário, como: Nova Receita; Diário alimentar; Prescrição de Dieta; e outras funções do Site.

Em todos os casos, o site PKU Brasil se reserva o direito de remover ou desabilitar o acesso a qualquer conteúdo, por qualquer motivo, incluindo conteúdo que, a critério exclusivo do PKU Brasil, viole os Acordos. O site PKU Brasil pode tomar essas ações sem notificação prévia para você ou qualquer terceiro. Remover ou desabilitar o acesso ao conteúdo criado pelo Usuário será de exclusivo critério dos administradores do Site PKU Brasil.

Exceto para o direito limitado de visualização estabelecido e as funções já descritas neste Termo de Uso, você não pode baixar, copiar, vender, imprimir, alugar, arrendar, emitir, distribuir, transmitir, modificar, executar, exibir, transferir, fazer upload, postar, criar trabalhos derivados de, explorar, sublicenciar ou de outra forma atribuir o Conteúdo a terceiros. Nem pode comunicar o Conteúdo ao público, remover quaisquer avisos de propriedade sobre o Conteúdo, ou tentar desabilitar, contornar, modificar, anular ou contornar qualquer gerenciamento de direitos digitais ou sistema de segurança usado como parte do Site ou Conteúdo.

Você também concorda em não interferir no funcionamento adequado do Site, em não usar o Conteúdo de uma forma que sugira que você é um representante do Site PKU Brasil e em não usar o Conteúdo como uma plataforma para aplicativos externos. O Conteúdo não pode ser usado para desenvolver aplicativos, serviços, sites ou quaisquer outras funcionalidades que alavanquem o Site ou Conteúdo. Qualquer extração, acesso automatizado ou outro acesso não autorizado e armazenamento de Conteúdo resultará em cancelamento de conta e proibição de acesso ao site PKU Brasil. Você não pode usar o Site ou Conteúdo para fins ilegais. O uso do Conteúdo para qualquer propósito diferente daquele descrito neste Termo de Uso é proibido.

7- DA RESPONSABILIDADE

O site PKU Brasil não se responsabiliza pelas informações disponibilizadas pelos PROFISSIONAIS DE SAÚDE e PACIENTES E/OU CUIDADORES através do sistema exclusivo do site. As prescrições, anotações e diários alimentares são de total responsabilidade do Usuário que os realizar, ficando o site PKU Brasil isento de qualquer imputação legal decorrente das informações adicionadas pelos Usuários.

8- DO CANCELAMENTO

Você poderá cancelar seu cadastro no site PKU Brasil a qualquer momento, bastando acessar o portal e solicitar a eliminação do seu perfil através do e-mail contatopkubrasil@gmail.com. Acaso o seu cadastro seja cancelado, por medidas de proteção legal, os dados fornecidos e alimentados pelo seu usuário e senha serão armazenados em base segura por um período de 36 meses. Após esse período os dados serão automaticamente excluídos do banco de dados do software.

Dados para uma correta identificação poderão ser solicitados ao Usuário. Em caso de mudança no registro profissional, o cadastro do profissional de saúde poderá sofrer alteração. Em caso de inconsistência entre os dados enviados pelo conselho de classe e os dados preenchidos pelo profissional de saúde, o site PKU Brasil se reserva ao direito de tomar medidas prévias, como suspensão do acesso ao perfil profissional ou mesmo cancelamento da conta, com ou sem aviso prévio.

9- DISPONIBILIDADE DO SITE.

O Usuário pode acessar o Site se e quando estiver disponível. O site PKU Brasil não garante a disponibilidade do Site ou Conteúdo. O Site pode ocasionalmente ser desativado para serviços, atualizações ou por outros motivos. Até a extensão máxima autorizada pela lei aplicável, o site PKU Brasil reserva-se o direito de alterar, remover, excluir, restringir, bloquear o acesso ou interromper o fornecimento de todo ou qualquer conteúdo a qualquer momento e sem aviso prévio.

10- SUPORTE DO SITE.

O site PKU Brasil não tem obrigação de fornecer qualquer suporte em relação ao seu conteúdo e uso.

10- GARANTIAS.

Até a extensão máxima permitida pela lei aplicável, o Site PKU Brasil e todo o conteúdo são fornecidos “COMO ESTÃO”, “COM TODAS AS FALHAS” e “CONFORME DISPONÍVEL” e todo o risco de uso e desempenho permanece com você, Usuário. O Site PKU Brasil NÃO FAZ QUAISQUER representações, garantias ou condições, expressas, implícitas ou estatutárias e por meio deste se isenta de quaisquer garantias ou condições implícitas de comercialização, qualidade comercializável, durabilidade, adequação a uma finalidade específica, título, desfrute silencioso ou não violação.

Em particular, o Site PKU Brasil não oferece nenhuma garantia de que o Site ou Conteúdo:

- (a) Atenderá aos seus requisitos;
- (b) Estará disponível ou fornecido de forma ininterrupta, oportuna, segura ou livre de erros;
- (c) Será preciso, completo ou confiável, ou
- (d) Estará livre de vírus, worms ou outros componentes prejudiciais ou maliciosos.
- (e) O site PKU Brasil não garante que quaisquer defeitos ou erros no Site OU CONTEÚDO sejam corrigidos.

O Site PKU Brasil não assume qualquer responsabilidade relacionada a atrasos ou interrupções atribuíveis a falhas de terceiros além de seu controle. O site e todo o conteúdo que você, Usuário, obtém do site são acessados por sua própria conta e risco, e você será o único responsável por qualquer dano ou perda que deles resultar. Você pode ter direitos adicionais de acordo com as leis locais que estes Termos não podem alterar.

12- ISENÇÃO DE RESPONSABILIDADE POR CERTOS DANOS

Em nenhuma circunstância o Site PKU Brasil será responsável por quaisquer danos consequenciais, especiais, incidentais, indiretos ou punitivos; para negócio, boa vontade, economias antecipadas ou uso; perda ou corrupção de dados, informações confidenciais ou outras informações; interrupção de negócios; danos pessoais; homicídio culposo; danos materiais; perda de privacidade; falha em cumprir qualquer dever de boa-fé ou cuidado razoável; negligência; e qualquer outra perda pecuniária ou de qualquer natureza, decorrente de, com base em, resultante de, ou de alguma forma relacionada a estes Termos, o Site, o Conteúdo ou a sua Assinatura, mesmo se o Site PKU Brasil tiver sido avisado da possibilidade de tais danos .

13 - LIMITAÇÃO DE RESPONSABILIDADE E RECURSOS EXCLUSIVOS

Na medida máxima permitida pela lei aplicável e na medida que não são excluídos ou renunciados ao abrigo desta seção, a responsabilidade agregada máxima do Site PKU Brasil para com você e seu recurso exclusivo sob estes termos para todos e quaisquer danos, lesões e perdas decorrentes de e todas as reivindicações e causas de ação decorrentes de, com base em, resultantes de ou de alguma forma relacionadas a estes termos, o site, o conteúdo ou a sua assinatura serão para descontinuar o uso do Site PKU Brasil.

14- INDENIZAÇÃO.

Você concorda em defender, indenizar e isentar o Site PKU Brasil e seus administradores e parceiros, e mantê-los indenizados de qualquer reclamação ou demanda de terceiros, incluindo honorários advocatícios razoáveis, relacionados a, decorrentes de, ou supostamente decorrentes de

(a) Seu uso do site e atividades ocorridas com seu nome de usuário;

(b) Qualquer violação destes Termos

15- VIOLAÇÃO DE DIREITOS AUTORAIS; PROCEDIMENTOS DE NOTIFICAÇÃO E RETIRADA.

O Site PKU Brasil depende dos usuários do Site para nos alertar sobre violações de direitos autorais. Se você estiver ciente da existência de material infrator no Site, notifique em: contatopkubrasil@gmail.com.

Não obstante o acima exposto, o Site PKU Brasil não garante qualquer ação com base no recebimento de sua notificação. Todos os avisos que não cumprem com os requisitos acima não receberão resposta. Se você residir fora do Brasil, entenda que preencher uma notificação ou contranotificação pode levar a procedimentos legais entre você e a parte reclamante para determinar a propriedade ou o direito de uso. Portanto, esteja ciente de que pode haver consequências jurídicas adversas no Brasil e/ou seu país de residência, se você fizer uma alegação falsa ou de má-fé usando este processo.

15 - MODIFICAÇÕES A ESTES TERMOS.

O Site PKU Brasil reserva-se o direito de alterar estes Termos de Uso a qualquer momento mediante notificação a você. Você concorda em revisar periodicamente estes Termos para alterações e pode revisar os Termos mais atuais a qualquer momento em <https://pkubrasil.hcfmb.unesp.br/> . Os Termos atualizados são vinculativos para você a partir da data de vigência indicada em nosso aviso. O uso continuado do Site após a data de vigência indica sua aceitação dos Termos atualizados, mesmo que você não os tenha revisado. Se, a qualquer momento, você não concordar com os Termos, deverá cancelar sua Assinatura e parar de usar este Site.

16. RESERVA DE DIREITOS.

Todos e quaisquer direitos, títulos, interesses, direitos autorais ou outros direitos de propriedade intelectual no Site e Conteúdo pertencem ao Site PKU Brasil. Exceto quando expressamente previsto nestes Termos, nada aqui contido deve ser interpretado como conferindo qualquer licença ou direito, por implicação, preclusão ou de outra forma, sob direitos autorais ou outros direitos de propriedade intelectual.

Anexo 02. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para Profissionais de Saúde, Pais/ Cuidadores de Pacientes com PKU.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

CONVIDO, o(a) Senhor (a), _____, para participar do Projeto de Pesquisa intitulado "Desenvolvimento e Implantação de ferramenta digital facilitadora do tratamento de pacientes brasileiros com Fenilcetonúria - PKU", que será desenvolvido por mim, Vanessa Souza Brito, Médica Gastroenterologista Pediátrica, com orientação dos Médicos e Professores Dr. Nilton Carlos Machado e Dra. Mary de Assis Carvalho, da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Este estudo tem por objetivo desenvolver um site "PKU Brasil", dirigido a pacientes brasileiros com PKU, seus cuidadores e profissionais da saúde envolvidos no tratamento. A fenilcetonúria é uma doença rara cujo pilar do tratamento consiste em restrição da ingestão de fenilalanina e das proteínas que a contém. Este instrumento digital irá: Divulgar informações sobre a PKU e sobre o tratamento nutricional; Proporcionar ferramenta educacional e informativa dirigida a pacientes e profissionais de saúde envolvidos no tratamento; Facilitar os cálculos dietéticos de um dia alimentar para o paciente/cuidador e para a equipe de saúde que lida com indivíduos com PKU, especialmente em relação ao conteúdo de proteínas e de fenilalanina nos alimentos.

Solicito ao Senhor(a) que avalie essa ferramenta digital, no que se refere ao seu design e a sua usabilidade, e nos dê a sua opinião preenchendo a um questionário. Iremos disponibilizar para o(a) Senhor(a) o protótipo inicial do site. Ao final de um período de 21 dias do uso e da navegação pelo site da internet, o(a) Senhor(a) será direcionado a um link onde avaliará a ferramenta digital respondendo ao questionário. O tempo para o preenchimento do questionário é variável, a depender do examinador, porém não gastará muito do seu tempo; provavelmente não ultrapassará 10 minutos.

A sua avaliação, com as respostas ao questionário, será muito útil para melhorarmos a ferramenta digital e será utilizada para a adequação deste instrumento para o usuário final. Este instrumento facilitará o entendimento da Fenilcetonúria e principalmente trará impactos positivos no tratamento, facilitando o manejo e verificação de aderência ao tratamento para a equipe de saúde, além de servir de material de apoio para orientação ao paciente.

Fique ciente que a sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, sendo que 01 via será entregue ao Senhor (a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609, que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº, em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão descritos abaixo.

Após terem sido sanadas todas as minhas dúvidas a respeito deste estudo CONCORDO, de forma voluntária, a participar do estudo sobre a fenilcetonúria e ferramentas digitais, estando ciente de que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Também estou ciente de que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas sem, no entanto, que a minha identidade seja revelada.

Botucatu, ____/____/____

Pesquisador

Participante da Pesquisa

Pesquisadora: Vanessa Souza Brito

Endereço: Departamento de Pediatria – Anexo Azul – 1º andar. Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. Bairro: UNESP - Campus de Botucatu. CEP: 18618-687 - Botucatu, SP

Telefone: (14) 3880-6174

E-mail: sbritovanessa@hotmail.com

Orientadores: Prof. Dr. Nilton Carlos Machado e Prof. Dra. Mary de Assis Carvalho

Endereço: Departamento de Pediatria – Anexo Azul – 1º andar. Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. Bairro: UNESP - Campus de Botucatu. CEP: 18618-687 - Botucatu, SP

Telefone: (14) 3880-6174

E-mails: nilton.machado@unesp.br

mary.carvalho@unesp.br

Após ler o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), por gentileza, assinale abaixo sua resposta:

☐ Li o TCLE e aceito participar da pesquisa

☐ Não aceito participar da pesquisa

E-mail do participante: _____

Anexo 03. Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), para pacientes com PKU, menores de 18 anos.

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)

CONVIDO, você, para participar do Projeto de Pesquisa intitulado “Desenvolvimento e Implantação de ferramenta digital facilitadora do tratamento de pacientes brasileiros com Fenilcetonúria - PKU”, que será desenvolvido por mim, Vanessa Souza Brito, Médica Pediatra, com orientação dos Médicos e Professores Dra. Mary de Assis Carvalho e Dr. Nilton Carlos Machado, da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Caso concorde em participar da pesquisa você deverá assinar este Termo de Assentimento e seu Representante Legal assinará o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participantes de pesquisa.

Este estudo busca desenvolver uma ferramenta digital facilitadora do tratamento de pacientes brasileiros com Fenilcetonúria, cujo objetivo é criar o Site “PKU Brasil” dirigidos a pacientes brasileiros com PKU, seus cuidadores e profissionais da saúde envolvidos no tratamento para implementar o tratamento e a adesão terapêutica dietética; Divulgar informações sobre a PKU e sobre o tratamento nutricional; Proporcionar ferramenta educacional dirigidas a pacientes com PKU, estratificados por faixa etária, e a seus cuidadores; Facilitar os cálculos dietéticos de um dia alimentar para indivíduos com PKU, especialmente em relação ao conteúdo de proteínas e de fenilalanina nos alimentos

Ao final de um período de uso e navegação pelo site da internet (<https://portal.hcfmb.unesp.br/pkubrasil/>), você receberá a um link onde avaliará as ferramentas digitais. O tempo total gasto para a avaliação, preenchimento do (s) questionário (s) é variável, a depender do examinador, porém não gastará muito do seu tempo.

Após o término do estudo, estes questionários trarão benefícios para adequação da ferramenta digital ao usuário, facilitará o entendimento da Fenilcetonúria e principalmente trará impactos positivos no tratamento.

Fique ciente, que a participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirar sua permissão a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do tratamento, ou qualquer outra atividade em que você esteja participando.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue a você devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descrito:

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO em participar de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas.

Botucatu, ____/____/____

Pesquisador

Participante da Pesquisa

Pesquisadora: Vanessa Souza Brito

Endereço: Departamento de Pediatria – Anexo Azul – 1º andar. Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. Bairro: UNESP - Campus de Botucatu. CEP: 18618-687 - Botucatu, SP

Telefone: (14) 3880-6174

E-mails: sbritovanessa@hotmail.com

Orientadores: Prof. Dra. Mary de Assis Carvalho e Prof. Dr. Nilton Carlos Machado

Endereço: Departamento de Pediatria – Anexo Azul – 1º andar. Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. Bairro: UNESP - Campus de Botucatu. CEP: 18618-687 - Botucatu, SP

Telefone: (14) 3880-6174

E-mails: mary.carvalho@unesp.br

nilton.machado@unesp.br

Anexo 04. Formulário de avaliação enviado aos Profissionais de Saúde.**1. O avaliador**

Profissão				
	Médico	Enfermeiro	Nutricionista	Outro
Idade (anos)				
	Menor 20	21-30	30-40	Maior 40
Sexo				
	Feminino	Masculino		
Você trabalha diretamente com pacientes com Fenilcetonúria?				
	SIM	Não		

Com base na seguinte escala, responda as questões listadas.

- 1 = discordo fortemente / muito ruim
 2 = discordo / regular
 3 = não discordo, não concordo / neutro
 4 = concordo / bom
 5 = concordo fortemente/ muito bom

2. Acurácia

	1	2	3	4	5
O conteúdo está cientificamente fundamentado com base em estudos, pesquisas, protocolos, consensos ou prática clínica?					
As informações contidas nele foram relevantes?					
O site é coerente com a sua função?					

3. Legibilidade

	1	2	3	4	5
A linguagem é adequada para o público de destino?					
É possível entender o propósito do site?					
O site apresenta mensagens claras de alertas ou de erros?					
As informações contidas nele foram de fácil entendimento?					

4. Credibilidade

	1	2	3	4	5
Consta o autor da informação?					
O objetivo do site está claro?					
O site menciona o público para o qual as informações se destinam?					

5. Segurança e privacidade

	1	2	3	4	5
O site solicita autorização do usuário no momento da coleta de seus dados pessoais, "Termo do Usuário"?					
O sigilo de dados pessoais dos usuários está assegurado através de uma política de segurança e privacidade?					

6. Aspectos éticos

	1	2	3	4	5
O site PKU Brasil está cumprindo os preceitos éticos e legislativos da proposta?					
O site notifica a necessidade de consulta, orientação profissional médico e/ou nutricionista?					

7. Usabilidade

	1	2	3	4	5
O site oferece tutoriais de ajuda para o usuário?					
As ferramentas de procura são fáceis de usar?					
O site é fácil de usar?					
O design do site é agradável e limpo?					
Sobre o tempo de carregamento do site e ferramentas contidas nele, foi rápido?					

	SIM	NÃO
O site PKU Brasil Facilitou sua prescrição?		
Você usaria o site PKU Brasil no seu cotidiano profissional?		
Você encontrou erro nos cálculos do site PKU Brasil?		
Se você encontrou erros, quais são eles?		

	1	2	3	4	5
Você recomendaria o site PKU Brasil?					

Você tem sugestões e/ou críticas? Quais?

Quanto tempo levou para responder a avaliação?

	Menos de 2 minutos	5 minutos	5 a 10 min	Mais de 10 minutos
--	--------------------	-----------	------------	--------------------

Anexo 05. Formulário de avaliação enviado aos pais/cuidadores e pacientes

Você é			
		Paciente portador de Fenilcetonúria	
		Cuidador de paciente portador de Fenilcetonúria	
Qual a sua idade?			
Qual seu sexo?			
	Feminino	Masculino	Prefiro não dizer
Qual a sua escolaridade			
		Ensino Fundamental incompleto	
		Ensino Fundamental Completo	
		Ensino Médio Completo	
		Ensino Médio Incompleto	
		Ensino Superior Incompleto	
		Ensino Superior Completo	

Com base na seguinte escala, responda as questões listadas.

1 = Muito Difícil/ discordo fortemente / muito ruim

2 = Difícil/ discordo / regular

3 = Não discordo, não concordo / neutro

4 = Fácil/ concordo / bom

5 = Muito fácil/ concordo fortemente/ muito bom

Sobre sua experiência com o site PKU Brasil

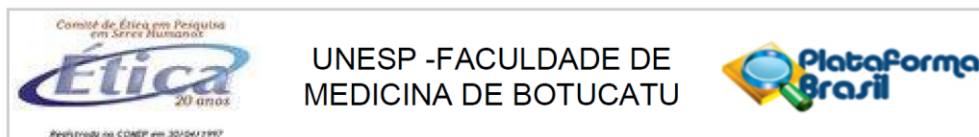
	1	2	3	4	5
O site PKU Brasil é fácil de usar?					
O design é atrativo e de fácil visualização					
Sobre o tempo de carregamento do site e ferramentas contidas nele, foi rápido?					
As ferramentas de procura são fáceis de usar?					
A linguagem é adequada para o público de destino?					
As informações contidas nele foram relevantes?					
As informações contidas nele foram de fácil entendimento?					
O site é coerente com sua função?					

	SIM	NÃO
Você achou que o uso do site facilitou seus cálculos e controle dietético?		
Você incluiria o site PKU Brasil no seu dia-a-dia?		
O uso do site trouxe benefícios a você?		

	1	2	3	4	5
Você recomendaria o site PKU Brasil?					

O que poderia melhorar no site PKU Brasil? Quais suas Sugestões e/ou críticas?

Quanto tempo levou para responder a avaliação				
	Menos de 2 minutos	5 minutos	5 a 10 min	Mais de 10 minutos

Anexo 06. Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa.**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Desenvolvimento e implantação de ferramenta digital facilitadora do tratamento de pacientes brasileiros com Fenilcetonúria - PKU

Pesquisador: Nilton Carlos Machado

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 25880119.7.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Pediatria

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.744.627

Apresentação do Projeto:

Projeto de mestrado, onde é abordado a fenilcetonúria (PKU) que é um erro inato do metabolismo resultante de mutações do gene da fenilalanina hidroxilase (PAH), que levam à diminuição da atividade catalítica desta enzima, determinando um bloqueio na conversão de fenilalanina em tirosina e, portanto, em concentrações aumentadas de fenilalanina no sangue que são tóxicas ao cérebro. É discorrido sobre a epidemiologia, fisiopatologia, apresentação clínica, classificação, diagnóstico, triagem neonatal e tratamento da PKU. Embora não haja cura para a Fenilcetonúria, a restrição alimentar de fenilalanina tem sido muito bem-sucedida na redução da deficiência intelectual e no alcance de um coeficiente de inteligência (QI) quase normal. Na prática clínica é visto que mesmo em pacientes mais velhos ainda há dúvidas nas quantidades de fenilalanina dos alimentos, inclusive sobre os alimentos permitidos. Assim, mostra-se conveniente o desenvolvimento de site e aplicativo com uma interface que forneça ferramenta para organização pessoal e gerenciamento da rotina alimentar do paciente com PKU, visando auxiliá-lo nas mudanças alimentares vitais ao sucesso terapêutico e servindo de apoio para a prática médica.

Trata-se de estudo observacional, transversal de criação de ferramentas digitais, um site e um aplicativo, que disponibilizarão informações educacionais sobre a PKU, direcionados para equipe de saúde, pacientes e seus familiares. Tamanho amostral é de 20 participantes como especialistas (médicos e nutricionistas), mediante entrevista em meio digital. Médicos gastroenterologistas e dois programadores orientados pelos autores colaborarão no design e conteúdo das ferramentas.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

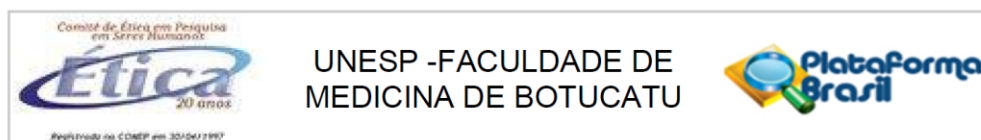
UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 3.744.627

A construção da ferramenta digital terá 4 fases: Fase 1- geração de itens relativos à PKU mediante revisão bibliográfica; Fase 2- Desenvolvimento da página inicial do site e aplicativo: espaço para identificação do usuário, quantidade ideal de ingestão de proteínas e de fenilalanina (definida pelo médico e/ou nutricionista) em mg/dia; Fase 3- Desenvolvimento do banco de dados do site e aplicativo: informações nutricionais de alimentos da TACO e disponibilizados pela ANVISA. Serão adicionados fórmulas dietéticas específicas para cálculos necessários; Fase 4- Avaliação e realimentação da versão inicial do site e aplicativo pelos avaliadores. Será disponibilizado o protótipo digital para o smartphone destes indivíduos, adicionado de TCLE (será enviado pelo aplicativo) e questionário digital, estruturado em formato do tipo Likert, com perguntas sobre o design e usabilidade do aplicativo e solicitação de sugestões e comentários. Serão critérios de inclusão dos avaliadores: • Ser autor deste estudo, ou • Ser médico ou nutricionista com experiência em nutrição, e • Ter compreensão do tratamento dietético prescrito para indivíduos com PKU e habilidade no manuseio de aplicativos de smartphones; Fase 5- Reavaliações e atualizações periódicas das ferramentas.

Objetivo da Pesquisa:

Criação do Site e aplicativo “PKU Brasil App” dirigidos a pacientes brasileiros com PKU, aos seus cuidadores e aos profissionais da saúde que os atendem, servindo de apoio para a prática da equipe médica e de nutricionistas e implementando a adesão à terapia nutricional.

Secundários:

- Divulgar informações sobre a PKU e sobre o tratamento nutricional;
- Proporcionar ferramenta educacional dirigida a pacientes com PKU, estratificados por faixa etária, e a seus cuidadores;
- Proporcionar ferramenta educacional e informativa dirigida a profissionais de saúde envolvidos no tratamento;
- Facilitar os cálculos dietéticos de um dia alimentar para indivíduos com PKU, especialmente em relação ao conteúdo de proteínas e de fenilalanina nos alimentos;
- Facilitar os cálculos dietéticos de um dia alimentar para a equipe de saúde que lida com indivíduos com PKU, especialmente em relação ao conteúdo de proteínas e de fenilalanina nos alimentos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Este estudo implicará em riscos mínimos relacionados ao tempo dispensado na avaliação e

Endereço: Chácara Butignolli, s/n	CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609	E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 3.744.627

resposta ao questionário de avaliação do aplicativo, e ao cansaço ou aborrecimento ao responder questionários. Para minimizar esses riscos o questionário foi simplificado e o sigilo sobre a identidade dos participantes será garantido.

Benefícios: O presente estudo, ao criar ferramentas digitais (Site e aplicativo "PKU Brasil App") dirigidas a pacientes brasileiros com PKU, seus pais/cuidadores e profissionais da saúde envolvidos no tratamento pode facilitar a prescrição do tratamento e melhorar a adesão terapêutica dietética, ajudando nos cálculos automatizados da ingestão diária de fenilalanina. Além disso, a conotação educacional do site e aplicativo pode estimular os pacientes e pais/cuidadores a seguirem o tratamento adequadamente, sendo de grande valia na terapia clínica destes pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante, com aspectos metodológicos bem definidos, bem escrita. Os gastos informados são de R\$ 350,00 com financiamento próprio. O cronograma apresentado está compatível com início após aprovação deste colegiado. Quanto aos critérios éticos, apresenta TCLE para os participantes, com garantia de sigilo das informações.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os documentos:

- folha de rosto;
- anuência institucional: FMB;
- projeto de pesquisa;
- TCLE: apresenta TCLE para os especialistas, em forma de convite conforme resolução 466/12, em linguagem acessível para estes participantes.

Recomendações:

-

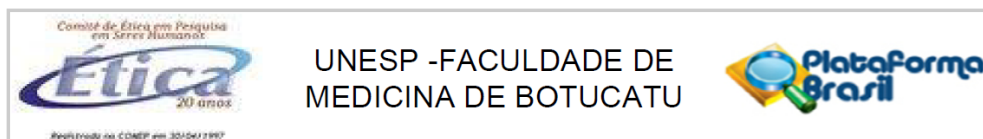
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADO o projeto de pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa

Endereço: Chácara Butignolli, s/n	
Bairro: Rubião Junior	CEP: 18.618-970
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609	E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 3.744.627

FMB/UNESP, realizada em 02/12/2019, o Projeto de Pesquisa encontra-se APROVADO.

O Projeto de Pesquisa deverá ser iniciado após aprovação do CEP.

Ao final da execução da Pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1421227.pdf	14/11/2019 09:53:55		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_PKU_Brochura_Investigador.pdf	14/11/2019 09:49:00	Mary de Assis Carvalho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	14/11/2019 09:46:50	Mary de Assis Carvalho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Anexo1_TCLE_PKU_Medicos_e_Nutricionistas.pdf	14/11/2019 09:46:29	Mary de Assis Carvalho	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	14/11/2019 09:44:14	Mary de Assis Carvalho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

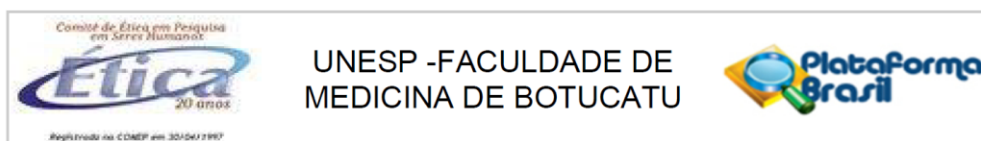
UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 3.744.627

BOTUCATU, 04 de Dezembro de 2019

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli , s/n	CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP Município: BOTUCATU	
Telefone: (14)3880-1609	E-mail: cep@fmb.unesp.br

Anexo 07. Exemplo de Prescrição final para impressão.



Plano Alimentar de Paciente , Idade - 0a 2m 2d.

Data: 06/07/2021	Peso: 4,5 kg	Peso Ideal: 5 kg	Estatura: 57 cm
	IMC: 13,85	z IMC/I: 0	z E/I: 0

Prescrição de Ingestão Diária

Calorias: 618,62 kcal/dia	Proteína advinda da Fórmula Metabólica: 7,8 g/dia
	Proteína natural advinda da Dieta Geral: 7,11 g/dia
	Fenilalanina advinda da Proteína natural: 317,4 mg/dia

Refeições**Refeição 1 - 06:00h**

PKU Med Plus A (0 a 1 ano de idade), 60% de	3 gramas	(0 miligramas de fenilalanina)
Água	60 gramas	(0 miligramas de fenilalanina)
Açúcar refinado	2 gramas	(0 miligramas de fenilalanina)
Óleo, de girassol	1 gramas	(0 miligramas de fenilalanina)
Leite, humano, maduro, fluido	115 gramas	(52,9 miligramas de fenilalanina)

**Orientações: Prepare a Fórmula Metabólica com açúcar e óleo vegetal.
Ofereça a Fórmula Metabólica antes do Leite materno**

Refeição 2 - 10:00h

PKU Med Plus A (0 a 1 ano de idade), 60% de	2 gramas	(0 miligramas de fenilalanina)
Água	60 gramas	(0 miligramas de fenilalanina)
Açúcar refinado	2 gramas	(0 miligramas de fenilalanina)
Óleo, de girassol	1 gramas	(0 miligramas de fenilalanina)
Leite, humano, maduro, fluido	115 gramas	(52,9 miligramas de fenilalanina)

**Orientações: Prepare a Fórmula Metabólica com açúcar e óleo vegetal.
Ofereça a Fórmula Metabólica antes do Leite materno**

Refeição 3 - 13:00h

PKU Med Plus A (0 a 1 ano de idade), 60% de	2 gramas	(0 miligramas de fenilalanina)
Água	60 gramas	(0 miligramas de fenilalanina)
Açúcar refinado	2 gramas	(0 miligramas de fenilalanina)
Óleo, de girassol	1 gramas	(0 miligramas de fenilalanina)
Leite, humano, maduro, fluido	115 gramas	(52,9 miligramas de fenilalanina)

**Orientações: Prepare a Fórmula Metabólica com açúcar e óleo vegetal.
Ofereça a Fórmula Metabólica antes do Leite materno**



Plano Alimentar de Paciente , Idade - 0a 2m 2d.

Refeição 4 - 16:00h

PKU Med Plus A (0 a 1 ano de idade), 60% de	2 gramas	(0 miligramas de fenilalanina)
Água	60 gramas	(0 miligramas de fenilalanina)
Açúcar refinado	2 gramas	(0 miligramas de fenilalanina)
Óleo, de girassol	1 gramas	(0 miligramas de fenilalanina)
Leite, humano, maduro, fluido	115 gramas	(52,9 miligramas de fenilalanina)

**Orientações: Prepare a Fórmula Metabólica com açúcar e óleo vegetal.
Ofereça a Fórmula Metabólica antes do Leite materno**

Refeição 5 - 19:00h

PKU Med Plus A (0 a 1 ano de idade), 60% de	2 gramas	(0 miligramas de fenilalanina)
Água	60 gramas	(0 miligramas de fenilalanina)
Açúcar refinado	2 gramas	(0 miligramas de fenilalanina)
Óleo, de girassol	1 gramas	(0 miligramas de fenilalanina)
Leite, humano, maduro, fluido	115 gramas	(52,9 miligramas de fenilalanina)

**Orientações: Prepare a Fórmula Metabólica com açúcar e óleo vegetal.
Ofereça a Fórmula Metabólica antes do Leite materno**

Refeição 6 - 22:00h

PKU Med Plus A (0 a 1 ano de idade), 60% de	2 gramas	(0 miligramas de fenilalanina)
Água	60 gramas	(0 miligramas de fenilalanina)
Açúcar refinado	2 gramas	(0 miligramas de fenilalanina)
Óleo, de girassol	1 gramas	(0 miligramas de fenilalanina)
Leite, humano, maduro, fluido	115 gramas	(52,9 miligramas de fenilalanina)

**Orientações: Prepare a Fórmula Metabólica com açúcar e óleo vegetal.
Ofereça a Fórmula Metabólica antes do Leite materno**

Orientações

É fundamental controlar a ingestão de proteínas naturais (vindas da dieta natural) e de fenilalanina.

A quantidade diária máxima de ingestão de fenilalanina é: 380 mg/dia.

A quantidade diária máxima de ingestão de proteína natural é: 6,75 g/dia.

Para um melhor controle da dieta e da ingestão de fenilalanina o ideal é utilizar uma balança digital de cozinha para pesar os alimentos a serem ingeridos.

Mantenha um diário alimentar atualizado, constando o tipo de alimento e a quantidade ingerida em cada refeição e apresente-o em todas as consultas.

**Plano Alimentar de Paciente , Idade - 0a 2m 2d.**

Estabeleça uma rotina, administre a fórmula metabólica sob supervisão, tenha uma postura firme, consistente e positiva, não aceite “desculpas”.

A fórmula metabólica isenta de fenilalanina é essencial ao tratamento do seu filho(a) e deve ser consumida como indicado para fornecer as quantidades ideais de proteínas, vitaminas e minerais que ele precisa para crescer e se desenvolver adequadamente. Considere-a como um “medicamento”.

A fórmula metabólica tem baixa solubilidade, mas não pode ser coada nem fervida. Pode-se dissolver o pó em água morna, e usar uma “Shakeira”, agitando fortemente a solução, até a sua total dissolução.

A fórmula metabólica não é um alimento completo. É rica em aminoácidos (fonte de proteína), isenta de fenilalanina e rica em vitaminas e minerais, mas não contém quantidades adequadas de carboidratos nem lipídeos. Para torná-la completa é necessário o acréscimo destes 2 componentes. Fique atento para a preparação da fórmula.

A criança deve ingerir, nas refeições indicadas, todo o conteúdo prescrito da fórmula metabólica, sob a forma líquida ou pastosa.

A fórmula metabólica deve ser administrada junto ou logo antes de alimentos calóricos e que contenham fenilalanina.

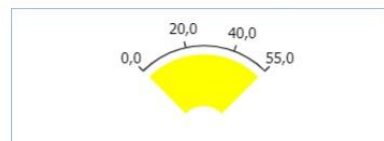
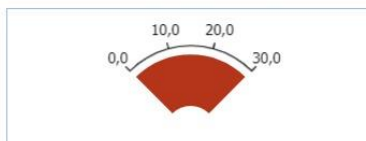
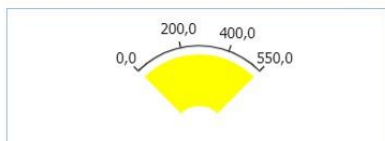
Guia do Usuário PKU Brasil**CRM: xxx.xxx**

Total prescrito no dia x Programado no dia

Energia - 618,62 de 550,00 Kcal/dia - 112,48%

LIP - 36,22 de 30,00 g/dia - 120,74%

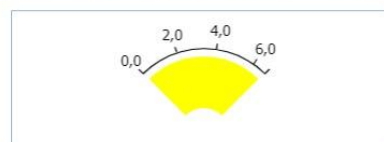
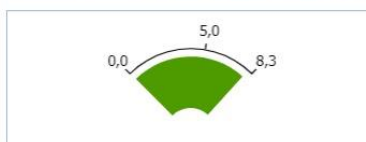
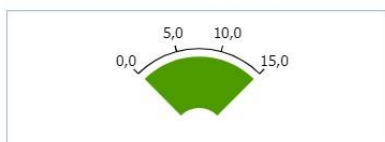
CHO - 60,43 de 55,00 g/dia - 109,86%



PROT - 14,91 de 15,00 g/dia - 99,38%

PROT fórmula - 7,80 de 8,25 g/dia - 94,55%

PROT natural - 7,11 de 6,75 g/dia - 105,29%



Phe - 317,40 de 350,00 mg/dia - 90,69%

Tyr - 976,70 de 1.100,00 mg/dia - 88,79%



Azul: abaixo de 80% do programado

Verde: 80 – 100% do programado

Amarelo: 101 a 120% do programado

Vermelho: acima de 120% do programado

[Voltar](#)