

**Controlo metabólico e fatores psicossociais em
doentes Fenilcetonúricos, em seguimento no
Centro Hospitalar Universitário do Porto,
antes e após a comparticipação total dos
produtos dietéticos utilizados no seu
tratamento nutricional**

Francisca Ferreira de Almeida Cunha de Morais

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado integrado)

Orientador: Doutor Ricardo Jorge Barros da Costa
Co-orientadora: Dra. Maria Manuela da Silva Ferreira de Almeida
Co-orientadora: Doutora Carla Maria da Silva Pombo Carmona

maio de 2020

Controlo metabólico e fatores psicossociais em doentes Fenilcetonúricos, em seguimento no Centro Hospitalar Universitário do Porto, antes e após a comparticipação total dos produtos dietéticos utilizados no seu tratamento nutricional

Controlo metabólico e fatores psicossociais em doentes Fenilcetonúricos, em seguimento no Centro Hospitalar Universitário do Porto, antes e após a comparticipação total dos produtos dietéticos utilizados no seu tratamento nutricional

Dedicatória

Para os meus avós.

Controlo metabólico e fatores psicossociais em doentes Fenilcetonúricos, em seguimento no Centro Hospitalar Universitário do Porto, antes e após a comparticipação total dos produtos dietéticos utilizados no seu tratamento nutricional

Agradecimentos

Antes de mais, quero agradecer ao meu orientador, Dr. Ricardo Costa, por toda a confiança, orientação e exigência durante este processo. À Doutora Carla Carmona, um especial obrigada por toda a paciência. À Faculdade de Ciências da Saúde, porque terei sempre orgulho em dizer que foi na Universidade da Beira Interior que me formei e que concretizei o meu sonho.

À pessoa que tem vindo a coorientar a minha vida e aceitou o desafio de coorientar a minha dissertação, obrigada Mamã. És a força que me faz avançar e que me ampara. Obrigada por me dares as ferramentas e a fé de que preciso. Ao meu Paizinho, pela paciência, palavras amigas e pelo encorajamento que te caracteriza. Obrigada por acreditares sempre que sou capaz de ser mais. Ao meu irmão Tiago, por ser o melhor amigo que tenho e a melhor prenda que recebi. Espero inspirar-te todos os dias tanto como me inspiras. Ao meu irmão Artur, por me mostrar que nunca devemos desistir dos nossos sonhos. Ao Carlitos, por ter tido um papel tão importante na minha educação e evolução como pessoa e também pelos conselhos sábios.

Ao João, obrigada por seres o amor da minha vida. Este foi apenas mais um de muitos passos que daremos lado a lado. Não há palavras que exprimam a gratidão de te ter ao pé de mim.

À Joana, por ter sido sempre a minha amiga-irmã e por ter sempre as palavras certas a dizer. Não conheço nem quero conhecer uma vida sem ti a meu lado.

À minha família, aos meus avós, tios e primos, por todo o apoio e gargalhadas. Não importa a quantidade de tempo que estamos juntos, mas o que me fazem sentir quando estamos. À minha família da Vila do Carvalho, pela companhia, suporte e amor. Mas mais que isso, por me fazerem sentir parte de vós.

Às minhas *Giraz*, pela certeza de que enquanto vos tiver a meu lado tudo vai ficar bem. À Bárbara e à Filipa, por saberem o que preciso e o que penso sem ser preciso vocalizar. Todas vocês fazem com que o cliché dos amigos que se tornam família seja real. À Inês, obrigada por seres casa. Guardarei sempre um espaço muito especial para ti no meu coração, por teres sido a minha força motriz nestes seis anos. Se há certezas que tenho é que as nossas gargalhadas juntas nunca terão fim. À Adriana, Iara, Mitó e Sara, obrigada por tudo.

Aos meus padrinhos Sofia e Fernando, por fazerem com que nunca me tivesse sentido desamparada. Às minhas afilhadas, por me ensinarem o que é a preocupação. Cuidarei sempre de vocês e guardo-vos junto a mim.

Obrigada a todos aqueles que fizeram parte deste longo percurso. Seguir os nossos sonhos é difícil, mas com vocês tornou-se bem mais fácil.

Prefácio

“Wherever the art of Medicine is loved, there is also a love of Humanity.”

Hipócrates (460 a.C.-377 a.C.)

Controlo metabólico e fatores psicossociais em doentes Fenilcetonúricos, em seguimento no Centro Hospitalar Universitário do Porto, antes e após a comparticipação total dos produtos dietéticos utilizados no seu tratamento nutricional

Resumo

Introdução: A fenilcetonúria é uma doença caracterizada pelo aumento da concentração sanguínea de fenilalanina. Uma dieta restrita em fenilalanina, suplementada com substitutos proteicos e produtos dietéticos hipoproteicos, continua a ser o principal tratamento da fenilcetonúria. Níveis elevados de fenilalanina estão associados a efeitos neurotóxicos que podem interferir no desenvolvimento neurocognitivo e socioafetivo. Para facilitar o cumprimento da dieta, os produtos dietéticos hipoproteicos foram comparticipados na totalidade em Portugal desde junho de 2005.

Objetivo: Caracterizar os doentes com fenilcetonúria antes e após a comparticipação total dos produtos dietéticos em termos de avaliação do controlo metabólico, desenvolvimento cognitivo e fatores psicossociais.

Metodologia: Realizou-se um estudo observacional retrospectivo no qual se avaliaram 52 doentes, divididos em dois grupos etários, grupo A (idade <12 anos a 01/01/2006) e grupo B (idade ≥12 anos a 01/01/2006), em dois períodos (01/01/1997 a 31/12/2005 e 01/01/2006 a 31/12/2014, antes e após comparticipação). Foram incluídos os doentes rastreados no Programa Nacional de Diagnóstico Precoce seguidos no Centro Hospitalar Universitário do Porto, com concentração sanguínea de fenilalanina no rastreio neonatal ≥6 mg/dL, a seguir uma dieta restrita em fenilalanina desde o diagnóstico e suplementada com produtos dietéticos hipoproteicos. Foram caracterizados relativamente ao género, idade, classificação da fenilcetonúria baseada nos valores de fenilalanina ao rastreio, controlos metabólicos (medianas anuais de fenilalanina), quociente de desenvolvimento e quociente intelectual global, tipo de currículo escolar e comorbilidades. Utilizou-se o *software* SPSSv25.0 para a análise estatística dos dados.

Resultados: Foram observadas diferenças entre os dois grupos, tendo o grupo A apresentado um melhor controlo metabólico em ambos os períodos de tempo considerados. Observou-se uma diminuição na média da mediana anual de fenilalanina após a comparticipação dos produtos dietéticos hipoproteicos em ambos os grupos, sendo significativa no grupo B. Verificou-se uma melhoria no valor do quociente intelectual global após a comparticipação dos produtos dietéticos hipoproteicos no grupo A. O currículo normal prevaleceu nos dois grupos em ambos os períodos, assim como a ausência das comorbilidades consideradas.

Conclusão: A comparticipação total dos produtos dietéticos hipoproteicos melhorou significativamente o controlo metabólico no grupo de doentes com idades ≥12 anos, onde predomina a forma clássica da fenilcetonúria. Relativamente ao desenvolvimento

neurocognitivo, a melhoria é, sobretudo, observada no grupo de doentes fenilcetonúricos com idades <12 anos. Estes dados chamam à atenção para a importância da comparticipação dos produtos dietéticos hipoproteicos, principalmente em doentes com idades ≥ 12 anos, com a forma clássica da doença. Estudos que considerem outras variáveis que possam ajudar a complementar estes resultados devem ser realizados.

Palavras-chave

Fenilcetonúria; Produtos dietéticos hipoproteicos; Comparticipação total; Controlo metabólico; Fatores psicossociais

Controlo metabólico e fatores psicossociais em doentes Fenilcetonúricos, em seguimento no Centro Hospitalar Universitário do Porto, antes e após a comparticipação total dos produtos dietéticos utilizados no seu tratamento nutricional

Abstract

Introduction: Phenylketonuria is a disease that results in an increase of phenylalanine blood concentration. A natural protein and phenylalanine restricted diet supplemented with protein substitutes and special low protein foods remains the main treatment of phenylketonuria. High phenylalanine levels are associated with neurotoxic effects that may interfere with neurocognitive development and socio-affective outcomes. Since June 2005 special low protein foods were fully subsidized in Portugal to facilitate dietary compliance.

Objective: Our aim was to compare patients with phenylketonuria before and after the full reimbursement of special low protein foods considering their metabolic control, cognitive outcomes and psychosocial factors.

Methodology: A retrospective observational study was conducted on 52 patients considering two age groups: group A (<12 years at 01/01/2006) and group B (\geq 12 years at 01/01/2006), in two periods (from 01/01/1997 to 31/12/2005 and from 01/01/2006 to 31/12/2014, before and after reimbursement). The inclusion criteria were: patients with phenylketonuria early diagnosed at the neonatal screening, followed-up at Centro Hospitalar Universitário do Porto, with blood phenylalanine levels at screening \geq 6 mg/dL, following a restricted phenylalanine diet supplemented with special low protein foods. Gender, age, phenylketonuria classification, metabolic control, global quotient development and intelligence quotient, school curriculum and comorbidities were evaluated. The SPSSv25.0 software was used for the data statistical analysis.

Results: Differences were observed between the two groups, with the group A having a better metabolic control in both periods of time considered. A decrease in the average of the median annual phenylalanine after the full reimbursement of special low protein foods was found in both groups, being significant in group B. There was an improvement of the global intellectual quotient value in group A after the full reimbursement of special low protein foods. The normal curriculum prevailed in both groups in both periods, as well as the absence of the considered comorbidities.

Conclusion: Full reimbursement of special low protein foods significantly improved the metabolic control in the group of patients \geq 12 years, where the classic form of phenylketonuria prevails. Regarding neurocognitive development, improvement is mainly seen in the group of patients <12 years. These data emphasize the importance of the full reimbursement of special low protein foods, especially in patients \geq 12 years, with the classical form of the disease. Studies considering other variables that may help to complement these results should be carried out.

Controlo metabólico e fatores psicossociais em doentes Fenilcetonúricos, em seguimento no Centro Hospitalar Universitário do Porto, antes e após a comparticipação total dos produtos dietéticos utilizados no seu tratamento nutricional

Keywords

Phenylketonuria; Special low protein foods; Full subsidy; Metabolic control; Psychosocial factors

Controlo metabólico e fatores psicossociais em doentes Fenilcetonúricos, em seguimento no Centro Hospitalar Universitário do Porto, antes e após a comparticipação total dos produtos dietéticos utilizados no seu tratamento nutricional

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Prefácio	vii
Resumo	ix
Palavras-chave	xi
Abstract	xiii
Keywords	xv
Índice	xvii
Lista de Figuras	xix
Lista de Tabelas	xxi
Lista de Siglas e Acrónimos	xxiii
1. Introdução	25
1.1 Objetivo geral	26
1.2 Objetivos específicos	27
2. Materiais e Métodos	29
2.1 Tipo de estudo	29
2.2 Critérios de inclusão e de exclusão	29
2.3 Local e população em estudo	29
2.4 Método de recolha de dados	30
2.5 Descrição das variáveis	30
2.6 Tratamento estatístico dos dados	31
2.7 Considerações éticas e legais	32
3. Resultados	33
3.1 Caracterização da população	33
3.2 Classificação da PKU baseada nos valores da [FEN] ao rastreio	34
3.3 Controlo metabólico	35
3.4 Quociente de Desenvolvimento/Inteligência	36

3.5 Currículo	37
3.6 Comorbilidades.....	38
4. Discussão	39
5. Limitações e potencialidades.....	43
6. Conclusão.....	45
Referências Bibliográficas	47
Anexos	49
Anexo 1 – Aprovação do Estudo	49

Lista de Figuras

Figura 1- Diagrama ilustrativo do processo de divisão da população em grupos	30
Figura 2- Distribuição da população por género e grupo etário	33
Figura 3- Distribuição da classificação da PKU por grupos etários	34
Figura 4- Distribuição do controlo metabólico por grupo e por período	35
Figura 5- Distribuição dos valores de QD/QI por grupo e por período	36
Figura 6- Distribuição do tipo de currículo por grupos etários em cada período.....	37
Figura 7- Distribuição das comorbilidades por grupo etário em cada período	38

Controlo metabólico e fatores psicossociais em doentes Fenilcetonúricos, em seguimento no Centro Hospitalar Universitário do Porto, antes e após a comparticipação total dos produtos dietéticos utilizados no seu tratamento nutricional

Lista de Tabelas

Tabela 1- Variáveis Estatísticas	31
Tabela 2- Média de idades por grupo etário.....	33
Tabela 3- Análise descritiva da média do controlo metabólico.....	35
Tabela 4- Análise descritiva das médias dos quocientes desenvolvimento/inteligência (QD/QI) ..	36

Controlo metabólico e fatores psicossociais em doentes Fenilcetonúricos, em seguimento no Centro Hospitalar Universitário do Porto, antes e após a comparticipação total dos produtos dietéticos utilizados no seu tratamento nutricional

Lista de Siglas e Acrónimos

CGM-CHUP	Centro de Genética Médica - Centro Hospitalar Universitário do Porto
CHUP	Centro Hospitalar Universitário do Porto
FEN	Fenilalanina
[FEN]	Concentração sanguínea de fenilalanina
HFA	Hiperfenilalaninemia
PDH	Produtos Dietéticos Hipoproteicos
PNDP	Programa Nacional de Diagnóstico Precoce
PKU	Fenilcetonúria
QD	Quociente de desenvolvimento
QI	Quociente de inteligência
SPSS®	<i>Statistical Package for the Social Sciences®</i>
TIR	Tirosina
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WISC	Wechsler Intelligence Scale for Children

Controlo metabólico e fatores psicossociais em doentes Fenilcetonúricos, em seguimento no Centro Hospitalar Universitário do Porto, antes e após a comparticipação total dos produtos dietéticos utilizados no seu tratamento nutricional

1. Introdução

A fenilcetonúria (PKU, MIM #261600) é o erro inato do metabolismo proteico mais frequente, com implicações no metabolismo da fenilalanina (FEN)(1). É causada pelo défice da enzima hidroxilase da fenilalanina que catalisa a hidroxilação do aminoácido FEN em tirosina (TIR), traduzindo-se num aumento da concentração sanguínea de FEN ([FEN]) e cerebral (2). Transmitida de forma autossómica recessiva e afetando 1 em cada 10000 pessoas na Europa (1,3), foi a primeira alteração metabólica a ser considerada como fator etiológico de atraso mental.

O tratamento baseia-se numa dieta restrita em FEN, controlando o aporte de proteína natural para evitar o excesso da [FEN] e da concentração da mesma a nível cerebral. A suplementação com substitutos proteicos sem FEN e com produtos dietéticos hipoproteicos (PDH) previnem deficiências nutricionais. Tratamentos complementares ou alternativos incluem a forma sintética do cofator tetrahidrobiopterina comercializado como Kuvan®, aminoácidos neutros e glicomacropéptido (2,3).

Concentrações elevadas de FEN têm efeito neurotóxico, resultando em lesões da substância branca, e inibem competitivamente o transporte de outros aminoácidos neutros como a TIR e o triptofano através da barreira hematoencefálica, uma vez que o transportador tipo I de L-aminoácidos é por estes partilhado. Esta competição é ganha pela alta [FEN], provocando uma diminuição das sinapses e da disponibilidade dos aminoácidos TIR e triptofano para a síntese proteica (1). Estas alterações no metabolismo têm impacto nos *outcomes* neurocognitivos e socioafetivos destes doentes, pois sabe-se que a dopamina e a serotonina estão envolvidas na regulação da cognição, humor e emoção (4).

Na PKU não tratada precocemente a microcefalia e o atraso mental são expectáveis assim como o atraso do crescimento, eczema, convulsões, diminuição da pigmentação e perturbações psicológicas (1,3). Assim, é essencial diagnosticar e instituir o tratamento de forma precoce, para que a [FEN] diminua, tendo como objetivo o desenvolvimento físico e psicossocial favorável destes doentes (3).

Em Portugal o rastreio neonatal da PKU iniciou-se em 1979 sendo realizado preferencialmente entre o 3^o-6^o dia de vida. O início do tratamento ocorre em média aos 10 dias de vida (5). Segundo o Consenso para o tratamento nutricional da PKU (2007), [FEN] ao rastreio de [3 a 6[mg/dL consideram-se hiperfenilalaninemias (HFA), de [6 a 20[mg/dL PKU moderadas/atípicas e ≥ 20 mg/dL PKU clássicas (6). No nosso país, doentes com [FEN] ≥ 6 mg/dL são tratados para o resto da vida (6), apesar de nas Guidelines Europeias

sobre PKU (2017) recomendarem que em doentes com [FEN] ao rastreio entre 6-10 mg/dL o tratamento seja mantido apenas até aos 12 anos (7).

Idealmente, na PKU tratada, a [FEN] deve estar entre 2-6 mg/dL nos doentes < 12 anos de idade e entre 2-8 mg/dL nos \geq 12 anos de idade (6).

Os estudos que englobam doentes que iniciaram dieta no período neonatal mostram que o nível de desenvolvimento intelectual global pode ser preservado com um bom controlo dietético durante a infância e adolescência. Contudo, níveis de quociente de inteligência (QI) ligeiramente inferiores, relativamente à população saudável, observam-se mesmo em doentes tratados, refletindo-se em défices neuropsicológicos específicos a nível da função executiva, tais como capacidade de planeamento e memória de trabalho (8–13). Ao nível do comportamento socioafetivo, principalmente na adolescência e idade adulta (períodos de desenvolvimento em que a maioria dos países liberalizaram a dieta dos doentes com PKU), parecem existir algumas alterações que deveriam ser investigadas (12).

Com as mudanças que ocorreram em 2005, como a comparticipação total dos PDH pelo Ministério da Saúde, através do despacho nº 14 319/2005 (2.a série) (14), torna-se fulcral analisar, num estudo longitudinal e retrospectivo, o impacto desta medida ao nível do controlo metabólico e dos fatores psicossociais dos doentes com PKU seguidos no Centro Genética Médica - Centro Hospitalar Universitário do Porto (CGM-CHUP).

1.1 Objetivo geral

Este estudo foi realizado com o objetivo de caracterizar os doentes com PKU antes e após a comparticipação total dos PDH utilizados no seu tratamento nutricional em termos de avaliação do controlo metabólico, desenvolvimento cognitivo e aspetos psicossociais, em dois períodos de tempo diferentes, o período de 01/01/1997 a 31/12/2005 e o período de 01/01/2006 a 31/12/2014, antes e após a comparticipação dos PDH, dividindo os doentes em dois grupos: com idade <12 anos e \geq 12 anos à data de 01/01/2006. Os doentes selecionados foram precocemente diagnosticados, tratados de forma precoce e contínua e seguidos numa consulta multidisciplinar no CGM-CHUP.

1.2 Objetivos específicos

1. Caracterizar e comparar o controlo metabólico entre os dois grupos, e em cada um dos grupos, relativamente aos dois períodos de tempo;
2. Caracterizar e comparar a última avaliação do QD/QI entre os dois grupos, e em cada um dos grupos, relativamente aos dois períodos de tempo;
3. Caracterizar e comparar a *performance* escolar (tipo de currículo) e desenvolvimento socioafetivo (comorbilidades) entre os dois grupos, e em cada um dos grupos, relativamente aos dois períodos de tempo.

Controlo metabólico e fatores psicossociais em doentes Fenilcetonúricos, em seguimento no Centro Hospitalar Universitário do Porto, antes e após a comparticipação total dos produtos dietéticos utilizados no seu tratamento nutricional

2. Materiais e Métodos

2.1 Tipo de estudo

Foi realizado um estudo observacional retrospectivo, uma vez que os dados foram recolhidos sem modificação por parte do investigador e que se reportam a um determinado período de tempo, concretamente de 01/01/1997 a 31/12/2014. Neste estudo os dados foram obtidos através da consulta dos processos clínicos de uma população previamente definida assim como através da consulta dos registos das consultas de nutrição e última consulta de psicologia dos respetivos períodos.

2.2 Critérios de inclusão e de exclusão

Neste estudo foram incluídos todos os doentes rastreados no Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (PNDP) em seguimento no CGM-CHUP, com [FEN] no rastreio neonatal ≥ 6 mg/dL, a seguir uma dieta restrita em FEN desde o diagnóstico e suplementada com PDH.

Foram excluídos doentes de diagnóstico tardio, com [FEN] ao rastreio neonatal < 6 mg/dL (HFA), com coexistência de outras patologias que interfiram no desenvolvimento físico e neurocognitivo que não a PKU ou as comorbilidades em estudo, nascidos depois de 2006, doentes que não seguem uma dieta restrita em FEN desde o diagnóstico e que não consomem PDH.

2.3 Local e população em estudo

A investigação foi realizada no CGM-CHUP e foram incluídos 52 doentes com PKU. O tamanho da população reflete o facto de ser uma doença rara e da aplicação dos critérios de inclusão.

Os 52 doentes foram selecionados tendo por base os critérios de inclusão e exclusão referidos no tópico anterior e divididos em dois grupos, conforme ilustra a Figura 1. Assim, na população de 52 doentes, 26 tinham < 12 anos e 26 tinham ≥ 12 anos à data de 01/01/2006. Os grupos foram divididos desta forma dado que o controlo metabólico aceitável difere para doentes com < 12 anos e com ≥ 12 anos [2-6 mg/dL e 2-8 mg/dL, respetivamente (6)]. Como os PDH foram totalmente comparticipados em junho de 2005, mas apenas disponibilizados com uma maior variedade em janeiro de 2006, os períodos em

que se estudaram os diferentes grupos foram de 01/01/1997 a 31/12/2005 e de 01/01/2006 a 31/12/2014 (antes e após a comparticipação dos PDH).

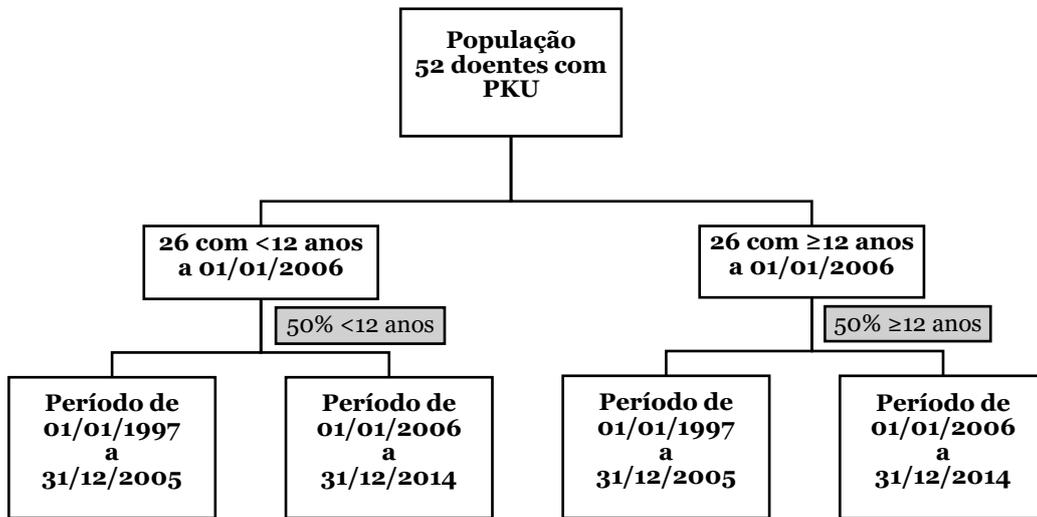


Figura 1- Diagrama ilustrativo do processo de divisão da população em grupos

2.4 Método de recolha de dados

Em primeiro lugar, foram identificados os processos de todos os doentes selecionados. Posteriormente, foi feita a recolha dos dados em estudo dos 52 doentes, através da consulta dos respetivos processos clínicos e dos registos das consultas de nutrição e da última consulta de psicologia dos respetivos períodos. Todos os doentes foram devidamente anonimizados, respeitando sempre a privacidade dos dados recolhidos.

2.5 Descrição das variáveis

As variáveis estudadas nos dois grupos de doentes, ao longo dos dois períodos incluem:

- Género;
- Idade (em anos);
- Classificação da PKU baseada nos valores da [FEN] ao rastreio (6):
 - Moderadas [6 a 20[mg/dL;
 - Clássica ≥ 20 mg/dL.
- Controlo Metabólico: Medianas anuais da [FEN];
- Resultados cognitivos e desempenho escolar registados na última consulta de psicologia:
 - Quocientes de desenvolvimento e intelectuais globais (QD/QI) – usando:

- Escala de desenvolvimento mental de *Ruth Griffiths*;
- Escala de Inteligência de *Wechsler* para Crianças - Terceira Edição – Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) -III;
- Escala de Inteligência de *Wechsler* para Adultos – Terceira Edição – Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) -III;
- Performance escolar:
 - Tipo de Currículo (normal, adaptado, especial, não classificado).
- Desenvolvimento socioafetivo:
 - Comorbilidades (perturbação da ansiedade generalizada, depressão, instabilidade psicossocial, nenhuma).

As variáveis estatísticas consideradas são descritas na Tabela 1.

Tabela 1- Variáveis Estatísticas

Variáveis	
Género (feminino, masculino)	Variável qualitativa nominal dicotómica
Idade (em anos)	Variável quantitativa em escala de razões
Classificação da PKU baseada nos valores da [FEN] ao rastreio (moderada, clássica)	Variável qualitativa nominal dicotómica
Controlo Metabólico (mg/dL)	Variável quantitativa em escala de razões
Quocientes de desenvolvimento e intelectuais globais (QD/QI)	Variável quantitativa em escala de razões
Tipo de Currículo (normal, adaptado, especial, não classificado)	Variável qualitativa nominal
Comorbilidades (perturbação da ansiedade generalizada, depressão, instabilidade social, nenhuma)	Variável qualitativa nominal

2.6 Tratamento estatístico dos dados

O tratamento estatístico dos dados deste estudo foi efetuado com o auxílio do *software Statistical Package for the Social Sciences®* (SPSS®) versão 25.0. Todas as tabelas e figuras foram construídas no SPSS e posteriormente editadas no *Microsoft® Word para Office 365*.

Baseando-se este estudo numa patologia rara, conseguimos ter acesso aos dados de toda a população com PKU e com critérios de inclusão, em tratamento no CGM-CHUP. Deste modo, apenas foram utilizadas técnicas de estatística descritiva para sumarizar e analisar os dados. Foram determinadas as distribuições de frequências das variáveis categóricas e contínuas e calculadas as medidas de tendência central e de dispersão adequadas ao tipo de distribuição de frequências em causa.

2.7 Considerações éticas e legais

A investigação obteve a aprovação pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP), pelo Serviço de Investigação Clínica, pela Direção do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHUP e pelo Presidente do Conselho de Administração do CHUP, como se pode comprovar no Anexo 1.

3. Resultados

3.1 Caracterização da população

Neste estudo foram incluídos 52 doentes seguidos no CGM-CHUP entre 01/01/1997 e 31/12/2014, dos quais 26 tinham idade <12 anos (Grupo A) e os restantes 26 idade ≥12 anos (Grupo B) à data de 01/01/2006. Os resultados obtidos dizem respeito aos dois grupos estudados (A e B). Cada variável foi analisada em cada um dos grupos, nos dois períodos de tempo, o Período 1: de 01/01/1997 a 31/12/2005 e o Período 2: de 01/01/2006 a 31/12/2014 (antes e após a participação total dos PDH).

Destaca-se que a média superior de idades pertence ao Grupo B, $17,62 \pm 3,51$ anos, sendo que na população total a idade mínima é de 1 ano e a máxima de 24 anos e a média de idades de $11,75 \pm 6,79$ anos.

Tabela 2- Média de idades por grupo etário

Grupo A e B	Média	N	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Grupo A <12 anos	5,88	26	3,19	1	11
Grupo B ≥12 anos	17,62	26	3,51	12	24
Total	11,75	52	6,79	1	24

Relativamente ao género, a população é constituída por 28 doentes do sexo feminino (54%) e 24 doentes do sexo masculino (46%). No grupo A, existem 13 doentes do sexo feminino e 13 doentes do sexo masculino. No grupo B, existem 15 doentes do sexo feminino e 11 doentes do sexo masculino. Assim, evidencia-se um predomínio do sexo feminino no grupo B, apresentado na Figura 2.

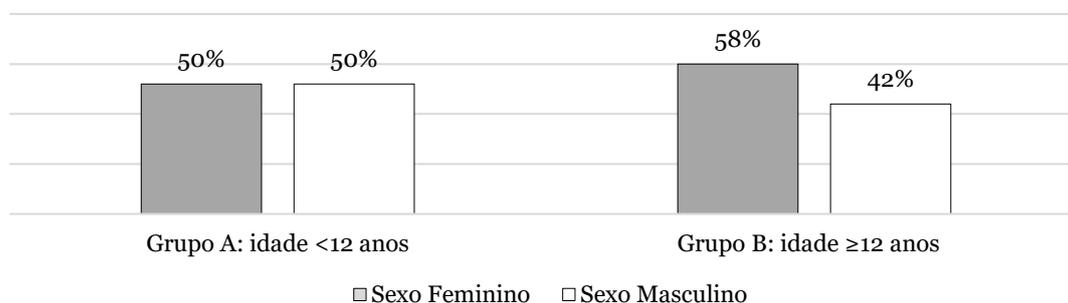


Figura 2- Distribuição da população por género e grupo etário

3.2 Classificação da PKU baseada nos valores da [FEN] ao rastreio

Como descrito anteriormente, a classificação da PKU baseia-se na [FEN] ao rastreio: PKU moderada com [FEN] ao rastreio [6 a 20[mg/dL; PKU clássica com [FEN] ao rastreio ≥ 20 mg/dL. No total da população, foram estudados 30 doentes com PKU moderada (58%) e 22 doentes com PKU clássica (42%).

Relativamente à distribuição por grupos etários, verificamos que no grupo A existem 21 doentes com PKU moderada e 5 com PKU clássica, enquanto no grupo B existem 9 doentes com PKU moderada e 17 com PKU clássica. Assim, evidencia-se um predomínio de doentes com PKU moderada no grupo A enquanto no grupo B se evidencia um predomínio de doentes com PKU clássica, como apresentado na Figura 3.

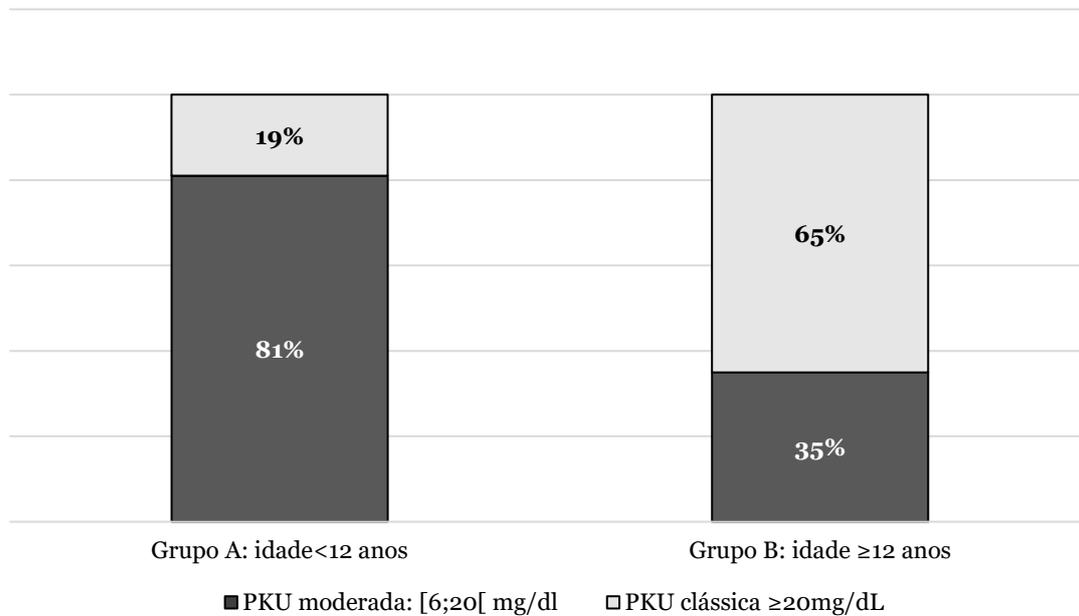


Figura 3- Distribuição da classificação da PKU por grupos etários

3.3 Controlo metabólico

Pela análise descritiva dos dados verificamos que a média total do controlo metabólico é superior no período de 1997 a 2005, com $10,26 \pm 6,80$ mg/dl, do que no período 2006 a 2014, com $8,54 \pm 4,81$ mg/dl. Verificou-se também que a média do controlo metabólico do grupo B é superior à média do grupo A, nos dois períodos estudados (Tabela 3).

Tabela 3- Análise descritiva da média do controlo metabólico

		N	Média (mg/dl)	Desvio Padrão
1997-2005	Grupo A: Idade <12 anos	26	5,94	4,47
	Grupo B: Idade \geq 12 anos	26	14,58	5,96
	Total	52	10,26	6,80
2006-2014	Grupo A: Idade <12 anos	26	5,71	2,38
	Grupo B: Idade \geq 12 anos	26	11,36	4,98
	Total	52	8,54	4,81

Verificamos que, apesar de a média dos controlos metabólicos do grupo A ter diminuído no período após a comparticipação, a distribuição dos valores é bastante semelhante nos dois períodos, sendo a mediana superior no período de 2006 a 2014 (Figura 4). Relativamente ao grupo B, a média dos controlos metabólicos sofreu um decréscimo significativo e a distribuição dos valores espelha essa diferença. Em cada um dos períodos, o grupo A revelou melhor controlo metabólico do que o grupo B, como se apresenta na Tabela 3, para além de uma menor variabilidade, como se pode verificar na Figura 5.

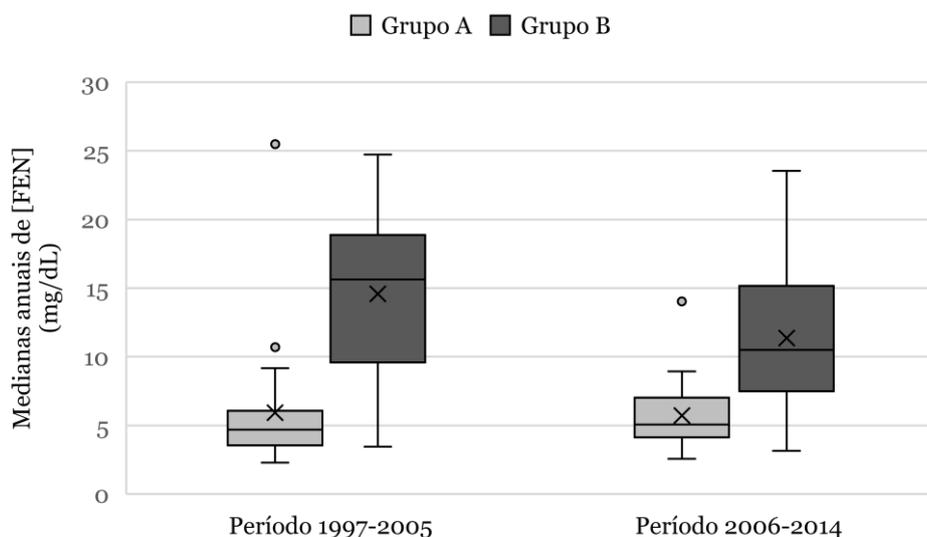


Figura 5- Distribuição do controlo metabólico por grupo e por período

3.4 Quociente de Desenvolvimento/Inteligência

Pela análise descritiva dos dados identificamos que as médias dos quocientes de desenvolvimento/inteligência (QD/QI) registados na última consulta de cada período são superiores no período de 2006 a 2014, com $100,33 \pm 16,45$, do que no período 1995 a 2014, com $95,31 \pm 14,41$. Identificou-se ainda que o QD/QI do grupo A foi o que mais aumentou no período após a comparticipação (Tabela 4).

Tabela 4- Análise descritiva das médias dos quocientes desenvolvimento/inteligência (QD/QI)

	Grupo A e B	N	Média	Desvio Padrão
QI 1997-2005	Grupo A: Idade <12 anos	26	94,46	14,59
	Grupo B: Idade \geq 12 anos	26	96,15	14,47
	Total	52	95,31	14,41
QI 2006-2014	Grupo A: Idade <12 anos	26	103,96	14,95
	Grupo B: Idade \geq 12 anos	26	96,69	17,35
	Total	52	100,33	16,45

Como se pode verificar na Figura 6, a variabilidade do grupo A relativamente ao grupo B é menor. Para além disso, a mediana de QD/QI do grupo A apresentou uma subida no período pós comparticipação. No grupo B, não se verificou uma subida tão acentuada na mediana dos QI, apesar de ter apresentado uma maior variabilidade. As medianas dos valores de QD/QI no grupo A e B, no período de 1997 a 2005, são bastante semelhantes. No período de 2006 a 2014 verifica-se uma mediana de QD/QI superior no grupo A relativamente ao grupo B, para além de uma variabilidade superior por parte do grupo B.

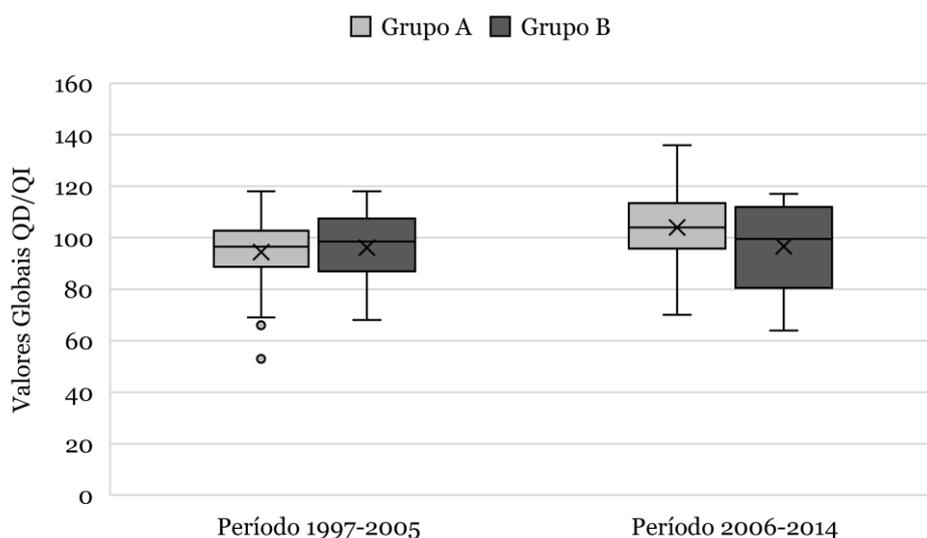


Figura 6- Distribuição dos valores de QD/QI por grupo e por período

3.5 Currículo

No grupo A, no período 1997-2005, verificamos que 15 doentes estavam com currículo escolar normal, 5 doentes com currículo escolar adaptado e 2 doentes com apoio de educação especial, sendo que 4 não tinham sido classificados. No período de 2006-2014 observamos que 19 doentes estavam com currículo escolar normal, 5 doentes com currículo escolar adaptado e 2 doentes com apoio de educação especial. No grupo B, verificamos que 17 doentes estavam com currículo escolar normal, 5 doentes com currículo adaptado e 4 com apoio de educação especial em ambos os períodos. O grupo B revela uma maior percentagem de doentes com apoio de educação especial relativamente ao grupo A em ambos os períodos. Ambos os grupos apresentam uma maior prevalência de currículos normais em ambos os períodos, não se tendo verificado diferença significativa entre o período antes e após a comparticipação dos PDH. Na Figura 7 podemos observar a distribuição do tipo de currículo escolar por grupos etários e períodos.

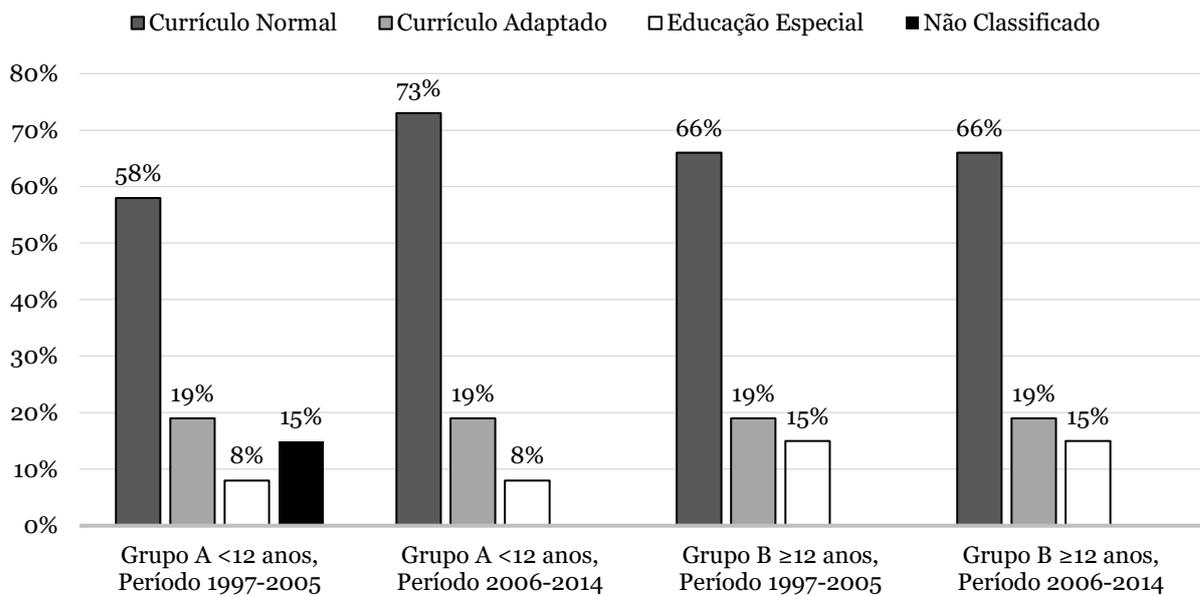


Figura 7- Distribuição do tipo de currículo por grupos etários em cada período

3.6 Comorbilidades

No grupo A, no período de 1997 a 2005, 1 doente tinha sido diagnosticado com perturbação de ansiedade generalizada, 1 com depressão, 3 com instabilidade psicossocial e 21 não tinham sido diagnosticados com nenhuma destas comorbilidades. No período de 2006 a 2014 o número de diagnósticos manteve-se. No grupo B, no período de 1997 a 2005, 4 doentes tinham sido diagnosticados com perturbação de ansiedade generalizada, 1 com depressão, 9 com instabilidade psicossocial e 12 não tinham sido diagnosticados com estas comorbilidades. No período de 2006 a 2014 o número de diagnósticos manteve-se. Em ambos os grupos predomina a ausência de comorbilidades, apesar da instabilidade social se destacar mais no grupo B. Não se verificaram diferenças relativamente às comorbilidades entre o período de 1997 a 2005 e o período de 2006 a 2014, em nenhum dos grupos. Na Figura 8 apresenta-se a distribuição das comorbilidades pelos diferentes grupos etários em cada período.

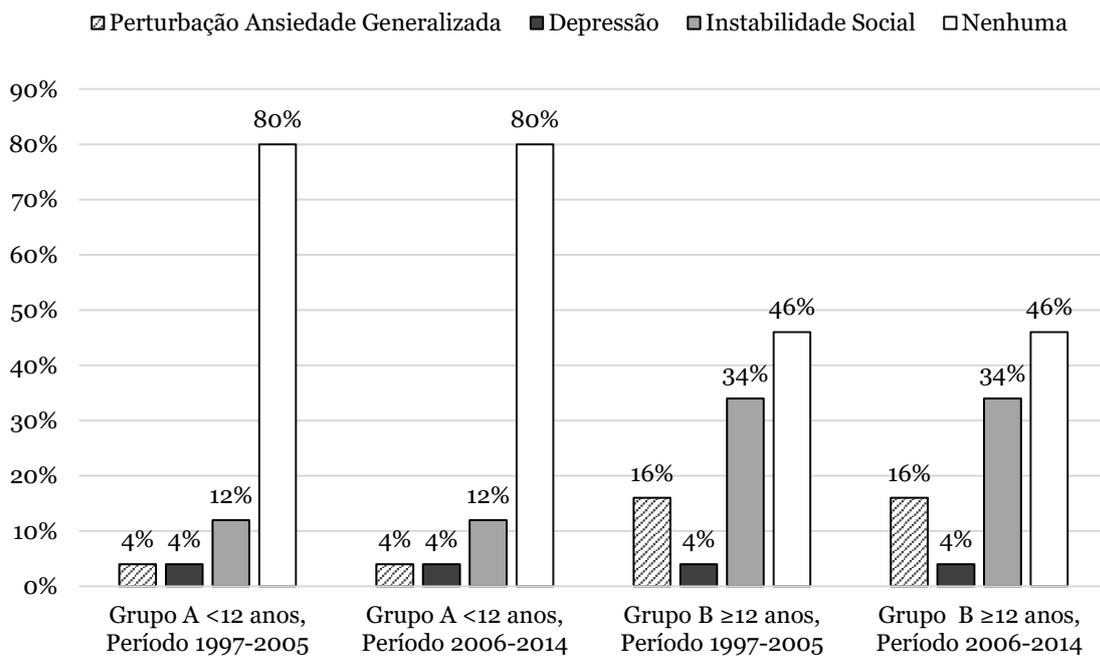


Figura 8- Distribuição das comorbilidades por grupo etário em cada período

4. Discussão

Após análise dos resultados, e relativamente à variável controlo metabólico, verificamos diferenças entre os dois grupos [doentes com <12 anos (grupo A) e doentes com idade ≥12 anos (grupo B)].

No período de 1997 a 2005, período anterior à comparticipação total dos PDH, o controlo metabólico era melhor no grupo A do que no grupo B. Isto foi demonstrado pelas médias da [FEN] mais baixas no grupo A. A diferença na qualidade de controlo dietético entre diferentes grupos etários e uma maior dificuldade em aderir às restrições alimentares impostas pela dieta em adolescentes e jovens adultos já tinha sido referida em estudos anteriores. Os autores relatavam alguns fatores explicativos para a maior dificuldade observada no controlo metabólico à medida que se passa da infância para a adolescência e, posteriormente, para a idade adulta (15,16). Na infância, os cuidadores são os principais responsáveis pela preparação das refeições e pelo cumprimento da dieta dos seus filhos (7). À medida que os doentes vão ficando mais velhos, a influência que os cuidadores têm no controlo da dieta é cada vez menor. O controlo da dieta, exigido no tratamento da PKU, inclui a necessidade do planeamento de refeições com antecedência ou a escolha de alimentos diferentes na altura de fazer as mesmas. Os adolescentes sentem-se, por vezes, afastados dos seus pares, não aceitando convites para convívio, ou tendem a consumir o mesmo tipo de alimentos que eles consomem, tentando negar a diferença, o que pode resultar num mau cumprimento da dieta (1,15). Neste período de desenvolvimento, há também uma despreocupação no que respeita ao cumprimento das regras, dado que os adolescentes não têm a perceção das consequências a longo termo nem sofrem efeitos visíveis para si próprios desse não cumprimento, sendo que o benefício e prazer que alimentos proibidos na sua dieta lhes proporcionam superam qualquer dano que possa vir a ser causado (17).

Não podemos deixar de considerar a hipótese de outros fatores que podem ajudar a compreender a diferença no cumprimento da dieta nestes dois grupos: fatores de natureza biológica (crescimento físico) e social (necessidade de adaptação a contextos mais desafiantes, como a integração em novos ciclos de ensino e no meio laboral). Relativamente aos fatores de natureza biológica, certas doenças crónicas são mais difíceis de controlar durante períodos de maior crescimento e flutuações metabólicas, como a puberdade, apresentando sérios desafios à adesão aos tratamentos. No caso específico da PKU, muita da FEN ingerida ou libertada endogenamente é utilizada na síntese proteica. À medida que a idade avança, o crescimento e a síntese proteica diminuem. A partir daí, uma maior quantidade de FEN necessita de ser metabolizada comparativamente ao que acontece numa

criança. Como consequência, com a mesma quantidade de FEN ingerida, será acumulada mais FEN num adolescente. Estes níveis altos de FEN terão que ser “aceites” pelos profissionais de saúde durante o período de adolescência ou terá que ser reduzida ainda mais a sua, já baixa, ingestão de FEN (18). Assim sendo, a segunda alternativa tornava-se difícil de atingir, sobretudo nos doentes com a forma clássica da doença, antes da comparticipação total dos PDH. Relativamente a fatores de natureza social, a dificuldade de adesão ao tratamento e um pior controlo metabólico podem estar associados à maior dificuldade em conseguir lidar de uma forma confortável e assertiva com a pressão dos pares e às exigências sociais de contextos cada vez mais diversos, observado no seguimento destes doentes (4). O facto dos doentes do grupo A cumprirem mais rigorosamente a dieta no período anterior à comparticipação total dos PDH, comparativamente com o grupo B, não deixa de ser positivo se tivermos em conta que o cumprimento da dieta é a chave para bons controlos metabólicos e um bom prognóstico (3).

Relativamente ao segundo período, de 2006 a 2014, após a comparticipação total dos PDH, verifica-se uma diminuição nas médias de [FEN] em ambos os grupos, sendo essa descida significativa no grupo B. Este resultado pode ser explicado por vários fatores.

No grupo A, predominam doentes com a forma moderada de PKU, com maior tolerância à FEN e consequentemente com maior facilidade em cumprir uma dieta que é menos restritiva nos dois períodos temporais considerados, já que os doentes moderados apresentam normalmente melhores controlos metabólicos (19). Para além disso, como a restrição dietética dos doentes com PKU moderada não é tão severa como nos PKU clássicos, estes podem ingerir uma menor quantidade de PDH, alternando com alguns alimentos permitidos numa dieta normal, razão pela qual o impacto da comparticipação total dos PDH é menor neste grupo comparativamente com o grupo B (20). A comparticipação total dos PDH acrescentou, neste grupo de doentes, sobretudo, a qualidade de vida.

No grupo B, predominam doentes com a forma clássica de PKU, com menos tolerância à FEN e, consequentemente, com maior dificuldade em cumprir uma dieta muito mais restrita. A comparticipação total dos PDH permitiu o acesso destes doentes a uma maior diversidade destes produtos, permitindo também uma dieta mais variada e com melhor palatabilidade, facilitando um melhor cumprimento da dieta e uma consequente diminuição das [FEN].

É também possível que o género tenha reforçado as diferenças entre o controlo metabólico dos dois grupos. Verificamos uma maior proporção de doentes do sexo feminino no grupo B relativamente ao grupo A, não sendo, no entanto, uma diferença significativa.

Apesar do género não ter influência direta nos valores da [FEN], homens e mulheres respondem de forma diferente ao *stress* associado às restrições impostas pela doença, resposta essa relacionada com o facto de as mulheres em idade fértil serem frequentemente pressionadas pelos profissionais de saúde a manter valores adequados da [FEN] para prevenir a síndrome da PKU materna (17). Assim, o facto de o controlo metabólico ter sofrido uma melhoria do primeiro para o segundo período, particularmente no grupo B, poderá estar relacionado com o aumento da idade das mulheres consequentemente, entrada nos anos de planeamento familiar.

Relativamente às variáveis de desenvolvimento cognitivo (QD/QI), podemos dizer que estas sempre foram usadas como uma das medidas chave para avaliar os resultados da PKU tratada. A razão reside não só no facto dos testes de QD/QI serem medidas estandardizadas com alta objetividade e confiança, mas também porque estes testes são indicadores válidos das competências intelectuais, ou seja, o QD/QI são dos melhores preditores individuais do sucesso escolar e profissional (21).

Os estudos de doentes que iniciaram uma dieta no período neonatal mostram que o nível de desenvolvimento intelectual global pode ser preservado se um bom controlo dietético for conseguido durante a infância. Contudo, défices observados em domínios específicos da realização escolar, um perfil específico em testes de QI e a diferença observada entre sujeitos com PKU e os seus pares não afetados ao nível do comportamento socioafetivo e, de forma mais significativa, na adolescência e idade adulta, sugeriram um grau de alteração neuropsicológica que tem sido investigado ao longo dos anos e que se correlaciona de forma significativa com a qualidade do controlo metabólico em períodos críticos de desenvolvimento (8–13,17,22).

Os resultados da nossa investigação vão de encontro aos resultados de estudos anteriores por dois motivos: em primeiro lugar, tendo o grupo A uma média de idades inferior ao grupo B, é compreensível que se verifique uma subida dos valores de QD/QI após a comparticipação total dos PDH neste grupo, dado que estimulou e resultou num melhor controlo metabólico, tendo mais impacto no QD/QI neste grupo de idades mais precoce (idade <12 anos). No grupo B, verificou-se que os valores de QI não sofreram diferenças tão significativas entre os dois períodos de tempo, concordante com o facto de, a partir dos 10 anos, a alteração na qualidade do controlo metabólico não se refletir de forma tão significativa nestes valores (22). Para além disto, os valores de QI observados no grupo B estão também relacionados com um aumento das comorbilidades, como instabilidade social e perturbação da ansiedade generalizada, cuja percentagem se encontrava aumentada neste grupo relativamente ao grupo A, em ambos os períodos (23).

Relativamente às comorbilidades, no grupo B foram registadas em maior percentagem a instabilidade social e a perturbação de ansiedade generalizada, comparativamente ao grupo A. Estes resultados são concordantes com o facto de existir um risco aumentado nos doentes com PKU de desenvolverem alterações neuropsiquiátricas, sendo que estas se começam a diagnosticar em idades mais tardias. Na infância mais precoce estas alterações são de difícil diagnóstico e ainda não se manifestam com tanta sintomatologia (24). Ao analisar cada grupo etário em cada período de tempo, verifica-se que não houve diferenças entre o período de tempo de 1997 a 2005 e de 2006 a 2014. As sequelas neuropsiquiátricas associadas à PKU têm sido atribuídas a mecanismos biológicos: a toxicidade direta da FEN, quando em concentrações elevadas, compromete o transporte de outros aminoácidos neutros através da barreira hematoencefálica, como o triptofano (precursor da serotonina) e a TIR (precursor da dopamina), resultando na depleção de serotonina e dopamina. Adicionalmente aos efeitos tóxicos da FEN, estas concentrações elevadas podem resultar numa diminuição da conectividade funcional das redes neurais (25,26). Apesar de estudos demonstrarem que níveis baixos da [FEN] têm influência positiva sobre o desenvolvimento sociocognitivo, outros fatores poderão determinar o desenvolvimento de comorbilidades nestes doentes, nomeadamente o *stress* que a obrigação de cumprir rigorosamente a dieta impõe e o efeito negativo que isto pode ter na vida destes (4). Assim sendo, é compreensível que as diferenças entre os dois períodos de tempo analisados não tenham sido observadas.

Relativamente ao currículo escolar, o mais prevalente em ambos os grupos etários foi o currículo escolar normal, o que está concordante com estudos que referem que a maioria dos doentes com PKU não têm diferenças significativas na sua carreira escolar, apesar de serem relatadas mais dificuldades em áreas curriculares específicas, relativamente a colegas saudáveis, determinando a necessidade de um maior apoio e compreensão por parte de pais e professores (27–29). Convém ter em consideração que níveis elevados da [FEN] diminuem funções cognitivas de ordem superior (funções executivas), mais sensíveis a flutuações/elevações dos níveis de [FEN], que se vão refletir apenas em áreas curriculares que fazem maior apelo a este tipo de competências (escrita criativa, cálculo mental) (30). Talvez por esta razão, os resultados não apresentaram diferenças no currículo escolar após a comparticipação total dos PDH, mas provavelmente a melhoria do controlo metabólico daí resultante surtiu alguns efeitos sobre estas variáveis específicas que influenciam a prestação de cada doente.

5. Limitações e potencialidades

Algumas limitações estiveram presentes neste trabalho de investigação, podendo influenciar os resultados obtidos e as conclusões elaboradas.

Em primeiro lugar, o tamanho reduzido da população (52 doentes) que se prende pelo facto de se tratar de uma doença rara. Ainda, sendo um estudo observacional retrospectivo, apresenta limitações como apenas serem recolhidos dados de um hospital e num período de tempo limitado (1997 a 2014).

A permissão da introdução de Kuvan® em Portugal em 2014 e o início dos testes de resposta ao medicamento em 2015, com o conseqüente aumento da ingestão de FEN na dieta dos doentes e alteração do seu controlo metabólico, limitou o estudo até 2014, não permitindo fazer um investigação mais alargada no tempo (2). A introdução posterior deste medicamento nos doentes PKU respondedores causou uma melhoria da tolerância à FEN proveniente da dieta e do seu controlo metabólico.

Outra limitação prende-se com o facto da data de corte para a divisão dos dois períodos não ser precisa, dado que os PDH foram totalmente comparticipados em junho de 2005 (14) mas só após alguns meses todos os pais e doentes tiveram acesso a uma maior variedade de PDH, tendo neste estudo sido definida a data de corte em 01/01/2006.

O facto de não terem sido recolhidos dados da quantidade e anos de ingestão de PDH também limitou este estudo.

Adicionalmente, as [FEN] variam de dia para dia e mesmo ao longo do dia, sendo que este fator, mudanças na ingestão de FEN prévias à colheita ou mesmo infeções, podem alterar os resultados das [FEN] e necessitam de interpretação adequada (31).

Relativamente ao QI e por limitação de tempo na realização deste estudo, apenas foi possível recolher dados do QI global dos doentes e não foi possível analisar o perfil psicométrico dos testes de avaliação efetuados, sendo esta a única forma de avaliar défices em funções cognitivas específicas que eventualmente poderiam ter sido afetadas nos dois períodos de tempo considerados.

Alguns dados relativamente ao currículo escolar de doentes com <3 anos do grupo A também não se encontravam disponíveis no período 1997 a 2005, dado que ainda não se encontravam inscritos na pré-escola, não sendo possível classificá-los.

Este tipo de estudo depende da consulta de registos clínicos e, apesar da vantagem de a recolha dos dados clínicos ter sido efetuada pelos mesmos profissionais de saúde (nutricionistas e psicóloga) em todas as consultas, poderá ter havido perdas de informação e/ou limitações na informação disponível por registos incompletos.

Tendo em conta o facto de se tratar de uma população com uma doença rara, futuramente seria interessante realizar um estudo do mesmo tipo, com a colaboração de mais hospitais, para incluir um maior número de doentes e ser mais representativo da realidade portuguesa.

Estudos semelhantes a este revelam-se de extrema importância para compreendermos melhor a relação que outras variáveis poderão ter no cumprimento da dieta e no controlo metabólico, já que estes fatores são as medidas adequadas de tratamento e vigilância desta doença crónica que, apesar de rara, tem uma expressão significativa na população portuguesa.

6. Conclusão

A PKU é uma doença crónica, caracterizada pelo aumento da [FEN]. O tratamento baseia-se numa dieta restrita em FEN, controlando o aporte de proteína natural para evitar o excesso de FEN a nível sanguíneo e cerebral. A alimentação suplementada com substitutos proteicos e PDH previne deficiências nutricionais, melhorando o controlo metabólico dos doentes. O controlo da ingestão de FEN deve ser feito de forma rigorosa, dado que concentrações elevadas têm um efeito neurotóxico que resulta em lesões da substância branca, na diminuição das sinapses e da disponibilidade dos aminoácidos TIR e triptofano para a síntese proteica (1). O efeito neurotóxico de valores elevados de FEN tem impacto nos *outcomes* neurocognitivos e socioafetivos destes doentes, uma vez que a dopamina e a serotonina estão envolvidas na regulação da cognição, humor e emoção (4).

Assim, torna-se essencial cumprir uma dieta suplementada com a ingestão dos PDH indicados pelos profissionais de saúde que seguem cada doente, individualizando a dieta.

A comparticipação total dos PDH resultou em benefícios para os doentes, uma vez que tornou possível melhorar o cumprimento dietético, evidenciados pela melhoria dos parâmetros do controlo metabólico em ambos os grupos etários. Este efeito foi significativo e maioritariamente observado no grupo B (adolescentes e jovens adultos), que tinham um pior controlo metabólico prévio à comparticipação. No grupo A (<12 anos) observou-se uma melhoria do cumprimento dietético e do controlo metabólico com efeitos positivos no QD/QI destes doentes.

Relativamente ao currículo escolar e às comorbilidades, concluímos que a comparticipação não surtiu um efeito visível em nenhum destes parâmetros, sendo que estes se mantiveram semelhantes.

O cumprimento dietético é um processo dinâmico, no qual os doentes podem modificar o comportamento ao longo do tempo e em diferentes circunstâncias. A motivação de doentes e pais, baseada na partilha de informação de forma clara com os diferentes profissionais de saúde das equipas multidisciplinares poderão ajudar a atenuar as barreiras da complexidade inerentes ao seu tratamento.

Assim, apesar da comparticipação total dos PDH ter tido um papel bastante importante no cumprimento da dieta e na melhoria do controlo metabólico dos doentes, mais estudos devem ser realizados, em que se incluam mais variáveis que possam ter influência no cumprimento da dieta e no controlo metabólico, para que se possam reforçar os resultados encontrados.

Controlo metabólico e fatores psicossociais em doentes Fenilcetonúricos, em seguimento no Centro Hospitalar Universitário do Porto, antes e após a comparticipação total dos produtos dietéticos utilizados no seu tratamento nutricional

Referências Bibliográficas

1. Blau N, Van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010;376(9750):1417–27.
2. Rocha JC, MacDonald A. Dietary intervention in the management of phenylketonuria: current perspectives. *Pediatr Heal Med Ther*. 2016;Volume 7:155–63.
3. 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.
4. Jahja R, van Spronsen FJ, de Sonnevile LMJ, van der Meere JJ, Bosch AM, Hollak CEM, et al. Social-cognitive functioning and social skills in patients with early treated phenylketonuria: a PKU-COBESO study. *J Inherit Metab Dis*. 2016;39(3):355–62.
5. Vilarinho L, Garcia P, Pinho P, Jorge DR. Programa Nacional de _ Diagnóstico Precoce. 2018.
6. Rocha JC, Vilarinho L, Cabral A, Osório RV, Almeida MF De. Consenso para o tratamento nutricional de fenilcetonúria. *Acta Pediátrica Port*. 2007;38(1):44–54.
7. 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):1–56.
8. Albrecht J, Garbade SF, Burgard P. Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33(3):414–21.
9. Cheour M, Kushnerenko E, Ceponiene R. Developmental Neuropsychology Electric Brain Responses Obtained From Newborn Infants to Changes in Duration in Complex Harmonic Tones. 2010;(February 2014):37–41.
10. Jahja R, Huijbregts SCJ, De Sonnevile LMJ, Van Der Meere JJ, Van Spronsen FJ. Neurocognitive evidence for revision of treatment targets and guidelines for phenylketonuria. *J Pediatr*. 2014;164(4):895-899.e2.
11. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev*. 2007;17(2):91–101.
12. Smith I, Knowles J. Behaviour in early treated phenylketonuria: A systematic review. *Eur J Pediatr Suppl*. 2000;159(2):89–93.
13. Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: A systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab*. 2007;92(1–2):63–70.
14. Serpa D. Ministérios do trabalho e da solidariedade social e da educação. 2010;2005:552–9.
15. Mundy H, Lilburn M, Cousins A, Lee P. Dietary control of phenylketonuria. *Lancet*. 2002;360(9350):2076.
16. Sousa Barbosa C, Almeida MF, Sousa C, Rocha S, Guimas A, Ribeiro R, et al. Metabolic Control in Patients With Phenylketonuria Pre- and Post-Sapropterin Loading Test. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2018;6:232640981878889.

17. Demirkol M, Gizewska M, Giovannini M, Walter J. Follow up of phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab.* 2011;104(SUPPL.):31–9.
18. MacLeod EL, Ney DM. Nutritional management of phenylketonuria. *Ann Nestle.* 2010;68(2):58–69.
19. Costello PM, Beasley MG, Tillotson SL, Smith I. Intelligence in mild atypical phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 1994;153(4):260–3.
20. Anastasoae V, Kurzius L, Forbes P, Waisbren S. Stability of blood phenylalanine levels and IQ in children with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2008;95(1–2):17–20.
21. Burgard P. Development of intelligence in early treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr Suppl.* 2000;159(2):74–9.
22. Burlina AP, Lachmann RH, Manara R, Cazzorla C, Celato A, van Spronsen FJ, et al. The neurological and psychological phenotype of adult patients with early-treated phenylketonuria: A systematic review. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(2):209–19.
23. Jusienė R, Kučinskis V. Familial variables as predictors of psychological maladjustment in Lithuanian children with phenylketonuria. 2004;10(3):102–7.
24. Ashe K, Kelso W, Farrand S, Panetta J, Fazio T, De Jong G, et al. Psychiatric and Cognitive Aspects of Phenylketonuria: The Limitations of Diet and Promise of New Treatments. *Front Psychiatry.* 2019;10(September):1–20.
25. Bilder DA, Kobori JA, Cohen-Pfeffer JL, Johnson EM, Jurecki ER, Grant ML. Neuropsychiatric comorbidities in adults with phenylketonuria: A retrospective cohort study. *Mol Genet Metab.* 2017;121(1):1–8.
26. Didycz B, Bik-Multanowski M. Blood phenylalanine instability strongly correlates with anxiety in phenylketonuria. *Mol Genet Metab Reports.* 2018;14(December 2017):80–2.
27. Weglage J, Fünders B, Wilken B, Schubert D, Ullrich K. School performance and intellectual outcome in adolescents with phenylketonuria. *Acta Pædiatrica.* 1993;82(6–7):582–6.
28. Gassió R, Fusté E, López-Sala A, Artuch R, Vilaseca MA, Campistol J. School performance in early and continuously treated phenylketonuria. *Pediatr Neurol.* 2005;33(4):267–71.
29. Stemerink BA, Kalverboer AF, Van Der Meere JJ, Van Der Molen MW, Huisman J, De Jong LWA, et al. Behaviour and school achievement in patients with early and continuously treated phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2000;23(6):548–62.
30. Romani C, Palermo L, Macdonald A, Limback E, Hall SK. The Impact of Phenylalanine Levels on Cognitive Outcomes in Adults With Phenylketonuria: Effects Across Tasks and Developmental Stages. 2017;31(3):242–54.
31. MacDonald A, Van Rijn M, Gokmen-Ozel H, Burgard P. The reality of dietary compliance in the management of phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(6):665–70.

APRECIÇÃO E PARECER PARA A REALIZAÇÃO DE TRABALHO ACADÉMICO - MIM

<p>Título: "Controlo metabólico e fatores psicossociais em doentes Fenilcetonúricos, em seguimento no Centro Hospitalar Universitário do Porto, antes e após a comparticipação total dos produtos dietéticos utilizados no seu tratamento nutricional"</p>	<p>Ref.º: 2019.250(203-DEFI/213-CE)</p>
	<p>Investigador: Francisca de Morais Estudante da Universidade da Beira Interior</p>

<p>DIREÇÃO DE ENFERMAGEM:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> NÃO SE APLICA</p> <p><input type="checkbox"/> PARECER FAVORÁVEL</p> <p><input type="checkbox"/> PARECER NÃO FAVORÁVEL</p> <p>Data: _____</p>	<p>PRESIDENTE DO CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> PARECER FAVORÁVEL</p> <p><input type="checkbox"/> PARECER NÃO FAVORÁVEL</p> <p>Data: 14 JAN. 2020</p> <p>Dr. PAULO BARBOSA Presidente do Conselho de Administração do CHUP</p>
---	---

Em conformidade. Pode ser autorizado


Prof.ª Doutora Luísa Lebató
Membro do DEFI
Luísa Lebató
Diretora do DEFI 08/01/2020

HR



COMISSÃO DE ÉTICA CHUP / ICBAS

APRECIÇÃO E VOTAÇÃO DO PARECER

Deliberação	Data: 28.12.2019	Órgão: Reunião Plenária
-------------	------------------	-------------------------

Título: "Controlo metabólico e fatores psicossociais em doentes Fenilcetonúricos, em seguimento no Centro Hospitalar Universitário do Porto, antes e após a comparticipação total dos produtos dietéticos utilizados no seu tratamento nutricional"		Ref.º 2019.250/203-DEF/213-CE)
Protocolo/Versão: MIM	Promotor: o(a) próprio(a)	Investigador / Local: Francisca de Morais Serviço de CGM - CHUP

A Comissão de Ética CHUP / ICBAS, ao abrigo do disposto no Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de Outubro, em reunião realizada nesta data, apreciou a fundamentação do relator sobre o pedido de parecer para a realização do **MIM** acima referenciado;

Ouvindo o Relator, o processo foi votado pelos Membros da Comissão de Ética CHUP / ICBAS presentes:

Presidente: Dr.ª Luiza Bernardo
Vice-Presidente: Dr.ª Paulina Aguiar

Prof.ª Doutora Carla Teixeira, Dr.ª Carmen de Carvalho, Dr.ª Fernanda Manuela Costa, Dr. Gonçalo Senra, Prof. Doutor José António Pinho, Dr.ª Helena Ramos, Prof.ª Doutora Maria Manuel Jorge, Prof.ª Doutora Maria Strecht, Prof. Doutor Paulo Costa.

Resultado da votação:

PARECER FAVORÁVEL

A deliberação foi aprovada por unanimidade.

Pelo que se submete à consideração superior,

PARECER FAVORÁVEL
[Signature]
4 JAN 2020
Dr. SEVERO TORRES
Assessor do Presidente do Conselho de Administração

Data 28.12.2019

A Presidente da Comissão de Ética CHUP / ICBAS

[Signature]
Dr.ª Luiza Bernardo

Imp, 10/2019

Controlo metabólico e fatores psicossociais em doentes Fenilcetonúricos, em seguimento no Centro Hospitalar Universitário do Porto, antes e após a comparticipação total dos produtos dietéticos utilizados no seu tratamento nutricional