

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular

**Avaliação de ferramentas que apoiam o nutricionista na tomada de decisão frente à terapia de doenças genéticas raras: a fenilcetonúria e as glicogenoses hepáticas como modelo.**

**Bruna Bento dos Santos**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da UFRGS como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Genética e Biologia Molecular.

Orientadora: Profa. Dra. Ida Vanessa Doederlein Schwartz.

Porto Alegre  
Junho de 2022

## CIP - Catalogação na Publicação

dos Santos, Bruna Bento

Avaliação de ferramentas que apoiam o nutricionista na tomada de decisão frente à terapia de doenças genéticas raras: a fenilcetonúria e as glicogenoses hepáticas como modelo / Bruna Bento dos Santos. -- 2022.

125 f.

Orientadora: Ida Vanessa Doederlein Schwartz.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Biociências, Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Genética. 2. Nutrição. 3. Erros Inatos do Metabolismo. 4. Fenilcetonúria. 5. Glicogenoses Hepáticas. I. Schwartz, Ida Vanessa Doederlein, orient. II. Título.

**Bruna Bento dos Santos**

**Avaliação de ferramentas que apoiam o nutricionista na tomada de decisão frente à terapia de doenças genéticas raras: a fenilcetonúria e as glicogenoses hepáticas como modelo.**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da UFRGS como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Genética e Biologia Molecular.

Aprovada em: 30 de julho de 2022.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Ida Vanessa Doederlein Schwartz – UFRGS (Orientadora)

---

Dr. Fabiano de Oliveira Poswar – UFRGS (Relator)

---

Dra. Maria Efigênia de Queiroz Leite – UFBA

---

Prof. Dr. Natan Monsores de Sá – UnB

---

Profa. Dra. Lavínia Schuler Faccini – UFRGS

## INSTITUIÇÕES E FONTES FINANCIADORAS

Os estudos que compõe a presente tese foram desenvolvidos no Centro de Pesquisa Clínica, Laboratório Basic Research and Advanced Investigations in Neuroscience (BRAIN) e Ambulatório de Tratamento de Erros Inatos do Metabolismo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

O trabalho teve apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) e Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE – HCPA).

## AGRADECIMENTOS

O doutorado foi um dos processos mais desafiadores e engrandecedores que eu já enfrentei nesta minha curta trajetória. Reconheço minha dedicação à vida acadêmica e, sem dúvida, tenho meu mérito por ter chegado até aqui. Mas não posso deixar de reconhecer meus privilégios:

O privilégio de ter uma família que me apoiou e não questionou minhas escolhas, mesmo sabendo das dificuldades que eu enfrentaria e que enfrentei. Amo vocês mais que tudo nesta vida!

O privilégio de ter professores que acreditaram em mim desde o início da graduação. Ingrid Schweigert Perry, Ângela Martinha Bongioiolo e Marco Antônio da Silva, serei eternamente grata.

O privilégio de estar vinculada a um dos melhores centros de genética médica do Brasil, com profissionais que admiro imensamente – destaco aqui: Soraia Poloni, Carolina Fischinger Moura de Souza e Lilia Farret Refosco. É um prazer aprender com vocês, muito obrigada.

O privilégio de ter encontrado amigos que são alegria no dia a dia agitado da pesquisa e alento nos momentos difíceis. Alicia Dorneles, Bibiana de Oliveira, Fernanda Bitencourt, Karina Colonetti, Tassia Tonon e Vaneisse Monteiro, quero vocês sempre por perto!

O privilégio de poder contar com parceiros que contribuíram tanto para o sucesso dessa tese. Um agradecimento especial à Dra. Poli Mara Spritzer e à Simone Arede, da Associação Mães Metabólicas.

Por fim, o privilégio de ter como orientadora a Profa. Ida Schwartz. Obrigada, Ida, por acreditar em mim e por me proporcionar tanto aprendizado. Espero que essa seja apenas mais uma etapa de uma longa parceria.

## SUMÁRIO

RESUMO .....	5
ABSTRACT .....	6
APRESENTAÇÃO E ESTRUTURAÇÃO DA TESE.....	12
CAPÍTULO 1 .....	15
1. INTRODUÇÃO.....	15
1.1 Erros inatos do metabolismo responsivos à terapia dietética .....	15
1.2 Fenilcetonúria (PKU) .....	18
1.2.1 Classificação.....	19
1.2.2 Diagnóstico.....	20
1.2.3 Tratamento dietético.....	22
1.2.4 Tabela de Conteúdo de Fenilalanina em Alimentos.....	28
1.2.5 Outros tratamentos.....	29
1.2 Glicogenoses (GSDs) hepáticas.....	30
1.3.1 Diagnóstico.....	32
1.3.2 Glicogenoses tipo I.....	33
1.3.3 Glicogenoses tipo III .....	34
1.3.4 Glicogenoses tipo IX .....	35
1.3.5 Tratamento.....	36
1.3.6 Composição corporal nas glicogenoses hepáticas .....	39
1.3.7 Avaliação da composição corporal.....	39
2. OBJETIVOS .....	44
2.1 Objetivo geral .....	44
2.2 Objetivos específicos.....	44
3. HIPÓTESES .....	44
CAPÍTULO 2 .....	45
ARTIGO 1 - Brazilian food reference guide for phenylalanine content: a study based on the perception of PKU patients and health providers .....	45
CAPÍTULO 3 .....	46
ARTIGO 2 - Body composition in patients with hepatic glycogen storage diseases.....	46
CAPÍTULO 4 .....	47
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	47
CONCLUSÃO.....	49
OUTROS ESTUDOS E PERSPECTIVAS FUTURAS .....	51
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	52
ANEXOS.....	59

## RESUMO

**Introdução:** os erros inatos do metabolismo (EIMs) são um grupo de doenças hereditárias raras causadas pela atividade deficiente de uma determinada enzima, cofator ou transportador, que levam a um bloqueio total ou parcial de uma rota metabólica. Uma grande parcela dos EIMs envolve tratamento essencialmente dietético, como é o caso da Fenilcetonúria (PKU) e das Glicogenoses (GSDs) Hepáticas.

**Objetivo:** Avaliar ferramentas que apoiam o nutricionista na tomada de decisão frente ao tratamento dos EIMs, usando a PKU e as GSDs hepáticas como modelo. Em relação à PKU (etapa/artigo 1), o estudo avaliou a percepção e a compreensão de profissionais de saúde e pacientes/familiares/cuidadores PKU (grupo leigo) sobre as ferramentas para consulta da quantidade de Phe em alimentos da Anvisa. Na etapa/artigo 2, foi avaliada a composição corporal de pacientes com GSDs hepáticas por meio da absorciometria de raios X de dupla energia (DXA).

**Metodologia:** não disponível (artigos aceitos para publicação).

**Resultados:** não disponível (artigos aceitos para publicação).

**Considerações finais:** os resultados desta tese evidenciam que enquanto a DXA é uma ferramenta útil para assistência nutricional ao paciente GSD, as ferramentas da Anvisa para consulta da quantidade de Phe em alimentos apresentam limitações importantes que ainda prejudicam a sua usabilidade. Com o suporte destes resultados e de outros estudos em desenvolvimento/andamento espera-se direcionar os nutricionistas metabólicos para uma conduta mais assertiva, melhorando os resultados de saúde dos pacientes EIM, mesmo em um contexto de recursos financeiros limitados, como o sistema único de saúde.

## ABSTRACT

**Introduction:** Inborn errors of metabolism (IEMs) are a group of rare hereditary diseases caused by the deficient activity of a certain enzyme, cofactor or transporter, which lead to a total or partial blockage of a metabolic pathway. A large portion of IEMs involves essentially dietary treatment, such as Phenylketonuria (PKU) and hepatic Glycogen Storage diseases (GSDs).

**Aims:** To evaluate tools that support the dietitian in decision making regarding the treatment of IEMs, using PKU and hepatic GSDs as a model. In relation to PKU (step/article 1), the study evaluated the perception and understanding of health care providers and PKU patients/family members /caregivers (lay users) about Brazilian Health Regulatory Agency's (Anvisa) tools for checking the Phe content of foods, as well as to identify the factors that interfere with the usability of these resources. In the step/article 2, it was evaluated the body composition of patients with hepatic GSDs by means of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA).

**Methods:** unavailable (articles accepted for publication).

**Results:** unavailable (articles accepted for publication).

**Final considerations:** the results of this thesis show that while DXA is a useful tool for nutritional assistance to the GSD patient, Anvisa's tools for consultation of Phe in food present considerable limitations that still impair their usability. With the support of these results and other studies in development/ongoing it is expected to direct metabolic dietitians towards a more assertive conduct, improving the health outcomes of EIM patients, even in a context of limited financial resources, such as the Brazilian Public Health System.



## LISTA DE ABREVIATURAS

AAV: Vetores Virais Adeno-associados  
ALM: Appendicular Lean Mass  
ALT: Alanina Aminotransferase  
AMC: Arm Muscle Circumference  
Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Brazilian Health Regulatory Agency  
AST: Aspartato Aminotransferase  
ATS Genética: Avaliação de Tecnologias em Saúde para Genética Clínica  
BH4: Tetrahidrobiopterina  
BIA: Análise de Bioimpedância Elétrica/Bioimpedance Analysis  
BMI: Body Mass Index  
BRAIN: Laboratório Basic Research and Advanced Investigations in Neuroscience  
CEP: Comitê de Ética em Pesquisa  
CGMP: Glicomacropéptido de Caseína  
CHO: Carboidrato  
CNPq: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico  
DMO: Densidade Mineral Óssea  
DXA: Absorciometria de Raios X de Dupla Energia/Dual energy X-ray absorptiometry  
EIM: Erro Inato do Metabolismo  
FAO: Food and Agriculture Organization  
FAPERGS: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul  
FIPE – HCPA: Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
FM: Fat Mass  
FMI: Índice de Massa Gorda/Fat Mass Index  
G6Pase: Glicose-6-fosfatase  
G6PT: Transportador de Glicose-6-fosfato  
G-CSF: Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos  
GDE: Enzima Desramificadora de Dlicogênio  
GSD: Glicogenose/Glycogen Storage Disease  
HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

IC: Intervalo de Confiança  
IMC: Índice de Massa corporal  
IQR: Interquartile Range  
IRB: Institutional Review Board  
JIEMS: Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening  
LIP: Lipídio  
LM: Lean Mass  
LMI: Índice de Massa Magra/Lean mass index  
LNAA: Aminoácidos Neutros Grandes  
NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey  
OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man  
OMS: Organização Mundial da Saúde  
PAH: Fenilalanina Hidroxilase  
PCCFA-Anvisa: Painel para Consulta de Fenilalanina em Alimentos/Phenylalanine Content of Foods Dashboard  
PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas  
Phe: Fenilalanina/Phenylalanine  
PKU: Fenilcetonúria/Phenylketonuria  
PTN: Proteína  
RDA: Recommended Dietary Allowance  
RSMI: Índice de Músculo Esquelético Relativo/Relative Skeletal Muscle Index  
SRDR: Serviços de Referência em Doenças Raras  
TCFA-Anvisa: Tabela de Conteúdo de Fenilalanina em Alimentos Anvisa/Table of Phenylalanine Content of Foods  
TCM: Triglicerídeos de Cadeia Média  
Tyr: Tirosina/Tyrosine  
UCCS: Amido de Milho Cru/Uncooked Cornstarch  
UMAc: Bone-free muscle area  
UNU: United Nations University  
WHO: World Health Organization

## LISTA DE FIGURAS

### CAPÍTULO 1

Figura 1 - Classificação de Erros inatos do metabolismo .....	15
Figura 2 - Metabolismo da Fenilalanina na Fenilcetonúria .....	18

## LISTA DE QUADROS

### CAPÍTULO 1

Quadro 1 - Terapias para erros inatos do metabolismo .....	16
Quadro 2 - Recomendações dietéticas para o gerenciamento da Fenilcetonúria .....	24
Quadro 3 - Guia dietético para Fenilcetonúria: abordagem simplificada.....	27
Quadro 4 - Características genéticas, enzimáticas e clínicas das glicogenoses hepáticas...	30
Quadro 5 - Vantagens e desvantagens dos principais métodos de avaliação da composição corporal.....	41

## LISTA DE TABELAS

### CAPÍTULO 1

Tabela 1 - Níveis alvo de Phe sérica em tratamento.....	23
Tabela 2 - Diagnóstico das glicogenoses tipo I, III e IX .....	33
Tabela 3 - Recomendações nutricionais para as glicogenoses I, III e IX .....	38
Tabela 4 - Tipos de modelos de avaliação da composição corporal .....	40
Tabela 5 - Uso de absorciometria de raios-x de dupla energia (DXA) em populações específicas.....	43

## APRESENTAÇÃO E ESTRUTURAÇÃO DA TESE

Erros inatos do metabolismo (EIMs) são doenças genéticas raras frequentemente causadas pela atividade deficiente de uma determinada enzima, cofator ou transportador, os quais levam a um bloqueio total ou parcial de uma rota metabólica, tendo como consequência o acúmulo do substrato e a falta do produto (Ezgu 2016). São, na sua grande maioria, doenças graves e uma causa significativa de morbidade e mortalidade, principalmente na infância (Pampols 2010).

Dentro deste conjunto de doenças hereditárias, uma grande parcela envolve tratamento essencialmente dietético, como é o caso da Fenilcetonúria (PKU) e das Glicogenoses (GSDs) Hepáticas – doenças escolhidas como temas centrais deste trabalho, por serem as mais frequentes no ambulatório de tratamento de erros inatos do metabolismo do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

A PKU é caracterizada pela atividade deficiente da fenilalanina hidroxilase (PAH), enzima responsável pela conversão de fenilalanina (Phe) em tirosina (Tyr). Em consequência deste defeito metabólico, ocorre o aumento dos níveis plasmáticos de Phe, sendo necessária sua restrição dietética (Blau 2016). Ainda que seja um dos EIMs mais estudados, a PKU também apresenta importantes questões em aberto, que podem gerar incertezas na tomada de decisão para a prescrição dietética.

Um dos grandes desafios do tratamento nutricional da PKU ainda é a estimativa da ingestão de nutrientes. Na tentativa de fornecer dados fiéis sobre o consumo alimentar desta população, diversas ferramentas para consulta da quantidade de Phe em alimentos foram desenvolvidas. Contudo, existem muitos fatores que interferem na aplicabilidade destes recursos, como dados incompletos, desatualizados e/ou não confiáveis (Eldridge et al. 2018; Delgado et al. 2021). De acordo com Elmadfa e Meyer (2010), as diferenças regionais e sazonais na qualidade do solo e aspectos meteorológicos modificam a composição nutricional dos alimentos e também limitam o uso de tais ferramentas, principalmente entre regiões e países diferentes. Além disso, os alimentos estão intimamente ligados a identidade cultural e as economias locais (Delgado et al. 2021). A ausência de alimentos típicos de uma região, além de dificultar a estimativa do consumo de nutrientes, pode reduzir a prescrição dessas opções, interferindo diretamente nas tradições alimentares daquele local.

As GSDs hepáticas, por sua vez, são um conjunto de EIMs associado à hipoglicemia relacionada ao jejum, cujo tratamento é fundamentalmente dietético e tem como principal objetivo manter a normoglicemia. Uma das principais estratégias terapêuticas é oferecer alimentação adequada às necessidades do paciente somada à administração frequente e regular de amido de milho cru (UCCS; Burda e Hochuli 2015).

Um dos grandes desafios frente às GSDs hepáticas é o manejo clínico do excesso de peso, comum entre os pacientes (Chen et al. 1993; Santos et al. 2014; dos Santos et al. 2017; Jorge et al. 2021). Apesar da falta de evidências, alguns autores sugerem que a alta frequência de sobrepeso e obesidade nas GSDs hepáticas possa estar associada à estratégia dietética utilizada (Chen et al. 1993; Kishnani et al. 2014). Outra lacuna no conhecimento sobre a composição corporal destes pacientes se refere ao impacto da doença sobre o conteúdo muscular esquelético.

A busca de respostas para essas e outras questões relacionadas à terapia nutricional nos EIMs é um compromisso do grupo de pesquisa de Avaliação de Tecnologias em Saúde para Genética Clínica (ATS Genética), coordenado pela Profa. Ida Vanessa Doederlein Schwartz, e do qual a autora da tese faz parte. Desde a sua criação, em 2008, o grupo possibilitou que mais de 20 estudantes de nutrição e nutricionistas tivessem a oportunidade de desenvolver atividades de pesquisa nos níveis de iniciação científica, mestrado, doutorado e pós-doutorado. Em sua trajetória pioneira, além de uma produção científica expressiva, o ATS Genética possibilita que os resultados dos seus estudos apoiem a tomada de decisões clínicas no ambulatório de tratamento de erros inatos do metabolismo do HCPA.

Diante das questões expostas, a presente tese de doutorado organiza-se em **4 capítulos**, que visam avaliar ferramentas que apoiam o nutricionista na tomada de decisão frente ao tratamento dos EIMs.

O **Capítulo 1** traz a introdução geral e os objetivos da tese. O **Capítulo 2** corresponde ao artigo “*Brazilian food reference guide for phenylalanine content: a study based on the perception of PKU patients and health providers*”, submetido em março de 2022 ao periódico *Journal of inborn errors of metabolism and screening* (JIEMS). Este estudo, contemplado com apoio financeiro na Chamada CNPq/Anvisa 17/2017, visou avaliar a percepção e a compreensão das ferramentas para consulta de Phe em alimentos desenvolvidas pela Anvisa, bem como identificar os fatores que interferem na usabilidade destes recursos.

O **Capítulo 3** é referente ao artigo “*Body composition in patients with hepatic glycogen storage diseases*”, aceito para publicação na revista *Nutrition* (Elsevier), em junho de 2021. Nele buscou-se descrever e avaliar a composição corporal de pacientes com GSDs hepáticas através de Absorciometria por Raios-X de Dupla Energia (DXA), além de esclarecer a relação entre a doença, seus aspectos clínicos e de tratamento com a composição corporal dos pacientes – incluindo a avaliação dos conteúdos de massa gorda e massa magra.

O **Capítulo 4** traz as considerações finais e conclusão, relacionando os resultados encontrados aos objetivos gerais e específicos da tese. Nele, discute-se também os estudos em desenvolvimento dos quais a autora faz parte e que corroboram com este trabalho, além de perspectivas futuras.

Por fim, na seção de anexos, estão disponíveis todos os materiais referentes à aprovação ética e submissão/aceite dos artigos que compõem a tese. Estão disponíveis, também, os demais artigos científicos publicados pela autora da tese no período do doutorado e outras produções relevantes.



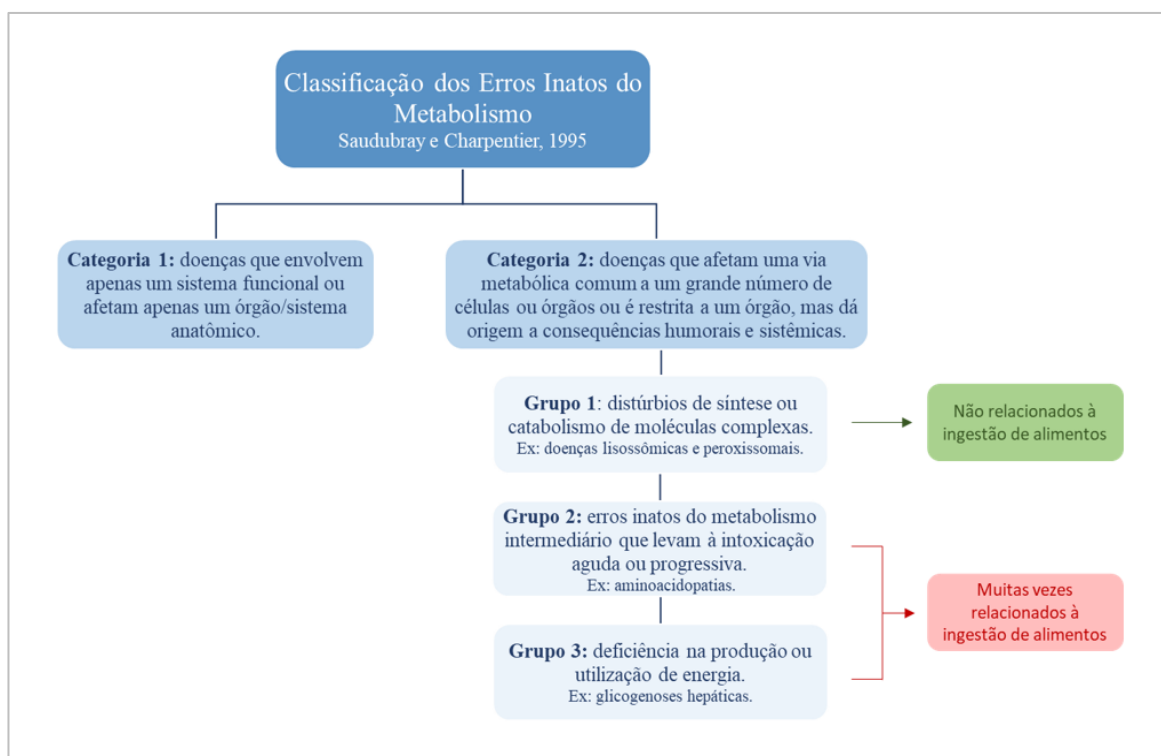
# CAPÍTULO 1

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Erros inatos do metabolismo responsivos à terapia dietética

Erros inatos do metabolismo (EIMs) são um grupo de doenças hereditárias causadas pela interrupção de vias metabólicas, que ocorrem devido a defeitos em enzimas, cofatores ou transportadores. O defeito leva ao acúmulo de substrato em níveis tóxicos e deficiência do produto (Gambello e Li 2018).

Com o objetivo de facilitar a compreensão, diagnóstico e tratamento, diversas classificações para os EIMs foram propostas ao longo dos anos. Para o presente trabalho, julgou-se adequada a classificação com base na clínica e na fisiopatologia, sugerida por Saudubray e Charpentier (1995), que divide os EIMs em 2 categorias e 3 subgrupos (Figura 1).



**Figura 1 - Classificação de Erros inatos do metabolismo**

Adaptado de Saudubray e Charpentier, (1995).

O tratamento dos EIMs visa restaurar o equilíbrio entre substrato e produto, sempre que possível. As abordagens terapêuticas com esta finalidade envolvem restrição de substrato, substituição de produtos deficientes, remoção de metabólitos tóxicos e estimulação de enzimas residuais. Entre as alternativas mais recentes estão reposição enzimática e terapia genética (Wilcken 2003). Vantagens e desvantagens das terapias para EIMs estão apresentadas no Quadro 1.

**Quadro 1 - Terapias para erros inatos do metabolismo**

<b>Estratégia de Tratamento</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
Terapia dietética	Restringe diretamente o substrato; Geralmente muito eficaz; Há alimentos médicos* disponíveis para algumas doenças.	Cumprimento da dieta; Alimentos com baixa palatabilidade; Indisponibilidade de alimentos médicos*; Exige monitoramento rigoroso de deficiências nutricionais.
Remoção de toxinas	Eficaz em situações agudas e crônicas.	Infusão intravenosa necessária na intoxicação aguda; Alto custo.
Terapia de redução de síntese de substrato	Administração oral; Não imunogênico; Normalmente cruza a barreira hematoencefálica.	As consequências de longo prazo são desconhecidas; Aplicável apenas a algumas doenças.
Terapia enzimática	Terapia de reposição enzimática - entrega direta de enzima deficiente; Terapia de substituição enzimática – Introdução de uma nova enzima para contornar o defeito fisiológico.	Infusão intravenosa semanal/quinzenal; Alto investimento de tempo; Alto custo; Normalmente não cruza a barreira hematoencefálica; Potencial imunogenicidade.
Transplante de células/órgãos	Fornecimento permanente de enzima deficiente, cura ocasional;	Não pode restaurar alguns danos instaurados; Pode não tratar totalmente a doença do sistema nervoso central; Complicações cirúrgicas; Doença do enxerto contra hospedeiro; Supressão imunológica.
Terapia com chaperonas	Administração oral; Biodisponibilidade ampla; Cruza a barreira hematoencefálica; Não imunogênica; Aumento da atividade	Nem todos os pacientes são elegíveis; A resposta depende da mutação.

	enzimática endógena; Perfis de segurança aceitáveis.	
Substituição de cofator	Aumento da atividade enzimática endógena; Administração oral, na maior parte dos casos.	Alguns requerem injeção intramuscular.
Suplementação de produto	Suplemento dietético	Adesão ao tratamento.
Terapia gênica	Cura definitiva.	A barreira hematoencefálica representa um obstáculo; Resposta imune; Toxicidade celular; Potencial oncogênese; Limitações tecnológicas; Problemas éticos.

\*Alimentos médicos: são alimentos para dietas especiais, cuja composição, sabor, palatabilidade e aparência foram cuidadosamente pensados para maximizar o estado nutricional e a adesão do paciente à dieta. Adaptado de Gambello e Li (2018).

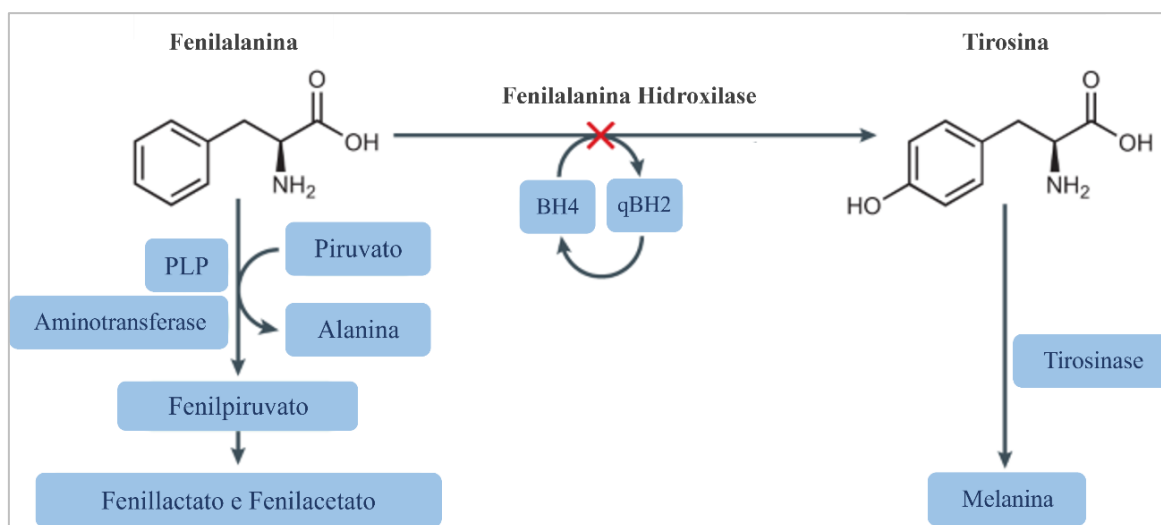
Apesar dos avanços na compreensão da fisiopatologia dessas doenças e do desenvolvimento de novas terapias, a dieta permanece sendo o pilar do tratamento de muitos EIMs. As restrições de alimentos e o uso de suplementos visam manter a estabilidade metabólica e/ou prevenir o acúmulo tóxico de metabólitos. Paralelamente, a dietoterapia deve garantir que as necessidades nutricionais sejam atendidas, de forma que o crescimento e desenvolvimento dos pacientes não sejam prejudicados (de Castro et al. 2021).

Nesse cenário, as dietas para EIMs tornam-se bastante complexas, impondo aos indivíduos regras rígidas quanto à escolha dos produtos alimentícios – o que interfere negativamente na autonomia, alegria de comer e qualidade de vida dos pacientes (Schiergens et al. 2020). Além desses, existem diversos outros desafios associados à terapia dietética dos EIMs, entre eles: baixa palatabilidade dos alimentos, indisponibilidade de alimentos médicos, possíveis efeitos colaterais (ex, associação entre dieta e excesso de peso nas GSDs hepáticas) e falta de recursos adequados para cálculo de nutrientes em dietas especiais (Kishnani et al. 2014; Boyer et al. 2015; Poloni et al. 2021; Delgado et al. 2021).

Neste trabalho, nos concentraremos apenas em ferramentas que auxiliem o nutricionista no enfrentamento de alguns dos desafios do tratamento de EIMs, utilizando como modelo duas doenças: PKU (item 1.2) e GSDs hepáticas (item 1.3). Não faz parte do escopo desta tese a discussão e apresentação de soluções para as demais modalidades de tratamento no âmbito dos EIMs.

## 1.2 Fenilcetonúria (PKU)

A PKU (MIM: 261600) é um erro inato do metabolismo intermediário, de herança autossômica recessiva, causado por variantes no gene da fenilalanina hidroxilase (PAH), localizado no cromossomo 12q23 (OMIM 2021). A PAH é responsável pela conversão de Phe em Tyr, uma reação que tem como cofator a tetrahydrobiopterina (BH4) (van Wegberg et al. 2017), conforme ilustrado na figura 2.



**Figura 2 - Metabolismo da Fenilalanina na Fenilcetonúria**

A fenilalanina hidroxilase (PAH) catalisa a hidroxilação da fenilalanina (Phe) em tirosina (Tyr); essa reação acontece predominantemente no fígado e de forma menos expressiva nos túbulos renais proximais. A reação requer tetrahydrobiopterina (BH4), ferro e oxigênio molecular como cofatores. BH4 é oxidado em dihydrobiopterina quinonóide (qBH2), que, por sua vez, é enzimaticamente reciclada de volta para BH4 para apoiar a hidroxilação de Phe em andamento. Quando a atividade da PAH está ausente ou diminuída, como na Fenilcetonúria (PKU), ocorre o acúmulo de Phe no corpo; enquanto as concentrações de Tyr tendem a ser reduzidas. No cenário de hiperfenilalaninemia, a desaminação de Phe forma fenilpiruvato e outras fenilcetonas que são excretadas na urina. PLP, piridoxal 5'-fosfato.

Adaptado de van Spronsen et al. (2021).

A Phe é um aminoácido essencial necessário para a síntese de proteínas, que também é usado como fonte de energia alternativa durante o catabolismo de proteínas musculares. A Tyr é um aminoácido não essencial, ou seja, pode ser produzido a partir da Phe ou obtido através da dieta. Pode ser usada na síntese de proteínas, como precursor da síntese do neurotransmissor dopamina e da melanina e como fonte de energia durante o catabolismo muscular. Quando a atividade de PAH é ausente ou diminuída, os níveis de Phe se acumulam no sangue e no cérebro; enquanto as concentrações de Tyr são geralmente reduzidas. Nestas

condições, a Tyr se torna um aminoácido condicionalmente essencial (Southeast Regional Genetics Network e Genetic Metabolic Dietitians International 2015).

Em pacientes não tratados, a PKU é caracterizada por deficiência intelectual irreversível, microcefalia, déficits motores, convulsões, problemas de desenvolvimento e comportamento e sintomas psiquiátricos, bem como hipopigmentação da pele, olhos e cabelos, eczema e odor de mofo (Blau 2016; van Spronsen et al. 2021). Uma restrição dietética de Phe adequada e continuada protege o cérebro e permite que os pacientes levem uma vida satisfatória. No entanto, déficits neuropsicológicos sutis costumam permanecer em relação a pares não PKU (Blau 2016).

Para mulheres grávidas com PKU que apresentem altas concentrações plasmáticas de Phe durante a gravidez, o feto está em risco de desenvolver a síndrome da PKU materna, devido ao efeito teratogênico da Phe. O quadro envolve atraso de crescimento, microcefalia, deficiência intelectual e defeitos congênitos (van Wegberg et al. 2017).

A prevalência de PKU varia entre grupos étnicos, raças e regiões geográficas (Monteiro and Cândido 2006; Shoraka et al. 2020). Uma meta-análise que incluiu 46 estudos, dos quais dois eram brasileiros, sugeriu uma prevalência global de PKU de aproximadamente 6:100.000 recém-nascidos (IC 95%: 5,07-6,93) (Shoraka et al. 2020). A prevalência de PKU nos estudos brasileiros incluídos na meta-análise variaram de 4,8:100.000 para o Rio de Janeiro (Botler et al. 2012) a 9,2:100.000 para o Sergipe (Ramalho et al. 2014). Na América do Sul, a incidência de PKU varia de aproximadamente 1:25.000 a 1:50.000 nascidos vivos, revelando que a doença costuma ser mais frequente nos países do sul em comparação aos países do norte do continente (Borrajo 2007).

### **1.2.1 Classificação**

Há mais de 1.000 variantes de PAH catalogadas que levam à PKU. É comum encontrar indivíduos heterozigotos compostos para duas variantes diferentes de PAH, fazendo com que mais de 2.600 genótipos de PKU sejam atualmente conhecidos. Neste cenário, a PKU pode se apresentar dentro de um espectro de gravidade variável (van Spronsen et al. 2021).

A dificuldade de se fazer testes moleculares em todos os indivíduos com a doença e as lacunas acerca da correlação genótipo-fenótipo, tornam a classificação da PKU através

das concentrações plasmáticas da Phe no diagnóstico um método conveniente (Regier e Greene 2017). Camp et al. (2014), em um estudo que objetivou integrar os diferentes esquemas usados para classificar à PKU e outros distúrbios de Phe, propuseram a seguinte classificação:

- PKU clássica: Phe pré-tratamento >1200  $\mu\text{mol/L}$  (20 mg/dL).
- PKU moderada: Phe pré-tratamento entre 900 e 1200  $\mu\text{mol/L}$  (15 e 20 mg/dL).
- PKU leve: Phe pré-tratamento entre 600 e 900  $\mu\text{mol/L}$  (10 e 15 mg/dL).
- Zona cinza da hiperfenilalaninemia leve: Phe pré-tratamento entre 360 e 600  $\mu\text{mol/L}$  (6 e 10 mg/dL).
- Hiperfenilalaninemia leve que não requer tratamento: Phe pré-tratamento entre 120 e 360  $\mu\text{mol/L}$  (2 e 6 mg/dL).

Esta classificação é diferente em mais de um aspecto do que foi descrito no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Fenilcetonúria do Ministério da Saúde (Brasil, 2019). Além das diretrizes brasileiras não adotarem a categoria “PKU moderada” e “zona cinza da hiperfenilalaninemia leve”, os níveis de Phe também foram diferentes:

- PKU clássica: Phe pré-tratamento >1200  $\mu\text{mol/L}$  (20 mg/dL).
- PKU leve: Phe pré-tratamento entre 500 e 1200  $\mu\text{mol/L}$  (8 mg/dL e 20 mg/dL).
- Hiperfenilalaninemia não-PKU: Phe pré-tratamento entre 120 e 500  $\mu\text{mol/L}$  (2 mg/dL e 8 mg/dL),

Vale destacar aqui que recém-nascidos podem apresentar aumento transitório de Phe devido a várias situações, como imaturidade hepática, doenças infecciosas que afetam o fígado, outros erros inatos do metabolismo que afetam o fígado (ex, galactosemia) e ingestão de leite de vaca integral (Borrajo 2016). Nos casos de hiperfenilalaninemia transitória, os níveis tendem a diminuir nos primeiros meses de vida (Brasil 2019).

### **1.2.2 Diagnóstico**

Os bebês com PKU nascem fenotipicamente e funcionalmente normais. Se o tratamento iniciar imediatamente após o nascimento, o paciente pode se desenvolver sem sequelas. A implementação da triagem neonatal para PKU desempenhou um papel fundamental neste sentido, uma vez que ofereceu a possibilidade de diagnóstico em massa no período neonatal (van Spronsen et al. 2021).

O primeiro teste de triagem para PKU foi desenvolvido no início da década de 1960 por Robert Guthrie (Blau 2016). No Brasil, a triagem neonatal foi incorporada ao Sistema Único de Saúde por meio da Portaria GM/MS nº 22, de 15 de janeiro de 1992, que aprovou o rastreio de PKU e Hipotireoidismo Congênito (Brasil 2021). A triagem envolve a coleta de uma amostra de sangue do recém-nascido por meio de punção no calcanhar e impregnação do material em papel filtro. Os testes deverão ser realizados idealmente entre o 3º e o 5º dia de vida (Brasil 2016).

Uma pesquisa com 65 laboratórios latino-americanos mostrou que os pontos de corte da triagem neonatal variaram de 1,0 a 4,1 mg/dL (60 – 250 µmol/L), sendo que em 38,5% dos casos eram de  $\geq 3,0$  mg/dL (180 µmol/L). No entanto, valores  $\geq 3,0$  mg/dL estão acima do nível recomendado a ser utilizado para garantir uma sensibilidade diagnóstica adequada para PKU e detecção de variantes PAH (Borrajo 2016). No Brasil, são considerados positivos valores de Phe 2 mg/dL a 4 mg/dL ( $> 120$  µmol/L a 250 µmol/L), a depender do método utilizado. O diagnóstico de PKU é confirmado quando duas amostras diferentes revelam níveis séricos de Phe elevados, na ausência de tratamento. Além disso, os níveis de tirosina devem ser normais ou diminuídos e outros distúrbio relacionados à Phe devem ser excluídos (Brasil 2019). Já o diagnóstico de hiperfenilalaninemia transitória é feito geralmente a partir do sexto mês de vida em pacientes que tiveram aumento gradual da tolerância dietética à Phe, até alcançar níveis considerados normais para a faixa etária (Brasil 2019).

A confirmação por diagnóstico molecular não é essencial para a PKU, mas a identificação do genótipo pode fornecer informações acerca do grau de disfunção proteica, atividade residual da PAH e fenótipo metabólico (van Wegberg et al. 2017). A avaliação genética pode incluir testes de um único gene (*PAH*) ou uso de um painel multigênico, que inclua, preferencialmente, os genes *PAH*, *GCHI*, *PTS*, *QDPR* e *PCBD1* (Regier e Greene 2017).

### 1.2.3 Tratamento dietético

O objetivo do tratamento da PKU é garantir o desenvolvimento e funcionamento neurocognitivo ideal, crescimento normal, estado nutricional adequado, qualidade de vida e bem-estar psicossocial dos pacientes (van Spronsen et al. 2021).

Uma revisão sistemática Cochrane concluiu, a partir de resultados de estudos não randomizados, que a restrição dietética de Phe é eficaz na redução dos níveis de Phe no sangue e tem um benefício no quociente de inteligência e resultados neuropsicológicos. No entanto, há incertezas quanto ao período ideal de início da dieta, nível de restrição de Phe e sobre quando e/ou se a dieta deve ser flexibilizada. Essas lacunas permanecem abertas, principalmente, pela falta de estudos clínicos randomizados sobre o assunto (Jameson e Remington 2020).

De acordo com Smith et al. (1990) o quociente de inteligência dos pacientes PKU caiu progressivamente em cerca de 4 pontos para cada 4 semanas de atraso no início do tratamento. Os autores também sugerem que mesmo pacientes tratados precocemente podem sofrer um grau leve de comprometimento neurológico; isso seria atribuído às dificuldades em controlar totalmente a anormalidade metabólica. Diante das evidências disponíveis e com o objetivo prevenir sequelas, as diretrizes de tratamento europeias e brasileiras recomendam que o tratamento seja iniciado o mais cedo possível, preferencialmente até o 10º dia de vida (van Wegberg et al. 2017; Brasil 2019). Mesmo que outras causas de aumento de Phe ainda não tenham sido excluídas, recomenda-se que o tratamento dietético deve ser iniciado o quanto antes, a fim de prevenir quaisquer complicações (Brasil 2019).

De acordo com as Diretrizes europeias de diagnóstico e tratamento da PKU, de van Wegberg et al. (2017), é consenso que pacientes não tratados com concentrações sanguíneas de Phe > 600 µmol/l (10mg/dL) devem ser tratados. Também há consenso de que pacientes não tratados com níveis de Phe < 360 µmol/l (6mg/dL) devem permanecer sem tratamento. Esses pacientes devem ser monitorados durante o primeiro ano de vida, devido à possibilidade das concentrações sanguíneas de Phe aumentarem com a idade.

Ainda de acordo com essas diretrizes, os pacientes não tratados com uma concentração de Phe entre 360 e 600 µmol/l (6-10mg/dL) devem ser tratados durante os primeiros 12 anos de idade, com o objetivo de prevenir o comprometimento da função cognitiva. No entanto, as evidências que apoiam essa recomendação são inconsistentes. A



partir dos 12 anos de idade, pacientes não tratados com níveis de Phe entre 360 e 600  $\mu\text{mol/l}$  (6-10mg/dL) devem receber acompanhamento com uma frequência mais baixa, com atenção especial para mulheres, devido aos riscos associados à PKU materna (van Wegberg et al. 2017).

### 1.2.3.1 Níveis alvo de Fenilalanina

O nível de Phe sérica é o principal parâmetro para orientar o tratamento da PKU. No entanto, não há um consenso sobre os níveis alvo de Phe ideais (Brasil 2019). As concentrações alvo de tratamento determinadas pelas diretrizes europeias de tratamento para PKU (van Spronsen et al. 2017), e adotadas pelo PCDT (Brasil 2019), estão descritas na tabela abaixo:

**Tabela 1 - Níveis alvo de Phe sérica em tratamento**

<b>Idade</b>	<b>Phe alvo (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	<b>Phe alvo (mg/dL)</b>
0 – 12 anos	120 – 360	2 – 6
> 12 anos	120 – 600	2 – 10
Gestantes	120 – 360	2 – 6

Phe, Fenilalanina. Adaptado de van Spronsen et al. (2017).

### 1.2.3.2 Os pilares do tratamento dietético

O tratamento dietético compreende (1) restrição da ingestão de proteína natural, (2) suplementação com formulação de aminoácidos isenta de Phe e (3) consumo de alimentos hipoproteicos (van Spronsen et al. 2021). A dieta é capaz de proteger o cérebro e permite que os pacientes levem uma vida satisfatória; no entanto, a baixa adesão ao tratamento dietético é um dos principais desafios do manejo da PKU, especialmente durante a adolescência (Blau 2016).

O Quadro 2 resume recomendações gerais para o tratamento dietético de pacientes com PKU.

## Quadro 2 - Recomendações dietéticas para o gerenciamento da Fenilcetonúria

Recomendações dietéticas para Fenilcetonúria
1 - Manter os níveis de Phe do sangue de acordo com o recomendado para a faixa etária.
2 - Monitore os níveis de Phe no sangue com mais frequência durante os períodos de aumento do anabolismo, como infância e gravidez. Recomenda-se as seguintes frequências: <ul style="list-style-type: none"><li>• Quinzenal nos pacientes com até 1 ano de idade e gestantes;</li><li>• Mensal para os demais pacientes. Essa recomendação pode ser alterada de acordo com as necessidades do paciente e as condições do centro de tratamento.</li></ul>
3 - Monitorar os níveis de fenilalanina sérica, de preferência de 2 a 3 horas após refeições.
4 - Avaliar as necessidades nutricionais individuais, a capacidade de aderir às recomendações e o acesso às opções de tratamento ao escolher as intervenções apropriadas para atingir os níveis alvo de Phe no sangue.
5 - Incluir leite materno e/ou fórmula infantil como fontes de Phe dietética de crianças com PKU.
6 - Recomendar que suplementos de aminoácidos isentos de Phe sejam consumidos uniformemente ao longo do dia para controle metabólico ideal.
7 - Avaliar quantitativamente a ingestão de Phe.
8 - Manter o sangue Tyr na faixa normal.
9 - Os demais nutrientes e micronutrientes devem ser mantidos dentro do RDA (do inglês: <i>Recommended Dietary Allowance</i> ), incluindo cálcio, vitamina D, ferro e vitaminas do complexo B. Devido ao caráter restritivo da dieta, os micronutrientes comuns em alimentos de origem animal devem ser monitorados. Os substitutos proteicos geralmente contêm vitaminas, minerais e ácidos graxos de cadeia longa. Nos casos em que os substitutos não são enriquecidos com micronutrientes e ácidos graxos deve haver suplementação adicional.
10 - Fornecer aconselhamento e educação sobre a terapia dietética para pacientes e/ou seus familiares/cuidadores, a fim de auxiliar na manutenção dos níveis de Phe no sangue dentro do recomendado para a faixa etária.

Phe, Fenilalanina. PKU, Fenilcetonúria. Tyr, Tirosina. Adaptado de Regier e Greene (2017), van Spronsen et al. (2017) e Brasil (2019).

A principal estratégia para redução da ingestão de Phe é a restrição do consumo de proteínas dos alimentos. Neste sentido, o grande desafio é limitar o consumo a ponto de garantir que os níveis séricos de Phe estejam dentro do ideal, sem que haja prejuízo para a síntese de proteínas (van Spronsen et al. 2021). A deficiência de Phe pode levar à anorexia, apatia, alopecia, erupção perineal, prejuízos no crescimento e morte. Por isso, um dos

preceitos da dieta PKU é fornecer a quantidade máxima de proteína natural tolerada (van Wegberg et al. 2017).

Para suprir suas necessidades nutricionais, as fórmulas de aminoácidos livres de Phe são responsáveis por fornecer a maior parte do aporte proteico dos pacientes PKU. Apesar do inquestionável benefício desses suplementos, há incertezas sobre a digestibilidade e biodisponibilidade dos aminoácidos livres. Sugere-se que aminoácidos livres apresentam menor eficiência biológica em comparação com as fontes naturais de proteína (van Wegberg et al. 2017; Brasil 2019). Diretrizes europeias de diagnóstico e tratamento da PKU (van Spronsen et al. 2017) recomendam que a ingestão proteica para a idade seja calculada com base no relatório da *Food and Agriculture Organization* (FAO), Organização Mundial da Saúde (OMS) e *United Nations University* (UNU) (2007), com um adicional de 40% de aminoácidos livres. A seguinte fórmula pode ser usada para este cálculo:  $[(\text{peso corporal ideal [kg]} \times 0,8) - \text{ingestão de proteína natural (g)}] \times 1,4$ .

Adicionalmente, recomenda-se que os suplementos de aminoácidos sejam administrados de maneira uniforme ao longo do dia, tanto para reduzir as perdas devido à oxidação quanto para minimizar as flutuações nas concentrações de Phe no sangue. Para isso, a quantidade de fórmula prescrita deve ser dividida em 3 porções iguais para serem administradas ao longo do dia (van Spronsen et al. 2017; van Wegberg et al. 2017).

Os alimentos hipoproteicos, terceiro pilar da dieta PKU, são importantes para satisfazer o apetite e aumentar a adesão ao tratamento (van Wegberg et al. 2017). No entanto, um estudo de Poloni et al. (2021) evidenciou que esses alimentos estavam disponíveis em apenas 8 dos 13 países da América Latina avaliados. Mesmo quando disponíveis, 58% dos centros afirmaram que os produtos não são acessíveis.

Ainda que esses três pilares estejam presentes, o sucesso do tratamento dietético da PKU depende do estabelecimento preciso dos requisitos nutricionais para cada paciente. Essa é uma tarefa difícil, uma vez que diversos fatores devem ser considerados, incluindo a atividade residual de PAH, idade, peso, sexo, estágio de vida e os níveis de Phe e Tyr no sangue (MacDonald et al. 2020).

A ingestão de energia total também deve ser cuidadosamente definida, uma vez melhora a utilização de proteínas da dieta e evita o catabolismo proteico, que, por sua vez, pode elevar as concentrações plasmáticas de Phe. Apesar da baixa qualidade de evidências,

acredita-se a necessidade energética de pacientes com PKU seja semelhante à de seus pares saudáveis (MacLeod e Ney 2010).

Para gestantes, as necessidades energéticas devem ser adaptadas ao IMC pré-gestacional, taxa de ganho de peso, idade materna, estágio da gravidez, níveis de atividade física e controle de Phe no sangue. A melhor forma de monitorar se as necessidades energéticas das gestantes PKU estão sendo atendidas é a avaliação da mudança de peso durante a gravidez (van Wegberg et al. 2017).

Quanto ao consumo de carboidratos e lipídios, preconiza-se uma distribuição percentual semelhante ao usual para uma população saudável. No entanto, em dieta com restrição de Phe é comum que a energia fornecida a partir de gordura esteja abaixo do ideal, enquanto os carboidratos costumam representar 60% do consumo energético total (van Wegberg et al. 2017).

A tolerância de Phe são mais altas no primeiro ano de vida, variando de 55 mg/kg/dia aos 0-3 meses a 27 mg/kg/dia aos 12 meses. Após 1 ano de idade, há um declínio lento e constante na tolerância por kg de peso corporal. Crianças com PKU clássica geralmente toleram entre 200 e 500 mg/dia de Phe (van Wegberg et al. 2017). A ingestão de Phe, via de regra, não deve ser inferior à 150 mg/dia em crianças. Para adultos, a ingestão mínima de Phe permanece indefinida (MacDonald et al. 2020).

De acordo com um estudo de Acosta et al. (2001), a ingestão média de Phe entre as gestantes PKU que mantiveram as concentrações de Phe dentro dos níveis alvo (120-360  $\mu\text{mol/L}$ ; 2-6mg/dL) durante toda a gestação foi de  $609 \pm 220$  mg/dia no primeiro trimestre,  $824 \pm 411$  mg/dia no segundo trimestre e  $1248 \pm 513$  no terceiro trimestre. No entanto, esse e outros estudos baseiam suas conclusões em amostras pequenas; sendo assim, as recomendações de ingestão de Phe para gestantes PKU ainda não estão bem estabelecidas (van Wegberg et al. 2017).

O Quadro 3 traz um guia dietético para PKU, baseado em um método simplificado para gerenciar a ingestão de Phe desses pacientes. Essa abordagem permite que os pacientes consumam alimentos que contenham menores quantidades de Phe sem medi-los ou contá-los. Seu objetivo é fornecer maior flexibilidade, promover escolhas alimentares saudáveis e facilitar o gerenciamento da dieta PKU (Bernstein et al. 2017).

### Quadro 3 - Guia dietético para fenilcetonúria: abordagem simplificada

<b>GRUPO VERDE (permitidos)</b>	
Não é necessário cálculo do conteúdo de fenilalanina para consumo de alimentos deste grupo	
Frutas: todas, exceto as descritas no grupo amarelo	
Vegetais: todos, exceto os descritos no grupo amarelo ou vermelho	
Gorduras: manteiga, margarina, óleos e gorduras vegetais	
Bebidas: limonada, café, chá, água mineral, sucos de frutas e refrigerante sem aspartame	
Açúcares: refinados, balas de frutas e gomas, mel, pirulitos, geleias de frutas, tapioca, sagu, polvilho	
<b>GRUPO AMARELO (controlados)</b>	
Alimentos deste grupo contêm níveis médios de fenilalanina, devendo seu conteúdo ser calculado acuradamente conforme orientação do nutricionista. Pesar a comida ou utilizar medida caseira após cozinhar	
Vegetais: batatas, aipim, batata doce, vagem, couve manteiga	
Frutas: maracujá, frutas secas, tamarindo	
Grãos: arroz	
<b>GRUPO VERMELHO (proibidos)</b>	
Alimentos deste grupo contêm altos níveis de fenilalanina e não devem ser consumidos por pacientes com Fenilcetonúria	
Todos os tipos de carne, peixe, ovos e frutos do mar	
Oleaginosas, soja, lentilha, ervilha, feijão, grão de bico e produtos feitos destes alimentos	
Laticínios e subprodutos: leite, queijos, sorvete, cremes, leite condensado, etc	
Leites vegetais e subprodutos à base de soja, amêndoas, amendoim, aveia, castanhas, nozes e demais oleaginosas	
Cereais como trigo, aveia, cevada, centeio, sorgo, milho e produtos feitos destes alimentos, como pães, massas, bolos e biscoitos	
Chocolate e achocolatados	
Aspartame	

Fonte: Brasil 2019.

A ingestão ideal de Tyr na PKU permanece desconhecida (van Spronsen et al. 2017). As diretrizes de tratamento da PKU dos Estados Unidos recomendam uma ingestão diária de: 1100-1300 mg/dia do 0 aos <3 meses; 1400-2100 mg/dia dos 3 aos <6 meses; 2500-3000 mg/dia dos 6 aos <12 meses; 2800-3500 mg/dia do 1 aos <4 anos; 4000-6000 mg/dia acima dos 4 anos; e 6000-7600 mg/dia para gestantes e lactantes (Vockley et al. 2014). Ajustes no consumo de Tyr devem ser feitos de acordo com as concentrações de Tyr no sangue. Cabe destacar que a Tyr é insolúvel em água e forma uma camada no topo da solução. Agitar a formula antes do consumo aumenta as chances de que este aminoácido seja ingerido em quantidades suficientes (MacLeod e Ney 2010; MacDonald et al. 2020).

#### 1.2.3.3 Amamentação

O leite materno é uma fonte apropriada de proteínas e Phe intactos para bebês com PKU, desde que a mãe seja capaz de fornecer quantidades adequadas e os níveis de Phe no sangue do bebê possam ser monitorados na frequência recomendada (Quadro 2). Mulheres

com PKU também são encorajadas a amamentar seus bebês, desde que mantenham a terapia dietética e que ambos tenham seus níveis de Phe cuidadosamente monitorados (Southeast Regional Genetics Network e Genetic Metabolic Dietitians International 2015; van Spronsen et al. 2017)

#### *1.2.3.4 Duração do tratamento*

É amplamente reconhecido que não é seguro interromper o tratamento durante a infância e pré-adolescência. Por outro lado, não há consenso sobre a interrupção do tratamento durante a idade adulta. Não está claro se os prejuízos que ocorrem durante a idade adulta são consequência dos níveis de Phe de antes ou durante essa faixa etária; nem se os níveis de Phe do paciente adulto terão impacto sobre a sua saúde na terceira idade (van Wegberg et al. 2017).

Considerando as evidências disponíveis atualmente, recomenda-se que o tratamento da PKU seja mantido por toda a vida (Brasil 2019), ainda que a terapia dietética seja onerosa para o paciente. Isso é particularmente importante em mulheres, devido aos riscos associados à PKU materna quando os níveis de Phe no sangue são  $>360 \mu\text{mol/l}$  (6 mg/dL) (van Wegberg et al. 2017).

#### **1.2.4 Tabela de Conteúdo de Fenilalanina em Alimentos**

A ingestão adequada de nutrientes é um dos pilares da saúde pública, e quando se trata de grupos com restrições dietéticas, como na PKU, ela se torna ainda mais importante, conforme foi destacado no Quadro 2. Um dos grandes desafios para a estimativa da ingestão de nutrientes é que muitos conjuntos de dados de composição de alimentos são incompletos, desatualizados e/ou não confiáveis (Eldridge et al. 2018; Delgado et al. 2021).

De acordo com Elmadfa e Meyer (2010), as diferenças regionais e sazonais, na qualidade do solo e aspectos meteorológicos modificam a composição nutricional dos alimentos e conseqüentemente limitam o uso de tais ferramentas, principalmente entre regiões e países diferentes. Além disso, os alimentos estão intimamente ligados a identidade cultural e as economias locais (Delgado et al. 2021). A ausência de alimentos típicos de uma região, além de dificultar a estimativa do consumo de nutrientes, pode reduzir a prescrição dessas opções, interferindo diretamente nas tradições alimentares daquele local.

Neste sentido, vistas as restrições dietéticas da PKU e a ausência de informações confiáveis sobre o conteúdo de Phe de alimentos no Brasil, a Anvisa elaborou em 2010 a Tabela de Conteúdo de Fenilalanina em Alimentos Anvisa (TCFA-Anvisa), que foi atualizada em 2019 e passou a se chamar Painel para Consulta de Fenilalanina em Alimentos (PCCFA-Anvisa). Esta ferramenta foi elaborada com o objetivo de ser a principal fonte de informações sobre o conteúdo de fenilalanina em alimentos no território brasileiro (Anvisa 2021).

### **1.2.5 Outros tratamentos**

Diversas abordagens estão sendo exploradas para reduzir as concentrações de Phe através do uso de medicamentos orais (van Spronsen et al. 2021). Entre elas está o dicloridrato de sapropterina, forma sintética de BH4 ativo. Trata-se de um medicamento licenciado para o tratamento da PKU pela Anvisa, com potencial de aumentar a atividade hepática de PAH e, conseqüentemente, a tolerância à Phe dietética (BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda. 2020). Os pacientes elegíveis ao tratamento com o BH4 devem passar por uma avaliação de responsividade ao medicamento, através de um teste de carga de BH4. Uma resposta positiva é arbitrariamente definida como uma diminuição de  $\geq 30\%$  nos níveis de Phe no sangue, 24 horas após a administração do medicamento (Somaraju e Merrin 2015).

O Glicomacropéptido de Caseína (CGMP) é um subproduto do soro do leite com baixo teor de Phe, que pode ser usada como substituto proteico. Os produtos à base de CGMP são comumente enriquecidos com vitaminas e minerais e podem ser comercializados em pó, líquido ou barra (MacDonald et al. 2020). Um estudo cruzado controlado randomizado que avaliou o impacto do CGMP na Phe sanguínea em 19 pacientes pediátricos com PKU, sugeriu que a Phe residual do CGMP impactou negativamente o controle da Phe sanguínea, quando usado como único substituto proteico. Por isso, os autores do estudo recomendam que o CGMP seja usado com cautela em crianças menores de 12 anos de idade. Curiosamente, os resultados também indicam que o CGMP pode contribuir para a estabilização dos níveis de Phe ao longo de 24 horas (Daly et al. 2019). Outra vantagem é que CGMP parece ter uma melhor aceitabilidade por pacientes PKU, devido ao sabor e sensação de saciedade (Pena et al. 2018). O CGMP não é aprovado pela Anvisa e, portanto, não pode ser produzido e comercializado no Brasil.

Por fim, entre as abordagens mais promissoras está a suplementação de Aminoácidos Neutros Grandes (LNAA). LNAAs, incluindo Phe, Tyr, triptofano e aminoácidos de cadeia ramificada, compartilham o mesmo sistema de transporte na barreira hematoencefálica. Desta forma, esses aminoácidos podem competir com a Phe pela movimentação através da barreira hematoencefálica, corrigindo o desequilíbrio de aminoácidos cerebrais (Hafid e Christodoulou 2015; van Spronsen et al. 2021). Há poucas evidências que apoiem a administração rotineira desses suplementos e o uso não é relatado em crianças e gestantes. A literatura sugere que os LNAAs são particularmente interessantes para pacientes adultos com baixa adesão ao tratamento dietético (van Wegberg et al. 2017). O PCDT de PKU não cita o uso de LNAAs como alternativa de tratamento (Brasil 2019) e não há medicamentos à base de LNAAs com indicação terapêutica para pacientes com PKU aprovados pela Anvisa.

## 1.2 Glicogenoses (GSDs) hepáticas

As GSDs são EIMs da utilização e armazenamento do glicogênio. Existem atualmente 16 tipos de GSDs reconhecidos, que são classificadas de acordo com a deficiência enzimática e o órgão afetado. Em 10 dos 16 tipos de GSDs o defeito enzimático ocorre no fígado, dando origem às GSDs hepáticas. Apesar da hipoglicemia ao jejum ser um sintoma comum a quase todas GSDs hepáticas, há uma grande variação fenotípica e do curso clínico neste conjunto de doenças metabólicas (Burda e Hochuli 2015; Ross et al. 2020). O quadro 4 apresenta os tipos de GSDs hepáticas e suas características.

**Quadro 4 - Características genéticas, enzimáticas e clínicas das glicogenoses hepáticas**

Tipo (MIM)	Gene/enzima	Localização do cromossomo	Incidência	Quadro clínico
GSD 0A (240600)	<i>GYS2</i> (glicogênio sintase)	12p12.1	<30 casos reportados	Hipoglicemia cetótica ao jejum; hipercetonemia; convulsões hipoglicêmicas; hiperglicemia pós-prandial; hiperlactatemia pós-prandial
GSD Ia (doença de von Gierke; 232200)	<i>G6PC</i> (glicose-6-fosfatase)	17q21.31	1:100.000	Hipoglicemia ao jejum; acidose lática; hepatomegalia; atraso de crescimento/baixa estatura; face de boneca; enzimas hepáticas elevadas; disfunção renal; hiperuricemia; hipertrigliceridemia; osteoporose;



Tipo (MIM)	Gene/enzima	Localização do cromossomo	Incidência	Quadro clínico
				anemia; adenoma hepático; carcinoma hepatocelular
GSD Ib (232220)	<i>SLC37A4</i> (transportador de glicose-6-fosfato)	11q23.3	Desconhecida	Infecções bacterianas recorrentes; neutropenia; doença inflamatória intestinal; úlceras da mucosa oral/intestinal; hipoglicemia ao jejum; acidose láctica; hepatomegalia; face de boneca; anemia; atraso de crescimento/baixa estatura; hiperlipidemia; xantomas
GSD IIIa (232400)	<i>AGL</i> (amilo-1,6 glicosidase)	1p21.2	1:100.000 (o tipo IIIa representa 85% dos casos de GSD III)	Hepatomegalia; hipoglicemia cetótica ao jejum; atraso de crescimento/baixa estatura; miopatia; cardiomiopatia hipertrófica; face de boneca; hiperlipidemia; enzimas hepáticas elevadas; cirrose
GSD IIIb (232400)	<i>AGL</i> (amilo-1,6 glicosidase; somente fígado)			
GSD IV (doença de Anderson; 232500)	<i>GBE</i> (enzima de ramificação do glicogênio)	3p12.2	1:600.000-1:800.000	Hepatoesplenomegalia; disfunção hepática; cirrose hepática progressiva; hipotonia; perda de massa muscular/miopatia; cardiomiopatia.
GSD VI (doença de Hers; 232700)	<i>PYGL</i> (glicogênio fosforilase hepática)	14q22.1	1:100.000	Hepatomegalia; atraso de crescimento; hipoglicemia cetótica ao jejum; fadiga; hipotonia muscular; atraso no desenvolvimento motor; osteoporose
GSD IXa (306000)	<i>PHKA2</i> (fosforilase quinase alfa 2)	Xp22.13	1:100.000	Hepatomegalia; hipoglicemia cetótica ao jejum; atraso de crescimento; hipercolesterolemia; hipertrigliceridemia; enzimas hepáticas elevadas; cirrose
GSD IXb (261750)	<i>PHKB</i> (fosforilase quinase beta)	16p12.1	1:100.000	
GSD IXc (613027)	<i>PHKG2</i> (fosforilase quinase, gama 2)	16p11.2	1:100.000	

Adaptado de Kanungo et al. (2018) e Ross et al. (2020).

Com exceção da GSD IV que não está associada à hipoglicemia e não tem tratamento específico, o tratamento das GSDs hepáticas visa principalmente à manutenção da glicemia através da dieta e correção das anormalidades metabólicas secundárias. No entanto, as abordagens terapêuticas variam de acordo com o comprometimento da via do glicogênio. As GSD do tipo I são as mais graves do ponto de vista glicêmico, uma vez que o defeito

enzimático prejudica tanto a glicogenólise quanto a gliconeogênese. As GSDs III, VI e IX envolvem, na maioria das vezes, hipoglicemias menos graves, acompanhadas de cetose. Nestes tipos, a gliconeogênese está preservada. A GSD 0A envolve hipoglicemia cetótica ao jejum, mas o prejuízo na síntese de glicogênio também leva a hiperglicemia pós-prandial. (Ellingwood e Cheng 2018; Ross et al. 2020).

Acredita-se que os tipos I, III, IX representem as GSDs hepáticas mais comuns em todo o mundo (Özen 2007). Dados não publicados do Serviço de Genética do HCPA corroboram com essa estimativa. Uma vez que nesta tese foram incluídos apenas pacientes com estas GSDs hepáticas, os demais tipos não serão aprofundados.

### **1.3.1 Diagnóstico**

O diagnóstico das GSDs hepáticas inclui avaliação clínica, bioquímica e molecular (Kishnani et al. 2014; Dagli et al. 2016; Kishnani et al. 2019). Geralmente, a suspeita de GSDs hepáticas inicia pela presença de hipoglicemia e hepatomegalia. Uma avaliação laboratorial completa pode ajudar a direcionar a investigação para um tipo de GSD. Testes Genéticos confirmam o diagnóstico e reduzem a necessidade de biópsias hepáticas (Ellingwood e Cheng 2018). Além da coleta ser invasiva, a confirmação diagnóstica através de análise enzimática em biópsia hepática é criticamente dependente do processamento correto do tecido (Kishnani et al. 2014).

Entre as GSDs hepáticas I, III e IX, apenas o subtipo IXa possui herança ligada ao cromossomo X, os demais são herdados de maneira autossômica recessiva (Kanungo et al. 2018). Enquanto as GSDs autossômicas recessivas afetam igualmente homens e mulheres, os sintomas da GSD IXa são mais comuns e graves em homens. Mulheres heterozigotas para uma variante patogênica no gene *PHKA2* também podem apresentar sintomas, que variam de hepatomegalia leve a manifestações mais graves, dependendo do padrão de inativação do cromossomo X (Kishnani et al. 2019).

A Tabela 2 apresenta as principais características fenotípicas e genotípicas para o diagnóstico das GSDs I, III e IX.

**Tabela 2 - Diagnóstico das glicogenoses tipo I, III e IX**

Tipo	Achados clínicos	Achados bioquímicos	Achados moleculares <sup>a</sup>
Ia	Hepatomegalia, hipoglicemia ao jejum, face de boneca, atraso no crescimento, baixa estatura, osteoporose e nefromegalia	↑ AST e ALT; hiperlactatemia; hiperuricemia; hiperlipidemia; hipertrigliceridemia	Gene <i>G6PC</i> c.247C>T c.248G>A c.378_379dupTA c.648G>T c.1039C>T
Ib	Iguais à GSD I, somados a infecções bacterianas recorrentes, gengivite, periodontite e úlceras genitais e intestinais	Iguais à GSD I e neutropenia	Gene <i>SLC37A4</i> c.352T>C c.1015G>T c.1042_1043delCT
III	Hepatomegalia, hipoglicemia ao jejum, atraso de crescimento, baixa estatura; miopatia, cardiomiopatia hipertrófica e face de boneca	↑↑ AST e ALT; cetose; hiperlipidemia; ↑ Creatina quinase na GSD IIIa	Gene <i>AGL</i> c.1222C>T c.2039G>A c.2590C>T c.3682C>T c.3965delT c.4456delT c.4529dupA c.4260-12A>G c.16C>T (GSD IIIb) c.18_19delGA (GSD IIIb)
IXa	Hepatomegalia; hipoglicemia ao jejum; atraso de crescimento; baixa estatura; fraqueza muscular; hipotonia		Gene <i>PHKA2</i> c.884G>A c.3025C>T
IXb	Hepatomegalia; atraso de crescimento; baixa estatura; fraqueza muscular; hipotonia; hipoglicemia ao jejum pode ou não estar presente	↑ AST e ALT; cetose; hiperlipidemia; hipertrigliceridemia; hiperlactatemia pode ou não estar presente	Gene <i>PHKB</i> c.555G>T c.1969C>A
IXc	Hepatoesplenomegalia; hipoglicemia ao jejum; atraso motor; dano tubular renal e fraqueza muscular		Gene <i>PHKG2</i> c.317T>A c.277del c.433C>T c.677T>G

AST, aspartato aminotransferase. ALT, alanina aminotransferase. GSD, Glicogenose. a. Mutações mais frequentes para cada GSD. Adaptado de Kishnani et al. (2014); Bali et al. (2016); Dagli et al. (2016); Kanungo et al. (2018); Kishnani et al. (2019).

### 1.3.2 Glicogenoses tipo I

A GSD I, subdividida em GSD Ia e GSD Ib, é o tipo mais comum de GSD hepática. O subtipo Ia representa mais de 80% dos casos de GSD I. Este subtipo também é conhecido como doença de Von Gierke, em referência ao pesquisador que o descreveu pela primeira

vez, em 1929 (Ellingwood e Cheng 2018; Kanungo et al. 2018). A GSD Ib foi descrita quase 50 anos depois, por Narisawa et al. (1978).

Na GSD Ia há uma mutação no gene *G6PC* que codifica a enzima glicose-6-fosfatase (G6Pase), enquanto na GSD Ib a mutação ocorre no gene *SLC37A4* que codifica o transportador de glicose-6-fosfato (G6PT). A G6Pase e o G6PT formam um complexo responsável por catalisar a etapa terminal da glicogenólise e da gliconeogênese. Disfunções neste complexo levam à hipoglicemia potencialmente grave em curto período de jejum (Kishnani et al. 2014).

Como consequência do acúmulo de glicose-6-fosfato causado pela alteração do sistema G6Pase, há um desvio de substrato para a via glicolítica, com aumento da produção de lactato e o acetil-coA. Outro destino para a glicose-6-fosfato acumulada é a via das pentoses fosfato, levando a uma maior produção de ácido úrico. Estes mecanismos compensatórios são responsáveis pelos quadros de hiperlactatemia, hiperlipidemia e hiperuricemia na GSD I (Kishnani et al. 2014; Bhattacharya 2015).

As manifestações clínicas da GSD I estão descritas no Quadro 4. Em casos graves, os pacientes podem apresentar hipoglicemia ao jejum já no período neonatal. No entanto, o mais comum é que bebês não tratados apresentem hepatomegalia, hipoglicemia grave com ou sem convulsões, acidose láctica, hiperuricemia e hipertrigliceridemia aos 3 a 4 meses de idade (Bali et al. 2016). A neutropenia é um agravante da GSD Ib em relação à GSD Ia. Setenta e sete por cento dos pacientes que apresentam neutropenia também desenvolvem doença inflamatória intestinal, que é indistinguível da doença de Crohn idiopática (Chou et al. 2010). Antes de 1972 a GSD I era uma doença fatal; no entanto, os avanços no diagnóstico e tratamento melhoraram expressivamente a expectativa de vida dos pacientes (Bali et al. 2016; Ellingwood e Cheng 2018; Ross et al. 2020).

### **1.3.3 Glicogenoses tipo III**

A GSD III, também conhecida como doença de Cori ou doença de Forbes, é causada por uma mutação no gene *AGL*, que codifica a enzima desramificadora de glicogênio (GDE). A GDE contém duas atividades catalíticas independentes que catalisam uma das etapas finais da conversão de glicogênio em glicose-1-fosfato (Sentner et al. 2016; Kanungo et al. 2018).

As manifestações clínicas na GSD III são semelhantes ao observado na GSD I, mas geralmente menos graves (Quadro 4). Os sintomas variam significativamente entre os pacientes, de acordo com o tecido afetado. Há quatro subtipos de GSD III atualmente descritos: IIIa, que representa cerca de 85% dos casos e envolve tanto o fígado quanto o músculo; IIIb, que acomete apenas o fígado; IIIc, doença extremamente rara em que há perda de uma das atividades da GDE (glicosidase) e afeta apenas o músculo; e IIId, que, da mesma forma que a IIIc, é extremamente rara e há perda de apenas uma das atividades da GDE (transferase). Neste último subtipo há tanto envolvimento muscular quanto hepático (Kishnani et al. 2010; Ellingwood e Cheng 2018).

Os primeiros sinais/sintomas surgem na primeira infância, como hepatomegalia, atraso no crescimento, hipoglicemia cetótica ao jejum, hiperlipidemia e transaminases hepáticas elevadas. Em pacientes com envolvimento muscular, a hipertrofia cardíaca e/ou cardiomiopatia e miopatia esquelética são comuns. A hepatomegalia costuma melhorar com a idade e geralmente desaparece após a puberdade; no entanto, a doença hepática continua progredindo, levando à fibrose hepática e, por vezes, cirrose e carcinoma hepatocelular (Dagli et al. 2016).

### **1.3.4 Glicogenoses tipo IX**

A GSD IX é causada por variantes patogênicas nos genes que codificam três das quatro subunidades da fosforilase quinase: ( $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ ). A fosforilase quinase converte a forma inativa da glicogênio fosforilase (fosforilase b) em uma forma ativa (fosforilase a). A glicogênio fosforilase é uma enzima chave na utilização das reservas de glicogênio do músculo e fígado (Koren e Palladino 2016; Kishnani et al. 2019)

A subunidade  $\alpha$  da fosforilase quinase tem duas isoformas. Prejuízos na atividade da isoforma muscular, codificada pelo gene *PHKA1*, levam a GSD IXd. A atividade da isoforma hepática (*PHKA2*) está deficiente na GSD IXa; este subtipo representa cerca de 75% dos casos de GSDs IX hepáticas. A subunidade  $\gamma$  é codificada por diferentes genes *PHKG* para diferentes tecidos. A deficiência da atividade da isoforma hepática (e testicular), codificada pelo gene *PHKG2*, leva a GSD IXc. A atividade deficiente da subunidade  $\beta$  (*PHKB*) causa GSD IXb, que afeta tanto o músculo quanto o fígado (Kanungo et al. 2018; Kishnani et al. 2019).

Em geral, as GSDs IXa, b e c são clinicamente indistinguíveis entre si (Koren e Palladino 2016). No entanto, a GSD IXc pode se apresentar de forma mais grave, uma vez que a subunidade  $\gamma$  contém o sítio catalítico da enzima (Kanungo et al. 2018). Os pacientes costumam apresentar hepatomegalia e restrição de crescimento nos primeiros anos de vida. A hipoglicemia com cetose varia de ausente a grave e recorrente (Herbert et al. 2018). Outras manifestações clínicas das GSDs IX hepáticas estão descritas no Quadro 4.

### **1.3.5 Tratamento**

A terapia dietética é a base do tratamento das GSDs hepáticas. Seu objetivo é manter a normoglicemia, prevenir distúrbios metabólicos secundários e complicações a longo prazo (Rossi et al. 2020). Os primeiros registros de terapia nutricional para GSDs hepáticas são de um estudo de 1939. Na publicação os autores descrevem o caso de uma criança com hipoglicemia e hepatomegalia, que após receber galactose oral ou intravenosa não demonstrou aumento da glicemia, mas apresentou acidose metabólica. Resultados semelhantes para a administração de frutose corroboraram para a decisão de restringir o consumo de açúcares que exigiam metabolismo hepático para estes pacientes, hoje restritos apenas para a GSD I (Ross et al. 2020).

Apesar do empenho no desenvolvimento de outras estratégias de tratamento, as GSDs hepáticas continuaram sendo doenças predominantemente fatais até 1972, quando a terapia contínua de glicose foi introduzida. Paralelamente, investigações continuaram a ser conduzidas para encontrar fontes de carboidratos de liberação lenta que pudessem manter a normoglicemia por mais de 3 horas – já que essa é uma limitação da terapia contínua de glicose. Foi então que o amido de milho cru (UCCS) foi testado e considerado a terapia alternativa mais eficaz; tornando-se amplamente aceito na década de 1990, para pacientes com idade superior a 6-12 meses. A limitação da idade se dá pela incapacidade de bebês mais novos de produzir quantidades suficientes de amilase pancreática para digestão do UCCS (Ross et al. 2020).

Desde então, a administração frequente e regular de UCCS associada a uma alimentação adequada às necessidades do paciente é uma das principais abordagens em diversos centros (Kanungo et al. 2018), inclusive no Brasil (dos Santos et al. 2017). Com o objetivo de aumentar ainda mais o tempo de jejum e reduzir o impacto da doença na vida

diária e na qualidade de vida dos pacientes, um amido de milho modificado foi desenvolvido (Glycosade®, Vitaflo; Burda e Hochuli 2015; Garbade et al. 2021). No entanto, este produto ainda não foi aprovado para comercialização no Brasil.

Para a máxima eficácia da terapia, o UCCS deve ser dissolvido em água e consumido imediatamente. O recipiente usado para misturar o UCCS deve ser enxaguado e o enxágue bebido, assim garante-se que a quantidade prescrita seja ingerida. Além disso, o UCCS deve ser armazenado em um recipiente apropriado, selado e em temperatura ambiente. Após aberto, o produto deve ser consumido em, no máximo, 1 mês (Ross et al. 2020).

As demais abordagens terapêuticas nas GSDs hepáticas e os requisitos de UCCS variam de acordo com o comprometimento da via do glicogênio (Ross et al. 2020). Na GSD I, devido ao comprometimento tanto da glicogenólise quanto da gliconeogênese, os pacientes, geralmente, necessitam de doses maiores e mais frequentes de UCCS. As necessidades de glicose costumam diminuir com a idade, permitindo que os adultos tenham uma maior tolerância ao jejum (Burda e Hochuli 2015; Kanungo et al. 2018). Frutose e galactose devem ser restritas, já que a deficiência G6Pase impede que elas sejam metabolizadas em glicose-6-fosfato, contribuindo para a acidose láctica. A restrição desses açúcares limita ou exclui o consumo de frutas e laticínios da dieta, exigindo uma avaliação cuidadosa do *status* de micronutrientes (Kishnani et al. 2014).

Nas GSD III e IX a hipoglicemia geralmente é menos grave que na GSD I, por isso os requisitos de UCCS costumam ser menores. Ainda há controvérsia quanto à distribuição de macronutrientes na dieta, mas é reconhecido que uma alimentação hiperproteica pode oferecer benefícios aos pacientes, já que as proteínas podem (1) ser usadas como fonte alternativa de glicose durante o jejum; (2) aumentar a síntese de proteína muscular; e (3) reduzir o consumo de carboidrato na dieta, diminuindo o armazenamento excessivo de glicogênio (Kishnani et al. 2010; Kishnani et al. 2019)

Nos últimos anos, a dieta cetogênica e os suplementos de triglicerídeos de cadeia média (TCM) emergiram como alternativas de tratamento para as GSDs cetóticas. Apesar do aumento de evidências de efeitos positivos, a maioria é proveniente de relatos de casos. O profissional deve ter cautela ao aderir a essas estratégias (Derks and Rijn 2015; Kishnani et al. 2019; Rossi et al. 2020).

A Tabela 3 resume as principais recomendações nutricionais para as GSDs I, III e IX.

**Tabela 3 - Recomendações nutricionais para as glicogenoses I, III e IX**

Tipo	Faixa etária	UCCS (g/kg/dia)	Intervalo entre doses de UCCS (h)	CHO (%)	PTN (%)	LIP (%)	Recomendações adicionais
I	Lactentes	1.6	3-4	60-70	10-15	o restante da % de kcal <sup>a</sup>	Restrição de lactose e frutose. Suplementação de multivitamínicos, cálcio, vitamina D e Vitamina E <sup>c</sup> .
	Crianças pequenas a puberdade	1.7-2.5	4-6				
	Adultos	1.7-2.5	Variável				
III	> 12 meses	1.0	6	35-55	20-30	20-35	Refeições de 3/3h até 12 meses. Dieta com alto teor de proteína (3g/kg)
	Adultos	Variável	Variável				
IX	Todas	0.6-2.5	6	<sup>b</sup>	15-25	<sup>b</sup>	Refeições frequentes. Dieta com alto teor de proteína (2-3g/kg)

UCCS, Amido de Milho Cru. CHO, carboidrato. PTN, Proteína. LIP, Lipídio. Kcal, quilocalorias. a. <30% para crianças maiores de 2 anos; b. Semelhante às recomendações para GSD III. c. A suplementação de vitamina E é recomendada na Glicogenose Ib para apoiar a formação e função dos neutrófilos. Fonte: Kishnani et al. (2010); Froissart et al. (2011); Kishnani et al. (2014); Bali et al. (2016); Dagli et al. (2016); Herbert et al. (2018); Kishnani et al. (2019); Ross et al. (2020).

A fim de prevenir e/ou tratar distúrbios metabólicos secundários e complicações de longo prazo, os profissionais podem recorrer a terapia medicamentosa adjuvante, que inclui hipolipemiantes, citrato de potássio e inibidores da enzima conversora de angiotensina (Chou et al. 2010). Na GSD Ib a terapia com fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) é utilizada para tratar a neutropenia (Kishnani et al. 2014). O Transplante de fígado pode ser necessário em caso de cirrose hepática grave, disfunção hepática e/ou carcinoma hepatocelular (Dagli et al. 2016; Kishnani et al. 2019) e o transplante de rins quando houver insuficiência renal (Kishnani et al. 2014).

A terapia gênica com vetores virais adeno-associados (AAV) aparece como uma terapia promissora, especialmente para a GSD Ia. Um ensaio clínico de fase I/II (NCT03517085) para avaliar a segurança de um produto de terapia gênica de AAV, sorotipo 8 (AAV8), em adultos com GSD Ia foi concluído em novembro de 2021. Dados preliminares sugerem que o produto apresenta um perfil de segurança aceitável e proporciona uma melhora sustentada na atividade da G6Pase até a Semana 52, com aumento da manutenção da normoglicemia em jejum e redução das necessidades diárias de amido de milho. Também foi observada uma redução da fração de gordura hepática em imagens de ressonância magnética em comparação com o valor basal (Weinstein et al. 2020). Um estudo



de fase 3 (NCT05139316) está em período de recrutamento e deve ser concluído em abril de 2024.

### **1.3.6 Composição corporal nas glicogenoses hepáticas**

O excesso de peso é frequentemente descrito nas GSDs hepáticas, especialmente no tipo I (Chen et al. 1993; Santos et al. 2014; dos Santos et al. 2017; Szymanska et al. 2017; Jorge et al. 2021). Apesar de ser apontado na maioria das vezes como uma consequência do tratamento dietético, sua etiologia não está bem esclarecida. Um estudo publicado pela autora desta tese (dos Santos et al. 2017) avaliou o estado nutricional e a composição corporal de pacientes brasileiros com GSDs I, III e IX através de bioimpedância elétrica. Os resultados revelaram que o índice de massa corporal (IMC) para idade e o percentual de massa gorda foram significativamente maiores para pacientes que para controles pareados por sexo e idade ( $p = 0,04$  e  $p = 0,01$ , respectivamente). Quando os pacientes foram estratificados por tipo de GSD, a porcentagem de massa gorda foi maior na GSD Ia que nas GSD III e GSD IX $\alpha/\beta$  ( $p = 0,02$ ). No entanto, pacientes com GSD Ia, Ib e III/IX não diferiram em relação à quantidade diária de UCCS administrada (em g ou em g/kg). Sendo assim, esses achados não confirmam a hipótese de que o tratamento seja a causa do excesso de peso nas GSDs hepáticas.

Ainda que o excesso de peso seja clinicamente evidente e, talvez, por isso os estudos de composição corporal nas GSDs hepáticas se dediquem quase que exclusivamente à adiposidade, há suspeita de que esses pacientes também apresentem um comprometimento do conteúdo e função da massa magra (Mundy et al. 2008; Burda e Hochuli 2015), mesmo nas GSDs sem deficiência de atividade enzimática no músculo (Jorge et al. 2021). Em 2020, um estudo multinacional destacou a necessidade de explorar este tema, ao elencar entre as 11 prioridades mundiais de pesquisa em GSDs hepáticas, uma questão sobre prevenção e/ou tratamento de problemas musculares nestes pacientes (Peeks et al. 2020).

### **1.3.7 Avaliação da composição corporal**

Um modelo amplamente aceito para avaliação da composição corporal propõe cinco níveis de complexidade crescente: atômico, molecular, celular, sistema tecidual e corpo

inteiro (Fosbøl e Zerahn 2015). Com o passar dos anos, diversas ferramentas de avaliação em nível molecular se consolidaram como métodos de referência. Os quatro principais componentes deste nível são: água, gordura, proteínas e minerais (Heymsfield et al. 2015; Andreoli et al. 2016; Borga et al. 2018).

De acordo com o número de componentes mensurados, as ferramentas de avaliação da composição corporal são classificadas em modelos de dois, três, quatro ou *multi* componentes/compartimentos (Tabela 4). Apesar dos métodos multicompartimentais minimizarem as suposições relacionadas à densidade, hidratação e/ou estrutura dos tecidos através de estimativas a nível atômico, nenhuma técnica *in vivo* disponível atualmente atende aos mais altos critérios de precisão (Wells e Fewtrell 2006; Fosbøl e Zerahn 2015; Kuriyan 2018).

**Tabela 4 - Tipos de modelos de avaliação da composição corporal**

<b>Modelo</b>	<b>Componentes avaliados</b>
Modelo de dois compartimentos (2C)	massa gorda e massa livre de gordura (como água, proteínas, glicogênio e minerais)
Modelo de três compartimentos (3C)	massa gorda, massa livre de gordura e água
Modelo de quatro compartimentos (4C)	massa gorda, massa livre de gordura, água e conteúdo mineral ósseo
Modelo multicompartimentais	massa gorda, massa livre de gordura, água, conteúdo mineral ósseo, conteúdo mineral de tecidos moles e glicogênio

Adaptado de Wells e Fewtrell (2006); Fosbøl e Zerahn (2015); Heymsfield et al. (2015); Andreoli et al. (2016); Kuriyan (2018).

Na prática clínica o IMC ( $\text{kg/m}^2$ ) ainda é o método mais utilizada para estimar a gordura corporal, especialmente pela sua simplicidade e baixo custo. No entanto, apesar de uma boa correlação com o acúmulo de gordura e a saúde metabólica em nível populacional, essa ferramenta apresenta limitações para a avaliação individual – já que a composição corporal varia com a idade, sexo, etnia e diferenças individuais. Além disso, o IMC é pouco sensível para a avaliação real da distribuição da gordura corporal (Borga et al. 2018; Ceniccola et al. 2019). Diante deste cenário, profissionais e pesquisadores têm a possibilidade de optar por ferramentas mais precisas para suas práticas, desde que levem em consideração fatores como: disponibilidade do equipamento, custo, exposição à radiação, cooperabilidade e características físicas do paciente (Fosbøl e Zerahn 2015; Andreoli et al. 2016; Lemos e Gallagher 2017).

O Quadro 5 apresenta as vantagens e desvantagens das principais técnicas de avaliação da composição corporal.

**Quadro 5 - Vantagens e desvantagens dos principais métodos de avaliação da composição corporal**

<b>Método</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Limitações</b>
Antropometria	Rápido e simples; baixo custo; útil para detectar alterações na porcentagem de gordura corporal; sem exposição à radiação.	Requer uma técnica precisa do avaliador; não é precisa para pessoas muito magras ou muito acima do peso; mede apenas gordura subcutânea.
Pesagem hidrostática	Medida precisa da densidade e do volume corporal; sem exposição à radiação.	Equipamento grande; tempo longo; alto custo; o gás no trato gastrointestinal pode afetar o resultado; pode não ser bem tolerada devido à submersão completa em água; não é adequada para crianças pequenas e indivíduos que não conseguem prender a respiração debaixo d'água.
Pletismografia por deslocamento de ar	Rápido; não exige que o paciente seja submerso na água; sem exposição à radiação.	Equipamento grande; alto custo; o gás no trato gastrointestinal, assim como roupas e cabelo, pode afetar o resultado.
Análise de bioimpedância elétrica (BIA)	Rápido e portátil; baixo custo; preciso para estimar água corporal total; sem exposição à radiação.	Baixa precisão na detecção de alterações na porcentagem de gordura corporal; necessita de uma equação específica para cada população; resultado limitado pelo estado de hidratação.
Absorciometria por Raios-X de Dupla Energia (DXA)	Rápido e preciso; possibilidade de obtenção de medidas regionais.	Exposição à radiação (mesmo que baixa); alto custo; não portátil; a espessura corporal e o estado de hidratação podem influenciar as medições; incapacidade de discriminar os diferentes tipos de gordura (visceral, subcutânea e intramuscular).
Ultrassom	Portátil; rápido; baixo custo; confiabilidade satisfatória intra e interavaliador; avalia alterações longitudinais nos músculos.	Ausência de padronização nos procedimentos e medidas; resultado limitado pela presença de edema.
Tomografia computadorizada	Valores de corte validados; alta precisão; avaliação de massa magra por região; avaliação de gordura subcutânea e visceral.	Alto custo; exposição à radiação; não pode ser realizado em pacientes restritos ao leito; necessidade de software específico para avaliação de massa magra.
Ressonância magnética	Alta precisão; melhor resolução espacial e diferenciação da composição da massa corporal; sem exposição à radiação.	Alto custo; tempo mais longo de aquisição das imagens; necessidade de software específico.

Contagem de potássio de corpo inteiro	Precisão; não necessita da cooperação do paciente; mede com precisão a massa celular corporal; particularmente útil em condições de alteração do estado de hidratação, como em gestantes, lactentes e desnutrição aguda grave.	Alto custo; calibração difícil; não é indicado em condições que aumentem o potássio corporal; pode ser um exame longo.
Análise por ativação de nêutron	Padrão ouro entre os métodos <i>in vivo</i> ; não necessita da cooperação do paciente.	Exposição à radiação; alto custo; requer operadores habilitados; calibração difícil.

Adaptado de Wells e Fewtrell (2006); Martins (2008); Lee e Gallagher (2008); Fosbøl e Zerahn (2015); Heymsfield et al. (2015); Andreoli et al. (2016); Kuriyan (2018).

### 1.3.7.1 Absorciometria de raios-x de dupla energia (DXA)

A DXA é um método que foi originalmente desenvolvido para medir a densidade mineral óssea (DMO) e que acabou se tornando uma das técnicas mais populares para a avaliação da composição corporal (Fosbøl e Zerahn 2015; Lemos e Gallagher 2017). A DXA é capaz de estimar gordura corporal, massa muscular e conteúdo mineral ósseo através da absorção diferencial de raios-x de duas energias diferentes. Ao atravessar o corpo, os feixes de raio-x são atenuados; este fenômeno é dependente da energia dos fótons, densidade e espessura dos tecidos. Uma vez que o tecido ósseo possui maior densidade que os tecidos magro e adiposo, admite-se que ele atenuará mais o feixe de raio-x, permitindo a mensuração dos tecidos. Para determinar a quantidade massa magra e massa gorda é utilizada uma razão da atenuação dos fótons em locais livres de tecido ósseo. Nesses locais, a proporção da atenuação dos dois níveis de energia está linearmente relacionada à proporção de gordura (Toombs et al. 2012). Os dados obtidos são usados em equações preditivas específicas do instrumento (Wells and Fewtrell 2006).

A DXA tem se mostrado mais precisa do que os métodos de densidade corporal para estimar a gordura corporal total (Kuriyan 2018). Já a avaliação de massa magra tem mostrado maior precisão que outros métodos comumente utilizados, como BIA e antropometria (Erlandson et al. 2016); e menor precisão comparada a métodos *in vivo* mais acurados: ressonância magnética e tomografia computadorizada (Tavoian et al. 2019).

A varreduras de DXA permitem medidas de corpo inteiro e de regiões do corpo (tronco, braços e pernas, gordura andróide e ginoide) (Andreoli et al. 2016). No entanto, a

precisão das medidas de corpo inteiro parece ser maior que a das medidas regionais, especialmente a massa gorda do tronco (Fosbøl and Zerahn 2015).

As principais fontes de erros na medição de DXA incluem posicionamento inadequado do paciente, especialmente para análise de composição regional; presença de implantes metálicos; administração anterior de radiofármaco; altura e peso que excedem o campo de varredura; obesidade; e estado da doença dos indivíduos (Wells e Fewtrell 2006; Duren et al. 2008; Fosbøl e Zerahn 2015). Considerações sobre o uso de DXA em população específicas estão descritas na Tabela 5.

**Tabela 5 - Uso de absorciometria de raios-x de dupla energia (DXA) em populações específicas**

População	Considerações
Gravidez	Não recomendado devido à exposição à radiação, mesmo que baixa.
Bebês	Técnicas de enfaixamento são recomendadas em bebês e as medições podem ser realizadas enquanto o bebê está dormindo. As medidas regionais podem ser prejudicadas se o enfaixamento for usado.
Crianças	Praticável apenas quando a criança puder se manter imóvel.
Grupos étnicos	Dados de referência para composição corporal não estão disponíveis para alguns grupos étnicos.
Obesos	A maioria dos aparelhos não acomoda indivíduos com Índice de massa corporal $\geq 35 \text{kg/m}^2$ .

Adaptado de Medical Research Council - United Kingdom (2021).

Embora a técnica apresente essa e outras limitações (Quadro 5), o seu custo relativamente baixo em relação às técnicas padrão ouro *in vivo*, disponibilidade e baixa radiação fizeram com que o DXA fosse aceito como um método conveniente e útil para a análise da composição corporal (Toombs et al. 2012; Andreoli et al. 2016).

A fim de melhorar a acurácia da técnica, o paciente deve ser orientado a tomar alguns cuidados antes do exame, que incluem: remover adornos e demais objetos metálicos, usar avental de exame ou roupas confortáveis, permanecer imóvel e na posição orientada pelo avaliador e não tomar suplemento de cálcio 24h antes do exame (International Atomic Energy Agency. 2010). O jejum de 12 horas é recomendado por alguns autores, mas não é possível para pacientes com GSDs hepáticas devido ao risco de hipoglicemia (Ross et al. 2020). De acordo com Tinsley et al. (2017), alimentação é capaz de superestimar as estimativas de massa magra de DXA em  $\approx 1,7\%$  e subestimar as estimativas de massa gorda em  $\approx 3\%$ .

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Avaliar ferramentas que apoiam o nutricionista na tomada de decisão frente ao tratamento da PKU e das GSDs hepáticas

### 2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a percepção e a compreensão das ferramentas para consulta da quantidade de Phe em alimentos desenvolvidas pela Anvisa.
- Identificar os fatores que interferem na usabilidade das ferramentas para consulta da quantidade de Phe em alimentos desenvolvidas pela Anvisa.
- Descrever e avaliar a composição corporal de pacientes com GSDs hepáticas através de DXA.
- Investigar a associação da composição corporal com achados clínicos, bioquímicos e de tratamento de pacientes com GSDs hepáticas.

## 3. HIPÓTESES

1. As ferramentas para consulta da quantidade de Phe em alimentos da Anvisa não satisfazem as necessidades dos profissionais de saúde, pacientes PKU, seus familiares e cuidadores.
2. Pacientes com GSDs hepáticas são propensos ao excesso de massa gorda.
3. Pacientes com GSDs hepáticas apresentam comprometimento no conteúdo de massa magra, especialmente os subtipos cuja deficiência enzimática atinge o estoque de glicogênio muscular.
4. O tratamento dietético com UCCS está associado ao excesso de peso nas GSDs hepáticas.

## CAPÍTULO 2

ARTIGO 1 - Brazilian food reference guide for phenylalanine content: a study based on the perception of PKU patients and health providers

Bruna B. dos Santos<sup>1</sup>, Bibiana M. de Oliveira<sup>1</sup>, Vaneisse C. Lima Monteiro<sup>1</sup>, Soraia Poloni<sup>2</sup>, Tassia Tonon<sup>2</sup>, Ida V. D. Schwartz<sup>1, 2, 3, 4</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>2</sup> Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Genética Médica, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>3</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Genética, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>4</sup> Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Centro de Pesquisa Clínica, NUCLIMED, RS, Brazil.

**Revista:** Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening (JIEMS)

**Situação:** aceito

## CAPÍTULO 3

### ARTIGO 2 - Body composition in patients with hepatic glycogen storage diseases

Bruna B. dos Santos<sup>1</sup>, Karina Colonetti<sup>2</sup>, Tatiéle Nalin<sup>3</sup>, Bibiana M. de Oliveira<sup>1</sup>, Carolina F. M. de Souza<sup>4</sup>, Poli Mara Spritzer<sup>5, 6</sup>, Ida V. D. Schwartz<sup>1, 2, 4, 7, 8</sup>

<sup>1</sup> Post Graduate Program in Genetics and Molecular Biology, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>2</sup> Basic Research and Advanced Investigations in Neurosciences Laboratory, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>3</sup> Ultragenyx Brasil Farmacêutica Ltda, São Paulo, São Paulo, Brazil.

<sup>4</sup> Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>5</sup> Division of Endocrinology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>6</sup> Department of Physiology, Federal University of Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>7</sup> Department of Genetics, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>8</sup> NUCLIMED, Center for Clinical Research, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

**Revista:** Nutrition (Elsevier)

**Situação:** aceito



## CAPÍTULO 4

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A investigação de recursos que sirvam de suporte para a conduta do nutricionista no tratamento de EIMs foi identificada pela equipe deste estudo como uma necessidade urgente, uma vez que este profissional desempenha um papel crítico na equipe multidisciplinar de manejo dos EIMs; além disso, existem poucas oportunidades de especialização, aprimoramento ou educação continuada na área da nutrição metabólica. Ainda é difícil estimar quantos nutricionistas metabólicos atuam no Brasil e, conseqüentemente, quantos profissionais se beneficiariam desta iniciativa. Sabe-se que atualmente há 17 Serviços de Referência em Doenças Raras (SRDR) distribuídos no território nacional (Brasil 2021). De acordo com a Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014, todos os SRDR que atendam EIMs devem incluir pelo menos um profissional nutricionista na sua equipe multiprofissional (BRASIL 2014). Independentemente do número de profissionais alcançados, é inegável que esta linha de pesquisa trará benefícios aos pacientes cujos EIMs dependem de tratamento dietético.

No capítulo 2 desta tese, os resultados do artigo “*Brazilian food reference guide for phenylalanine content: a study based on the perception of PKU patients and health providers*” evidenciam que os esforços da Anvisa em aprimorar sua ferramenta de consulta de Phe em alimentos, através da publicação do PCCFA-Anvisa, não foram suficientes para torná-la uma referência nacional.

As limitações que parecem ter um maior impacto sobre a usabilidade do PCCFA-Anvisa são referentes ao layout complexo e à baixa variedade de alimentos. Uma vez que o estudo que originou este artigo foi contemplado com apoio financeiro na Chamada CNPq/Anvisa 17/2017, um relatório técnico entregue a Anvisa deve embasar o aprimoramento da ferramenta. Enquanto algumas sugestões são simples e exigem pouco investimento de tempo e recursos financeiros, como a possibilidade de exportar os dados da tabela para um arquivo PDF (do inglês: *Portable Document Format*), outras são complexas, como o desenvolvimento de um aplicativo compatível com dispositivos móveis.

Em uma iniciativa independente, o grupo de pesquisa ATS Genética, está desenvolvendo um aplicativo para dispositivos móveis para consulta dos dados da

Tabela/Painel da Anvisa. A proposta foi submetida como emenda ao projeto “Avaliação da adesão à Tabela de Conteúdo de Fenilalanina em Alimentos construída pela Anvisa: um estudo entre profissionais da saúde e pacientes brasileiros com Fenilcetonúria” e aprovada em 2021. Esta etapa do projeto fez parte do trabalho de conclusão do curso de Nutrição de uma aluna da UFRGS, do qual a autora da tese foi coorientadora. O aplicativo está em fase final de desenvolvimento e deve estar disponível para uso no segundo semestre de 2022.

A necessidade de atualização das listas de alimentos da tabela também aparece como uma necessidade urgente e é, provavelmente, a etapa mais complexa do aprimoramento do PCCFA-Anvisa, uma vez que exige um trabalho constante e permanente da Anvisa. Adicionalmente, a inclusão de medidas caseiras aparece como sugestão de ambos os grupos do estudo. Embora se reconheça que a disponibilidade de medidas caseiras não é comum em tabelas de conteúdo de alimentos, a complexidade da dieta com restrição de Phe pode justificar a inclusão desse recurso.

O estudo ainda revela um problema que vai além das ferramentas da Anvisa: a falta de informação. Vinte e dois participantes do grupo leigo não sabiam o que é uma tabela de conteúdo de Phe em alimentos, enquanto 12 não souberam responder à questão. Embora a Anvisa possa promover ações de educação sobre o tema, essa limitação também deve ser trabalhada nos serviços de assistência à saúde ao paciente PKU, já que estas tabelas, se utilizadas com a devida orientação profissional, podem melhorar a adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes.

Outro ponto que merece ser destacado é o fato de o estudo ter sido parcialmente conduzido durante a pandemia de Covid-19, exigindo que o recrutamento e a coleta de dados fossem realizados exclusivamente por meios digitais. Coletas presenciais no ambulatório de tratamento de erros inatos do metabolismo do HCPA estavam previstas no projeto e aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) local, mas não foram realizadas diante das circunstâncias impostas pelo vírus. Para garantir a inclusão dos participantes, foi necessário fazer uso de mídias sociais para recrutamento de uma amostragem em bola-de-neve (materiais de divulgação aprovados pelo CEP).

Esta foi a primeira experiência do grupo ATS Genética com estudos deste tipo e, apesar de exitosa, foi bastante desafiadora. Durante os primeiros meses de coleta, percebeu-se a necessidade de conscientizar os participantes elegíveis sobre a importância e validade das pesquisas online, devido à baixa adesão ao estudo. Neste sentido, as transmissões ao

vivo (*lives*) via *Facebook* e *Youtube*, produzidas por associações de pacientes com EIMs e seus familiares, foram um importante canal de comunicação entre os pesquisadores e o público-alvo do estudo. Além de levar informações sobre tratamento e diagnóstico das doenças às famílias, este espaço foi fundamental para a discussão sobre a participação dos pacientes e suas famílias neste emergente modelo de pesquisa. Como resultado, foi possível garantir uma amostra satisfatória de pacientes, mesmo sem o auxílio da coleta presencial. Essa experiência motivou a elaboração de novos estudos com desenhos semelhantes.

No capítulo 3, o artigo “Body composition in patients with hepatic glycogen storage diseases” corrobora com a literatura científica ao destacar a alta frequência de excesso de peso nas GSDs hepáticas. Corrobora também com a hipótese de que o excesso de peso dos pacientes está associado ao tratamento com UCCS. A redução no conteúdo de massa magra (RSMI), identificada em dois pacientes, está de acordo com a preocupação apontada por Peeks et al. (2020) e os dados de um recente estudo brasileiro (Jorge et al. 2021). Sugere-se que esse achado também possa ser atribuído, ao menos parcialmente, a estratégia de tratamento utilizada, uma vez que a alta ingestão de UCCS pode prejudicar a ingestão proteica, levando à diminuição da massa magra.

Apesar das suas limitações como método de avaliação da composição corporal, o uso da DXA é particularmente vantajoso nas GSDs hepáticas, visto que o exame já faz parte do monitoramento da saúde óssea de diversos pacientes, representando uma oportunidade de otimizar os recursos financeiros destinados ao tratamento das GSDs hepáticas.

Os resultados dos estudos reforçaram positivamente todas as hipóteses desta tese, exceto uma: foi encontrado um prejuízo de massa magra em dois pacientes adultos da amostra, sendo que um deles apresentava um subtipo de GSDs hepáticas sem envolvimento muscular (GSD Ib). Mesmo que as evidências levantadas sejam promissoras, estudos que considerem amostras maiores, ingestão alimentar por métodos mais acurados, taxa de utilização dos substratos energéticos, nível de atividade física e outros métodos de avaliação da composição corporal são necessários para esclarecer tais resultados.

## CONCLUSÃO

Abaixo serão descritas as conclusões do estudo de acordo com os seus objetivos:

## **Objetivo geral**

*Avaliar ferramentas que apoiam o nutricionista na tomada de decisão frente ao tratamento da PKU e das GSDs hepáticas*

Os resultados desta tese evidenciam que enquanto a DXA é uma ferramenta útil para assistência nutricional aos pacientes GSD, as ferramentas da Anvisa para consulta da Phe em alimentos apresentam limitações importantes que ainda prejudicam a sua usabilidade.

## **Objetivos específicos**

*Avaliar a percepção e a compreensão das ferramentas para consulta da quantidade de Phe em alimentos desenvolvidas pela Anvisa.*

Apesar dos participantes do estudo reconhecerem o PCCFA-Anvisa como uma ferramenta superior à TCFA-Anvisa, diversos fatores ainda prejudicam a sua usabilidade. Mesmo que a Anvisa tenha se empenhado no aprimoramento da sua ferramenta, tanto a TCFA quanto o PCCFA-Anvisa não aparecem como a principal fonte de informação em ambos os grupos.

*Identificar os fatores que interferem na usabilidade das ferramentas para consulta da quantidade de Phe em alimentos desenvolvidas pela Anvisa.*

As limitações mais importantes relacionadas as ferramentas de consulta de Phe em alimentos da Anvisa são relacionadas ao layout complexo e à baixa variedade de alimentos. As principais demandas identificadas foram a elaboração de um aplicativo para consulta de Phe e a atualização constante das listas de alimentos.

*Descrever e avaliar a composição corporal de pacientes com GSDs hepáticas através de DXA.*

Na nossa amostra, o excesso de adiposidade corporal foi frequente entre os pacientes com GSDs hepáticas. Dois dos 7 pacientes adultos apresentaram redução do índice de músculo esquelético relativo (RSMI). Esses achados sugerem que tanto o conteúdo de massa gorda quanto de massa magra de pacientes com GSDs hepáticas devem ser monitorados pelo nutricionista.

*Investigar a associação da composição corporal com achados clínicos, bioquímicos, de tratamento de pacientes com GSDs hepáticas.*

Nossos achados sugerem que os conteúdos de massa magra e massa gorda podem ser alterados pela terapia com UCCS.

## OUTROS ESTUDOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

A fim de dar continuidade à avaliação de ferramentas que apoiam o nutricionista na tomada de decisão frente à terapia de doenças genéticas raras, outros estudos estão sendo desenvolvidos. Após a publicação como coautora de um artigo que descreveu as práticas atuais no diagnóstico e manejo alimentar da PKU na América Latina (Poloni et al. 2021), a autora da tese participou da elaboração de um projeto de pesquisa que visa descrever o panorama do tratamento dietético das GSD hepáticas no Brasil (protocolo: 2021-0617). O projeto está na fase de apreciação ética. Ambos os estudos são importantes para identificar as principais barreiras no tratamento dessas doenças e embasar estudos aplicados que apoiem o objetivo principal desta tese.

O estudo “Impacto da educação do paciente na qualidade de vida e adesão ao tratamento de crianças e adolescentes com erros inatos do metabolismo: a fenilcetonúria como modelo”, de iniciativa da autora, foi submetido à aprovação ética em janeiro de 2022 e aguarda aprovação (protocolo: 2022-0003). O principal objetivo do estudo é desenvolver materiais digitalizados e em vídeo para crianças e adolescentes com PKU, sobre os temas (1) o que é proteína e Phe e porque o paciente com PKU deve limitar o consumo desses nutrientes na dieta?; (2) por que coletar sangue para o atendimento médico e nutricional?; e (3) a importância da fórmula metabólica no tratamento da PKU. As ferramentas serão avaliadas quanto a leitura e compreensão antes de serem aplicadas. Durante o estudo, será avaliado o impacto dos materiais na qualidade de vida e adesão ao tratamento dos participantes. Almeja-se que os materiais elaborados no estudo sejam usados na assistência à saúde de pacientes atendidos no ambulatório de tratamento de erros inatos do metabolismo do HCPA e de outros serviços de genética médica do território brasileiro.

Nos anexos estão disponíveis outros artigos publicados e elaborados em paralelo aos estudos desta tese, todos no âmbito das doenças raras.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Acosta PB, Matalon K, Castiglioni L, Rohr FJ, Wenz E, Austin V and Azen C (2001) Intake of major nutrients by women in the Maternal Phenylketonuria (MPKU) Study and effects on plasma phenylalanine concentrations. *Am J Clin Nutr* 73:792–796. doi: 10.1093/ajcn/73.4.792
2. Andreoli A, Garaci F, Cafarelli FP and Guglielmi G (2016) Body composition in clinical practice. *Eur J Radiol* 85:1461–1468. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.02.005
3. Anvisa (2021) Conteúdo de Fenilalanina em Alimentos. [http://antigo.anvisa.gov.br/en\\_US/fenilalanina-em-alimentos](http://antigo.anvisa.gov.br/en_US/fenilalanina-em-alimentos).
4. Bali D, Chen Y-T, Austin S, Goldstein JL, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K et al. Glycogen Storage Disease Type I.
5. Bali DS, Chen Y-T, Austin S and Jennifer L Goldstein (2016) Glycogen Storage Disease Type I. In: GeneReviews®. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1312/>.
6. Baumgartner R, Koehler K, Gallagher D, Romero L, Heymsfield S, Ross R, Garry P and Lindeman R (1998) Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 147:755–763. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009520
7. Bernstein L, Burns C, Sailer-Hammons M, Kurtz A and Rohr F (2017) Multiclinic Observations on the Simplified Diet in PKU. *J Nutr Metab* 2017:1–5. doi: 10.1155/2017/4083293
8. Bhattacharya K (2015) Investigation and management of the hepatic glycogen storage diseases. *Transl Pediatr* 4:240–248. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.04.07
9. Bhattacharya K, Pontin J and Thompson S (2016) Dietary Management of the Ketogenic Glycogen Storage Diseases. *J Inborn Errors Metab Screen* 4:1–6. doi: 10.1177/2326409816661359
10. BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda. (2020) Bula do medicamento KUVAN®.
11. Blau N (2016) Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. *Hum Mutat* 37:508–515. doi: 10.1002/humu.22980
12. Borga M, West J, Bell JD, Harvey NC, Romu T, Heymsfield SB and Dahlqvist Leinhard O (2018) Advanced body composition assessment: from body mass index to body composition profiling. *J Investig Med* 66:1.10-9. doi: 10.1136/jim-2018-000722
13. Borrajo GJC (2007) Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *J Inherit Metab Dis* 30:466–481. doi: 10.1007/s10545-007-0669-9
14. Borrajo GJC (2016) Newborn Screening for Phenylketonuria. *J Inborn Errors Metab Screen* 4:232640981668276. doi: 10.1177/2326409816682764
15. Botler J, Camacho LAB and Cruz MM da (2012) Phenylketonuria, congenital hypothyroidism and haemoglobinopathies: public health issues for a Brazilian newborn screening program. *Cad Saude Publica* 28:1623–1631. doi: 10.1590/S0102-311X2012000900002
16. Boyer SW, Barclay LJ and Burrage LC (2015) Inherited Metabolic Disorders: Aspects of Chronic Nutritional Management. *Nutr Clin Pract* 30:502–510. doi: 10.1177/0884533615586201
17. Brasil. Ministério da Saúde. (2016) Triagem Neonatal Biológica.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. (2019) Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Fenilcetonúria [Atualização]. Conitec 1–45.
19. BRASIL (2014) Portaria N° 199, de 30 de janeiro de 2014. Ministério da Saúde 1–3.
20. Brasil and Ministério da saúde (2021) Triagem Neonatal (Teste do Pezinho). <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sgtes/doencas-raras/triagem-neonatal->

teste-do-pezinho.

21. Brasil and Ministério da Saúde (2021) Doenças raras. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/doencas-raras>.
22. Burda P and Hochuli M (2015) Hepatic glycogen storage disorders : what have we learned in recent years ? 415–421. doi: 10.1097/MCO.0000000000000181
23. Cabrera-Abreu J, Crabtree NJ, Elias E, Fraser W, Cramb R and Alger S (2004) Bone mineral density and markers of bone turnover in patients with glycogen storage disease types I, III and IX. *J Inher Metab Dis* 27:1–9. doi: 10.1023/B:BOLI.0000016632.13234.56
24. Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, Berry GT, Bilder DA, Blau N, Bodamer OA, Brosco JP, Brown CS, Burlina AB et al. (2014) Phenylketonuria Scientific Review Conference: State of the science and future research needs. *Mol Genet Metab* 112:87–122. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.02.013
25. Ceniccola GD, Castro MG, Piovacari SMF, Horie LM, Corrêa FG, Barrere APN and Toledo DO (2019) Current technologies in body composition assessment: advantages and disadvantages. *Nutrition* 62:25–31. doi: 10.1016/j.nut.2018.11.028
26. Chen T, Bazzarre CH, Lee M, Sidbury JB and Coleman RA (1993) Type I glycogen storage disease: Nine years of management with cornstarch. 6:56–59.
27. Chou JY, Jun HS and Mansfield BC (2010) Glycogen storage disease type I and G6Pase- $\beta$  deficiency: etiology and therapy. *Nat Rev Endocrinol* 6:676–688. doi: 10.1038/nrendo.2010.189
28. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM et al. (2010) Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 39:412–423. doi: 10.1093/ageing/afq034
29. Dagli, Aditi; Sentner, Christiaan P; Weinstein, David (2016) Glycogen Storage Disease Type III.
30. Dagli A, Sentner C and Weinstein D (2016) Glycogen Storage Disease Type III. In: GeneReviews®. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26372/>.
31. Daly A, Evans S, Chahal S, Santra S, Pinto A, Gingell C, Rocha J, van Spronsen F, Jackson R and MacDonald A (2019) The Effect of Glycomacropeptide versus Amino Acids on Phenylalanine and Tyrosine Variability over 24 Hours in Children with PKU: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 11:520. doi: 10.3390/nu11030520
32. de Castro M-J, Sánchez-Pinto P, Abdelaziz-Salem N, Leis R and Couce ML (2021) Evaluation of Body Composition, Physical Activity, and Food Intake in Patients with Inborn Errors of Intermediary Metabolism. *Nutrients* 13:2111. doi: 10.3390/nu13062111
33. Delgado A, Issaoui M, Vieira MC, Saraiva de Carvalho I and Fardet A (2021) Food Composition Databases: Does It Matter to Human Health? *Nutrients* 13:2816. doi: 10.3390/nu13082816
34. Derks TGJ, Martens DH, Sentner CP, van Rijn M, de Boer F, Smit GPA and van Spronsen FJ (2013) Dietary treatment of glycogen storage disease type Ia: Uncooked cornstarch and/or continuous nocturnal gastric drip-feeding? *Mol Genet Metab* 109:1–2. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.02.005
35. Derks TGJ and Rijn M Van (2015) Lipids in hepatic glycogen storage diseases : pathophysiology , monitoring of dietary management and future directions. 537–543. doi: 10.1007/s10545-015-9811-2
36. dos Santos BB, Nalin T, Grokoski KC, Perry IDS, Refosco LF, Vairo FP, Souza CFM and Schwartz IVD (2017) Nutritional Status and Body Composition in Patients With

- Hepatic Glycogen Storage Diseases Treated With Uncooked Cornstarch—A Controlled Study. *J Inborn Errors Metab Screen* 5:1–7. doi: 10.1177/2326409817733014
37. Duren DL, Sherwood RJ, Czerwinski SA, Lee M, Choh AC, Siervogel RM and Chumlea WC (2008) Body Composition Methods: Comparisons and Interpretation. *J Diabetes Sci Technol* 2:1139–1146. doi: 10.1177/193229680800200623
  38. Eldridge A, Piernas C, Illner A-K, Gibney M, Gurinović M, de Vries J and Cade J (2018) Evaluation of New Technology-Based Tools for Dietary Intake Assessment—An ILSI Europe Dietary Intake and Exposure Task Force Evaluation. *Nutrients* 11:55. doi: 10.3390/nu11010055
  39. Ellingwood SS and Cheng A (2018) Biochemical and clinical aspects of glycogen storage diseases. *J Endocrinol* 238:R131–R141. doi: 10.1530/JOE-18-0120
  40. Elmadfa I and Meyer AL (2010) Importance of food composition data to nutrition and public health. *Eur J Clin Nutr* 64:S4–S7. doi: 10.1038/ejcn.2010.202
  41. Erlandson MC, Lorbergs AL, Mathur S and Cheung AM (2016) Muscle analysis using pQCT, DXA and MRI. *Eur J Radiol* 85:1505–1511. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.03.001
  42. Ezgu F (2016) *Inborn Errors of Metabolism*, 1st ed. *Adv Clin Chem*. doi: 10.1016/bs.acc.2015.12.001
  43. FAO, WHO and UNU (2007) *Protein and Amino Acid Requirements of Infants and Children*.
  44. Fosbøl MO and Zerahn B (2015) Contemporary methods of body composition measurement. *Clin Physiol Funct Imaging* 35:81–97. doi: 10.1111/cpf.12152
  45. Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, Vianey-saban C, Petit F, Hubert-buron A, Eberschweiler PT, Gajdos V and Labrune P (2011) Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 6:1–12. doi: 10.1186/1750-1172-6-27
  46. Gambello MJ and Li H (2018) Current strategies for the treatment of inborn errors of metabolism. *J Genet Genomics* 45:61–70. doi: 10.1016/j.jgg.2018.02.001
  47. Garbade SF, Ederer V, Burgard P, Wendel U, Spiekerkoetter U, Haas D and Grünert SC (2021) Impact of glycogen storage disease type I on adult daily life: a survey. *Orphanet J Rare Dis* 16:371. doi: 10.1186/s13023-021-02006-w
  48. Gazzero E, Andreu AL and Bruno C (2013) Neuromuscular disorders of glycogen metabolism. *Curr Neurol Neurosci Rep*. doi: 10.1007/s11910-012-0333-0
  49. Hafid N Al and Christodoulou J (2015) Phenylketonuria: a review of current and future treatments. *Transl Pediatr* 4:304–317.
  50. Herbert M, Goldstein J, Rehder C and et al. (2018) Phosphorylase Kinase Deficiency. *GeneReviews®*
  51. Heymsfield SB, Ebbeling CB, Zheng J, Pietrobelli A, Strauss BJ, Silva AM and Ludwig DS (2015) Multi-component molecular-level body composition reference methods: evolving concepts and future directions. *Obes Rev* 16:282–294. doi: 10.1111/obr.12261
  52. Hicks J, Wartchow E and Mierau G (2011) Glycogen storage diseases: A brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment. *Ultrastruct Pathol* 35:183–196. doi: 10.3109/01913123.2011.601404
  53. International Atomic Energy Agency. (2010) Dual energy X ray absorptiometry for bone mineral density and body composition assessment. *IAEA Hum Heal Ser No* 15 132.
  54. Jameson E and Remington T (2020) Dietary interventions for phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev*. doi: 10.1002/14651858.CD001304.pub3
  55. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH and Roubenoff R (2004) Skeletal



- Muscle Cutpoints Associated with Elevated Physical Disability Risk in Older Men and Women. *Am J Epidemiol* 159:413–421. doi: 10.1093/aje/kwh058
56. Jorge NB, de Tommaso AMA and Hessel G (2021) Anthropometric and dietary assessment of patients with glycogenosis type I. *Rev Paul Pediatr* 39:e2020046. doi: 10.1590/1984-0462/2021/39/2020046
  57. Kanungo S, Wells K, Tribett T and El-Gharbawy A (2018) Glycogen metabolism and glycogen storage disorders. *Ann Transl Med.* doi: 10.21037/atm.2018.10.59
  58. Kelly TL, Wilson KE and Heymsfield SB (2009) Dual energy X-ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS One* 4:2–9. doi: 10.1371/journal.pone.0007038
  59. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Bali DS, Boney A, Chung WK, Dagli AI, Dale D, Koeberl D et al. (2014) Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: A practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 16:1–29. doi: 10.1038/gim.2014.128
  60. Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE, Chung WK, Desai DM, El-Gharbawy A, Haller R et al. (2010) Glycogen Storage Disease Type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med* 12:446–463. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181e655b6
  61. Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, Arn P, Bachrach B, Bali DS, Chung WK, El-Gharbawy A, Brown LM, Kahler S et al. (2019) Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 21:772–789. doi: 10.1038/s41436-018-0364-2
  62. Koren D and Palladino A (2016) Hypoglycemia. *Genetic Diagnosis of Endocrine Disorders (Second edition)*, 2<sup>a</sup>. pp 31–75
  63. Kuriyan R (2018) Body composition techniques. *Indian J Med Res* 148:648. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_1777\_18
  64. Lee SY and Gallagher D (2008) Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 11:566–572. doi: 10.1097/MCO.0b013e32830b5f23
  65. Lemos T and Gallagher D (2017) Current body composition measurement techniques. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 24:310–314. doi: 10.1097/MED.0000000000000360
  66. MacDonald A, van Wegberg AMJ, Ahring K, Beblo S, Bélanger-Quintana A, Burlina A, Campistol J, Coşkun T, Feillet F, Giżewska M et al. (2020) PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis* 15:171. doi: 10.1186/s13023-020-01391-y
  67. MacLeod EL and Ney DM (2010) Nutritional Management of Phenylketonuria. *Ann Nestlé (English ed)* 68:58–69. doi: 10.1159/000312813
  68. Marra M, Sammarco R, De Lorenzo A, Iellamo F, Siervo M, Pietrobelli A, Donini LM, Santarpia L, Cataldi M, Pasanisi F et al. (2019) Assessment of body composition in health and disease using bioelectrical impedance analysis (bia) and dual energy x-ray absorptiometry (dxa): A critical overview. *Contrast Media Mol Imaging.* doi: 10.1155/2019/3548284
  69. Martins C (2008) *Composição Corporal e Função Muscular.*
  70. McLean RR and Kiel DP (2015) Developing consensus criteria for sarcopenia: An update. *J Bone Miner Res* 30:588–592. doi: 10.1002/jbmr.2492
  71. Medical Research Council - United Kingdom (2021) DAPA Measurement Toolkit: Whole body DEXA scan. <https://dapa-toolkit.mrc.ac.uk/>.



72. Ministério da Saúde and Brasil (2019) Brasileiros atingem maior índice de obesidade nos últimos treze anos. <http://biblious.saude.gov.br/index.php/artigos/14-noticias/235-brasileiros-atingem-maior-indice-de-obesidade-nos-ultimos-treze-anos>.
73. Monteiro LTB and Cândido LMB (2006) Fenilcetonúria no Brasil: Evolução e casos. *Rev Nutr* 19:381–387. doi: 10.1590/S1415-52732006000300009
74. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J and Nair KS (2001) Sarcopenia. *J Lab Clin Med* 137:231–243. doi: 10.1067/mlc.2001.113504
75. Mundy HR, Williams JE, Lee PJ and Fewtrell MS (2008) Reduction in bone mineral density in glycogenosis type III may be due to a mixed muscle and bone deficit. *J Inherit Metab Dis* 31:418–423. doi: 10.1007/s10545-008-0830-0
76. Narisawa K, Igarashi Y, Otomo H and Tada K (1978) A new variant of glycogen storage disease Type I probably due to a defect in the glucose-6-phosphate transport system. *Biochem Biophys Res Commun* 83:1360–1364. doi: 10.1016/0006-291X(78)91371-2
77. Online Mendelian Inheritance in Man O and Johns Hopkins University, Baltimore M (2021) MIM Number: {#261600}. <https://omim.org/entry/261600>.
78. Özen H (2007) Glycogen storage diseases: New perspectives. *World J Gastroenterol* 13:2541–2553. doi: 10.3748/wjg.v13.i18.2541
79. Pampols T (2010) Inherited metabolic rare disease. *Adv Exp Med Biol*. doi: 10.1007/978-90-481-9485-8\_23
80. Peeks F, Boonstra WF, de Baere L, Carøe C, Casswall T, Cohen D, Cowan K, Ferrecchia I, Ferriani A, Gimbert C et al. (2020) Research priorities for liver glycogen storage disease: An international priority setting partnership with the James Lind Alliance. *J Inherit Metab Dis* 43:279–289. doi: 10.1002/jimd.12178
81. Pena M, Pinto A, Daly A, MacDonald A, Azevedo L, Rocha J and Borges N (2018) The Use of Glycomacropeptide in Patients with Phenylketonuria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 10:1794. doi: 10.3390/nu10111794
82. Poloni S, dos Santos BB, Chiesa A, Specola N, Pereyra M, Saborío-Rocafort M, Salazar MF, Leal-Witt MJ, Castro G, Peñaloza F et al. (2021) Current Practices and Challenges in the Diagnosis and Management of PKU in Latin America: A Multicenter Survey. *Nutrients* 13:2566. doi: 10.3390/nu13082566
83. Pozza FS, Nucci LB and Enes CC (2018) Identifying Overweight and Obesity in Brazilian Schoolchildren, 2014. *J Public Heal Manag Pract* 24:204–210. doi: 10.1097/PHH.0000000000000650
84. R Burrows, M.D.1, P Correa-Burrows, Ph.D.1, M Reyes, M.D., Ph.D.1, E Blanco, MPH2 C and Albala, M.D.1, and S Gahagan MD (2016) Low muscle mass is associated with cardiometabolic risk regardless of nutritional status in adolescents: A cross-sectional study in a Chilean birth cohort. *Physiol Behav* 176:139–148. doi: 10.1111/pepi.12505.Low
85. Ramalho ARO, Ramalho RJR, Oliveira CRP, Magalhães MMGS, Santos EG, Sarmiento PMP, Matos DO, Oliveira MCP, Oliveira ALP and Aguiar-Oliveira MH (2014) Evaluation of effectiveness and outcome of PKU screening and management in the State of Sergipe, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 58:62–67. doi: 10.1590/0004-2730000002885
86. Regier D and Greene C (2017) Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. In: *GeneReviews®*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/>.
87. Rosenberg IH (1997) Symposium: Sarcopenia: Diagnosis and Mechanisms Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance 1. *J Nutr* 127:990–991. doi: 10.1093/jn/127.5.990S

88. Ross KM, Ferrecchia IA, Dahlberg KR, Dambaska M, Ryan PT and Weinstein DA (2020) Dietary Management of the Glycogen Storage Diseases: Evolution of Treatment and Ongoing Controversies. *Adv Nutr* 11:439–446. doi: 10.1093/advances/nmz092
89. Rossi A, Hoogeveen IJ, Bastek VB, Boer F, Montanari C, Meyer U, Maiorana A, Bordugo A, Dianin A, Campana C et al. (2020) Dietary lipids in glycogen storage disease type III: A systematic literature study, case studies, and future recommendations. *J Inherit Metab Dis* 43:770–777. doi: 10.1002/jimd.12224
90. Santos BL, De Souza CFM, Schuler-Faccini L, Refosco L, Epifanio M, Nalin T, Vieira SMG and Schwartz I V.D. (2014) Glycogen storage disease type I: Clinical and laboratory profile. *J Pediatr (Rio J)* 90:572–579. doi: 10.1016/j.jpmed.2014.02.005
91. Saudubray J-M and Charpentier C (1995) Clinical Phenotypes: Diagnosis/Algorithms. *Dis Online Metab Mol Bases Inherit*. doi: 10.1036 / ommbid.376
92. Schiergens KA, Weiß KJ, Dokoupil K, Fleissner S and Maier EM (2020) Dietary treatment of inborn errors of metabolism—a balancing act between indulgence and therapy. *Bundesgesundheitsbl* 63:864–871. doi: 10.1007/s00103-020-03168-x
93. Sentner CP, Hoogeveen IJ, Weinstein DA, Santer R, Murphy E, McKiernan PJ, Steuerwald U, Beauchamp NJ, Taybert J, Laforêt P et al. (2016) Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. *J Inherit Metab Dis* 39:697–704. doi: 10.1007/s10545-016-9932-2
94. Shoraka HR, Haghdoost AA, Baneshi MR, Bagherinezhad Z and Zolala F (2020) Global prevalence of classic phenylketonuria based on Neonatal Screening Program Data: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pediatr* 63:34–43. doi: 10.3345/kjp.2019.00465
95. Smith I, Beasley MG and Ades AE (1990) Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child* 65:472–478. doi: 10.1136/adc.65.5.472
96. Somaraju UR and Merrin M (2015) Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev*. doi: 10.1002/14651858.CD008005.pub4
97. Southeast Regional Genetics Network and Genetic Metabolic Dietitians International (2015) PKU Nutrition Management Guidelines. [https://managementguidelines.net/guidelines.php/90/overview/0/0/PKU Nutrition Guidelines/Version 1.12/Overview](https://managementguidelines.net/guidelines.php/90/overview/0/0/PKU%20Nutrition%20Guidelines/Version%201.12/Overview).
98. Souza LG, Jardim TV, Rezende AC, Sousa ALL, Moreira HG, Perillo NB, De Souza SG, De Souza WKS, Araújo YCL, Do Rosário Gondim Peixoto M et al. (2018) Predictors of overweight/obesity in a Brazilian cohort after 13 years of follow-up. *Nutr J* 17:1–9. doi: 10.1186/s12937-018-0320-7
99. Szymanska E, Ehmke vel Emczynska-Seliga E, Rokicki D and Ksiazek J (2017) Body composition measurements using bioelectrical impedance analysis (BIA) in pediatric patients with hepatic glycogen storage disease – Preliminary data. *Clin Nutr ESPEN* 19:35–37. doi: 10.1016/j.clnesp.2017.03.002
100. Tavoian D, Ampomah K, Amano S, Law TD and Clark BC (2019) Changes in DXA-derived lean mass and MRI-derived cross-sectional area of the thigh are modestly associated. *Sci Rep* 9:10028. doi: 10.1038/s41598-019-46428-w
101. Tinsley GM, Morales E, Forsse JS and Grandjean PW (2017) Impact of Acute Dietary Manipulations on DXA and BIA Body Composition Estimates. *Med Sci Sport Exerc* 49:823–832. doi: 10.1249/MSS.0000000000001148
102. Toombs RJ, Ducher G, Shepherd JA and De Souza MJ (2012) The impact of recent technological advances on the trueness and precision of DXA to assess body composition. *Obesity* 20:30–39. doi: 10.1038/oby.2011.211

103. Van Der Ploeg GE, Withers RT and Laforgia J (2003) Percent body fat via DEXA: Comparison with a four-compartment model. *J Appl Physiol* 94:499–506. doi: 10.1152/jappphysiol.00436.2002
104. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N and Bosch AM (2021) Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Prim* 7:36. doi: 10.1038/s41572-021-00267-0
105. van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, Burlina A, Campistol J, Feillet F, Giżewska M et al. (2017) Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5:743–756. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30320-5
106. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, Burlina A, Campistol J, Feillet F, Giżewska M et al. (2017) The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 12:162. doi: 10.1186/s13023-017-0685-2
107. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, Mitchell J, Smith WE, Thompson BH and Berry SA (2014) Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med* 16:188–200. doi: 10.1038/gim.2013.157
108. Weber DR, Moore RH, Leonard MB and Zemel BS (2013) Fat and lean BMI reference curves in children and adolescents and their utility in identifying excess adiposity compared with BMI and percentage body fat. *Am J Clin Nutr* 98:49–56. doi: 10.3945/ajcn.112.053611
109. Weinstein DA, Ahmad A, Rodriguez-Buritica DF, Mitchell J, Derks TG, Mou J, Poma A and Crombez E (2020) AAV8-Mediated Liver-Directed Gene Therapy as a Potential Therapeutic Option in Adults with Glycogen Storage Disease Type Ia (GSDIa): Results from a Phase 1/2 Clinical Trial. *Mol Ther* 28:558. doi: 10.1016/j.ymthe.2020.04.019
110. Wells JCK and Fewtrell MS (2006) Measuring body composition. *Arch Dis Child* 91:612–617. doi: 10.1136/adc.2005.085522
111. WHO Expert committee (1995) Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. WHO.
112. Wilcken B (2003) An introduction to nutritional treatment in inborn errors of metabolism--different disorders, different approaches. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 34 Suppl 3:198–201.
113. Williams JE, Wells JC, Wilson CM, Haroun D, Lucas A and Fewtrell MS (2006) Evaluation of Lunar Prodigy dual-energy X-ray absorptiometry for assessing body composition in healthy persons and patients by comparison with the criterion 4-component model. *Am J Clin Nutr* 83:1047–1054. doi: 10.1093/ajcn/83.5.1047
114. Wolfsdorf J and Weinstein D (2003) Glycogen Storage Disease. *Rev Endocr Metab Disord* 4:95–102. doi: 10.1023/A:1021831621210
115. Wolfsdorf JI, Holm IA and Weinstein DA (1999) Glycogen storage diseases: Phenotypic, genetic, and biochemical characteristics, and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28:801–823. doi: 10.1016/S0889-8529(05)70103-1

## **ANEXOS**

ANEXO 1 – CARTA DE APROVAÇÃO ÉTICA DO PROJETO DE PESQUISA 2019-0208

		
---	--	---

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**  
**Grupo de Pesquisa e Pós Graduação**  
**Carta de Aprovação**

**Projeto**  
2019/0208

**Pesquisadores:**  
**IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ**

BARBARA CORREA KRUG	LILIA FARRET REFOSCO	TASSIA TONON
BRUNA BENTO DOS SANTOS	CLAUDIO MAGALHAES DACIER LOBATO	FILIPPO PINTO VAIRO
ROSANE SOARES		

**Número de Participantes:** 80

**Título:** Avaliação da adesão à Tabela de Conteúdo de Fenilalanina em Alimentos construída pela ANVISA: um estudo entre profissionais da saúde e pacientes brasileiros com Fenilcetonúria

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.  
Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG).

 Assinada digitalmente por:  
**FATIMA AMTON PRILLA**  
Grupo de Pesquisa e Pós-graduação  
2019/0208 14/04/19

Impresso do sistema AGHUse-Pesquisa por RAFAEL LEAL ZIMMER em 22/04/2019 10:33:40

ANEXO 2 – CARTA DE APROVAÇÃO ÉTICA DO PROJETO DE PESQUISA 15-0218



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

COMISSÃO CIENTÍFICA

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

Projeto: 150218

Data da Versão do Projeto: 08/05/2015

**Pesquisadores:**

IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ  
LILIA FARRET REFOGCO  
POLI MARA SPRITZER  
SANDRA LEISTNER SEGAL  
KRISTIANE MICHELIN TIRELLI  
MARINA SIEBERT  
OSVALDO ALFONSO PINTO ARTIGALÁS  
ANA PAULA VANZ  
FERNANDA SPERB LUDWIG  
TATIELE NALIN  
ACACIO APARECIDO NAVARRETE  
KAMELA CASTRO GRCKOSKI  
CHENIA CALDEIRA MARTINEZ  
BIANCA LÚCIA HEINECK  
FLAVIA ROMARIZ FERREIRA  
TACIANE BORSATTO  
GIOVANA REGINA WEBER  
VITOR BERTOLOZZI MENDES  
LUIZ FERNANDO WURDIG ROESCH  
FELIPE PINHEIRO DE OLIVEIRA  
FILIPPO PINTO VAIRO  
VICTOR SATLER PYLRO  
CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA  
ROBERTA HACK MENDES

Título: Metagenoma Microbiótico como fator modificador dos Erros Inatos do Metabolismo.



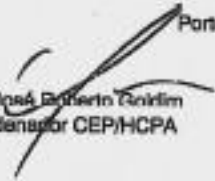
**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

**COMISSÃO CIENTÍFICA**

Este projeto foi **APROVADO** em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.  
Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Porto Alegre, 29 de maio de 2015.

  
Prof. José Roberto Tardim  
Coordenador CEP/HCPA



ANEXO 3 – MODELO DE CONVITE POR E-MAIL PARA PARTICIPAÇÃO NO PROJETO DE PESQUISA 2019-0208

Prezado (a),

Este é um convite para preencher o questionário que faz parte da pesquisa “Avaliação da adesão à Tabela de Conteúdo de Fenilalanina em Alimentos construída pela ANVISA: um estudo entre profissionais da saúde e pacientes brasileiros com Fenilcetonúria”. Projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, CAAE nº 97955418.5.0000.5327. A pesquisa visa avaliar a sua percepção e compreensão em relação ao uso da Tabela de Conteúdo de Fenilalanina em Alimentos – ANVISA. Ao responder o questionário você consentirá a sua participação no estudo. Todos os dados coletados serão tratados confidencialmente. O tempo estimado para responder a estas questões é de 15 (quinze) minutos.

Para esclarecimentos adicionais, você poderá entrar em contato com a Pesquisadora Responsável, a Profa. Dra. Ida Vanessa Doederlein Schwartz, pelo telefone (51) 3359.6344 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, pelo telefone (51) 3359.7640, de segundas a sextas, das 8h às 17h.

Agradecemos, antecipadamente, pela sua participação.

ANEXOS 4 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA  
PACIENTES ADULTOS DO PROJETO DE PESQUISA 15-0218

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
(PACIENTES ADULTOS)**

Caro participante:

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário, do projeto: “**Metagenoma Microbiótico como fator modificador dos Erros Inatos do Metabolismo**”.

Os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) são doenças genéticas, raras individualmente, mas frequentes como grupo. O sistema mais acometido nos EIM é o neurológico, além disso a síndrome metabólica/obesidade tem sido cada vez mais relatadas como uma das complicações associadas ao seu tratamento. Existe uma ampla diferença clínica e laboratorial associada aos EIM, inclusive no que diz respeito à resposta ao tratamento, e a razão para esse achado não é, na maioria dos casos, compreendida. Por fim, o envolvimento do sistema imunológico, que é responsável por defender nosso corpo, não tem sido muito estudado entre os pacientes com EIM. Uma das substâncias que podem ser avaliadas do sistema imunológico são as citocinas (moléculas que são produzidas por células específicas do sistema imunológico e emitem sinais localmente entre células e, assim, tem um efeito em outras células). As citocinas podem ser indutoras da inflamação (pró-inflamatórias) ou combaterem a inflamação (antiinflamatórias). No que diz respeito ao sistema ósseo, também há muitas questões não compreendidas quando se trata de pacientes com EIM. Para auxiliar na compreensão do envolvimento do sistema ósseo nestes pacientes, existem algumas substâncias que podem ser avaliadas, conhecidas como marcadores de *turnover* ósseo (substâncias que demonstram como está a formação e desgaste do osso).

A sua participação é voluntária consistirá na coleta de amostras de fezes, coleta de amostra de sangue, exame de Densitometria Óssea (DXA) e Calorimetria Indireta, todos realizados apenas uma vez.

A coleta de fezes será realizada pelo próprio participante, com auxílio de familiares se necessário, e ocorrerá em suas próprias residências. A coleta para este estudo será semelhante à coleta de fezes feita para exames clínicos de rotina, utilizando um pote coletor. As fezes serão utilizadas para extrair o material genético (DNA) das bactérias presentes nas fezes, a fim de identificá-las. Também será realizada coleta de uma amostra de sangue por um profissional treinado, para análise dos níveis de citocinas.

O exame de DXA será realizado por um profissional treinado e você precisa seguir as seguintes recomendações para a realização deste exame: Ingerir no mínimo 8 copos de água (2 litros) no dia anterior à realização do exame ou para as crianças o recomendado é ingerir uma quantidade maior do que a de costume e informar o pesquisador no dia da consulta a quantidade de água ingerida; não fazer ginástica ou exercícios vigorosos no dia anterior ao exame; evitar ingerir 24h (1 dia) antes do exame álcool, chá, café, refrigerantes, chocolates e bebidas energéticas que contenham cafeína; retirar jóias, relógio ou outros objetos metálicos no dia da realização do exame; estar em jejum de 12h. Essas orientações serão lembradas a você um dia antes da consulta a qual iremos agendar.

Também será realizada calorimetria indireta, para avaliar o gasto energético basal, ou seja, quanta energia é necessária para o corpo manter as funções vitais. Para a realização deste exame será necessário que você permaneça deitado por aproximadamente 20 minutos com o equipamento.

A pesquisa também prevê coleta de informações clínicas que podem durar até 20 minutos e os participantes ou responsáveis terão liberdade para não responder algum item caso não se sintam à vontade.

O participante ou responsável não precisa pagar nenhum tipo de taxa para participar da pesquisa. Os participantes voluntários da pesquisa não receberão qualquer forma de pagamento pela participação na pesquisa. É garantido o direito de recusar participar do projeto, além do direito de retirar o consentimento para a pesquisa em qualquer momento e de solicitar que todos os dados e amostra sejam apagados e destruídos, sem causar qualquer prejuízo à assistência e aos tratamentos que estiverem sendo, ou vierem a ser, dispensados a você e à sua família no Hospital.

A identidade do participante não será revelada. Esta é uma pesquisa sigilosa e garantido o anonimato dos participantes do projeto, isto significa que somente os pesquisadores responsáveis pela pesquisa terão acesso à identidade dos participantes e comprometem-se a não divulgá-las sem o consentimento destes. Os resultados da pesquisa serão divulgados em revistas científicas que circulem entre os profissionais que tenham interesse nessa área e sua identidade, assim como a de sua família, não será divulgada nestas publicações.

Os riscos e desconfortos causados pela coleta de fezes são desconforto no momento da coleta. O desconforto associado a esta coleta será minimizado pelo fato de ser realizada na própria residência. Os riscos e desconfortos causados pela coleta de sangue são semelhantes aos riscos envolvidos na coleta de sangue para exames laboratoriais de rotina (manchas roxas e dor no local da coleta). O desconforto e os riscos associados a estas avaliações serão minimizados pela realização da coleta por profissional treinado. Possível desconforto para responder as perguntas do questionário e gasto de tempo (cerca de 20 minutos) para responder ao questionário. Você tem direito de interromper a participação a qualquer momento.

Cabe salientar que esse estudo talvez não traga benefícios para você ou o pelo qual você é responsável, mas pode contribuir para um melhor entendimento desta doença e a melhorar, futuramente, o acompanhamento e tratamento dos pacientes com Erros Inatos do Metabolismo.

Em relação aos procedimentos do estudo, você declara que autorizou ao(s) seguinte(s) procedimento (s) (marcar com um X):

- coleta de amostra de fezes para análise de DNA de bactérias
- coleta de 9mL de sangue para análise de citocinas e marcadores de *turnover* ósseo.
- realização de densitometria óssea
- realização de calorimetria indireta
- preenchimento de questionário

Se você permitir, o material coletado que restar após a realização dos exames previstos neste estudo, serão armazenados por cinco anos e poderão ser utilizados, neste período, em estudos aprovados eticamente pelos órgãos ou comissões responsáveis. Em relação ao armazenamento e utilização de algum material (sangue e fezes) que tenha restado após a realização dos exames previstos neste estudo, você declara que autorizou:

que este material poderá ser armazenado por cinco anos e poderá vir a ser utilizado em estudos futuros aprovados eticamente pelos órgãos ou comissões responsáveis, desde que você revise e assine o termo de consentimento de tais estudos futuros. Após cinco anos, este material será obrigatoriamente descartado.

que este material não poderá ser armazenado por cinco anos e não poderá vir a ser utilizado em estudos futuros aprovados eticamente pelos órgãos ou comissões responsáveis. O material coletado deverá ser utilizado somente neste estudo, e o material que sobrar não deverá ser armazenado, sendo obrigatoriamente descartado.

A pesquisadora responsável pelo desenvolvimento do projeto é a profa Ida Vanessa D. Schwartz do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A pesquisadora responsável coloca-se a disposição para esclarecer qualquer dúvida referente ao projeto, assim como para fornecer aos participantes acesso às suas informações pessoais do projeto. Em caso de necessidade pode ser feito contato com a Dra. Ida Vanessa D. Schwartz, pesquisadora responsável no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo fone (51) 3359-8011 ou pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, que aprovou esse projeto, através do telefone (51) 3359 8304. O horário de atendimento para os contatos acima é de segunda à sexta feira, das 8h às 17h.

**Caso você decida participar deve assinar este documento em duas vias, sendo que uma ficará com você e a outra via ficará com a pesquisadora responsável.**

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Paciente:\_\_\_\_\_

Responsável legal:\_\_\_\_\_

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

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Pesquisador Nome:\_\_\_\_\_

Pesquisador Assinatura:\_\_\_\_\_

ANEXO 5 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA  
PACIENTES COM MENOS DE 18 ANOS DO PROJETO DE PESQUISA 15-0218

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
(PACIENTES MENORES)**

Caro responsável:

Seu filho(a) está sendo convidado(a) a participar, como voluntário, do projeto: **“Metagenoma Microbiótico como fator modificador dos Erros Inatos do Metabolismo”**.

Os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) são doenças genéticas, raras individualmente, mas frequentes como grupo. O sistema mais acometido nos EIM é o neurológico, além disso, a síndrome metabólica/obesidade tem sido cada vez mais relatada como uma das complicações associadas ao seu tratamento. Existe uma ampla diferença clínica e laboratorial associada aos EIM, inclusive no que diz respeito à resposta ao tratamento, e a razão para esse achado não é, na maioria dos casos, compreendida. Por fim, o envolvimento do sistema imunológico, que é responsável por defender nosso corpo, não tem sido muito estudado entre os pacientes com EIM. Uma das substâncias que podem ser avaliadas do sistema imunológico são as citocinas (moléculas que são produzidas por células específicas do sistema imunológico e emitem sinais localmente entre células e, assim, tem um efeito em outras células). As citocinas podem ser indutoras da inflamação (pró-inflamatórias) ou combaterem a inflamação (anti-inflamatórias). No que diz respeito ao sistema ósseo, também há muitas questões não compreendidas quando se trata de pacientes com EIM. Para auxiliar na compreensão do envolvimento do sistema ósseo nestes pacientes, existem algumas substâncias que podem ser avaliadas, conhecidas como marcadores de *turnover* ósseo (substâncias que demonstram como está a formação e desgaste do osso).

A sua participação é voluntária consistirá na coleta de amostras de fezes, coleta de amostra de sangue, exame de Densitometria Óssea (DXA) e Calorimetria Indireta, todos realizados apenas uma vez.

A coleta de fezes será realizada pelo próprio participante, com auxílio de familiares se necessário, e ocorrerá em suas próprias residências. A coleta para este estudo será semelhante à coleta de fezes feita para exames clínicos de rotina, utilizando um pote coletor. As fezes serão utilizadas para extrair o material genético (DNA) das bactérias presentes nas fezes, a fim de identificá-las. Também será realizada coleta de uma amostra de sangue por um profissional treinado, para análise dos níveis de citocinas.

O exame de DXA será realizado por um profissional treinado e seu filho(a) precisa seguir as seguintes recomendações para a realização deste exame: Ingerir no mínimo 8 copos de água (2 litros) no dia anterior à realização do exame ou para as crianças o recomendado é ingerir uma quantidade maior do que a de costume e informar o pesquisador no dia da consulta a quantidade de água ingerida; não fazer ginástica ou exercícios vigorosos no dia anterior ao exame; evitar ingerir 24h (1 dia) antes do exame álcool, chá, café, refrigerantes, chocolates e bebidas energéticas que contenham cafeína; retirar jóias, relógio ou outros objetos metálicos no dia da realização do exame; estar em jejum de 12h. Essas orientações serão lembradas um dia antes da consulta de seu filho(a), a qual iremos agendar.

Também será realizada calorimetria indireta, para avaliar o gasto energético basal, ou seja, quanta energia é necessária para o corpo manter as funções vitais. Para a realização deste exame será necessário seu filho(a) permaneça deitado por aproximadamente 20 minutos com o equipamento.

A pesquisa também prevê coleta de informações clínicas que podem durar até 20 minutos e os participantes ou responsáveis terão liberdade para não responder algum item caso não se sintam à vontade.

O participante ou responsável não precisa pagar nenhum tipo de taxa para participar da pesquisa. Os participantes voluntários da pesquisa não receberão qualquer forma de pagamento pela participação na pesquisa. É garantido o direito de recusar participar do projeto, além do direito de retirar o consentimento para a pesquisa em qualquer momento e de solicitar que todos os dados e amostra sejam apagados e destruídos, sem causar qualquer prejuízo à assistência e aos tratamentos que estiverem sendo, ou vierem a ser, dispensados ao seu filho(a) e à sua família no Hospital.

A identidade do participante não será revelada. Esta é uma pesquisa sigilosa e garantido o anonimato dos participantes do projeto, isto significa que somente os pesquisadores responsáveis pela pesquisa terão acesso à identidade dos participantes e comprometem-se a não divulgá-las sem o consentimento destes. Os resultados da pesquisa serão divulgados em revistas científicas que circulem entre os profissionais que tenham interesse nessa área e sua identidade, assim como a de sua família, não será divulgada nestas publicações.

Os riscos e desconfortos causados pela coleta de fezes são desconforto no momento da coleta. O desconforto associado a esta coleta será minimizado pelo fato de ser realizada na própria residência. Os riscos e desconfortos causados pela coleta de sangue são semelhantes aos riscos envolvidos na coleta de sangue para exames laboratoriais de rotina (manchas roxas e dor no local da coleta). O desconforto e os riscos associados a estas avaliações serão minimizados pela realização da coleta por profissional treinado. Possível desconforto para responder as perguntas do questionário e gasto de tempo (cerca de 20 minutos) para responder ao questionário. Você tem direito de interromper a participação de seu filho(a) a qualquer momento.

Cabe salientar que esse estudo talvez não traga benefícios para seu filho (a), mas pode contribuir para um melhor entendimento desta doença e a melhorar, futuramente, o acompanhamento e tratamento dos pacientes com Erros Inatos do Metabolismo.

Em relação aos procedimentos do estudo, você declara que autorizou ao(s) seguinte(s) procedimento(s) (marcar com um X):

- coleta de amostra de fezes para análise de DNA de bactérias
- coleta de 9mL de sangue para análise de citocinas e marcadores de *turnover* ósseo.
- realização de densitometria óssea
- realização de calorimetria indireta
- preenchimento de questionário

Se você permitir, o material coletado que restar após a realização dos exames previstos neste estudo, serão armazenados por cinco anos e poderão ser utilizados, neste período, em estudos aprovados eticamente pelos órgãos ou comissões responsáveis. Em relação ao armazenamento e utilização de algum material (sangue e fezes) que tenha restado após a realização dos exames previstos neste estudo, você declara que autorizou:

que este material poderá ser armazenado por cinco anos e poderá vir a ser utilizado em estudos futuros aprovados eticamente pelos órgãos ou comissões responsáveis, desde que você revise e assine o termo de consentimento de tais estudos futuros. Após cinco anos, este material será obrigatoriamente descartado.

que este material não poderá ser armazenado por cinco anos e não poderá vir a ser utilizado em estudos futuros aprovados eticamente pelos órgãos ou comissões responsáveis. O material coletado deverá ser utilizado somente neste estudo, e o material que sobrar não deverá ser armazenado, sendo obrigatoriamente descartado.

A pesquisadora responsável pelo desenvolvimento do projeto é a profa. Ida Vanessa D. Schwartz do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A pesquisadora responsável coloca-se a disposição para esclarecer qualquer dúvida referente ao projeto, assim como para fornecer aos participantes acesso às suas informações pessoais do projeto. Em caso de necessidade pode ser feito contato com a Dra. Ida Vanessa D. Schwartz, pesquisadora responsável no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo fone (51) 3359-8011 ou pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, que aprovou esse projeto, através do telefone (51) 3359 8304. O horário de atendimento para os contatos acima é de segunda à sexta feira, das 8h às 17h.



**Caso você autorize seu filho(a) a participar deve assinar este documento em duas vias, sendo que uma ficará com você e a outra via ficará com a pesquisadora responsável.**

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Paciente:

Responsável legal: \_\_\_\_\_

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

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Pesquisador Nome: \_\_\_\_\_

Pesquisador Assinatura: \_\_\_\_\_

ANEXO 6 – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO “BRAZILIAN FOOD REFERENCE GUIDE FOR PHENYLALANINE CONTENT: A STUDY BASED ON THE PERCEPTION OF PKU PATIENTS AND HEALTH PROVIDERS” NO PERIÓDICO JOURNAL OF INBORN ERRORS OF METABOLISM AND SCREENING (JIEMS)

Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening

*Journal of*  
**INBORN ERRORS  
of METABOLISM  
and SCREENING**

**Brazilian food reference guide for phenylalanine content: a study based on the perception of PKU patients and health providers**

Journal:	<i>Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening</i>
Manuscript ID	Jiems-2022-0002.R1
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	22-Apr-2022
Complete List of Authors:	dos Santos, Bruna; UFRGS, Department of Genetics de Oliveira, Bibiana; Universidade Federal do Rio Grande do Sul Monteiro, Vaneisse; UFRGS Poloni, Sorala; HCPA Tonon, Tássia; Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Universidade Federal do Rio Grande do Sul Schwartz, Ida; UFRGS, Genetics; HCPA, Medical Genetics Service; HCPA, Medical Genetics Service; UFRGS, Graduate Program in Medical Sciences
Keyword:	Inborn Errors of Metabolism, Phenylketonurias, Dietary Therapy

SCHOLARONE™  
Manuscripts

<https://mc04.manuscriptcentral.com/jiems-scielo>

ANEXO 7 – COMPROVANTE DE ACEITE DO ARTIGO “BODY COMPOSITION IN PATIENTS WITH HEPATIC GLYCOGEN STORAGE DISEASES” NO PERIÓDICO NUTRITION (ELSEVIER)



Nutrition

Available online 3 June 2022, 111763

In Press, Journal Pre-proof



## Body composition in patients with hepatic glycogen storage diseases

Bruna B. dos Santos <sup>1</sup>, Karina Colonetti <sup>2</sup>, Tatiéle Nalin <sup>3</sup>, Bibiana M. de Oliveira <sup>1</sup>, Carolina F.M. de Souza <sup>4</sup>, Poli Mara Spritzer <sup>5, 6</sup>, Ida V.D. Schwartz <sup>1, 2, 4, 7, 8</sup>  

Show more 

+ Add to Mendeley  Share  Cite

---

<https://doi.org/10.1016/j.nut.2022.111763>

[Get rights and content](#)

### Highlights

- Elevated fat mass was frequent in a sample of Brazilian patients with hepatic GSDs
- Uncooked cornstarch therapy was associated with excess weight in hepatic GSDs
- Uncooked cornstarch therapy can entail a decrease in lean mass in hepatic GSDs
- A strict nutritional evaluation is necessary for patients with hepatic GSDs
- Further studies are needed to evaluate the use of DXA in patients with hepatic GSDs

ANEXO 8 – ARTIGO PUBLICADO COMO COAUTORA DURANTE O PERÍODO DO DOUTORADO NA REVISTA CLINICAL & BIOMEDICAL RESEARCH - ANÁLISE DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM PACIENTES COM FENILCETONÚRIA E SUA CORRELAÇÃO COM PARÂMETROS NUTRICIONAIS

ANÁLISE DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM PACIENTES  
COM FENILCETONÚRIA E SUA CORRELAÇÃO COM  
PARÂMETROS NUTRICIONAIS

*BONE MINERAL DENSITY ASSESSMENT IN PATIENTS  
WITH PHENYLKETONURIA AND ITS CORRELATION WITH  
NUTRITIONAL PARAMETERS*

Raquel Stocker Pérsico<sup>1</sup>, Tatiéle Nalin<sup>2</sup>, Lilia Farret Refosco<sup>3</sup>,  
Filippo Pinto e Vairo<sup>4,5</sup>, Carolina Fischinger Moura de Souza<sup>2</sup>,  
Bruna Bento dos Santos<sup>6</sup>, Ida Vanessa Doederlein Schwartz<sup>2,7</sup>

**RESUMO**

Clin Biomed Res. 2019;39(1):24-31

1 Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil.

3 Serviço de Nutrição e Dietética, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil.

4 Center for Individualized Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, Estados Unidos.

5 Department of Clinical Genomics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, Estados Unidos.

6 Programa de Pós-graduação em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

7 Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

**Autor correspondente:**

Ida Vanessa Doederlein Schwartz  
idschwartz@gmail.com  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)  
Rua Ramiro Barcelos, 2350.  
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

**Introdução:** Redução da densidade mineral óssea (DMO) está associada à Fenilcetonúria (PKU), mas a causa desta associação não é completamente entendida. O objetivo desse estudo foi avaliar a ingestão de nutrientes relacionados ao metabolismo ósseo (cálcio, fósforo, magnésio, potássio), e sua associação com a DMO em pacientes com PKU.

**Métodos:** Estudo transversal, observacional. Foram incluídos 15 pacientes (PKU Clássica=8; Leve=7; mediana de idade=16 anos, IQ=15-20), todos em tratamento com dieta restrita em fenilalanina (Phe) e 13 em uso de fórmula metabólica. Foi realizado recordatório alimentar de 24 horas de um dia e demais dados (histórico de fraturas, parâmetros antropométricos, DMO e níveis plasmáticos de Phe, Tyr, cálcio) foram obtidos por revisão de prontuário.

**Resultados:** Nenhum paciente apresentou histórico de fraturas e seis realizavam suplementação de cálcio (alteração prévia da DMO=5; baixa ingestão=1). A mediana dos níveis de Phe foi 11,6 mg/dL (IQ=9,3-13,3). Em relação ao recordatório alimentar, dez indivíduos apresentaram inadequado consumo de carboidratos; 14, de lipídeos; 9, de cálcio; 11, de magnésio; 13, de fósforo; e todos de potássio. A mediana da DMO foi de 0,989 g/cm<sup>2</sup> (IQ=0,903-1,069), sendo duas classificadas como reduzidas para idade, ambas de pacientes com PKU Leve que recebiam suplementação de cálcio. Não foi observada correlação entre níveis de Phe, DMO e demais variáveis analisadas.

**Conclusão:** Redução da DMO não foi frequente na amostra, embora ingestão inadequada de cálcio assim o seja. Estudos adicionais são necessários para esclarecer o efeito da Phe e da ingestão dietética sobre o metabolismo ósseo na PKU.

**Palavras-chave:** Fenilcetonúria; fenilalanina; densitometria; densidade óssea; terapia nutricional

**ABSTRACT**

**Introduction:** Reduced bone mineral density (BMD) is associated with phenylketonuria (PKU), but this association is not completely understood. This research aimed to evaluate intake of nutrients related to bone metabolism (calcium, phosphorus, magnesium, potassium) and its association with BMD in patients with PKU.

**Methods:** In this cross-sectional, observational study, 15 patients with PKU (Classical=8, Mild=7; median age=16 years, IQ=15-20 years) were included, all of them on phenylalanine (Phe) restricted diet and 13 being supplemented with a metabolic formula. A 24-hour dietary recall was performed and remaining data (history of fractures,

# ANEXO 9 – ARTIGO PUBLICADO COMO COAUTORA DURANTE O PERÍODO DO DOUTORADO NA REVISTA PLOS ONE - HEPATIC GLYCOGEN STORAGE DISEASES ARE ASSOCIATED TO MICROBIAL DYSBIOSIS

RESEARCH ARTICLE

## Hepatic glycogen storage diseases are associated to microbial dysbiosis

Karina Colonetti<sup>1,2</sup>, Bruna Bento dos Santos<sup>1,2</sup>, Tatiéle Nalin<sup>3,4</sup>, Carolina Fischinger Moura de Souza<sup>3</sup>, Eric W. Triplett<sup>5</sup>, Priscila Thiago Dobbler<sup>6</sup>, Ida Vanessa Doederlein Schwartz<sup>1,2,3</sup>, Luiz Fernando Wurdig Roesch<sup>5\*</sup>

**1** Post-Graduation Program in Genetics and Molecular Biology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, **2** Laboratory of Basic Research and Advanced Investigations in Neurosciences (BRAIN), Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, **3** Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, **4** Postgraduate Program in Medicine: Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, **5** Department of Microbiology and Cell Science, Institute of Food and Agricultural Sciences, University of Florida, Gainesville, FL, United States of America, **6** Interdisciplinary Research Center on Biotechnology-CIP-Biotec, Universidade Federal do Pampa, São Gabriel, Rio Grande do Sul, Brazil

\* [luiz.roesch@gmail.com](mailto:luiz.roesch@gmail.com)



OPEN ACCESS

**Citation:** Colonetti K, Bento dos Santos B, Nalin T, Moura de Souza CF, Triplett EW, Dobbler PT, et al. (2019) Hepatic glycogen storage diseases are associated to microbial dysbiosis. *PLoS ONE* 14 (4): e0214582. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214582>

**Editor:** Mathias Chamillard, INSERM, FRANCE

**Received:** August 23, 2018

**Accepted:** March 17, 2019

**Published:** April 2, 2019

**Copyright:** © 2019 Colonetti et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** Raw sequences were deposited in the Sequence Read Archive (SRA), accession SRP093885. Records are accessible at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sra/SRP093885>. Run numbers SRR7464574 to SRR7464613.

**Funding:** The present study was funded by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS)- EDITAL PRONEX FAPERGS/CNPq 12/2014, processo 16/2551-0000492-7, Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de

### Abstract

#### Introduction

The gut microbiome has been related to several features present in Glycogen Storage Diseases (GSD) patients including obesity, inflammatory bowel disease (IBD) and liver disease.

#### Objectives

The primary objective of this study was to investigate associations between GSD and the gut microbiota.

#### Methods

Twenty-four GSD patients on treatment with uncooked cornstarch (UCCS), and 16 healthy controls had their faecal microbiota evaluated through 16S rRNA gene sequencing. Patients and controls were  $\geq 3$  years of age and not on antibiotics. Faecal pH, calprotectin, mean daily nutrient intake and current medications were recorded and correlated with gut microbiome.

#### Results

Patients' group presented higher intake of UCSS, higher prevalence of IBD ( $n = 04/24$ ) and obesity/overweight ( $n = 18/24$ ) compared to controls ( $n = 0$  and  $06/16$ , respectively). Both groups differed regarding diet (in patients, the calories' source was mainly the UCSS, and the intake of fat, calcium, sodium, and vitamins was lower than in controls), use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (patients = 11, controls = 0;  $p$ -value = 0.001) multivitamins (patients = 22, controls = 01;  $p$ -value = 0.001), and mean faecal pH (patients = 6.23; controls = 7.41;  $p = 0.001$ ). The GSD microbiome was characterized by low diversity and distinct

ANEXO 10 – ARTIGO PUBLICADO COMO COAUTORA O PERÍODO DO DOUTORADO NA REVISTA MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM REPORTS - CARDIOVASCULAR FINDINGS IN CLASSIC HOMOCYSTINURIA

Molecular Genetics and Metabolism Reports 25 (2020) 100693

Contents lists available at ScienceDirect

**Molecular Genetics and Metabolism Reports**

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ymgmr](http://www.elsevier.com/locate/ymgmr)

**MGM Reports**

**Cardiovascular findings in classic homocystinuria**

Marco Antônio Baptista Kalil<sup>a,\*,1</sup>, Karina Carvalho Donis<sup>b,c,e,\*</sup>, Fabiano de Oliveira Poswar<sup>b</sup>,  
Bruna Bento dos Santos<sup>c</sup>, Ângela Barreto Santiago Santos<sup>d,e</sup>,  
Ida Vanessa Doederlein Schwartz<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, RS, Brazil  
<sup>b</sup> Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil  
<sup>c</sup> Post graduate Program in Genetics and Molecular Biology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brazil  
<sup>d</sup> Post graduate Program in Cardiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brazil  
<sup>e</sup> Cardiology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil

**ARTICLE INFO**

**Keywords:**  
Classic Homocystinuria  
Cystathionine β-synthase deficiency  
Cardiovascular findings  
Echocardiogram  
Electrocardiogram

**ABSTRACT**

**Objective:** describe cardiovascular findings from echocardiograms and electrocardiograms in patients with Classic Homocystinuria  
**Methods:** this retrospective exploratory study evaluated fourteen subjects with Classic Homocystinuria (median age = 27.3 years; male n = 8, B6-non-responsive n = 9 patients), recruited by convenience sampling from patients seen Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Brazil), between January 1997 and July 2020. Data on clinical findings, echocardiogram and electrocardiogram were retrieved from medical records.  
**Results:** Eight patients presented some abnormalities on echocardiogram (n = 6) or electrocardiogram (n = 5). The most frequent finding was mild tricuspid regurgitation (n = 3), followed by mitral valve prolapse, mild mitral regurgitation, enlarged left atrium and aortic valve sclerosis (n = 2 patients each). Aortic root ectasia was found in one patient. Venous thrombosis was reported in six patients: deep vein thrombosis of lower limbs (n = 3), ischaemic stroke (n = 1), cerebral venous sinus thrombosis (n = 1) and pulmonary vein thrombosis (n = 1).  
**Conclusion:** mild valvulopathies seen to be common in patients with Classic Homocystinuria, but more studies regarding echocardiogram and electrocardiogram in this population are needed to draw absolute conclusions.

**1. Introduction**

Classic Homocystinuria (HCU) or Cystathionine β-Synthase Deficiency (CBS) is a rare autosomal recessive inborn error of metabolism (OMIM 236200), characterized by markedly increased concentrations of plasma total homocysteine (tHcy) and methionine [1]. The incidence of HCU is estimated to be at least 0.38:100,000, varying from ~0.72:100,000 in non-Finnish Europeans, ~0.45:100,000 to the lower rates reported among Africans (~0.20:100,000) and Asians (~0.02:100,000) [2]. HCU can be classified according to responsiveness to pyridoxine (vitamin B6), as responsive and non-responsive, but it is also known that some patients will have an intermediate metabolism [1]. Treatment with pyridoxine is prescribed for all patients; a combination of methionine-restricted diet, methionine-free metabolic formula, vitamin B12, betaine and folate is used in pyridoxine non-responsive individuals [1].

Clinical manifestations observed in responsive patients usually are milder and develop later in life [3]. Thromboembolic events are common, due to the well-known association between elevated plasma homocysteine and intraluminal venous thrombi formation [4]. Besides cardiovascular events, systemic manifestations are also seen, such as ectopia lentis, marfanoid habitus, osteoporosis, intellectual disability and psychiatric illness [3,5].

There is a paucity of information regarding heart disease in HCU patients. Although not fully understood, it is known that damage to connective tissue can happen [6] and chronically elevated plasma tHcy could reduce in fibrillin-1 disulfide bonds, leading to changes in both cardiac structure and function [7]. Mainly findings were described in

<sup>\*</sup> Corresponding author at: Karina Carvalho Donis Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre Rio Grande do Sul 90035-903, Brazil.  
E-mail address: [kcdonis@hcpa.edu.br](mailto:kcdonis@hcpa.edu.br) (K.C. Donis).  
<sup>1</sup> These authors contributed equally to this work.

<https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100693>  
Received 1 November 2020; Received in revised form 26 November 2020; Accepted 27 November 2020  
Available online 10 December 2020  
2214-4269/© 2020 Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ANEXO 11 – ARTIGO PUBLICADO COMO COAUTORA DURANTE O PERÍODO DO DOUTORADO NA REVISTA MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM REPORTS - THE RS2229611 (G6PC:C.\*23 T > C) IS ASSOCIATED WITH GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE IA IN BRAZILIAN PATIENTS

Molecular Genetics and Metabolism Reports 25 (2020) 100659

Contents lists available at ScienceDirect

Molecular Genetics and Metabolism Reports

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ymgmr](http://www.elsevier.com/locate/ymgmr)

MGM Reports

Short Communication

The rs2229611 (G6PC:c.\*23 T > C) is associated with glycogen storage disease type Ia in Brazilian patients

Franciele Cabral Pinheiro<sup>a,b,c,1</sup>, Fernanda Sperb-Ludwig<sup>a,b,\*</sup>, Juliana Maria Fagundes Verch<sup>b,d</sup>, Bruna Bento dos Santos<sup>a</sup>, Carolina Fischinger Moura de Souza<sup>c</sup>, Ida Vanessa Doederlein Schwartz<sup>a,b,e</sup>

<sup>a</sup> Post Graduate Program in Genetics and Molecular Biology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FURG), Porto Alegre, RS, Brazil  
<sup>b</sup> Laboratory of Basic Research and Advanced Investigations in Neurosciences (BRAIN), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil  
<sup>c</sup> Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Jussara, RS, Brazil  
<sup>d</sup> Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil  
<sup>e</sup> Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:  
Glycogenesis  
GSD Ia  
Linkage disequilibrium  
Inborn error of metabolism  
Genetic biomarker

ABSTRACT

The rs2229611 SNP (G6PC:c.\*23T > C) in the 3'UTR region of the G6PC gene affects the stability of the glucose-6-phosphatase mRNA and occurs in a higher frequency in patients with glycogenesis Ia (GSD Ia) in some populations. Herein, a group of Brazilian patients (n = 116) was analyzed by NGS and the frequency of rs2229611:T > C was determined. The linkage disequilibrium (LD) between pathogenic variants and the rs2229611:T > C SNP was evaluated. The results showed that the rs2229611:T > C is associated to GSD Ia and is in LD with the most frequent pathogenic variants in Brazilian patients with GSD Ia.

1. Introduction

Glycogenoses (GSDs) consist of a group of inborn errors of metabolism that affect the synthesis or degradation of glycogen. The most frequent and severe is GSD type I, an autosomal recessive disease that affects the glucose-6-phosphatase (G6Pase) complex. Pathogenic variants in G6PC and SLC37A4 genes result in GSD Ia (OMIM 232200) and Ib (OMIM 232230), respectively [1].

To date, 128 pathogenic variants in G6PC have been described in Human Gene Mutation Database (HGMD, <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=G6PC>) [2]. The genotype-phenotype relationship has been narrowed down to a small number of pathogenic variants; for instance, homozygosity for the NM\_000151.4:c.648G > T (NP\_00142.1:p.?), a splice site variant, is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma [3]. Studies have indicated that GSD Ia phenotypes are influenced by genetic and environmental modifying factors [4]. In this regard, the rs2229611 SNP (NG\_011808.1:g.15652 T > C), located at the 3' UTR of G6PC gene, has been shown to be a potential modulating factor for the severity of this disease. Karthi et al. (2017), demonstrated that the G6PC:c.\*23C allele results in a shorter half-life mRNA than those resulting from the G6PC:c.\*23T allele, also altering the spectrum of regulatory proteins that bind to the G6PC 3' UTR region [5]. In addition, the rs2229611:T > C SNP frequency appears to be higher in patients with GSD Ia than in healthy controls [5–9]. The control sample studied by Lam et al. (1998) (n = 194) [6] was compared to 34 patients with GSD Ia by Wong et al. [7], showing that this SNP is in linkage disequilibrium (LD) with G6PC pathogenic variants, e.g., NM\_000151.4:c.247C > T (p.Arg83Cys), NM\_000151.4:c.248G > A (p.(Arg83His)) and c.648G > T (p.?) [7].

In order to evaluate the possible effect of the rs2229611 SNP in Brazilian patients with GSD Ia, we studied a cohort of 116 patients with hepatic GSD whose genotype had been previously described by Sperb-Ludwig (2019) [10]. So, we determined whether the frequency of the rs2229611:T > C SNP differs among GSD types and whether this SNP is associated with an earlier onset of symptoms in GSD Ia.

2. Material and methods

The patient genotype for the rs2229611:T > C SNP was determined by bioinformatics analysis of next-generation sequencing (NGS) results using Enlis Genomic (<https://www.enlis.com/index.html>) and Iux

\* Corresponding author.  
E-mail address: [sperb@gmail.com](mailto:sperb@gmail.com) (F. Sperb-Ludwig).  
<sup>1</sup> Present/Permanent address: Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 350, 90.035-903 Porto Alegre, RS, Brazil.

<https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100659>  
Received 21 July 2020; Received in revised form 14 September 2020; Accepted 4 October 2020  
Available online 20 October 2020  
2214-4269/ © 2020 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

ANEXO 12 – ARTIGO PUBLICADO COMO COAUTORA DURANTE O PERÍODO DO DOUTORADO NA REVISTA NUTRIENTS - CURRENT PRACTICES AND CHALLENGES IN THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PKU IN LATIN AMERICA: A MULTICENTER SURVEY



Article

## Current Practices and Challenges in the Diagnosis and Management of PKU in Latin America: A Multicenter Survey

Soraia Poloni <sup>1,\*</sup>, Bruna Bento dos Santos <sup>1,2</sup>, Ana Chiesa <sup>3</sup>, Norma Specola <sup>4</sup>, Marcela Pereyra <sup>5</sup>, Manuel Saborio-Rocafort <sup>6</sup>, Maria Florencia Salazar <sup>7</sup>, Maria Jesús Leal-Witt <sup>7</sup>, Gabriela Castro <sup>7</sup>, Felipe Peñaloza <sup>7</sup>, Sunling Palma Wong <sup>8</sup>, Ramsés Badilla Porras <sup>9</sup>, Lourdes Ortiz Paranza <sup>10</sup>, Marta Cristina Sanabria <sup>11</sup>, Marcela Vela Amieva <sup>12</sup>, Marco Morales <sup>13</sup>, Amanda Rocio Caro Naranjo <sup>14</sup>, Antonieta Mahfoud <sup>15</sup>, Ana Rosa Colmenares <sup>16</sup>, Aida Lemes <sup>17</sup>, José Fernando Sotillo-Lindo <sup>18</sup>, Ceila Perez <sup>19</sup>, Laritza Martínez Rey <sup>20</sup>, Georgina María Zayas Torriente <sup>21</sup>, Lilia Farret Refosco <sup>1</sup>, Ida Vanessa Doederlein Schwartz <sup>1,2</sup> and Veronica Cornejo <sup>7</sup>



**Citation:** Poloni, S.; dos Santos, B.B.; Chiesa, A.; Specola, N.; Pereyra, M.; Saborio-Rocafort, M.; Salazar, M.F.; Leal-Witt, M.J.; Castro, G.; Peñaloza, E.; et al. Current Practices and Challenges in the Diagnosis and Management of PKU in Latin America: A Multicenter Survey. *Nutrients* **2021**, *13*, 2566. <https://doi.org/10.3390/nu13082566>

Academic Editor: Sharon L. Casperson

Received: 30 May 2021

Accepted: 8 July 2021

Published: 27 July 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- <sup>1</sup> Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre 90035-903, Brazil; brunabentods@gmail.com (B.B.d.S.); lrefosco@hcpa.edu.br (L.F.R.); idaschwartz@gmail.com (I.V.D.S.)
  - <sup>2</sup> Genetics and Molecular Biology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre 91501-970, Brazil
  - <sup>3</sup> Centro de Investigaciones Endocrinológicas DR Cesar Bergadá, CEDIE-CONICET-Fundación de Endocrinología Infantil-División de Endocrinología Hospital de Niños R Gutierrez, Gallo 1330, Buenos Aires C1425EFD, Argentina; achiesa@cedie.org.ar
  - <sup>4</sup> Unidad de Metabolismo, Hospital de Niños de La Plata, La Plata B1904, Argentina; normaspecola@gmail.com
  - <sup>5</sup> Servicio de Crecimiento y Desarrollo del Hospital Pediátrico Dr. H. Notti, 2603, Mendoza M5519, Argentina; marcela\_pereyra@hotmail.com
  - <sup>6</sup> Hospital Nacional de Niños, Caja Costarricense de Seguro Social & Sistema de Estudios de Posgrado, Universidad de Costa Rica, San José 11501, Costa Rica; MANUEL.SABORIO@ucr.ac.cr
  - <sup>7</sup> Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile, Santiago de Chile 1058, Chile; mfsalazar@inta.uchile.cl (M.F.S.); mj.leal@inta.uchile.cl (M.J.L.-W.); gcastro@inta.uchile.cl (G.C.); felipe.penalaza@inta.uchile.cl (F.P.); vcornejo@inta.uchile.cl (V.C.)
  - <sup>8</sup> Programa Nacional de Tamizaje, Hospital Nacional de Niños, San José 267-1005, Costa Rica; spalmas@tamizajecc.com
  - <sup>9</sup> FCCMG Servicio de Genética Médica y Metabolismo, Hospital Nacional de Niños, San José 267-1005, Costa Rica; rbadillap@tamizajecc.com
  - <sup>10</sup> Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Asunción 1735, Paraguay; lortizp@yahoo.es
  - <sup>11</sup> Pediatric Department and Department of the Hospital de Clínicas, Universidad Nacional de Asunción, Asunción 1102, Paraguay; marta.sanabria@gmail.com
  - <sup>12</sup> Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz- Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México 04530, Mexico; dravelaamieva@yahoo.com
  - <sup>13</sup> Hospital Rebagliati, Lima 15072, Peru; moralesmarco2004@yahoo.com
  - <sup>14</sup> Instituto de Errores Innatos del Metabolismo de la Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá 110231, Colombia; amanda.caro@javeriana.edu.co
  - <sup>15</sup> Instituto de Estudios Avanzados, Caracas 17606, Venezuela; amahfoud@gmail.com
  - <sup>16</sup> Hospital Clínica Caracas-Materno Infantil de Caricuao, Caracas 1000, Venezuela; anarosaco@hotmail.com
  - <sup>17</sup> Instituto de la Seguridad Social, Montevideo 11000, Uruguay; lemesa@adinet.com.uy
  - <sup>18</sup> Hospital de especialidades Pediátricas "Omar Torrijos Herrera", Ciudad de Panamá 07136, Panama; jsotillotuto\_2000@hotmail.com
  - <sup>19</sup> Robert Reid Cabral Children's Hospital, Santo Domingo 10101, Dominican Republic; copef@hotmail.com
  - <sup>20</sup> Centro Nacional de Genética Médica, La Habana 11300, Cuba; laritzam@infomed.sld.cu
  - <sup>21</sup> Centro de Nutrición e Higiene de los Alimentos del Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología (INHEM), La Habana 10300, Cuba; georgina.zayas@infomed.sld.cu
- \* Correspondence: spoloni@hcpa.edu.br

**Abstract:** This study aimed to describe the current practices in the diagnosis and dietary management of phenylketonuria (PKU) in Latin America, as well as the main barriers to treatment. We developed a 44-item online survey aimed at health professionals. After a pilot test, the final version was sent to 25 practitioners working with inborn errors of metabolism (IEM) in 14 countries. Our results include 22 centers in 13 countries. Most countries (12/13) screened newborns for PKU. Phenylalanine (Phe) targets at different ages were very heterogeneous among centers, with greater consistency at the 0–1 year age group (14/22 sought 120–240  $\mu\text{mol/L}$ ) and the lowest at >12 years (10 targets reported).




ANEXO 13 – ARTIGO PUBLICADO COMO COAUTORA DURANTE O PERÍODO DO DOUTORADO NA ORPHANET JOURNAL OF RARE DISEASES - A TRIPLE-BLINDED CROSSOVER STUDY TO EVALUATE THE SHORT-TERM SAFETY OF SWEET MANIOC STARCH FOR THE TREATMENT OF GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE IA


Monteiro et al. *Orphanet J Rare Dis* (2021) 16:254  
<https://doi.org/10.1186/s13023-021-01877-3>

Orphanet Journal of Rare Diseases

RESEARCH Open Access



## A triple-blinded crossover study to evaluate the short-term safety of sweet manioc starch for the treatment of glycogen storage disease type Ia

Vaneisse C. L. Monteiro<sup>1</sup>, Bibiana M. de Oliveira<sup>1</sup>, Bruna B. dos Santos<sup>1</sup>, Fernanda Sperb-Ludwig<sup>1,2</sup>, Lilia F. Refosco<sup>5</sup>, Tatielle Nalin<sup>3</sup>, Terry G. J. Derks<sup>4</sup>, Carolina F. Moura de Souza<sup>5</sup> and Ida V. D. Schwartz<sup>1,2,5,6,7\*</sup> 

**Abstract**

**Background:** Glycogen storage disease type Ia (GSD Ia) is characterized by severe fasting hypoglycemia. The clinical management includes the administration of uncooked cornstarch (UCCS). Although such a diet approach is effective in achieving euglycemia, its impact on the quality of life of patients should be considered. In vitro analyses suggest a longer release of glucose when using sweet manioc starch (SMS).

**Methods:** We compared the efficacy and safety of the administration of SMS and UCCS during a short-fasting challenge in patients with GSD Ia in a randomized, triple-blind, phase I/II, cross-over study. GSD Ia patients aged  $\geq 16$  years and treated with UCCS were enrolled. Participants were hospitalized for two consecutive nights, receiving UCCS or SMS in each night. After the administration of the starches, glucose, lactate and insulin levels were measured in 1-h interval throughout the hospitalization period. The procedures were interrupted after 10 h of fasting or in a hypoglycemic episode ( $< 3.88$  mmol/L).


**Results:** Eleven individuals (mean age:  $21.6 \pm 4.3$  years; all presenting body mass index  $> 25$  kg/m<sup>2</sup>) participated in the study. The average fasting period was  $8.2 \pm 2.0$  h for SMS and  $7.7 \pm 2.3$  h for UCCS ( $p = 0.04$ ). SMS maintained euglycemia for a greater period over UCCS. Increased lactate concentrations were detected even in absence of hypoglycemia, not being influenced by the different starches investigated ( $p = 0.17$ ). No significant difference was found in total cholesterol, HDL, triglycerides and uric acid levels in both arms. None of the patients showed severe adverse events.

**Conclusions:** SMS appears to be non-inferior to UCCS in the maintenance of euglycemia, thus emerging as a promising alternative to the treatment of GSD Ia.

**Keywords:** Inborn errors of metabolism, Hepatic glycogen storage disease, Treatment strategies, Cornstarch, Sweet manioc starch, Dietary treatment

**Background**  
Glycogen Storage Diseases comprise distinct genetic disorders caused by alterations in the synthesis or degradation of glycogen [1]. Glycogen storage disease type Ia (GSD Ia), typically known as Von Gierke disease (OMIM #232200), is an autosomal recessive metabolic disorder

\*Correspondence: [ischwartz@hcpa.edu.br](mailto:ischwartz@hcpa.edu.br)  
<sup>1</sup> Post-Graduate Program in Genetics and Molecular Biology, Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul, Ramo Barcelos St., 2350, Porto Alegre, Brazil  
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2021. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

# ANEXO 14 – ARTIGO PUBLICADO COMO AUTORA DURANTE O PERÍODO DO DOUTORADO NA NUTRIENTS - BONE MINERAL DENSITY IN PATIENTS WITH HEPATIC GLYCOGEN STORAGE DISEASES



Article

## Bone Mineral Density in Patients with Hepatic Glycogen Storage Diseases

Jéssica Tamara Jacoby <sup>1,†</sup>, Bruna Bento dos Santos <sup>2,†</sup>, Tatiele Nalin <sup>3,4</sup>, Karina Colonetti <sup>2,3</sup>, Lilia Farret Refosco <sup>5,6</sup>, Carolina F. M. de Souza <sup>5,6</sup>, Poli Mara Spritzer <sup>7,8</sup>, Soraia Poloni <sup>3</sup>, Roberta Hack-Mendes <sup>9</sup> and Ida Vanessa Doederlein Schwartz <sup>1,2,5,6,10,\*</sup>

<sup>1</sup> Graduate Program in Medical Sciences Medicine, Department of Medical College, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre 90040-060, Brazil; nutricionista.jessica@gmail.com

<sup>2</sup> Graduate Program in Genetics and Molecular Biology, Department of Genetics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre 90040-060, Brazil; bruna.bdsantos@hotmail.com (B.B.d.S.); karinacolonet@hotmail.com (K.C.)

<sup>3</sup> Basic Research and Advanced Investigations in Neurosciences (BRAIN) Laboratory, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre 90035-903, Brazil; tatinalin@gmail.com (T.N.); soraia.poloni@yahoo.com.br (S.P.)

<sup>4</sup> Ultragenyx Brasil Farmacêutica Ltda, São Paulo 07093-080, Brazil

<sup>5</sup> Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre 90035-903, Brazil; lrefosco@hcpa.edu.br (L.F.R.); cfsouza@hcpa.edu.br (C.F.M.d.S.)

<sup>6</sup> Department of Genetics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre 90040-060, Brazil

<sup>7</sup> Division of Endocrinology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre 90035-003, Brazil; spritzer@ufpa.br

<sup>8</sup> Department of Physiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre 90050-170, Brazil

<sup>9</sup> School of Agriculture and Food Science, University College Dublin, D04 V1W8 Dublin, Ireland; roberta.hackmendes@ucd.ie

<sup>10</sup> Nuclimed, Center for Clinical Research, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre 90035-903, Brazil  
\* Correspondence: ischwartz@hcpa.edu.br; Tel.: +55-(51)-3359-8011; Fax: +55-(51)-3359-8010

† Both authors contributed equally to this work.



**Citation:** Jacoby, J.T.; Bento dos Santos, B.; Nalin, T.; Colonetti, K.; Farret Refosco, L.; F. M. de Souza, C.; Spritzer, P.M.; Poloni, S.; Hack-Mendes, R.; Schwartz, I.V.D. Bone Mineral Density in Patients with Hepatic Glycogen Storage Diseases. *Nutrients* **2021**, *13*, 2987. <https://doi.org/10.3390/nu13092987>

Academic Editor: Anne Daly

Received: 10 December 2020

Accepted: 6 February 2021

Published: 27 August 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** The association between bone mineral density (BMD) and hepatic glycogen storage diseases (GSDs) is still unclear. To evaluate the BMD of patients with GSD I, IIIa and IXa, a cross-sectional study was performed, including 23 patients (GSD Ia = 13, Ib = 5, IIIa = 2 and IXa = 3; median age = 11.9 years; IQ = 10.9–20.1) who underwent a dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Osteocalcin (OC, *n* = 18), procollagen type 1 N-terminal propeptide (P1NP, *n* = 19), collagen type 1 C-terminal telopeptide (CTX, *n* = 18) and 25-OH Vitamin D (*n* = 23) were also measured. The participants completed a 3-day food diary (*n* = 20). Low BMD was defined as a Z-score  $\leq -2.0$ . All participants were receiving uncooked cornstarch (median dosage = 6.3 g/kg/day) at inclusion, and 11 (47.8%) presented good metabolic control. Three (13%) patients (GSD Ia = 1, with poor metabolic control; IIIa = 2, both with high CPK levels) had a BMD  $\leq -2.0$ . CTX, OC and P1NP correlated negatively with body weight and age. 25-OH Vitamin D concentration was decreased in seven (30.4%) patients. Our data suggest that patients with hepatic GSDs may have low BMD, especially in the presence of muscular involvement and poor metabolic control. Systematic nutritional monitoring of these patients is essential.

**Keywords:** glycogen storage disease; bone mineral density; GSD; bone; osteocalcin; photon absorptiometry

### 1. Introduction

Glycogen storage diseases (GSDs) are characterized by abnormal storage or catabolism of glycogen due to the deficient activity of enzymes that catalyze glycogen synthesis or degradation [1]. Their incidence is approximately 1 in 20,000–43,000 live births worldwide. About 80% of hepatic GSDs are of types I, III and IX [2]. GSD I is caused by deficient activity of glucose-6-phosphatase [3,4]. GSD III results from a deficiency of glycogen debranching enzyme [5,6], and it is classified in IIIa, which causes liver and muscular compromise, and

## ANEXO 15 – PREMIAÇÃO POR PRODUTIVIDADE DOS ALUNOS DO PPGBM




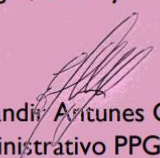
# CERTIFICADO



Certificamos que **Bruna Bento dos Santos** recebeu o 1º lugar no prêmio de Aluno com Maior Produtividade no ano de 2021 (Área Humana/Médica - Nível Doutorado), concedido pelo Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular (PPGBM) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Porto Alegre, 25 de janeiro de 2022.

  
Profª Dra. Lavinia Schüler-Faccini  
Coordenador PPGBM-UFRGS

  
Elmo Jurandir Antunes Cardoso  
Coord. Administrativo PPGBM-UFRGS

ANEXO 16 – APRESENTAÇÃO DA LIVE “FENIL NO COTIDIANO: ONDE BUSCAR INFORMAÇÕES”, TRANSMITIDA PELO YOUTUBE DA ASSOCIAÇÃO MÃES METABÓLICAS

LIVE 26/05/2020  
TERÇA-FEIRA 19:30hs

**MOM**  
mães metabólicas  
ASSOCIAÇÃO

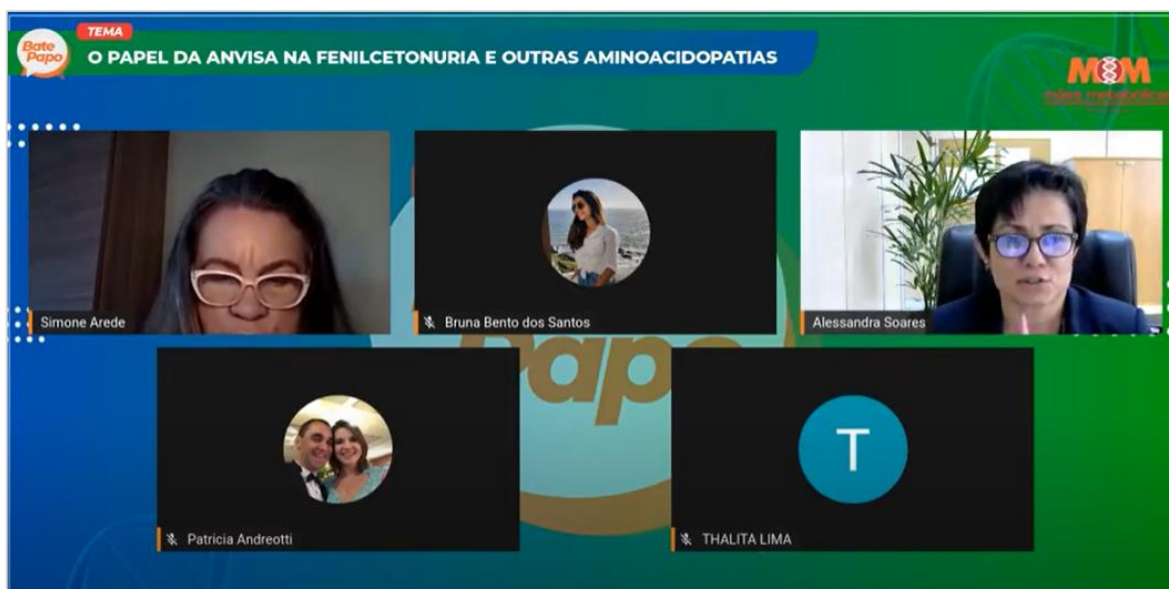
Bruna Bento dos Santos

Vaneisse Lima Monteiro

NUTRICIONISTAS E DOUTORANDAS EM  
GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR PELA UFRGS

FENIL NO COTIDIANO  
ONDE BUSCAR INFORMAÇÕES

ANEXO 17 – APRESENTAÇÃO DA LIVE “PAPEL DA ANVISA NA FENILCETONÚRIA”, TRANSMITIDA PELO YOUTUBE DA ASSOCIAÇÃO MÃES METABÓLICAS



ANEXO 18 – APRESENTAÇÃO DA LIVE “PESQUISAS BRASILEIRAS NA ÁREA DAS GLICOGENOSES HEPÁTICAS”, TRANSMITIDA PELO YOUTUBE DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE GLICOGENOSE

**LIVE**  
YouTube  
Acesse: [www.youtube.com/abglico](http://www.youtube.com/abglico)

**ABGLICO**  
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE GLICOGENOSE

**15/8**  
Sábado às 17h

**Dra. Bibiana Mello de Oliveira**  
Médica Geneticista

**Dra. Bruna Bento**  
Nutricionista

**Dra. Karina Colonetti**  
Biotecnologista

**Dra. Vaneisse Monteiro**  
Nutricionista

“ Pesquisas brasileiras na área das glicogenoses hepáticas ”

APOIO

**img** Innovative Medicines Group  
Pioneering the Treatment of Rare Diseases