

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**Adesão ao tratamento de pacientes com fenilcetonúria entre os
períodos pré-pandêmico e pandêmico em centro de referência no
sul do Brasil**

LISIANE DA GAMA

Porto Alegre

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**Adesão ao tratamento de pacientes com fenilcetonúria entre os
períodos pré-pandêmico e pandêmico em centro de referência no
sul do Brasil**

LISIANE DA GAMA

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Coorientadora: Dr.^a Soraia Poloni

Dissertação apresentada como requisito parcial para
obtenção de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Gama, Lisiane da
Adesão ao tratamento de pacientes com
fenilcetonúria entre os períodos pré-pandêmico e
pandêmico em centro de referência no sul do Brasil /
Lisiane da Gama. -- 2023.
56 f.

Orientadora: Ida Vanessa Doederlein Schwartz.

Coorientadora: Soraia Poloni.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2023.

1. fenilcetonúria. 2. PKU. 3. COVID-19. 4. adesão
ao tratamento. 5. estado nutricional. I. Schwartz, Ida
Vanessa Doederlein, orient. II. Poloni, Soraia,
coorient. III. Título.

“Não haverá borboletas se a vida não passar por longas e silenciosas metamorfoses.”

Rubem Alves

Agradecimentos

Primeiramente agradeço à minha família que sempre me incentivou e proporcionou condições para que eu pudesse alcançar meus objetivos. Também me acolheu e apoiou nas situações difíceis e entendeu os momentos da minha ausência.

Agradeço à professora doutora Ida Vanessa Doederlein Schwartz que aceitou ser minha orientadora de braços abertos, guiando-me com muita paciência e entendendo minha pouca experiência prévia na pesquisa.

Agradeço à minha co-orientadora, doutora Soraia Poloni que me conduziu ao caminho da pesquisa e durante ele me ensinou e corrigiu com muita gentileza e afeto. Sinto-me sortuda em ter convivido e aprendido tanto sobre nutrição e erros inatos do metabolismo com uma nutricionista que me inspira e que me espelha não só profissionalmente.

Agradeço à nutricionista mestre Lilia Farret Refosco pelo acolhimento, ensinamento e agradáveis momentos durante os atendimentos que pude acompanhar dos pacientes no ambulatório de erros inatos do metabolismo.

Agradeço à estatística Vânia Naomi Hirakata por todo conhecimento técnico e paciência ao transferi-lo durante os nossos encontros virtuais.

Também agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre por terem me proporcionado tamanho aprendizado. Assim como, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo suporte financeiro.

RESUMO

Introdução: A Fenilcetonúria (PKU) é um erro inato do metabolismo caracterizada pela atividade deficiente da enzima fenilalanina hidroxilase, responsável pela conversão de fenilalanina (Phe) em tirosina (Tyr), causando o aumento dos níveis plasmáticos de Phe. O tratamento é essencialmente dietético com restrição da ingestão de Phe. A pandemia da COVID-19 impactou a vida da população, especialmente das pessoas com doenças raras, visto que já enfrentavam dificuldades no tratamento que foram intensificadas nesse período. Assim, a investigação sobre os efeitos da pandemia aos pacientes com PKU é fundamental para verificar o impacto a longo prazo da pandemia da COVID-19

Objetivo: Investigar o impacto da pandemia da COVID-19 no controle metabólico dos pacientes com PKU e verificar se o estado nutricional desses pacientes foi afetado durante o período pandêmico.

Materiais e métodos: Estudo retrospectivo sobre os pacientes com PKU acompanhados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brasil. Foram incluídos pacientes com pelo menos duas medidas de Phe no período pré-pandemia (2018 e 2019) ou no período pandêmico (2020 e 2021) e com idade superior a dois anos no início da pandemia. As análises estatísticas pareadas e não pareadas foram realizadas pelo Programa Statistical Package for Social Sciences, versão 29. Os dados foram apresentados como média, mediana, desvio-padrão e intervalo interquartil, de acordo com sua distribuição. O nível de significância considerado foi o valor de $p < 0,05$.

Resultados: Foram incluídos 65 indivíduos, 30 (46,1%) eram do sexo feminino. A média de idade foi de $18,5 \pm 14$ anos, sendo que 36 (55,4%) tinham idade inferior a 19 anos. Embora as consultas presenciais tenham sido substituídas pelos teleatendimentos que, anteriormente a pandemia não eram regulamentados, houve diminuição da mediana do número de consultas totais durante o período pandêmico de 7,0 (5,0-10,5) para 5,0 (2,5-8,0), respectivamente ($p < 0,001$). Também houve redução da mediana do número de coletas de Phe de 5,0 (4,0-10,0) para 4,0 (2,0-7,0), respectivamente ($p < 0,001$). Não foi encontrada diferença em relação à média de Phe. Apesar dos pacientes não terem apresentado mudança no IMC/I ou IMC, houve aumento do LDL durante a pandemia ($71,9 \pm 26,4$ mg/dL e $78,0 \pm 26,0$ mg/dL; $p = 0,023$).

Conclusões: Apesar de não terem sido encontradas mudanças em relação ao controle metabólico dos pacientes com PKU, a pandemia resultou em diminuição do número de consultas desses pacientes e aumento do LDL, que poderia predispor estes indivíduos à dislipidemia no futuro.

Palavras chave: fenilcetonúria, PKU, COVID-19, adesão ao tratamento, estado nutricional.

ABSTRACT

Introduction: Phenylketonuria (PKU) is an inborn error of metabolism characterized by deficient activity of the enzyme phenylalanine hydroxylase, responsible for converting phenylalanine (Phe) into tyrosine (Tyr), causing increased plasmatic levels of Phe. Treatment is essentially dietary with restriction of Phe intake. The COVID-19 pandemic impacted the lives of the population, especially people with rare diseases, as they already faced difficulties in treatment that were intensified during this period. Thus, research on the effects of the pandemic on patients with PKU is essential to verify the long-term impact of the COVID-19 pandemic.

Objective: To investigate the impact of the COVID-19 pandemic on the metabolic control of patients with PKU and to verify whether the nutritional status of these patients was affected during the pandemic period.

Materials and methods: Retrospective study of patients with PKU followed at the Hospital de Clínicas in Porto Alegre, Brazil. Patients with at least two Phe measurements in the pre-pandemic period (2018 and 2019) or in the pandemic period (2020 and 2021) and aged over two years at the beginning of the pandemic were included. Paired and unpaired statistical analyzes were performed using the Statistical Package for Social Sciences, version 29. Data are presented as mean, median, standard deviation and interquartile range, according to their distribution. The significance level considered was $p < 0.05$.

Results: 65 individuals were included, 30 (46.1%) were female. The mean age was 18.5 ± 14 years, and 36 (55.4%) were younger than 19 years. Although face-to-face consultations were replaced by telephone consultations, which were not regulated before the pandemic, there was a decrease in the median number of total consultations during the pandemic period from 7.0 (5.0-10.5) to 5.0 (2.5-8.0), respectively ($p < 0.001$). There was also a reduction in the median number of Phe collections from 5.0 (4.0-10.0) to 4.0 (2.0-7.0), respectively ($p < 0.001$). No difference was found in relation to the average of Phe. Although the patients did not show changes in BMI/A or BMI, there was an increase in LDL during the pandemic (71.9 ± 26.4 mg/dL and 78.0 ± 26.0 mg/dL; $p = 0.023$).

Conclusions: Although no changes were found in relation to the metabolic control of patients with PKU, the pandemic resulted in a decrease in the number of consultations for these patients and an increase in LDL, which could predispose these individuals to dyslipidemia in the future.

Keywords: phenylketonuria, PKU, COVID-19, adherence to treatment, nutritional status.

LISTA DE FIGURAS

CORPO DA DISSERTAÇÃO

Figura 1 – Esquema representativo do metabolismo da fenilalanina.....	14
Figura 2 – Potenciais mecanismos responsáveis pela deficiência neurocognitiva observada nos doentes hiperfenilalaninémicos.....	15
Figura 3 – Marco conceitual.....	27

LISTA DE TABELAS E QUADROS

CORPO DA DISSERTAÇÃO

Tabela 1 – Estratégia para busca em base de dados.....	13
Tabela 2 – Resultados sobre o efeito da pandemia no controle metabólico dos pacientes com Fenilcetonúria em centros fora do Brasil.....	25
Quadro 1 – Guia dietético para pacientes com fenilcetonúria.....	18

ARTIGO

Tabela 1 – Análise pareada das variáveis em estudo entre os períodos pré-pandemia e pandemia (n=65).....	37
Tabela 2 – Análise não pareada das variáveis em estudo entre os períodos pré-pandemia e pandemia (n=65).....	38

LISTA DE ABREVEATURAS E SIGLAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BH4	Tetrahidrobiopiterina
IMC	Índice de Massa Corporal
IMC/I	Índice de Massa Corporal para Idade
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
LAT1	Transportador de aminoácidos do tipo I
LNAA	<i>Large Neutral Amino Acids</i>
MetabERN	<i>European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAH	Fenilalanina-hidroxilase
Phe	Fenilalanina
PKU	Fenilcetonúria
Tyr	Tirosina
QI	Quociente de inteligência
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
WMHC	Comissão Municipal de Saúde de Wuhan

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	12
2.REVISÃO DA LITERATURA.....	13
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	13
2.2 Fenilcetonúria.....	13
2.2.1 Definição e epidemiologia.....	13
2.2.2 Manifestações clínicas.....	16
2.2.3 Diagnóstico.....	16
2.2.4 Classificação e tratamento.....	17
2.3 PANDEMIA DA COVID-19.....	20
2.4 Impacto da pandemia na assistência às pessoas com doenças raras.....	21
2.5 Efeito do isolamento social no controle metabólico de pacientes com PKU.....	23
3.MARCO CONCEITUAL.....	27
4.JUSTIFICATIVA.....	28
5.OBJETIVOS.....	29
5.1 OBJETIVO GERAL.....	29
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
6.REFERÊNCIAS.....	30
7.ARTIGO.....	34
8.CONCLUSÕES.....	45
9.PERSPECTIVAS.....	47
10.ANEXOS E APÊNDICES	48
Apêndice 1 – Fluxograma dos pacientes incluídos e excluídos no estudo.....	48
Anexo 1 – Itens essenciais que devem ser descritos em estudos observacionais, segundo a declaração <i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i> (STROBE) 2007.....	49
Anexo 2 – Envio de resumo e pôsteres para congressos nacionais e internacionais.....	51

1. INTRODUÇÃO

A fenilcetonúria (PKU) é o mais prevalente erro inato do metabolismo dos aminoácidos. Trata-se de uma doença genética autossômica recessiva, causada pela deficiência da enzima hepática fenilalanina-hidroxilase (PAH), responsável pela conversão de fenilalanina (Phe) em tirosina (Tyr) (BLAU; VAN SPRONSEN; LEVY, 2010; SCRIVER, 2007).

Quando a doença não é precocemente identificada através da triagem neonatal e tratada o mais breve possível com restrição dietética de Phe e utilização de fórmula metabólica, ocorre o acúmulo de Phe no organismo resultando em neurotoxicidade com danos irreversíveis (BRASIL, 2020). A diretriz europeia (2017) traz como níveis alvo a Phe sérica entre 2 mg/dL (120 µmol/L) até 6 mg/dL (360 µmol/L).

No nosso centro de referência as consultas e monitorização dos níveis séricos de Phe são realizadas a cada 15 dias nos pacientes de até um ano de vida e em gestantes. A partir do segundo ano de vida o acompanhamento se torna mensal e acima dos três anos a cada 2 meses. Após, as consultas ficam a cada 4 meses e a monitorização permanece a cada 2 meses. Em relação aos adultos, geralmente o número de consultas ocorre a cada 6 ou 12 meses com dosagens de Phe a cada 3 ou 6 meses, podendo variar conforme a necessidade. Os demais exames bioquímicos são solicitados anualmente.

A pandemia da COVID-19 impactou em todos os aspectos da vida, incluindo convivência familiar e comunitária, economia e saúde. Pessoas com doenças raras formam um grupo mais vulnerável que sempre tiveram desafios relacionados à saúde e que foram intensificados durante a pandemia (CHOWDHURY; SIUM; ANWAR, 2021; CHUNG et al., 2020). Os serviços de saúde também foram afetados devido à grande demanda causada pela pandemia. As consultas ambulatoriais presenciais foram substituídas pelo atendimento via vídeo ou ligações com o objetivo de proporcionar a continuidade do cuidado aos pacientes com doenças raras (LAMPE et al., 2020a; MERCURI et al., 2021).

A severa restrição dietética e a necessidade de ingestão da fórmula metabólica por toda a vida resultam em uma grande carga aos pacientes com PKU e suas famílias. Considerando as dificuldades previamente existentes em relação à adesão ao tratamento e que essas dificuldades foram potencializadas durante a pandemia da COVID-19, o objetivo deste estudo foi investigar se a adesão ao tratamento dos pacientes com PKU foi afetada pela pandemia.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

Foram utilizadas as bases de dados PubMed, Lilacs e SciELO. Os artigos relacionados aos encontrados e que pertenciam a outras bases de dados também foram utilizados, assim como livros, consensos nacionais e internacionais e anais de congressos relevantes na área do ano de 2022.

Termos de busca	PubMed	Lilacs	SciELO	Utilizados
(phenylketonuria[mh] OR phenylketonuria[tw] OR Hyperphenylalaninaemia[tw] OR PAH Deficiency[tw] OR Phenylalanine Hydroxylase Deficiency*[tw] OR Phenylketonuria*[tw]) AND (Treatment Adherence and Compliance[mh] OR Therapeutic Adherence*[tw] OR Treatment Adherence*[tw])	163 artigos	0 artigos	0 artigos	2 artigos
"Rare Diseases" AND COVID-19	457 artigos	3 artigos	4 artigos	12 artigos
(phenylketonuria[mh] OR phenylketonuria[tw] OR Hyperphenylalaninaemia[tw] OR PAH Deficiency[tw] OR Phenylalanine Hydroxylase Deficiency*[tw] OR Phenylketonuria*[tw]) AND (Treatment Adherence and Compliance[mh] OR Therapeutic Adherence*[tw] OR Treatment Adherence*[tw]) AND COVID-19	1 artigo	0 artigos	0 artigos	1 artigo

2.2 Fenilcetonúria

2.2.1 Definição e epidemiologia

A PKU é uma doença metabólica caracterizada pela mutação no gene que codifica a enzima hepática PAH. Essa enzima é responsável pela conversão de Phe, um aminoácido essencial, em Tyr na presença do cofator tetrahydrobiopiterina (BH4), do oxigênio molecular e do ferro. A ausência ou atividade deficiente da PAH causa acúmulo de Phe no sangue e, conseqüentemente,

no líquor (BLAU; VAN SPRONSEN; LEVY, 2010; BRASIL, 2020). O metabolismo da Phe está representado na Figura 2.

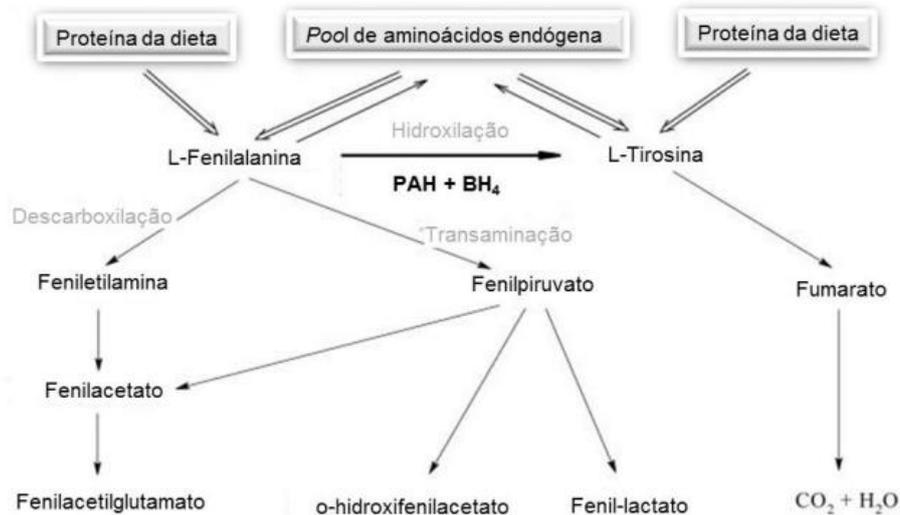


Figura 1 - Esquema representativo do metabolismo da fenilalanina (Phe). A Phe presente no organismo humano é maioritariamente proveniente da ingestão dietética. Na presença de oxigênio molecular (O₂) ocorre a hidroxilação da Phe em tirosina (Tyr) pela fenilalanina hidroxilase (PAH), na presença da tetrahydrobiopiterina (BH₄), o seu cofator natural. Esta via metabólica conduz posteriormente à formação de CO₂ e H₂O. Por descarboxilação ou transaminação, há produção de vários metabolitos que são excretados na urina, constituindo a via alternativa ao catabolismo da L-Phe (GOMES, 2016).

O transporte da Phe através da barreira hematoencefálica é mediado pelo transportador de aminoácidos do tipo I (LAT1), que também é responsável pelo transporte dos aminoácidos grandes neutros (*Large Neutral Amino Acids*; LNAA), incluindo a Tyr (precursor da dopamina e noradrenalina), o triptofano (precursor da serotonina), a leucina, a isoleucina, a metionina e a valina. Assim, altas concentrações séricas de Phe pode inibir a atividade no LAT1 em relação ao transporte de outros aminoácidos ao cérebro, conforme está demonstrado na Figura 2 (BLAU; VAN SPRONSEN; LEVY, 2010; GOMES, 2016).

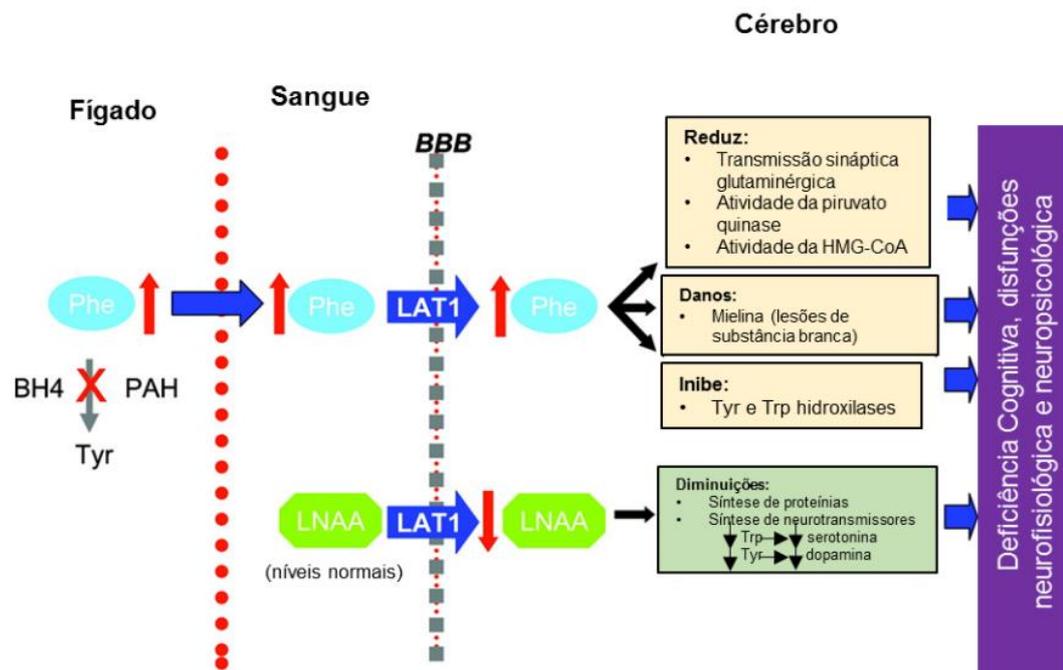


Figura 2 - Potenciais mecanismos responsáveis pela deficiência neurocognitiva observada nos doentes hiperfenilalaninêmicos. BBB: barreira hematoencefálica; LAT1: transportador de aminoácidos L do tipo I; LNAA: aminoácidos grandes neutros (GOMES, 2016).

A doença foi descrita pela primeira vez em 1934 por Asbjorn Fölling que associou os níveis séricos elevados de Phe com déficits neuropsicológicos em dez pacientes (FÖLLING, 1934). Na década de 1950, Horst Bickel propôs a primeira estratégia terapêutica, reduzindo a oferta alimentar de Phe a um paciente, o que resultou em diminuição de Phe sérica e do metabólito ácido fenilpirúvico na urina. Foi a primeira vez que a dieta com baixo teor de Phe foi utilizada para o tratamento da enfermidade (BICKEL; GERRARD; HICKMANS, 1954). O teste de triagem para o diagnóstico precoce de PKU foi introduzido na década de 1960 por Robert Guthrie, que desenvolveu o método de coleta e análise em papel filtro (BLAU; VAN SPRONSEN; LEVY, 2010).

Essa doença metabólica tem prevalência global estimada de 1:10.000 recém-nascidos (ALBRECHT; GARBADE; BURGARD, 2009). Na América Latina, a incidência varia entre 1:12.473 e 1:51.989 recém-nascidos testados, sendo mais predominante no centro do que no sul do continente. A incidência no Brasil também é variável, entre 1:12.473 e 1:25.294 recém-nascidos (BORRAJO, 2007).

2.2.2 Manifestações clínicas

Quando não detectada e tratada precocemente, os indivíduos com PKU terão manifestações clínicas em torno do terceiro ou quarto mês de vida. Podem apresentar modificações comportamentais, como irritabilidade, apatia, mudança no padrão do sono e perda de interesse pelo que os rodeia. Assim como repercussões fisiológicas, como atraso global no desenvolvimento, convulsões, eczema crônico, hipopigmentação cutânea e odor característico de rato devido a presença do acidofenilacetico na urina, pele e cabelos (BRASIL, 2020).

Níveis de Phe cronicamente elevados podem causar distúrbios neuropsiquiátricos, como depressão por exemplo. O principal risco associado a níveis cronicamente elevados de Phe é a deficiência intelectual, com quociente de inteligência (QI) abaixo de 50 estando diretamente relacionado com os níveis séricos elevados de Phe (KALKANOĞLU et al., 2007; WILLIAMS; MAMOTTE; BURNETT, 2008). O mecanismo pelo qual as altas concentrações de Phe resultam em deficiência intelectual ainda não foi esclarecido, mas parece envolver hipomielinização e desmielinização (WILLIAMS; MAMOTTE; BURNETT, 2008).

Todos os sintomas e complicações da doença podem ser evitados se houver o diagnóstico precoce e o paciente mantiver os níveis de Phe dentro dos alvos terapêuticos por meio do tratamento, sendo o padrão ouro a dieta restrita em Phe associada ao uso de fórmula metabólica (BRASIL, 2020).

2.2.3 Diagnóstico

Em 1963, o microbiologista americano Robert Guthrie desenvolveu um método diagnóstico de baixo custo para a PKU. Essa triagem é feita através da análise de sangue total em papel filtro e tem por objetivo identificar a doença e tratar precocemente. Na mesma década, a Organização Mundial de Saúde constatou a necessidade da criação de programas de triagem neonatal para a prevenção do agravo a saúde do recém-nascido (MENDES et al., 2020).

No Brasil, a triagem neonatal para PKU foi introduzida pelo pediatra Benjamim Schmidt em 1976 e, em 1990 o Estatuto da Criança e do Adolescente (Lei 8069/1990) a definiu como obrigatória. O Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde foi criado em 6 de junho de 2001 através da Portaria 822, sendo instituído no âmbito do Sistema Único de Saúde (LE&ATILDE;O; AGUIAR, 2008).

Popularmente conhecida como “teste do pezinho”, essa coleta acontece na Atenção Básica de Saúde, maternidades, casas de parto ou comunidades indígenas. É realizada através de punção sanguínea colhida do pé do recém-nascido e retida em papel-filtro (BRASIL, 2016). Deve ser feita a partir de 48 horas até o quinto dia do nascimento após exposição à dieta proteica, sendo considerados resultados positivos com necessidade de tratamento dietoterápico níveis maiores ou iguais a 10 mg/dL ou níveis entre 8 mg/dL e 10 mg/dL persistentes em pelo menos três dosagens semanais consecutivas (BRASIL, 2020). Os resultados considerados alterados na triagem neonatal devem ser comunicados aos responsáveis para que ocorra a nova coleta na criança para a realização do teste de confirmação (BRASIL, 2016). O tratamento deve ser iniciado o mais breve possível, preferencialmente até os 10 dias de vida (VAN WEGBERG et al., 2017).

2.2.4 Classificação e tratamento

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria de 2020, existem várias formas de classificação da PKU, geralmente se dão através das concentrações plasmáticas de fenilalanina no diagnóstico, ou seja, pacientes ainda sem tratamento. Segue a classificação adotada por esse protocolo:

- PKU clássica: níveis plasmáticos de fenilalanina acima de 20 mg/dL (1200 $\mu\text{mol/L}$) no diagnóstico;
- PKU leve: níveis plasmáticos de fenilalanina entre 8 mg/dL (480 $\mu\text{mol/L}$) e 20 mg/dL (1200 $\mu\text{mol/L}$) no diagnóstico;
- Hiperfenilalaninemia não-PKU: níveis plasmáticos de fenilalanina entre 2 mg/dL (120 $\mu\text{mol/L}$) e 8 mg/dL (480 $\mu\text{mol/L}$) no diagnóstico.

Nos primeiros seis meses de vida, níveis inferiores aos encontrados na PKU Clássica podem significar hiperfenilalaninemia transitória devido a imaturidade hepática ou enzimática e podem necessitar de dieta restrita em Phe temporariamente, até que os níveis normalizem do aminoácido normalizem com o consumo da dieta normal (BRASIL, 2020).

O tratamento principal consiste em dieta com baixo teor de Phe, porém a isenção do aminoácido não é indicada, pois resulta na Síndrome da Deficiência de Phe, que é caracterizada por eczema grave, prostração, ganho de peso insuficiente, desnutrição, além de deficiência

mental e crises convulsivas (BRASIL, 2016). A diretriz europeia (2017) traz como níveis alvo a Phe sérica entre 2 mg/dL (120 µmol/L) até 6 mg/dL (360 µmol/L).

Utiliza-se então uma dieta restrita em proteínas naturais que deve ser complementada com a fórmula metabólica isenta de Phe, a fim de fornecer os demais aminoácidos essenciais e promover o adequado desenvolvimento dos pacientes. Se o tratamento for iniciado precocemente, preferencialmente até o decimo dia de vida e for mantido adequadamente, os pacientes terão desenvolvimento e expectativa de vida normais (BRASIL, 2016, 2020).

O acompanhamento deve ser feito por um médico geneticista e nutricionista de forma contínua, a fim de proporcionar e manter a estabilidade nos níveis séricos de Phe. A necessidade de Phe é variável e depende de diversos fatores, como nível de atividade enzimática, idade, taxa de crescimento e utilização de BH4. O fator determinante para a modificação dietética e ingestão de Phe é o nível sérico do aminoácido (VOCKLEY et al., 2014).

O leite materno possui menor teor de Phe e diversos benefícios imunológicos, sendo o alimento mais apropriado para manter o aporte necessário do aminoácido nos primeiros meses de vida, porém na falta deste se utiliza as fórmulas infantis convencionais. Crianças maiores e adultos utilizam a proteína proveniente dos alimentos para atingir as necessidades de Phe. A fórmula metabólica deve ser utilizada em todas as faixas etárias (BRASIL, 2020).

Conforme demonstra o quadro 1, os alimentos são usualmente separados em três grupos: permitidos, controlados e proibidos. Essa separação é feita de acordo com a quantidade de Phe presente, a fim de facilitar a rotina dos pacientes.

Quadro 1: Guia dietético para pacientes com fenilcetonúria

Grupo verde (permitidos)	Grupo amarelo (controlados)	Grupo vermelho (proibidos)
Não é necessário cálculo do conteúdo de fenilalanina para consumo de alimentos deste grupo.	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.	Alimentos deste grupo contêm altos níveis de fenilalanina e não devem ser consumidos por pacientes com FNC.
Frutas: todas, exceto as descritas no grupo amarelo	Frutas: maracujá, frutas secas, tamarindo	Todos os tipos de carne, peixe, ovos e frutos do mar

Vegetais: todos, exceto os descritos no grupo amarelo ou vermelho	Vegetais: batatas, aipim, batata doce, vagem, couve manteiga	Oleaginosas, soja, lentilha, ervilha, feijão, grão de bico e produtos feitos destes alimentos
Gorduras: manteiga, margarina, óleos e gorduras vegetais	Grãos: arroz	Laticínios animais e subprodutos: leite, queijos, sorvete, cremes, leite condensado, etc
Bebidas: limonada, café, chá, água mineral, sucos de frutas e refrigerante sem aspartame		Leites vegetais e subprodutos à base de soja, amêndoas, amendoim, aveia, castanhas, nozes e demais oleaginosas
Açúcares: refinados, balas de frutas e gomas, mel, pirulitos, geleias de frutas, tapioca, sagu, polvilho		Cereais como trigo, aveia, cevada, centeio, sorgo, milho e produtos feitos destes alimentos, como pães, massas, bolos, biscoitos
		Chocolate e achocolatados
		Aspartame

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria, 2020.

Também existem algumas opções de tratamentos farmacológicos. Em 2007 foi aprovado o primeiro fármaco para o tratamento da deficiência de PHA nos Estados Unidos, o dicloridrato de sapropterina que é uma forma sintética do cofator BH4. Embora não tenham deficiência de BH4, alguns pacientes com deficiência de PAH que apresentam alguma atividade enzimática residual respondem à administração de sapropterina com aumento do metabolismo de Phe em Tyr. Antes do início do tratamento é necessário que seja realizado o teste de responsividade, a fim de verificar se o paciente responde ao medicamento (VOCKLEY et al., 2014). A suplementação de LNAA também foi proposta como terapia adjuvante para adolescentes e adultos para a deficiência de PHA por utilizarem o mesmo transportador (LAT1) que a Phe e bloquear a sua captação no intestino e na barreira hematoencefálica. Deve ser evitado em mulheres grávidas pela falta de compreensão sobre os efeitos no feto (GOMES, 2016; VOCKLEY et al., 2014).

No Brasil, é recomendado o uso contínuo da fórmula metabólica para todos os pacientes com PKU, visto que a dieta e o uso da fórmula formam o tratamento mais efetivo para a maioria

dos pacientes e de menor custo. Já o uso de dicloridrato de sapropterina é destinado apenas às pacientes responsivas e que estejam em período periconcepcional ou gestando, grupo com maior necessidade clínica devido aos efeitos adversos relacionados à ausência do medicamento, considerando que o controle dos níveis de Phe durante a gestação pode prevenir a ocorrência de defeitos congênitos e de desenvolvimento do feto (BRASIL, 2020).

2.3 PANDEMIA DA COVID-19

Em 12 de dezembro de 2019, a Comissão Municipal de Saúde de Wuhan (WMHC) relatou 27 casos de pneumonia, sendo que a maioria dos pacientes tinha um histórico recente de exposição a animais selvagens do mercado atacadista de frutos do mar de Huanan em Wuhan, onde diversos animais eram vendidos (CHENG; SHAN, 2020). No dia 31 do mesmo mês o governo chinês relatou um surto da doença que depois se espalhou rapidamente para outras cidades chinesas e outros países (KANG et al., 2020). Pesquisadores chineses identificaram um betacoronavírus (SARS-CoV-2) causador da doença do coronavírus 2019, ou simplesmente COVID-19 em janeiro de 2020 (ZHU et al., 2020).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a COVID-19 como pandemia no dia 11 de março de 2020, sendo que foram relatados 118.000 mil casos em 114 países (WHO, 2020b). No início de outubro de 2022, os registros evidenciaram que o novo coronavírus infectou mais de 617 milhões de pessoas e causou mais de 6 milhões de mortes em todo o mundo (WHO, 2022).

O Brasil teve o seu primeiro caso confirmado em 25 de fevereiro de 2020. Até a metade de novembro de 2022, o número de habitantes contaminados no país já ultrapassou os 34,9 milhões e o número de óbitos excedeu os 688 mil (BRASIL, 2022a; NEIVA et al., 2020).

As pessoas com COVID-19 podem apresentar sintomas variados. Os principais sinais da doença são febre, tosse, dor de garganta, coriza e dispneia, mas os sintomas gastrointestinais e alterações no olfato a paladar também podem estar presentes (ISER et al., 2020). A transmissão da COVID-19 ocorre por meio da via aérea através do contato direto, das gotículas ou dos aerossóis. Portanto, o distanciamento físico, evitar aglomerações e espaços fechados, limpeza e desinfecção das mãos e o uso de máscaras faciais são medidas fundamentais para evitar a propagação do vírus. Além dessas, as recomendações para os serviços de saúde incluem o uso de máscaras PFF2 ou N95 em conjunto com protetor ocular pelos profissionais para atendimentos de casos suspeitos ou conformados de COVID-19, limitar o número de visitantes,

evitar aglomerações em salas de espera, melhorar a qualidade do ar de ambientes que não é possível o arejamento e implementar ou manter os sistemas de telemedicina sempre que possível (NEIVA et al., 2020; REINHARDT, 2022).

Em 18 de janeiro de 2021 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) autorizou para uso emergencial as vacinas contra a COVID-19 e no dia seguinte a Campanha Nacional de Vacinação contra a COVID-19 teve início no Brasil. Considerando que não há uniformidade na ocorrência de COVID-19 e que o agravamento e óbito estão relacionados às características sociodemográficas e comorbidades preexistentes, a distribuição das doses seguiu critérios técnicos para determinar os grupos prioritários. Sobre o esquema de vacinação para a população adulta desde 19 de junho de 2022 foi indicada a administração de um segundo reforço a todos os indivíduos que receberam como esquema primário a vacina Janssen (Dose Única) entre 18 e 39 anos de idade e um terceiro reforço para aqueles acima de 40 anos, igualando o quantitativo de doses de vacina aos demais esquemas vacinais (BRASIL, 2022b).

Em relação à vacinação de crianças e adolescentes há a recomendação da dose de reforço para a faixa etária de 12 a 17 anos desde o dia 27 de maio de 2022. A ampliação das doses vacinais para crianças de 5 a 11 anos pela Anvisa ocorreu em 15 de dezembro de 2021. No dia 14 de julho de 2022, a Agência emitiu um parecer favorável e aprovou a ampliação para as crianças entre 3 e 5 anos de idade. E, mais recentemente, no dia 16 de setembro de 2022, o órgão autorizou o uso da vacina para a imunização em crianças entre 6 meses e 4 anos de idade com comorbidades (BRASIL, 2022c, 2022b).

2.4 Impacto da pandemia na assistência às pessoas com doenças raras

A pandemia da COVID-19 impactou em todos os aspectos da vida, incluindo convivência familiar e comunitária, economia e saúde. Pessoas com doenças raras formam um grupo mais vulnerável que sempre tiveram desafios relacionados à saúde e que foram intensificados durante a pandemia (CHOWDHURY; SIUM; ANWAR, 2021; CHUNG et al., 2020). As doenças raras são heterogêneas e se referem a qualquer doença com prevalência inferior a 1:2000 (FUERBOETER et al., 2021). Existem entre cinco e oito mil doenças raras no mundo e a maioria delas de base genética, afetando aproximadamente 400 milhões de pessoas (NGUENGANG WAKAP et al., 2020).

Segundo a OMS, diferentes grupos populacionais foram atingidos de formas distintas durante a pandemia e desconsiderar as diferentes necessidades e vulnerabilidades acarreta em aumento dos prejuízos causados pela COVID-19 (WHO, 2020a). Os pacientes com doenças raras são considerados de difícil manejo devido à heterogeneidade e complexidade, exigindo maiores recursos em saúde com ou sem pandemia (CHUNG; WONG; CHUNG, 2021).

Os serviços de saúde também foram afetados pela pandemia devido ao aumento de internações, sendo necessário cancelar e/ou adiar as consultas e procedimentos sem urgência. As consultas ambulatoriais presenciais foram substituídas pelo atendimento via vídeo ou ligações com o objetivo de proporcionar a continuidade do cuidado aos pacientes com doenças raras (LAMPE et al., 2020b; MERCURI et al., 2021). O teleatendimento trouxe a possibilidade de manter o acompanhamento minimizando os riscos de contágio e proporcionou maior comodidade e diminuição de despesas por não necessitar de deslocamento. Porém é por vezes considerado menos completo do que a consulta presencial e não é viável a todos os pacientes devido a questão socioeconômica. À medida que os hospitais optam pelo atendimento virtual, é sua responsabilidade investigar a disponibilidade dos pacientes em relação ao acesso às tecnologias e alfabetização, além de garantia da privacidade (HALLEY et al., 2021; ORTEGA et al., 2020).

Durante o período pandêmico, os pacientes com doenças raras enfrentaram desafios quanto ao diagnóstico, dificuldades em obter atendimento multiprofissional e suprimentos necessários para o tratamento. No Brasil, houve redução do número total de exames realizados e conseqüentemente redução de 34% no número de diagnóstico de doenças raras (SEBASTIÃO et al., 2022). A limitação do número de visitantes, acompanhantes e cuidadores causou sobrecarga aos familiares mais presentes nas consultas. Também havia o temor intenso com a possibilidade de contaminação pelo vírus (AKTAS, 2021; CHUNG et al., 2021; HALLEY et al., 2021; LAMPE et al., 2020b; LIMONGELLI et al., 2022; SCHWARTZ et al., 2021). Além disso, os sintomas de ansiedade e depressão foram identificados dentre os pacientes com doenças raras nesse período (SÁNCHEZ-GARCÍA et al., 2021; SCHWARTZ et al., 2021) .

Na fase inicial da pandemia, os especialistas em doenças raras demonstraram preocupação em relação ao efeito da infecção em seus pacientes, visto que têm condições genéticas que os predispõe à desestabilização metabólica e ao agravamento gradual do curso clínico. O controle constante e correção da dietoterapia, assim como recomendações para evitar a infecção pelo vírus são fundamentais (LAMPE et al., 2020a) .

A *European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders* (MetabERN) registrou uma prevalência de COVID-19 na população com doenças metabólicas hereditárias de 1716:100000. A maioria das crianças infectadas não tiveram complicações, 34% dos profissionais de saúde relataram que 75 a 100% dos casos foram de pacientes assintomáticos e 37,5% relataram sintomas leves em cerca de um quarto de seus pacientes. Os resultados com os pacientes adultos foram semelhantes, cerca de um terço dos profissionais relataram que 75 a 100% deles eram assintomáticos e 65% dos profissionais tinham entre 0 a 50% dos pacientes com sintomas leves. A maioria não relatou óbitos relacionados à COVID-19 (PANEGHETTI et al., 2022).

Um estudo brasileiro realizado através de uma pesquisa online entre 1º de junho a 5 de julho de 2020 abrangendo cinco regiões do país (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul), demonstrou que 159/1322 (12%) dos pacientes com doenças raras foram testados para COVID-19 (devido a sintomas = 65, exposição ao vírus = 47 ou por estar no grupo de alto risco = 47) e entre os não testados (n = 1163), 467 (40,1%) acreditavam que deveriam ter sido testados. A frequência de internação pela contaminação do vírus foi de 17 (1,2%) e apenas um participante relatou internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com necessidade de intubação. Além disso, foi exposto que grande parte dos entrevistados seguiram as medidas para prevenção do contágio da doença, 93,6% não saíram de sua residência ou o fizeram apenas em caso de necessidade e 90,1% sempre usavam máscaras ao sair de casa (SCHWARTZ et al., 2021). Esses dados apontam que os pacientes com doenças raras estão cientes dos riscos e respeitaram as medidas de prevenção à infecção pelo coronavírus.

2.5 Efeito do isolamento social no controle metabólico de pacientes com PKU

O controle metabólico dos pacientes com PKU é usualmente avaliado através dos níveis séricos de Phe, tendo tendência a deteriorar ao longo da vida e está associada também a fatores socioeconômicos e comportamentais (CASTRO et al., 2012; VIEIRA NETO et al., 2018a). A baixa adesão ao tratamento com consequente flutuação ou níveis elevados de Phe pode agravar os sintomas neuropsicológicos e, conseqüentemente, dificultar ainda mais a adesão à dieta (VIEIRA NETO et al., 2018b).

A dificuldade que os pacientes com PKU enfrentaram em contatar os profissionais e a restrição do acesso aos produtos dietéticos durante o período de isolamento social foram relacionados a uma maior intensidade de estresse nas famílias dos pacientes e pior adesão à

terapia (WALKOWIAK et al., 2021b). Na Tabela 2, estão descritos os principais resultados sobre o efeito da pandemia no controle metabólico dos pacientes com PKU.

Tabela 2. Estudos sobre o efeito da pandemia no controle metabólico dos pacientes com Fenilcetonúria no mundo

	País/Região	Número de pacientes	Idade (anos)	Principais resultados
(WALKOWIAK et al., 2021a)	Polônia	535	7,9 (\pm 4,7)	<ul style="list-style-type: none"> - O número de pacientes que deixaram de realizar exames de Phe foi maior no período de <i>lockdown</i> (32,7%) do que nos períodos não pandêmicos (15,6%, 15,1% e 17,2%; $p < 0,001$ para todos). - Os níveis médios de Phe não diferiram entre os períodos.
(WALKOWIAK et al., 2021b)	Polônia	571	14,77 (\pm 12,26)	<ul style="list-style-type: none"> - Dentre os entrevistados, 9,5% não realizaram nenhum exame de Phe, 21,3% declararam aumento dos níveis de Phe e 15,3% diminuição. - Problemas relacionados em contatar a nutricionista ou o médico foram citados por 26,1%. - Houve relato de 20,7% dos entrevistados sobre o acesso limitado à fórmula isenta de Phe e 39,3% sobre acesso aos produtos dietéticos. - Por outro lado, 63,4% dos participantes estavam satisfeitos com o atendimento remoto.
(HERLE et al., 2021)	Austrália	77	12,4 (8 a 19 anos)	<ul style="list-style-type: none"> - O número de pacientes sem dosagens séricas de Phe ou com apenas uma dosagem triplicou de 4 (5,2%) em 2019 para 12 (15,6%) em 2020. - Os pacientes tiveram um declínio significativo no número de dosagens de Phe enviados entre 2019 e 2020 ($p < 0,001$; $X^2 = 14,79$).
(BECSEI et al., 2022)	Hungria	72	2 a 12 anos (n=51) >13 anos (n=21)	<ul style="list-style-type: none"> - Os resultados de Phe sérica dos pacientes com idade entre 2 a 12 anos (n=51) foram de 321,3 μmol/l (237,5 μmol/l - 461,7 μmol/l) no período não pandêmico e 338,6 μmol/l (247 μmol/l - 453,1 μmol/l) no período pandêmico ($p=0,036$). - Nos pacientes acima de 13 anos (n=21) foram de 505,8 μmol/l (377,2 μmol/l - 659,7 μmol/l) no período não pandêmico e 544,0 μmol/l (438,5 μmol/l - 724,8 μmol/l) na pandemia ($p=0,009$). - O número de dosagens de Phe não diferiu entre os períodos em ambos os grupos.
(ROVELLI et al., 2021)	Itália	121	21,9 (4 a 65 anos)	<ul style="list-style-type: none"> - O número de consultas não diferiu entre o período não pandêmico e pandêmico, apenas foram modificadas para a forma remota. - O número de dosagens de Phe diminuiu 5,9% (1131 - 1068). - O grupo com idade entre 4 a 12 anos não apresentou mudanças nos níveis séricos de Phe no período de <i>lockdown</i> (de março a maio de 2020) e no mesmo período no ano anterior (mediana: 278,8 μmol/l e 315,4 μmol/l, respectivamente, $p=0,771$).

(POUBEL et al., 2022)	Brasil	15	ND	<ul style="list-style-type: none"> - No grupo de adolescentes e adultos, o nível médio de Phe diminuiu 22,5% durante a pandemia (p=0,0001). - A média de Phe dos 15 participantes no período pandêmico (janeiro de 2020 a outubro de 2021) foi de $565,5 \pm 243,1$ $\mu\text{mol/l}$, somente 5 (33,3%) pacientes tiveram níveis adequados. - Cinco participantes realizaram os 4 exames considerados adequados no período analisado. - O IMC médio foi de $26,1 \pm 4,9$ Kg/m^2, 66,66% da amostra apresentou sobrepeso ou obesidade (10/15).
(IBARRA-GONZÁLEZ et al., 2022)	México	68	ND	<ul style="list-style-type: none"> - Houve queda significativa no número de dosagens de Phe, com 316 exames no período não pandêmico em comparação a 122 exames no período pandêmico (p<0,0001). - Também foi observado o aumento de Phe, sendo a média de 297 $\mu\text{mol/l}$ antes da pandemia e 381 $\mu\text{mol/l}$ durante a pandemia (p<0,018), já o nível de Tyr não teve alteração.
(LEAL-WITT et al., 2022)	Chile	127	ND	<ul style="list-style-type: none"> - No primeiro momento de <i>lockdown</i> (abril a setembro de 2020), a mediana foi de 4 exames (1-26) e a média de Phe foi de 312 $\mu\text{mol/l}$ (± 228 $\mu\text{mol/l}$), demonstrando aumento em ambos em comparação ao mesmo período no ano anterior (p<0,05). - No segundo momento de <i>lockdown</i> (abril a setembro de 2021), o número de exames foi menor, mas não significativo (p=0,07) e a média de Phe aumentou significativamente (127 sujeitos $4,74 \pm 2,6$ vs $5,25 \pm 3,4$; p=0,03). - Houve aumento progressivo no sobrepeso e obesidade (41% dos pacientes no período prévio, 48% no primeiro <i>lockdown</i> e 52% no segundo <i>lockdown</i>).

Phe: fenilalanina; IMC: Índice de Massa Corporal; Tyr: tirosina; ND: Não Disponível.

3. MARCO CONCEITUAL

Pacientes com PKU necessitam fazer restrição dietética e utilizar fórmula metabólica por toda a vida para manter o adequado controle e evitar os prejuízos da doença. Para garantir a adesão desses pacientes o acompanhamento multiprofissional é essencial. A pandemia da COVID-19 impactou a vida da população, especialmente das pessoas com doenças raras, visto que já enfrentavam dificuldades no tratamento que foram intensificados nesse período. Assim, a investigação sobre os efeitos da pandemia aos pacientes com PKU é fundamental para verificar o impacto a longo prazo da pandemia da COVID-19.

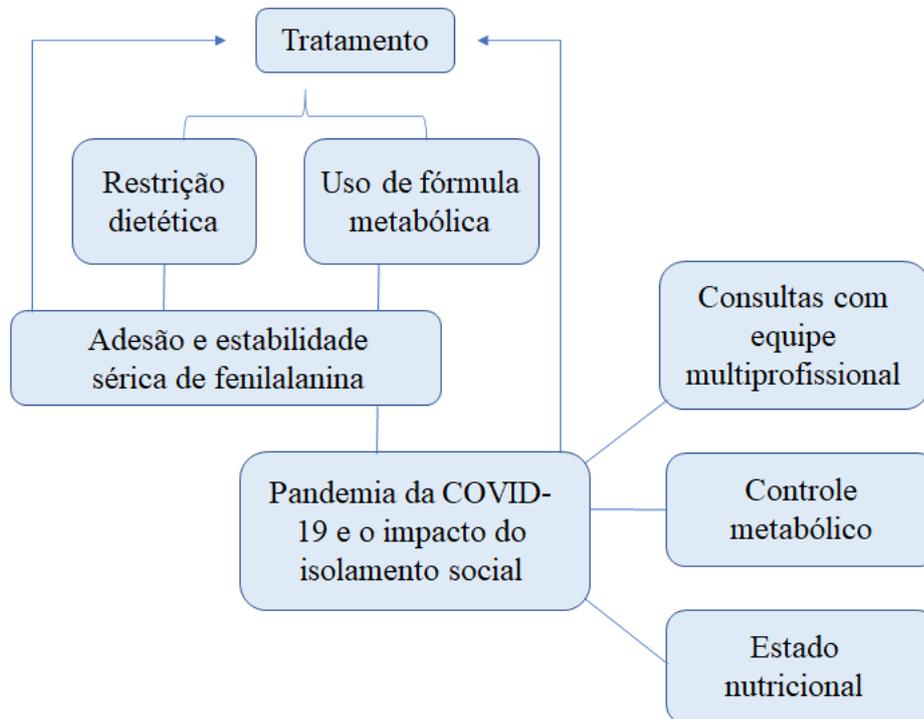


Figura 3 – Marco conceitual.

4. JUSTIFICATIVA

A PKU é uma doença que exige tratamento durante toda a vida, a fim de manter o controle metabólico. A dieta com restrição de Phe associada ao uso de fórmula metabólica é o principal tratamento. Os pacientes com a doença necessitam de acompanhamento multiprofissional contínuo para assegurar a adequada adesão. O Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre é referência nacional no tratamento de diversas doenças raras, sendo que a PKU é a mais prevalente. Dentre os serviços ofertados, os pacientes são acompanhados ambulatorialmente.

A pandemia causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 trouxe a necessidade do distanciamento social, impactando em diversos aspectos da vida, principalmente dos pacientes com doenças raras. A investigação sobre como a pandemia repercutiu na adesão dos pacientes com PKU pode auxiliar no maior preparo dos profissionais e dos serviços de saúde caso ocorram situações futuras semelhantes, evitando os possíveis efeitos negativos no controle metabólico.

Além disso, é necessário analisar a efetividade do teleatendimento como meio de assistência ambulatorial nesta população, uma vez que a pandemia da COVID-19 proporcionou uma experiência única neste sentido, havendo períodos onde o atendimento remoto foi a única ou predominante possibilidade de assistência. Considerando que pacientes com doenças raras estão dispersos geograficamente, mas os centros de referência estão centralizados, o teleatendimento poderia ser especialmente vantajoso para esta população, reduzindo o número de deslocamentos e possibilitando reduzir o espaçamento entre as consultas.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Investigar o impacto do período pandêmico no controle metabólico e estado nutricional dos pacientes com fenilcetonúria acompanhados em um centro de referência no sul do Brasil.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Avaliar se houve diferença nos níveis plasmáticos de fenilalanina no período pré-pandemia e período pandêmico;
- b) Averiguar se houve diferença no número de dosagens sanguíneas de Phe entre os períodos;
- c) Verificar se houve diferença no número de consultas entre os períodos;
- d) Verificar se houve modificação significativa em relação ao estado nutricional no período pré-pandemia e período pandêmico;
- e) Avaliar se houve alteração em marcadores bioquímicos relacionados à nutrição e doenças crônicas entre os períodos.

6. REFERÊNCIAS

- AKTAS, P. Chronic and rare disease patients' access to healthcare services during a health crisis: The example of the COVID-19 pandemic in Turkey. **Health Expectations**, v. 24, n. 5, p. 1812–1820, 26 out. 2021.
- ALBRECHT, J.; GARBADE, S. F.; BURGARD, P. Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: A meta-analysis. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 33, n. 3, p. 414–421, mar. 2009.
- BECSEI, D. et al. A retrospective analysis of metabolic control in children with PKU in the COVID-19 era. **Molecular Genetics and Metabolism Reports**, v. 32, p. 100897, 1 set. 2022.
- BICKEL, H.; GERRARD, J.; HICKMANS, E. M. The Influence of Phenylalanine Intake on the Chemistry and Behaviour of a Phenylketonuria Child. **Acta Paediatrica**, v. 43, n. 1, p. 64–77, jan. 1954.
- BLAU, N.; VAN SPRONSEN, F. J.; LEVY, H. L. Phenylketonuria. **The Lancet**, v. 376, n. 9750, p. 1417–1427, 23 out. 2010.
- BORRAJO, G. J. C. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 30, n. 4, p. 466–481, 14 ago. 2007.
- BRASIL. **Triagem Neonatal Biológica Manual Técnico**.
- BRASIL. **PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA FENILCETONÚRIA**. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/pcdt_fenilcetonuria_isbn_17-08-2020.pdf>. Acesso em: 4 set. 2022.
- BRASIL. **Ministério da Saúde. DATASUS. Painel Coronavírus. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde**. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br>>. Acesso em: 17 nov. 2022a.
- BRASIL. **PLANO NACIONAL DE OPERACIONALIZAÇÃO DA VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19**. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_nacional_operacionalizacao_vacinacao_covid19.pdf>. Acesso em: 27 out. 2022b.
- BRASIL. **NOTA TÉCNICA Nº 114/2022-DEIDT/SVS/MS**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/notas-tecnicas/2022/nota-tecnica-no-114-2022-deidt-svs-ms>>. Acesso em: 14 nov. 2022c.
- CASTRO, I. P. S. et al. Relationships between phenylalanine levels, intelligence and socioeconomic status of patients with phenylketonuria. **Jornal de Pediatria**, v. 88, n. 4, p. 353–356, 28 mar. 2012.
- CHENG, Z. J.; SHAN, J. 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know. **Infection**, v. 48, n. 2, p. 155–163, 18 abr. 2020.
- CHOWDHURY, S. F.; SIUM, S. M. AL; ANWAR, S. Research and Management of Rare Diseases in the COVID-19 Pandemic Era: Challenges and Countermeasures. **Frontiers in Public Health**, v. 9, 15 abr. 2021.

CHUNG, C. CY. et al. Impact of COVID-19 pandemic on patients with rare disease in Hong Kong. **European Journal of Medical Genetics**, v. 63, n. 12, p. 104062, 1 dez. 2020.

CHUNG, C. C. Y. et al. A thematic study: impact of COVID-19 pandemic on rare disease organisations and patients across ten jurisdictions in the Asia Pacific region. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 16, n. 1, p. 119, 5 dez. 2021.

CHUNG, C. C. Y.; WONG, W. H. S.; CHUNG, B. H. Y. Hospital mortality in patients with rare diseases during pandemics: lessons learnt from the COVID-19 and SARS pandemics. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 16, n. 1, p. 361, 12 dez. 2021.

FÖLLING, A. Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität. **Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie**, v. 227, n. 1–4, p. 169–181, jan. 1934.

FUERBOETER, M. et al. Quality of life and mental health of children with rare congenital surgical diseases and their parents during the COVID-19 pandemic. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 16, n. 1, p. 498, 27 dez. 2021.

GOMES, K. C. M. S. **Novas abordagens para o tratamento da fenilcetonúria: avaliação em modelos celulares de formulações da fenilcetonúria hidroxilase humana.** [s.l: s.n.].

HALLEY, M. C. et al. "It seems like COVID-19 now is the only disease present on Earth": living with a rare or undiagnosed disease during the COVID-19 pandemic. **Genetics in Medicine**, v. 23, n. 5, p. 837–844, 1 maio 2021.

HERLE, M. et al. A retrospective study on disease management in children and adolescents with phenylketonuria during the Covid-19 pandemic lockdown in Austria. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 16, n. 1, p. 367, 19 dez. 2021.

IBARRA-GONZÁLEZ, I. et al. **IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC ON THE BIOCHEMICAL FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH HPA/PKU IN A NATIONAL REFERENCE CENTER.** Disponível em: <<http://www.sleimprn2022.org/images/Trabajos/P-013.pdf>>. Acesso em: 12 nov. 2022.

ISER, B. P. M. et al. Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, n. 3, p. e2020233, jun. 2020.

KALKANOĞLU, H. S. et al. Behavioural effects of phenylalanine-free amino acid tablet supplementation in intellectually disabled adults with untreated phenylketonuria. **Acta Paediatrica**, v. 94, n. 9, p. 1218–1222, 2 jan. 2007.

KANG, D. et al. Spatial epidemic dynamics of the COVID-19 outbreak in China. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 94, p. 96–102, 1 maio 2020.

LAMPE, C. et al. The impact of COVID-19 on rare metabolic patients and healthcare providers: results from two MetabERN surveys. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 15, n. 1, p. 341, 3 dez. 2020a.

LAMPE, C. et al. The impact of COVID-19 on rare metabolic patients and healthcare providers: results from two MetabERN surveys. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 15, n. 1, p. 341, 3 dez. 2020b.

LEAL-WITT, M. et al. **EFFECTS OF THE SARS-COV-2 PANDEMIC ON NUTRITION AND METABOLIC CONTROL IN CHILEAN PATIENTS WITH PHENYLKETONURIA.** Disponível em: <<http://www.sleimprn2022.org/images/Trabajos/P-014.pdf>>. Acesso em: 12 nov. 2022.

- LE&ATILDE;O, L. L.; AGUIAR, M. J. B. DE. Newborn screening: what pediatricians should know. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 7, p. 80–90, 29 set. 2008.
- LIMONGELLI, G. et al. Diagnostic issues faced by a rare disease healthcare network during Covid-19 outbreak: data from the Campania Rare Disease Registry. **Journal of Public Health**, v. 44, n. 3, p. 586–594, 25 ago. 2022.
- MENDES, I. C. et al. General Aspects of the Neonatal Screening in Brazil: A Review. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 30, 2020.
- MERCURI, E. et al. Contactless: a new personalised telehealth model in chronic pediatric diseases and disability during the COVID-19 era. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 47, n. 1, p. 29, 12 dez. 2021.
- NEIVA, M. B. et al. Brazil: the emerging epicenter of COVID-19 pandemic. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, p. 1–8, 2020.
- NGUENGANG WAKAP, S. et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. **European Journal of Human Genetics**, v. 28, n. 2, p. 165–173, 16 fev. 2020.
- ORTEGA, G. et al. Telemedicine, COVID-19, and disparities: Policy implications. **Health Policy and Technology**, v. 9, n. 3, p. 368–371, 1 set. 2020.
- PANEGHETTI, L. et al. One year of COVID-19: infection rates and symptoms in patients with inherited metabolic diseases followed by MetabERN. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 17, n. 1, p. 109, 4 dez. 2022.
- POUBEL, M. et al. **P-010 - PREVALENCE OF OBESITY AND METABOLIC CONTROL OF PHENYLKETONURIC ADULTS IN THE FEDERAL DISTRICT IN THE COVID-19 PANDEMIC**. Disponível em: <<http://www.sleimprn2022.org/images/Trabajos/P-010.pdf>>. Acesso em: 12 nov. 2022.
- REINHARDT, É. L. Transmissão da COVID-19: um breve reexame das vias de transmissão por gotículas e aerossóis. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, v. 47, 2022.
- ROVELLI, V. et al. PKU and COVID19: How the pandemic changed metabolic control. **Molecular Genetics and Metabolism Reports**, v. 27, p. 100759, 1 jun. 2021.
- SÁNCHEZ-GARCÍA, J. C. et al. Depression and anxiety in patients with rare diseases during the covid-19 pandemic. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 6, p. 1–10, 2 mar. 2021.
- SCHWARTZ, I. V. D. et al. SARS-CoV-2 pandemic in the Brazilian community of rarediseases: A patient reported survey. **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**, v. 187, n. 3, p. 301–311, 20 set. 2021.
- SCRIVER, C. R. The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. **Human Mutation**, v. 28, n. 9, p. 831–845, set. 2007.
- SEBASTIÃO, F. M. et al. COVID-19 impact on the diagnosis of Inborn Errors of Metabolism: Data from a reference center in Brazil. **Genetics and Molecular Biology**, v. 45, n. 1, 2022.
- VAN WEGBERG, A. M. J. et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 12, n. 1, p. 162, 12 dez. 2017.

- VIEIRA NETO, E. et al. Quality of life and adherence to treatment in early-treated Brazilian phenylketonuria pediatric patients. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 51, n. 2, 2018a.
- VIEIRA NETO, E. et al. Behavioral and Emotional Problems in Early-Treated Brazilian Children and Adolescents with Phenylketonuria. **Medical Science Monitor**, v. 24, p. 7759–7769, 30 out. 2018b.
- VOCKLEY, J. et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. **Genetics in Medicine**, v. 16, n. 2, p. 188–200, fev. 2014.
- WALKOWIAK, D. et al. The Impact of the First 2020 COVID-19 Lockdown on the Metabolic Control of Patients with Phenylketonuria. **Nutrients**, v. 13, n. 6, p. 2024, 12 jun. 2021a.
- WALKOWIAK, D. et al. The Impact of the COVID-19 Pandemic on the Perception of Health and Treatment-Related Issues among Patients with Phenylketonuria in Poland—The Results of a National Online Survey. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 12, p. 6399, 13 jun. 2021b.
- WHO. **World Health Organization. Addressing human rights as key to the COVID-19 response.** Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/addressing-human-rights-as-key-to-the-covid-19-response>>. Acesso em: 10 out. 2022a.
- WHO. **World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020.** Disponível em: <<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>>. Acesso em: 19 set. 2022b.
- WHO. **World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Geneva: WHO; 2022.** Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 5 out. 2022.
- WILLIAMS, R. A.; MAMOTTE, C. D. S.; BURNETT, J. R. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. **The Clinical biochemist. Reviews**, v. 29, n. 1, p. 31–41, fev. 2008.
- ZHU, N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727–733, 20 fev. 2020.

8. CONCLUSÕES

As conclusões serão apresentadas de acordo com cada objetivo específico proposto.

a) Avaliar se houve diferença nos níveis plasmáticos de fenilalanina no período pré-pandemia e período pandêmico

Não houve diferença significativa em relação à média de Phe entre o período pré pandêmico e o período pandêmico.

b) Averiguar se houve diferença no número de dosagens sanguíneas de Phe entre os períodos

Durante a pandemia, os pacientes coletaram menos exames em comparação ao período anterior com diminuição da mediana de 5,0 (4,0-10,0) para 4,0 (2,0-7,0) exames ($p < 0,001$).

c) Verificar se houve diferença no número de consultas entre os períodos

No período pandêmico os pacientes tiveram menos consultas médicas e com nutricionista, apresentaram redução da mediana de 7,0 (5,0-10,5) para 5,0 (2,5-8,0) consultas ($p < 0,001$). Porém o serviço adotou o teleatendimento como nova abordagem de acompanhamento para que os pacientes não ficassem desassistidos durante a pandemia.

d) Verificar se houve modificação significativa em relação ao estado nutricional no período pré-pandemia e período pandêmico

Os pacientes não apresentaram mudança no estado nutricional, se tratando do IMC para os adultos ou IMC/I para as crianças e adolescentes. Contudo, foi observada uma prevalência de excesso de peso de 30,8% em ambos os períodos (20/65 pacientes), fato a ser destacado devido a tendência desses pacientes desenvolverem doenças crônicas não transmissíveis.

e) Avaliar se houve alteração em marcadores bioquímicos relacionados à nutrição e doenças crônicas entre os períodos.

Houve aumento dos níveis de LDL de $71,9 \pm 26,4$ mg/dL para $78,0 \pm 26,0$ mg/dL ($p=0,023$) dentre os 44 pacientes com exame disponível nos dois períodos. Em relação à análise não pareada, também foi evidenciado aumento nos níveis de LDL de $72,8 \pm 25,1$ mg/dL no período pré-pandêmico ($n=60$) para $78,4 \pm 26,0$ mg/dL no período pandêmico ($n=46$). Apesar dos resultados permanecerem abaixo do limite preconizado pelas diretrizes, necessitam de atenção a fim de evitar o risco de doenças cardiovasculares nessa população. Os demais exames bioquímicos do perfil lipídico, assim como as vitaminas B12 e D não tiveram modificação em seus níveis nos pacientes analisados durante a pandemia.

9. PERSPECTIVAS

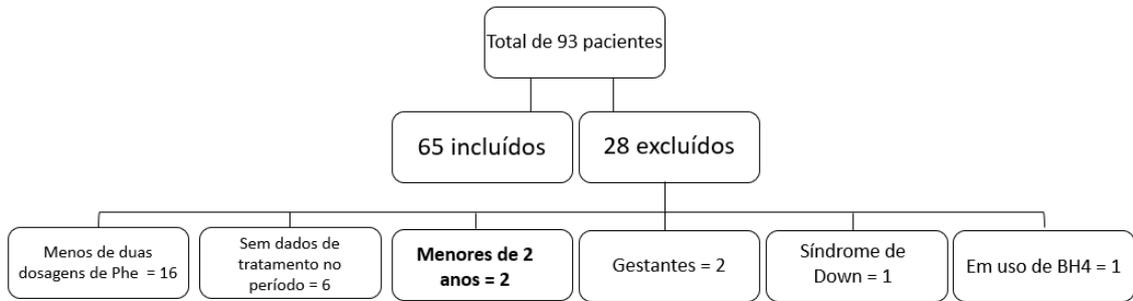
Conforme exposto nessa dissertação, a diminuição do número de consultas foi evidente durante a pandemia mesmo com a substituição das consultas presenciais para as teleconsultas. Dessa forma, o estudo contribuiu para destacar a necessidade do maior controle sobre esse aspecto em situações similares. Por outro lado, o teleatendimento foi uma inovação que possibilitou o acompanhamento em situações não pandêmicas para aqueles pacientes que residem em locais mais afastados do nosso centro.

Outro fato a ser destacado foi a prevalência de excesso de peso de 30,8% em ambos os períodos. Assim como o aumento dos níveis de LDL durante o período pandêmico, trazendo à tona a necessidade de intervenção nutricional, a fim de evitar síndrome metabólica e doenças crônicas não transmissíveis nessa população futuramente.

Este foi o primeiro estudo brasileiro que fez a investigação sobre o impacto da pandemia nos pacientes com PKU. Diante disso, as perspectivas futuras são de que novos estudos sejam realizados em outros centros de referência no Brasil, a fim de verificar o impacto da pandemia e destacar as necessidades de outras regiões do país.

10. ANEXOS E APÊNDICES

Apêndice 1 – Fluxograma dos pacientes incluídos e excluídos no estudo.



Anexo 1 – Itens essenciais que devem ser descritos em estudos observacionais, segundo a declaração *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)* 2007.

Item	Nº	Recomendação
Título e Resumo	1	Indique o desenho do estudo no título ou no resumo, com termo comumente utilizado Disponibilize no resumo um sumário informativo e equilibrado do que foi feito e do que foi encontrado
Introdução		
Contexto/Justificativa	2	Detalhe o referencial teórico e as razões para executar a pesquisa.
Objetivos	3	Descreva os objetivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-existentes.
Métodos		
Desenho do estudo	4	Apresente, no início do artigo, os elementos-chave relativos ao desenho do estudo.
Contexto (<i>setting</i>)	5	Descreva o contexto, locais e datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento (follow-up) e coleta de dados.
Participantes	6	Estudos de Coorte: Apresente os critérios de elegibilidade, fontes e métodos de seleção dos participantes. Descreva os métodos de acompanhamento. Estudos de Caso-Control: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e o critério-diagnóstico para identificação dos casos e os métodos de seleção dos controles. Descreva a justificativa para a eleição dos casos e controles Estudo Seccional: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes. Estudos de Coorte: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de expostos e não expostos. Estudos de Caso-Control: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de controles para cada caso.
Variáveis	7	Defina claramente todos os desfechos, exposições, preditores, confundidores em potencial e modificadores de efeito. Quando necessário, apresente os critérios diagnósticos.
Fontes de dados/ Mensuração	8 ^a	Para cada variável de interesse, forneça a fonte dos dados e os detalhes dos métodos utilizados na avaliação (mensuração). Quando existir mais de um grupo, descreva a comparabilidade dos métodos de avaliação.
Viés	9	Especifique todas as medidas adotadas para evitar potenciais fontes de vies.
Tamanho do estudo	10	Explique como se determinou o tamanho amostral.
Variáveis quantitativas	11	Explique como foram tratadas as variáveis quantitativas na análise. Se aplicável, descreva as categorizações que foram adotadas e porque.
Métodos estatísticos	12	Descreva todos os métodos estatísticos, incluindo aqueles usados para controle de confundimento. Descreva todos os métodos utilizados para examinar subgrupos e interações. Explique como foram tratados os dados faltantes ("missing data") Estudos de Coorte: Se aplicável, explique como as perdas de acompanhamento foram tratadas. Estudos de Caso-Control: Se aplicável, explique como o pareamento dos casos e controles foi tratado. Estudos Seccionais: Se aplicável, descreva os métodos utilizados para considerar a estratégia de amostragem. Descreva qualquer análise de sensibilidade.
Resultados		
Participantes	13 ^a	Descreva o número de participantes em cada etapa do estudo (ex: número de participantes potencialmente elegíveis, examinados de acordo com critérios de elegibilidade, elegíveis de fato, incluídos no estudo, que terminaram o acompanhamento e efetivamente analisados) Descreva as razões para as perdas em cada etapa. Avalie a pertinência de apresentar um diagrama de fluxo
Dados descritivos	14 ^a	Descreva as características dos participantes (ex: demográficas, clínicas e sociais) e as informações sobre exposições e confundidores em potencial. Indique o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse. Estudos de Coorte: Apresente o período de acompanhamento (ex: média e tempo total)

Continua

Tabela continuação

Item	Nº	Recomendação
Desfecho	15*	Estudos de Coorte: Descreva o número de eventos-desfecho ou as medidas-resumo ao longo do tempo Estudos de Caso-Control: Descreva o número de indivíduos em cada categoria de exposição ou apresente medidas-resumo de exposição. Estudos Seccionais: Descreva o número de eventos-desfecho ou apresente as medidas-resumo.
Resultados principais	16	Descreva as estimativas não ajustadas e, se aplicável, as estimativas ajustadas por variáveis confundidoras, assim como sua precisão (ex: intervalos de confiança). Deixe claro quais foram os confundidores utilizados no ajuste e porque foram incluídos. Quando variáveis contínuas forem categorizadas, informe os pontos de corte utilizados. Se pertinente, considere transformar as estimativas de risco relativo em termos de risco absoluto, para um período de tempo relevante.
Outras análises	17	Descreva outras análises que tenham sido realizadas. Ex: análises de subgrupos, interação, sensibilidade.
Discussão		
Resultados principais	18	Resuma os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo.
Limitações	19	Apresente as limitações do estudo, levando em consideração fontes potenciais de viés ou imprecisão. Discuta a magnitude e direção de vieses em potencial.
Interpretação	20	Apresente uma interpretação cautelosa dos resultados, considerando os objetivos, as limitações, a multiplicidade das análises, os resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes.
Generalização	21	Discuta a generalização (validade externa) dos resultados.
Outras Informações		
Financiamento	22	Especifique a fonte de financiamento do estudo e o papel dos financiadores. Se aplicável, apresente tais informações para o estudo original no qual o artigo é baseado.

Anexo 2 – Envio de resumo e pôsteres para congressos nacionais e internacionais



How the COVID-19 pandemic affected the treatment of phenylketonuria? An observational study based on two Brazilian Reference Centers

Gama L^{1,2}; Nunes AJB^{1,2}; Poloni S^{1,3}; Refosco LF^{1,3}; Moura de Souza CF²,
Poswar F²; Pinheiro VRP⁴; Gabetta S⁴; Fornazim MC⁴; Schwartz IVD²

1 Federal University of Rio Grande do Sul

2 Medical Genetics Service – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

3 Nutrition and Diet Service

4 UNICAMP

Introduction: The COVID-19 pandemic demanded the need for measures to reduce contamination through social isolation, changing people's routine. Some referral centers located in Europe, Asia and Africa reported a 60-80% decline in services related to inborn errors of metabolism from March 1, 2020 to May 31, 2020 compared to the same period in 2019¹. In Poland, the comparison of the median levels of phenylalanine (Phe) in the periods without and with isolation showed no difference. However, more patients were unable to perform Phe tests in the isolation period (32.7%) than in the non-isolation periods 15.6%, 15.1%, 17.2% ($p < 0.001$)². The investigation of the effects of the COVID-19 pandemic in the treatment of inborn errors of metabolism is essential for greater preparation for similar future situations.

Objective: To investigate whether the adherence to PKU treatment was affected by the COVID-19 pandemic in Brazil.





Methods: Retrospective study including two Brazilian reference centers for treatment of PKU (center A at Southeast Brazil, center B at South Brazil – figure 1). Patients with at least three Phe dosages in each year (2018, 2019 and 2020) and at least one dosage from January to April 2021 were included; 2018 and 2019 were considered as the pre-pandemic (preP) and 2020 and 2021 as the pandemic period (PP). In center 2, the BMI Z-score for age (BMI/A) was also retrieved. Statistical analysis was performed using the Wilcoxon test for paired samples with asymmetric distribution. The significance level considered was a $p < 5\%$.



Figure 1. Map of Brazil with the location of reference centers.



14TH INTERNATIONAL CONGRESS OF
INBORN ERRORS OF METABOLISM
21-23 NOVEMBER 2021, SYDNEY, AUSTRALIA

Results: Center A: 26/84 (31%) patients were included (54% female), median age: 15.96 yrs. As shown in Figure 2, the median of Phe was 387.2 $\mu\text{mol/L}$ in the preP and 425.92 $\mu\text{mol/L}$ in the PP ($p=0.195$), with a median of 4 exams in the preP and 4.51 exams in the PP ($p = 0.731$). Center B: 15/91 (16.5%) patients were included (60% female), median age: 6 yrs. As shown in Figure 3, the median of pre and post Phe levels were 381.75 $\mu\text{mol/L}$ and 379.94 ($p = 0.156$), respectively; the number of tests/yr ranged from 9.5 in the PreP to 6.01 in the PP ($p = 0.027$). The BMI/A Z score increased from 1.16 in the PreP to 1.74 in the PP ($p= 0.016$). All results are shown in table 1.

Table 1. Results

	Center A	Center B
Patients included	26/84 (31%)	15/91 (16.5%)
Female	54%	60%
Mean age	15.96 yrs	6 yrs
Median of Phe in the preP and in the PP	387.2 $\mu\text{mol/L}$ - 425.92 $\mu\text{mol/L}$ ($p = 0.195$)	381.75 $\mu\text{mol/L}$ - 379.94 $\mu\text{mol/L}$ ($p = 0.156$)
Median of exams in the preP and in the PP	4 - 4.51 ($p = 0.731$)	9.5 - 6.01 ($p = 0.027$)
BMI/A Z score in the PreP and in the PP		1.16 - 1.74 ($p = 0.016$)

Phe (phenylalanine); preP (pre-randemic); PP (post-randemic); BMI/A Z score (Body mass index z-score for age).

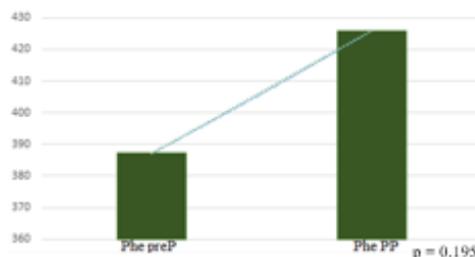


Figure 2. Comparison of Phe levels in the preP period and in the PP period for Center A

Phe preP (median pre-randemic phenylalanine).
Phe PP (median post-randemic phenylalanine).

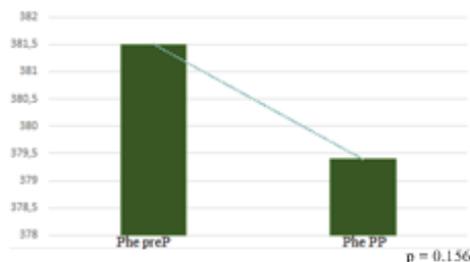


Figure 3. Comparison of Phe levels in the preP period and in the PP period for Center B

Phe preP (median pre-randemic phenylalanine).
Phe PP (median post-randemic phenylalanine).



14TH INTERNATIONAL CONGRESS OF
INBORN ERRORS OF METABOLISM
21-23 NOVEMBER 2021, SYDNEY, AUSTRALIA

Conclusion: Our results for center B were similar to those for Poland, demonstrating a drop in the number of Phe tests in the PP period. Although we were not able to demonstrate a significant increase in the Phe levels in the PP, the rate of patients included in each center probably reflects a decrease in the number of Phe measurements during the PP. Pandemic is associated with an increased sedentary lifestyle, raising the BMI/A Z score.

Acknowledgements: We thank the organization of the event that provided the exposure of this study, as well as the Research and Events Incentive Fund (FIPE) of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), the State University of Campinas (UNICAMP) and the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES).

References

1. Elmonem MA, Belanger-Quintana A, Bordugo A, Boruah R, Coriás-Saladelafont E, Endrakanti M, Giraldo P, Grüner SC, Gupta N, Kabra M, Knerr I, Krämer J, Kuster A, Levchenko E, Ngu LH, Rovira-Remisa MM, Sass JO, Sykut-Cegielska J, Tummolo A, van den Heuvel LP. The impact of COVID-19 pandemic on the diagnosis and management of inborn errors of metabolism: A global perspective. *Mol Genet Metab*. 2020 Nov;131(3):285-288. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.09.004. Epub 2020 Sep 25. PMID: 33004274; PMCID: PMC7518833.
2. Walkowiak D, Mikołuc B, Mozrzyńska R, Kałużny Ł, Didycz B, Jagłowska J, Kurylak D, Walkowiak J. The Impact of the First 2020 COVID-19 Lockdown on the Metabolic Control of Patients with Phenylketonuria. *Nutrients*. 2021 Jun 12;13(6):2024. doi: 10.3390/nu13062024. PMID: 34204602; PMCID: PMC8231121.



XII Congresso SLEIMPN

Punta Cana, República Dominicana, 4 al 7 Mayo



CATEGORY: Amino Acid Disorders: PKU and COVID

O-013 - INCREASE IN BMI DURING COVID-19 PANDEMIC: AN OBSERVATIONAL STUDY BASED ON TWO BRAZILIAN REFERENCE CENTERS

Gama L^{1,2}, Nunes AJB^{1,2}, Scortegagna ML^{1,2}, Poloni S^{1,2}, Refosco LF^{1,2}, De Souza CFM^{1,2}, Poswar FO^{1,2}, Pinheiro VRP³, Gabetta S³, Fornazim MC³, Nakamura KH³, Girau RR³, Schwartz IVD^{1,2}

(1) Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS); (2) Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); (3) State University of Campinas (UNICAMP).

INTRODUCTION: The COVID-19 pandemic demanded the need for measures to reduce contamination through social isolation, changing people's routines. The investigation of the effects of the COVID-19 pandemic in the treatment of inborn errors of metabolism is essential for greater preparation for similar future situations. **OBJECTIVE:** To investigate whether PKU metabolic control and BMI were affected by the COVID-19 pandemic. **METHODS:** Retrospective study including two Brazilian reference centers for the treatment of PKU (center A at Southeast Brazil, center B at South Brazil). Patients with at least three Phe dosages in each year (2018, 2019 and 2020) and at least one dosage from January to April 2021 were included; 2018 and 2019 were considered as the pre-pandemic (preP) and 2020 and 2021 as the pandemic period (PP). In center 2, the BMI Z-score for age (BMI/A) was also retrieved. **RESULTS:** Center A: 26/84 (31%) patients were included (54% female), median age: 15.96 yrs. The median of Phe was 387.2 $\mu\text{mol/L}$ in the preP and 425.92 $\mu\text{mol/L}$ in the PP ($p=0.195$), with a median of 4 exams preP and 4.51 PP ($p=0.731$). Center B: 15/91 (16.5%) patients were included (60% female), median age: 6 yrs. The median of Phe was 381.75 $\mu\text{mol/L}$ in the preP and 379.94 $\mu\text{mol/L}$ in the PP ($p=0.156$), with a median of 9.5 exams PreP and 6.01 in the PP ($p = 0.027$). The BMI/A Z score increased from 1.16 in the PreP to 1.74 in the PP ($p = 0.016$). **CONCLUSION:** Although we were not able to demonstrate a significant increase in the Phe levels in the PP, the rate of patients included in each center probably reflects a decrease in the number of Phe measurements during the PP. COVID-19 pandemic is associated with an increased sedentary lifestyle, raising the BMI/A Z score.



Effects of the COVID-19 pandemic in PKU patients: An observational study based on two Brazilian Reference Centers.

Soraia Poloni, RD, PhD

Lisiane da Gama, Ana Jaqueline Bernardo Nunes, Mariana Lima Scortegagna, Lilia Farret Refosco, Carolina Fischinger Moura De Souza, Fabiano De Oliveira Poswar, Vitoria Regia Pereira Pinheiro, Carmen Sílvia Gabetta; Márcia Cristina Fornazim; Keila Hayashi Nakamura, Renata Rodrigues Girau, Ida Vanessa Doederlein Schwartz.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil
Universidade of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil
UNICAMP, Sao Paulo, Brazil





Impacto da pandemia da COVID-19 no controle metabólico e no estado nutricional dos pacientes com fenilcetonúria no sul do Brasil

CAAE: 30767320700005327



Gama L^{1,2}; Poloni S²; Refosco LF²; Moura de Souza CF²; Poswar F²; Schwartz IVD²

1 Universidade Federal do Rio Grande do Sul

2 Serviço de Genética Médica – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Palavras chave: fenilcetonúria, PKU, COVID-19, adesão ao tratamento, estado nutricional.

Figura 1 – Análise das variáveis em estudo entre os períodos pré-P e PP (n=65).

Introdução

A Fenilcetonúria (PKU) é um erro inato do metabolismo caracterizada pela atividade deficiente da enzima fenilalanina hidroxilase, responsável pela conversão de fenilalanina (Phe) em tirosina (Tyr), causando o aumento dos níveis plasmáticos de Phe. O isolamento social necessário durante a pandemia do COVID-19, pode ter afetado o tratamento dos indivíduos com PKU e a investigação desse fator é fundamental para que o serviço se aperfeiçoe caso ocorram situações semelhantes futuramente.

Objetivos

Investigar o impacto da pandemia da COVID-19 no controle metabólico e estado nutricional dos pacientes com PKU.

Métodos

Estudo observacional sobre os pacientes com PKU acompanhados pelo Serviço de Genética Médica do HCPA com idade superior a dois anos no início da pandemia e com no mínimo duas dosagens séricas de Phe no período pré-pandemia (pré-P = 2018 e 2019) ou no período pandêmico (PP = 2020 e 2021). Os dados foram apresentados como média, mediana, desvio-padrão e intervalo interquartil, de acordo com sua distribuição.

Resultados

Foram incluídos 65 indivíduos, 30 (46,1%) eram do sexo feminino. A média de idade foi de $18,5 \pm 14$ anos, sendo que 36 (55,4%) tinham idade inferior a 19 anos. Os resultados estão descritos na tabela 1.

	n	Valores		p
		pré-pandemia (2018 e 2019)	na pandemia (2020 e 2021)	
Consultas totais	65	7,0 (5,0-10,5)	5,0 (2,5-8,0)	<0,001
Presenciais	65	7,0 (5,0-10,5)	2,0 (0,0-5,0)	<0,001
Teleconsultas	65	ND	2,0 (0,5-3,5)	<0,001
Colesterol total (mg/dL)	49	135,3±32,9	139,4±32,1	0,288
Colesterol HDL (mg/dL)	50	43,1±1,5	43,4±11,2	0,803
Colesterol LDL (mg/dL)	44	71,9±26,4	78,0±26,0	0,023
Dosagens de Phe	65	5,0 (4,0-10,0)	4,0 (2,0-7,0)	<0,001
IMC (Kg/m ²)	12	24,2 (22,0-27,0)	25,1 (22,9-28,1)	0,550
Escore Z IMC/I	36	1,1±1,1	1,1±1,3	0,676
Phe sérica (mg/dL)	51	9,8±5,6	10,0±5,3	0,783
CV de Phe	51	32,6±19,9	28,3±19,4	0,149
Triglicérides (mg/dL)	45	112,1±56,9	104,7±56,1	0,386
Vitamina B12 (pg/mL)	46	704,6±382,7	750,9±419	0,431
Vitamina D (ng/mL)	5	35,0 (27,7-42,0)	39,0 (33,5-47,7)	0,343

As variáveis são apresentadas como mediana (IP ou intervalo interquartil: p25-p75). CV: Coeficiente de Variação; HDL: Lipoproteína de Alta Densidade; IMC: Índice de Massa Corporal; IMC/I: Índice de Massa Corporal para Idade; LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade; Phe: Fenilalanina; ND: não disponível. Observações as teleconsultas não eram regulamentadas no período pré-va pandemia.

Conclusão

Concluimos que apesar de não termos encontrado mudanças em relação ao controle metabólico dos pacientes com PKU, a pandemia resultou em diminuição do número de consultas desses pacientes e piora do LDL, que poderia predispor estes indivíduos à dislipidemia e síndrome metabólica no futuro.