

ANA LÚCIA PIMENTA STARLING

**DENSITOMETRIA ÓSSEA EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES
FENILCETONÚRICOS**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
BELO HORIZONTE

-2005-

ANA LÚCIA PIMENTA STARLING

**DENSITOMETRIA ÓSSEA EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES
FENILCETONÚRICOS**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Doutor em Medicina.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Professor Doutor Ennio Leão

Co-orientador: Professor Doutor Marcos José Burle de Aguiar

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
BELO HORIZONTE

-2005-

S795d Starling, Ana Lúcia Pimenta.
Densitometria óssea em crianças e adolescentes fenilcetonúricos [manuscrito]. / Ana Lúcia Pimenta Starling. - - Belo Horizonte: 2005. 172f.: il.
Orientador: Ennio Leão.
Co-orientador: Marcos José Burle de Aguiar.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Fenilcetonúrias. 2. Densitometria. 3. Calcificação Fisiológica. 4. Deficiências Nutricionais. 5. Densidade Óssea. 6. Dissertações Acadêmicas. I. Leão, Ennio. II. Aguiar, Marcos José Burle de. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WS 115

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITORA

Professora Ana Lúcia de Almeida Gazola

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Professor Jaime Arturo Ramirez

PRÓ-REITOR DE PESQUISA

Professor José Aurélio Garcia Bergmann

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Professor Geraldo Brasileiro Filho

COORDENADOR DA PÓS-GRADUAÇÃO DA FACULDADE DE MEDICINA

Professor Francisco José Penna

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

Professora Cleonice de Carvalho Coelho Mota

COORDENADOR DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA

Professor Francisco José Penna

SUB-COORDENADOR DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA

Professor Joel Alves Lamounier

COLEGIADO DO CURSO DE PÓS GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA

Professor Eduardo Araújo Oliveira

Professora Regina Lunardi Rocha

Professora Ivani Novato Silva

Professor Marco Antônio Duarte

Professor Marcos Borato Viana

Professor Roberto Assis Ferreira

Tatiana Coelho Lopes (Representante Discente- Titular)

“... o gênio é o amor, porque o amor é tudo isto, ou implica tudo isto. Quem ama verdadeiramente, quer e pode. Amemos e queiramos; o resto virá por si e nos será dado de sobra.”

Dr. Aurélio Pires

A Sizenando, Bruno, Juliana e Cristiana razões dos meus sonhos e ideais.

Aos meus pais, Vicente (*in memoriam*) e Donana, pelos inúmeros exemplos, pela dedicação e amor infindos.

“Há homens que lutam um dia, e são bons. Há homens que lutam um ano e são melhores. Há homens que lutam muitos anos, e são muito bons. Mas há homens que lutam uma vida inteira. Esses são imprescindíveis.”

Bertold Bretch

Ao Professor Ennio Leão pela amizade, pelas orientações, pela paciência, por sua postura e ética impecáveis e por sua dedicação incondicional à criança e ao ensino.

“Só se pode viver perto do outro, e conhecer outra pessoa, sem perigo de ódio, se a gente tem amor. Qualquer amor já é um pouquinho de saúde, um descanso na loucura. Deus é que me sabe.”

João Guimarães Rosa

Às crianças e adolescentes fenilcetonúricos e suas famílias, pelo carinho, pela confiança e pelo aprendizado constante.

AGRADECIMENTOS

Às crianças e adolescentes que participaram do grupo Controle e suas famílias, pela demonstração de solidariedade.

Ao Professor Marcos José Burle de Aguiar pela amizade de longa data e pela colaboração, sempre importante, na minha vida acadêmica.

Ao Professor José Nélio Januário, Diretor do Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG, pela colaboração na realização desse trabalho.

Às minhas ex-alunas, hoje colegas e amigas, Dra. Cristiani Regina Santos e Dra Tatiana Sousa Paiva, pelo incentivo e pela participação essencial na realização desse trabalho, tornando a jornada menos árdua e mais profícua.

À minha amiga Dra. Sheyla Ribeiro Rocha Martins, que além de colaborar de maneira teórica em longas discussões sobre a fenilcetonúria, também o fez na prática, de maneira solidária e desprendida, no atendimento médico no Ambulatório de Fenilcetonúria.

Ao Professor Eugênio Marcos Andrade Goulart que, como sempre, se disponibiliza, apesar dos inúmeros afazeres, em ajudar colegas e alunos na realização dos diversos trabalhos.

À Dra. Maria Goretti Bravim de Castro, do Núcleo de Estudos em Densitometria – NED- pela realização dos exames de DEXA e colaboração.

À Professora Rocksane de Carvalho Norton, por sua amizade, presente que cultivo com carinho, pela ajuda e disponibilidade incondicionais.

Às amigas Nutricionistas, Viviane Kanufre, Jacqueline Santos Siqueira, Rosângelis Del Lama Soares, cuja amizade e companheirismo me permitiram colocar em prática a teoria da interdisciplinaridade.

À Psicóloga Isabel Spínola Castro Pinheiro Moreira, pela ajuda “emocional” inestimável nos momentos difíceis e pela alegria de tê-la hoje, também, como companheira de trabalho.

À Cristiani Rusti e Rosângela pelo estímulo e disponibilidade de sempre.

À minha ex-aluna Daniele Pimenta de Figueiredo Viana que de forma espontânea também colaborou nesse trabalho, ajudando na “busca” de crianças para o grupo Controle.

Aos meus alunos e ex-alunos, nas pessoas de Juliana Pires Veloso, Luiz Otávio Gonçalves, Tatiana Miranda, Eísler Cristiane Carvalho Viegas e Fernanda Ferreira Gil, que com sua juventude, convivência, questionamentos e boa vontade, tornam-se fonte de estímulo para continuarmos crescendo, na busca constante de aperfeiçoamento.

Aos colegas e amigos do Ambulatório de Doenças Nutricionais do HC-UFMG Professores Paulo Pimenta de Figueiredo Filho, Rosângela Diamante, Joel Alves Lamounier e Ricardo Castanheira Pimenta de Figueiredo, pelo estímulo e amizade.

À Professora Maria Goretti Moreira Guimarães Penido pela colaboração.

À equipe de funcionários do Ambulatório de Pediatria São Vicente de Paulo: Claudete Mendes Pereira, Renata Gomes Rocha, Renata Vasconcelos, Rita de Cássia Jardim Ramos, Enfermeira Vanúzia Maria Lima, Silvana do Sacramento, Vera Lúcia de Jesus, Maria do Carmo de Oliveira Silva, Marcos Antônio de Araújo, Maria Jaci Dias Pereira, Maria Nordel Pereira dos Santos, pela alegria, disponibilidade e atenção com que atendem à todos, pacientes e profissionais, que utilizam e trabalham no Ambulatório São Vicente de Paulo.

À técnica em enfermagem Iara Silva Sales, pela disponibilidade e ajuda importante na coleta do material para realização dos exames bioquímicos.

À equipe do NUPAD- FM-UFMG, em particular aos funcionários do Laboratório de Triagem Neonatal.

À equipe do NED, em especial às funcionárias Mônica e Kênia pela paciência e delicadeza que sempre tiveram para comigo, minhas alunas e pacientes.

À Associação dos Pais e Amigos dos Fenilcetonúricos – APAFE – nas pessoas das Senhoras Elizabeth Athiê Campelo e Simone Oliveira Dias.

À Diretora e Professoras da Escola Municipal “Professora Marília Tanure” pela colaboração quando da seleção de crianças para o grupo Controle.

Aos membros da Creche “Sagrado Coração de Jesus” também pela colaboração na seleção de crianças do grupo Controle.

À Gerente de Educação da Secretaria de Coordenação Regional Centro-Sul Zamara Campos por possibilitar o acesso à Escola Municipal “Professora Marília Tanure”.

Agradeço especialmente à minha filha Juliana, pela participação intensa e imprescindível na digitação e formatação desse trabalho.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

1,25(OH)₂ vitamina D: hormônio da vitamina D

A/Idade: relação altura versus idade

5-hidroxitrp: 5-hidroxitriptofano

APA: fosfatase alcalina

APAE-SP: Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo

BH4: tetrahidrobiopterina

B12: cianocobalamina ou vitamina B12

Ca: cálcio

Ca/Crt: relação cálcio-creatinina

Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂- hidroxiapatita

CI: corpo inteiro

CL: coluna lombar

CMO: conteúdo mineral ósseo

CMO-CL: conteúdo mineral ósseo da coluna lombar

COEP-UFMG: Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais

Crt: Creatinina

DEXA: absorciometria radiológica de energia dupla

DHPR: dihidroxipteridina redutase

DMO: densidade mineral óssea

DMOv: densidade mineral óssea volumétrica

DMO-CL: densidade mineral óssea da coluna lombar

DMO-CI: densidade mineral óssea do corpo inteiro

DMOT: densidade mineral óssea total

DMOTr: densidade mineral óssea trabecular

DMOv-CL: densidade mineral óssea volumétrica da coluna lombar

dp: desvio padrão

Fe: ferro

FIG: figura

FM-UFGM: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

GRAF: gráfico (s)

GTP: guanosina trifosfato

HC-UFGM: Hospital da Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

HP: hiperfenilalaninemia

HPA: fenilalanina hidroxilase

HPP: hiperfenilalaninemia permanente

HPT: hiperfenilalaninemia transitória

IMC: índice de massa corporal

KW: Kruskal Wallis

IA: ingestão adequada

L₁: primeira vértebra lombar

L₂: segunda vértebra lombar

L₄: quarta vértebra lombar

mcmol: micromol (s)

mcmol/L: micromol (es) por litro

Mg: magnésio

Mg/Crt: relação magnésio-creatinina

mRem: mili roentgen- equivalent –man

MS: Ministério da Saúde

AD: nicotinamida adenosina trifosfato

NED: Núcleo de Estudos em Densitometria

NH₂TP: dehidroneopterina trifosfato

NIH: *National Institute of Health*

NUPAD: Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico

NUPAD-FM-UFMG: Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

OMS: Organização Mundial de Saúde

P: fósforo

p: probabilidade de significância

P/A: relação peso versus altura

P/Crt: relação fósforo-creatinina

P/Idade: relação peso versus idade

phe: fenilalanina

PETN-MG: Programa de Triagem Neonatal do Estado de Minas Gerais

pg/dL: picograma (s) por decilitro (s)

PKU: fenilcetonúria

PKU1^R: mistura de aminoácidos em uso até 12 meses

PKU2^R: mistura de aminoácidos usada de 1 ano a 10 anos

PKU3^R: mistura de aminoácidos usada na dieta de pacientes com idade igual ou maior que 10 anos

PMO: pico de massa óssea

PTH: hormônio da paratireóide ou paratormônio

q-BH₂: quinonóide-dihidrobiopterina

QTC: tomografia computadorizada quantitativa

QI: quociente de inteligência

r: coeficiente de correlação

r^2 : coeficiente de determinação

RN: recém-nascido

SBDENS: Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica

SEG-HC-UFMG: Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

SNC: sistema nervoso central

t: teste t de Student

TAB: tabela (s)

Trp: triptofano

TN: triagem neonatal

TTN: teste de triagem neonatal

tyr: tirosina

UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais

U/L: unidade (s) por litro (s)

x^2 : qui-quadrado

Zn: Zinco

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Níveis séricos desejáveis de phe sangüínea, por faixa etária.....	41
TABELA 2: Comparação entre doses efetivas de radiação de fontes diferentes	59
TABELA 3: Valores médios utilizados para classificação do controle dos níveis sanguíneos de phe dos pacientes fenicetonúricos, nas diversas faixas etárias	80
TABELA 4: Classificação dos resultados da densidade mneral óssea da colina lombar (DMO-CL) quanto ao escore Z	82
TABELA 5: Características das crianças e adolescentes dos grupos PKU e Controle em relação a idade, sexo, cor, peso e altura.....	87
TABELA 6: Características das crianças e adolescentes dos grupos PKU e Controle em relação ao escore Z (peso/idade, altura/idade, peso/altura).....	87
TABELA 7: Resultados da densidade mineral óssea da coluna lombar por área e volumétrica (DMO-CL e DMOv-CL), do corpo inteiro (DMO-CI) e do conteúdo mineral ósseo da coluna lombar (CMO-CL) do grupo PKU	88
TABELA 8: Resultados da densidade mineral óssea da coluna lombar por área e volumétrica (DMO-CL e DMOv-CL), do corpo inteiro (DMO-CI) e do conteúdo mineral ósseo da coluna lombar (CMO-CL) do grupo PKU	89
TABELA 9: Resultados das médias e medianas da densidade mineral óssea da coluna lombar (por área e volumétrica), da densidade mineral do corpo inteiro e do conteúdo mineral ósseo da coluna lombar nos grupos PKU e Controle	95
TABELA 10: Associação dos escores Z da DMO-CL entre os grupos PKU e Controle, tendo como referência a população de DEL RIO et al. (1994)	96
TABELA 11: Associação dos escores Z da DMO-CL entre os grupos PKU e Controle, tendo como referência a população de VAN DER SLUIS et al (2002)	97
TABELA 12: Associação dos escores Z da DMO-CL entre os grupos PKU e Controle, tendo como referência a população de FONSECA et al. (2001).....	97

TABELA 13: Classificação das crianças e adolescentes com PKU, em relação à média sanguínea anual de phe, por faixa etária, e a respectiva média geral em cada uma dessas faixas.....	100
TABELA 14: Ingestão adequada de cálcio por faixa etária em ambos os sexos	101
TABELA 15: Ingestão adequada de fósforo por faixa etária em ambos os sexos s.....	102
TABELA 16: Ingestão adequada de magnésio o por faixa etária em ambos os sexos	103
TABELA 17: Resultados da avaliação dietética em relação à ingestão média diária de fenilalanina (mg/dia), por faixa etária, e sua variação.....	104
TABELA 18: Comparação das medianas da DMO-CL, em relação ao controle de phe, baseado nas médias sanguíneas durante todo o tempo de seguimento dos 49 pacientes fenilcetonúricos	105
TABELA 19: Comparação das medianas da DMO-CL, em relação ao controle de phe, baseado nas médias sanguíneas no período de lactente a pré-escolar, de 47 pacientes fenilcetonúricos	105
TABELA 20: Comparação das medianas do CMO-CL, em relação ao controle de phe, baseado nas médias sanguíneas no período de lactente a pré-escolar de 47 pacientes fenilcetonúricos	105
TABELA 21: Comparação das medianas do CMO-CL, em relação ao controle de phe, baseado nas médias sanguíneas durante todo o tempo de seguimento, de 49 pacientes fenilcetonúricos	106
TABELA 22: Comparação entre a ingestão de fósforo na faixa etária de 4 a 8 anos de idade e DMO-CL em 48 pacientes fenilcetonúricos	106
TABELA 23: Comparação entre a ingestão de fósforo na faixa etária de 4 a 8 anos de idade e DMO-CI em 43 pacientes fenilcetonúricos.....	107
TABELA 24: Comparação entre a ingestão de fósforo, na faixa etária de 4 a 8 anos de idade e a CMO-CL em 48 pacientes fenilcetonúricos.....	107

LISTA DE GRÁFICOS E FIGURAS

GRÁFICOS

- GRÁFICO 1: Correlação da densidade mineral óssea da coluna lombar (DMO-CL) *versus* idade em 49 crianças e adolescentes com PKU..... 90
- GRÁFICO 2: Correlação da densidade mineral óssea da coluna lombar (DMO-CL) *versus* idade em 49 crianças e adolescentes controles..... 91
- GRÁFICO 3: Correlação do conteúdo mineral ósseo da coluna lombar (CMO-CL) *versus* idade em 49 crianças e adolescentes com PKU..... 91
- GRÁFICO 4: Correlação do conteúdo mineral ósseo da coluna lombar (CMO-CL) *versus* idade em 49 crianças e adolescentes controles..... 92
- GRÁFICO 5: Correlação da densidade mineral óssea do corpo inteiro (DMO-CI) *versus* idade em 43 crianças e adolescentes com PKU..... 92
- GRÁFICO 6: Correlação da densidade mineral óssea do corpo inteiro (DMO-CI) *versus* idade em 49 crianças e adolescentes controles..... 93
- GRÁFICO 7: Correlação da densidade mineral óssea volumétrica da coluna lombar (DMOV-CL) *versus* idade em 49 crianças e adolescentes com PKU 93
- GRÁFICO 8: Correlação da densidade mineral óssea volumétrica da coluna lombar (DMOV-CL) *versus* idade em 49 crianças e adolescentes controles 94
- GRÁFICO 9: Porcentagens da DMO-CL e da DMO-CI em relação às médias do adulto jovem, dos grupos PKU e Controle 96
- GRÁFICO 10: Porcentagem dos fenilcetonúricos classificados, em relação à média sanguínea de phe, em controles dietéticos adequado, regular e inadequado, no primeiro ano de vida 99
- GRÁFICO 11: Porcentagem dos fenilcetonúricos classificados, em relação à média sanguínea de phe, geral e na faixa de lactente a pré-escolar, como tendo controles

dietéticos adequado, regular e inadequado, em relação à média geral e a média na faixa de lactente a pré-escolar	101
--	-----

FIGURAS

FIGURA 1: Ciclo da tetrahydrobiopterina (BH ₄), suas ações como co-fator e possíveis locais de interrupções nos metabolismos da fenilalanina, da tirosina e do triptofano e que originam HPP.	34
--	----

FIGURA 2: Exemplo de resultado da densitometria óssea da coluna lombar por DEXA	58
---	----

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1: Alguns nutrientes encontrados nas misturas de aminoácidos usadas, no SEG-HC-UFMG, para complementação protéica, em 100g do produto.....	147
ANEXO 2: Termos comumente usados em densitometria retirado de CUMMINGS e al., 2002	148
ANEXO 3: Termo de consentimento esclarecido	150
ANEXO 4: Parecer da Câmara do Departamento de Pediatria.....	157
ANEXO 5: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG-COEP	159
ANEXO 6: Métodos utilizados para as dosagens bioquímicas de cálcio, fósforo, magnésio, e creatinina no soro e na urina; fosfatase alcalina e paratormônio no soro, e os respectivos valores de referência.....	160
ANEXO 7: Valores de referência utilizados (percentis 5 e 95) para avaliação da excreção renal (em urina de micção única) de cálcio (Ca/Crt), fósforo (P/Crt) e magnésio (Mg/Crt) de acordo com MATOS et al. (1999).	161
ANEXO 8: Escores Z para peso/altura, peso/idade, e altura/idade e IMC dos adolescentes maiores de 11 anos dos pacientes PKU e seus respectivos controles)	162
ANEXO 9: Resultados das dosagens sérica de cálcio (mg/dl), fósfor (mg/dl), magnésico (mg/dl) e de PTH (pg/dl) em 45 pacientes com PKU.....	163
ANEXO 10: Resultados das dosagens séricas de creatinina (mg/dl) e fosfatase alcalina (U/L) em 44 pacientes com PKU	164
ANEXO 11: Resultados e respectivos percentis da relação entre cálcio/creatinina, fósforo/creatinina, magnésio/creatinina em urina de micção única, em 45 pacientes com PKU	165
ANEXO 12: Resultados da DMO-CL e classificação das 49 crianças e adolescentes com PKU quanto aos escores Z, tendo como referência a população de DEL RIO et al.,(1994).	166

ANEXO 13: Resultados da DMO-CL e classificação das 49 crianças e adolescentes controle quanto aos escores Z, tendo como referência a população de DEL RIO et al.,(1994).....	167
ANEXO 14: Resultados da DMO-CL e classificação das 49 crianças e adolescentes com PKU quanto aos escores Z, tendo como referência a população de VAN DER SLUIS et al.,(2002).....	168
ANEXO 15: Resultados da DMO-CL e classificação das 49 crianças e adolescentes controles quanto aos escores Z, tendo como referência a população de VAN DER SLUIS et al.,(2002).....	169
ANEXO 16: Resultados da DMO-CL e classificação das 21 crianças e adolescentes com PKU quanto aos escores Z, tendo como referência a população de FONSECA et al.,(2002).	170
ANEXO 17: Idade (anos), sexo, peso (kg) e altura (cm) dos pacientes com PKU e seus respectivos controles	171
ANEXO 18: Resultados das porcentagens da densidade mineral óssea da coluna lombar (DMO-CL) e do corpo inteiro (DMO-CI) em relação ao adulto jovem (20 ou 25-40 anos) dos grupos PKU e controle, no sexo feminino	172
ANEXO 19: Resultados das porcentagens da densidade mineral óssea da coluna lombar (DMO-CL) e do corpo inteiro (DMO-CI) em relação ao adulto jovem (20 ou 25-40 anos) dos grupos PKU e controle, no sexo masculino	173

RESUMO

A fenilcetonúria (PKU), doença genética de herança autossômica recessiva, acomete 1/21.175 nascidos vivos no Estado de Minas Gerais. Seu tratamento — realizado de forma precoce e baseado em dieta restritiva de fenilalanina (phe) — impede o aparecimento das manifestações clínicas e o acometimento irreversível do sistema nervoso central. Entretanto, devido à restrição dietética imposta aos pacientes, tipos e graus variados de deficiências nutricionais têm sido descritas nos fenilcetonúricos. De modo freqüente, têm sido enumeradas deficiências no ganho de massa óssea desses indivíduos, embora ainda não devidamente esclarecidas.

Este trabalho teve como objetivo principal avaliar a existência de deficiência na aquisição de massa óssea, mediante comparação de densitometria óssea, pela técnica de absorciometria radiológica de energia dupla — DEXA — entre 49 crianças e adolescentes fenilcetonúricos e 49 controles saudáveis pareados por sexo, idade, peso, altura e classificação de Tanner.

Foram realizadas DEXA dos 98 indivíduos do estudo e os pacientes com PKU foram submetidos a exames bioquímicos para dosagens séricas e urinárias de cálcio (Ca), fósforo (P), magnésio (Mg), fosfatase alcalina (APA), apenas séricas de paratormônio (PTH) e phe e apenas urinárias de creatinina (Crt). Também nesse grupo foi realizada avaliação da ingestão diária média de Ca, P, Mg e phe, mediante a análise de recordatórios alimentares. Todos os indivíduos foram avaliados do ponto de vista nutricional, pela obtenção de peso e estatura e cálculo de escore Z. Foram também classificados e analisados os escores Z para a densidade mineral óssea da coluna lombar (DMO-CL) dos dois grupos. A classificação foi feita mediante o uso de populações, obtidas da literatura, na mesma faixa de idade, mesmo sexo, mas de etnias diferentes. Foi, ainda, calculada a densidade mineral óssea volumétrica da coluna lombar, mediante o uso de fórmula matemática proposta por KRÖGER (1996). A análise estatística foi feita usando-se o programa EPI-INFO, versão 6.04, distribuído por *USD, Incorporated, 1999*.

Os resultados encontrados demonstraram existir diferença significativa das densidades minerais ósseas da coluna lombar, por área (DMO-CL) e por volume (DMOv-CL), com menores médias entre os fenilcetonúricos em relação aos respectivos controles. Entretanto, não foram verificadas diferenças, de forma significante, do conteúdo mineral ósseo da coluna lombar (CMO-CL) e da densidade mineral óssea do corpo inteiro (DMO-

CI) entre os dois grupos. Ocorreu correlação positiva com significância nos dois grupos, entre a idade e as diversas variáveis densitométricas avaliadas. A maioria dos fenilcetonúricos apresentou ingestão inadequada de Ca, P e Mg em todas as faixas etárias, exceto no primeiro ano de vida. As dosagens bioquímicas realizadas, entretanto, estavam dentro dos limites da normalidade. Não foram encontradas correlações entre a deficiência mineral óssea, verificada pela densitometria, a ingestão dos minerais e os exames bioquímicos. Encontrou-se, também, pequena adesão dietética na amostra de pacientes fenilcetonúricos, demonstrada pela elevada porcentagem de indivíduos classificados como tendo controles irregular e inadequado, mediante análise das médias anuais de phe sérica. De acordo com os dados obtidos, apenas essa última variável — níveis séricos de phe — associava-se com a deficiência de densidade mineral encontrada na densitometria desses pacientes, com menores médias de mineralização óssea naqueles indivíduos com maiores médias de phe sanguínea. Foi encontrada diferença da classificação dos escores Z da DMO-CL, entre os dois grupos, apenas quando foram usados os dados obtidos por VAN DER SLUIS et al. (2002), que estudaram amostra de população caucasiana européia.

Esse estudo permitiu concluir pela existência de diferença significativa da densidade mineral óssea apenas da coluna lombar, com menores médias entre fenilcetonúricos quando comparados com indivíduos saudáveis, sem PKU, do mesmo sexo, idade, peso e altura. Os níveis séricos de phe parecem ter influência na gênese dessas alterações, encontrando-se menor densidade nos pacientes com maiores médias dos níveis do aminoácido.

ABSTRACT

Phenylketonuria (PKU), a genetic autosomal recessive disorder, occurs in 1/21.175 newborns in the State of Minas Gerais (Brazil). Its treatment – started in early infancy and based on phenylalanine (phe)-restricted diet – prevents PKU clinical manifestations, and central nervous system permanent damage. However, due to imposed diet limits, different types and levels of nutritional deficiencies have been found in PKU patients. More frequently, bone mass gain alterations have been reported about PKU patients, but are still not well established.

The main objective of this study is to evaluate the presence of alterations in bone mass gain, comparing bone density scans, using the technique of Dual Energy X-ray Absorptiometry – DEXA – in 49 PKU children and adolescents, and 49 healthy children and adolescents from the control group; matched by sex, age, weight and height.

All the 98 individuals of our study took a DEXA scan and the PKU patients also took serum and urinary biochemical dosage tests of Calcium (Ca), Phosphorus (P), Magnesium (Mg) and Alkaline Phosphatase (PA), and serum biochemical dosage tests of parathormone (PTH) and phe. The daily average intake of Ca, P, Mg and phe was evaluated in this last group, using diet records. Nutritional status, weight gain, height velocity and Z score were evaluated in all individuals of this study. Lumbar spine Bone Mineral Density (BMD) Z scores of both groups were also calculated and compared, using literature-extracted populations of different ethnics, but of the same age and sex. Lumbar spine volumetric BMD was also calculated, using the mathematical formula proposed by KRÖGER (1996). Statistical analysis were performed with EPI-INFO software, version 6.04, distributed by USD, Incorporated, 1999.

The results showed significant differences in lumbar spine (BMD), areal and volumetric, with lower averages among PKU patients in comparison with the control group. However, no significant differences were identified between the lumbar spine bone mineral content (BMC) and the whole-body bone mineral density (TBMD), comparing both groups. A significant positive correlation occurred in both groups, comparing age to many different densitometric variables evaluated. The majority of PKU patients showed inadequate Ca, P and Mg intake in all ages studied. Biochemical measures though, showed normal results. No associations were found considering densitometric alterations, minerals intake and biochemical tests. Low patients' adherence to regimented diet was also observed in PKU patients, due to a high percentage of patients with irregular or inadequate

follow-up regimes, considering the annual averages analysis of the serum phe dosages. Only the serum phe levels had a correlation with the PKU patients' bone densitometric alterations, with lower levels of bone mineralization in those patients with higher levels of serum phe. Lumbar spine (BMD) Z scores differences were found in both groups, only when VAN DER SLUIS et al. (2002) data, obtained from European Caucasian population studies, were used.

This study concluded that there is a significant difference of the bone mineral density, only in lumbar spine, with lower average levels found in PKU patients, in comparison with healthy, without PKU, groups, with the same age, sex, weight and height.

The serum levels of phe may influence the genesis of the alterations, with lower densities in patients with higher average levels of the amino acid.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	26
2. MARCOS CONCEITUAIS.....	32
2.1 Fenilcetonúria.....	33
2.2 Metabolismo do cálcio e do fósforo.....	45
2.3 Metabolismo ósseo.....	49
2.4 Cálcio dietético e formação do osso.....	53
2.5 Densitometria óssea na infância e na adolescência.....	55
2.6 Densidade óssea na fenilcetonúria.....	65
3. OBJETIVOS.....	72
3.1 Objetivo principal.....	73
3.2 Objetivos secundários.....	73
4. METODOLOGIA.....	74
4.1 Pacientes.....	75
4.2 Métodos.....	76
4.3 Análise estatística.....	83
5. RESULTADOS.....	85
5.1 Características das crianças e adolescentes fenilcetonúricos (grupo PKU).....	86
5.2 Características das crianças e adolescentes (grupo Controle).....	86
5.3 Comparação entre o grupo PKU e o grupo Controle.....	87
5.4 Resultados da densitometria óssea.....	87

__5.4.1 Correlação entre as diversas variáveis avaliadas na densitometria <i>versus</i> idade das crianças e adolescentes estudados.....	90
__5.4.2 Comparação entre as variáveis da densitometria óssea dos grupos PKU e Controle..	94
__5.4.3 Comparação dos escores Z da DMO-CL entre os grupos PKU e Controle, tendo como referências populações diferentes obtidas da literatura.....	96
5.5 Resultados dos exames bioquímicos do grupo PKU.....	98
5.6 Classificação dos fenilcetonúricos quanto ao controle bioquímico verificado pela análise das médias anuais da fenilalanina sérica.....	99
5.7 Resultados da avaliação da ingestão de nutrientes do grupo PKU.....	101
5.8 Comparação entre os diversos parâmetros da densitometria óssea e os parâmetros bioquímicos, urinários e séricos, estudados no grupo PKU.....	104
5.9 Comparação entre a ingestão de nutrientes e as densitometrias do grupo PKU.....	106
6. DISCUSSÃO.....	108
6.1 A amostra.....	112
6.2 Densitometria óssea.....	115
6.3 Parâmetros bioquímicos.....	120
6.4 Avaliação dietética.....	123
6.5 Comparação dos escores Z da DMO-CL entre os grupos PKU e Controle, tendo como referências dados de populações diferentes.....	124
7. CONCLUSÕES.....	126
8. REFERÊNCIAS.....	129
9. ANEXOS.....	146

1 - INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Os exames de triagem, em genética, procuram identificar pessoas cujos genótipos estão, reconhecidamente, ligados a doenças genéticas ou à sua predisposição (NUSSBAUM et al., 2001). A triagem neonatal (TN) tem como objetivo a identificação precoce de indivíduos afetados de uma determinada população, cujas doenças são passíveis de tratamentos que, poderão, pelo menos, atenuar suas manifestações clínicas (NUSSBAUM et al., 2001). A TN é considerada como um dos melhores e mais produtivos esforços preventivos em saúde pública da maioria dos países desenvolvidos e, também neles, é realizada por força de lei (NUSSBAUM et al., 2001).

No Brasil, o governo federal tornou obrigatória a triagem neonatal para fenilcetonúria (PKU) e hipotireoidismo congênito, através da lei nº 8.069 de julho de 1990 do Estatuto da Criança e do Adolescente. Até então, apenas hospitais e laboratórios particulares, inicialmente em São Paulo (MINISTÉRIO DA SAÚDE - MS, 2004) e, posteriormente em alguns centros mais desenvolvidos, disponibilizavam o Teste de Triagem Neonatal (TTN) popularmente conhecido como “teste do pezinho”, privilegiando a população de mais alta renda e deixando à margem a grande maioria dos recém-nascidos brasileiros.

Em setembro de 1993, a Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM-UFMG) aprovou a formação do Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD), inicialmente como um projeto de extensão, depois incorporado como órgão complementar da FM-UFMG, com os objetivos de definir metodologias adequadas para a implantação e desenvolvimento do Programa de Triagem Neonatal do Estado de Minas Gerais (PETN-MG), mas também de incentivar e coordenar as ações diagnóstica e de pesquisa relacionadas ao Programa (JANUÁRIO et al., 1998). Totalmente

baseado na rede pública de saúde, mediante a realização de parcerias com as Secretarias Estadual e Municipais de Saúde, com a Fundação Hemominas e com o Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG), o PETN-MG faz a triagem neonatal de mais de 95% dos nascidos vivos no Estado, abrangendo os 853 municípios mineiros (AGUIAR, 2004) e oferecendo diagnóstico e tratamento das doenças já referidas. Desde maio de 1998 e de julho de 2003 são também pesquisadas, diagnosticadas e tratadas a doença falciforme e a fibrose cística, respectivamente.

Todos os recém-nascidos (RN) com possível diagnóstico de fenilcetonúria são encaminhados ao centro de referência no Estado - o Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG (SEG-HC-UFMG). Nesse local, as crianças são atendidas por equipe multidisciplinar e recebem ou não a confirmação diagnóstica, iniciando o tratamento, quando indicado (STARLING et al., 1999).

Desde sua implantação até dezembro de 2004 foram diagnosticados pelo PETN-MG e estão em tratamento 161 pacientes com PKU. Pacientes diagnosticados por outros laboratórios, de forma precoce ou não, e indivíduos diagnosticados em decorrência do diagnóstico precoce em um RN de sua família, foram incorporados, totalizando até esta data, 231 indivíduos em tratamento e acompanhamento no Serviço, entre as diversas variantes de hiperfenilalaninemia (HP).

Ao iniciarem o tratamento para PKU, esses pacientes são submetidos a uma dieta especial e restritiva, o que torna necessária vigilância constante e longitudinal dos seus efeitos, pelos riscos potenciais de deficiências em médio e longo prazos (PRZYREMBEL et al., 2000).

A literatura (McMURRY et al., 1992; ALLEN et al., 1994; HILLMAN et al., 1996; AL-QUADREH et al., 1998; SCHWAHN et al., 1998; ZEMAN et al., 1999; BARAT et al., 2002; PÉREZ-DUEÑAS et al., 2002; AMBROSZKIEWICZ et al., 2004),

tem descrito alterações na densidade mineral óssea (DMO) de pacientes fenilcetonúricos, diagnosticados e tratados precocemente. Essas alterações poderiam condicionar aumento na frequência de fraturas patológicas por pequenos traumas, em adolescentes e adultos com PKU (GREEVES et al., 1997; SCRIVER et al., 2001). Contudo, as possíveis causas e o significado desses achados, mesmo em indivíduos normais, não foram totalmente esclarecidos (LEONARD et al., 2002).

Questionamentos sobre o metabolismo e a mineralização ósseas dos pacientes foram sendo levantados pela equipe do SEG-HC-UFMG. Percebia-se uma possível ingestão inadequada de cálcio e fósforo, considerados, de maneira geral, fatores importantes à conquista plena da massa óssea (MATKOVIC et al., 1992; BACHRACH, 2000a). Essa condição torna-se preocupante uma vez que os nossos pacientes estavam chegando à idade considerada de maior intensidade na aquisição da mineralização óssea, isto é, na formação do pico de massa óssea (PMO) (BURCKHARDT et al., 1989; MATKOVIC et al., 1990; NIH-CONSENSUS, 1994; BONJOUR et al., 1994; MARTIN et al., 1997; VAN DER SLUIS et al., 2002; TORTOLANI et al., 2002). O PMO é a quantidade máxima de mineralização óssea obtida durante toda a vida do indivíduo: sua constituição inadequada é o maior determinante de osteoporose na vida adulta (SOYKA et al., 2000; LEONARD et al., 2002). Admite-se que pelo menos 90% do PMO sejam adquiridos até os 18 anos de idade (LEONARD et al., 2002) e que, apesar de determinado geneticamente ele é plenamente alcançado apenas quando as condições nutricionais, físicas e endócrinas são adequadas (LEONARD et al., 2002).

As melhores fontes de cálcio e fósforo, para um indivíduo em uso de dieta normal, são o leite e seus derivados. Pacientes com PKU, entretanto, não podem usar esses produtos. Resta, como maior fonte dietética desses minerais, além dos vegetais, a mistura de aminoácidos usada no tratamento, cuja ingestão é restrita às necessidades protéicas do

indivíduo. Os vegetais, embora possam conter boa quantidade de cálcio e fósforo, são também ricos em fitatos e oxalatos, com possível prejuízo da absorção dos constituintes ósseos. Os poucos e caros alimentos especiais para PKU, disponíveis no mercado brasileiro, não são acessíveis à maioria da população afetada e, além do mais, possuem baixa concentração dos minerais envolvidos na calcificação óssea. A infância e a adolescência são os períodos mais importantes para a aquisição do PMO, cuja formação adequada, nessas faixas etárias, constitui-se na prevenção da osteoporose do adulto (BONJOUR et al., 1991; SCHÖNAU, 1998; BIANCULLI et al., 1999; SPECKER et al., 2001).

Nossos pacientes estariam deixando de formar uma massa óssea satisfatória? Os fatos acima, por si só, explicariam, essa possível alteração? Estariam outros fatores contribuindo para uma possível deficiência de mineralização óssea? Que conduta poderia ou deveria o SEG-HC-UFMG adotar para evitar esse problema?

Apesar, portanto, do benefício indubitável proporcionado pela dieta especial para pacientes com PKU, possibilitando crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor e intelectual dentro dos limites da normalidade, seus efeitos, em médio e longo prazos, poderiam ocasionar algum problema (SCRIVER et al., 2001).

De acordo com a literatura internacional consultada sobre o assunto (MATKOVIC et al., 1990; CHAN, 1991; BRONNER, 1994; RUIZ, et al., 1995; CHAN et al., 1995; BOOT et al., 1997; BIANCULLI et al., 1999; MOLGAARD et al., 2001; LEONARD et al., 2002; TORTOLANI et al., 2002) existem incertezas a respeito dos papéis desempenhados pelos vários fatores e elementos participantes da ossificação em crianças, particularmente em fenilcetonúricos (McMURRY et al., 1992; ALLEN et al., 1994; HILLMAN et al., 1996; AL-QUADREH et al., 1998; SCHWAHN et al., 1998; ZEMAN et al., 1999; BARAT et al., 2002; PÉREZ-DUEÑAS et al., 2002; AMBROSZKIEWICZ et

al., 2004). Existem também restrições aos achados dos exames propedêuticos, utilizados na investigação da massa óssea em crianças, cujos significados ainda não estão bem definidos (PRENTICE et al., 1994; PROESMANS et al., 1994; GILSANZ et al., 1994; PONDER, 1995; COWELL et al., 1995; KOO et al., 1995; SCHÖNAU, 1998; LEONARD et al., 1999; BACHRACH, 2000a; CUMMINGS et al., 2002; BATES et al., 2002; VAN RIJN, RR., et al, 2003; FEWTRELL et al, 2003; GAFNI et al, 2004). A realização desse trabalho tem como objetivo principal a busca de maior conhecimento sobre esses problemas, na tentativa de contribuir com a qualidade de vida dos indivíduos fenilcetonúricos. Procurou-se, também, realizar exames subsidiários disponíveis em nosso meio e utilizáveis, com melhor relação custo-benefício, na condução do tratamento dos nossos pacientes.

2 – MARCOS CONCEITUAIS

2. MARCOS CONCEITUAIS

2.1 Fenilcetonúria

Define-se como hiperfenilalaninemia (HP) as alterações nos níveis sanguíneos do aminoácido essencial fenilalanina (phe), iguais ou superiores a 120 $\mu\text{mol/L}$ (ou 2 mg/dl) nas primeiras 24 horas de vida, ou iguais ou maiores que 240 $\mu\text{mol/L}$ (4 mg/dl), a partir do 3º dia de vida, na vigência de ingestão protéica adequada (McCABE et al., 1983; SMITH et al., 2000). As HP podem ser classificadas em transitória (HPT) e permanente (HPP), de acordo com a temporalidade do processo de acúmulo do aminoácido. A primeira forma pode ser determinada por prematuridade, erro alimentar ou desnutrição protéico-energética com resolução até, no máximo, os seis meses de vida (SCRIVER et al., 1997; SMITH et al., 2000). Entretanto, a HPT, em nossa experiência, tem sido ocasionada, mais freqüentemente, pelo desmame precoce, seguido da utilização de substitutos lácteos (leite de vaca ou fórmula comercial) com alta concentração protéica (STARLING et al., 1999), resolvida, em geral com a adequação dietética.

As HPP são ocasionadas, na maior parte das vezes, por alterações no metabolismo de phe, por diminuição da atividade, em maior ou menor grau, da enzima fenilalanina hidroxilase (HPA), que atua na conversão desse aminoácido em tirosina (tyr). Podem, entretanto, ser determinadas, de forma mais rara (1% a 3% dos casos de HP), por alterações variadas no ciclo da tetrahydrobiopterina (BH4) (SCRIVER et al., 2001; MARTINS, 2005). Além de ser co-fator na hidroxilação de phe em tyr, a BH4 é, também, co-fator na reação metabólica da tyr em dopamina e na hidroxilação do triptofano (trp), passo inicial do metabolismo da serotonina (FIG. 1)

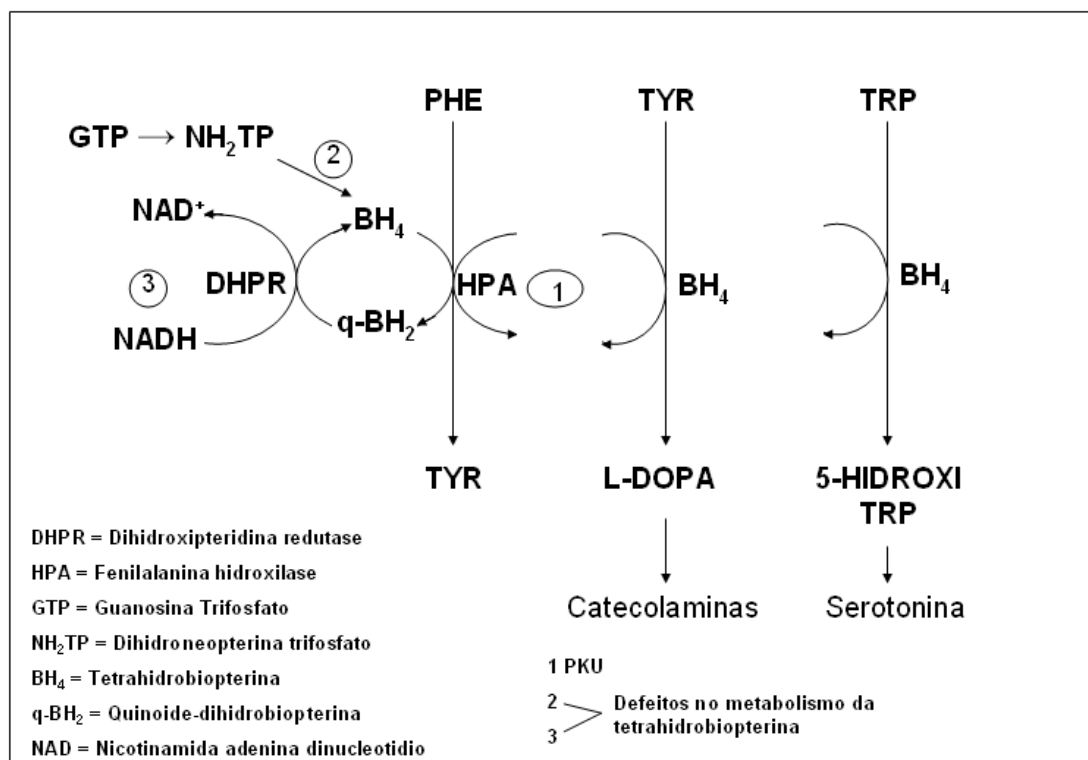


Figura 1 – Ciclo da tetrahydrobiopterina (BH₄), suas ações como co-fator e possíveis locais de interrupções nos metabolismos da fenilalanina, da tirosina e do triptofano que originam HPP. Modificado de SCRIVER et al. (1997)

Nos casos de HPP por deficiência de BH₄ os indivíduos afetados não se beneficiam apenas com o tratamento dietético para PKU, requerendo, também, tratamento medicamentoso. Necessitam de dieta especial associada ao uso de dopamina, de 5-hidroxitriptofano e do próprio co-fator. O prognóstico dessa variedade de HPP é reservado (MATALON et al., 1991; SCRIVER, 1994; SMITH et al., 2000). A deficiência desse co-fator - por não se relacionar ao déficit de HPA - determina, portanto, uma HPP não fenilcetonúrica. Desse modo pode ser dito que a PKU manifesta-se como uma hiperfenilalaninemia, mas nem toda hiperfenilalaninemia é, necessariamente, fenilcetonúrica (SCRIVER et al., 2001). Como a BH₄ é essencial na reação de hidroxilação de phe em tyr, dessa em dopamina e, ainda, no metabolismo do triptofano em serotonina, torna-se necessário o reconhecimento e a identificação de possíveis alterações

nos diversos estágios de síntese e reciclagem desse coenzima, quando do diagnóstico de uma HPP (SCRIVER et al., 2001).

A fenilcetonúria (PKU) é uma HPP de origem genética, autossômica recessiva, multifatorial, com heterogeneidade lócica e alélica (GÜTTLER et al., 1994; GÜTTLER et al., 2000) e ocasionada por mais de 400 mutações no gene da HPA, localizado no braço longo do cromossomo 12 (SCRIVER et al., 2001). Na PKU os níveis sanguíneos de phe mantêm-se iguais ou maiores que 600 $\mu\text{mol/L}$ (10 mg/dl), estando o indivíduo com ingestão protéica normal (SCRIVER et al., 1997). As mutações determinam alteração na atividade da HPA – encontrada exclusivamente no fígado - tornando-a ausente ou quase ausente, impedindo a hidroxilação de phe em tirosina (tyr). Este último aminoácido passa, então, a não ser produzido, ou é produzido em escala reduzida pelo organismo, tornando-se, muitas vezes, essencial para o indivíduo acometido pela doença. Caminhos metabólicos alternativos, pouco usuais, mas fisiológicos, (SCRIVER et al., 2001), são utilizados na tentativa de excreção da phe, resultando na produção e manutenção de níveis sanguíneos elevados de alguns ácidos, - fenilpirúvico, fenilacético e fenil-lático – excretados pela urina que, por esse motivo, apresenta cheiro característico, descrito como de rato (SMITH et al., 2000). A persistência de níveis séricos elevados de phe, em particular, e de seus metabólitos vai acometer o sistema nervoso central ocasionando alterações bioquímicas ainda pouco conhecidas (SCRIVER et al., 2001; SMITH et al., 2000), que culminarão em manifestações clínicas importantes, com retardo mental de intensidade variada, mas irreversível. Acredita-se (SMITH et al., 2000) que aumentos de phe e de fenilaminas, diminuem, por competição, o transporte de outros aminoácidos, em especial de tyr e trp, no sistema nervoso central, tanto através das membranas celulares, quanto através da barreira hematoencefálica e plexo coróide - nas duas direções. A concentração cerebral elevada de phe ao inibir a síntese protéica, afeta a mielinização e a proliferação dendrítica neuronal.

Diminui, ainda, a produção de serotonina, dopamina e noradrenalina, ao, também, competir com a tirosina e o triptofano pelo transporte na membrana do neurônio, reduzindo a concentração intracelular desses aminoácidos (SMITH et al., 2000). A síntese de dopamina pelas células do córtex frontal pode ser bastante alterada por pequenas mudanças na concentração de tyr: mesmo pequenos aumentos de phe, nesse local, poderiam ocasionar distúrbios cognitivos importantes (SMITH et al., 2000).

A forma mais grave de PKU é a clássica, descrita por Fölling em 1934 (SCRIVER, 1994; CENTERWALL et al., 2000). Nela, a atividade enzimática da HPA mantém-se abaixo de 1% (SCRIVER et al., 2001). A phe na dieta é tolerada em quantidades menores que 500 mg/dia (SCRIVER et al., 2001), suas concentrações no sangue e tecidos são iguais ou maiores que 1200 $\mu\text{mol/L}$ (20 mg/dl) e as concentrações de tyr são menores que 4 mg/dl (BURGARD et al., 1999; SMITH et al., 2000). É possível, ainda, identificar a excreção urinária dos metabólitos ácidos de phe (SCRIVER et al., 1997). Forma menos grave, mas também lesiva, é a chamada fenilcetonúria leve (PKU leve), na qual, os níveis de phe permanecem menores que 1200 $\mu\text{mol/L}$, mas maiores ou iguais a 600 $\mu\text{mol/L}$ (10 mg/dl) (SMITH et al., 2000) estando a atividade enzimática entre 1% e 5% da normalidade (SCRIVER et al., 2001) e a tirosinemia normal (SMITH et al., 2000).

A forma de HPP na qual a atividade da enzima hepática é superior a 5% do esperado é chamada de benigna, ou não-PKU ou ainda, incorreta e confusamente, de permanente. Nesse caso, os níveis sanguíneos de phe permanecem entre 240 $\mu\text{mol/L}$ e 600 $\mu\text{mol/L}$ (4 mg/dl e 10 mg/dl) (BURGARD et al., 1999), e a tirosinemia é normal (SMITH et al., 2000).

Tais variedades metabólicas parecem estar condicionadas às diversas mutações existentes e suas combinações (TYEFIELD, 1998; GÜTTLER et al., 2000; SCRIVER et al., 2001).

O indivíduo que tem fenilcetonúria nasce sem apresentar sinais e/ou sintomas da doença, pois o excesso de phe no sangue fetal é metabolizado pelo fígado materno. Após algumas horas do início da alimentação, os níveis sanguíneos de phe começam a se elevar, sendo a doença, então, passível de diagnóstico pela triagem neonatal. Presume-se que após 48 horas de vida, a maioria dos indivíduos fenilcetonúricos apresenta níveis sanguíneos de phe maiores que 240mcmol/L (4 mg/dl) (McCABE et al., 1983).

No Brasil, as primeiras publicações sobre a doença datam da década de 1960 (ESPERON, 1966) do século passado. A triagem neonatal começou a ser realizada na década de 70, pela Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo - APAE-SP-, sem ter, entretanto, caráter universal, atingindo pequena parcela da população (MS, 2004).

Em Minas Gerais, o Programa Estadual de Triagem Neonatal, sob a coordenação técnica do Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico - NUPAD - da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM-UFMG), realiza triagem neonatal para fenilcetonúria desde setembro de 1993, numa parceria entre a Universidade, a Secretaria Estadual de Saúde, as Secretarias Municipais de Saúde de, atualmente, 100% dos municípios mineiros e a Fundação Hemominas. A dosagem de phe é feita pela técnica de ultramicrofluorimetria (JANUÁRIO et al., 1998), em amostra de sangue coletada em papel filtro no 5º dia de vida. Considera-se, para efeito de triagem, o nível sanguíneo de phe de 240 mcmol/L (4 mg/dl) como ponto de corte, o qual determina maior possibilidade diagnóstica: em torno de 1% de falsos negativos, entretanto, podem ser esperados (McCABE et al., 1983). No 5º dia de vida o recém-nascido já ingeriu quantidade de

proteína suficiente para aumentar os níveis de phe, possibilitando o diagnóstico em tempo considerado hábil para o início do tratamento, que é de 21 dias (BRITISH GUIDELINES FOR PKU MANAGEMENT: REPORT OF MEDICAL RESEARCH COUNCIL WORKING PARTY On PKU, 1998). O caso suspeito é encaminhado ao Centro de Referência Estadual - o Ambulatório de Fenilcetonúria do Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG (SEG-HC-UFMG) - onde é atendido por equipe multidisciplinar. Iniciam o tratamento imediatamente as crianças que, no dia da primeira consulta, apresentam níveis de phe iguais ou maiores que 600 $\mu\text{mol/L}$. Solicita-se, nesse mesmo dia, cromatografia sérica de aminoácidos pelo método de Cromatografia Líquida de Alta Resolução (HPLC), para avaliação dos níveis séricos de tyr na consulta subsequente (STARLING et al., 1999).

A incidência da PKU varia amplamente conforme a população estudada, desde 1/2600 (Turquia) a 1/125000 (Japão) (SCRIVER et al., 2001). Em Minas Gerais a PKU tem incidência de 1/21.175 nascidos vivos (MARTINS, 2005),

O tratamento precoce impede as manifestações clínicas da doença, que se iniciam entre três e seis meses de idade, com convulsões tônico-clônicas, microcefalia, hiperreflexia, hiperatividade e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, culminando com retardo mental irreversível. Desnutrição protéico-energética de intensidade variada, eczema rebelde ao tratamento, despigmentação cutânea (por alteração na síntese de melanina, devido à deficiência de tyr) e cheiro característico de rato, são sinais e sintomas que podem fazer parte do quadro clínico. Transtornos psiquiátricos muitas vezes simulando autismo, surtos psicóticos e automutilações também podem ocorrer (SMITH et al., 2000). Manifestações clínicas exuberantes e graves justificavam o nome de “oligofrenia fenilpirúvica” antes utilizado (ESPERON, 1966).

Desde que os benefícios do diagnóstico precoce e do tratamento dietético foram descobertos na década de 1950 (BICKEL, 1996; GÜTHRIE, 1996), os mesmos têm sido objetos das políticas de saúde de vários países. A PKU, junto com a galactosemia, é a doença genética que satisfaz totalmente os critérios usados na justificativa da triagem neonatal (NUSSBAUM et al., 2001): não é evidenciável pelo exame clínico ao nascimento; tem tratamento eficaz disponível que impede suas manifestações clínicas; existe teste laboratorial rápido, sensível e razoavelmente específico para sua detecção; tem incidência elevada em muitas populações e suas manifestações são suficientemente graves para justificar o custo da triagem.

O tempo de manutenção do tratamento ainda tem sido alvo de discussões (MATALON et al., 1991; REY et al., 1996; CABALSKA et al., 1996; ENDRES, 1998; WALTER et al., 2002). É quase consenso, entretanto, que deve ser mantido por período prolongado - pelo menos até o final da adolescência. Estudos têm mostrado piora intelectual de muitos fenilcetonúricos quando a dieta é suspensa, particularmente quando a suspensão é feita antes dos 10 anos de idade (SMITH, 1994; SHAW et al., 1994; CABALSKA et al., 1996; SCRIVER et al., 2001)

O tratamento da PKU é dietético, com restrição da ingestão protéica natural, que é fonte de grande quantidade de phe (MATALON, 1991). As necessidades diárias de proteína são, então, completadas por mistura de aminoácidos, isenta ou contendo traços de phe, e que contém, ainda, vitaminas e minerais. Como a necessidade de tyr está aumentada e como nesses pacientes ela pode ser essencial, essas misturas devem, também, conter quantidade maior desse aminoácido. Mesmo para o fenilcetonúrico, a phe continua sendo um aminoácido essencial, pois sua ausência manifesta-se por alterações clínicas de desnutrição e retardo do desenvolvimento, inclusive mental (SCRIVER et al., 1997). Deve ser fornecida na dieta em quantidade suficiente para manter crescimento e

desenvolvimento adequados, sem comprometimento dos níveis séricos de phe, que devem ser mantidos dentro de limites recomendados. Como na PKU a heterozigose composta é freqüente, as possíveis combinações das diversas mutações podem determinar fenótipo bioquímico variado, além do grau de restrição dietética de fenilalanina necessária ao sucesso terapêutico (BURGARD et al., 1996; GÜTTLER et al., 1996; GÜTTLER et al., 2000). Alguns alimentos naturais, vegetais com menores concentrações de phe, são fornecidos em quantidades controladas, visando a manutenção dos níveis séricos do aminoácido dentro do preconizado para cada faixa etária. Portanto, os alimentos ricos em proteína não são permitidos na dieta, pois fornecem grandes quantidades de phe, limitando, em muito, a porção e a variedade dos alimentos que podem ser consumidos no dia a dia. Esse é um importante fator limitante da adesão ao tratamento. Sabe-se que o controle dos níveis séricos de phe torna-se cada vez mais difícil com o passar dos anos, notadamente na adolescência, quando o indivíduo adquire maior independência em relação aos pais e/ou responsáveis, mesmo que, nessa faixa etária, níveis mais elevados sejam tolerados (MATALON, 1991; SHAW, 1994; SCHULZ, 1995; WALTER, 2002).

Os níveis séricos de phe devem ser mantidos em faixas, que variam conforme o protocolo de cada país e de acordo com a idade de cada paciente (BUGARD et al, 1999; BRITISH GUIDELINES FOR PKU MANAGEMENT: REPORT OF RESEARCH COUNCIL WORKING PARTY ON PKU, 1998). No Serviço Especial de Genética - Ambulatório de Fenilcetonúria do HC-UFGM, utilizamos os níveis recomendados pelo protocolo Britânico (BRITISH GUIDELINES FOR PKU MANAGEMENT: REPORT OF MEDICAL RESEARCH COUNCIL WORKING PARTY ON PKU, 1998), de acordo com a TAB. 1.

Tabela 1 - Níveis desejáveis de phe sangüínea, por faixa etária

FAIXA ETÁRIA	NÍVEL DE PHE mcmol/L (mg/dl)	MÉDIA mcmol/L (mg/dl)
Recém-nascido a < 6 anos	120 a 360 (2 a 6)	240 (4)
≥ 6 a 10 anos	120 a 480 (2 a 8)	300 (5)
≥ 10 anos	120 a 700 (2 a 11,5)	410 (7)

Adaptado de: British Guidelines for PKU Management: Report of Medical Research Council Working Party on PKU, 1998; >: maior que; ≥: maior ou igual a

Ao ser diagnosticado como fenilcetonúrico, nos primeiros dias de vida, o recém-nascido começa a receber fórmula especial em mamadeira, feita com a mistura de aminoácidos – também denominada substituto protéico - adicionada de carboidratos e lípidos, que fornecem as calorias necessárias. Utilizamos o substituto protéico PKU1^R (Mead-Jonhson) até os 12 meses de idade. De um a dez anos incompletos, utilizamos o PKU2^R e a partir da adolescência o PKU3^R. A composição de cada um desses produtos encontra-se resumida no ANEXO 1, página 122. Complementa-se a ingestão protéica, e fornece-se a phe necessária – mantendo os níveis sangüíneos adequados - mediante a manutenção do aleitamento materno (MATALON, 1991; GREVE et al., 1994; ACOSTA et al., 1997; CORNEJO et al., 1995; VAN RIJN, M, et al., 2003), ou pelo uso de fórmula láctea comercial, esta última adicionada à mamadeira (MATALON, 1991; ACOSTA et al., 1997).

De acordo com as necessidades nutricionais, com o controle dos níveis de phe e com a idade cronológica, novos alimentos, com menores teores de phe e mais calóricos, são acrescentados à dieta do paciente. Alguns autores, como ACOSTA et al. (1997), recomendam que o indivíduo com PKU ingira até 50% a mais de proteína, pois consideram que a absorção mais eficaz e a rápida deaminação dos aminoácidos que não são utilizados de forma imediata na síntese protéica, aumentariam a necessidade de proteína, quando essa é fornecida principalmente como aminoácidos livres ou hidrolisados protéicos.

Alimentos especiais, com baixa concentração de phe, industrializados ou não, podem ser oferecidos, facilitando a adesão ao tratamento, permitindo maior variedade e melhorando a ingestão de diversos nutrientes. Em geral, estes alimentos e os vegetais – única fonte protéica natural na alimentação - não são fontes adequadas de ferro (Fe), zinco (Zn), cálcio (Ca), fósforo (P) e vitamina B12 (ACOSTA et al., 1971; ROSADO et al., 2003). O substituto protéico, portanto, devido à limitação da ingestão de proteína natural, com ausência quase total de alimentos de origem animal, torna-se a fonte mais importante de vários nutrientes (ACOSTA et al., 1987).

Mesmo nos países desenvolvidos, já na década de 1970, WONG et al. (1970), ACOSTA et al. (1971) e ALEXANDER et al. (1974) demonstravam preocupação com a ingestão inadequada de vários nutrientes. Esses autores concluíram que a ingestão de cálcio era adequada ou, até mesmo acima das recomendações diárias, nos pacientes com PKU e, que, a retenção do mineral era maior naqueles que ingeriam menores quantidades do mesmo. Contudo no estudo de WONG et al. (1970), a ingestão de fósforo (P) foi menor nas crianças com PKU e a relação cálcio/fósforo na dieta foi de 1.8/1. Também a retenção do mineral era maior naquelas crianças que ingeriam menor quantidade. Além disso, a ingestão de magnésio (Mg) foi comparativamente menor nas crianças fenilcetonúricas, mas a absorção foi considerada satisfatória, com maior retenção nos casos de menor ingestão. ACOSTA et al. (1971) e ALEXANDER et al. (1974) entretanto, encontraram que a ingestão de P e de Mg era adequada e que aumentava com a idade e que a maior fonte desses minerais era o substituto protéico.

ACOSTA et al. (1987) compararam a ingestão de vários nutrientes, entre eles Ca, P e Mg de 10 crianças com PKU com idades entre 3,5 e 13,4 anos, que usaram por, pelo menos seis meses, uma mistura de aminoácidos modificada. Essa continha maiores quantidades de fósforo, magnésio, potássio, selênio, zinco, folato e piridoxina, e menores

quantidades de cálcio, sódio e gorduras poliinsaturadas que a mistura usadas pelas crianças anteriormente. Verificaram que todos ingeriram menor quantidade de cálcio enquanto usaram a mistura modificada, mantendo, entretanto, ingestão acima de 80% da recomendação preconizada. Houve aumento da ingestão de fósforo, nesse período, apesar de alguns indivíduos terem mantido ingestão menor (90%) que as recomendações dietéticas. O cálcio sérico, apesar de se manter nos níveis adequados, entretanto, mostrou aumento significativo, no segundo período do estudo, além de ter sido verificada diminuição significativa dos níveis séricos de fosfatase alcalina (PA), na mesma ocasião. As razões para o aumento sérico do cálcio foram consideradas desconhecidas pelos autores que relacionaram as alterações na fosfatase alcalina às determinadas pela idade.

SCHULZ et al. (1995) avaliaram a ingestão de vários nutrientes em 99 indivíduos com PKU, com idades entre 12 e 29 anos, separados em dois grupos: o primeiro mantinha ingestão adequada de substituto protéico e o segundo era composto por indivíduos que já não faziam uso da mistura de aminoácidos, mas mantinham dieta vegetariana. Encontraram ingestão menor de Ca no grupo que não ingeria o substituto protéico. Verificaram, entretanto, que parte do grupo que ingeria a mistura de aminoácidos, principalmente as mulheres, também não conseguiu alcançar as quantidades recomendadas. Entretanto, concluíram que considerando a ingestão de 80% da recomendação diária (RDA) como apropriada, todos os indivíduos com PKU em dieta especial, conseguiram alcançar esse mínimo recomendado.

CORNEJO et al. (1995) encontraram ingestão de proteínas, calorias, cálcio, magnésio, fósforo, ferro e zinco abaixo da recomendada em 17 pacientes com idades entre 6 e 48 meses. Consideraram a impossibilidade da dieta desses pacientes alcançar as recomendações de vitaminas e minerais, razão pela qual, esses nutrientes deveriam ser suplementados, sob a forma medicamentosa.

ACOSTA (1996) encontrou ingestão de Fe bem maior do que o recomendado nas diversas faixas etárias de pacientes com PKU. Entretanto, a ingestão de zinco estava bem abaixo das recomendações. Admitiu que a absorção desses nutrientes poderia ser modificada pela ingestão de maiores quantidades de cálcio, fósforo e fibras, entre outros, o que poderia justificar o encontro de deficiências nutricionais nos fenilcetonúricos.

FISBERG et al. (1999) compararam 43 crianças brasileiras com PKU com 31 crianças não fenilcetonúricas, com idades entre 1 e 12 anos, de ambos os sexos, divididas em 2 grupos de acordo com a idade: menores que 7 anos e iguais ou maiores que 7 anos. A porcentagem média de ingestão diária de cálcio era de 56,1% da RDA nas crianças com PKU menores de 7 anos e de 65,5% naqueles com idade igual ou maior que 7 anos. Os autores relacionaram a maior porcentagem de ingestão, nas crianças maiores, ao aumento da ingestão da mistura de aminoácidos, verificada com a idade. Também ressaltaram que, com o aumento da idade há maior possibilidade de se aumentar a ingestão de phe (são tolerados níveis sanguíneos maiores do aminoácido) e, com isso, outros alimentos, melhores fontes de cálcio, seriam usados em maior quantidade, aumentando a ingestão do mineral. Todas as crianças sem PKU ingeriam, pelo menos, as quantidades recomendadas do mineral.

ACOSTA et al. (2003) realizaram estudo longitudinal, durante 1 ano, com 58 crianças com PKU, com idades entre 2 e 12 anos, e que ingeriam 3 diferentes tipos de substitutos protéicos. A grande maioria (95%) dos participantes do estudo, independentemente da dieta utilizada, conseguiu ingerir, no mínimo, as recomendações para Ca, P, Zn e Fe, de acordo com os maiores valores das recomendações dietéticas publicadas pela National Academy Press, em 1980 e em 1989.

O estado nutricional do indivíduo em relação aos vários nutrientes depende não apenas da quantidade ingerida, mas, também, de forma importante e ainda pouco

conhecida, da interação desses elementos com os diversos constituintes dietéticos, na luz intestinal (ACOSTA et al., 1987). É inexplicável, por exemplo, os motivos da baixa biodisponibilidade do ferro dietético nos fenilcetonúricos (PRZYREMBEL et al., 2000), inclusive porque a ingestão de vitamina C costuma ser elevada nesses pacientes. Uma possível razão seria a interação do Fe com os sais de cálcio e de fósforo e, ainda, pelo alto teor de gorduras poliinsaturadas na dieta desses indivíduos (PRZYREMBEL et al., 2000).

2.2 Metabolismo do cálcio e do fósforo

O metabolismo do cálcio e do fósforo está intimamente relacionado à formação do tecido ósseo e às ações do paratormônio (PTH), da vitamina D e da calcitonina.

O cálcio é encontrado em sua maior porção (98,1%), nos ossos e dentes que acabam funcionando como um grande reservatório, liberando-o ou armazenando-o de acordo com as necessidades. Assim é que, apenas 0,1% do cálcio corporal total encontra-se no líquido extracelular e cerca de 1% no interior das células. Em condições normais, a concentração plasmática de cálcio é mantida em limites estreitos, que variam de 9 mg/dl a 11 mg/dl.

No plasma, 41% do cálcio estão ligados às proteínas plasmáticas, não sendo difusíveis através das membranas dos capilares; 9% são difusíveis, mas por estarem ligados a ânions não são ionizados. O restante é ionizado e difusível através das membranas dos capilares. Esse último, o cálcio iônico, é a mais importante forma do cálcio plasmático, constituindo-se no maior agente de suas funções no organismo.

O controle dos níveis plasmáticos de cálcio iônico deve ser preciso, em decorrência, principalmente, de seus efeitos no coração e no sistema nervoso central (SNC). Pequenas alterações ocasionam excitação (hipocalcemia) ou depressão (hipercalcemia) do SNC, além de ações indesejáveis na função cardíaca.

O fósforo encontra-se também armazenado principalmente nos ossos e dentes (85%), enquanto 14 a 15 % podem ser encontrados nas células e somente 1% no líquido extracelular. Neste último, está sob duas formas principais - HPO_4^{2-} e H_2PO_4^- e entre os limites de 3 a 4 mg/dl e 4 a 5 mg/dl para adultos e crianças, respectivamente.

Os mesmos mecanismos de controle do cálcio plasmático também são responsáveis pelo do fósforo sérico, apesar de sua maior imprecisão.

Entretanto, a hipocalcemia e a hipofosfatemia crônicas determinam alterações negativas e importantes na mineralização óssea.

A absorção dos cerca de 35% do cálcio da dieta é facilitada pela vitamina D, já que a absorção de íons divalentes não é, rotineiramente, adequada. Aproximadamente 90% do cálcio ingerido excretam-se nas fezes, 65% por não absorção da dieta e 25% oriundos das secreções das glândulas digestivas gastrointestinais e da descamação celular (GUYTON et al., 2002). A quase totalidade do fósforo ingerido é absorvido, encontrando-se nas fezes apenas a porção do íon que se combina com o cálcio excretado (GUYTON et al., 2002).

A excreção do cálcio e do fósforo ocorre pela urina. O cálcio difusível é filtrado pelos glomérulos e, em condições de normalidade, 99% são reabsorvidos nos túbulos renais, excretando-se apenas o equivalente a 10% do cálcio ingerido. A reabsorção de Ca nos túbulos distais finais e ductos coletores é que determina maior ou menor excreção urinária, sendo bastante seletiva e dependente da concentração do mineral no sangue (GUYTON et al., 2002). Quando os níveis sanguíneos estão muito baixos, quase não se verifica excreção urinária de cálcio; elevações, mesmo que pequenas, ocasionam aumento significativo de sua excreção. O controle dessa excreção é feito pelo PTH.

O fosfato tem sua excreção controlada por mecanismo próprio, denominado de transbordamento, que condiciona reabsorção total do fosfato urinário caso o mínimo

plasmático tolerável seja atingido e, nesse caso, não há excreção na urina. Acima desse limite plasmático crítico excretam-se quantidades proporcionais ao P ingerido.

O PTH influencia de maneira significativa, direta ou indiretamente, tanto a absorção quanto a excreção desses minerais, controlando seus níveis plasmáticos de maneira adequada.

Secretado pelas células principais das paratireóides, em resposta aos níveis de cálcio iônico circulante, o PTH condiciona elevação da concentração plasmática de cálcio e diminuição da concentração de fósforo, em duas fases – rápida e lenta. Dois mecanismos são responsáveis pelo aumento do cálcio: reabsorção óssea e diminuição de sua excreção pelos rins. Na fase rápida, a elevação plasmática de cálcio é determinada pela absorção dos sais minerais da matriz e da superfície ao longo do osso, feita pelos osteoclastos e osteócitos, mantendo os níveis plasmáticos, até que a segunda fase esteja completada. Essa é realizada pelos osteoclastos, que atuam promovendo a reabsorção do osso, levando dias ou semanas para se manifestar totalmente.

Depois de algum tempo, meses geralmente, o aumento do PTH ocasiona enfraquecimento ósseo, apesar de sua ação crônica resultar também, em aumento da atividade osteoblástica, que, entretanto, é sobrepujada pela ação dos osteoclastos.

O PTH atua sobre os níveis séricos de fósforo mediante aumento de sua excreção urinária, diminuindo a reabsorção do mineral nos túbulos proximais. Sua ação excretora é tão intensa, que consegue superar o aumento sérico potencial do íon, determinado pela reabsorção óssea aumentada (GUYTON et al., 2002).

O PTH tem também atividade indireta importante sobre a absorção intestinal de cálcio e de fósforo, ao proporcionar aumento acentuado da formação renal de 1,25-diidroxitamina D (1,25(OH)₂vitamina D).

A vitamina D na sua forma ativa, a 1,25-diidroxitamina D, atua de maneira importante na absorção intestinal do cálcio e também na deposição e reabsorção ósseas (RONCADA, 1998). Nas células do epitélio do intestino delgado, ela determina aumento de uma proteína de ligação do cálcio, a qual, na borda em escova da célula da mucosa intestinal, promove a absorção do cálcio de maneira diretamente proporcional à sua produção, transportando-o para o interior das células. Posteriormente, o Ca atravessa a membrana celular lateral por difusão facilitada. Ação direta da vitamina D na absorção do fósforo ainda não foi comprovada; seu efeito potencializador da absorção intestinal do fosfato talvez seja ocasionado, de maneira secundária, à sua ação sobre o cálcio (GUYTON et al., 2002). A vitamina D também atua nos rins, promovendo aumento da reabsorção tanto de cálcio quanto de fósforo, diminuindo a excreção dos mesmos. Também tem ação importante na deposição e reabsorção ósseas. Potencializa a ação do PTH na absorção do osso, por mecanismo ainda desconhecido (GUYTON et al., 2002). Em quantidade excessiva determina a absorção óssea e em quantidades adequadas promove a calcificação óssea.

A calcitonina, hormônio secretado pela tireóide, tem efeitos opostos aos do PTH. Sua ação é estimulada pelo aumento plasmático do cálcio e consiste em diminuir a atividade e a formação dos osteoclastos. Contudo, qualquer efeito da calcitonina sobre os níveis de cálcio sérico determina ação contrária e estimulante da secreção do PTH, com resultados mais importantes. Tem ação mais intensa nos jovens que nos adultos e, nas crianças, parece relacionar-se à maior importância da remodelagem óssea com reabsorção e deposição acentuadas de cálcio nos ossos.

O metabolismo ósseo determina modificação contínua na forma e na estrutura dos ossos, mediante 2 processos: modelagem e remodelagem. Ambos promovem a substituição do tecido envelhecido por tecido novo. Entretanto, na remodelagem, não há modificação

na forma (e no tamanho) do osso. A modelagem predomina nos ossos jovens, durante o crescimento do indivíduo, resultando em aumento da massa e modificação na forma e no tamanho do osso (LEONARD et al., 2002).

Em condições normais a absorção e a deposição ósseas são mantidas em equilíbrio no adulto, permitindo, durante todo o tempo, a remodelagem do osso. Essa é necessária ao ajuste da sua força, de acordo com o estresse a que é submetido e, ainda, à substituição do osso velho e quebradiço.

Na criança e no adolescente, cujos ossos estão em fase de crescimento, a deposição dos cristais de hidroxiapatita se sobrepõe à absorção. Para que a formação desses cristais ocorra de maneira adequada, a relação cálcio/fósforo no líquido extracelular deve ser mantida entre 1,3 e 2,0. A precipitação dos cristais não acontece em tecidos que não o ósseo, devido à existência de inibidores da reação, sendo o pirofosfato um deles.

2.3 Metabolismo ósseo

O tecido ósseo é formado por uma matriz orgânica, a qual é constituída em sua maior parte (95%) de colágeno do tipo I e por uma porção inorgânica constituída pelos cristais de hidroxiapatita, formados pela precipitação dos íons de cálcio e de fósforo, na composição $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Essa associação, responsável pela dureza e resistência ósseas, também permite a mobilização dos seus íons, de forma controlada e de acordo com as necessidades do organismo.

Macroscopicamente, o osso é classificado em compacto - também chamado cortical nos ossos longos - e esponjoso ou trabecular. O primeiro predomina nas diáfises ósseas e o segundo nas epífises dos ossos longos, que são cilíndricos com cavidade central. Nos ossos curtos encontra-se tecido ósseo esponjoso no centro, envolvido por camada

compacta. Nos ossos chatos, como os do crânio, existem duas camadas de tecido compacto, separadas por camada de osso esponjoso. Os canais do osso esponjoso e as cavidades do osso compacto são preenchidos pela medula óssea.

Microscopicamente, os ossos compacto e esponjoso têm a mesma estrutura histológica básica (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1999). Assim é que, existem dois tipos de tecido ósseo, do ponto de vista histológico: o primário ou imaturo e o secundário, maduro ou ainda, lamelar. Ambos têm a mesma constituição, mas o osso primário predomina nos jovens, suas fibras colágenas têm disposição quase anárquica, possui menos osteócitos, além de ser menos mineralizado. O tecido secundário predomina nos adultos, suas fibras colágenas são organizadas em lamelas paralelas ou concêntricas em torno de canais contendo vasos, formando os sistemas de Havers.

O tecido ósseo possui quatro tipos de células (BRONNER, 1994): os osteoblastos, metabolicamente ativos e responsáveis pela formação do osso; os osteócitos, derivados dos primeiros, imersos na matriz óssea, sem qualquer atividade metabólica aparente; os osteoclastos, células multinucleadas, responsáveis pela reabsorção óssea e as células ósseas de superfície, derivadas, possivelmente dos osteoblastos, mas com mínima atividade metabólica. Os osteoblastos e os osteoclastos são mais abundantes nas regiões de osso trabecular ou esponjoso.

As células metabolicamente ativas são as responsáveis pelo crescimento (modelagem) e manutenção (remodelagem) da estrutura do osso. Ambas possuem receptores para os hormônios que influenciam o metabolismo ósseo, em particular, os sexuais e o PTH. A relação entre esses hormônios e as células ósseas é o fator determinante mais importante do crescimento ósseo do indivíduo e geneticamente programado (EISMAN, 1999; LEONARD et al., 2002).

O osso cresce mediante a formação de tecido novo e reabsorção parcial do tecido envelhecido, tornando-o resistente às pressões, além de duro, permitindo também, como já foi dito, sua remodelagem constante.

O esqueleto apresenta proporções diferentes de osso cortical e trabecular de acordo com o local analisado (LEONARD et al., 2002). O osso trabecular é predominante nas vértebras e na área do trocânter do fêmur, correspondendo a 70% e 50% do total, respectivamente (LEONARD et al., 2002). Entretanto, a parte média dos ossos longos é inteiramente formada por osso do tipo cortical, circundando o canal que contém a medula óssea. Além de não responderem da mesma maneira às ações das doenças, das drogas e da força mecânica, esses dois tipos de osso parecem desempenhar funções diferentes. O cortical, que corresponde a 80% da massa óssea corporal, tem função mecânica e protetora, enquanto o osso trabecular cumpre, em geral, uma função metabólica (LEONARD et al., 2002). O osso trabecular possui uma superfície extensa em íntimo contato com as células da medula óssea, as quais produzem uma variedade de citocinas citotrópicas, permitindo recebimento e liberação de cálcio com maior facilidade (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1999; LEONARD et al., 2002). As células corticais, contudo, encontram-se mais distantes, sofrendo menor influência desses produtos, sendo mais largamente controladas pela ação do sistema osteotrópico hormonal: PTH e $1,25 (OH)_2$ vitamina D (LEONARD et al., 2002).

A formação do osso é dependente de fatores genéticos, hormonais e nutricionais. O conteúdo mineral do esqueleto aumenta de 25g, aproximadamente, ao nascimento, para 900g e 1200g na mulher e no homem, respectivamente (LEONARD et al., 2002). A quantidade máxima de mineralização obtida durante a vida, é chamada de pico de massa óssea (PMO) e considerada o elemento central na prevenção da osteoporose na vida adulta (BACHRACH, 2000a; TORTOLANI et al., 2002; LEONARD et al., 2002). Manifesta-se

por aumento no conteúdo e na densidade mineral ósseas. A hereditariedade estabelece o alcance máximo de aquisição da massa óssea nos indivíduos e, também, a predisposição às deficiências minerais e às influências dos fatores ambientais (EISMAN, 1999). Assim é que, o potencial genético somente será alcançado caso ocorra integridade do sistema endócrino, existam adequação da atividade física e otimização dos fatores nutricionais. Dentre os últimos, a ingestão de cálcio, proteínas e vitamina C, além da produção (ou na sua falta, ingestão) de vitamina D são os mais importantes. (NIH - CONSENSUS CONFERENCE, 1994; RUIZ et al., 1995; WOSJE et al., 2000). A infância e a adolescência são os períodos mais importantes de aquisição do PMO, quando 90% do mesmo são adquiridos, dos quais 25% nos 2 anos de maior velocidade de crescimento somático, durante a adolescência (MOLGAARD et al., 2001; LEONARD et al., 2002; TORTOLANI et al., 2002). Crianças e adolescentes com doenças crônicas são potencialmente mais susceptíveis ao desenvolvimento de PMO inadequado, com maior risco de osteopenia e osteoporose na vida adulta, resultante da interação de vários fatores e, conseqüentemente, aumento do risco de fraturas patológicas (BACHRACH et al., 1999; MOLGAARD et al., 2001; TORTOLANI et al., 2002).

Osteoporose é a mais comum das doenças ósseas no adulto. É definida como “doença sistêmica do esqueleto caracterizada por menor mineralização e por deterioração da microestrutura do tecido ósseo, com conseqüente aumento da fragilidade do osso, tornando-o mais susceptível às fraturas por pequenos traumas” (KANIS et al., 1997). As fraturas, mais evidentes na mulher no pós-menopausa, e em ambos os sexos nos indivíduos idosos, podem resultar em deformidades, em alteração importante na qualidade de vida (BRONNER, 1994; LONZER et al., 1996) e aumentar, dependendo de sua localização, a mortalidade (KANIS, et al., 1997). Após sua instalação, a osteoporose é de difícil tratamento, com recuperação apenas parcial das alterações, evidenciando-se, assim, a

importância da sua profilaxia (MATKOVIC, 1992; BRONNER, 1994). Identificar o indivíduo em risco de osteoporose é a melhor forma de evitá-la (MATKOVIC, 1992; BRONNER, 1994).

A prevenção da osteoporose deve ser iniciada na infância, procurando impedir o estabelecimento dos diversos fatores que afetam a aquisição do PMO (MATKOVIC, 1992; BRONNER, 1994; LONZER, et al., 1996).

Osteopenia, conceituada como uma baixa mineralização óssea para a idade e o sexo, é o termo preferencial para designar as alterações na mineralização óssea na infância e adolescência (BACHRACH, 2000b).

2.4 Cálcio dietético e formação do osso

As ações de prevenção da osteoporose baseavam-se, até algum tempo atrás, na redução da perda de massa óssea que, inevitavelmente, ocorre na vida adulta. Atualmente, enfocam-se as ações na otimização de ganho da massa óssea, que acontece nas primeiras duas ou três décadas da vida, em particular, durante o crescimento pômbero-estatural do indivíduo (WOSJE et al., 2000). A ingestão adequada de cálcio é considerada um dos fatores essenciais à aquisição de massa óssea nas primeiras décadas de vida, em especial, no período de maior formação do PMO, com possíveis repercussões futuras no risco para desenvolvimento de osteoporose (WOSJE et al., 2000).

O desenvolvimento da densitometria óssea possibilitou a avaliação científica das repercussões da ingestão dos vários elementos, inclusive o cálcio, que contribuem para a saúde óssea. Apesar de desenvolvida para avaliação da mineralização óssea em adultos, hoje é considerada o método de escolha também em crianças e adolescentes (BACHRACH, 2000b).

CHAN (1991), JOHNSTON et al. (1992), LEE et al. (1994) e CHAN et al. (1995), além de BONJOUR et al. (1997) realizaram estudos mediante o uso de densitometria e suplementação de cálcio, com o objetivo de investigar a influência da ingestão do mineral sobre a mineralização óssea. Concluíram que a ingestão adequada desse nutriente influencia de forma positiva a aquisição da massa óssea, em graus variados, em geral dependentes da faixa etária (maior na puberdade), do sexo (mais nas meninas) e do consumo médio diário do mineral.

MATKOVIC (1992) concluiu, em artigo de revisão, que a ingestão de cálcio e a modelagem óssea são os mais importantes determinantes do balanço adequado de cálcio corporal durante a fase de crescimento. E que para adquirir as quantidades recomendadas de cálcio, os indivíduos nessa fase, adequadamente suplementados com vitamina D, devem absorver maiores quantidades do mineral, com possível mediação por fatores endógenos.

Entretanto, RUIZ et al. (1995), LONZER et al. (1996) e BOOT et al. (1997) concluíram que a ingestão de cálcio tinha menor influência ou, até mesmo, não se correlacionava com o escore Z dos diversos parâmetros da densidade mineral óssea por eles avaliados. Para os autores o peso corporal, a altura e a maturação sexual foram os fatores determinantes mais importantes da mineralização óssea, nos grupos estudados. BOOT et al. (1997) verificaram que a ingestão dietética diária de cálcio variou muito, sem diferença significativa entre os sexos e entre as diversas faixas etárias. Em meninas, a ingestão de cálcio não estava associada com nenhum dos parâmetros densitométricos avaliados. Nos meninos a ingestão do mineral correlacionava-se positivamente apenas com a DMO-CI, independentemente da idade.

WOSJE et al. (2000) verificaram, em estudo de revisão, que o ganho de densidade mineral óssea associado com o aumento da ingestão de cálcio na infância, parece ser mais intenso no osso cortical e mais evidente nos indivíduos que ingerem cálcio

nos limites inferiores. Notaram, também, a inexistência de dados concretos a respeito da manutenção desse ganho de massa óssea além do período de suplementação do mineral.

2.5 Densitometria óssea na infância e na adolescência

A densitometria óssea é utilizada para o diagnóstico de osteopenia e osteoporose, as quais associam-se, em adultos, com risco aumentado de fraturas por pequeno trauma ou por fragilidade óssea, em particular da coluna vertebral e do fêmur, com alta morbimortalidade (KANIS et al., 1994; KANIS et al., 1997; KHAN et al., 2002; TORTOLANI et al., 2002). Portanto, a identificação de pessoas com osteoporose e seu respectivo tratamento seria fator importante na prevenção da ocorrência dessas fraturas (KHAN et al., 2002). Contudo, o tratamento da osteoporose já instalada, apesar de benéfico, seria menos eficiente e mais difícil do que sua prevenção (MATKOVIC, 1992; BRONNER, 1994; BACHRACH, 2000a), a qual relaciona-se de modo mais eficaz com a aquisição integral da massa óssea (SCHÖNAU, 1998; TORTOLANI et al., 2002). Essa é adquirida, em sua quase totalidade, na infância e na adolescência (GLASTRE et al., 1990; BONJOUR et al., 1991; LU et al., 1994; COWELL et al., 1995; MOREIRA-ANDRÉS et al., 1995; FAULKNER et al., 1996; MOLGAARD et al., 1997; BIANCULLI et al., 1999; BACHRACH et al., 1999), o que torna esses períodos as épocas ideais para a profilaxia da osteoporose (BONJOUR et al., 1994; KRÖGER, 1996; BIANCULLI et al., 1999; LEONARD et al., 2002). A aquisição plena da massa óssea - culminando com o pico de massa óssea (PMO) - é determinada geneticamente, mas fatores ambientais, passíveis de modificações e de intervenções, são considerados de importância, por favorecerem ou prejudicarem o alcance do potencial genético (BURCKHARDT et al., 1989; BONJOUR et al., 1994; LEONARD et al., 2002). Entre os fatores ambientais, citam-se como importantes as condições nutricionais, relacionadas, em particular ao metabolismo do cálcio e do

fósforo, e a atividade física (LEONARD et al., 2002). Crianças e adolescentes com doenças crônicas possuem risco aumentado de não alcançarem o PMO. Os motivos mais relevantes para esse maior risco seriam decorrentes de atraso do crescimento, do desenvolvimento e da maturação sexual, imobilização, desnutrição protéico-energética, deficiência de vitamina D, aumento na reabsorção óssea por citocinas inflamatórias, além do uso de medicamentos potencialmente lesivos à formação do osso, glicocorticóides, em especial ((BURCKHARDT et al., 1989; BONJOUR et al., 1994; LEONARD et al., 2002).

A avaliação da mineralização óssea pela técnica de densitometria é largamente usada e clinicamente aceita como um método eficaz e acurado de diagnóstico de osteoporose na população adulta (KHAN et al., 2002; GAFNI et al., 2004; CUMMINGS et al., 2002; VAN RIJN RR et al., 2003; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DENSITOMETRIA CLÍNICA (SBDENS) - CONSENSO 2003). Com esse propósito vários métodos foram desenvolvidos, todos eles com vantagens e desvantagens pertinentes a cada técnica empregada (CUMMINGS et al., 2002; VAN RIJN, RR et al, 2003). É bom lembrar que a radiografia convencional do esqueleto é um método impróprio para quantificar a mineralização óssea, mas quando revela uma aparente baixa densidade óssea há indicação de se solicitar a densitometria (KANIS et al., 1997).

A absorciometria radiológica de energia dupla (DEXA), além de ser a técnica mais empregada, é considerada a mais adequada para uso em crianças e adolescentes (BACHRACH et al., 2000b), podendo ser usada para avaliação da densidade mineral do esqueleto axial e do apendicular (KRÖGER, 1996). É considerada um método rápido, seguro, eficaz e preciso (BACHRACH et al., 2000b), no qual são utilizados dois feixes de raios X. A atenuação da radiação ocasionada pela passagem dos raios de energia nos diferentes tecidos do corpo, permite a diferenciação entre os diversos tecidos corporais: conteúdo mineral ósseo, massa magra (sem gordura) e massa gorda (SCHÖNAU, 1998;

LAZARETTI-CASTRO, 2004), permitindo determinar a quantidade de mineral contida no local avaliado (GAFNI et al, 2004). A quantidade de mineral presente no local examinado é chamada de conteúdo mineral ósseo (CMO) e o resultado é fornecido em gramas. Quando o CMO é dividido pela área do local de interesse, encontra-se a densidade mineral óssea (DMO), em gramas/cm². A DMO representa, portanto, uma medida bidimensional e não a medida verdadeira do volume ósseo, tridimensional (TORTOLANI et al., 2002).

Disponível há muito para uso na população adulta, particularmente na pós-menopausa feminina, a DEXA surgiu nos últimos 10 anos como método com custo-benefício adequado, seguro e acurado para avaliar quantitativamente a massa mineral óssea. Tem, também, sido muito utilizada na avaliação da população pediátrica e de adolescentes, sendo aqui, também considerada método eficaz e seguro (GAFNI et al., 2004; VAN RIJN RR et al., 2003). Entretanto, seu uso nessas duas últimas categorias populacionais é permeado por discussões a respeito de possíveis vantagens e desvantagens (KRÖGER, 1996; GAFNI et al., 2003; VAN RIJN, RR, et al., 2003; LAZARETTI-CASTRO, 2004). Verifica-se na **FIG.2** a seguir, exemplo de resultado da densitometria da coluna lombar por DEXA e no ANEXO 2, páginas 123 a 124, encontra-se descrição dos termos mais comumente usados em densitometria.

PRENTICE et al. (1994) consideram a DEXA como um exame rápido, que pode ser usado não só para avaliação da mineralização do corpo inteiro, das vértebras e dos colos dos fêmures mas, também, dos ossos menores, como por exemplo, os raios. Consideram-no, ainda, um exame seguro com exposição mínima à radiação, e relativamente barato. Esses últimos dados estão em contraposição à tomografia computadorizada quantitativa (QTC) central ou periférica, que apesar de ser mais precisa, de possibilitar distinguir entre osso cortical e trabecular e de fornecer, verdadeiramente, o

volume do osso, tem custo elevado e determina exposição a doses elevadas de radiação ionizante (TAB. 2) (KANIS et al., 1997; LEONARD et al., 2002).

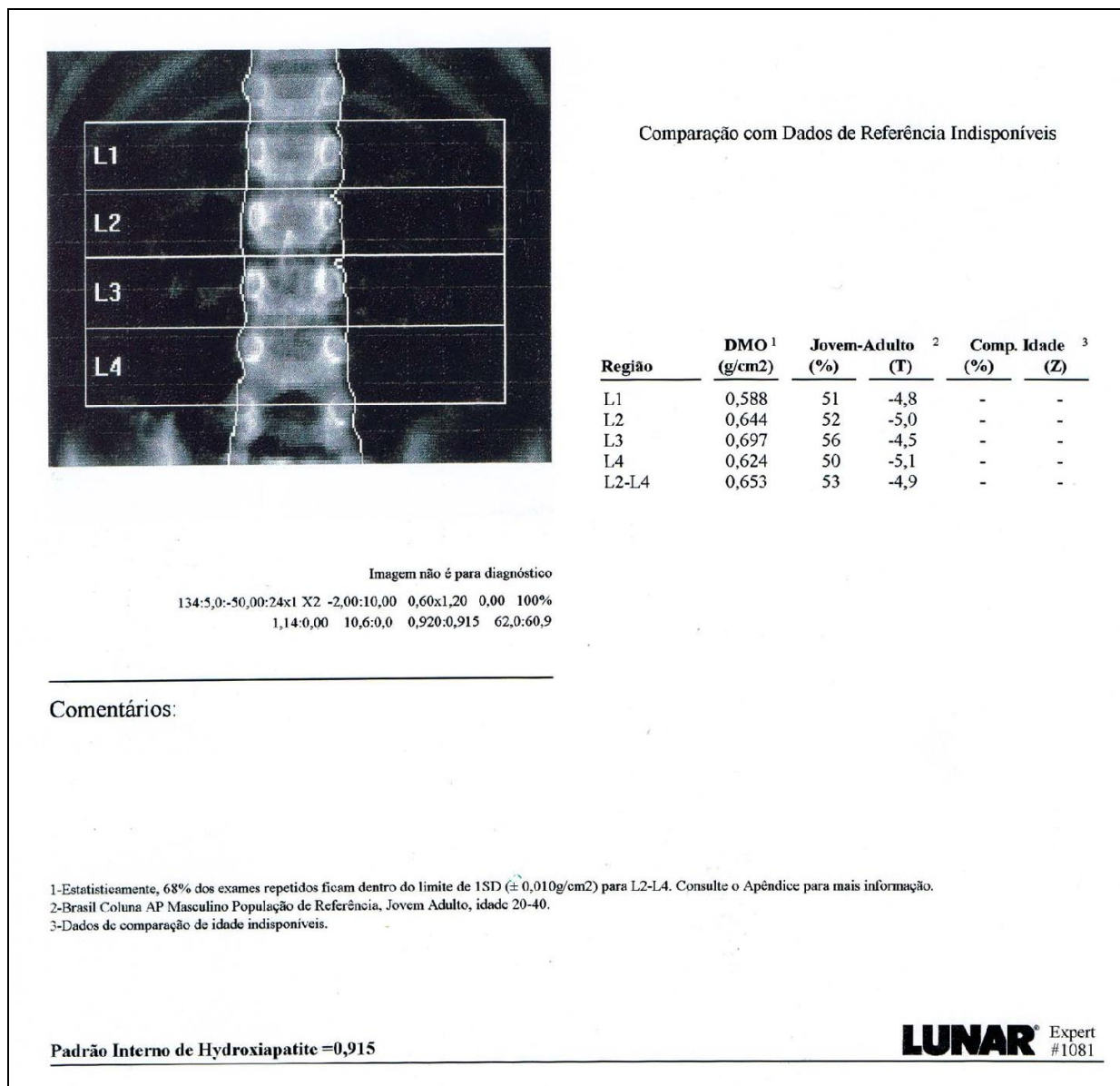


Figura 2 – Exemplo de resultado da densitometria óssea da coluna lombar por DEXA

LAZARETTI-CASTRO (2004) enumera vários problemas relacionados ao uso da DEXA em crianças e adolescentes, mas considera que, em determinadas situações, como em algumas doenças ou durante o uso prolongado de medicamentos lesivos ao

metabolismo ósseo, a avaliação óssea densitométrica pode ser feita, nessas faixas de idade, desde que o clínico tenha consciência das limitações do método e leve em consideração o diagnóstico básico do paciente.

Tabela 2 - Comparação entre doses efetivas de radiação de fontes diferentes

TIPO DE RADIAÇÃO	DOSES EFETIVAS DE RADIAÇÃO (μSv)
DEXA	< 10
QTC-central	70-400
QTC-periférica	<2
Ultra-sonografia	0
Exposição natural/ano	2400
Radiografia lateral da coluna lombar	700
Radiografia de tórax em AP	50
Radiação em vôo transatlântico	80

Adaptado de SCHONAU (1998). DEXA: absorciometria radiológica de energia dupla; QTC: tomografia computadorizada quantitativa; AP: antero-posterior; μSv : micro

BONJOUR et al. (1991), LU et al. (1994), MOREIRA-ANDRÉS et al. (1995) e FAULKNER et al. (1996) publicaram artigos nos quais descreviam o encontro de aumento progressivo da massa óssea com a idade nos vários locais analisados. Verificaram que esse aumento atingia seu máximo mais cedo nas meninas, fato relacionado, provavelmente, ao desenvolvimento puberal mais precoce nesse sexo. Os autores admitiram que o peso, a altura e o estágio pubertário foram os melhores fatores preditivos da densidade mineral óssea nos indivíduos estudados.

KOO et al. (1995) publicaram estudo no qual avaliaram a acurácia e a precisão do uso de DEXA em indivíduos com baixo peso corporal. Concluíram que o peso corporal é o que mais se correlaciona com o conteúdo mineral ósseo do corpo inteiro (CMO-CI) e que o CMO obtido por DEXA é um método altamente preciso para avaliar o estado mineral ósseo de crianças, mesmo pequenas.

A realização e a análise da densitometria óssea em crianças e adolescentes, quando comparadas com o adulto, podem sofrer a interferência de vários fatores, como cita KRÖGER (1996):

- como os aparelhos foram desenhados para uso em adultos, o posicionamento da criança poderia tornar-se inadequado à realização do exame;
- crianças podem ter dificuldade em permanecer imóveis, mesmo que por pouco tempo, comprometendo a realização e a qualidade do exame;
- a espessura do tecido mole é menor em crianças: qualquer dos aparelhos disponíveis necessita de uma espessura mínima de 10-24 cm de tecido mole, para não comprometer a avaliação. Em crianças muito pequenas, o uso de almofadas (cheias de ar ou de arroz), colocadas entre a criança e o aparelho, poderia minimizar o problema;
- como crianças da mesma idade apresentam taxas de crescimento esquelético diferentes, a comparação dos resultados de DEXA, entre crianças da mesma idade, nem sempre é adequada;
- Como o crescimento ósseo é próprio dessas faixas etárias, a comparação de medidas, de determinado local, realizadas longitudinalmente, pode ser difícil. O erro de precisão da DEXA em crianças ao longo do tempo pode ser maior do que em adultos;
- o resultado da DMO é expresso em g/cm^2 , não representando a verdadeira densidade óssea (volumétrica- g/cm^3). A DMO, obtida usando a área óssea, pode ser influenciada, de maneira importante, pelo aumento do tamanho do osso, ocasionando falsos resultados: o crescimento do indivíduo determina aumento da DMO sem, contudo, significar aumento da densidade óssea verdadeira. Assim

crianças maiores - com ossos maiores - teriam maior DMO do que crianças pequenas com a mesma idade cronológica.

Propõe o autor, no mesmo artigo, a utilização de uma fórmula matemática para cálculo da densidade mineral óssea volumétrica da coluna lombar (DMO_v-CL), usando os resultados da DEXA e assumindo que o osso tem a forma cilíndrica:

$$\text{DMO}_v = (4/\pi)(l/\text{área}), \text{ onde } l \text{ é a largura da vértebra óssea.}$$

O mesmo autor considera que esse cálculo diminuiria o erro conseqüente ao aumento do tamanho do osso sobre o resultado da DMO. Entretanto, ainda no mesmo artigo, admite que a DEXA, desde o início da década de 1990, tem sido a técnica mais comumente empregada para avaliar a densidade mineral óssea em pediatria, e, comparativamente aos outros métodos disponíveis, possui várias vantagens: rapidez, pequeno erro de precisão e baixa dose de radiação.

COWELL et al. (1995) estudaram a DMO do fêmur (colo e região média), tanto por área quanto volumétrica, em pacientes fenilcetonúricos (n=40), renais crônicos e também com asma crônica, usando DEXA. Para o cálculo da DMO volumétrica (DMO_v) utilizaram a fórmula matemática proposta acima, adaptada para o fêmur. Os três grupos apresentavam DMO e DMO_v do colo do fêmur dentro da normalidade, mas menor DMO na região média femural em relação à idade. A correção pela altura não mostrou alterações dos resultados, entretanto, o grupo de renais crônicos, que tinha menor estatura, apresentou menor DMO_v. Concluíram que a DMO_v, obtida por cálculo matemático, seria interessante para avaliar pacientes nos quais existem alterações de tamanho, por se mostrar independente da idade e da altura.

SCHÖNAU (1998) avaliou, em artigo de revisão, os problemas da análise óssea em crianças e adolescentes. De acordo com os dados obtidos, também admitiu que a DEXA, originariamente desenvolvida para aplicação em adultos, poderia não dimensionar adequadamente a mineralização óssea em indivíduos em crescimento. Ao assumir que a DMO (g/cm^2) depende não apenas da densidade, mas também da configuração geométrica do osso, o encontro de baixa DMO em criança ou adolescente pequeno, poderia não significar, necessariamente, mineralização inadequada. Além do mais, a utilização de fórmulas matemáticas para obtenção da DMOv, nos estudos analisados, não demonstrava qualquer aumento significativo da densidade mineral óssea durante a infância e a adolescência. Considera, entretanto, que o maior problema técnico, a ser resolvido, é a impossibilidade de se distinguir entre osso cortical e trabecular. A possibilidade de se avaliar o corpo inteiro e a análise da composição corporal (massas magra e gorda) seriam suas maiores vantagens.

Procurando avaliar os dados de referência em DEXA já existentes, LEONARD et al. (1999) estudaram a DMO da coluna lombar (DMO-CL) de 95 crianças e adolescentes em risco de osteopenia, com idades entre 9 e 15 anos. Os resultados foram analisados mediante o cálculo do escore Z específico para a idade. Concluíram que o uso de publicações diferentes como referência para avaliação dos resultados de DEXA, em crianças e adolescentes em risco de osteopenia é inadequado, podendo resultar em erro diagnóstico caso os dados usados não especifiquem o sexo, em especial.

BACHRACH (2000b), VAN RIJN RR et al., (2003) e FEWTRELL et al., (2003) concordam que o uso do escore T, definido como o número de desvios da média dos resultados de uma população de adultos jovens (entre 20 ou 25-40 anos), do mesmo sexo, é completamente impróprio para avaliação da DEXA em crianças e adolescentes. Como tais indivíduos estão em fase de crescimento, adquirindo massa óssea, os resultados devem ser

avaliados pelo uso do escore Z. Esse é definido como o número de desvios da média dos resultados de indivíduos da mesma idade e sexo e, às vezes, da mesma etnia. Já BACHRACH (2000b) e VAN RIJN RR et al. (2003) consideram que a existência de *softwares*, que usam populações diferentes como referência, e as diversas marcas de aparelhos existentes no mercado, dificultam muito as comparações e a análise dos resultados da DEXA, em crianças e adolescentes. Mudanças na composição corporal, evidenciáveis com o crescimento e a dificuldade da criança se manter imóvel também podem ser fonte de erros na interpretação dos resultados obtidos. Por esses motivos, os exames devem ser realizados, sempre que possível, em equipamentos de mesma marca ou seu similar. Segundo os mesmos autores, os poucos artigos, cujos resultados de análise populacional podem ser usados como referência para cálculo do escore Z, utilizam, em geral, amostra muito pequena. Aditem, finalmente, ser muito difícil definir um exame densitométrico como “normal” nessas faixas de idade.

Segundo BACHRACH (2000b) mudanças importantes podem ocorrer com as alterações determinadas pelo crescimento, pela maturação sexual e pelas doenças crônicas que podem acometer cada uma dessas pessoas. Mesmo alterações pequenas na composição corporal podem ocasionar mudanças nas medidas de DEXA, com significado duvidoso. Para cada centímetro de alteração na gordura local, a DMO pode mudar em até 5%. Esses efeitos devem ser considerados em avaliações longitudinais, podendo comprometer a fidelidade da análise: aumento no peso corporal do indivíduo determina aumento do resultado da DMO, sem, necessariamente significar aumento na aquisição de mineralização. Entretanto, a autora considerou que a DEXA, apesar das limitações encontradas, permanece como método válido para monitoramento da saúde do esqueleto em crianças e adolescentes, em particular quando comparada à tomografia computadorizada quantitativa, que apresenta elevada exposição à radiação. Acrescenta,

que, dependendo da doença que expõe o indivíduo a risco de osteoporose, o local do esqueleto a ser avaliado pode ser importante, favorecendo ou não, o diagnóstico da mineralização óssea inadequada. Assim, no caso de uso de esteróide, que determina diminuição mais acentuada do osso trabecular, a coluna vertebral e o fêmur seriam os locais de escolha para análise da DMO. Já na deficiência do hormônio de crescimento ou nos casos de hiperparatireoidismo, que cursam com maior impacto no osso cortical, o terço distal do rádio e o corpo inteiro são os melhores locais para avaliação da DMO. A autora é de opinião que, apesar das propostas do uso de fórmulas matemáticas para correção do erro no resultado da DMO determinado pelo crescimento ósseo, não há consenso sobre o melhor método de ajustamento a ser empregado. Relata, ainda, que o limite no qual a DMO teria valor preditivo no risco de fraturas, ainda não foi bem estabelecido em crianças, não sendo possível determinar, com certeza, o risco clínico para fraturas em escores $Z < -2$ desvios-padrão, no que concordam FEWTRELL et al., (2003).

Além do mais, VAN RIJN RR et al., (2003) acrescentam que, apesar da conveniência de se aceitar que o volume do corpo vertebral permanece imutável no adulto (verdadeiro, caso não tenham ocorrido fraturas locais), tal pode não acontecer em crianças que estão em crescimento e nas quais, uma menor altura poderia subestimar um resultado de DMO, enquanto naquelas mais altas o resultado poderia ser superestimado.

Atentos a esses fatos, GAFNI et al., (2004) realizaram estudo no qual reavaliaram os resultados de DEXA de 34 crianças e adolescentes, com idades entre 4 e 17 anos, encaminhados ao National Institutes of Health (NIH) para possível inclusão em protocolo de tratamento de osteoporose. Dos 34 casos mencionados, 88% tinham pelo menos um erro de interpretação e cerca de 38% tinham mais de um erro. O erro mais freqüente ($n=21$, 62%) foi a utilização inadequada do escore T para fazer o diagnóstico de osteopenia e/ou de osteoporose. Tal erro, foi cometido mesmo quando o escore Z para o resultado estava

disponível - o qual foi ignorado pelo técnico. O segundo erro mais cometido (n=7, 21%) envolvia o uso de referência para comparação que não mencionava o sexo e/ou a etnia do indivíduo examinado. Em outros casos, o erro relacionava-se com o envolvimento inadequado de corpos vertebrais individualmente, ao invés da avaliação combinada – segunda à quarta vértebras lombares (L2-L4); outro erro cometido foi a não percepção de que a baixa DMO-CL de determinados pacientes, correlacionava-se com a baixa estatura em relação à sua idade cronológica. Após a reinterpretação dos exames de DEXA apenas 6 dos pacientes encaminhados permaneceram com o diagnóstico de baixa mineralização óssea, incluindo 4 crianças com história de fraturas por baixo impacto.

2.6 Densidade mineral óssea na fenilcetonúria

O benefício do tratamento dietético na prevenção das manifestações clínicas da PKU é inquestionável. Entretanto, existe a necessidade de se promover melhor qualidade de vida aos pacientes, evitando-se deficiências nutricionais, evidentes ou ocultas, decorrentes, possivelmente, da excessiva restrição dietética. Mineralização óssea deficiente em fenilcetonúricos, vêm sendo descritas. McMURRY et al. (1992) estudaram a mineralização óssea de 26 pacientes com PKU, com idades entre 1,9 e 25,5 anos de idade, a maioria com tratamento iniciado na infância. A avaliação foi feita mediante uso de absorciometria radiológica de energia simples (SXA) da porção distal do rádio, do membro não dominante. Os resultados obtidos foram comparados com os de 164 indivíduos saudáveis, separados por faixa de idade em pré-escolares, escolares e maiores de 12 anos e pareados por sexo, idade, peso e altura apenas em relação aos pacientes pré-escolares e escolares. Avaliaram, ainda, a associação dos resultados da densitometria dos fenilcetonúricos com o controle dos níveis séricos de phe, Ca, P, fosfatase alcalina (PA) e PTH séricos. A análise da densitometria do grupo, como um todo, não demonstrou diferença significativa entre os

pacientes e os respectivos controles, tanto em relação ao CMO, quanto à largura do osso e quanto à DMO. Contudo, seis pacientes com PKU do sexo feminino, com média de idade de $18,2 \pm 1,7$ anos, apresentavam diminuição significativa (menos 21%) do CMO, quando comparadas com o grupo controle. A largura do osso e a DMO também estavam diminuídas, mas sem significado estatístico. Não obstante o relato da existência de correlação positiva entre peso corporal e DMO, tais alterações ocorreram apesar do maior peso das pacientes com PKU. Foi, ainda, verificada correlação positiva entre a idade e o CMO dos pacientes com PKU, comparável à dos controles até oito anos de idade. A partir de então, notou-se diminuição do CMO, com diferença significativa do ganho mineral entre os dois grupos. Verificaram, também, nos fenilcetonúricos, diminuição estatisticamente significativa, em relação aos controles, das concentrações séricas de P nos escolares e de Mg e fosfatase alcalina (PA) em todas as idades. Não foi verificada alteração em relação à concentração de cálcio plasmático. A concentração de PTH, nos adultos com PKU foi significativamente menor que nos controles. Entretanto, não verificaram correlação entre a concentração sérica de PTH com o CMO ou com as dosagens séricas de Ca, P e Mg. Os níveis séricos de phe correlacionavam-se positivamente com a idade demonstrando baixa adesão à dieta e controle inadequado dos níveis séricos do aminoácido. A média dos escores Z para o CMO foi significativamente maior nos indivíduos com média de phe <1200 $\mu\text{mol/L}$, nos últimos 6 meses, quando comparada com a média dos escores Z apresentada por aqueles pacientes que mantiveram médias séricas de phe >1200 $\mu\text{mol/L}$. A ingestão média de Ca e P dos fenilcetonúricos era menor e abaixo do recomendado em todas as idades, quando comparada com os controles, com significado, entretanto, apenas na ingestão de P, nos grupos mais jovens. Não foram encontradas correlações significativas entre a ingestão de nutrientes, suas concentrações séricas e o conteúdo mineral ósseo dos pacientes. Concluíram, não obstante,

que as razões para a existência de alterações na mineralização óssea de adolescentes e adultos com PKU, não haviam sido esclarecidas, exigindo maiores estudos.

ALLEN et al. (1994) avaliaram pelo uso de DEXA a densidade mineral óssea do corpo inteiro (DMO-CI) de 32 crianças, fenilcetonúricas pré-púberes, (média de idade de $7,7 \pm 2,3$ anos) e de 95 controles pareados por idade. No mesmo estudo avaliaram os resultados da DMO-CL em 24 dessas crianças que foram comparados com os exames de 55 controles. Ambas foram, significativamente, menores nos indivíduos com PKU, mesmo após ajustamento para peso e altura. Não foram encontradas correlações entre a ingestão de nutrientes, os níveis séricos de phe e as alterações da massa óssea. Concluíram que as alterações da mineralização óssea nos indivíduos com PKU ocorreram independentemente da adequação dietética dos principais minerais envolvidos no metabolismo do osso. Estabeleceram a necessidade da realização de outros estudos para se determinar a razão da deficiência na massa óssea desses indivíduos, com o objetivo de se beneficiar os pacientes

HILLMAN et al. (1996) avaliaram 11 crianças com PKU, com idade média de $10,9 \pm 4,2$ anos. Comparou-as com 64 controles hígidos, dos quais 11 foram pareados por sexo e idade. Foram feitas dosagens séricas de, entre outros, PTH, Ca, P, Mg, creatinina (Crt), além de dosagens urinárias dos 4 últimos. Avaliou-se a densidade mineral óssea da coluna lombar (DMO-CL) e do corpo inteiro (DMO-CI), mediante uso de DEXA. Encontraram níveis significativamente mais baixos de Ca e Mg séricos nos pacientes com PKU. Não verificaram, entretanto, diferenças nas relações urinárias de Ca/Crt e Mg/Crt. Apesar de não existirem diferenças significativas nas dosagens dos outros minerais avaliados entre fenilcetonúricos e controles, a relação urinária de P/Crt estava baixa e a reabsorção tubular de fosfato era significativamente maior nos indivíduos com PKU. Os resultados da DEXA foram comparados apenas entre os indivíduos pareados por sexo e idade, tendo sido encontrada diferença significativa somente na DMO-CL, que foi menor

nos fenilcetonúricos. Nenhuma correlação foi encontrada entre os níveis séricos de phe e qualquer medida laboratorial relacionada ao metabolismo ósseo. Não foram encontradas correlações significativas entre as alterações da massa óssea e a ingestão de qualquer nutriente. Os níveis séricos de phe correlacionavam-se de forma positiva com a idade e não se correlacionavam com as alterações da densidade óssea.

AL-QUADREH et al. (1998) avaliaram a DMO de 48 indivíduos com PKU, com idades entre 2,5 e 17 anos, usando SXA, do terço distal do rádio direito. Foram comparados com 50 controles pareados por sexo e idade. Foram dosados Ca, P, Mg, PA e PTH em amostras de soro. Foram também avaliadas as excreções urinárias (em amostra coletada durante 3 horas) de Ca, P e Mg, pela análise das relações de Ca/Crt, P/Crt e Mg/Crt. Os dados obtidos demonstraram grave diminuição da densidade mineral em 22 dos 48 fenilcetonúricos avaliados. A perda óssea foi mais evidente nos pacientes maiores de oito anos de idade. A densidade óssea correlacionava-se positivamente com a idade e negativamente com os níveis séricos de phe, não se correlacionando com nenhum outro parâmetro bioquímico estudado. Em comparação com os controles, os pacientes com PKU apresentavam níveis séricos de Ca e Mg significativamente maiores e maior relação Ca/Crt urinária. Contudo, tinham menores concentrações de fosfatase alcalina sérica, e, na urina, apresentavam menor relação de P/Crt. Os níveis séricos de phe correlacionavam-se de maneira positiva com a idade, apresentando maior frequência de controle inadequado em indivíduos com idade superior a oito anos. Concluíram que os dados indicavam a existência precoce de alterações da massa óssea nos indivíduos com PKU, possivelmente devido ao baixo *turnover* ósseo verificado. E que uma dieta mais restrita em phe e realizada de maneira a se manter mais controlados os níveis séricos do aminoácido, poderia corrigir as deficiências da mineralização.

SCHWAHN et al. (1998) avaliaram a existência de alterações da densidade mineral óssea em 14 indivíduos com PKU, com idades entre 5 e 28 anos. Nesse caso, utilizaram QTC- periférica para avaliar o terço distal do rádio, do braço não dominante. Foram feitas comparações com 14 controles sadios, pareados por idade, sexo, peso e altura. Todos os pacientes haviam sido diagnosticados precocemente e estavam em tratamento de acordo com as recomendações. Foram avaliadas a densidade total do osso (DMOT) e a densidade do osso trabecular (DMOTr). Os adolescentes com PKU apresentaram menores valores nos dois parâmetros, quando comparados com as crianças e com os adultos. A DMOTr foi considerada diminuída em todas as faixas etárias do grupo com PKU, em comparação com os respectivos controles, sendo a diferença mais pronunciada nos indivíduos de maior idade. Quando comparados em bloco, sem distinção de grupos por idade, os fenilcetonúricos apresentavam redução significativa da DMOTr. A DMOT era levemente diminuída nos adolescentes e nos adultos, quando comparada com os controles, sem, contudo, alcançar significado estatístico. Uma paciente com diagnóstico tardio de PKU, ainda sem iniciar o tratamento, foi também avaliada, apresentando valores de DMOT e DMOTr diminuídos. Concluíram pela existência de alterações ósseas significativas na arquitetura e na composição do osso trabecular nos fenilcetonúricos, sugerindo que outros estudos deveriam ser realizados para identificar as possíveis causas e avaliar o significado dessas alterações.

ZEMAN et al. (1999) compararam a densitometria óssea de 44 pacientes com PKU, com idades entre 6 e 29 anos, os quais usavam como substitutos protéicos uma mistura de aminoácidos, isenta de phe, suplementada com Ca e outros minerais.e/ou hidrolisado protéico, sem suplementação de Ca e com traços de phe. Avaliaram, mediante DEXA, a DMO-CI e a DMO-CL O escore Z da DMO-CL foi menor que -1 em 20 pacientes e o da DMO-CI também foi menor que -1 em 14 pacientes. Não encontraram,

entretanto, correlação entre as densidades estudadas e a ingestão diária de phe ou entre a quantidade de mistura de aminoácidos ingerida. Contudo, verificaram correlação negativa significativa com a quantidade ingerida de hidrolisado. Chamam atenção a para a possibilidade de algumas mutações determinantes da PKU poderem estar relacionadas a maior tendência à osteoporose na vida adulta. Além disso, sugerem que a suplementação com substitutos protéicos sem acréscimo de Ca, vitaminas e outros minerais, apesar de mais econômica, poderia ser um fator importante na gênese da baixa mineralização, nesses pacientes. Entretanto, a existência de baixa densidade mineral, do corpo inteiro e lombar, também naqueles que ingeriram a mistura de aminoácidos, suplementada, indicaria a possível participação de outros fatores, ainda desconhecidos, no metabolismo ósseo desses indivíduos.

PRZYREMBEL et al. (2000) publicaram revisão sobre o crescimento e a densidade óssea de pacientes fenilcetonúricos tratados precocemente. Avaliaram estudos em relação à ingestão de energia, proteína, carboidratos, lípidos, vitaminas e elementos-traço e a densidade mineral óssea desses indivíduos. Concluíram que o tratamento dietético é, até o momento, a melhor opção para a prevenção das alterações neurológicas e do retardo mental nos pacientes com ausência da atividade da fenilalanina hidroxilase. Entretanto, a alteração da densidade mineral óssea deveria ser mais investigada em relação à sua patogênese, ao seu significado e aos possíveis métodos preventivos.

PÉREZ-DUEÑAS et al. (2002) estudaram a DMO-CL de 28 pacientes fenilcetonúricos, maiores de 10 anos de idade, dos quais 15 tinham iniciado o tratamento tardiamente. Encontraram 78% com adesão dietética adequada, verificada pelas médias anuais de phe sérica e que a ingestão média de proteínas, vitamina D e minerais alcançava as recomendações para as diversas faixas etárias estudadas. Verificaram, entretanto, que oito pacientes, ingeriam menos que 1000 mg/dia de Ca, dos quais seis menores de 25 anos

apresentavam baixa DMO-CL. Encontraram, ainda, a existência de correlação positiva significativa entre o escore Z da DMO-CL e a ingestão de cálcio e de fósforo. Detectaram, também, baixa DMO-CL em 50% dos pacientes estudados, e não observaram correlação entre essa e a idade, os marcadores ósseos e o índice de controle dietético desses pacientes. Concluíram ser necessária quantidade adequada de minerais na dieta, também para os pacientes com PKU, sob pena de não se adquirir massa óssea significativa e de se aumentar os riscos de osteoporose na vida adulta. Ressaltaram, ainda, que os substitutos protéicos utilizados no tratamento da PKU necessitam ser, qualitativa e quantitativamente complementados, por se tratar da melhor fonte de diversos minerais e de vitaminas para os fenilcetonúricos.

BARAT et al. (2002) encontraram a existência de correlação significativa entre a baixa DMO-CL, avaliada por DEXA, em 13 crianças fenilcetonúricas e a variação dos níveis séricos de phe, ao longo do tratamento.

3 - OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

- Avaliar, em pacientes fenilcetonúricos com diagnóstico precoce e em tratamento, a existência de alterações na densidade mineral óssea (DMO), mediante a realização de densitometria óssea pela técnica de absorciometria radiológica de energia dupla (DEXA), pela comparação dos resultados dos exames entre o grupo com PKU e um grupo Controle de crianças saudias, não fenilcetonúricas.

3.2 Objetivos secundários

- Verificar a associação entre as possíveis alterações da DMO dos fenilcetonúricos com alguns fatores relacionados ao metabolismo ósseo: cálcio, fósforo, magnésio e PTH séricos; calciúria, fosfatúria e excreção de magnésio.
- Verificar a existência de associação entre as possíveis alterações DMO dos fenilcetonúricos com o controle dos níveis séricos de phe.
- Verificar a existência de associação entre as possíveis alterações da DMO dos fenilcetonúricos com a ingestão média de cálcio, fósforo, magnésio e phe.
- Verificar a existência de correlação entre a idade e os parâmetros usados na avaliação da mineralização óssea (DMO-CL, DMO-CI, CMO-CL, DMOv-CL) nos pacientes e controles.
- Comparar a densitometria óssea dos pacientes fenilcetonúricos e dos controles pelo uso do escore Z, calculado de acordo com dados fornecidos pela literatura científica.

4 - METODOLOGIA

4. METODOLOGIA

4.1 Pacientes

Participaram do estudo 49 crianças e adolescentes fenilcetonúricos com diagnóstico precoce e em tratamento no Ambulatório de Fenilcetonúria do Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG (SEG-HC-UFMG), com idade que variou de 4 a 13,3 anos, diagnosticados ou não pelo PETN-MG. Foram excluídos os indivíduos que usaram corticosteróides nos últimos 12 meses e os que apresentavam doença crônica associada. Todos seguem o protocolo de tratamento utilizado pela equipe do SEG-HC-UFMG, mantendo dieta especial e comparecendo, nessa faixa etária, de dois em dois meses às consultas médico-nutricionais, mas realizando dosagem de fenilalanina mensalmente.

Foram selecionados 49 crianças e adolescentes como grupo controle, pareados com os casos por sexo, idade, peso e altura, dentre os clientes hígidos dos Ambulatórios de Pediatria Geral e de Adolescentes do HC-UFMG, parentes de alunos e de funcionários da Faculdade de Medicina (FM-UFMG) e do HC-UFMG, além de estudantes da pré-escola da “Escola Municipal Professora Marília Tanure” e da Creche “Sagrado Coração de Jesus”, conveniada com a Prefeitura Municipal de Belo Horizonte. Foram excluídos os indivíduos que tinham história de fratura, de doença crônica associada, de uso de corticóides nos últimos 12 meses, de queixas de dores nos membros e aqueles com história clínica sugestiva de potencial acometimento do metabolismo e da mineralização ósseas.

O termo de consentimento esclarecido foi assinado pelo(s) pai(s) ou pelo responsável dos pacientes e dos controles (ANEXO 3, páginas 125 a 131), autorizando a inclusão das crianças e dos adolescentes na pesquisa e a realização dos exames propostos. O trabalho foi avaliado e aprovado pela Câmara do Departamento de Pediatria da

Faculdade de Medicina da UFMG (ANEXO 4, páginas 132 a 133), pelo Conselho Diretor do Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD) da FM- UFMG e pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG) (ANEXO 5, página 134).

4.2 Métodos

O grupo de pacientes com fenilcetonúria (grupo PKU) foi submetido aos seguintes exames e procedimentos:

- Dosagens séricas de cálcio (Ca), fósforo (P), fosfatase alcalina (PA), magnésio (Mg), hormônio da paratireóide (PTH) e creatinina (Crt);
- Dosagens de Ca, P, Mg e Crt em amostra única de urina recente, que foram usadas para cálculo das relações cálcio/creatinina (Ca/Crt), fósforo/creatinina (P/Crt) e magnésio/creatinina (Mg/Crt) urinários;
- Densitometria óssea, pela técnica de DEXA;
- Obtenção de peso e estatura, no dia da realização da densitometria;
- Cálculo da ingestão média anual de phe, cálcio, fósforo e magnésio e comparação entre os resultados obtidos nas respectivas faixas de idade, com as recomendações de ingestão adequada (INSTITUTE OF MEDICINE, FOOD AND NUTRITION BOARD, THE NATIONAL ACADEMIES – IOM, 2004)
- Cálculo da ingestão média anual de fenilalanina;
- Cálculo dos níveis médios anuais de phe sanguínea obtidos das dosagens realizadas de acordo com o Protocolo do Serviço, nas diversas faixas de idade, e classificação dos resultados obtidos em adequado, regular e inadequado, em comparação com as recomendações para cada faixa etária (TAB. 3, página 55).

Em dia pré-determinado para a consulta médico-nutricional, durante coleta de sangue para dosagem de rotina de phe, era colhido maior volume para dosagens de cálcio total, fósforo, fosfatase alcalina, magnésio, creatinina e PTH em soro. O sangue era colhido pela manhã, após jejum noturno, sendo que, na mesma hora, era colhida amostra única de urina – de preferência, mas não obrigatoriamente, a segunda micção matinal - para dosagem de cálcio, fósforo, magnésio e creatinina.

Para a dosagem de phe, o sangue colhido por punção venosa, é colocado em papel filtro, secado e enviado ao laboratório de triagem neonatal do NUPAD-FM-UFMG. A dosagem de phe é obtida pela técnica de ultramicrofluorimetria, após separação do sangue por eluição (JANUÁRIO et al., 1998).

Todos os outros exames foram realizados no Laboratório Central do HC-UFMG, que participa do Programa de Controle de Qualidade da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica. Foram realizados pela técnica de Reativo Seco *Vitros* da Ortho-Clinical Diagnostics da Johnson & Johnson. Os métodos utilizados para as diversas dosagens e os respectivos valores de referência, estão enumerados nos ANEXOS 6 e 7, páginas 135 e 136, respectivamente.

Todos os indivíduos que participaram do estudo, foram pesados e medidos na mesma balança e no mesmo antropômetro do Ambulatório de Pediatria São Vicente de Paulo do HC-UFMG. O peso, expresso em quilogramas (kg), foi obtido em balança Filizola, digital, graduada em gramas, tarada, estando os indivíduos vestidos com calções ou camisolas leves, apropriadas ao exame médico. A estatura, expressa em centímetros (cm) foi medida com o paciente de pé, descalço, com os calcanhares, glúteos e ombros tocando a superfície do antropômetro. Este, por sua vez, era de madeira, fixado à parede do consultório, graduado em centímetros com altura máxima de 200 cm.

A ingestão de nutrientes - cálcio, fósforo, magnésio e phe - foi calculada mediante análise de recordatórios alimentares de 72 horas, obtidos nas consultas dos pacientes no Serviço de Referência: foi analisado pelo menos um recordatório (de 72 horas) por ano, de cada criança e adolescente. Entretanto, como alguns pacientes entraram no Serviço depois de alguns anos de tratamento em outro local, o número de indivíduos cuja ingestão de nutrientes foi avaliada foi diferente nas diversas faixas de idade. Além disso, alguns recordatórios foram considerados incompletos e por isso não foram considerados na análise, o que influenciou também esse número. A análise, realizada pelo uso do *software* DIETPRO 4.0, desenvolvido pela Agromídia Software, Empresa de Base Tecnológica da Universidade Federal de Viçosa-Minas Gerais, foi feita por nutricionista com experiência no uso do programa e no tratamento da PKU.

Como a phe é um nutriente que não se encontra comumente em tabelas de composição dos alimentos, seu teor em alguns alimentos foi calculado de acordo com sua porcentagem no conteúdo protéico do alimento em pauta (ACOSTA et al., 1997). Este procedimento, utilizado pelos nutricionistas do SEG-HC-UFMG, estabelece o teor de phe em 5 por cento (5%) da proteína de pães, cereais e de gorduras, em 3 por cento (3%) da proteína de frutas e vegetais e em 4 por cento (4%) da proteína encontrada nos legumes. Alimentos como carne, leite, ovos, leguminosas e outros, ricos em proteínas, são proibidos ao fenilcetonúrico (vide Marcos Conceituais – Fenilcetonúria) e, portanto não foram incluídos nessas referências de cálculos.

O teor em nutrientes de alguns alimentos, não constante nas tabelas do *software*, foi retirado de FRANCO (1992). Utilizou-se essa referência para obter-se o conteúdo em cálcio, fósforo e magnésio dos seguintes alimentos: biscoitos Maria^R, tomate, pimentão, azeitona, batata-baroa, biscoito de polvilho (média de biscoitos), jabuticaba, margarina, milho verde enlatado, Coca-cola^R, manga, palmito, mandioca cozida, cogumelo

(cogumelos cultivados), Nescau^R, chocolate em barra, pêssego, Sucrilhos^R (cereal matinal Kellogg's^R), caqui, catchup, agrião, biscoitos água e sal, Danoninho^R, pão de sal, tangerina, vagem, café (infusão), sopa de vegetais, abobrinha cozida, acelga, macarrão sem ovos (massa alimentícia sem ovos). Como o teor de cálcio, de fósforo e de magnésio do macarrão Rilla^R - alimento especial para fenilcetonúricos - não constasse na embalagem e não foi obtido em contato com o fabricante, foram utilizados os valores informados para o macarrão sem ovos, comum, para o cálculo da ingestão dos nutrientes oriundos daquele alimento.

Foram calculadas as médias anuais dos níveis sanguíneos de phe de cada criança e adolescente fenilcetonúrico participante do estudo. Aqueles que não iniciaram o tratamento no SEG-HC-UFMG tiveram suas médias calculadas a partir da data de entrada no Serviço. Foram excluídos do cálculo os anos que não tinham pelo menos 70% das dosagens preconizadas pelo Protocolo do Serviço. Para cálculo das médias anuais foram excluídas as dosagens realizadas para o teste de triagem neonatal e as correspondentes à data da primeira consulta e ao teste de sobrecarga. Nessas ocasiões os pacientes ou não haviam iniciado o tratamento ou estavam ingerindo de maneira intencional, quantidades elevadas de phe na dieta, como no caso do teste de sobrecarga, fatos esses que falseariam o controle dos níveis séricos do aminoácido. Foram também calculadas, a média geral dos níveis de phe (soma de todas as médias anuais/número de anos estudados, para cada paciente) e as médias das dosagens do aminoácido correspondentes à faixa etária de lactente a pré-escolar (recém-nascido a 6 anos, exclusive. Devido ao pequeno número de indivíduos escolares e adolescentes as médias de phe nessas faixas de idade não foram calculadas. De acordo com os valores encontrados, os pacientes foram classificados como tendo controles adequado, regular ou inadequado (TAB.3, página 55). Os pacientes foram divididos nessas faixas de idade, porque as mesmas são utilizadas no protocolo de atendimento do Serviço,

no qual se consideram os níveis de phe entre 120–360 mcmmol/l como adequados ao fenilcetonúrico em tratamento, na faixa de recém-nascido a menor que 6 anos, entre 120-480 mcmmol/l entre 6-10 anos e até 700 mcmmol/l de 10 anos em diante. Admite-se que esses níveis de phe, nas idades correspondentes, não sejam deletérios ao sistema nervoso central, permitindo, ainda, maior flexibilidade dietética (REPORT OF MEDICAL RESEARCH COUNCIL WORKING PARTY ON PHENYLKETONURIA. RECOMENDATIONS ON THE DIETARY MANAGEMENT OF PHENYLKETONURIA, 1993; BUGARD et al., 1999)

Tabela 3 - Valores médios utilizados para classificação do controle dos níveis sanguíneos de phe dos pacientes fenilcetonúricos, nas diversas faixas etárias

FAIXA ETÁRIA	PHE (mcmmol/L)	CONTROLE
Recém-nascido a pré-escolar (RN a < 6 anos)	≤ 360	Adequado
	$> 360 \leq 480$	Regular
	> 480	Inadequado
Escolar (≥ 6 anos < 10 anos)	≤ 480	Adequado
	$>480 \leq 600$	Regular
	> 600	Inadequado
Adolescente (≥ 10 anos)	≤ 700	Adequado
	$> 700 \leq 900$	Regular
	> 900	Inadequado

Adaptado de British Guidelines for PKU Management: Report of Medical Research Council Working Party on PKU and Recommendations of the European Society for PKU on Dietary Management of PKU, 1998.

RN: recém-nascido

O peso e a estatura dos componentes do grupo Controle foram obtidos da mesma maneira que no grupo PKU.

Os fenilcetonúricos e os controles foram submetidos a densitometria óssea, no Núcleo de Estudos em Densitometria – NED – situado à Rua dos Otoni, 881, conjunto 701. Sempre o mesmo profissional-médico especializado realizou os exames. A técnica utilizada foi a de absorciometria radiológica de energia dupla (dois fótons de raios X -

DEXA), utilizando-se o aparelho X LUNAR EXPERT # 1081. O aparelho é submetido a testes de controle de qualidade diários, padronizados, que permitem garantir a acurácia de 2% dos testes.

Pacientes e controles foram submetidos à avaliação densitométrica da coluna lombar, do colo do fêmur e do corpo inteiro, sem emprego de sedação. Para a realização do exame foram retirados sapatos e quaisquer objetos de metal das crianças e/ou de suas roupas. O tempo total para a realização dos exames foi em média de 10 minutos. As doses de radiação emitidas para realização do exame estão entre 1 e 3 mrem, não representando riscos à saúde (LEONARD et al., 2002, BACHRACH , 2000b; DEL RIO et al., 1994).

Para o exame da coluna lombar tanto os pacientes quanto os controles foram colocados em decúbito dorsal com elevação parcial dos membros inferiores, mediante o uso de uma almofada colocada sob os joelhos, para retificação da coluna e melhor separação das vértebras. Para exame de corpo inteiro os indivíduos foram colocados em decúbito dorsal, o corpo posicionado em uma linha central, com as mãos em pronação, ao longo ao corpo. Para exame do colo do fêmur, foi feita leve abdução dos quadris com o objetivo de expor melhor a região analisada (FAULKNER et al., 1996).

Foram obtidos tanto o conteúdo mineral ósseo (CMO), expresso em gramas (g), quanto a densidade mineral óssea da área (DMO) expressa em gramas por centímetros ao quadrado (g/cm^2), da coluna lombar (de L2 a L4, DMO-CL), do colo do fêmur e do corpo inteiro (DMO-CI). O escore Z foi calculado em relação a indivíduos do mesmo sexo e faixa etária de acordo com os dados obtidos da literatura (DEL RIO et al., 1994; FONSECA et al., 2001; VAN DER SLUIS et al., 2002) utilizando populações diferentes: caucasiana européia, ibérica-hispânica e brasileira.

A DMO-CL, expressa em g/cm^2 , foi corrigida, para se obter o valor da densidade mineral óssea volumétrica da coluna lombar (DMOv-CL), utilizando-se a fórmula descrita

por KRÖGER (1996): $DMO_{v-CL} = DMO-CL [4/\pi (l/\text{área})]$, onde L é a largura média da vértebra.

Foram analisadas as seguintes variáveis obtidas pela densitometria:

DMO-CL: densidade mineral óssea da coluna lombar (L2-L4);

DMO-CI: densidade mineral óssea do corpo inteiro;

CMO-CL: conteúdo mineral ósseo da coluna lombar (L2-L4);

DMO_v-CL: densidade mineral óssea volumétrica da coluna lombar;

Os valores utilizados para cálculo dos escores Z da DMO-CL e os resultados obtidos, de acordo com cada referência, estão demonstrados nos ANEXOS 10,11,12, páginas 141 a 145. Os critérios utilizados para classificação dos pacientes em relação a esse escore foram aqueles propostos pela ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS), pela SOCIEDADE BRASILEIRA DE DENSITOMETRIA CLÍNICA (SBDENS) e citados por PENIDO (2000), listados na TAB. 4.

Tabela 4 – Classificação dos resultados da densidade mineral óssea da coluna lombar (DMO-CL) quanto ao escore Z

ESCORE Z	CLASSIFICAÇÃO
> -1	Normal
< -1 > -2,5	Baixa densidade mineral óssea
< -2,5	Muito baixa densidade mineral óssea

Adaptado de PENIDO (2000)

Para avaliar a existência de alterações na densitometria óssea do grupo PKU, foram realizadas:

- Comparação entre os grupos PKU e Controles dos valores obtidos na densitometria da coluna lombar e do corpo inteiro: DMO-CL, DMO-CI, DMO_v-CL e CMO-CL.

- Comparações dos escores Z da DMO-CL, entre o grupo PKU e Controle, tendo como referências populações diferentes fornecidas pela literatura: DEL RIO et al. (1994), FONSECA et al. (2001) e VAN DER SLUIS et al. (2002).
- Investigação da existência de correlações entre os resultados da DMO-CL, CMO-CL, DMO-CI, DMOv-CL e a idade dos indivíduos como um todo, separados por grupo.

Todas essas variáveis da densitometria dos pacientes com fenilcetonúria foram analisadas e associadas com a ingestão média anual de cálcio, fósforo e magnésio. Os mesmos resultados da densitometria foram associados, ainda, com os níveis médios anuais de fenilalanina sérica, considerando-se os grupos de pacientes com PKU com controles adequado, regular e inadequado, pela média geral e por faixa etária. Verificou-se, ainda, a existência de associação dos resultados das densitometrias e os níveis séricos de cálcio, fósforo, magnésio, fosfatase alcalina e PTH.

4.3 Análise estatística

A análise dos dados obtidos foi realizada pelo programa para micro computadores EPI-INFO, versão 6.04, distribuído por USD, Incorporated, 1999. Para o estudo da associação entre variáveis categóricas foi empregado o teste do qui-quadrado (X^2); para comparação entre médias foi empregado o teste *t de student*. Quando os dados não apresentavam distribuição gaussiana foi realizada comparação entre medianas por meio do teste não paramétrico de Kruskal Wallis (KW). Para o estudo da associação entre variáveis contínuas foi calculado o coeficiente de correlação (r) e o coeficiente de determinação (r^2). Foi considerado como limiar de significância estatística o valor de $p < 0,05$.

O escore Z de peso e altura dos pacientes, com idade até 11 anos, foi calculado pelo mesmo programa. O escore Z é um indicador antropométrico recomendado pela Organização Mundial de Saúde para monitorar a nutrição. Seu valor representa o número de desvios padrão (dp) da média, cuja faixa de normalidade para os parâmetros avaliados acima, varia de +2 a -2 (WHO WORKING GROUP, 1986).

5 - RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 Características das crianças e adolescentes fenilcetonúricos (grupo PKU)

Das 49 crianças e adolescentes com PKU, 27 eram do sexo masculino (55%) e a média de idade foi de 6,1 ($\pm 2,0$) anos; 28 tinham idade entre 4 e 6 anos (exclusive), 19 tinham idade entre 6 e 10 anos (exclusive), uma tinha 12,9 e outra 13,3 anos. Neste mesmo grupo, 39 indivíduos eram de cor branca e 10 eram não brancos. O peso médio do grupo foi de 20,9 ($\pm 6,9$) Kg e a altura foi de 114,0 ($\pm 13,3$) cm (ANEXO 17, página 148). Na avaliação nutricional, a média dos escores Z estava dentro dos limites da normalidade (≥ -2), entretanto, 2 crianças apresentavam escore Z da relação altura/idade menor que -2 (2,03; -2,19) e uma criança tinha escore Z de peso/altura acima de 3 (3,23) (ANEXO 8, página 137). Para as adolescentes com idade de 12,9 e 13,3 anos foi também calculado os respectivos índices de massa corporal (IMC), que corresponderam aos percentis 50 e 75, para a idade (ANEXO 8, página 137).

5.2 Características das crianças e adolescentes controles (grupo Controle)

Também no grupo controle, 27 crianças eram do sexo masculino (55%) e a idade média foi de 6,2 ($\pm 2,0$) anos; nele, 28 crianças tinham idade entre 4 e 6 anos (exclusive), 18 tinham idade entre 6 e 10 anos exclusive e 3 tinham 10,8, 12,7 e 13,7 anos. Na avaliação nutricional também as médias dos escores Z estavam nos limites considerados normais, sendo que uma criança tinha escore Z para altura/idade abaixo de -2 e outra tinha escore Z para peso/idade também abaixo de -2 : -2,32 e $-2,08$, respectivamente (ANEXO 8, página 137). A média de peso do grupo foi de 21,4 \pm 7,9 Kg, a altura foi de 114,8 \pm 13,0 cm (ANEXO 17, página 148), 36 indivíduos eram de cor branca e 13 não brancos. O IMC

das adolescentes corresponderam aos percentis 50 e 85, respectivamente (ANEXO 8, página 137).

5.3 Comparação entre o grupo PKU e o grupo Controle

As características comparadas dos dois grupos estudados encontram-se nas TAB. 5 e 6. Os dois grupos foram equivalentes, estatisticamente, quanto à idade, ao peso e à estatura. Também foram considerados semelhantes, do ponto de vista estatístico, quanto ao estado nutricional antropométrico, à distribuição dos sexos e à cor.

Tabela 5 – Características das crianças e adolescentes dos grupos PKU e Controle em relação à idade, sexo, cor, peso e altura

CARACTERÍSTICAS	GRUPO PKU	GRUPO CONTROLE	p
Idade média em anos ±dp (mediana)	6,1 ± 2,0 (5,7)	6,2 ± 2,0 (5,6)	0,955*
Sexo: Masculino	27 (55%)	27 (55%)	0,840**
Feminino	22 (44%)	22 (44%)	
Cor: Branca	39 (79,6%)	36 (73,5%)	0,634**
Não Branca	10 (20,4%)	13 (26,5%)	
Peso médio em kg ±dp (mediana)	20,9 ± 6,9 (19,0)	21,4 ± 7,9 (19,5)	0,889*
Altura média em cm ±dp (mediana)	114,0 ± 13,3 (111,5)	114,8 ± 13,0 (113,0)	0,683*

*KW= Kruskal Wallis; **X²:qui-quadrado dp:desvio-padrão

Tabela 6 – Características das crianças e adolescentes dos grupos PKU e Controle em relação ao escore Z (peso/idade, altura/idade, peso/altura)

Média Escore Z ±dp	GRUPO PKU	GRUPO CONTROLE	p
Peso/idade	-0,2235 ± 0,83	-0,124 ± 1,02	0,566*
Altura/idade	-0,391 ± 0,97	-0,154 ± 0,98	0,240*
Peso/altura	0,045 ± 0,94	-0,021 ± 0,82	0,716*

*teste *t de student*; dp:desvio-padrão

5.4 Resultados da densitometria óssea

Os resultados dos exames densitométricos de pacientes e controles encontram-se nas TAB. 7 e 8 e nos ANEXOS 18 e 19 páginas 149 e 150 .

Tabela 7: Resultados da densidade mineral óssea da coluna lombar, por área e volumétrica (DMO-CL e DMOv-CL), do corpo inteiro (DMO-CI) e do conteúdo mineral ósseo da coluna lombar (CMO-CL) do grupo PKU

Paciente (Iniciais)	Idade (anos)	Sexo	DMO-CL (g/cm ²)	DMOv-CL (g/cm ³)	DMO-CI (g/cm ²)	CMO-CL (g)
LCM	6,4	F	0,624	0,25	0,853	17,8
LES	4,0	M	0,456	0,17	*	10,0
GIR	7,6	M	0,536	0,22	0,796	11,5
MSG	5,0	F	0,517	0,21	0,782	9,7
WMF	4,0	M	0,433	0,20	0,761	11,8
AAMR	5,5	F	0,512	0,21	0,793	10,3
ATAS	6,8	F	0,555	0,23	0,891	11,5
DMO	4,7	F	0,527	0,22	0,785	11,1
DCM	4,3	F	0,525	0,23	0,770	8,9
DTMS	5,7	F	0,752	0,30	0,890	16,9
ESB	13,3	F	0,988	0,30	1,011	41,0
IFD	4,8	F	0,674	0,29	0,761	11,8
JFX	5,2	F	0,647	0,28	0,834	12,4
JLSS	6,3	F	0,703	0,28	0,844	16,5
KCC	5,9	F	0,560	0,20	*	13,5
LFC	7,0	F	0,586	0,24	0,24	12,3
LCAC	6,4	F	0,580	0,22	0,828	12,5
LSN	12,9	F	0,914	0,314	0,988	32,8
MLL	6,4	F	0,662	0,29	0,809	12,8
PNSF	4,2	F	0,530	0,25	0,754	8,1
PMF	6,0	F	0,507	0,22	0,808	9,1
RMCS	7,8	F	0,620	0,22	0,822	16,1
SAM	5,1	F	0,566	0,25	0,743	10,7
TKS	4,0	F	0,531	0,23	*	9,9
VCO	4,6	F	0,428	0,19	*	7,9
ASA	5,9	M	0,599	0,24	0,868	13,1
APLP	7,6	M	0,533	0,20	0,785	13,1
AL	5,8	M	0,587	0,24	0,781	11,5
APSS	8,2	M	0,577	0,24	0,847	12,1
CCPL	4,6	M	0,564	0,26	0,798	9,1
DGP	4,1	M	0,509	0,22	0,691	8,8
FGS	6,2	M	0,535	0,22	0,776	11,3
FDA	8,8	M	0,695	0,28	0,929	17,6
GDRO	5,6	M	0,589	0,25	0,793	11,7
GHSL	5,5	M	0,567	0,22	0,845	12,1
GJLS	4,5	M	0,558	0,25	0,793	9,4
GDA	9,7	M	0,637	0,24	0,907	17,0
HMS	4,6	M	0,498	0,21	0,779	9,6
LAS	4,7	M	0,506	0,21	0,846	8,8
LRA	5,3	M	0,509	0,19	0,817	11,2
LHB	7,7	M	0,653	0,24	0,911	14,3
MFP	4,2	M	0,523	0,23	0,761	8,7
MVGD	4,2	M	0,450	0,19	0,786	7,9
PHGC	8,0	M	0,660	0,26	0,868	15,7
RFP	7,5	M	0,667	0,27	0,850	15,0
RSF	4,9	M	0,575	0,24	*	10,0
TBF	7,4	M	0,593	0,22	0,847	14,6
TLD	4,6	M	0,496	0,19	*	11,2
WSGJ	7,7	M	0,493	0,19	0,751	10,9

*Não foram obtidos

Tabela 8: Resultados da densidade mineral óssea da coluna lombar por área e volumétrica (DMO-CL e DMOv-CL), do corpo inteiro (DMO-CI) e do conteúdo mineral ósseo da coluna lombar (CMO-CL) do grupo Controle

Controle (iniciais)	Pareado com PKU (iniciais)	Idade (anos)	Sexo	DMO-CL (g/cm ²)	DMOv-CL (g/cm ³)	DMO-CI (g/cm ²)	CMO-CL (g)
RGS	ASA	6,2	M	0,653	0,24	0,803	16,1
IBNAP	PHGC	7,8	M	0,589	0,21	0,788	15,7
LHRS	GDA	10,8	M	0,612	0,18	0,891	23,5
LGRS	LRA	5,2	M	0,575	0,21	0,767	14,2
RCS	LSN	12,8	F	1,058	0,7	1,105	34,7
FR	KCC	5,6	F	0,586	0,26	0,774	12,1
MANP	LAS	4,4	M	0,531	0,20	0,813	10,7
YDSC	RSF	4,9	M	0,530	0,22	0,778	11,0
RRGBS	DGP	4,3	M	0,448	0,21	0,766	7,4
LTSN	TKS	4,2	F	0,488	0,20	0,729	9,9
JMSGB	TBF	7,4	M	0,682	0,31	0,894	13,6
NML	TLD	4,4	M	0,634	0,26	0,812	12,1
JCSNP	WMF	4,6	M	0,557	0,25	0,768	9,9
FMFS	WSGJ	7,4	M	0,612	0,23	0,891	15,5
JPSP	AAMR	5,7	F	0,573	0,23	0,786	12,4
KCCB	ATAS	6,8	F	0,554	0,24	0,769	10,6
FLA	DMO	4,5	F	0,586	0,21	0,855	13,2
MCGS	DCS	4,2	F	0,673	0,31	0,739	12,1
ABDM	DTMS	5,6	F	0,697	0,30	0,812	13,9
LXMG	IFD	5,1	F	0,621	0,25	0,750	12,7
NCC	JFX	5,3	F	0,703	0,27	0,857	15,2
LSV	JLSS	6,2	F	0,704	0,30	0,854	15,0
LKAS	LCM	6,4	F	0,728	0,28	0,916	16,4
JRS	LFC	7,6	F	0,606	0,26	0,850	12,0
RMM	LCAC	6,3	F	0,508	0,22	0,749	8,3
ACA	MLL	6,3	F	0,668	0,26	0,855	14,6
BSFS	MSG	5,3	F	0,630	0,26	0,837	12,5
MSF	PMF	5,7	F	0,605	0,26	0,822	11,3
APSP	RMCS	7,8	F	0,711	0,27	0,895	18,8
FPS	APLP	7,8	M	0,745	0,27	0,951	18,9
MVOA	AL	5,5	M	0,587	0,24	0,851	12,5
VELRC	APSS	8,1	M	0,662	0,27	0,877	14,4
TCAC	CCPL	4,3	M	0,545	0,24	0,768	9,8
FAC	FGS	6,0	M	0,573	0,24	0,818	11,7
FAC	GRO	5,7	M	0,596	0,24	0,845	12,5
ACSC	GHSL	6,1	M	0,667	0,28	0,878	14,8
DGS	GJLS	4,6	M	0,617	0,27	0,822	9,5
PHGM	ES	4,1	M	0,524	0,21	0,811	10,5
JGFR	MFP	4,6	M	0,470	0,22	0,746	7,2
GFP	VGD	4,6	M	0,660	0,30	0,888	10,9
ABNS	SAM	5,2	F	0,708	0,31	0,836	13,4
BSV	VCO	4,6	F	0,626	0,28	0,833	11,5
YPS	FDA	8,3	M	0,687	0,23	0,913	19,6
LKSC	PNSF	4,4	F	0,612	0,25	0,832	11,2
RPS	GIR	6,9	M	0,580	0,22	0,843	9,7
WASC	RFP	7,4	M	0,598	0,22	0,838	14,0
AROJ	LHB	8,6	M	0,636	0,26	0,821	14,0
JVAM	HMS	4,5	M	0,481	0,20	0,724	9,3
BAO	ESB	13,7	F	1,034	0,31	1,153	30,2

Todas as crianças e adolescentes, dos dois grupos, submeteram-se à densitometria óssea sem necessidade do uso de sedação. Entretanto, não foi possível realizar o exame de corpo inteiro em 6 crianças (das quais 5 com 4 anos de idade e uma com 5,9 anos) do grupo PKU, que não conseguiram ficar imóveis, durante o tempo necessário.

5.4.1 Correlação entre as diversas variáveis avaliadas na densitometria *versus* idade, das crianças e adolescentes estudados

Tanto a DMO-CL, quanto o CMO-CL, a DMOv-CL e a DMO-CI das crianças e adolescentes mostraram correlação positiva significativa com a idade, demonstrada por meio dos GRÁFICOS 1 a 8, em ambos os sexos e nos dois grupos.

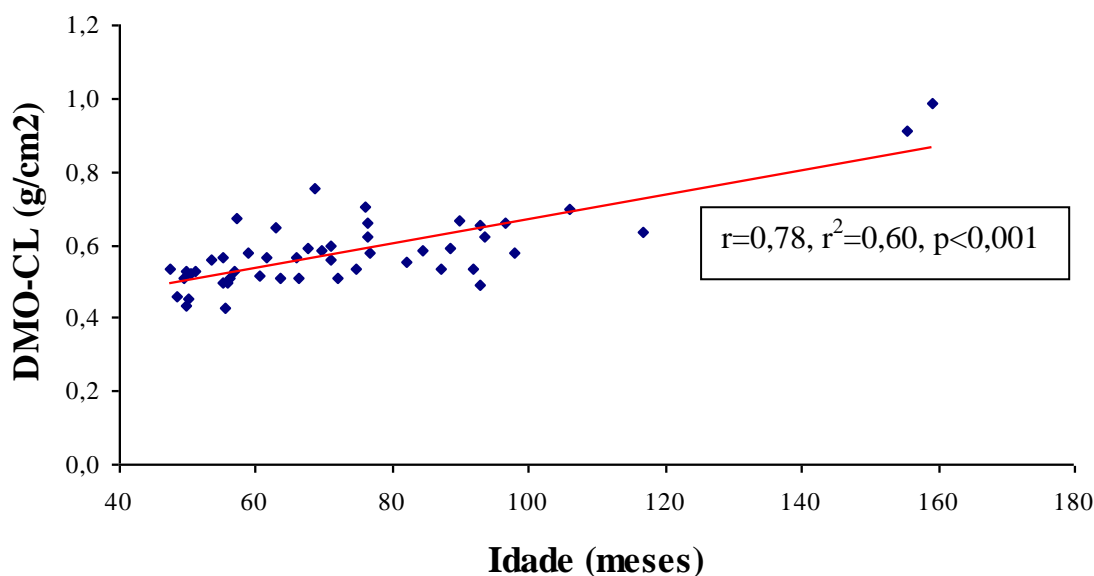


Gráfico 1 - Correlação da densidade mineral óssea da coluna lombar (DMO-CL) versus idade em 49 crianças e adolescentes com PKU

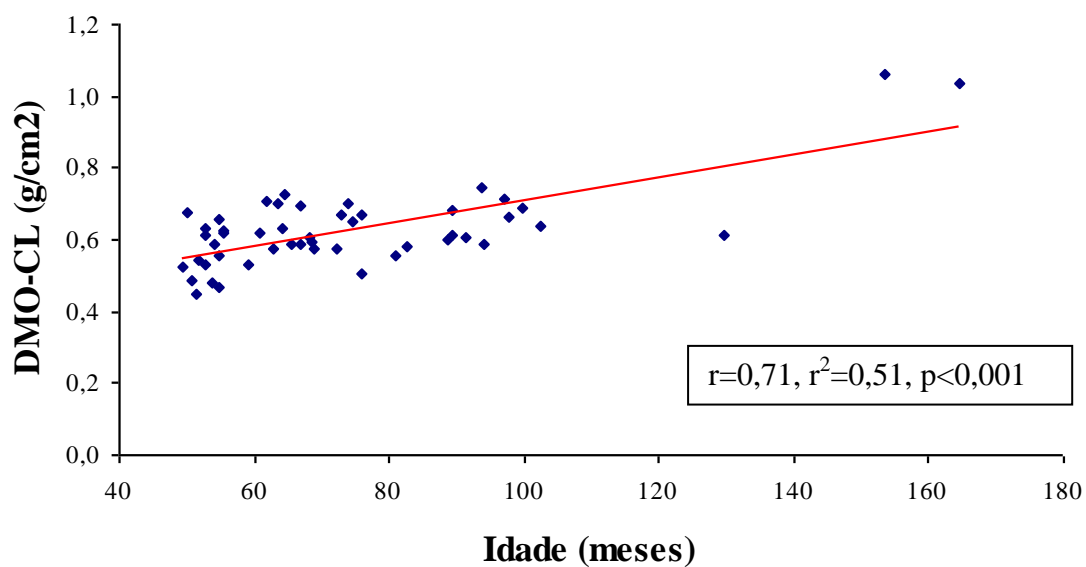


Gráfico 2 - Correlação da densidade mineral óssea da coluna lombar (DMO-CL) versus idade em 49 crianças e adolescentes controles

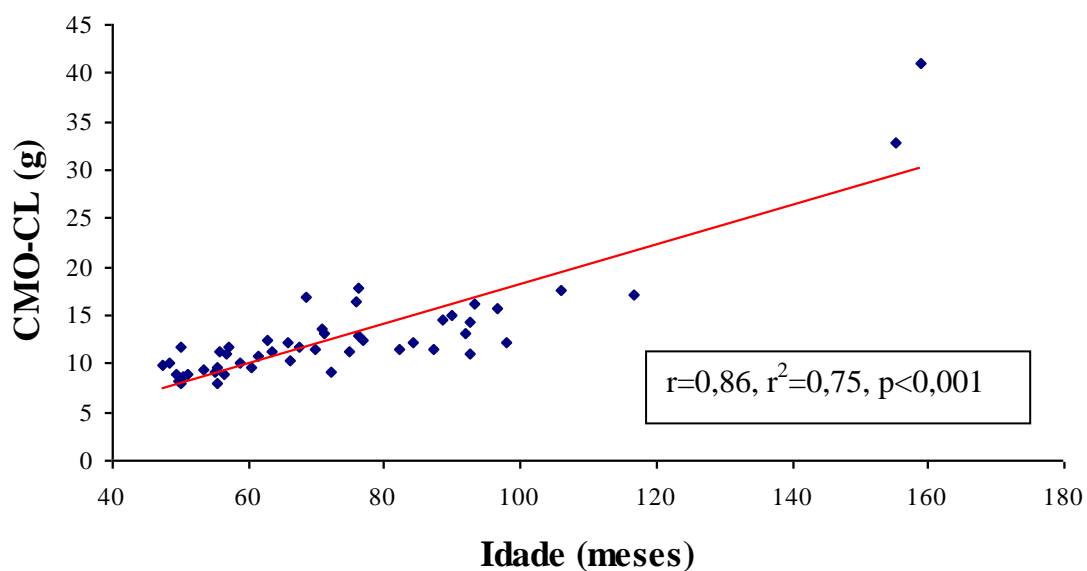


Gráfico 3 - Correlação do conteúdo mineral ósseo da coluna lombar (CMO-CL) versus idade em 49 crianças e adolescentes com PKU

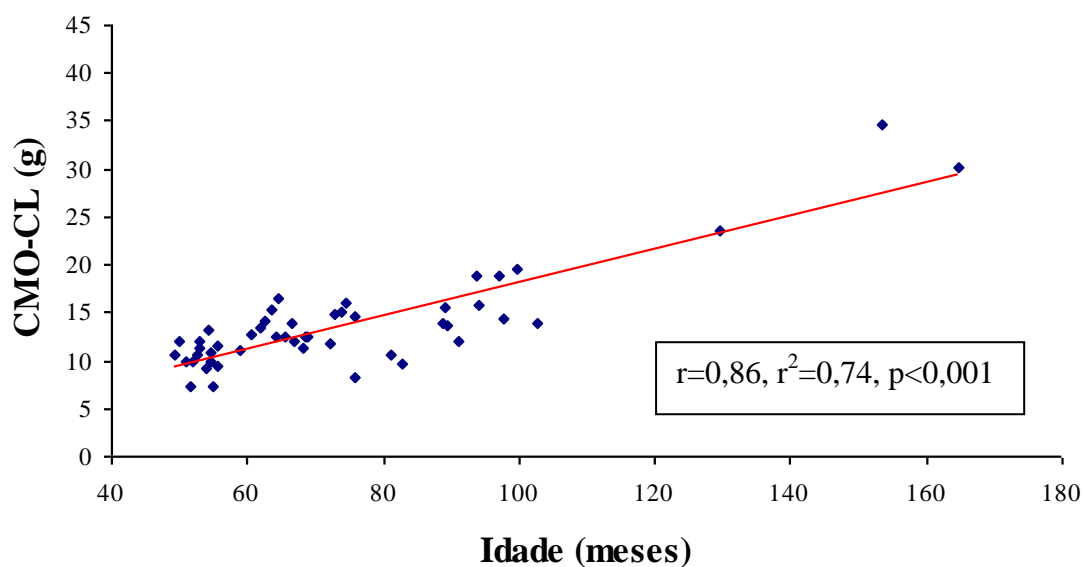


Gráfico 4 - Correlação do conteúdo mineral ósseo da coluna lombar (CMO-CL) versus idade em 49 crianças e adolescentes controles

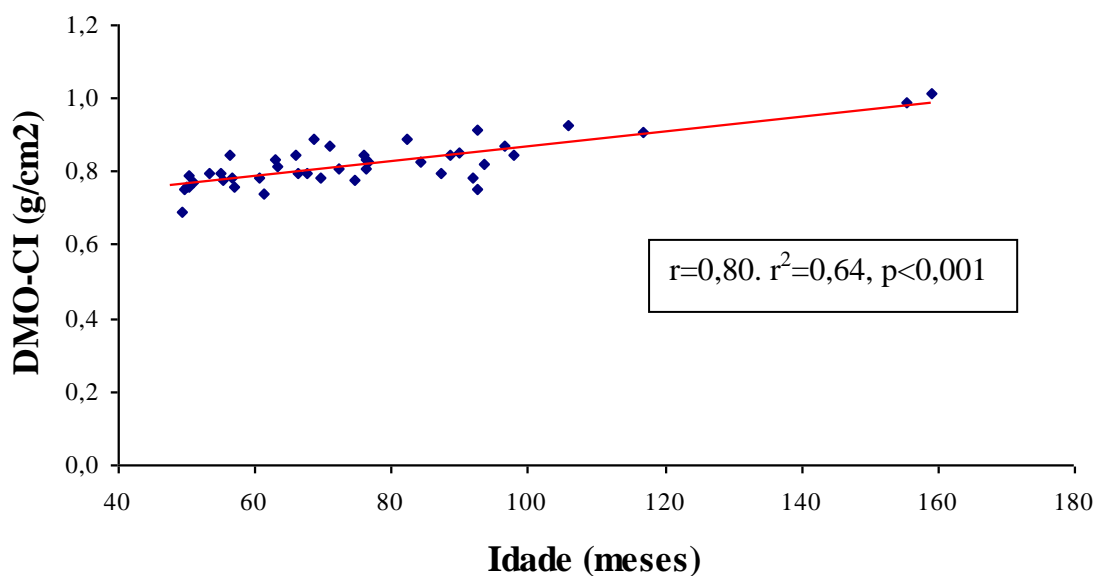


Gráfico 5 - Correlação da densidade mineral óssea do corpo inteiro (DMO-CI) versus idade em 43 crianças e adolescentes com PKU

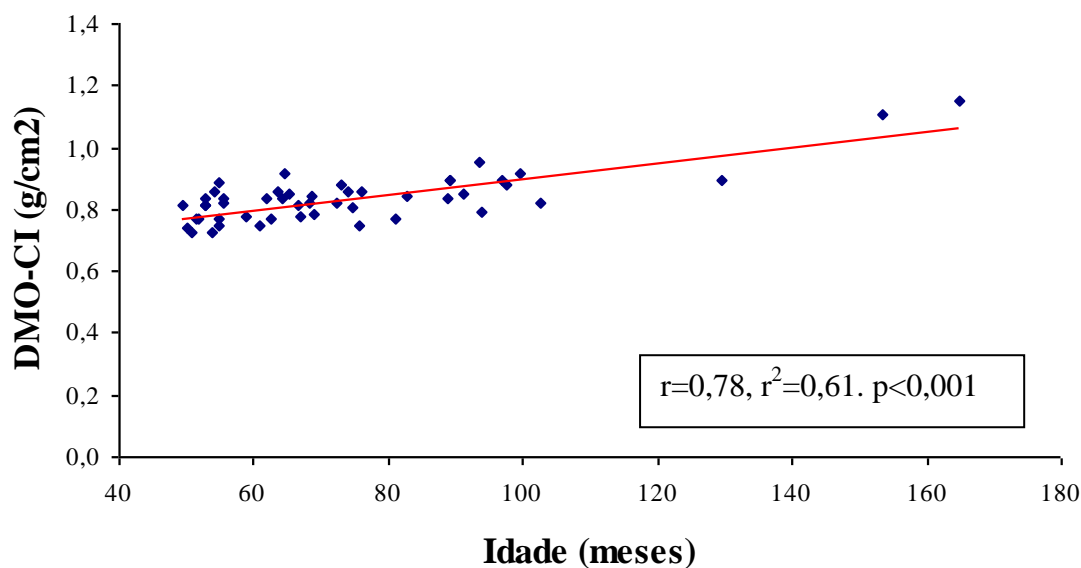


Gráfico 6 - Correlação da densidade mineral óssea do corpo inteiro (DMO-CI) versus idade em 49 crianças e adolescentes controles

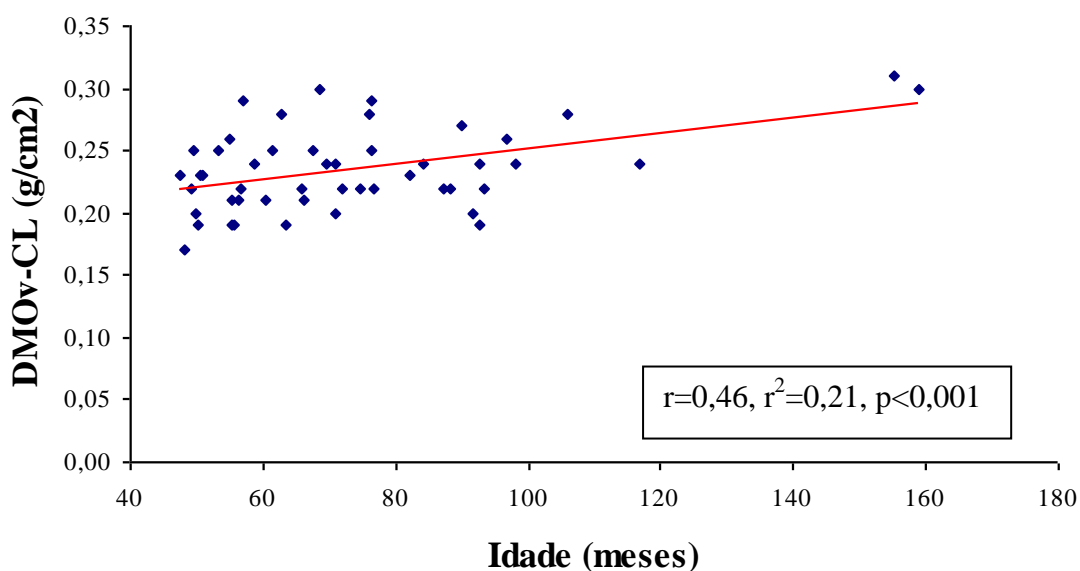


Gráfico 7 - Correlação da densidade mineral óssea volumétrica da coluna lombar (DMOv-CL) versus idade em 49 crianças e adolescentes com PKU

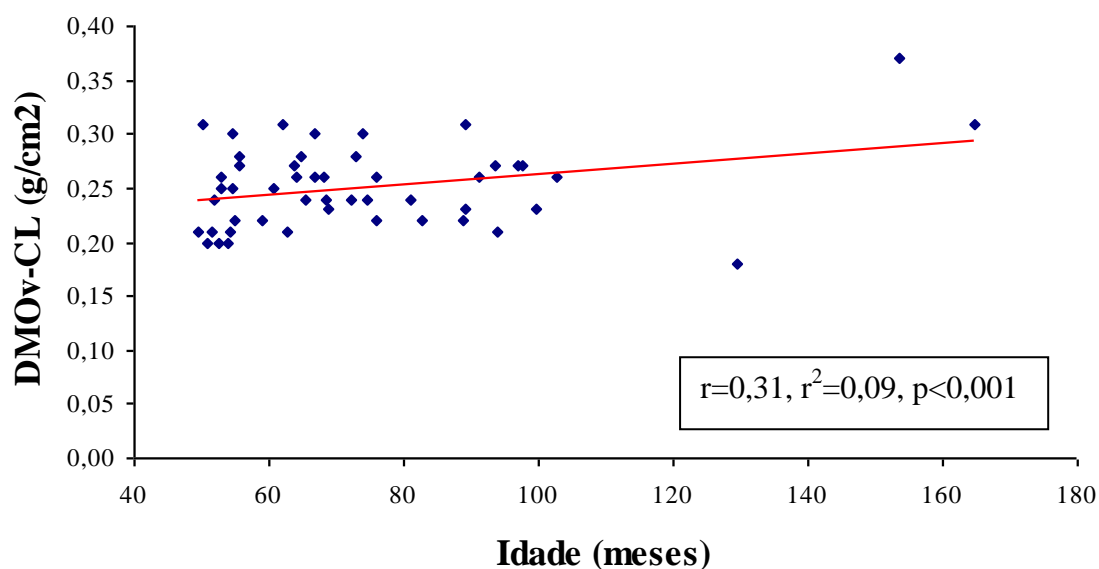


Gráfico 8 - Correlação da densidade mineral óssea volumétrica da coluna lombar (DMOV-CL) versus idade em 49 crianças e adolescentes controles

5.4.2 Comparação entre as variáveis da densitometria óssea dos grupos PKU e Controle

A comparação entre as medianas dos valores da densidade mineral óssea da coluna lombar (DMO-CL) e do corpo inteiro (DMO-CI), assim como o conteúdo mineral ósseo da coluna lombar (CMO-CL) e da densidade mineral óssea volumétrica (DMOV-CL) da coluna lombar, foi realizada pelo teste de Kruskal-Wallis. Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas apenas entre a DMO-CL e a DMOV-CL dos grupos PKU e Controle (TAB. 9).

Tabela 9 - Resultados das médias e medianas da densidade mineral óssea da coluna lombar (por área e volumétrica), da densidade mineral do corpo inteiro e do conteúdo mineral ósseo da coluna lombar nos grupos PKU e Controle.

VARIÁVEL	GRUPO/n	MEDIANA	MÉDIA \pm dp	p
DMO-CL (g/cm ²)	PKU/49	0,564	0,582 \pm 0,105	0,006*
	Controle/49	0,612	0,627 \pm 0,112	
DMOv-CL (g/cm ³)	PKU/49	0,230	0,235 \pm 0,033	0,028*
	Controle/49	0,250	0,252 \pm 0,038	
DMO-CI (g/cm ²)	PKU/43	0,813	0,822 \pm 0,064	0,436
	Controle/49	0,833	0,836 \pm 0,081	
CMO-CL (g/cm ²)	PKU/49	11,50	12,890 \pm 5,72	0,117
	Controle/49	12,50	13,694 \pm 5,03	

DMO-CL=densidade mineral óssea da coluna lombar; DMOv-CL=Densidade mineral óssea volumétrica da coluna lombar; DMO-CI= densidade mineral óssea do corpo inteiro; CMO-CL= conteúdo mineral ósseo da coluna lombar; * valores de p com significância estatística.

A média das porcentagens das densidades minerais ósseas da coluna lombar (DMO-CL), em comparação com jovens adultos (idades entre 20 ou 25 e 40 anos), foi de 47,55 (\pm 8,94)% para o grupo PKU e de 51,40 (\pm 9,68)% para o grupo Controle, a diferença tendo significância estatística, com $p=0,005$ (GRÁF. 9). As diferenças das médias das porcentagens da densidade mineral óssea do corpo inteiro (DMO-CI), submetidas à mesma comparação não foram, entretanto, significativas, com resultados de 69,91 (\pm 6,47)% para o grupo PKU e 71,20 (\pm 7,83) para o grupo Controle, e $p=0,456$ (GRAF. 9).

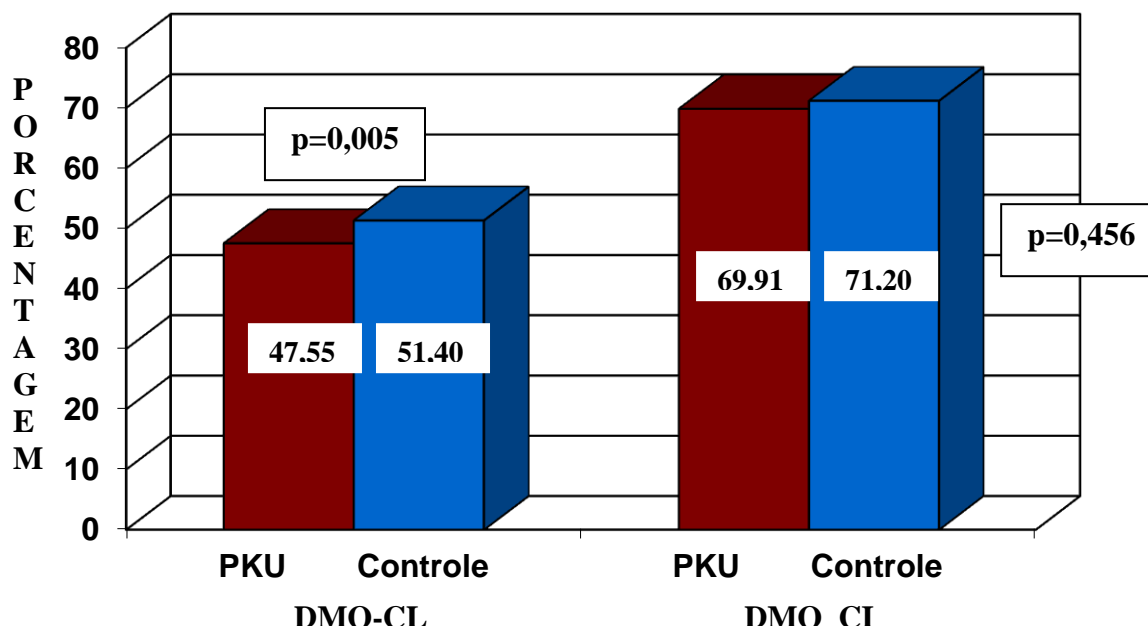


Gráfico 9– Porcentagens da densidade mineral óssea da Coluna Lombar (DMO-CL) e da densidade mineral do Corpo Inteiro (DMO-CI) em relação às médias de adultos jovens, dos grupos PKU e Controle

5.4.3 Comparação dos escores Z da DMO-CL entre os grupos PKU e Controle, tendo como referências populações diferentes obtidas da literatura

Quando os dois grupos foram classificados em relação aos escores Z da DMO-CL (ANEXOS 12 e 13, páginas 141 e 142), tendo como referência a população de crianças e adolescentes espanhóis normais do estudo de DEL RIO et al. (1994), não foi notada diferença estatisticamente significativa ($p=0,068$) quanto ao número de indivíduos que apresentavam alterações na mineralização óssea (TAB.10).

Tabela 10 - Associação dos escores Z da DMO-CL entre os grupos PKU e Controle, tendo como referência a população de DEL RIO et al. (1994)

GRUPOS	DMO-CL Normal (Escore Z \geq -1)	DMO-CL Alterada (Escore Z $<$ -1)	TOTAL
PKU	22	27	49
Controle	32	17	49
Total	54	44	98

$p=0,068$, qui-quadrado com correção de Yates

Quando foi tomada como referência a população de crianças e adolescentes de holandeses normais do estudo de VAN DER SLUIS et al. (2002) (ANEXOS 14 E 15, páginas 143 e 144), entretanto, notou-se diferença estatisticamente significativa entre os resultados dos escores Z dos dois grupos (TAB. 11), com $p=0,009$.

Tabela 11 - Associação dos escores Z da DMO-CL entre os grupos PKU e Controle, tendo como referência a população de VAN DER SLUIS et al. (2002).

GRUPOS	DMO-CL NORMAL (ESCORE Z \geq -1)	BAIXA DMO-CL (ESCORE Z <-1)	TOTAL
PKU	19	30	49
Controle	33	16	49
Total	52	46	98

$p=0,009$,: qui-quadrado com correção de Yates

Quando, a população de referência utilizada para cálculo dos escores Z foi a de crianças (\geq 6 anos) e adolescentes do estudo de FONSECA et al. (2001) (ANEXO 16, página 145), a diferença entre os dois grupos não foi significativa do ponto de vista estatístico, com $p=0,535$ (TAB. 12).

Tabela 12 - Associação dos escores Z da DMO-CL entre os grupos PKU e Controle, tendo como referência a população de FONSECA et al. (2001)

GRUPOS	DMO-CL NORMAL (ESCORE Z \geq -1)	BAIXA DMO-CL (ESCORE Z <-1)	TOTAL
PKU	10	11	21
Controle	13	08	21
TOTAL	23	19	42*

$p=0,535$; qui-quadrado com correção de Yates *:n=42, número de pacientes com PKU, do present estudo, com idade igual ou maior que 6 anos

5.5 Resultados dos exames bioquímicos do grupo PKU

Das 49 crianças e adolescentes com fenilcetonúria 45 submeteram-se aos exames de dosagens séricas de cálcio (Ca), fósforo (P), magnésio (Mg) e de paratormônio (PTH) plasmático e 44 fizeram dosagens de fosfatase alcalina (PA) e de creatinina (Crt) séricas. Em quatro pacientes não foi autorizada a realização desses exames e em um paciente ocorreu problema na dosagem da PA. Todos os resultados estavam dentro dos limites da normalidade, de acordo com os dados de referência fornecidos pelo laboratório, com exceção do PTH de uma criança que se encontrava abaixo dos valores de referência. Os resultados individuais estão apresentados nos ANEXOS 9 e 10 nas páginas 138 e 139. Do total de crianças avaliadas, em 45 foram feitas as dosagens de cálcio, fósforo, creatinina e magnésio em urina de uma micção, a partir das quais calculou-se a excreção urinária desses elementos. Considerando-se os percentis 5 e 95 para os valores da relação mineral/creatinina desses minerais, obtidos de MATOS et al. (1997), como o menor e o maior valor, por faixa etária, respectivamente, foi verificado que 31 (68,9%) pacientes tinham excreção normal de cálcio, 1 (2,2%) tinha baixa excreção e 13 (28,9%) apresentavam hipercalcúria (relação cálcio/creatinina maior que o percentil 95). Na mesma avaliação verificou-se que 36 (80,0%) deles tinham fosfatúria dentro dos limites considerados adequados e 9 (20,0%) tinham baixa excreção de fósforo. Quanto ao magnésio, 29 (64,4%) o excretavam dentro dos limites adequados, 5 (11,1%) apresentavam baixa excreção, enquanto que 11 (24,4%) tinham excreção aumentada (ANEXO 11, página 140).

5.6 Classificação dos fenilcetonúricos quanto ao controle bioquímico verificado pela análise das médias anuais da fenilalanina sérica

As dosagens de phe sérica demonstraram que no primeiro ano de vida, a maior parte das crianças mantém suas médias dentro dos limites considerados adequados para a faixa etária (GRÁF. 10)

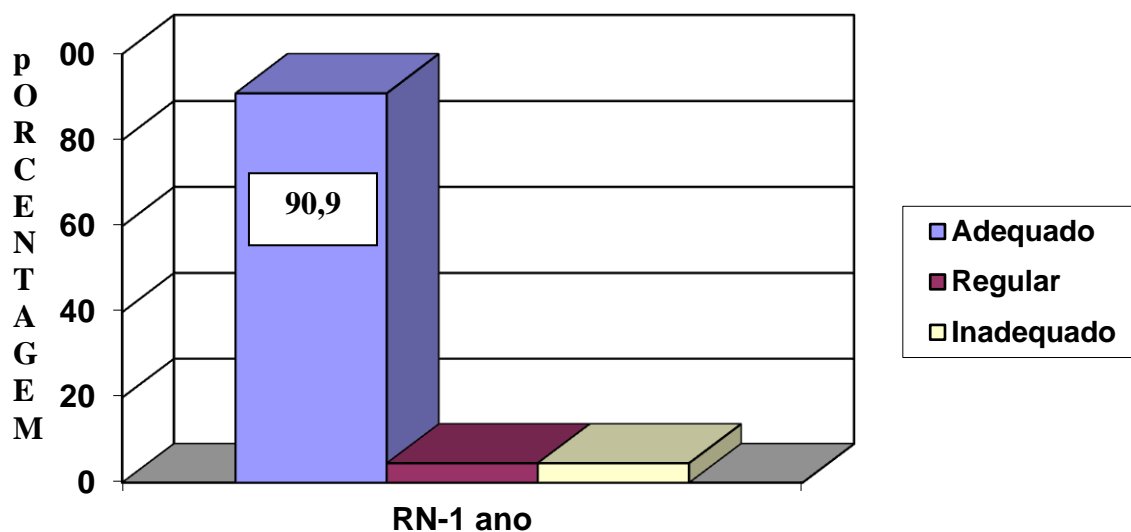


Gráfico 10 – Porcentagem dos fenilcetonúricos classificados em relação aos níveis médios sanguíneos de phe como tendo controles dietéticos adequado, regular e inadequado no primeiro ano de vida.

Entretanto, a partir do segundo ano de vida, verifica-se aumento importante no número de indivíduos que ultrapassam esses limites (TAB.13). Percebeu-se discreta, mas transitória, melhora do controle entre 6 e 8 anos de idade.

Tabela 13- Classificação das crianças e adolescentes com PKU em relação à média sanguínea anual de phe, por faixa etária, e a respectiva média geral em cada uma dessas faixas.

Faixa Etária (anos)/n	Adequada		Regular		Inadequada		Média Geral (\pm dp) (mcmol/L)
	n	%	n	%	N	%	
RN -1 / 44	40	90,9	02	4,6	02	4,6	283,9 (\pm 80,8)
> 1-2 / 45	19	42,2	13	28,9	13	28,9	409,5 (\pm 154,7)
> 2-3 / 45	11	24,4	15	35,5	19	40,1	520,4 (\pm 205,6)
> 3-4 / 46	09	19,6	11	23,9	26	56,5	524,8 (\pm 185,7)
> 4-5 / 47	08	17,0	13	27,7	26	55,3	540,0 (\pm 181,5)
> 5-6 / 47	08	17,0	08	17,0	32	66,7	587,3 (\pm 216,2)
> 6-7 / 31	14	45,2	06	19,4	11	35,5	530,6 (\pm 224,0)
> 7-8 / 23	10	43,5	04	17,4	09	39,1	535,0 (\pm 188,2)
> 8-9 / 14	04	28,6	04	28,6	06	42,9	612,8 (\pm 230,7)
> 9-10 / 05	04	80,0	01	20,0	-	-	378,0 (\pm 85,0)
> 10-11 / 02	01	50,0	01	50,0	-	-	684,0 (\pm 160,0)
> 11-12 / 02	01	50,0	01	50,0	-	-	653,0 (\pm 140,0)
> 12-13 / 02	-	-	02	100,0	-	-	814,5 (\pm 60,0)
> 13-14 / 02	01	50,0	01	50,0	-	-	743,5 (\pm 121,6)

Quanto à classificação de cada paciente com PKU em relação à média geral da fenilalanina sérica (soma de todas as médias anuais/número de anos estudados), dos 49 avaliados, 18 (36,7%) foram considerados como tendo controle adequado, 17 (34,7%) como controle regular e 14 (28,6%) como tendo controle inadequado (GRAF.11).

Quando classificados quanto à média anual de fenilalanina sérica no período de lactente e pré-escolar, dos 47 pacientes avaliados nesta faixa etária, 9 (19,1%) foram considerados com controle adequado, 19 (40,4%) como regular e 19 (40,4%) como inadequado (GRÁF. 11).

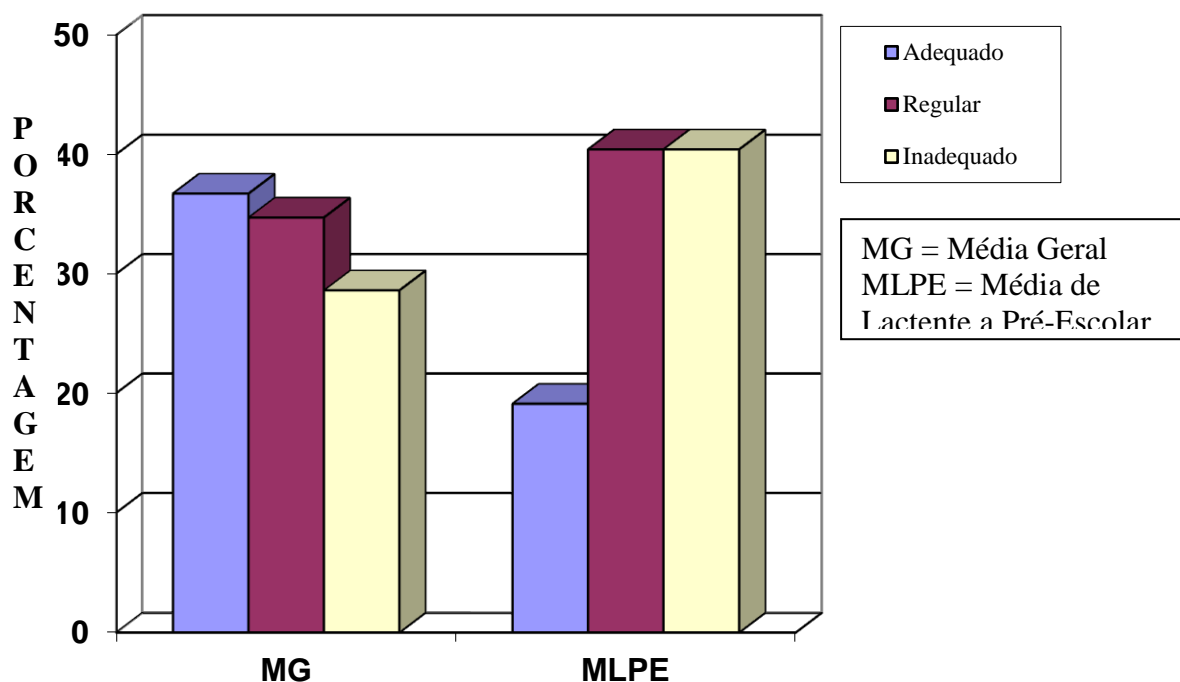


Gráfico 11– Porcentagem dos fenilcetonúricos classificados em relação aos níveis médios sanguíneos de phe como tendo controles dietéticos adequado, regular e inadequado em relação à média geral e à média na faixa de lactente a pré-escolar.

5.7 Resultados da avaliação da ingestão de nutrientes do grupo

PKU

Os resultados da análise da ingestão de nutrientes foram agrupados por faixas etárias de acordo com as recomendações de ingestão (DRI) dos nutrientes (IOM, 2004). O número de indivíduos cuja ingestão de nutrientes foi avaliada variou nas diversas faixas etárias ou porque alguns pacientes ainda não haviam entrado no Programa ou ainda porque o recordatório não foi considerado adequado para análise.

Tabela 14 - Ingestão adequada de cálcio por faixa etária em ambos os sexos

FAIXA ETÁRIA	INGESTÃO ADEQUADA (mg/dia)
Recém-nascido a 6 meses	210
>6 meses a 12 meses	270
>1 ano a 3 anos	500
4 anos a 8 anos	800
9 anos a 13 anos	1300

Adaptado de www.iom.edu/DRI.2004

Em relação à avaliação da ingestão dietética de cálcio verificou-se ingestão adequada no primeiro ano de vida em todos os 40 indivíduos estudados, inclusive em quantidades muito superiores à recomendada (TAB.14) para a faixa etária (210 mg/dia até 6 meses e 270 mg/dia de 6 a 12 meses), com média de 752 ± 159 mg/dia. Entretanto, entre 1 e 3 anos de idade, apenas 10 (22,2%) indivíduos entre 45 avaliados, conseguiram atingir a cota diária recomendada de 500 mg/dia, com média de ingestão de 454 ± 65 mg/dia. Nessa faixa etária, além do mais, apenas 33 (73,3%) das crianças conseguiram alcançar pelo menos 80% do total recomendado. Entre 4 e 8 anos, a recomendação de 800 mg/dia foi alcançada por apenas 1 (2,1 %) dos 48 indivíduos avaliados, com média diária de ingestão de 522 ± 104 mg/dia. E apenas 5 (10,4%) pacientes conseguiram ingerir 80% ou mais da recomendação de ingestão diária. Mesmo entre 9 e 13 anos, apesar do número reduzido de pacientes, a quantidade ingerida recomendada (1300 mg/dia) foi alcançada por apenas 1 (25%) dos 4 pacientes avaliados.

Tabela 15 - Ingestão adequada de fósforo por faixa etária em ambos os sexos

FAIXA ETÁRIA	INGESTÃO ADEQUADA (mg/dia)
Recém-nascido a 6 meses	100
>6 meses a 12 meses	275
>1 ano a 3 anos	460
4 anos a 8 anos	500
9 anos a 13 anos	1250

Modificado de www.iom.edu./DRI.2004

Quanto ao fósforo, também no primeiro ano de vida todas (n=40) as crianças avaliadas conseguiram alcançar a ingestão recomendada (TAB. 15), com média diária de 591 ± 138 mg/dia. Entretanto, apenas 8 (17,8%) de 45 crianças analisadas na faixa etária de 1 a 3 anos, conseguiram ingerir quantidade igual ou maior que a recomendada (460 mg/dia). A média de ingestão de fósforo foi de 409 ± 59 mg/dia. Além do mais, 35 (77,8%)

dos pacientes avaliados conseguiu atingir, no mínimo, 80% do total diário adequado. Entre 4 e 8 anos, das 48 crianças estudadas, 22 (45,8%) alcançaram a quota adequada (500 mg/dia) e 46 (95,8%) conseguiram atingir, pelo menos, 80% desse total. Nessa faixa etária a média de ingestão de fósforo foi de 497 ± 76 mg/dia. Entretanto, entre 9 e 13 anos, nenhum dos pacientes conseguiu atingir os limites mínimos adequados, com média de ingestão diária de 927 ± 217 mg/dia.

Tabela 16 - Ingestão adequada de magnésio por faixa etária em ambos os sexos

FAIXA ETÁRIA	INGESTÃO ADEQUADA (mg/dia)
Recém-nascido a 6 meses	30
>6 meses a 12 meses	75
>1 ano a 3 anos	80
4 anos a 8 anos	130
9 anos a 13 anos	240

Modificado de www.iom.edu./DRI.20004

Desde o primeiro ano de vida a ingestão recomendada de magnésio (TAB. 16) não foi atingida por todos os pacientes submetidos à avaliação, pois 1(2,4%) dos 40 indivíduos avaliados manteve média menor que 75 mg/dia. Entre 1 e 3 anos de idade, a média de ingestão das 45 crianças foi de 99 ± 19 mg/dia, sendo que 39 (86,7%) dos mesmos conseguiram alcançar a ingestão adequada e todos ingeriram, pelo menos, 80% desse total. De 4 a 8 anos apenas 12 (25,0%) das 48 crianças submetidas a avaliação alcançaram a ingestão adequada de 130 mg/dia. Nessa faixa de idade a média de ingestão foi de 117 ± 21 mg/dia, 33 (68,8%) dos pacientes atingiram, no mínimo 80% da recomendação diária de ingestão do nutriente. Dos 4 indivíduos entre 9 e 13 anos, 3 (75%) conseguiram alcançar a recomendação dietética para o magnésio (240 mg/dia), com média de 296 ± 89 mg/dia.

A ingestão dietética média de fenilalanina, calculada ano a ano, variou amplamente dentro de cada faixa etária, mas manteve pequena variação entre as respectivas médias (TAB.17).

Tabela 17 - Resultados da avaliação dietética em relação à ingestão média diária de fenilalanina (mg/dia), por faixa etária, e sua variação

FAIXA ETÁRIA	NÚMERO DE PACIENTES	INGESTÃO MÉDIA DIÁRIA (dp)	VARIAÇÃO (mg/dia)
RN – 1 ano	41	338 (+92)	196 – 633
>1 – 2 anos	43	294 (+92)	140 – 603
>2 – 3 anos	45	296 (+109)	108 – 585
>3 - 4 anos	46	298 (+89)	141 – 485
>4 – 5 anos	47	309 (+121)	131 – 798
>5 - 6 anos	33	327 (+130)	164 – 866
>6 – 7 anos	22	317 (+95)	165 – 615
>7 - 8 anos	16	376 (+88)	256 – 535
>8 - 9 anos	9	421(+158)	197 – 672
>9 – 10 anos	4	521(+110)	439 – 683
>10 - 11 anos	3	678 (+464)	347 – 1209
>11 – 12 anos	2	450 (+ 214)	299 – 601
>12 – 13 anos	2	409 (+229)	147 – 571

RN: recém-nascido; dp: desvio padrão

5.8 Comparação entre os diversos parâmetros da densitometria óssea e os parâmetros bioquímicos, urinários e séricos, estudados no grupo PKU

Não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas entre a DMO-CL e as relações cálcio/creatinina ($p=0,761$), fósforo/creatinina ($p=0,427$) e magnésio/creatinina ($p=0,544$). Como as dosagens séricas de cálcio, fósforo, magnésio e plasmáticas de PTH estavam dentro dos limites da normalidade (exceto por uma criança com PTH baixo), não foram feitos testes estatísticos em busca de possíveis associações entre os mesmos e os resultados da densitometria óssea.

Para cálculo estatístico os pacientes foram classificados quanto aos níveis sanguíneos de phe em relação à média geral (tempo de seguimento), à média nas faixas etárias de recém-nascido a lactente e de adolescente, e à média na idade da criança, quando da realização do estudo. Analisados esses resultados, foi verificada diferença significativa entre as médias da DMO-CL dos pacientes PKU, encontrando-se maiores médias entre os

indivíduos melhor classificados, tanto em relação ao nível médio de phe na faixa de idade em que a criança estava quando foi realizado o estudo, quanto em relação à média nos períodos de lactente a pré-escolar e também, quanto à média obtida durante todo o tempo de seguimento (TAB. 18 e 19).

Tabela 18 - Comparação das medianas da DMO-CL em relação ao controle de phe, baseado nas médias sanguíneas durante todo o tempo de seguimento dos 49 pacientes fenilcetonúricos

CONTROLE DE PHE	NÚMERO DE PACIENTES	DMO-CL MÉDIA \pm dp	DMO-CL MEDIANA	p*
Adequado	18	0,629 \pm 0,135	0,583	0,005
Regular	17	0,585 \pm 0,076	0,587	
Inadequado	14	0,517 \pm 0,049	0,518	

*Kruskal Wallis; dp: desvio-padrão

Tabela 19 - Comparação das medianas da DMO-CL em relação ao controle de phe, baseado nas médias sanguíneas no período de lactente a pré-escolar, de 47 pacientes fenilcetonúricos

CONTROLE DE PHE	NÚMERO DE PACIENTES	DMO-CL MÉDIA \pm dp	DMO-CL MEDIANA	p*
Adequado	09	0,612 \pm 0,080	0,637	0,012
Regular	19	0,579 \pm 0,069	0,586	
Inadequado	19	0,531 \pm 0,060	0,525	

*Kruskal Wallis; dp: desvio-padrão

Também foram verificadas diferenças significativas quando avaliados os resultados do CMO-CL das crianças com PKU em relação aos controles dos níveis séricos de fenilalanina (TAB. 21 e 22) nas faixas de idade aqui analisadas.

Tabela 20 - Comparação das medianas do CMO-CL em relação ao controle de phe, baseado nas médias sanguíneas no período de lactente a pré-escolar, de 47 pacientes fenilcetonúricos.

CONTROLE DE PHE	NÚMERO DE PACIENTES	CMO-CL MÉDIA \pm dp	CMO-CL MEDIANA	p*
Adequado	9	13,333 \pm 3,283	12,500	0,015
Regular	19	12,584 \pm 2,556	11,800	
Inadequado	19	10,458 \pm 1,919	10,000	

*Kruskal Wallis; dp: desvio-padrão

Tabela 21 - Comparação das medianas do CMO-CL em relação ao controle de phe, baseado nas médias sanguíneas durante todo o tempo de seguimento de 49 pacientes fenilcetonúricos.

CONTROLE DE PHE	NÚMERO DE PACIENTES	CMO-CL MÉDIA \pm dp	CMO-CL MEDIANA	p*
Adequado	18	15,406 \pm 8,468	12,200	0,008
Regular	17	12,500 \pm 2,433	12,400	
Inadequado	14	10,129 \pm 1,659	10,000	

*Kruskal Wallis; dp:desvio-padrão

Contudo, não foram encontradas diferenças entre a DMO-CI das 41 crianças e adolescentes do grupo PKU classificados quanto aos níveis de phe na faixa etária de lactente a pré-escolar ($p=0,245$) e, também, em relação á média geral dos níveis do aminoácido ($p=0,097$).

5.9 Comparação entre a ingestão de nutrientes e as densitometrias do grupo PKU

Não foram observadas diferenças entre os resultados da DMO-CL, da DMO-CI e do CMO-CI e a ingestão de cálcio e magnésio em todas as faixas etárias. Entretanto, a ingestão de fósforo entre 4 e 8 anos de idade, mostrou diferença significativa tanto com a DMO-CL quanto com DMO-CI e, ainda com o CMO-CL ($p<0,01$ e TAB. 22, 23 e 24, respectivamente) com menores médias no grupo PKU.

Tabela 22 - Comparação entre a ingestão de fósforo na faixa etária de 4 a 8 anos de idade e a DMO-CL em 48 pacientes fenilcetonúricos

INGESTÃO DE FÓSFORO	NÚMERO DE PACIENTES	MEDIANA	MÉDIA \pm dp	P*
$\geq 100\%$ IA	20	0,609	0,640 \pm 0,119	< 0,01
$\geq 80\%$ IA	26	0,530	0,545 \pm 0,058	
<80% IA	2	0,461	0,461 \pm 0,046	

*Kruskall Wallis; IA: Ingestão adequada; dp: desvio-padrão

Tabela 23 - Comparação entre a ingestão de fósforo na faixa etária de 4 a 8 anos de idade e a DMO-CI em 43 pacientes fenilcetonúricos

INGESTÃO DE FÓSFORO	NÚMERO DE PACIENTES	MEDIANA	MÉDIA ± dp	P*
≥ 100% IA	20	0,845	0,853 ± 0,064	
≥ 80% IA	22	0,790	0,795 ± 0,049	< 0,01
<80% IA	1	0,751	0,751±0,00	

*Kruskall Wallis: IA: Ingestão adequada; dp: desvio-padrão

Tabela 24 - Comparação entre a ingestão de fósforo na faixa etária de 4 a 8 anos de idade e a CMO-CL em 48 pacientes fenilcetonúricos

INGESTÃO DE FÓSFORO	NÚMERO DE PACIENTES	MEDIANA	MÉDIA ± dp	P*
≥ 100% IA	22	13,100	15,72 ± 7,24	
≥ 80% IA	24	10,500	10,48 ± 1,76	< 0,01
< 80% IA	2	904	9,4±2,1	

*Kruskall Wallis: IA: Ingestão adequada; dp: desvio-padrão

Apesar de não terem sido encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os escores Z da DMO-CL e a ingestão de cálcio e magnésio, em cada faixa etária considerada, independentemente da população de referência utilizada, observou-se significância estatística entre os escores Z da DMO-CL e a ingestão de fósforo na faixa de idade entre 4 e 8 anos, quando a população de referência foi a de VAN DER SLUIS et al. (2002), com $p=0,02$.

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

O presente estudo foi desenvolvido face à necessidade de se avaliar as condições clínicas em relação ao metabolismo ósseo dos pacientes fenilcetonúricos em tratamento no SEG-HC-UFG. A preocupação com a qualidade de vida desses indivíduos, imprime uma necessidade de se entender mais e mais a respeito dessa doença, não só pela busca de conhecimentos na literatura especializada e em treinamentos em centros mais desenvolvidos, mas, também, mediante produção própria de conhecimento, adequado e de acordo com a nossa realidade. Por se tratar de um serviço oferecido por uma Universidade, a produção do conhecimento torna-se pertinente.

Publicações demonstravam existir problemas em relação ao crescimento ósseo dos fenilcetonúricos (McMURRY et al, 1992; ALLEN et al., 1994; HILMAN et al., 1996; SCHWHAN et al., 1998; AL-QADREH et al., 1998; BARAT et al., 2002; AMBROSZKIEWICZ et al., 2004), ainda pouco esclarecidos, quando não contraditórios (PRZYREMBEL et al, 2000).

Muitos admitem que a forma mais adequada de se prevenir a ocorrência da osteoporose na vida adulta é garantir a conquista plena do pico de massa óssea (BRONNER et al., 1994; BIANCULLI et al., 1999, BACHRACH, 2000a; SPECKER, 2001; LEONARD et al., 2002). O aparecimento da osteoporose no adulto estaria condicionado ao distúrbio da relação entre quantidade de massa óssea obtida durante o PMO, sua conservação na idade adulta e a intensidade de sua perda no pós-menopausa e na velhice (NIH CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL ON OPTIMAL CALCIUM INTAKE, 1994). Entretanto, sabe-se que há uma variabilidade muito expressiva no PMO de adultos jovens, que pode alcançar até 29% (SBDENS, 2004). Portanto, a infância e, em particular a adolescência, tornaram-se objeto de interesse para a profilaxia dessa entidade patológica, responsável por aumentar de modo importante o risco de fraturas,

com elevadas morbidade e mortalidade (KANIS et al., 1994; KHAN et al., 2002). Apesar de BACHRACH (2000b) reconhecer que ainda não existem dados suficientes para se confirmar, com certeza, a relação entre baixa densidade mineral óssea na infância e na adolescência e o aumento da incidência de osteoporose no adulto, outros admitem (MATKOVIC, 1992; GOULDING et al., 2000; LEONARD, 2002) que a identificação de indivíduos em risco de não adquirirem seu potencial genético em massa óssea, poderia ser, de alguma maneira, benéfica. Estariam em risco, além dos indivíduos predispostos por determinação genética (LONZER et al., 1996), aqueles com distúrbios nos fatores ambientais envolvidos no crescimento ósseo (BONJOUR et al., 1994), determinados, em particular, pelo uso de medicamentos lesivos ao osso e por doenças crônicas, que ocasionam transtornos nutricionais, físicos e hormonais, por si só, ou em decorrência do seu tratamento, ou ainda, pela interação de todos esses fatores (SOYKA et al., 2000; TORTOLANI et al., 2002). Doença celíaca (MORA et al., 2001), fibrose cística (LAURSEN et al., 1999), distúrbios hormonais, tais como deficiência do hormônio de crescimento, hiperparatireoidismo, hipogonadismo (LONGOBARDI et al., 1999), hipercalciúria idiopática (PENIDO, 2000), síndromes genéticas (COSTA et al., 2002), diabetes melitus (VARGAS et al., 2003; ROMÁN et al., 2004), doenças metabólicas (RUBIO-GOZALBO, et al., 2002), doenças músculo esqueléticas (ROBERTO et al., 2002) e deficiências nutricionais (BACHRACH, 1999; SOYKA et al., 2000), estão entre as variadas entidades mórbidas que estão sendo estudadas, e que, de maneira geral, associam-se com alterações no metabolismo e no crescimento do esqueleto.

A PKU é doença herdada de forma autossômica e recessiva, de característica multifatorial e heterogênea, que necessita de fator ambiental para se manifestar clinicamente, pois o genótipo apenas se expressará se exposto a determinada quantidade de phe (GÜTTLER et al., 2000; SCRIVER et al., 2001). A dieta do fenilcetonúrico é

vegetariana (DOBBELAERE et al., 2003) e os alimentos vegetais não são considerados fontes adequadas de vários nutrientes, os quais, são fornecidos, na dieta normal, pelos alimentos de origem animal (ACOSTA et al., 1987; PRZYREMBEL et al., 2000). A ingestão desses nutrientes fica, então, dependente de sua complementação nos substitutos da fonte protéica natural, seja mistura de aminoácidos ou hidrolisado de proteínas. Esses produtos podem ser completos, fornecendo além da proteína, carboidratos, lípidos, minerais e micronutrientes ou incompletos, que não contêm ou contêm quantidade mínima desses quatro últimos elementos. Nesse último caso, a ingestão de produtos naturais pode ser mais flexível, o que facilita a adesão ao tratamento. Por outro lado, ao aumentar a demanda por fontes dietéticas ricas em nutrientes essenciais, ocasiona também aumento na ingestão protéica, dificultando o controle dos níveis de phe e, nem sempre, alcançando as recomendações dietéticas necessárias (PRZYREMBEL et al., 2000). Desse modo, o substituto protéico, em especial o complementado, passa a ser, nesses indivíduos, o principal fornecedor desses nutrientes (SCHULZ et al., 1995). Entretanto, devido a fatores variados, que vão desde o sabor desagradável da mistura de aminoácidos até o seu custo elevado, nem sempre a ingestão diária de determinados nutrientes, é suficiente para alcançar as necessidades recomendadas para prover um estado nutricional adequado (ACOSTA et al., 1996; FISBERG et al., 1999; PEREZ-DUEÑAS et al., 2002). Ao se prescrever o substituto protéico levando-se em consideração apenas a necessidade diária de proteínas, corre-se o risco de provocar outros problemas nutricionais, em consequência do não fornecimento adequado de outros nutrientes. O cálcio e o fósforo podem ser citados como exemplos, pois têm nos produtos lácteos sua maior fonte dietética, os quais não são ingeridos (ou o são em quantidade irrisória) pelos fenilcetonúricos. Déficits na ingestão de nutrientes importantes ao metabolismo ósseo, com repercussões futuras, poderiam estar ocorrendo, não obstante o bom estado nutricional global dos pacientes em tratamento da

PKU. E o aporte dietético de cálcio e de fósforo estaria entre os maiores determinantes da otimização do ganho de massa óssea na infância e na adolescência (RUIZ et al., 1995; PARSONS et al., 1997; MOLGAARD et al., 2001; TORTOLANI et al., 2002).

No presente estudo foi feita avaliação da existência de alterações ósseas em pacientes fenilcetonúricos (grupo PKU), mediante densitometria realizada pela técnica de absorciometria radiológica de energia dupla (DEXA). Os resultados dos exames de densitometria dos fenilcetonúricos foram comparados com os de indivíduos saudáveis, não fenilcetonúricos (grupo Controle), pareados por sexo, idade, peso e altura. Avaliou-se, apenas no grupo PKU, alguns parâmetros bioquímicos (sanguíneos e urinários) e a ingestão diária dos nutrientes considerados mais importantes à aquisição adequada do PMO e suas possíveis associações com as alterações detectadas.

6.1 A amostra

O tamanho da amostra estudada (49 pacientes e 49 controles) foi determinado pelo número de indivíduos fenilcetonúricos em tratamento no SEG-HC-UFMG e limitada pelos critérios de inclusão. Pela incidência populacional da doença no nosso meio e por ser o SEG-HC-UFMG o centro de referência para o tratamento da PKU no Estado, considerou-se a amostra representativa. Em geral, trabalhos obtidos na literatura têm utilizado amostras menores ou iguais (McMURRY et al., 1992; ALLEN et al., 1994; HILMAN et al., 1996; SCHWHAN et al., 1998; AL-QADREH et al., 1998; BARAT et al., 2002; AMBROSZKIEWICZ et al., 2004). A amostra também foi considerada homogênea, não sendo encontradas diferenças significativas entre os dois grupos (PKU e Controle) em relação ao sexo, cor, idade, peso, altura e escore Z. Como a determinação da raça, apenas por avaliação clínica é pouco confiável em uma população com elevado grau de miscigenação como a mineira, optou-se por se distinguir apenas a cor dos participantes, em branca e não branca, o que, entretanto não foi considerado como essencial no pareamento

dos grupos. Cumpre salientar que não foram feitas comparações de resultados entre indivíduos brancos e negros. Entretanto, mesmo não sendo objetivo do presente estudo, não foram encontradas diferenças significativas na análise das médias dos diversos resultados da DEXA (DMO-CL, DMO-CI e CMO-CL) e a cor dos indivíduos. A amostra foi constituída, em maioria absoluta, por pré-escolares (56) e escolares (37), com apenas 5 adolescentes. A razão do número restrito de adolescentes deveu-se ao pequeno número de pacientes nessa faixa etária, diagnosticados precocemente e em tratamento no SEG-HC-UFMG. Não foram incluídas crianças com idade menor que 4 anos, por ser muito difícil mantê-las imóveis, pelo tempo suficiente para a realização da técnica. O uso de sedação, que seria necessário nesses casos, também foi considerado inadequado.

O recrutamento dos controles se apresentou como a maior dificuldade do estudo, principalmente devido a exigência de pareamento por sexo, idade, peso e altura. Atentou-se, para a aproximação máxima possível desses parâmetros entre os dois grupos, desejando-se não ultrapassar os limites (superiores e inferiores) de cinco cm para altura, de 20% em relação ao peso e de seis meses em relação à idade cronológica. Como o desenvolvimento puberal é considerado o maior fator determinante da aquisição de massa óssea (SOYKA, et al., 2000), o fato da diferença de idade entre um dos nossos pacientes e seu controle - ambos no mesmo estágio puberal pelos critérios de Tanner - estar acima do desejado, não foi considerado como relevante na comparação entre eles. Além do mais, não foram detectadas diferenças na homogeneidade da amostra, em relação à idade. Quanto aos adolescentes, todos foram avaliados e classificados segundo os critérios de Tanner e o pareamento foi feito, também, por esse parâmetro. As duas adolescentes fenilcetonúricas e seus pares, portanto, já menstruavam e a idade em que a menarca havia ocorrido foi bastante aproximada. Procurou-se, também, recrutar a maioria dos controles entre os clientes dos núcleos de Pediatria Geral e de Adolescentes do HC-UFMG, já

acompanhados por algum tempo por esses Serviços. Além de preencherem os critérios de inclusão, os indivíduos escolhidos também foram considerados hígidos pelo médico responsável por seu acompanhamento ambulatorial. Como o recrutamento nesses locais não foi suficiente, os controles foram selecionados também, entre crianças e adolescentes parentes de alunos da graduação em Medicina da FM-UFMG e de funcionários do Ambulatório de Pediatria São Vicente de Paulo do HC-UFMG. Também foram selecionadas crianças de duas pré-escolas municipais de Belo Horizonte. Todos foram avaliados clinicamente e, preenchendo os critérios necessários, incluídos no estudo. Em nossa avaliação, a necessidade de se buscar os controles em outros locais que não apenas na clientela do HC-UFMG, foi considerada benéfica. Como o Ambulatório de Fenilcetonúria é o único centro especializado do Estado, estão ali representadas, senão todas, pelo menos a maioria das classes sócio-econômico-culturais da população estadual. O recrutamento fora do âmbito do HC-UFMG permitiu ampliar essa representatividade aos controles. Desse modo, foram minimizados alguns fatores que poderiam interferir nos resultados da DEXA.

O Protocolo de atendimento médico-nutricional do Ambulatório do SEG-HC-UFMG determina que os familiares dos pacientes realizem, antes de toda consulta, recordatório alimentar de 24 horas. Apesar do número de consultas, determinado pelo mesmo Protocolo, no primeiro e no segundo anos de vida ser muito elevado (\pm 34 consultas e 12 consultas, respectivamente), foi exatamente nesse intervalo de tempo que se conseguiu avaliar o maior número de recordatórios alimentares, de cada criança. Após esse período, alguns prontuários continham, apenas, uma ou duas dessas anotações por ano e, em alguns, os recordatórios não foram analisados por terem sido considerados não confiáveis. Esse fato determinou um número menor de pacientes, cujos recordatórios foram analisados, em cada faixa etária. A avaliação dietética, em *software* próprio foi

realizada por nutricionista, a qual, entretanto, ainda encontrou certa dificuldade em avaliar a concentração de phe em determinados alimentos (naturais e/ou industrializados), e de outros nutrientes como Ca, P e Mg nos alimentos especiais e importados. No caso desses últimos, algumas mães forneceram as informações necessárias, preenchendo as possíveis lacunas. No caso de alimentos especiais para fenilcetonúricos, nos quais foram encontradas informações somente a respeito da concentração de phe, decidiu-se pelo uso das concentrações obtidas de um produto similar, mais comum. Não obstante as dificuldades, foi possível realizar uma avaliação confiável da ingestão alimentar desses pacientes. Decidiu-se por não se fazer a avaliação alimentar do grupo controle devido à dificuldade em se obter, no nosso meio, o preenchimento completo, adequado e confiável de um inquérito alimentar, como descrito por PENIDO, (2000).

6.2 Densitometria óssea

A descoberta de técnicas não invasivas, seguras, rápidas e eficientes, facilitou sobremaneira o entendimento fisiopatológico e o diagnóstico da osteoporose na idade adulta (MATKOVIC et al., 1992; KANIS et al., 1994; KANIS et al., 1997; KHAN et al., 2002). A possibilidade de se estender o uso dessas técnicas às outras faixas etárias, aumentou ainda mais o espectro de informações disponíveis a respeito do crescimento ósseo, de seu metabolismo, dos seus fatores favorecedores e comprometedores, das repercussões de doenças e de seus tratamentos sobre o osso e, ainda, a evolução das intervenções terapêuticas especializadas (LONZER et al., 1996; PARSONS et al., 1997; SOYKA et al., 2000; MOLGAARD et al., 2001). Sabe-se que doenças crônicas com etiopatogenias diferentes podem acometer, em maior ou menor intensidade, o crescimento ósseo em crianças e adolescentes (HENDERSON, et al., 1996; BACHRACH, 1999; PENIDO, 2000; ROBERTO et al., 2002). Cumpre salientar, entretanto, que sendo o

tratamento da osteoporose menos eficaz que sua profilaxia, as atenções têm se voltado para a infância e a adolescência, períodos propícios à otimização do ganho de massa óssea (LU et al., 1994; LEONARD et al., 2002), cuja obtenção seria um fator importante para diminuição dos riscos de osteoporose na maturidade (MATKOVIC, 1992; SPECKER, 2001).

A técnica de absorciometria radiológica de dupla energia – DEXA – foi utilizada e seus resultados empregados nas diversas análises da massa óssea dos grupos em estudo. Não foram encontradas dificuldades na feitura dos exames. As crianças menores permaneceram tranqüilas, permitindo a obtenção de resultados confiáveis. Entretanto, seis pacientes fenilcetonúricos, entre quatro e cinco anos de idade, que apresentavam resultados elevados de phe sangüínea no dia em que foram feitas as densitometrias, não tiveram seus resultados de corpo inteiro obtidos, pois a técnica postural para sua realização não foi alcançada. Credita-se o fato, à hiperatividade das crianças em decorrência dos níveis altos de phe (WAPPNER et al., 1999) nesse dia, o que tornou difícil mantê-las imóveis para a realização dessa parte da DEXA. Imobilidade mínima é exigida e, de acordo com KRÖGER (1996), os resultados obtidos quando a criança não consegue ficar imóvel ocasionam erros na interpretação das densitometrias em crianças, especialmente as pequenas.

Evidenciou-se correlação significativa da DMO-CL, da DMO-CI e do CMO-CL com a idade nos dois grupos, o que está de acordo com os dados da literatura (LU et al., 1994; MOREIRA-ANDRÉS et al., 1995; LONZER et al., 1996). Não foram notadas diferenças significativas nessas correlações entre meninas e meninos, provavelmente devido à baixa média de idade da amostra estudada. Os trabalhos de ZANCHETA et al. (1995), BACHRACH et al. (1999), MOLGAARD et al. (1998) e de PESSOA et al. (1997)

mostraram diferenças no ganho de massa óssea entre os dois sexos, de maneira mais precoce no sexo feminino, mas em médias de idade superiores às do presente estudo.

Presume-se que a utilização da DMO_v, obtida pela fórmula matemática publicada por KRÖGER et al. (1996), poderia superar o possível erro de avaliação de ossos pequenos e/ou grandes, cometido em decorrência do uso da área no cálculo da DMO (MOLGAARD et al., 1997). Alguns autores como VAN DER SLUIS et al. (2002), não encontraram correlação significativa positiva entre a DMO_v e a idade. Entretanto, em acordo com KRÖGER et al. (1992) e LU et al. (1996), no presente estudo também a DMO_v dos dois grupos, correlacionou-se significativa e positivamente com a idade, o que, na nossa opinião, poderia demonstrar ganho real de massa óssea, corroborando os achados relatados acima.

Na comparação dos resultados de DMO-CL entre os dois grupos (PKU e Controle), foram encontradas diferenças significativas, referendando os dados da literatura. (McMURRY et al., 1992; ALLEN et al., 1994; HILMAN et al., 1996; SCHWHAN et al., 1998; AL-QADREH et al., 1998; BARAT et al., 2002; AMBROSZKIEWICZ et al., 2004), indicando a existência de diferença de mineralização óssea entre indivíduos fenilcetonúricos e não fenilcetonúricos, com mesma idade, peso, altura e sexo.

O cálculo da DMO_v-CL foi realizado para confirmar a existência de diferença significativa entre a densidade mineral óssea dos componentes dos dois grupos. Quando os resultados dos cálculos da DMO_v-CL foram comparados, encontrou-se diferença significativa entre os dois grupos, confirmando os achados da DMO-CL. Apesar da pequena amostra do presente estudo, esse achado sugere que o cálculo da DMO_v-CL permite corrigir o erro cometido ao se avaliar o conteúdo mineral ósseo em relação à área e não em relação ao volume ósseo verdadeiro, como pretendido por COWELL et al. (1995) e KRÖGER et al. (1996).

Não foram encontradas diferenças significativas em relação a DMO-CI e ao CMO-CL, entre os fenilcetonúricos e os controles, em concordância com os achados de McMURRY et al. (1992) e HILLMAN et al. (1996). Entretanto, esses resultados foram discordantes dos de ALLEN et al. (1994) que relataram ter encontrado menor DMO-CI em crianças pré-púberes, com média de idade próxima à do presente estudo. Como interpretar o esses achados? Se a DMO-CL é obtida pela divisão do CMO-CL pela área do osso e não existe diferença significativa no tamanho dos indivíduos, por que motivo a DMO-CL e a DMOv-CL estão diferentes entre os dois grupos? E, ainda, por que a DMO-CI não está também diferente? Os dados acima poderiam sugerir realmente a existência de alteração de mineralização nos fenilcetonúricos em locais onde predomina osso trabecular? Como esse tipo de osso é mais sensível às alterações metabólicas e mais facilmente mobilizado (SCHWAN et al., 1998), sua menor mineralização seria decorrente de uma maior reabsorção ou de uma menor deposição mineral? A segunda hipótese poderia ser confirmada pela inexistência de sinais bioquímicos de distúrbios no metabolismo do Ca e do P, pois não existem, no presente trabalho, alterações nas dosagens séricas dos minerais envolvidos na mineralização óssea, nem aumento do PTH. Caso contrário, o PTH, maior controlador conhecido do cálcio sérico, estaria aumentado se alterações na reabsorção óssea, possivelmente crônicas, estivessem ocorrendo? Isto posto, se não há reabsorção óssea exagerada poderia estar ocorrendo deposição mineral inadequada? Que fatores poderiam estar envolvidos na fisiopatologia desse déficit no metabolismo ósseo? Os níveis sanguíneos elevados de phe poderiam, de alguma forma, comprometer o metabolismo ósseo nos indivíduos fenilcetonúricos? Esse estudo parece indicar que sim, pois foi encontrada diferença significativa entre os resultados da DMO-CL e do CMO-CL entre os pacientes do grupo PKU classificados de acordo com os níveis sanguíneos de phe. Aqueles com melhor controle dos níveis sanguíneos do aminoácido tinham maiores DMO-CL e

CMO-CL, o que está em concordância com McMURRY et al. (1992), AL-QADREH et al. (1998), BARAT et al. (2002), mas discorda do que foi encontrado por ALLEN et al. (1994), HILLMAN et al. (1996) e PÉREZ-DUEÑAS et al. (2002). Nenhum outro parâmetro bioquímico avaliado (sangüíneo e urinário), demonstrou essa relação significativa. YANNICELLI et al. (2002) estudando ratos fenilcetonúricos verificaram sinais bastante sugestivos de que níveis séricos elevados de phe acometeriam o metabolismo ósseo. Além do mais, GREEVES et al. (1997) encontraram aumento da freqüência de fraturas em fenilcetonúricos maiores de 8 anos, considerada por eles como a faixa etária em que há piora na adesão à dieta, com aumento dos níveis séricos de phe. Relacionaram essa maior freqüência de fraturas com os níveis elevados do aminoácido. Entretanto, diferenças significativas na DMO-CI foram encontradas, apenas quando os pacientes foram classificados quanto ao controle dos níveis sangüíneos de phe, na faixa de realização da DEXA. O excesso sangüíneo de phe poderia acometer o *turnover* ósseo, determinando alterações na mineralização do osso esponjoso, em particular? McMURRY et al. (1992), GREEVES et al. (1997), AL-QADREH et al. (1998), BARAT (1998), admitem essa possibilidade, em contraposição a ALLEN et al. (1994), HILLMAN et al. (1996) e PEREZ-DUEÑAS et al. (2002). Os primeiros reconhecem que esse seria um motivo a mais para se estimular a adesão ao tratamento, mantendo-se níveis séricos menores do aminoácido. Entretanto, todos admitem a necessidade de novos estudos, para maiores esclarecimentos.

Verificou-se, também, diferença entre os dois grupos, nos limites da significância quando a porcentagem da DMO-CL foi comparada à do adulto jovem. O mesmo não foi verificado na porcentagem obtida na DMO-CI, o que poderia ser concordante com a hipótese de acometimento do osso esponjoso e não do osso cortical, predominante no esqueleto como um todo. Esse fato determinaria um PMO aquém do potencial genético,

sem evidenciar alterações no crescimento do esqueleto, de modo geral? A menor DMO-CL, em idade tão precoce tornaria o fenilcetonúrico um adulto com risco aumentado para a osteoporose? Existem, ainda, muitas questões sem respostas em relação aos achados na densitometria óssea de crianças e adolescentes, fenilcetonúricos ou não, verificadas pela análise dos dados da literatura (LEONARD et al., 2002; LAZARETTI-CASTRO, 2004).

6.3 Parâmetros bioquímicos

No presente estudo não foram avaliados os marcadores ósseos bioquímicos, sanguíneos e urinários, devido às dificuldades encontradas para se fazer essas dosagens e, principalmente, pela inexistência, em nosso meio, na ocasião da realização do mesmo, de valores de referência confiáveis e validados em crianças e adolescentes, apesar dos vários contatos realizados com laboratórios considerados de referência no país.

As dosagens sanguíneas de Ca, P, Mg, PA e PTH (exceto uma, diminuída) estavam, todas, dentro dos limites da normalidade, o que também foi relatado nos estudos de AL-QADREH et al. (1998) e de PÉREZ-DUEÑAS et al. (2002). Entretanto, McMURRY et al. (1992) encontraram níveis séricos de PA, Mg e PTH diminuídos, de forma significativa, em pacientes com PKU. Já HILLMAN et al. (1998) encontraram, em fenilcetonúricos, apenas, diminuição de Ca e Mg, em relação aos controles. Em nenhum desses trabalhos, porém, foram encontradas associações entre os parâmetros bioquímicos e as alterações encontradas na densidade mineral óssea desses indivíduos. São resultados controversos que necessitam maiores investigações.

Definiu-se pela análise da excreção urinária de Ca, P e Mg em micção única, tendo como referência estudo realizado por MATOS et al. (1997), que demonstrou associação confiável com os resultados obtidos em análise de urina de 24 horas, devido a facilidade de obtenção da amostra. A maioria dos pacientes do SEG-HC-UFMG, vem do

interior do Estado, muitos viajando mais de 8 horas à noite, e, nesse caso, a coleta e o transporte da urina, poderia ser motivo de maior erro nas dosagens além de incômodo. De acordo com os resultados encontrados, 28,9% e 23,9% dos fenilcetonúricos tinham excreção aumentada de Ca e Mg, respectivamente e 21,7% tinham excreção diminuída de P. Ninguém apresentou excreção aumentada de P, enquanto Ca e Mg, foram excretados em pequenas quantidades em 2,2% e em 10,9%, respectivamente. Nenhuma dessas alterações correlacionou-se com os resultados da densitometria em concordância com os achados de AL-QADREH et al. (1998), apesar de GREEVES et al. (1997) terem como hipótese a existência de distúrbios na excreção renal de Ca e de P nos pacientes fenilcetonúricos, determinados geneticamente ou ocasionados pelo aumento da phe no sangue, ou de seus metabólitos na urina.

Na avaliação dos níveis sanguíneos de phe, foi verificado que apenas no primeiro ano de vida a maioria dos pacientes mantinha suas dosagens nos limites adequados para a faixa etária. A partir de então, a maior parte dos indivíduos, em todas as faixas etárias analisadas, não conseguiu manter os níveis sanguíneos médios anuais de phe dentro dos limites desejáveis. Nota-se que, apesar desses achados serem coerentes com os da literatura (McMURRY et al., 1992; VERKERK et al., 1994; SCHULZ et al., 1995; WALTER et al., 2002; ACOSTA et al., 2003), a porcentagem de indivíduos com médias acima dos limites recomendados é mais elevada do que a relatada por esses autores. Ocorreu uma melhora discreta, porém transitória, entre 6 e 8 anos de idade em contraposição ao encontrado por GREEVES et al. (1997). Uma possível justificativa, para esse achado, poderia ser uma melhor compreensão por parte do próprio paciente a respeito da sua doença, na medida em que é alfabetizado, tornando-se responsável por seu tratamento. Contudo, é aos 6 anos de idade que ocorre aumento do limite superior dos níveis sanguíneos de phe considerado como adequado, que passa de 360 $\mu\text{mol/L}$ para 480 $\mu\text{mol/L}$. Portanto, crianças que, até

então, vinham sendo, classificadas como mantendo controle regular poderiam mudar, nessa faixa de idade, para controle adequado. Na nossa opinião, essa é a explicação mais provável do aumento do número de pacientes com adesão adequada à dieta, nessa faixa etária. Quanto à melhora demonstrada por nossos adolescentes, em contradição com os dados da literatura (MATALON et al., 1991; SHAW, 1994; SHULZ, 1995; WALTER, 2002), acreditamos ser devida ao pequeno número de pacientes estudados nessa faixa etária. Na nossa avaliação, a adesão dos nossos pacientes à dieta é muito pequena a partir do segundo ano de vida, como demonstrado pela classificação, baseada nas médias anuais dos níveis sanguíneos de phe: 64% dos indivíduos da amostra estudada tinham média geral de phe acima dos limites adequados para a idade; na faixa etária da realização do exame, 72% mantinham os níveis médios anuais de phe elevados e na classificação pela média sanguínea de phe encontrada no período de lactente e pré-escolar 81% não controlavam adequadamente os níveis sanguíneos do aminoácido. Essas porcentagens são bastante elevadas, demonstrando necessidade de se investir mais na adesão ao tratamento. É difícil demonstrar aos familiares, o prejuízo decorrente dos níveis elevados de phe sérica em crianças maiores, quando não existem deficiências do desenvolvimento ou retardo mental. Limites elevados de phe sanguínea, em especial nos primeiros 5 anos de vida, parecem estar relacionados a menores escores nos testes de quociente de inteligência (QI) (ZEMAN et al., 1996) e distúrbios cognitivos, que não são percebidos facilmente. É a partir dos dois anos de idade que a criança solicita aos familiares, com maior insistência, a ingestão dos alimentos proibidos, tendendo também a aumentar a quantidade dos alimentos que têm sua ingestão controlada. Esse fato, aliado à dificuldade da família em perceber os sintomas e/ou sinais que demonstram lesão do SNC, a partir dessa idade – em geral, distúrbios cognitivos - faz com que ocorra relaxamento no controle da dieta. Esses sinais e sintomas seriam evidenciáveis por testes específicos ou com o ingresso da criança na escola,

quando podem surgir dificuldades escolares variadas (WEGLAGE et al., 1998; ANTSHEL et al., 2003).

6.4 Avaliação dietética

Na avaliação da ingestão de Ca, os dados obtidos demonstraram estar em acordo com os encontrados por FISBERG et al (1999), em estudo realizado em São Paulo, mas em contradição com os valores descritos por ALLEN et al. (1994), AL-QADREH et al. (1998), PEREZ-DUEÑAS et al. (2002) e ACOSTA et al. (2003). Encontrou-se, de maneira preocupante, baixa ingestão de Ca, P e Mg em, praticamente, todas as faixas de idade. Poucas crianças conseguiram alcançar, em várias ocasiões, um mínimo de 80% do valor recomendado.

Apesar de não terem sido encontradas relações entre a ingestão inadequada de Ca e de Mg e as alterações da DMO, há muito é quase consenso na literatura (MATKOVIC et al., 1990; CHAN et al., 1991; JOHNSTON et al., 1992; LEE et al., 1994; BRONNER et al., 1994; LEE et al., 1995; CHAN et al., 1995; RUIZ et al., 1995; MARTIN et al., 1997; BONJOUR et al., 1997; MOLGAARD et al., 2001; WOSJE et al., 2000) que o aporte dietético de alguns nutrientes, de cálcio em especial, dentro dos limites recomendados para cada faixa etária, é significativo para aquisição da massa óssea geneticamente determinada. A baixa ingestão desses nutrientes, em praticamente todas as faixas etárias, poderia impedir, ou pelo menos dificultar ainda mais, a otimização do PMO nos indivíduos fenilcetonúricos. É importante, nesse caso, conscientizar os familiares e os próprios pacientes da necessidade de se controlar melhor a ingestão também de outros nutrientes, além da phe. A baixa ingestão, entretanto, não se relacionou com alterações dos níveis séricos desses minerais. Notou-se, quando da realização do estudo, que a partir de 1-2 anos de idade havia, também, maior descompromisso na confecção do recordatório, dificultando

a análise das dietas. Verifica-se esse fato também pela existência de contradição entre a média de ingestão de phe - relativamente baixa- e os níveis sanguíneos médios do aminoácido. Mesmo cientes de que a avaliação da adesão dietética feita em termos de médias anuais deixa muito a desejar, é visível a incoerência entre baixa ingestão e os níveis sanguíneos elevados do aminoácido. Esse achado pode significar uma menor tolerância à ingestão do nutriente apresentada pelos nossos pacientes, mas, com maior probabilidade, um relaxamento dietético não demonstrado, ou “disfarçado”, pelo recordatório alimentar.

Não obstante, verificou-se que a menor ingestão de P, na faixa de idade entre 4 e 8 anos, relacionava-se com menores resultados de DMO-CL, CMO-CL e DMO-CI. Não encontramos, explicações plausíveis para esse achado.

6.5 Comparação dos escores Z da DMO-CL entre os grupos PKU e Controle, tendo como referências dados de populações diferentes

Os resultados da DMO-CL foram utilizados para obtenção de escore Z o qual foi usado para avaliação da existência de alterações na mineralização da coluna lombar. Os escores Z foram obtidos, mediante dados fornecidos pela literatura, de 3 populações diferentes: caucasiana européia (VAN DER SLUIS et al., 2002), ibérica-hispânica (DEL RIO et al., 1994) e brasileira (FONSECA et al., 2001), os quais utilizaram aparelhos similares ao do estudo, em questão. Apesar de existirem diferenças entre o número de pacientes fenilcetonúricos com escore $Z < -1$ e seus controles em relação às populações hispânica e brasileira, essas não foram significativas. Contudo, a diferença foi significativa quando foi utilizada, para comparação, a população caucasiana européia. BACHRACH et al. (1999) verificaram que indivíduos de origem hispânica tinham menor DMO-CL em comparação com negros e brancos. Apesar da nossa população ser reconhecidamente miscigenada, predominando a mistura entre negros e brancos, a análise das mutações

encontradas nos pacientes fenilcetonúricos aqui estudados, demonstra que sua herança genética é mais próxima da população ibérica (CASTRO-MAGALHÃES, 2003; LARA, 2004). Caso o grupo Controle tenha essa mesma herança, a diferença significativa poderia ser decorrente de fatores ambientais. Entretanto, se os dois grupos não possuírem a mesma origem, essa diferença poderia estar relacionada à carga genética dos indivíduos. Existe, ainda, hipótese, aventada por ZEMAN et al., (1999) de que algumas mutações determinantes da PKU poderiam estar, também, relacionadas a maior risco de osteoporose na vida adulta.

A ingestão de Ca e Mg também não se relacionou com os escores Z da DMO-CL, da DMO-CI e do CMO-CL, em nenhuma faixa de idade. Entretanto, a menor ingestão de P entre 4 e 8 anos de idade, também relacionou-se com menor escore Z quando foi usada como referência a população de VAN DER SLUIS et al. (2002), o que não, porém, se repetiu em relação às outras populações usadas como referências no estudo.

7. CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

- Os resultados da DMO-CL e da DMOv-CL foram menores nos indivíduos fenilcetonúricos, quando comparados aos resultados de não fenilcetonúricos pareados por sexo, idade, peso e altura.
- Os parâmetros de avaliação da densidade mineral óssea estudados, apresentaram correlação positiva significativa com a idade, sem distinção entre os sexos, tanto nos fenilcetonúricos quanto nos controles.
- A porcentagem de mineralização óssea da DMO-CL, quando comparada ao adulto jovem, foi menor entre os fenilcetonúricos em relação os controles, apresentando significância estatística.
- A porcentagem de mineralização do CMO-CI, quando comparado ao adulto jovem, foi menor entre pacientes com PKU em relação aos controle, mas sem significância estatística.
- O controle dos níveis sanguíneos de phe dos fenilcetonúricos associou-se, de forma significativa, com os diversos resultados da densitometria: maiores médias de phe sanguínea associaram-se com menores médias na mineralização óssea.
- No presente estudo, apesar da pequena amostra avaliada, o cálculo da DMOv-CL mostrou ser independente da altura dos indivíduos.
- Não foram encontradas alterações nos diversos parâmetros sanguíneos usados para avaliar o metabolismo ósseo, nos pacientes com PKU.
- Não foram encontradas associações entre os resultados de DEXA e a hipercalciúria, presente em 28,9% dos fenilcetonúricos.

- Também não foram encontradas associações da mineralização óssea e o aumento da excreção de MG, presente em 23,9%
- Não foram encontradas associações com os resultados de DEXA e a hipofosfatúria, presente em 21,7% dos fenilcetonúricos.
- A ingestão de Ca, P e Mg estava abaixo dos limites recomendados para as diversas faixas etárias avaliadas, mas não associava-se estatisticamente, com as alterações encontradas na densitometria óssea, mas associava-se positivamente à ingestão de P entre 4 e 8 anos de idade,.
- Número elevado de fenilcetonúricos foi classificado como tendo escore Z <-1 (baixa densidade) para DMO-CL, quando a população do estudo de VAN DER SLUIS et al. (2002) foi utilizada como referência, tendo alcançado significado estatístico quando comparado aos controles.
- Quando foram usadas como referências as populações de DEL RIO et al. (1994) e de FONSECA et al. (2001), não foram encontradas diferenças estatísticas significativas, entre os dois grupos.
- Foi encontrada relação significativa apenas entre a ingestão diminuída de P na faixa de idade entre 4 e 8 anos e a classificação do escore Z <-1 da DMO-CL, quando foram usados como referência os dados da população estudada por VAN DER SLUIS et al (2002).
- Outros estudos devem ser realizados buscando esclarecer melhor as alterações encontradas e suas diversas relações.

8. REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

1. Acosta PB. Nutrition studies in treated infants and children with phenylketonuria: vitamins, minerals, trace elements. *Eur. J Pediatr.* 1996; 155 (1):136-9.
2. Acosta PB, Stepnick-Gropper S, Clarke-Sheehan N, Wenz E, Cheng M, Anderson K, et al. Trace element status of PKU children ingesting an elemental diet. *J Parenter Enteral Nutr* May/Jun 1987; 11 (3): 287-292.
3. Acosta PB, Wenz E, Williamson M. Nutrient intake of treated infants with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr* Feb 1971; 30: 198-208.
4. Acosta PB, Yannicelli S, Singh R, Mofidi S, Steiner R, DeVincentis E, et al. Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy. *J Am Diet Assoc* Sep 2003; 103 (9): 1167-1173.
5. Acosta PB, Yannicelli S. Disorders of Amino Acid Metabolism – Aromatic Amino Acids: Protocol 1-Phenylketonuria (PKU) Nutrition Support of Infants, Children, and Adults with PHENEX™-1 and PHENEX™-2 Amino Acid-Modified Medical Foods. In: Ross Products Division, Abbott Laboratories. The Ross Metabolic Formula System. Nutrition Support Protocols 3rd ed. Columbus; 1997. P. 1-31.
6. Aguiar MJB. Genetic Services and Research in the State of Minas Gerais, Brazil. *Community Genet* 2004; 7: 117-120.
7. Alexander FW, Clayton BE, Delves HT. Mineral and trace-metal balances in children receiving normal and synthetic diets. *J Med New Series* 1974 Jan; XLIII(169): 89-111.
8. Allen JR, Humphries IRJ, Waters DL, Roberts DCK, Lipson AH, Howman-Giles RG, et al. Decreased bone mineral density in children with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr* 1994; 59:419-22.

9. Al-Qadreh A, Schulpis KH, Athanasopoulou H, Mengreli C, Skarpalezou A, Voskaki I. Bone mineral status in children with phenylketonuria under treatment. *Acta Paediatr* 1998; 87:1162-6.
10. Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Klita-Laskowska T. A study of bone turnover markers in prepubertal children with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2004; 163:177-8.
11. Antshel KM, Waisbren SE. Timing is everything: executive functions in children exposed to elevated levels of phenylalanine. *Neuropsychology* 2003; 17 (3); 458-68
12. Bachrach LK. Making an impact on pediatric bone health. *J Pediatrics* 2000a Feb; 136 (2);137-9.
13. Bachrach LK. Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA). Measurements of bone density and body composition: promise and pitfalls. *J Pediatr Endocrinol* 2000b; 13:983-88.
14. Bachrach LK. Malnutrition, endocrinopathies, and deficits in bone mass acquisition. Bonjour JL, Tsang RC. *Nutrition And Bone Development*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1999, v.41:P261-277
15. Bachrach LK, Hastie T, Wang MC, Narasimhan B, Marcus R. Bone Mineral Acquisition in Healthy Asian, Hispanic, Black, and Caucasian Youth: A Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (12):4702-12.
16. Barat P, Barthe N. The impact of the control of serum phenylalanine levels on osteopenia in patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2002; 161:687-8.
17. Bates DW, Black DM, Cummings S. Clinical Use of Bone Densitometry – Clinical Applications. *JAMA* 2002 Oct 16; 288 (15):1898-1900.
18. Bianculli C, Armatta AM, Messina O, Barrera JC, Pereda C, Maldonado Cocco J. Prevención de osteoporosis desde la adolescência. *Adolescência Latinoamericana* 1999; 1:209-221.

19. Bickel H. The first treatment of phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996; 155 (1): 2-3.
20. Bonjour JP, Carrie AL, Ferrari S, Clavien H, Slosman D, Theintz G, et al. Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Invest* 1997 Mar; 99 (6): 1287-1294.
21. Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73 (3): 555-563.
22. Bonjour JP, Theintz G, Law F, Slosman D, Rizzoli R. Peak bone mass. *Osteoporosis Int* 1994; 1: 7-13.
23. Boot AM, DeRidder MAJ, Pols HAP, Krenning EP, DeMuinck Keizer-Schrama SMPF. Bone mineral density in children and adolescents: relation to puberty, calcium intake, and physical activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (1): 57-62.
24. British guidelines for PKU management: report of medical research council working party on PKU, 1998. Disponível em URL: <http://web47.radiant.net/~pkunews/diet.htm>, Acesso em 8 fev 2005
25. Bronner F. Calcium and osteoporosis. *Am J Clin. Nutr* 1994; 60:831-836.
26. Burckhardt P, Michel CH. The peak bone mass concept. *Clin Rheumatol* 1989; 8 (2):16-21.
27. Burgard P, Bremer HJ, Bürhrdel P, Clemens PC, Mönch E, Przyrembel H, et al. Rationale for the German recommendations for phenylalanine level control in phenylketonuria 1997. *Eur J Pediatr* 1999; 158:46-54.
28. Burgard P, Rupp A, Konecki DS, Trefz FK, Schmidt H, Lichter-Klonecki U. Phenylalanine hydroxylase genotypes, predicted residual enzyme activity and phenotypic parameters of diagnosis and treatment of phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996; 155 (1):11-15.

29. Cabalska MB, Nowaczewska I, Sendecka E, Zorska K. Longitudinal study on early diagnosis and treatment of phenylketonuria in Poland. *Eur J Pediatr* 1996; 155 (1):53-55.
30. Castro-Magalhães M. Frequência das mutações V388M,R408W, IVS10nt11 e IVS12nt1 em indivíduos com fenilcetonúria do Estado de Minas Gerais.[Dissertação].Belo Horizonte (MG):UFMG; 2003
31. Centerwall AS, Centerwall WR. The discovery of Phenylketonuria: the story of a young couple, two retarded children, and a scientist. *Pediatrics* 2000 Jan; 105 (1):89-103.
32. Chan GM. Dietary calcium and bone mineral status of children and adolescents. *AJDC* 1991 Jun; 145:631-634.
33. Chan GM, Hoffman K, McMurry M. Effects of dairy products on bone and body composition in pubertal girls. *J Pediatrics* 1995 Apr; 126 (4):553-556.
34. Cornejo VE, Raimann EB, Godoy XP, Colombo MC. Seguimiento de pacientes con hiperfenilalaninemia diagnosticados precozmente. *Ver Chil Pediatr* 1995; 66 (6):300-303.
35. Costa AMG, Lemos-Marini SHV, Baptista MTM, Santos AO, Morcillo AM, Maciel-Guerra AT, et al. Densidade mineral óssea: estudo transversal em pacientes com Síndrome de Turner. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002; 46 (2):143-9.
36. Cowell CT, Lu PW, Lloyd-Jones SA, Briody JN, Allen JR, Humphries IRJ, et al. Volumetric bone mineral density – a potencial role in paediatrics. *Acta Paediatr* 1995; 411:12-16.
37. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. *JAMA* 2002; 288 (15):1889-1897.

38. Del Rio L, Carrascosa F, Pons MG, Yeste D, Domenech FM. Bone mineral density of lumbar spine in white mediterranean spanish children and adolescents: changes related to age, sex, and puberty. *Pediatr Res* 1994; 35 (3):362-366.
39. Diet PRO 4: Tecnologia para o Profissional de Nutrição e Saúde. Agromídia Software - Empresa de Base Tecnológica, UFV, Viçosa MG
40. Dobbelaere D, Michaud L, Debrabrande A, Vanderbecken S, Gottrand F, Turck D, Farriaux JP. Evaluation of nutrition status and pathophysiology of growth retardation in patients with phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 2003; 26: 1-11
41. Eisman JA. Genetic determinants of peak bone mass. In: Bonjour JP, Tsang RC. Nutrition and bone development. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. P.165-174.
42. Endres W. Diet in phenylketonuria: how long? *Ann Nutr Metab* 1998; 42:63-67.
43. Esperon LC. Fenilcetonúria. *Pediatrics Prática*; 1966; XXXVII (2):39-46.
44. Faulkner RA, Bailey DA, Drinkwater DT, McKay HA, Arnold C, Wilkinson AA. Bone densitometry in Canadian Children 8-17 Years of Age. *Calcif Tissue Int* 1996; 59:344-351.
45. Fewtrell MS. Bone densitometry in children assessed by dual X ray absorptiometry: uses and pitfalls. 2003:795-8. Disponível em URL:[http:// www. archdischild.com](http://www.archdischild.com).
46. Fisberg RM, Silva-Fernandes ME, Schmidt BJ, Fisberg M. Nutritional evaluation of children with phenylketonuria. *Rev Paul Med* 1999; 117 (5):185-91.
47. Fonseca ASM, Szejnfeld VL, Terreri MT, Goldenberg J, Ferraz MB, Hilário MOE. Bone mineral density of the lumbar spine of Brazilian children and adolescents aged to 14 years. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34 (3):347-52.
48. Franco G. Tabela de Composição Química dos Alimentos. 9ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 1992.

49. Gafni RI, Baron J. Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). *J Pediatrics* 2004 Feb; 144(2):283-7
50. Gilsanz V, Boechat M, Roe TF, Loro ML, Sa6yre JW Goodman WG. Gender differences in vertebral body sizes in children and adolescents. *Radiology* 1994; 190:673-677.
51. Glastre C, Braillon P, David L, Cochat P, Meunier PJ, Delmas PD. Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy X-ray absorptiometry in normal children: correlations with growth parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70 (5):1330-3.
52. Goulding A, Jones IE, Taylor RW, Manning PJ, Williams SM. More broken bones: a 4-year double cohort study of young girls with a without distal forearm fractures. *J Bone Min Res* 2002; 15 (10):2011-18.
53. Greeves LG, Carson DJ, Magee A, Patterson CC. Fractures and phenylketonuria. *Acta Paediatr* 1997; 86:242-4.
54. Greve LC, Wheeler MD, Green-Burgeson DK, Zorn EM. Breast-feeding in the management of the newborn with phenylketonuria: a practical approach to dietary therapy. *J Am Diet Assoc* 1994; 94:305-9.
55. G6uthrie R. The introduction of newborn screening for phenylketonuria. A personal history. *Eur J Pediatr* 1996; 155 (1):4-5.
56. G6uttler F, Guldberg P. Mutations in the phenylalanine hidroxylase gene: genetic determinants for the phenotypic variability of hiperphenylalaninemia. *Acta Paeditr* 1994; 83 suppl 407: S49-S56.
57. G6uttler F, Guldberg P. Mutation analysis anticipates dietary requirements in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000; 159 suppl 2;S150-S153

58. Güttler F, Guldberg P. The influence of mutation on enzyme activity and phenylalanine tolerance in phenylalanine hydroxylase deficiency. *Eur J Pediatr* 1996; 155(1):6-10.
59. Guyton AC, Hall EJ. Hormônio paratireóideo, calcitonina, metabolismo do cálcio e do fosfato, vitamina D, ossos e dentes. In: Guyton AC, Hall EJ. *Tratado de Fisiologia Médica*. 10th ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan S.A.; 2002. P.841-856.
60. Henderson RC, Madsen CD. Bone density in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatrics* 1996 Jan; 128 (1):28-34.
61. Hillman L, Schlotzhauer C, Lee D, Grasela J, Witter S, Allen S, et al. Decreased bone mineralization in children with phenylketonuria under treatment. *Eur J Pediatr* 1996; 155 (1):48-152.
62. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, The National Academies - Dietary Reference Intake. Disponível em URL: [http:// www.iom.edu](http://www.iom.edu). Acesso em março 2004
63. Januário JN, Mourão OG. *Manual de Organização e Normas Técnicas para Triagem Neonatal*. Belo Horizonte: Coopmed; 1998.
64. Johnston Jr CC, Miller JZ, Slemenda CW, Reister TK, Siu Hui MS, Christian MD, et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992; 327 (2):82-87.
65. Junqueira LC, Carneiro J, editors. *Tecido ósseo*. In: *Histologia Básica*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan S.A.; 1999. P. 111-128.
66. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt, P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1997; 7 (4):390-406.
67. Kanis JA, Melton III J, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The Diagnosis of Osteoporosis. *J Bone Min Res* 1994; 9 (8):1137-41.

68. Khan AA, Brown JP, Kendler DL, Leslies WD, Lentle Brian C, Lewiecki PD, et al. The 2003 Canadian bone densitometry recommendations: take-home messages. *CMAJ* 2002 Nov 12; 167 (10): 1141-5.
69. Koo WWK, Masson LR, Walters J. Validation of accuracy and precision of dual energy X-ray absorptiometry for infants. *J Bone Minl Res* 1995; 10 (7):1111-5.
70. Kröger HPJ. Measurement of bone mass and density in children. *Paediatric Osteology: New development in diagnostics and therapy* 1996:103-8.
71. Kröger H, Kotaniemi A, Vainio P, Alhava E. Bone densitometry of the spine and fêmur in children by dual-energy x-ray absorptiometry. *Bone Min* 1992; 17:75-85.
72. Lara LS. Frequência das mutações 165T, Y414C, R261Q e R252W em indivíduos com fenilcetonúria do Estado de Minas Gerais. [Dissertação]. Belo Horizonte(MG):UFMG.; 2004.
73. Laursen EM, Molgaard C, Michaelsen KF, Koch C, Müller J. Bone mineral satus in 134 patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1999; 81:235-240.
74. Lazaretti-Castro M. Porque medir densidade óssea em crianças e adolescentes? *Jornal de Pediatria* 2004; 80 (6); 439-40
75. Lee WTK, Leung SSF, Leung DM, Tsang HSY, Lau J, Cheng JCY. A randomized double-blind controlled calcium supplementation trial, and bone and height acquisition in children. *Br J Nutr* 1995; 74:125-139
76. Lee WTK, Leung SSF, Wang SH, Xu YC, Zeng WP, Lau J, et al. Double-blind, controlled calcium supplementation and bone mineral accretion in children accustomed to a low-calcium diet. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:744-50.
77. Leonard MB, Zemel BS. Current concepts in pediatric bone disease. *Pediatric Clinics of North America* 2002; 49 (1):143-73.

78. Leonard MB, Propert KJ, Zemel BS, Stallings VA, Feldman HI. Discrepancies in pediatric bone mineral reference data: potencial for misdiagnosis of osteopenia. *J Pediatrics* 1999; 135 (2):182-8.
79. Longobardi S, Di Rella F, Pivonello R, Di Somma C, Klain M, Maurelli L, et al. Effects of two years of growth hormone (GH) replacement therapy on bone metabolism and mineral density in childhood and adulthood onset GH deficient patients. *J Endocrinol Invest* 1999; 22:333-9.
80. Lonzer MD, Imrie R, Rogers D, Worley D, Licata A, Secic M. Effects of heredity, age, weight, puberty, activity, and calcium intake on bone mineral density in children. *ClinPediatrics* 1996 Apr:185-9.
81. Lu PW, Briody JN, Ogle GD, Morley K, Humphries IRJ, Allen J, et al. Bone mineral density of total body, spine and femoral neck in children and young adults: a cross-sectional and longitudinal study. *J Bone Min Res* 1994; 9 (9):1451-8.
82. Lu PW, Cowell CT, Lloyd-Jones AS, Briody JN, Howman-Giles R. Volumetric bone mineral density in normal subjects, aged 5-27 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (4):1586-90.
83. Martin AD, Bailey DA, McKay HA, Whitting S. Bone mineral and calcium accretion during puberty. *Am. J. Clin. Nutr* 1997; 66:611-5.
84. Martins SRR. Incidência de hiperfenilalaninemias e de fenilcetonúria no Estado de Minas Gerais-Dados do Programa Estadual de Triagem Neonatal [Dissertação] Belo Horizonte (MG):UFMG; 2005
85. Matalon R, Michals K. Phenylketonuria: screening, treatment and maternal PKU. *Clin Biochem* 1991; 24:337-42.
86. Matkovic V. Osteoporosis as a pediatric disease: role of calcium and heredity. *J Reumatol* 1992; 19 (3):54-9

87. Matkovic V, Fontana D, Tominac C, Goel P, Chesnut III CH. Factors that influence peak bone mass formation: a study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:878-88.
88. Matkovic V, Heaney R. Calcium balance during human growth: evidence for threshold behavior. *Am. J. Clin. Nutr* 1992; 55:992-6.
89. Matos V, Van Melle G, Boulato O, Markert M, Bachmann C, Guinard JP. Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine, and magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population. *J Pediatrics* 1997; 131 (2):252-7.
90. McCabe ERB, McCabe L, Mosher GA, Allen RJ, Berman JL. Newborn screening for phenylketonuria: predictive validity as a function of age. *Pediatrics* 1983 Sep; 72 (3):390-8.
91. McMurry MP, Chan GM, Leonard CO, Ernst SL. Bone mineral status in children with phenylketonuria – relationship to nutritional intake and phenylalanine control. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:997-1004.
92. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal. 2ª ed. Brasília: MS, 2004.
93. Molgaard C, Thomsen BL, Michaelsen KF. Influence of weight, age and puberty on bone size and bone mineral content in healthy children and adolescents. *Acta Paediatr* 1998; 87:494-9.
94. Molgaard C, Thomsen BL, Michaelsen KF. The influence of calcium intake and physical activity on bone mineral content and bone size in healthy children and adolescents. *Osteoporis Int* 2001; 12:887-94.
95. Molgaard C, Thomsen BL, Prentice A, Cole TJ, Michaelsen KF. Whole body bone mineral content in healthy children and adolescents. *Arch Dis Child* 1997; 76:9-15.

96. Mora S, Barera G, Beccio S, Menni L, Proverbio MC, Bianchi C, et al. A prospective, longitudinal study of the long-term effect of treatment on bone density in children with celiac disease. *J Pediatric* 2001 Oct; 139 (4):516-21.
97. Moreira-Andrés MN, Cañizo FJ, Papapietro K, Rejas J, Hawkins FG. Comparison between spinal and radial bone mineral density in children measures by X-ray absorptiometry. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1995; 8:35-41.
98. Nussbaum RL, McInnes RR, Wilard HF. Genetics and Society. In: Nussbaum RL, McInnes HF. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. 6th ed. Philadelphia; 2001. P. 391-8.
99. NIH-Consensus Conference. Optimal calcium intake. *JAMA* 1994; 272 (24):1942-1948.
100. Parsons TJ, Dusseldorp MV, Van Der Vliet M, Van De Werken K, Schaafsma G, Van Staveren WA. Reduced bone mass in dutch adolescents fed a macrobiotic diet in early life. *J Bone Min Res* 1997; 12 (9):1486-1494.
101. Penido MGG. Alterações ósseas na hipercalciúria idiopática em crianças e adolescentes [Dissertação]. Belo Horizonte(MG):UFMG.; 2000.
102. Pérez-Dueñas B, Cambra FJ, Vilaseca MA, Lambruschini N, Campistol J, Camacho JA. New approach to osteopenia in phenylketonuric patients. *Acta Paediatr* 2002; 91:899-904.
103. Pessoa JHL, Lewin S, Longui CA, Mendonça BB, Bianco AC. Densidade mineral óssea: correlação com o peso corporal, estatura, idade óssea e fator de crescimento símile à insulina. *Jornal de Pediatria* 1997; 73 (4):259-264.
104. Ponder SW. Clinical use of bone densitometry in children: are we ready yet? *Clin Pediatrics* 1995 May:237-240.

105. Prentice A, Parsons TJ, Cole TJ. Uncritical use of bone mineral density in absorptiometry may lead to a size-related artifacts in the identification of bone mineral determinants. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:837-842.
106. Proesmans W, Goos G, Emma F, Geusens P, Nijs J, Dequeker J. Total body mineral measured with dual photon absorptiometry in healthy children. *Eur J Pediatr* 1994; 153:807-812.
107. Przyrembel H, Bremer HJ. Nutrition, physical growth, and bone density in treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000; 159 (2):129-135.
108. Report of medical research council working party on phenylketonuria. Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1993; 68:426-7.
109. Rey F, Abadie V, Plaignet F, Rey J. Long-term follow up of patients with classical phenylketonuria after diet relaxation at 5 years of age. The Paris study. *Eur J Pediatr* 1996; 155 (1):39-44.
110. Roberto Am, Terreri MTRA, Szejnfeld V, Hilário MOE. Densidade mineral óssea em crianças. Associação com dor músculo-esquelética e/ou hiperomobilidade articular. *Jornal de Pediatria* 2002; 78 (6):523-8.
111. Román DAL, Aller R, Perez Castrillon JL, De Luis J, Gonzalez Sagrado M, Izaola O, et al. Effects of dietary intake and life style on bone density in patients with diabetes mellitus type 2. *Ann Nutr Metab* 2004; 48:141-5.
112. Roncada MJ. Vitaminas Lipossolúveis. In: Dutra-de-Oliveira JE, Marchini JS. *Ciências Nutricionais*. São Paulo: Sarvier; 1998. P.167-190
113. Rosado GP, Rosado LEFL. Minerais. In: Teixeira Neto, F. *Nutrição Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A.; 2003. P. 50-64.

114. Rubio-Gozalbo ME, Hamming S, Van Kroonenburgh MJPG, Bakker JA, Vermmer C, Ph Forget P. Bone mineral density in patients with classic galactosaemia. *Arch Dis Child* 2002; 87:57-60.
115. Ruiz JC, Mandel C, Garabedian M. Influence of spontaneous calcium intake and physical exercise on the vertebral and femoral bone mineral density of children and adolescents. *J Bone Min Res* 1995; 10 (5):675-682.
116. Schönau E. Problems of bone analysis in childhood and adolescence. *Pediatr. Nephrol* 1998; 12:420-9.
117. Schulz B, Bremer H.J. Nutrient intake and food consumption of adolescents and young adults with phenylketonuria. *Acta Paediatr.* 1995; 54:743-8.
118. Schwahn B, Mokov E, Scheidhauer K, Lettgen B, Schönau E. Decreased trabecular bone mineral density in patients with phenylketonuria measured by peripheral quantitative computed tomography. *Acta Paediatr* 1998; 87:61-3.
119. Scriver CR. Science, medicine and phenylketonuria. *Acta Paediatr* 1994; 83 Suppl 407:11-8.
120. Scriver CR, Kaufman S. Hiperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxilase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Inc; 2001. P.1667-1724.
121. Scriver CR, Kaufman S, Eisensmith RC, Woo SLC. The Hyperphenylalaninemias. In: Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th ed. New York: MaGraw-Hill; 1997. P.1015-1075
122. Shaw V, Lawson M. Disorders of Amino Acid Metabolism, Organic Acidaemias and Urea Cycles Defects. In: Shaw V, Lawson M. *Clinical Pediatric Dietetics*. London: Blackwell Science Ltd; 1994. P. 177-209

123. Smith I, Lee P. The Hyperphenylalaninaemias. In: Fernandes J, Saudubray JM, Van Den Berghe G, editors. *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment*. 3rd ed. Berlin: Springer, 2000. P. 171-184.
124. Smith J. Treatment of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr* 1994; 83 Suppl 407:60-5.
125. Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDENS). *Consenso Brasileiro em Densitometria*. 2003
126. Soyka LA, Fairfield WP, Klibanski A. Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (11):3951-3963.
127. Specker BL. The significance of high bone density in children. *J Pediatrics* 2001 Oct; 139 (4): 473-5.
128. Starling ALP, Aguiar MJB, Kanufre VC, Soares SF. Fenilcetonúria. *Rev. Med. Minas Gerais* 1999; 9 (3):106-110.
129. Tyfield L, Should genotype influence management of PKU? *Br Inherit Metab Dis Group* 1998;16-9
130. Tortolani PJ, McCarthy EF, Sponseller P. Bone mineral density deficiency in children. *J Am Acad Orthopaed Surg* 2002; 10 (1):57-66.
131. Van der Sluis IM, Ridder MAJ, Boot AM, Krenning EP, Muinck Keizer-Schrama SMPF. Reference data for bone density and body composition measured with dual energy X ray absorptiometry in white children and young adults. *Arch Dis Child* 2002; 87:341-7.
132. Van Rijn M, Bekhof J, Dijkstra T, Smit PGPA, Moddermam P, Van Spronsen FJ. A different approach to breast-feeding of the infant with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2003; 162:323-6.

133. Van Rijn RR, Van der Sluis LM, Link TM, Grampp S, Guglielmi G, Imhof H, et al. Bone densitometry in children: a critical appraisal. *Eur Radiol* 2003; 13:700-710.
134. Vargas DM, Rigotti T, Gütz CNRM, Lobe MCS, Fernandes JA. Mineralização óssea em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1. *Jornal de Pediatria* 2003; 79 (3):255-8.
135. Verkerk PH, Van Spronsen FJ, Van Houten m, Smit GPA, Sengers RCA. Predictors of mean phenylalanine levels during the first five years of life in patients with phenylketonuria who where treated early. *Acta Paediatr* 1994 suppl 407:70-2
136. Yannicelli S, Medeiros DM. Elevated plasma phenylalanine concentrations may adversely affect bone mass of phenylketonuric mice. *J Inherit Metab Dis.* 2003;25(5):347-61
137. Walter JH, White FJ, Hall SK, MacDonald A, Rylance G, Boneh A, et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *The Lancet* 2002; 360:55-7.
138. Wappner R, Cho S, Kronmal RA, Schuett V, Seashora MR. Management of phenylketonuria for optimal outcome: a review of guidelines for phenylketonuria management and a report of surveys of parents, patients, and clinic directors. *Pediatrics* 1999:4-9.
139. Weglage J, Fünders B, Wliken B, Schubert D, Ullrich K. School performance and intellectual outcome in adolescents with phenylketonuria. *Acta Paediatr* 1998; 81:582-6
140. WHO Working Group. Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. *Bull WHO.* 1986; 64:929-941
141. Wong RG, Acosta PB, Jones D, Koch R. Mineral balance in treated phenylketonuric children. *J Am Diet Assoc* 1970; 57:229-233.

142. Wosje KS, Specker BL. Role of calcium in bone health during childhood. *Nutr Rev* 2000; 58 (9):253-268.
143. Zancheta JR, Plotkin H, Filgueira MLA. Bone mass in children: Normative values for the 2-20-year-old population. *Bone* 1995; 16 (4):393-9.
144. Zeman J, Bayer M, Stepan J. Bone mineral density in patients with phenylketonuria. *Acta Paediatr* 1999; 88:1348-1351.

9. ANEXOS

ANEXO 1

Alguns nutrientes encontrados nas misturas de aminoácidos usadas, no SEG-HC-UFGM, para complementação protéica, em 100g do produto.

NUTRIENTE	PKU1 ^R	PKU2 ^R	PKU3 ^R
Caloria (Kcal)	282	300	288
Proteína* (g)	50,3	66,8	68
Aminoácidos (g)	60,3	80,1	81,6
Arginina	2	0	0
Cistina	1,4	0	0
Histidina	1,4	0	0
Isoleucina	3,4	4,5	4,5
Leucina	5,7	7,6	7,6
Lisina	4	5,4	5,4
Metionina	1,4	1,8	1,8
Fenilalanina	0	0	0
Treonina	2,7	1,4	3,6
Triptofano	1	1,4	1,4
Tirosina	3,4	4,5	6
Valina	4	5,4	5,4
Gorduras (g)	0	0	0
Carboidratos (g)	20,3	8,2	3,9
Cálcio (mg)	2400	1310	1310
Fósforo (mg)	1860	1015	1015
Magnésio (mg)	334	155	535
Ferro (mg)	34	15	21
Zinco (mg)	26	9,1	23,8
Vitamina A (mg)	2,5	1,1	1,3
Vitamina D ₃	26,5	5,5	12
Vitamina C (mg)	200	80	100

m* conversão: 1g de proteína=1,2g aminoácido=4 calorias

ANEXO 2

Termos comumente usados em densitometria (retirado de CUMMINGS et al., 2002)

- Densidade óssea por área: é o conteúdo mineral de determinado local dividido pela área da imagem óssea projetada em duas dimensões; obtida, de forma típica por absorciometria de radiológica energia simples (SXA) e dupla (DEXA).
- Densidade óssea ou densidade mineral óssea: a média de concentração mineral em imagens de duas ou três dimensões de uma determinada seção do osso. É usada, rotineiramente, como sinônimo do primeiro termo listado, pois é usado para se referir ao resultado de qualquer tipo de técnica densitométrica.
- Massa óssea: termo não específico que se refere tanto à quantidade de tecido ósseo quanto ao total de proteína e mineral ou ao conteúdo mineral de todo o esqueleto ou de um seu segmento.
- Conteúdo mineral ósseo: a quantidade de mineral medida em determinado segmento ósseo. Conteúdo mineral total refere-se ao conteúdo mineral de todo o esqueleto (ou do corpo inteiro)
- Osteopenia: segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) é o termo referente ao escore T entre -1 e -2,5 abaixo da média da população adulta jovem de referência
- Osteoporose: definida pela OMS como o termo para designar o escore T abaixo de -2,5 da média da população adulta jovem de referência.
- Densidade óssea trabecular: densidade mineral de um segmento ósseo contendo maior quantidade de osso trabecular.
- Escore T: é a diferença em números de desvios-padrão entre o valor do resultado para um dado indivíduo e o valor da média de um grupo adulto jovem (20 ou 25-40 anos), do mesmo sexo

- Densidade mineral óssea volumétrica: é o conteúdo mineral de um segmento ósseo dividido pelo seu volume, o qual pode ser medido pela tomografia computadorizada quantitativa.
- Escore Z: é a diferença em números de desvios-padrão entre o valor do resultado de um dado indivíduo e o valor médio de um grupo da mesma idade e do mesmo sexo.

ANEXO 3

TERMO DE CONSENTIMENTO ESCLARECIDO

(Grupo PKU)

Carta aos pais e/ou responsáveis

Senhores pais do menor (responsável pelo menor):

.....
A fenilcetonúria é uma doença genética na qual uma substância chamada fenilalanina (um aminoácido) não pode ser metabolizada (transformada em outra substância) de forma adequada. Ocorre, então, acúmulo deste aminoácido no sangue, o que é tóxico para o cérebro, ocasionando retardo mental, na maioria das vezes, grave. A fenilalanina está presente em grande parte dos alimentos, mas em maior quantidade naqueles de origem animal (leite e seus derivados, carne, ovos) e nos vegetais ricos em proteínas, como por exemplo, soja e feijão.

Quando diagnosticada logo ao nascimento é possível evitar seus sintomas e o retardo mental, através da realização de uma dieta especial com alimentos contendo menores quantidades de fenilalanina e ainda utilizando uma mistura de aminoácidos, isenta em fenilalanina, como substituto protéico. Esta dieta, que é muito restritiva, deve ser supervisionada por médicos e nutricionistas, para que o crescimento, além do desenvolvimento, da criança seja monitorado e ocorra dentro dos limites da normalidade.

O diagnóstico da fenilcetonúria deve ser feito , de preferência até 21 dias de vida, quando obtém sucesso terapêutico total. A realização da triagem neonatal, “Teste do Pezinho”, no 5º dia de vida, permite esse diagnóstico precoce.

Entretanto, devido à restrição alimentar imposta pela dieta, alguns nutrientes podem ser ingeridos em quantidades consideradas inadequadas à uma boa nutrição, sendo o cálcio considerado entre estes. É preciso que sejam realizados estudos,

propostos inclusive pelos grandes centros dos países desenvolvidos e com grande experiência no assunto, para que possamos saber a real necessidade de complementar a ingestão desses nutrientes e, se a não complementação acarretará alterações atuais e futuras nos nossos pacientes.

Solicitamos autorização para que seu filho(a) (ou dependente) participe desta pesquisa e os responsáveis pela mesma estão à disposição para qualquer esclarecimento das dúvidas existentes. Se após isto houver concordância, solicitamos que assine o termo de consentimento em anexo.

Responsável: Professora Ana Lúcia Pimenta Starling F: (031)-9950-0220

Telefone do COEP: (031): 3248-93 64

(Anexo 3 continua na próxima página)

ANEXO 3 (Continuação)**TERMO DE CONSENTIMENTO**

(Grupo PKU)

Eu..... pai/mãe
(responsável) do menor DECLARO
QUE LI (OU OUVI A LEITURA) E ENTENDI O QUE ESTÁ EXPLICADO NA CARTA
AOS PAIS E/OU RESPONSÁVEIS E OS ESCLARECIMENTOS QUE ME FORAM
PRESTADOS PESSOALMENTE. Autorizo meu filho (ou dependente) a participar dessa
pesquisa e a realizar os exames bioquímicos propostos, a saber: dosagem de cálcio,
fósforo, fosfatase alcalina, magnésio e creatinina séricos (no sangue) e urinários, assim
como a densitometria óssea.

As razões e os motivos da realização desses exames me foram explicados de maneira
clara e entendidas por mim, bem como dos eventuais riscos que poderiam resultar para
meu (minha) filho(a). Estou também ciente de que não sou obrigado a dar autorização e,
se o faço, não me sinto coagido a fazê-lo. Além disso, a não autorização desses exames não
trará nenhum prejuízo para meu (minha) filho(a) no atendimento ambulatorial realizado no
Hospital das Clínicas da UFMG e continuarei a ter os mesmos direitos e deveres de acordo
com as normas vigentes no Hospital.

Assinatura

Belo Horizonte, de de 200

(ANEXO 3 continua na próxima página)

ANEXO 3 (continuação)

TERMO DE CONSENTIMENTO ESCLARECIDO

(Grupo Controle)

Senhores pais e/ou Responsáveis,

A fenilcetonúria é uma doença genética diagnosticada pelo “Teste do Pezinho” e se caracteriza pela ausência de uma enzima no fígado que não transforma um aminoácido (parte da proteína) chamado fenilalanina. Quando diagnosticada pelo “Teste do Pezinho” e tratada com uma dieta especial a doença não se manifesta e a pessoa que a possui será normal. Quando não diagnosticada e tratada de forma precoce a criança apresentará retardo mental e, mesmo iniciando o tratamento não poderá mais se recuperar normalmente. Temos várias crianças e adolescentes diagnosticadas e tratadas no Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG e que estão bem. Entretanto, a dieta que elas fazem é muito restrita, pois não podem ingerir, entre outros alimentos, carne, leite, ovos, feijão, soja ou qualquer alimento que os contenham. Ingerem uma quantidade de cálcio muito baixa e por isso existe uma preocupação em se avaliar se essas crianças e adolescentes estão crescendo normalmente, principalmente o crescimento dos ossos. Para saber isto é necessário que façamos exames que demonstrem esse crescimento e possamos compará-los com os exames de crianças normais. Iremos fazer um exame chamado **densitometria óssea**, que é usado para ver se existe osteoporose (ou osso fraco). Não existe risco para seu (sua) filho (a) na realização do exame. Ele (ela) foi escolhido (a) para fazer esse exame porque não apresenta qualquer doença e também porque tem a mesma idade, além de peso altura aproximados, e é do mesmo sexo de uma criança que tem fenilcetonúria. Assim iremos comparar os resultados do seu (sua) filho (a) com os dessa outra criança. O exame será realizado no NED – Núcleo de Estudos em Densitometria – localizado à rua dos Ottoni 881, Conjunto 701, 7^o andar, não sendo necessário qualquer

preparo prévio para sua realização. Caso permitam a realização da densitometria, solicitamos a assinatura do termo de consentimento abaixo. Garantimos que o nome do seu (sua) filho (a) não será divulgado e que vocês receberão o resultado do exame.

Atenciosamente,

Professora Ana Lúcia Pimenta Starling

Tel: 031- 3248-95-66 e 031 – 3248 - 97-72 99500220

Tel. do COEP-UFMG: 3248 93 64

O exame será realizado às quartas-feiras de 13:30 às 14:00. A pesquisadora responsável ou uma de suas alunas (Cristiani Regina Santos ou Tatiana Paiva) buscarão seu (a) filho (a) e a levarão de volta. Caso sinta necessidade, um dos pais ou um responsável designado pela família, poderá acompanhá-lo (a) ao local do exame.

(ANEXO 3 continua na próxima página)

ANEXO 3 (continuação)**TERMO DE CONSENTIMENTO ESCLARECIDO**

(Grupo controle)

Eu..... pai/mãe

(responsável pelo) do menor.....

DECLARO QUE LI (OU OUVI A LEITURA) E ENTENDI O QUE ESTÁ EXPLICADO NA CARTA AOS PAIS E/OU RESPONSÁVEIS E OS ESCLARECIMENTOS QUE ME FORAM PRESTADOS PESSOALMENTE. Autorizo meu filho (ou dependente) a participar dessa pesquisa e a realizar o exame chamado densitometria óssea.

As razões e os motivos da realização desse exame, bem como os eventuais riscos que poderiam resultar, me foram explicados de maneira clara e eu os entendi. Estou também ciente de que não sou obrigado a dar a autorização e, se o faço, não me sinto coagido a fazê-lo. Além disso, a não autorização desse exame não trará nenhum prejuízo para meu (minha) filho(a) no atendimento ambulatorial realizado no Hospital das Clínicas da UFMG e continuarei a ter os mesmos direitos e deveres de acordo com as normas vigentes no Hospital. Estou ciente que dou esta autorização de forma voluntária e que não pagarei nem receberei qualquer ajuda financeira para fazê-lo.

Assinatura do pai ou da mãe ou do responsável

Belo Horizonte, de de 200

(ANEXO 3 continua na próxima página)

ANEXO 3 (continuação)**CONSENTIMENTO PARA SAIR DA ESCOLA**

Autorizo meu filho (a) _____ a
sair da Escola, acompanhado(a) por um aluno da graduação da Faculdade de Medicina -----
----- para realizar o exame de
densitometria no Núcleo de Estudos em Densitometria – NED - à rua dos Otoni 881, por
mim autorizado.

Assinatura do pai ou responsável

Belo Horizonte, de 200

ANEXO 4

Parecer nº 039/2002

Câmara do Departamento de Pediatria

Assunto: Avaliação da Mineralização Óssea Utilizando Densitometria em Crianças e Adolescentes Fenilcetonúricos com Diagnóstico Precoce e em Tratamento: Estudo de Casos Controle. Análise do Metabolismo de Cálcio, Fósforo, Magnésio e Fosfatase Alcalina.

Interessados: Marcos José Burle de Aguiar
Ana Lúcia Pimenta Starling
Ennio Leão

Histórico: A fenilcetonúria (PKU) é uma doença provocada pela ausência ou deficiência quase total da hidroxilação da fenilalanina, levando a uma hiperfenilalaninemia.

É herdada de forma autossômica recessiva e provocada por mutação no cromossoma 12, que leva à ausência ou quase ausência da fenilalanina hidroxilase, responsável pela transformação da fenilalanina em tirosina.

Necessita tratamento precoce para evitar-se a manifestação da doença que atinge principalmente o sistema nervoso central. Esse tratamento é feito por dieta restrita em fenilalanina. Tal restrição pode levar a problemas nutricionais freqüentes como anemia e osteoporose.

O cálcio, o fósforo e o magnésio são elementos essenciais a várias funções do organismo, sendo seus metabolismos interligados.

Existem dados na literatura médica mostrando osteopenia (alteração na massa óssea), evidenciada pela densitometria, em pacientes fenilcetonúricos em tratamento, mesmo com ingestão de cálcio, fósforo e magnésio maior que em crianças normais.

Há, pois, necessidade de verificação da existência de alteração na densidade óssea e no metabolismo do cálcio e do fósforo nos pacientes fenilcetonúricos sob tratamento, em uma fase precoce, antes do início ou do término do pico de incorporação de massa óssea, quando medidas profiláticas adequadas podem ser tomadas.

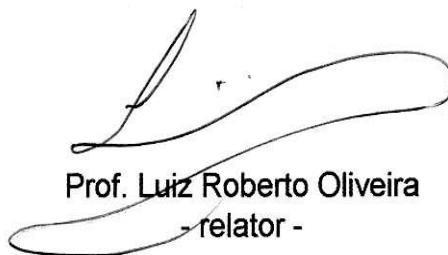
Objetivos:

- 1- Comparar a densidade óssea, através da realização de densitometria, de crianças fenilcetonúricas com crianças normais, pareadas por sexo, idade, peso e estatura (os adolescentes serão pareados também pela classificação de Tanner)
- 2- Relacionar as possíveis alterações encontradas na densitometria com os níveis sérios de fenilalanina.
- 3- Avaliar o metabolismo do cálcio, fósforo e magnésio em crianças com PKU, através do estudo das concentrações séricas, excreção urinária e reabsorção tubular desses minerais.

- 4- Avaliar a ingestão média de cálcio desses pacientes utilizando o recordatório de 72 horas.

Mérito: Atualmente, quando o diagnóstico e o tratamento da PKU são factíveis, esse projeto é de grande relevância, pois visa detectar efeitos colaterais que a dieta restrita em fenilalanina pode levar, a fim de preveni- los. Os critérios de inclusão e de exclusão, a metodologia, a análise estatística e o cronograma estão bem detalhdos. O orçamento bem como a fonte financiadora estão especificados. Os aspectos éticos foram contemplados (inclusive o termo de consentimento).

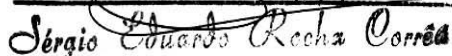
Conclusão: Somos pela aprovação do projeto.



Prof. Luiz Roberto Oliveira
- relator -

Aprovado em Reunião da Câmara Departamental

EM: 12/04/2009



Sérgio Eduardo Rocha Corrêa

Secretário do Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina/UFMG
INS. 03952-7

ANEXO 5



Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de ética em pesquisa da UFMG - COEP

Parecer n.º 098/02

Interessados: Prof. Marcos José Burle de Aguiar, Prof^ª. Ana Lúcia Pimenta Starling e Prof. Ênio Leão
Depto de Pediatria - FM/UFMG

Voto:

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou no dia 12 de junho de 2002 o projeto de pesquisa intitulado « **Avaliação da mineralização óssea utilizando densiometria em crianças e adolescentes Fenilcetonúricos com diagnóstico precoce e em tratamento adequado: Estudo de caso-controle – Análise do metabolismo de cálcio, fósforo, magnésio e fosfatase alcalina** » com a recomendação de que no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido seja acrescentado o número do telefone do COEP. O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.



Prof. Dr. Dirceu Bartolomeu Greco
Presidente do COEP/UFMG

Av. Alfredo Balena, 110 - 1º andar CEP 30.130-100 - Belo Horizonte-MG
Telefone: (031) 248-9364 - FAX: (031) 248-9380 e-mail: coep@reitoria.ufmg.br

ANEXO 6

Métodos utilizados para as dosagens bioquímicas de cálcio, fósforo, magnésio, e creatinina, no soro e na urina; fosfatase alcalina e paratormônio no soro e os respectivos valores de referência

ELEMENTO	MÉTODO	LOCAL DE DOSAGEM	VALOR DE REFERÊNCIA
Cálcio (Ca)	Colorimétrico	Soro Urina*	8,4 – 10,2 mg/dl
Fósforo (P)	Colorimétrico	Soro Urina*	4,5 – 5,5 mg/dl
Magnésio (Mg)	Colorimétrico	Soro Urina*	1,6 – 2,3 mg/dl
Fosfatase Alcalina (PA)	Colorimétrico	Soro	0-3 anos: 110-320 U/L 4-15 anos: 150-530 U/L
Creatinina (Crt)	Colorimétrico	Soro Urina*	M: 0,8 – 1,5 mg/dl F: 0,7 – 1,2 mg/dl
Paratormônio(PTH intacto)	Colorimétrico	Soro	7 – 53 pg/dl

M: masculino; F: feminino *Valores de referência em relação aos percentis 5 e 95 das relações Ca/Crt, P/Crt e Mg/Crt, no anexo 7 .

ANEXO 7

Valores de referência utilizados (percentis 5 e 95) para avaliação da excreção renal (em urina de micção única) de cálcio (Ca/Crt), fósforo (P/Crt) e magnésio (Mg/Crt) de acordo com MATOS et al. (1999).

IDADE (anos)	Ca/Cr (mg/mg) Percentis		P/Cr (mg/mg) Percentis		Mg/Cr (mg/mg) Percentis	
	5	95	5	95	5	95
½ - 2	0,03	0,81	0,34	5,24	0,10	0,48
1 - 2	0,03	0,56	0,34	3,95	0,09	0,37
2 - 3	0,02	0,50	0,34	3,33	0,07	0,34
3 - 5	0,02	0,41	0,33	2,17	0,07	0,29
5 - 7	0,01	0,30	0,33	1,49	0,06	0,21
7 - 10	0,01	0,25	0,32	0,97	0,05	0,18
10 - 14	0,01	0,24	0,22	0,86	0,05	0,15
14 - 17	0,01	0,24	0,21	0,75	0,05	0,13

ANEXO 8

Escores Z para peso/altura, peso/idade e altura/idade e IMC dos adolescentes maiores de 11 anos dos pacientes PKU e seus respectivos controles

Paciente Iniciais	P/A	P/idade	A/idade	Controle iniciais	P/A	P/idade	A/idade
LCM	1,10	0,34	-0,73	LKAS	0,77	1,23	1,13
LES	0,85	0,42	-0,26	PHGM	0,40	0,13	-0,19
GIR	-0,19	-0,94	-1,09	RPS	0,24	-0,54	-1,01
MSG	0,52	0,31	-0,14	BSS	-1,65	-1,32	-0,13
WMF	0,66	0,43	-0,02	JCSNP	0,21	-0,45	-0,89
AAMR	1,44	0,46	-1,00	JPSP	0,07	-0,13	-0,42
ATAS	0,62	-0,62	-1,61	KCCB	-0,31	-0,97	-1,16
DMO	2,34	2,60	1,50	FLA	2,55	2,91	1,75
DCS	0,12	0,16	-0,33	MCGS	0,13	0,06	0,03
DTMS	-0,90	-0,12	0,65	ABDM	0,11	0,60	0,87
ESB	IMC: 20	0,45	0,43	BAO	IMC:20	0,23	0,35
IFD	1,08	0,66	-0,18	LXMG	-0,03	-0,55	-0,85
JFX	-0,08	-0,14	-0,20	NCC	-0,08	-0,04	-0,06
JLSS	-1,58	-0,26	1,05	LSV	0,64	1,49	1,47
KCC	0,26	0,23	-0,02	FR	0,62	0,59	0,22
LFC	0,45	-0,62	-0,52	JRS	-1,44	-1,28	-0,53
LCAC	-0,33	-1,22	-1,56	RMM	-0,96	-1,33	-1,08
LSN	IMC:17	-0,69	-0,43	RCS	IMC: 23	0,65	-0,77
MLL	-1,15	-0,41	0,43	ACC	-0,60	-0,34	-0,01
PNSF	0,71	0,50	0,10	LKSC	-0,17	-0,70	-0,83
PMF	0,15	-0,86	-1,56	MSF	-0,21	0,29	0,85
RMCS	0,60	0,74	0,49	APSP	0,20	0,34	0,35
SAM	-0,86	0,08	1,09	ABNS	0,91	1,24	1,02
TKS	-0,57	0,30	1,53	LTN	-0,42	0,01	0,65
VCO	-0,66	-1,31	-1,26	BSV	-0,46	-1,10	-1,15
ASA	-1,01	-0,83	-0,12	RGS	-0,19	-0,48	-0,48
APLP	-0,07	0,17	0,36	FPS	0,40	0,77	0,77
AL	-0,09	-1,04	-1,45	MVOA	0,78	0,32	-0,38
APSS	-0,59	-1,26	-1,18	VELRC	0,03	-0,74	-0,96
CCPL	0,09	-0,42	-0,71	TCAC	-0,03	-0,11	-0,06
DGF	-0,58	-0,68	-0,29	RRGBS	-0,54	-1,41	-1,62
FGS	-1,16	-1,11	-0,39	FAC	-0,86	-0,65	-0,04
FDA	0,01	0,95	1,55	YPS	1,79	2,61	1,55
GRO	3,23	0,68	-2,19	FAC	0,33	0,40	0,24
GHSL	0,41	0,10	-0,32	ACSC	-0,11	-0,44	-0,52
GJLS	-0,60	-1,40	-1,52	DGS	-0,21	-1,35	-1,89
GDA	1,15	1,22	0,67	LHRS	-0,53	-0,83	-0,61
HMS	-1,01	-0,98	-0,29	JVAM	-1,19	-0,88	0,12
LAS	0,20	-0,71	-1,30	MANP	0,40	-0,13	-0,63
LRA	-0,13	0,14	0,37	LGRS	-1,08	0,15	1,42
LHB	-0,60	-1,18	-1,05	AROJ	-0,83	-2,08	-2,32
MFP	-0,54	-1,07	-1,02	JGFR	-1,13	-1,79	-1,58
MVGD	1,38	0,30	-1,11	GFP	0,01	-1,13	-1,78
PHGC	0,16	-0,36	-0,60	IBNAP	0,13	-0,05	-0,21
RFP	-0,15	-1,21	-1,50	WASC	-0,07	-0,17	-0,16
RSF	0,30	-1,08	-2,03	IDSC	1,42	0,12	-1,39
TBF	-0,98	-0,26	0,55	JMSGB	1,14	0,52	-0,39
TLD	0,13	0,41	0,55	NML	0,10	0,18	0,25
WSGJ	-1,11	-0,98	0,29	FMFS	-1,28	-0,59	0,39

P/A= Z escore de peso para altura; P/idade= Z escore de peso para idade; A/idade= Z escore de altura para idade; IMC: índice de massa corporal, calculado para adolescentes maiores de 11 anos.

ANEXO 9

Resultados da dosagem sérica de cálcio (mg/dl), fósforo (mg/dl), magnésio (mg/dl) e de PTH (pg/dl) em 45 pacientes com PKU

Paciente	de número	Ca	P	Mg	PTH
	01	10,0	5,6	1,8	5,3
	03	9,9	5,6	2,3	8,0
	04	10,2	5,2	2,3	11,3
	05	9,8	5,7	1,8	33,2
	06	10,0	5,9	1,8	20,1
	07	10,3	5,4	2,0	16,7
	08	9,9	5,4	1,9	34,4
	09	10,8	4,7	1,9	33,9
	10	9,9	5,4	2,0	23,6
	11	10,1	3,8	2,1	20,0
	12	10,4	5,6	2,2	37,0
	13	9,9	5,2	1,9	28,5
	14	10,3	5,0	2,0	23,4
	15	9,8	5,9	2,1	14,4
	16	10,3	5,3	2,0	20,8
	17	10,1	6,0	2,1	7,7
	19	9,7	5,6	2,2	53,7
	20	9,9	5,3	2,2	25,9
	21	10,1	4,8	2,3	17,2
	22	10,0	5,1	2,2	35,6
	23	9,9	5,2	2,3	68,5
	24	9,4	4,3	1,9	17,8
	25	9,7	3,9	2,3	11,9
	26	9,5	5,4	2,0	6,3
	27	10,2	5,3	2,1	32,9
	28	10,2	5,5	1,8	31,5
	29	9,7	4,8	2,1	34,5
	30	9,6	4,8	2,0	8,6
	31	9,7	4,5	2,0	29,0
	32	10,2	5,2	2,2	10,5
	33	10,2	4,4	1,7	12,4
	34	10,1	5,9	2,3	25,8
	35	9,4	5,2	2,6	14,9
	36	9,8	4,3	2,1	25,9
	37	9,8	5,0	1,8	22,6
	39	10,1	5,4	2,4	27,4
	40	10,5	5,4	1,9	16,6
	41	9,5	4,2	2,1	23,9
	43	10,4	5,1	2,2	21,4
	44	9,0	5,4	1,9	36,4
	45	10,4	4,5	1,7	13,1
	46	10,0	5,3	2,3	85,2
	47	10,2	4,8	2,3	22,0
	48	9,6	4,4	2,2	22,6
	49	9,2	4,9	2,1	37,0
Média (dp)		10,0 ($\pm 0,4$)	5,1 ($\pm 0,5$)	2,1 ($\pm 0,2$)	25,0 ($\pm 15,2$)
Varição		9,0 – 10,8	3,8 – 6,0	1,7 – 2,6	5,3 – 85,2

Ca=cálcio, P=fósforo, Mg=magnésio, PTH=paratormônio, dp=desvio padrão; n=45: dos 49 pacientes com PKU apenas 45 submeteram-se aos exames bioquímicos

ANEXO 10

Resultados das dosagens séricas de creatinina (mg/dl) e fosfatase alcalina (U/L) em 44 pacientes com PKU

Paciente de número	Creatinina (Crt)	Fosfatase alcalina (PA)
01	0,5	238
03	0,4	157
04	0,4	227
05	0,4	166
06	0,5	-
07	0,4	275
08	0,4	245
09	0,4	348
10	0,5	382
11	0,6	91
12	0,5	252
13	0,4	293
14	0,4	192
15	0,4	201
16	0,5	166
17	0,5	131
19	0,4	152
20	0,5	223
21	0,4	125
22	0,5	236
23	0,4	239
24	0,3	219
25	0,4	135
26	0,5	192
27	0,5	245
28	0,5	186
29	0,4	203
30	0,5	200
31	0,4	167
32	0,5	237
33	0,5	216
34	0,6	233
35	0,6	124
36	0,5	214
37	0,5	206
39	0,4	170
40	0,4	224
41	0,5	142
43	0,4	144
44	-	137
45	0,5	177
46	0,5	122
47	0,5	217
48	0,5	211
49	0,5	194
Média (dp)	0,46 ($\pm 0,07$)	201 (± 57)
Varição	0,3 – 0,6	91 – 382

dp=desvio padrão ; n=44, dos 49 pacientes, 45 submeteram-se aos exames bioquímicos, dos quais foram obtidos 44 resultados de Crt e PA

ANEXO 11

Resultados e respectivos percentis da relação entre cálcio/creatinina, fósforo/creatinina e magnésio/creatinina em urina de micção única, em 45 pacientes com PKU

Paciente	Ca/Cr	Percentil	P/Cr	Percentil	Mg/Cr	Percentil
01	0,17	≥5 ≤95	0,26	<5	0,09	≥5 ≤95
03	0,10	≥5 ≤95	0,24	<5	0,11	≥5 ≤95
04	0,32	>95	0,73	≥5 ≤95	0,23	>95
05	0,16	≥5 ≤95	1,32	≥5 ≤95	0,12	≥5 ≤95
06	0,44	>95	0,75	≥5 ≤95	0,28	>95
07	0,09	≥5 ≤95	0,48	≥5 ≤95	0,22	>95
08	0,14	≥5 ≤95	0,16	<5	0,09	≥5 ≤95
09	0,47	>95	0,63	≥5 ≤95	0,18	≥5 ≤95
10	0,46	>95	0,59	≥5 ≤95	0,11	≥5 ≤95
11	0,19	≥5 ≤95	0,02	<5	0,14	≥5 ≤95
12	0,13	≥5 ≤95	0,76	≥5 ≤95	1,00	>95
13	0,15	≥5 ≤95	0,41	≥5 ≤95	0,10	≥5 ≤95
14	0,16	≥5 ≤95	0,23	≥5 ≤95	0,08	≥5 ≤95
15	0,15	≥5 ≤95	0,51	≥5 ≤95	0,24	>95
16	1,05	>95	0,64	≥5 ≤95	0,24	>95
17	0,14	≥5 ≤95	0,68	≥5 ≤95	0,20	≥5 ≤95
19	0,11	≥5 ≤95	0,93	≥5 ≤95	0,07	≥5 ≤95
20	0,02	=5	0,30	≥5 ≤95	0,06	≥5 ≤95
21	0,46	>95	0,63	≥5 ≤95	0,20	≥5 ≤95
22	0,40	>95	0,70	≥5 ≤95	0,16	≥5 ≤95
23	0,09	≥5 ≤95	0,34	≥5 ≤95	0,12	≥5 ≤95
24	0,28	≥5 ≤95	0,43	≥5 ≤95	0,25	≥5 ≤95
25	0,37	>95	0,74	≥5 ≤95	0,09	≥5 ≤95
26	0,11	≥5 ≤95	0,47	≥5 ≤95	0,06	=5
27	0,29	>95	0,38	≥5 ≤95	0,19	>95
28	0,06	≥5 ≤95	0,67	≥5 ≤95	0,10	≥5 ≤95
29	0,14	≥5 ≤95	0,26	<95	0,09	≥5 ≤95
30	0,07	≥5 ≤95	0,53	≥5 ≤95	0,10	≥5 ≤95
31	0,08	≥5 ≤95	0,78	≥5 ≤95	0,03	<5
32	0,32	>95	0,24	<5	0,01	<5
33	0,38	>95	0,88	≥5 ≤95	0,16	≥5 ≤95
34	0,27	≥5 ≤95	0,29	<5	0,15	≥5 ≤95
35	0,004	<5	0,74	≥5 ≤95	0,03	<5
36	0,23	≥5 ≤95	0,78	≥5 ≤95	0,22	≥5 ≤95
37	0,10	≥5 ≤95	0,4	≥5 ≤95	0,04	<5
39	0,12	≥5 ≤95	1,0	≥5 ≤95	0,25	>95
40	0,38	>95	0,78	≥5 ≤95	0,22	>95
41	0,15	≥5 ≤95	0,28	<5	0,44	>95
43	0,06	≥5 ≤95	0,32	<5	0,08	≥5 ≤95
44	0,23	≥5 ≤95	0,20	<5	0,17	≥5 ≤95
45	0,52	>95	0,79	≥5 ≤95	0,23	>95
46	0,11	≥5 ≤95	0,38	≥5 ≤95	0,12	≥5 ≤95
47	0,19	≥5 ≤95	0,44	≥5 ≤95	0,10	≥5 ≤95
48	0,16	≥5 ≤95	0,41	≥5 ≤95	0,04	<5
49	0,02	≥5 ≤95	0,58	≥5 ≤95	0,05	=5

Ca/Crt=cálcio/creatinina; P/Crt=fósforo/creatinina; Mg/Crt=magnésio/creatinina; n= 45 dos 49 pacinets com PKU 45 submeteram-se aos exames bioquímicos.

ANEXO 12

Resultados da DMO-CL e classificação das 49 crianças e adolescentes com PKU quanto aos escores Z, tendo como referência a população de DEL RIO et al.(1994).

Paciente / idade (anos) / Sexo	DMO-CL (g/cm ²)	Referência (g/cm ²)/dp	Score Z
01 / 6,4 / F	0,624	0,670/±0,08	<0 >-1
02 / 4,0 / M	0,456	0,620/±0,07	<-2 >-2,5
03 / 7,6 / M	0,536	0,700/±0,008	<-2 >-2,5
04/5,0/F	0,517	0,640/±0,08	<-1 >-2
05/4,0/M	0,433	0,620/±0,007	<-2,5 >-3
06/5,5/F	0,512	0,640/±0,08	<-1 >-2
07/6,8/F	0,555	0,670/±0,08	<-1 >-2
08/4,7/F	0,527	0,620/±0,07	<-1 >-2
09/4,3/F	0,525	0,620/±0,07	<-1 >-2
10/5,7/F	0,752	0,640/±0,08	>1 <2
11/13,3/F	0,988	1,070/±0,10	<0 >-1
12/4,8/F	0,674	0,620/±0,07	>0 <1
13/5,2/F	0,647	0,640/±0,08	>0 <1
14/6,3/F	0,703	0,670/±0,08	>0 <1
15/5,4/F	0,560	0,640/±0,08	=-1
16/7,0/F	0,586	0,700/±0,08	<-1 >-2
17/6,4/F	0,580	0,670/±0,08	<-1 >-2
18/12,9/F	0,914	0,970/±0,09	<0 >-1
19/6,4/F	0,662	0,670/±0,08	<0 >-1
20/4,2/F	0,530	0,620/±0,07	<-1 >-2
21/6,0/F	0,507	0,670/±0,08	<-2 >-2,5
22/7,8/F	0,620	0,700/±0,08	=-1
23/5,1/F	0,566	0,640/±0,08	<0 >-1
24/4,0/F	0,531	0,620/±0,07	<-1 >-2
25/4,6/F	0,428	0,620/±0,07	<-2,5 >-3
26/5,9/M	0,599	0,640/±0,08	<0 >-1
27/7,6/M	0,533	0,700/±0,08	<-2 >-2,5
28/5,8/M	0,587	0,640/±0,08	<0 >-1
29/8,2/M	0,577	0,710/±0,08	<-1 >-2
30/4,6/M	0,564	0,620/±0,07	<0 >-1
31/4,1/M	0,509	0,620/±0,07	<-1 >-2
32/6,2/M	0,535	0,670/±0,08	<-1 >-2
33/8,8/M	0,695	0,710/±0,08	<0 >-1
34/5,6/M	0,589	0,640/±0,08	<0 >-1
35/5,5/M	0,567	0,640/±0,08	<0 >-1
36/4,5/M	0,558	0,620/±0,07	<0 >-1
37/9,7/M	0,637	0,735/±0,08	<-1 >-2
38/4,6/M	0,498	0,620/±0,07	<-1 >-2
39/4,4/M	0,506	0,620/±0,07	<-1 >-2
40/5,3/M	0,509	0,640/±0,08	<-1 >-2
41/7,7/M	0,653	0,700/±0,08	<0 >-1
42/4,2/M	0,523	0,620/±0,07	<-1 >-2
43/4,2/M	0,450	0,620/±0,07	<-2 >-2,5
44/8,0/M	0,660	0,710/±0,08	<0 >-1
45/7,5/M	0,667	0,700/±0,08	<0 >-1
46/4,9/M	0,575	0,620/±0,07	<0 >-1
47/7,4/M	0,593	0,700/±0,08	<-1 >-2
48/4,6/M	0,496	0,620/±0,07	<-1 >-2
49/7,4/M	0,493	0,700/±0,08	<-2,5 >-3

DMO-CL: Densidade mineral óssea da coluna lombar

ANEXO 13

Resultados da DMO-CL e classificação das 49 crianças e adolescentes controles quanto aos escores Z, tendo como referência a população de DEL RIO et al. (1994).

Paciente/Idade(anos)/Sexo	DMO-CL (g/cm ²)	Valores de referência(g/cm ²)/dp	Escore Z
50/6,2/M	0,653	0,670/±0,08	<0>-1
51/7,8/M	0,589	0,700/±0,08	<-1>-2
52/10,8/M	0,612	0,750/±0,09	<-1>-2
53/5,2/M	0,575	0,640/±0,08	<0>-1
54/12,8/F	1,058	0,970/±0,09	>0<1
55/5,6/F	0,586	0,640/±0,08	<0>-1
56/4,4/M	0,531	0,620/±0,07	<-1>-2
57/4,9/M	0,530	0,620/±0,07	<-1>-2
58/4,3/M	0,448	0,620/±0,07	<-2>-2,5
59/4,2/F	0,488	0,620/±0,07	<-1>-2
60/7,4/M	0,682	0,700/±0,08	<0>-1
61/4,4/M	0,634	0,620/±0,07	>0<1
62/4,6/M	0,557	0,620/±0,07	<0>-1
63/7,4/M	0,612	0,700/±0,08	<-1>-2
64/5,7/F	0,573	0,640/±0,08	<0>-1
65/6,8/F	0,554	0,670/±0,08	<-1>-2
66/4,5/F	0,586	0,620/±0,07	<0>-1
67/4,2/F	0,673	0,620/±0,07	>0<1
68/5,6/F	0,697	0,640/±0,08	>0<1
69/5,1/F	0,621	0,640/±0,08	<0>-1
70/5,3/F	0,703	0,640/±0,08	>0<1
71/6,2/F	0,704	0,670/±0,08	>0<1
72/6,5/F	0,728	0,670/±0,08	>0<1
73/7,6/F	0,606	0,700/±0,08	<-1>-2
74/6,3/F	0,508	0,670/±0,08	<-2>-2,5
75/6,3/F	0,668	0,670/±0,08	<0>-1
76/5,3/F	0,630	0,640/±0,08	<0>-1
77/5,7/F	0,605	0,640/±0,08	<0>-1
78/7,8/F	0,711	0,700/±0,08	>0<1
79/7,8/M	0,745	0,700/±0,08	<0>-1
80/5,5/M	0,587	0,640/±0,08	<0>-1
81/8,1/M	0,662	0,710/±0,08	<0>-1
82/4,3/M	0,545	0,620/±0,07	<-1>-2
83/6,0/M	0,573	0,670/±0,08	<-1>-2
84/5,7/M	0,596	0,640/±0,08	<0>-1
85/6,1/M	0,667	0,670/±0,08	<0>-1
86/4,6/M	0,617	0,620/±0,07	<0>-1
87/4,1/M	0,524	0,620/±0,07	<-1>-2
88/4,6/M	0,470	0,620/±0,07	<-2>-2,5
89/4,6/M	0,660	0,620/±0,07	>0<1
90/5,2/F	0,708	0,640/±0,08	>0<1
91/4,6/F	0,626	0,620/±0,07	>0<1
92/8,3/M	0,687	0,710/±0,08	<0>-1
93/4,4/F	0,612	0,620/±0,07	<0>-1
94/6,9/M	0,580	0,670/±0,08	<-1>-2
95/7,4/M	0,598	0,700/±0,08	<-1>-2
96/8,6/M	0,636	0,710/±0,08	<0>-1
97/4,5/M	0,481	0,620/±0,07	<-1>-2
98/13,7/F	1,034	1,070/±0,10	<0>-1

DMO-CL: Densidade mineral óssea da coluna lombar

ANEXO 14

Resultados da DMO-CL e classificação das 49 crianças e adolescentes com PKU quanto aos escores Z, tendo como referência a população de VAN DER SLUIS et al. (2002).

Paciente/Idade (anos)/Sexo	DMO-CL (g/cm ²)	Valores de Referência (g/cm ²)/dp	Escore Z
01/6,4/F	0,624	0,689/±0,07	<0>-1
02/4,0/M	0,456	0,592/±0,062	<-2>-2,5
03/7,6/M	0,536	0,694/±0,078	<-2>-2,5
04/5,0/F	0,517	0,660/±0,063	<-2>-2,5
05/4,4/M	0,433	0,592/±0,062	<-2,5>-3
06/5,5/F	0,512	0,660/±0,063	<-2>-2,5
07/6,8/F	0,555	0,689/±0,07	<-1>-2
08/4,7/F	0,527	0,631/±0,055	<-1>-2
09/4,3/F	0,525	0,631/±0,055	<-1>-2
10/5,7/F	0,752	0,660/±0,063	>1<2
11/13,3/F	0,988	1,049/±0,125	<0>-1
12/4,8/F	0,674	0,0631/±0,055	>0<1
13/5,2/F	0,647	0,660/±0,063	<0>-1
14/6,3/F	0,703	0,689/±0,07	>0<1
15/5,9/F	0,560	0,660/±0,063	<-1>-2
16/7,0/F	0,586	0,718/±0,078	<-1>-2
17/6,4/F	0,580	0,689/±0,07	<-1>-2
18/12,9/F	0,914	0,957/±0,117	<0>-1
19/6,4/F	0,662	0,689/±0,07	<0>-1
20/4,2/F	0,530	0,631/±0,055	<-1>-2
21/6,0/F	0,507	0,689/±0,07	<-2,5>-3
22/7,8/F	0,620	0,718/±0,078	<-1>-2
23/5,1/F	0,566	0,660/±0,063	<-1>-2
24/4,0/F	0,531	0,631/±0,055	<-1>-2
25/4,6/F	0,428	0,631/±0,055	<-3
26/5,9/M	0,599	0,631/±0,067	<0>-1
27/7,6/M	0,533	0,694/±0,078	<-2>-2,5
28/5,8/M	0,587	0,631/±0,067	<0>-1
29/8,2/M	0,577	0,719/±0,084	<-1>-2
30/4,6/M	0,564	0,592/±0,062	<0>-1
31/4,1/M	0,509	0,592/±0,062	<-1>-2
32/6,2/M	0,535	0,665/±0,073	<-1>-2
33/8,8/M	0,695	0,719/±0,084	<0>-1
34/5,6/M	0,589	0,631/±0,067	<0>-1
35/5,5/M	0,567	0,631/±0,067	<0>-1
36/4,5/M	0,558	0,592/±0,062	<0>-1
37/9,7/M	0,637	0,742/±0,089	<-1>-2
38/4,6/M	0,498	0,592/±0,062	<-1>-2
39/4,7/M	0,506	0,592/±0,062	<-1>-2
40/5,3/M	0,509	0,631/±0,067	<-1>-2
41/7,7/M	0,653	0,694/±0,078	<0>-1
42/4,2/M	0,523	0,592/±0,062	<-1>-2
43/4,2/M	0,450	0,592/±0,062	<-2>-2,5
44/8,0/M	0,660	0,719/±0,084	<0>-1
45/7,5/M	0,667	0,694/±0,078	<0>-1
46/4,9/M	0,575	0,592/±0,062	<0>-1
47/7,4/M	0,593	0,694/±0,078	<-1>-2
48/4,6/M	0,496	0,592/±0,062	<-1>-2
49/7,7/M	0,493	0,694/±0,078	<-2,5>-3

DMO-CL: Densidade mineral óssea da coluna lombar

ANEXO 15

Resultados da DMO-CL e classificação das 49 crianças e adolescentes controles quanto aos escores Z da DMO-CL tendo como referência a população de VAN DER SLUIS et al. (2002).

Paciente/Idade (anos)/Sexo	DMO-CL (g/cm ²)	Valores de Referência(g/cm ²)/dp	Escore Z
5/6,2/M	0,653	0,665/±0,073	<0>-1
51/7,8/M	0,589	0,694/±0,078	<-1>-2
52/10,8/M	0,612	0,764/±0,095	<-1>-2
53/5,2/M	0,575	0,631/±0,067	<0>-1
54/12,8/F	1,058	0,957/±0,117	<0>1
55/5,6/F	0,586	0,660/±0,063	<-1>-2
56/4,4/M	0,531	0,592/±0,062	<0>-1
57/4,9/M	0,530	0,592/±0,062	=-1
58/4,3/M	0,448	0,592/±0,062	<-2>-2,5
59/4,2/F	0,488	0,631/±0,055	<-2,5>-3
60/7,4/M	0,682	0,694/±0,078	<0>-1
61/4,4/M	0,634	0,592/±0,062	>0<1
62/4,6/M	0,557	0,592/±0,062	<0>-1
63/7,4/M	0,612	0,694/±0,078	<-1>-2
64/5,7/F	0,573	0,660/±0,063	<-1>-2
65/6,8/F	0,554	0,689/±0,070	<-1>-2
66/4,5/F	0,586	0,631/±0,055	<0>-1
67/4,2/F	0,673	0,631/±0,055	>0<1
68/5,6/F	0,697	0,660/±0,063	>0<1
69/5,1/F	0,621	0,660/±0,063	<0>-1
70/5,3/F	0,703	0,660/±0,063	>0<1
71/6,2/F	0,704	0,689/±0,070	>0<1
72/6,4/F	0,728	0,689/±0,070	>0<1
73/7,6/F	0,606	0,718/±0,078	<-1>-2
74/6,3/F	0,508	0,689/±0,070	<-2,5>-3
75/6,3/F	0,668	0,689/±0,070	<0>-1
76/5,3/F	0,630	0,660/±0,063	<0>-1
77/5,7/F	0,605	0,660/±0,063	<0>-1
78/7,8/F	0,711	0,718/±0,078	<0>-1
79/7,8/M	0,745	0,694/±0,078	>0<1
80/5,5/M	0,587	0,631/±0,067	<0>-1
81/8,1/M	0,662	0,719/±0,084	<0>-1
82/4,3/M	0,545	0,592/±0,062	<0>-1
83/6,0/M	0,573	0,665/±0,073	<-1>-2
84/5,7/M	0,596	0,631/±0,067	<0>-1
85/6,1/M	0,667	0,665/±0,073	>0<1
86/4,6/M	0,617	0,592/±0,062	>0<1
87/4,1/M	0,524	0,592/±0,062	<-1>-2
88/4,6/M	0,470	0,592/±0,062	<-1>-2
89/4,6/M	0,660	0,592/±0,062	>1<2
90/5,2/F	0,708	0,660/±0,063	>0<1
91/4,6/F	0,626	0,631/±0,062	<0>-1
92/8,3/M	0,687	0,719/±0,084	<0>-1
93/4,4/F	0,621	0,631/±0,055	<0>-1
94/6,9/M	0,580	0,665/±0,073	<-1>-2
95/7,4/M	0,598	0,694/±0,078	<-1>-2
96/8,6/M	0,636	0,719/±0,084	<0>-1
97/4,5/M	0,481	0,592/±0,062	<-1>-2
98/13,7/F	1,034	1,049±0,125	<0>-1

DMO-CL:Densidade mineral óssea da coluna lombar

ANEXO 16

Resultados da DMO-CL e classificação das 21 crianças e adolescentes com PKU quanto aos escores Z, tendo como referência a população de FONSECA et al. (2002).

Paciente/Idade (anos)/Sexo	DMO-CL (g/cm ²)	Valores de referência (g/cm ²)/dp	Escore Z
01/6,4/F	0,624	0,640/±0,035	<0>-1
03/7,6/M	0,536	0,660/±0,059	<-1 >-2
07/6,8/F	0,555	0,640/±0,035	<-2>-2,5
11/13,3/F	0,988	1,040/±0,095	<0>-1
14/6,3/F	0,713	0,640/±0,035	>2<2,5
16/7,0/F	0,586	0,670/±0,076	<-1>-2
17/6,4/F	0,580	0,640/±0,035	<-1>-2
18/12,9/F	0,914	0,875/±0,086	>0<1
19/6,4/F	0,662	0,640/±0,035	>0<1
21/6,0/F	0,507	0,640/±0,035	<-3>-3,5
22/7,8/F	0,620	0,670/±0,076	<0>-1
27/7,6/M	0,533	0,660/±0,059	<-2>-2,5
29/8,2/M	0,577	0,700/±0,042	<-2,5>-3
33/6,2/M	0,535	0,641/±0,059	<-1>-2
34/8,8/M	0,695	0,700/±0,042	<0>-1
38/9,7/M	0,637	0,711/±0,056	<-1>-2
42/7,7/M	0,653	0,660/±0,059	<0>-1
45/8,0/M	0,660	0,700/±0,042	<0>-1
46/7,5/M	0,667	0,660/±0,059	>0<1
48/7,4/M	0,593	0,660/±0,059	<-1>-2
50/7,7/M	0,493	0,660/±0,059	<-2,5>-3

DMO-CL:Densidade mineral óssea da coluna lombar

Resultados da DMO-CL e classificação das 21 crianças e adolescentes controles quanto aos Z escores tendo como referência a população de Fonseca et al, 2002

Paciente/Idade (anos)/Sexo	DMO-CL (g/cm ²)	Valores de referência (g/cm ²)/dp	Escore Z
50/6,2/M	0,653	0,641/±0,059	>0<1
51/7,8/M	0,589	0,660/±0,059	<-1>-2
52/10,8/M	0,612	0,725/±0,064	<-1>-2
54/12,8/F	1,058	0,875/±0,086	>2<3
60/7,4/M	0,682	0,660/±0,059	>0<1
63/7,4/M	0,612	0,660/±0,059	<0>-1
65/6,8/F	0,554	0,640/±0,035	<-2>-2,5
71/6,2/F	0,704	0,640/±0,035	>1<2
72/6,4/F	0,728	0,640/±0,035	>2<3
73/7,6/F	0,606	0,670/±0,076	<0>-1
74/6,3/F	0,508	0,640/±0,035	<-3
75/6,3/F	0,668	0,640/±0,035	>0<1
78/7,8/F	0,711	0,670/±0,076	>0<1
80/7,8/M	0,745	0,660/±0,059	>1<2
81/8,7/M	0,662	0,700/±0,042	>0<-1
83/6,0/M	0,573	0,641/±0,059	<-1>-2
85/6,1/M	0,667	0,641/±0,059	>0<1
92/8,3/M	0,687	0,700/±0,042	<0>-1
94/6,9/M	0,580	0,641/±0,059	<-1>-2
95/7,4/M	0,598	0,660/±0,059	<-1>-2
96/8,7/M	0,636	0,700/±0,042	<-1>-2
98/13,7/F	1,034	1,040/±0,095	<0>-1

DMO-CL:Densidade mineral óssea da coluna lombar

ANEXO 17

Idade (anos), sexo, peso (kg) e altura (cm) dos pacientes com PKU e seus respectivos controles

Paciente/Sexo	Idade	Peso	Altura	Controle/Sexo	Idade	Peso	Altura
01/F	6,4	21,5	113,0	72/F	6,4	22,0	116,0
02/M	4,0	17,6	102,0	87/M	4,1	17,2	103,0
03/M	7,6	20,9	117,5	94/M	6,9	21,2	116,0
04/F	5,0	18,6	108,0	76/F	5,3	15,6	109,5
05/M	4,2	17,9	103,5	62/M	4,6	16,9	103,0
06/F	5,5	20,0	107,0	64/F	5,7	18,7	111,0
07/F	6,8	19,8	11,0	65/F	6,8	18,7	113
08/F	4,7	24,1	113,0	66/F	4,5	24,3	112,5
09/F	4,3	16,1	102,0	67/F	4,2	16,4	103,0
10/F	5,7	18,7	116,0	68/F	5,6	20,5	116,0
11/F	13,3	52,5	161,0	98/F	13,7	52,0	162,0
12/F	4,8	19,0	105,5	69/F	5,1	16,7	104,5
13/F	5,2	17,8	109,0	70/F	5,3	18,1	109,5
14/F	6,3	19,6	122,0	71/F	6,2	25,0	123,0
15/F	5,9	20,1	114,0	55/F	5,6	20,5	113,0
16/F	7,0	20,2	118,0	73/F	7,6	19,5	121,0
17/F	6,4	17,4	109,0	74/F	6,3	17,0	111,0
18/F	12,9	40,6	154,0	54/F	12,8	52,6	151,0
19/F	6,4	19,3	119,0	75/F	6,3	19,4	116,5
20/F	4,2	17,4	103,0	93/F	4,4	15,4	101,0
21/F	6,0	17,6	107,0	77/F	5,7	17,9	110,0
22/F	7,8	27,9	128,0	78/F	7,8	27,0	129,0
23/F	5,1	18,1	114,0	90/F	5,2	21,5	114,0
24/F	4,0	16,6	107,5	59/F	4,2	16,4	106,0
25/F	4,6	14,6	100,5	91/F	4,6	15,0	101,0
26/M	5,9	18,6	115,0	50/M	6,2	20,0	115,0
27/M	7,6	25,1	127,0	79/M	7,8	28,2	130,0
28/M	5,8	17,9	108,5	80/M	5,5	20,4	111,0
29/M	8,2	21,7	121,5	81/M	8,1	23,3	122,5
30/M	4,6	17,0	104,0	82/M	4,3	17,1	105,0
31/M	4,1	15,6	102,5	58/M	4,3	14,5	98,0
32/M	6,2	18,5	115,1	83/M	6,0	19,2	116,0
33/M	8,8	33,0	140,0	92/M	8,3	39,2	137,0
34/M	5,6	21,8	103,5	84/M	5,7	21,1	115,5
35/M	5,5	19,9	111,5	85/M	6,1	19,8	114,0
36/M	4,5	14,8	99,5	86/M	4,6	15,2	99,0
37/M	9,7	38,9	140,0	52/M	10,8	30,0	138,0
38/M	4,6	15,9	106,0	97/M	4,5	15,9	107,0
39/M	4,7	16,6	102,0	56/M	4,4	17,2	103,0
40/M	5,3	19,6	113,5	53/M	5,2	19,5	118,0
41/M	7,7	21,1	119,5	96/M	8,6	19,6	117,0
42/M	4,2	15,0	100,0	88/M	4,6	14,2	100,0
43/M	4,2	17,7	99,5	89/M	4,6	15,5	99,0
44/M	8,0	24,3	124,0	51/M	7,8	24,7	125,0
45/M	7,5	20,6	116,5	95/M	7,4	23,2	123,0
46/M	4,9	16,2	100,0	57/M	4,9	18,8	103,0
47/M	7,4	23,0	126,5	60/M	7,4	26,0	122,0
48/M	4,6	18,9	110,0	61/M	4,4	17,9	107,0
49/M	7,7	21,7	124,0	63/M	7,4	22,2	126,0

ANEXO 18

Resultados das porcentagens da densidade mineral óssea da coluna lombar (DMO-CL) e do corpo inteiro (DMO-CI) em relação ao adulto jovem (20 ou 25 – 40 anos) dos grupos PKU e Controle, no sexo feminino

PKU	Idade (anos)	%DMO-CL	%DMO-CI	Controle	Idade (anos)	%DMO-CL	%DMO-CI
LCM	6,4	48	74	LKAS	6,4	61	81
MSG	5,0	43	70	BSFS	5,3	52	74
AAMR	5,5	43	70	JPSP	5,7	48	70
ATAS	6,8	46	79	KCCB	6,8	46	68
DMO	4,7	44	70	FLA	4,5	49	76
DCS	4,3	44	68	MCGS	4,2	56	66
DTMS	5,7	63	79	ABDM	5,6	58	72
ESB	13,3	82	90	BAO	13,7	88	102
IFD	4,8	56	68	LXMG	5,1	52	67
JFX	5,2	54	74	NCC	5,3	59	76
JLSS	6,3	59	75	LSV	6,2	59	76
KCC	5,9	47	*	FR	5,6	49	69
LFC	7,0	49	74	JRS	7,6	51	76
LCAC	6,4	48	74	RMM	6,3	42	67
LSN	12,9	76	88	RCS	12,8	88	98
MLL	6,4	55	72	ACC	6,3	56	76
PNSF	4,2	44	67	PNSF	4,4	51	74
PMF	6,0	42	72	MSF	5,7	50	73
RMCS	7,8	52	73	APSP	7,8	59	80
SAM	5,1	47	66	ABNS	5,2	59	74
TKS	4,0	44	*	LTSN	4,2	41	65
VCO	4,6	35	*	BSV	4,6	52	74

*Não obtido

ANEXO 19

Resultados das porcentagens da densidade mineral óssea da coluna lombar (DMO-CL) e do corpo inteiro (DMO-CI) em relação ao adulto jovem (20 ou 25 – 40 anos) dos grupos PKU e Controle, no sexo masculino

PKU	Idade (anos)	%DMO -CL	%DMO -CI	Controle	Idade (anos)	%DMO -CL	%DMO -CI
LES	4,0	37	*	PHGM	4,1	42	67
GIR	7,6	43	65	RPS	6,9	47	69
WMF	4,0	35	62	JCSNP	4,6	45	63
ASA	5,9	48	71	RGS	6,2	53	66
APLP	7,6	43	64	FPS	7,8	60	78
AL	5,8	47	64	MVOA	5,5	47	70
APSS	8,2	47	69	VELRC	8,1	53	72
CCPL	4,6	45	65	TCAC	4,3	44	63
DGP	4,1	41	57	RRGBS	4,3	36	63
FGS	6,2	43	64	FAC	6,0	46	67
FDA	8,8	56	76	YPS	8,3	55	75
GRO	5,6	48	65	FAC	5,7	48	69
GHSL	5,5	46	69	ACSC	6,1	54	72
GJLS	4,5	45	65	DGS	4,6	50	67
GDA	9,7	51	74	LHRS	10,8	49	73
HMS	4,6	40	64	JVAM	4,5	39	59
LAS	4,7	41	69	MANP	4,4	43	67
LRA	5,3	41	67	LGRS	5,2	46	63
LHB	7,7	53	75	AROJ	8,6	51	67
MFP	4,2	42	62	JGFR	4,6	38	61
MVGD	4,2	36	64	GFF	4,6	53	73
PHGC	8,0	53	71	IBNAP	7,8	48	65
RFP	7,5	54	70	WASC	7,4	48	69
RSF	4,9	46	*	YDSC	4,9	43	64
TBF	7,4	48	69	JMSGB	7,4	55	73
TLD	4,6	40	*	NML	4,4	51	67
WSGJ	7,7	40	62	FMFS	7,4	49	73

*Não obtido



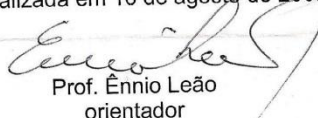
FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

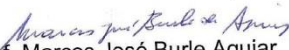
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 7009
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 248.9641 FAX: (31) 248.9640
E-mail: cpg@medicina.ufmg.br



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Ênnio Leão, Marcos José Burle Aguiar, Fábio Ancona Lopez, Virgínia Silva Weffort, Ivani Novato Silva e Eduardo Araújo de Oliveira, aprovou a defesa de tese intitulada: **“DENSITOMETRIA ÓSSEA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES FENILCETONÚRICOS”**, apresentada pela doutoranda **ANA LÚCIA PIMENTA STARLING** para obtenção do título de doutora, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 16 de agosto de 2005.


Prof. Ênnio Leão
orientador


Prof. Marcos José Burle Aguiar
Coorientador


Prof. Fábio Ancona Lopez


Profa. Virgínia Silva Weffort


Profa. Ivani Novato Silva


Prof. Eduardo Araújo de Oliveira



UFMG

FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 7009
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 248.9641 FAX: (31) 248.9939



ATA DE DEFESA DE TESE DE DOUTORADO de **ANA LÚCIA PIMENTA STARLING**, nº de registro 2002212788. Às treze horas do **dia dezesseis do mês de agosto de 2005**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de tese indicada pelo Colegiado do Programa para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **"DENSITOMETRIA ÓSSEA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES FENILCETONÚRICOS"** requisito final para a obtenção do Grau de Doutor em Ciências da Saúde, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Ênio Leão, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho final passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado definitivo. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Ênio Leão/orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Prof. Marcos José Burle de Aguiar/co-orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Prof. Fábio Ancona Lopez	Instituição: UNIFESP	Indicação: <u>Aprovada</u>
Profa. Virgínia Silva Weffort	Instituição: FMTM	Indicação: <u>aprovada</u>
Prof. Eduardo Araújo de Oliveira	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Profa. Ivani Novato Silva	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>

Pelas indicações, a candidata foi considerada APROVADA.
O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo presidente da comissão. Nada mais havendo a tratar a presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA que será assinada por todos os membros participantes da comissão examinadora. Belo Horizonte, 16 de agosto de 2005.

Prof. Ênio Leão/orientador _____

Prof. Marcos José Burle de Aguiar _____

Prof. Fábio Ancona Lopez _____

Profa. Virgínia Silva Weffort _____

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira _____

Profa. Ivani Novato Silva _____

Prof. Francisco José Penna/Coordenador _____

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG
05/08/14

Prof. Francisco José Penna
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente