

VIVIANE DE CÁSSIA KANUFRE

**EXCESSO DE PESO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FENILCETONÚRIA:
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E ALTERAÇÕES METABÓLICAS**

**Belo Horizonte
2012**

VIVIANE DE CÁSSIA KANUFRE

**EXCESSO DE PESO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FENILCETONÚRIA:
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E ALTERAÇÕES METABÓLICAS**

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

Orientadora: Prof^ªDr^ªRocksane de Carvalho Norton
Co- orientadora: Prof^ªDra Ana Lúcia P. Starling

**Belo Horizonte
2012**

CIÊNCIAS DA SAÚDE
Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente

Reitor: Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora: Profa. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Renato de Lima dos Santos

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Pediatria: Profa. Benigna Maria de Oliveira

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente: Profa. Ana Cristina Simões e Silva

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde– Saúde da Criança e do Adolescente: Prof. Eduardo Araújo Oliveira

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente:

Ana Cristina Simões e Silva

Cássio da Cunha Ibiapina

Eduardo Araújo de Oliveira

Francisco José Penna

Jorge Andrade Pinto

Ivani Novato Silva

Marcos José Burle de Aguiar

Maria Cândida FerrarezBouzada Viana

Michelle Ralil da Costa (representante discente)

K16e Kanufre, Viviane de Cássia.
Excesso de peso em crianças e adolescentes com fenilcetonúria [manuscrito]: características clínicas e alterações metabólicas. / Viviane de Cássia Kanufre. - - Belo Horizonte: 2012. 95f.
Orientadora: Rocksane de Carvalho Norton.
Co-Orientadora: Ana Lúcia Pimenta Starling.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Obesidade. 2. Fenilcetonúrias. 3. Calorimetria. 4. Lipídeos. 5. Resistência à Insulina. 6. Leptina. 7. Criança. 8. Adolescente. 9. Dissertações Acadêmicas. I. Norton, Rocksane de Carvalho. II. Starling, Ana Lúcia Pimenta. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WD 205.5



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cpg@medicina.ufmg.br



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Rocksane de Carvalho Norton, Ana Lúcia Pimenta Starling, Marcos José Burle de Aguiar, Ann Kristine Jansen, Cristiane de Freitas Cunha Grillo e Ana Lúcia Rissoni dos Santos aprovou a tese de doutorado intitulada: **"ASSOCIAÇÕES DO EXCESSO DE PESO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FENILCETONÚRIA: AVALIAÇÃO DA INGESTÃO DE MACRONUTRIENTES, DA TAXA DE METABOLISMO DE REPOUSO E DE MARCADORES DA SÍNDROME METABÓLICA"** apresentada pela Doutoranda **VIVIANE DE CÁSSIA KANUFRE** para obtenção do título de doutor 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 19 de junho de 2012.

Profª. Rocksane de Carvalho Norton

Profª. Ana Lúcia Pimenta Starling

Prof. Marcos José Burle de Aguiar

Profª. Ann Kristine Jansen

Profª. Cristiane de Freitas Cunha Grillo

Profª. Ana Lúcia Rissoni dos Santos



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
epg@medicina.ufmg.br



ATA DA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO de VIVIANE DE CÁSSIA KANUFRE nº de registro 2008653697. Às quatorze horas, do dia **dezenove de junho de dois mil e doze**, 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: "ASSOCIAÇÕES DO EXCESSO DE PESO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FENILCETONÚRIA: AVALIAÇÃO DA INGESTÃO DE MACRONUTRIENTES, DA TAXA DE METABOLISMO DE REPOUSO E DE MARCADORES DA SÍNDROME METABÓLICA", requisito final para a obtenção do Grau de Doutor em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profª. Rocksane de Carvalho Norton, 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 final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profª. Rocksane de Carvalho Norton - Orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Profª. Ana Lúcia Pimenta Starling - Coorientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Prof. Marcos José Burle de Aguiar	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Profª. Ann Kristine Jansen	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Profª. Cristiane de Freitas Cunha Grillo	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Profª. Ana Lúcia Rissoni dos Santos	Instituição: UFOP	Indicação: <u>Aprovada</u>

Pelas indicações a candidata foi considerada APROVADA

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 19 de junho de 2012.

Profª. Rocksane de Carvalho Norton / Orientadora [Assinatura]

Profª. Ana Lúcia Pimenta Starling [Assinatura]

Prof. Marcos José Burle de Aguiar [Assinatura]

Profª. Ann Kristine Jansen [Assinatura]

Profª. Cristiane de Freitas Cunha Grillo [Assinatura]

Profª. Ana Lúcia Rissoni dos Santos [Assinatura]

Profa. Ana Cristina Simões e Silva / Coordenadora [Assinatura]

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador Profa. Ana Cristina Simões e Silva
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente
Faculdade de Medicina/UFMG

[Carimbo]
CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG

Dedico este estudo a todos os fenilcetonúricos e seus cuidadores.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e a espiritualidade amiga sempre presentes em minha vida.

Ao meu pai e a minha mãe. Meus primeiros mestres. Pelo amor que nos une e exemplos constantes. Aos meus familiares, especialmente à minha irmã Rosana e a meus sobrinhos João e Maria, à minha tia querida, presentes no meu cotidiano, mesmo envolvendo a distância.

À professora Rocksane de Carvalho Norton pela partilha de conhecimentos, orientações e sugestões.

À professora Ana Lúcia Pimenta Starling pela orientação e apoio.

Ao coordenador do ambulatório de fenilcetonúria o professor Marcos José Burle de Aguiar.

À professora Danusa Dias Soares da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional (EEFFTO-UFMG) que proporcionou a execução da calorimetria indireta nos fenilcetonúricos.

Ao Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD) da Faculdade de Medicina da UFMG pelo apoio institucional, financeiro e a oportunidade para executar esta pesquisa. Agradeço especialmente ao Diretor Geral Prof. José Nélio Januário.

Ao Hospital das Clínicas da UFMG pelo apoio institucional. Agradeço aos colegas da Unidade Funcional- Serviço de Nutrição e Dietética pela colaboração no estudo e incentivo.

Aos colegas do Ambulatório de Fenilcetonúria.

Aos alunos que me acompanharam neste estudo com muita dedicação.

Aos meus amigos pessoais, agradeço o incentivo e a paciência.

“Neste caminho científico tudo fica mais fácil quando executado com amor e respeito”

A Ciência vai muito além da pesquisa.

Muito além do que nossas mentes podem alcançar.

É preciso SENSIBILIDADE para entendê-la.

PACIÊNCIA para esperar o momento certo para aplicá-la.

HUMILDADE para entender que nem sempre é aplicável

e principalmente RESPEITO aos seres vivos.

Viviane Kanufre

RESUMO

O excesso de peso é, hoje, um problema de saúde pública em vários países. Dados do Ministério da Saúde indicam que quase metade da população brasileira encontra-se acima do peso. Em nossa experiência, no atendimento de crianças e adolescentes com fenilcetonúria, temos observado que também nesse grupo os números são preocupantes. Em dois anos de intervalo (2007/2009), observamos um aumento na prevalência de excesso de peso nesses indivíduos. Assim, com o objetivo de identificar características clínicas e metabólicas das crianças e adolescentes com excesso de peso, decidimos realizar esse estudo. Participaram da investigação pacientes de 4 a 15 anos de idade, em tratamento no Ambulatório de Fenilcetonúria. Foram constituídos dois grupos: excesso de peso (n=29) e eutróficos (n=29). O grupo excesso de peso foi classificado de acordo com o Índice de Massa Corporal, considerando o percentil $p > 85$. Os sujeitos da pesquisa responderam a um questionário de frequência alimentar para cálculo da ingestão de macronutrientes. Foram também estimadas a massa magra e massa adiposa. Os pacientes foram submetidos à realização de calorimetria indireta, para determinação da taxa de metabolismo de repouso (TMR). Foram colhidas amostras de sangue para a determinação das concentrações de leptina, fenilalanina, glicemia, insulina basal, triglicérides, colesterol total e HDL-c. A resistência à insulina foi calculada pelo modelo matemático de Matheus *et al.* (1985). As variáveis foram comparadas pelos testes *t Student* ou *Mann Whitney* e para associação, foram utilizados os testes Qui-quadrado de *Pearson* ou de tendência. A correlação das variáveis foi realizada de acordo com o teste de *Spearman*. Os fenilcetonúricos com excesso de peso apresentaram menor ingestão, em valores absolutos, de lipídios, carboidratos, calorias totais e maior ingestão proteica na análise por percentuais. O grupo com excesso de peso apresentou massa adiposa, massa magra e relação AMB/estatura significativamente maiores do que os eutróficos. Houve diferença significativa entre os grupos na relação TMR/AMB e TMR/peso, com valores mais elevados no grupo dos eutróficos. Foram encontradas correlações positivas entre os valores de leptina, da TMR, da insulina e do HOMA com a circunferência da cintura no grupo excesso de peso. Os dois grupos apresentaram correlação positiva entre a TMR-c e os valores de HOMA. O grupo excesso de peso apresentou valores maiores de leptina, triglicérides, CT/HDL-c, insulina basal e HOMA e valores menores de HDL-c, em relação aos eutróficos. A fenilcetonúria, por si só, parece não interferir no balanço energético dos fenilcetonúricos, pois os resultados das análises da TMR encontrados nesse estudo não diferiram dos resultados daqueles sem a doença. O relato de consumo alimentar no grupo excesso de peso parece estar subestimado. Os níveis aumentados de triglicérides e o consumo proteico nesse grupo podem confirmar esta hipótese. É necessário, mediante os resultados encontrados, que sejam iniciadas discussões pela Equipe do Ambulatório de Fenilcetonúria, para adequação do Protocolo de Atendimento. Além do monitoramento das dosagens de phe, lipídeos, glicemia e insulina basal nos pacientes com excesso de peso, que apresentem curva ascendente da medida da circunferência abdominal, é imperativo que se busquem propostas eficazes de prevenção. Orientações nutricionais devem ser enfatizadas para modificar o hábito alimentar, diminuindo a ingestão de açúcar, bem como a mudança do estilo de vida, com incentivo à prática de atividade física regular. Medidas tais que podem favorecer a redução da circunferência abdominal, da gordura visceral e melhorar a sensibilidade à insulina, além de diminuir as concentrações plasmáticas de glicose e triglicérides, aumentar os valores de HDL colesterol e, conseqüentemente, reduzir os fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes tipo 2 e de doenças cardiovasculares.

Palavras-chave: Fenilcetonúria. Hiperfenilalanina. Crianças e adolescentes. Excesso de peso. Calorimetria. Lipídios. Leptina. Resistência à insulina.

ABSTRACT

Nowadays, the overweight is a public health problem in several countries. Data from the Ministry of Health indicates that almost the half of Brazilian population is overweight. In our clinical experience, we have observed that children and teenager with phenylketonuria, are also becoming overweight. In a range of two years (2007-2009), we have observed an increase in the overweight prevalence in these people. So, to identify the clinical and metabolic characteristics of the overweight children and teenagers, we have decided to make this study. Patients from 4 to 15 years old, undergoing the treatment in the phenylketonuria ambulatory, participated in the investigation. Two groups were constituted: overweight (n=29) and eutrophic (n=29). The overweight group was classified according to the Body Mass Index (BMI), considering the percentile ($p > 85$). The research people answered a food frequency questionnaire to calculate the ingestion of macronutrients. The lean body mass and the fat body mass were also estimated. The patients were submitted to the indirect calorimetry to determine the resting metabolic rate (RMR). Samples of blood were taken to determine leptin, phenylalanine, blood glucose, basal insulin, triglycerides, total cholesterol and HDL-c. The resistance to the insulin was calculated by the mathematical model of Matheus et al. (1985). The variables were compared by the tests t Student or Mann Whitney and for the association; the Chi-square tests of Pearson or trend were used. The correlation of variables was done according to the Spearman test. The overweight phenylketonuria patients presented lower intake, in absolute level of lipids, carbohydrates, total calories and higher protein intake in the percentage analyses. The overweight group presented the body fat mass, body lean mass and relation lean body mass /height significantly higher then the eutrophic patients. There was a significant difference between the groups in relation to the RMR/ lean body mass and RMR/weight, with higher levels in the eutrophic group. Positive correlations were found between the levels of leptin, RMR, insulin and the HOMA with the waistline in the overweight group. Both groups presented positive correlation between the RMR and the levels of HOMA. The overweight group presented higher levels of leptin, triglycerides, total cholesterol /HDL-c, basal insulin and HOMA; and lower levels of HDL-c in relation to the eutrophic group. The phenylketonuria, itself, seems not to interfere in the energetic balance of the phenylketonuria patients, because the results of the analyses of the RMR found in this study was not different from the results of those without the disease. The food consumption reporting in the overweight group seems to be underestimated. The higher levels of triglycerides and the protein consumption in this group can affirm this hypothesis. It is necessary, considering the results found, that the phenylketonuria Ambulatory Team begin discussions to adequate the Care Protocol. Besides the monitoring of dosages of phe, lipids, blood glucose and basal insulin in the overweight patients, who present increase of the waist circumference, it is fundamental that prevention efficient proposals are researched. Nutritional orientations should be emphasized to change the feeding habits, decreasing the intake of sugar as well as the changing of lifestyle, with the encouragement of the practice of regular physical activity. These actions can favor the decrease of the waist circumference, visceral fat and improve the insulin sensibility, as well as decrease the plasma concentrations of blood glucose and triglycerides, increase the levels of HDL cholesterol and, consequently, reduce the risk factors to the development of type 2 diabetes and of cardiovascular diseases.

Key Words: Phenylketonuria. Hiperphenylalanine. Children and Teenagers. Overweight. Calorimetry. Lipids. Leptin. Insulin resistance.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

GRÁFICO 5.1 - Estado nutricional dos fenilcetonúricos em acompanhamento no SEG-HC-UFMG	46
FIGURA 5.1 - Gráficos de dispersão entre a dosagem de leptina e a TMR-c dois grupos estudados	55
FIGURA 5.2 - Gráficos de dispersão demonstrando a existência de correlação entre a TMR-c e HOMA entre os grupos de fenilcetonúricos, com e sem excesso de peso	60

LISTA DE QUADROS E TABELAS

QUADRO 2.1 - Concentrações sanguíneas de fenilalanina, diagnósticos prováveis e condutas recomendadas	22
QUADRO 2.2 - Concentrações sanguíneas de fenilalanina consideradas seguras para fenilcetonúricos, por faixa etária, utilizadas no Protocolo do SEG-HC-UFMG.....	24
QUADRO 5.1 - Justificativa da exclusão de pacientes do grupo excesso de peso	46
TABELA 4.1 - Concentrações adequadas de fenilalanina sanguínea de acordo com a faixa etária.....	43
TABELA 4.2 - Escala de percentis para as dosagens de colesterol, HDL-c e triglicérides.....	44
TABELA 5.1 - Caracterização dos dois grupos de pacientes com fenilcetonúria, entre 4 e 15 anos de idade, participantes do estudo	47
TABELA 5.2 - Distribuição das variáveis estatura /idade (escore Z < -3) e circunferência da cintura (> p 90) dos fenilcetonúricos com excesso de peso de acordo com o estágio puberal	47
TABELA 5.3 - Valores médios ou medianos das concentrações sanguíneas de fenilalanina, leptina, colesterol, triglicérides, glicose de jejum e insulina	48
TABELA 5.4 - Proporção de adequação das variáveis dos exames de phe sanguínea: controle, 4 horas de jejum e 10 horas de jejum.....	48
TABELA 5.5 - Comparação das médias ou medianas das variáveis de consumo alimentar dos fenilcetonúricos com excesso de peso e eutróficos	49
TABELA 5.6 - Comparação dos valores percentuais das variáveis de consumo alimentar dos fenilcetonúricos com excesso de peso e eutróficos	49
TABELA 5.7 – Associação da massa magra e massa adiposa entre os dois grupos, de acordo com o estágio puberal	50
TABELA 5.8 - Comparação da variável AMB/estatura entre os grupos excesso de peso e hipotróficos de acordo com o estágio puberal e sexo	51
TABELA 5.9 - Valores da taxa de metabolismo de repouso entre os grupos excesso de peso e eutróficos, de acordo com estágio puberal e sexo	52
TABELA 5.10 - Valores da taxa de metabolismo de repouso entre os sexos.....	52
TABELA 5.11 - Valores da variável TMR/ AMB e TMR/peso entre os grupos.....	52
TABELA 5.12 - Análise das variáveis TMR/ AMB e TMR/peso de acordo com o sexo	52
TABELA 5.13 - Comparação das concentrações séricas de leptina entre os dois grupos, em relação ao estágio puberal	53
TABELA 5.14- Comparação entre as dosagens séricas de leptina e as concentrações sanguíneas de fenilalanina (phe- 4 horas de jejum e phe-controle) nos dois grupos de pacientes estudados.....	54
TABELA 5.15 - Correlação entre as concentrações séricas de leptina e as concentrações sanguíneas de fenilalanina nos dois grupos estudados.....	54

TABELA 5.16 - Comparação entre as médias e as medianas das concentrações séricas de triglicérides, de colesterol total e de HDL- c nos dois grupos, de acordo com o estágio puberal	56
TABELA 5.17 - Comparação da relação colesterol total/HDL-c entre os grupos	56
TABELA 5.18 - Associação entre o estado nutricional dos fenilcetonúricos e a proporção de adequação das dosagens de triglicérides, colesterol total e HDL-c	57
TABELA 5.19 - Associação entre as dosagens séricas de colesterol total e de HDL-c e as concentrações sanguíneas de phe - controle dos dois grupos de fenilcetonúricos, com excesso de peso e eutróficos.....	57
TABELA 5.20 - Comparação entre a dosagem de insulina e HOMA entre os dois grupos, com e sem excesso de peso	58
TABELA 5.21 - Análise de associação entre os dois grupos das variáveis insulina e HOMA de acordo com o percentil	59

LISTA DE APÊNDICES E ANEXOS

APÊNDICE 1- Características gerais das crianças e adolescentes com fenilcetonúria.....	90
APÊNDICE 2- Concentrações sanguíneas de phe (controle, 4 horas de jejum e 10 horas de jejum) e sua classificação	91
APÊNDICE 3- Concentrações sanguíneas de leptina, colesterol total e frações, glicemia, insulina e HOMA.....	92
APÊNDICE 4 - Ingestão de macronutrientes e calorias totais das crianças e adolescentes com fenilcetonúria	93
APÊNDICE 5 - Composição corporal das crianças e adolescentes com fenilcetonúria.....	94
APÊNDICE 6 - Valores da Taxa de metabolismo de repouso obtido por calorimetria indireta	95
ANEXO 1 - Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG).....	80
ANEXO 2- DEPE-HC-UFMG	81
ANEXO 3 - Termo de consentimento livre e esclarecido para crianças	82
ANEXO 4 - Questionário de frequência alimentar quantitativo avaliação do consumo alimentar.....	86

LISTA DE ABREVIATURAS

BIA	Bioimpedância elétrica
DXA	Dupla emissão de raio X- densitometria
DEPE-HC-UFMG	Diretoria de ensino, pesquisa e extensão-HC-UFMG
NCHS	National Center for Health Statistics
AMB	Área Muscular do Braço
CB	Circunferência do Braço
CEAPS	Centro de Educação e Apoio Social
CMB	Circunferência Muscular do Braço
COEP-UFMG	Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais
FAPEMIG	Fundação de Amparo a Pesquisa de Minas Gerais
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HDL-c	High Density Lipoproteins-Lipoproteína de alta densidade
HOMA	Homeostatic Model Assessment-Modelo de avaliação da Homeostase
HPA	Hiperfenilalaninemia
HPP	Hiperfenilalaninemia persistente
HPT	Hiperfenilalaninemia transitória
IEM	Erros Inatos do Metabolismo
IMC	Índice da Massa Corporal
LAFISE	Laboratório de Fisiologia do Exercício
LDL-c	Low Density Lipoproteins-Lipoproteína de baixa densidade
NUPAD-FM-UFMG	Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais
PETN	Programa Estadual de Triagem Neonatal
PHA	Fenilalanina hidroxilase
phe	Fenilalanina
PKU	Fenilcetonúria
QFAQ	Questionário de Frequência Alimentar Qualitativo
SEG-HC-UFMG	Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TMR	Taxa de Metabolismo de Repouso
tyr	Tirosina
VCO2	Volume de gás carbônico
VLDL-c	Very Low Density Lipoprotein-Lipoproteína de muito baixa densidade
VO2	Volume de oxigênio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	MARCOS CONCEITUAIS	21
2.1	<i>Fenilcetonúria</i>	21
2.1.1	Conceito e diagnóstico	21
2.1.2	Aspectos clínicos	22
2.1.3	Tratamento	23
2.2	<i>Obesidade</i>	25
2.3	<i>Gasto energético</i>	28
2.3.1	Antropometria	30
2.3.2	Leptina	32
2.3.3	Perfil lipídico	33
3	OBJETIVOS	36
3.1	<i>Objetivo geral</i>	36
3.2	<i>Objetivos específicos</i>	36
4	METODOLOGIA	37
4.1	<i>Desenho do estudo</i>	37
4.2	<i>Aspectos Éticos</i>	37
4.3	<i>Casuística</i>	37
4.4	<i>Crítérios de inclusão e exclusão</i>	38
4.4.1	Crítérios de inclusão	38
4.4.2	Crítérios de exclusão	38
4.5	<i>Calorimetria indireta</i>	38
4.6	<i>Antropometria</i>	39
4.6.1	Peso	39
4.6.2	Estatura	40
4.6.3	Circunferência da cintura	40
4.6.4	Índice de Massa Corporal	40
4.6.5	Massa magra	40
4.6.6	Massa adiposa	41
4.7	<i>Classificação do estágio puberal</i>	41
4.8	<i>Questionário de frequência alimentar</i>	41
4.9	<i>Exames laboratoriais</i>	42
4.9.1	Fenilalanina ($\mu\text{mol/L}$)	43
4.9.2	Leptina (ng/mL)	43
4.9.3	Colesterol Total, HDL-c e triglicérides (mg/dL)	43
4.9.4	Glicose de jejum (mg/dL)	44
4.9.5	Insulina Basal (uUi/mL)	44
4.9.6	Resistência à insulina (HOMA)	45
4.10	<i>Métodos estatísticos</i>	45
4.11	<i>Financiamento</i>	45
5	RESULTADOS	46
5.1	<i>Caracterização da amostra</i>	46
5.1.1	Participantes do estudo	46
5.1.2	Características dos grupos do estudo	47

5.1.3 Características bioquímicas	48
5.2 <i>Fatores associados ao excesso de peso em pacientes fenilcetonúricos</i>	49
5.2.1 Análise da ingestão de macronutrientes	49
5.2.2 Análise da composição corporal	50
5.2.3 Análise da taxa de metabolismo de repouso	51
5.2.4 Avaliação bioquímica	53
5.2.4.1 Concentrações séricas de leptina	53
5.2.4.1.1 Estágio puberal.....	53
5.2.4.1.2 Leptina e concentrações sanguíneas de fenilalanina	53
5.2.4.1.3 Leptina e taxa de metabolismo de repouso	54
5.2.4.2 Perfil lipídico dos grupos estudados	55
5.2.4.2.1 Comparação entre as concentrações de lípidos entre os dois grupos, de acordo com o estágio puberal.....	55
5.2.4.2.2 Associação entre as concentrações séricas de lípidos nos dois grupos estudados	56
5.2.4.2.3 Associação entre a proporção de adequação das dosagens séricas de colesterol total, HDL e as concentrações sanguíneas de phe-controle.....	57
5. 2.4.3 Resistência a insulina (HOMA).....	58
5. 2.4.3.1 Comparação dos resultados do HOMA e das dosagens de insulina entre os dois grupos.....	58
5. 2.4.3.2 Correlação do HOMA e da insulina com a circunferência da cintura.....	59
5. 2.4.3.3 Correlação entre a TMR e o HOMA	59
6 DISCUSSÃO.....	61
6.1 <i>Fatores associados ao excesso de peso</i>	62
6.1.1 Alimentação	62
6.1.2 Taxa de Metabolismo de Repouso - TMR.....	65
6.1.3 Avaliação bioquímica	66
6.1.3.1 Avaliação das concentrações séricas de leptina.....	66
6.1.3.2 Avaliação do perfil lipídico	67
6.1.3.3 Insulina e resistência à insulina (HOMA).....	69
7 CONCLUSÕES	71
REFERÊNCIAS.....	72
ANEXOS E APÊNDICES.....	80

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A fenilcetonúria (PKU) é uma doença genética, autossômica recessiva, decorrente da perda ou diminuição de atividade da enzima fenilalanina hidroxilase (PHA), o que impede a hidroxilação da fenilalanina (phe) em tirosina (tyr) (ACOSTA; YANNICELLI, 2001). As elevações persistentes das concentrações de phe e de seus metabólitos ácidos ocasionam lesões neurológicas que se manifestam, em sua forma mais grave, por retardo mental irreversível (SCRIVER; KAUFMAN, 2001; SMITH; LEE, 2000).

O teste de triagem neonatal possibilita a identificação do recém-nascido com PKU, o que permite intervenção precoce e que impede as manifestações clínicas da doença.

O Programa Estadual de Triagem Neonatal (PETN) foi criado no Estado de Minas Gerais pelas resoluções 789 de 22/09/1993 e 982 de 11/03/1994, da Secretaria de Estado da Saúde, tendo sido implantado desde 1993, mediante parceria com o Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico, órgão complementar da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (NUPAD-FM-UFMG). Desde 2001, o NUPAD-FM-UFMG é o Centro de Referência do Programa Nacional de Triagem Neonatal em Minas Gerais e contempla mais de 94% dos nascidos vivos no Estado, abrangendo 100% dos municípios mineiros. São realizados, mensalmente, cerca de 21.000 testes de triagem enviados de aproximadamente 5.000 postos de coletas municipais, para diagnóstico de fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, anemia falciforme e fibrose cística (AGUIAR, 2004).

A coleta de sangue realizada no 5º dia de vida possibilita o diagnóstico precoce e o acompanhamento da criança para o atendimento especializado em tempo hábil, tanto da fenilcetonúria quanto das outras doenças triadas.

Em Minas Gerais, o tratamento para fenilcetonúria é centralizado em Belo Horizonte, por meio de parcerias entre as Secretarias Estadual e Municipais de Saúde, o NUPAD-FM-UFMG e o Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). Os fenilcetonúricos são atendidos por equipe multidisciplinar composta de médicos, nutricionistas, enfermeiros, psicólogos e assistentes sociais, no Ambulatório de Fenilcetonúria do Serviço Especial de Genética do HC-UFMG (SEG-HC-UFMG).

O tratamento para PKU consiste no uso de uma dieta restrita em phe e, conseqüentemente, em proteínas naturais. Alimentos que contém proteínas de alto valor biológico, como carnes, leite e derivados, ovos, e ainda, leguminosas, alguns cereais e todas as preparações ou alimentos que os contém, são proibidos na alimentação. Poucos alimentos

podem ser consumidos livremente, como açúcar, mel, óleos vegetais e algumas frutas, como acerola e limão (KANUFRE *et al.*, 2001, 2010).

A dieta especial -vegetariana, restrita e controlada - deve ser associada à ingestão diária de um substituto proteico - mistura de L-aminoácidos ou hidrolisado proteico - isento ou com traços de phe, para completar a necessidade proteica diária recomendada (ACOSTA *et al.*, 2003; CORNEJO; RAIMANN, 2010; SHAW; LAWSON, 1994). O uso do substituto proteico é fundamental ao tratamento, pois permite crescimento e desenvolvimento adequados, auxiliando também na estabilização das concentrações sanguíneas de phe (MARTINS *et al.*, 1993; STARLING *et al.*, 2005).

Mesmo para os fenilcetonúricos, a fenilalanina continua sendo um aminoácido essencial, imprescindível à síntese e à regeneração das proteínas endógenas, sendo que seu déficit ocasionará alterações nutricionais significativas (MARQUEZ, 1996; SCRIVER *et al.*, 2001). Por este motivo, a fenilalanina deve ser oferecida na dieta, de acordo com a tolerância de cada paciente, monitorada por dosagens sanguíneas do aminoácido (WAPPNER *et al.*, 1999). Na grande maioria dos países, incluindo o Brasil, o tratamento é preconizado por toda a vida do paciente (MACDONALD, 2010; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS, 2001).

A obesidade na infância e/ou na adolescência está diretamente relacionada à obesidade na idade adulta, o que estimula a realização de estudos em grupos populacionais mais vulneráveis, com o objetivo de formular hipóteses relacionadas ao aparecimento da doença, bem como possibilitar abordagem preventiva (ESCRIVÃO; OLIVEIRA; TADDEI, 2003; LAMOUNIER; CHAGAS; VIEIRA, 2005).

A obesidade é, sabidamente, uma condição multifatorial causada pela associação entre fatores genéticos, comportamentais, ambientais e culturais (ESCRIVÃO; OLIVEIRA; TADDEI, 2003). Os principais fatores envolvidos no desenvolvimento da obesidade têm sido relacionados à ingestão alimentar inadequada e à redução no gasto calórico diário (PEREIRA; FRANCISCHI; LANCHÁ JÚNIOR, 2003).

Estudos têm evidenciado ganho excessivo de peso em fenilcetonúricos, sugerindo desequilíbrio entre aporte e gasto de energia nesses pacientes. (ACOSTA *et al.*, 2003; HOLM *et al.*, 1979; MACDONALD *et al.*, 2011; WHITE; KRONMAL; ACOSTA, 1982). Allen *et al.* (1995) formularam, em seu estudo, a hipótese de que os fenilcetonúricos teriam uma predisposição à obesidade por apresentarem modificações na composição corporal, que levam a alterações no metabolismo de repouso.

Outros estudos indicam que a obesidade nos fenilcetonúricos estaria associada ao excesso de peso dos pais, às maiores concentrações sanguíneas de phe, à maior ingestão alimentar e à baixa condição socioeconômica, entre outros fatores (MCBURNIE *et al.*, 1991; SCAGLIONI *et al.*, 2004; WHITE; KRONMAL; ACOSTA, 1982).

Pelas particularidades da alimentação, os fenilcetonúricos podem ser considerados como grupo vulnerável ao excesso de peso. A restrição proteica natural favorece – e até mesmo estimula – o consumo de alimentos ricos em energia, lipídios, em particular, aumentando o risco de ganho de peso.

O tratamento da fenilcetonúria é desafiador. Os objetivos são claros: manter as concentrações sanguíneas de fenilalanina nos limites considerados seguros e, ao mesmo tempo, oferecer quantidades adequadas, tanto de phe quanto de outros macro e micronutrientes, que permitam o crescimento e o desenvolvimento adequados. Na prática, entretanto, a adesão ao tratamento é muito difícil, com as transgressões alimentares iniciando-se após os dois anos de idade e alcançando o ápice na adolescência.

Nos dois primeiros anos de vida, no primeiro em particular, os pais e familiares das crianças conseguem manter um vínculo forte com o tratamento - motivados pelo receio do diagnóstico e do prognóstico da doença - e, assim, em geral, o controle das concentrações sanguíneas de phe é a regra. À medida que a criança cresce, aumenta sua autonomia, sua convivência social e a tranquilidade da família em relação à doença. Ao contrário de outras doenças crônicas com dietas restritivas, na fenilcetonúria os resultados das transgressões alimentares e, conseqüente, aumento crônico das concentrações de phe são de manifestação tardia, mesmo assim, de maneira bastante subjetiva, dificultando a percepção do dano. Este é, muitas vezes, evidenciado apenas na idade escolar e na adolescência quando o paciente apresenta dificuldades de aprendizado.

Em geral, a transgressão é quantitativa, com os pacientes ingerindo maiores quantidades dos alimentos permitidos, que possuem alto valor energético, bem como dos alimentos de ingestão controlada, ultrapassando em muito as necessidades calóricas diárias. O aumento de peso daí advindo, como em qualquer outro indivíduo obeso, pode estar associado a alterações metabólicas.

Diante dos estudos e da nossa prática clínica, algumas hipóteses foram formuladas no intuito de determinar as associações do excesso de peso em fenilcetonúricos no nosso meio. A característica da dieta destes pacientes e a ingestão aumentada de alimentos calóricos poderiam contribuir para o aumento do peso corporal. A inadequação da dieta prescrita, demonstrada pelas altas concentrações sanguíneas de fenilalanina também poderia ser um

indicador para alterações no peso corporal, pois os valores de phe no sangue estão condicionados à ingestão alimentar. Outra hipótese para explicar o excesso de peso desses pacientes seria a alteração da composição corporal dos fenilcetonúricos, interferindo, desta maneira, no equilíbrio energético destes pacientes.

A literatura mostra que o perfil lipídico dos fenilcetonúricos difere do perfil da população sem a doença. Os pacientes em tratamento têm concentrações mais elevadas de triglicérides e VLDL-c e concentrações mais baixas de colesterol total, HDL-c e LDL-c (COLOMÉ *et al.*, 2001; GALLUZZO; ORTISI; CASTELLI, 1985; GIOVANNINI *et al.*, 1993, 1996; SCHULPIS; SCARPALEZOU, 1989; SCHULPIS *et al.* 2004b, 2005). As hipóteses para esses achados relacionam-se à característica da dieta e à inibição da colesterogênese, ocasionadas pela phe sanguínea aumentada e ainda, aos fatores genéticos (ACOSTA *et al.*, 1973; ARTUCH *et al.*, 2001; BARASHNEV *et al.*, 1982; CASTILLO; ZAFRA; GARCIA-PEREGRIN, 1988, DECLUE *et al.*, 1991; GALLUZZO *et al.*, 1985; WILLIAMS; MAMOTTE; BURNETT, 2008).

Embora pesquisas demonstrem maior frequência de sobrepeso e de obesidade entre pacientes com fenilcetonúria (ACOSTA *et al.*, 2003; ALLEN *et al.*, 1995; HOLM *et al.*, 1979; KANUFRE *et al.*, 2010; MCBURNIE *et al.*, 1991; BELANGER-QUINTANA; MARTÍNEZ-PARDO, 2011; SCAGLIONI *et al.*, 2004; WHITE; KRONMAL; ACOSTA, 1982), a revisão da literatura sobre o assunto não identificou nenhum estudo sobre as repercussões clínicas decorrentes do excesso de peso nos fenilcetonúricos, nos últimos 35 anos. Por esta razão, houve nosso interesse pelo tema. Os objetivos deste trabalho foram, portanto: detectar os fatores associados ao excesso de peso em fenilcetonúricos e investigar possíveis alterações metabólicas decorrentes do aumento de peso corporal.

Os resultados encontrados deverão contribuir para o aprimoramento do atendimento aos pacientes, ajustando, desta forma, a intervenção clínica às necessidades dos fenilcetonúricos, e ainda incentivar novos estudos relacionados às alterações metabólicas advindas tanto da dieta, inerente ao tratamento, quanto do controle inadequado das concentrações de phe no sangue.

MARCOS CONCEITUAIS

2 MARCOS CONCEITUAIS

2.1 Fenilcetonúria

2.1.1 Conceito e diagnóstico

A fenilcetonúria é doença genética, autossômica recessiva, causada por mutação em um gene localizado no braço longo do cromossomo 12, responsável pela codificação da enzima fenilalanina hidroxilase (PHA) (SCRIVER; KAUFMAN, 2001). É a mais frequente das doenças genético-metabólicas, estando presente em diversos grupos étnicos, com incidência variada, sendo de 1/21.175 entre os nascidos vivos, no Estado de Minas Gerais (MARTINS, 2005).

Genericamente, concentrações sanguíneas de fenilalanina $\geq 240 \mu\text{mol/L}$ definem as hiperfenilalaninemias (HPA) (SCRIVER; KAUFMAN, 2001). Forma transitória pode ser causada por prematuridade, erro alimentar ou desnutrição intraútero e, nesse caso, as concentrações de fenilalanina (phe) normalizam-se até os seis meses de idade (SCRIVER; KAUFMAN, 2001; SMITH; LEE, 2000).

Concentrações de phe no sangue, continuamente elevadas, caracterizam as hiperfenilalaninemias persistentes, de origem genética e ocasionadas, na maior parte das vezes, por ausência ou deficiência de atividade da enzima fenilalanina hidroxilase, responsável pela hidroxilação da fenilalanina em tirosina (SCRIVER; KAUFMAN, 2001; SURTEES; BLAU, 2000).

De acordo com a atividade enzimática residual, as hiperfenilalaninemias persistentes podem ser classificadas em duas formas diferentes: hiperfenilalaninemia benigna (não fenilcetonúrica ou permanente) e fenilcetonúria (SMITH; LEE, 2000). Na forma benigna, a atividade da PHA é superior a 5% do esperado e as concentrações sanguíneas de phe permanecem $\geq 240 \mu\text{mol/L}$ e $< 600 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 4 \text{ mg/dL}$ e $< 10 \text{ mg/dL}$), com a alimentação habitual sem qualquer restrição (SMITH; LEE, 2000). Na fenilcetonúria, a atividade enzimática da PHA é ausente ou menor que 5% do normal, caracterizada por concentrações sanguíneas de phe $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 10 \text{ mg/dL}$), resultando em altas concentrações, não só do aminoácido, mas também de seus metabólitos no sangue e em outros líquidos corporais, líquor em particular (SULLIVAN; CHANG, 1999).

Os recém-nascidos que, no teste de triagem neonatal, apresentam concentrações sanguíneas de phe $\geq 240 \mu\text{mol/L}$, devem ser encaminhados para confirmação diagnóstica e

tratamento (STARLING *et al.*, 1999). Dependendo do resultado do exame, no início do tratamento, é adotada uma conduta específica (Quadro 2.1).

QUADRO 2.1- Concentrações sanguíneas de fenilalanina, diagnósticos prováveis e condutas recomendadas

Dosagem de phe	Diagnóstico provável	Conduta
< 240 $\mu\text{mol/L}$ (< 4 mg/dL)	Hiperfenilalaninemia transitória (HPT)	Acompanhamento durante 6 meses. Se as concentrações sanguíneas de phe se mantêm sem restrições dietéticas, a criança recebe alta do Serviço.
$\geq 240 \mu\text{mol/L}$ e < 600 $\mu\text{mol/L}$ (≥ 4 mg/dL e < 10 mg/dL)	Hiperfenilalaninemia Benignas (HPP)	Adequação da dieta em relação à quantidade proteica e acompanhamento da criança até os 6 anos de idade, ocasião em que receberá alta do Serviço. A menina recebe recomendações para retornar ao Ambulatório no início da adolescência ¹ .
phe $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ (≥ 10 mg/dL)	Fenilcetonúria	Tratamento dietético imediato.

⁽¹⁾ As meninas no período da puberdade recebem orientação de retornarem ao ambulatório para acompanhamento e orientação dietética, devido ao risco potencial de teratogenicidade das concentrações sanguíneas elevadas de phe.

2.1.2 Aspectos clínicos

Elevações persistentes das concentrações sanguíneas de phe e de seus metabólitos ocasionam lesões neurológicas que não estão presentes ao nascimento, mas que se tornam evidentes entre o terceiro e o sexto mês de vida.

As manifestações clínicas mais comuns são hiperatividade, hiperreflexia, convulsões, desnutrição proteico-energética, cheiro característico na urina, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e retardo mental de intensidade variada, mas sempre irreversível (ACOSTA; YANNICELLI, 2001; CLARK, 1992; SCRIVER; KAUFMAN, 2001; SURTEES; BLAU, 2000).

Concentrações de phe cronicamente elevadas podem inibir, por competição, o transporte de outros aminoácidos para o cérebro, especialmente a tirosina e o triptofano, tanto através da barreira hematoencefálica quanto da membrana citoplasmática neuronal, resultando em menor síntese de proteínas e de neurotransmissores (SMITH; LEE, 2000).

O controle inadequado das concentrações sanguíneas de phe determina alterações metabólicas com baixas concentrações de adrenalina, dopamina, noradrenalina e serotonina, aumento de leptina, diminuição de grelina e baixas concentrações de colesterol (HDL-c, LDL-

c) (ARTUCH *et al.*, 1999, 2001; COLOMÉ *et al.*, 2001, DECLUE *et al.*, 1991, SCHULPIS *et al.*, 1998, 2000, 2004a, 2004b; WILLIAMS; MAMOTTE; BURNETT, 2008). Essas alterações metabólicas ocasionam redução do quociente intelectual, dificuldade de aprendizado, ansiedade, distúrbios de personalidade e lentidão no raciocínio (MIRA; MÁRQUEZ, 2000).

2.1.3 Tratamento

O tratamento da PKU deve ser iniciado preferencialmente até o 21º dia de vida e mantido por toda a vida do paciente (MONTEIRO; CÂNDIDO, 2006; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS, 2001). O mesmo é dietético e feito mediante restrição de phe, associada ao uso de substituto proteico – mistura de L-aminoácidos ou hidrolisado proteico – isento ou com traços de phe (ACOSTA; YANNICELLI, 2001; CORNEJO; RAIMANN, 2010; SHAW; LAWSON, 1994).

O uso do substituto proteico é fundamental para oferecer aporte proteico indispensável ao crescimento somático e ao desenvolvimento neuropsicomotor, bem como para manter as concentrações sanguíneas de phe dentro dos limites recomendados para pessoas com PKU (MARTINS *et al.*, 1993; STARLING *et al.*, 2005).

A mistura de aminoácidos é responsável por fornecer, aproximadamente, 80% da proteína dietética diária dos fenilcetonúricos e, para alguns autores, a oferta diária de proteínas deveria ser de 150% das necessidades proteicas preconizadas para indivíduos sem a doença (ACOSTA; YANNICELLI, 2001; SHAW; LAWSON, 1994). A justificativa para essa recomendação é que a maior parte da oferta se dá sob a forma de aminoácidos, imediatamente absorvidos, utilizados na síntese proteica ou excretados. Dietas inadequadas no uso de proteínas resultam em desnutrição e diminuição da tolerância dietética, devido ao catabolismo proteico endógeno (ACOSTA; YANNICELLI, 2001).

Por ser um aminoácido essencial à oferta dietética de fenilalanina e imprescindível à síntese e à regeneração das proteínas endógenas, deve ser oferecido em quantidades que permitam manter as concentrações sanguíneas de phe dentro dos limites recomendados para a idade do paciente (ACOSTA; YANNICELLI, 2001; MARQUEZ, 1996).

A tirosina deverá ser suplementada na dieta, mediante a utilização do substituto proteico que contém maiores concentrações deste aminoácido, uma vez que sua produção pode estar comprometida.

As concentrações sanguíneas de phe, consideradas seguras para os fenilcetonúricos, são mais elevadas do que aquelas padronizadas para os indivíduos sem a doença. O SEG-HC-UFMG adota os valores preconizados pelo Protocolo Britânico (WAPPNER *et al.*, 1999), conforme quadro a seguir (WAPPNER *et al.*, 1999).

QUADRO 2.2 - Concentrações sanguíneas de fenilalanina consideradas seguras para fenilcetonúricos, por faixa etária, utilizadas no Protocolo do SEG-HC-UFMG

Faixa etária	Concentrações sanguíneas	
	$\mu\text{mol/L}$	mg/dL
Lactentes e pré-escolares	$>120 \leq 360$	$> 4 \leq 6$
Escolares	$> 120 \leq 480$	$> 4 \leq 8$
Adolescentes e adultos	$> 120 \leq 700$	$> 4 \leq 12$

Fonte: Modificado de Wappner *et al.*, 1999.

Os pacientes tratados no Ambulatório de Fenilcetonúria do SEG-HC-UFMG fazem consultas nutricionais e dosagens sanguíneas de phe semanais até os seis meses de idade; quinzenais de seis meses a um ano; mensais até os dois anos de idade e bimestrais quando maiores de dois anos (KANUFRE *et al.*, 2001; STARLING *et al.*, 1999). A quantidade de phe prescrita na dieta em cada consulta leva em consideração a dosagem de phe obtida no mesmo dia.

Alimentos naturais que contêm altos teores de phe – tais como carne, ovos, leite e derivados, leguminosas e alguns cereais – são proibidos, pois mesmo em pequenas quantidades são capazes de elevar as concentrações sanguíneas do aminoácido a valores indesejáveis. Frutas, verduras, legumes e produtos especiais para fenilcetonúricos, que possuem entre moderada e baixa concentração proteica, têm a ingestão controlada. Mesmo o leite materno, quando usado como fonte de phe, tem ingestão controlada. Para manutenção do aleitamento materno é preciso manter controle rigoroso, com equipe multiprofissional experiente (KANUFRE *et al.*, 2007). Poucos alimentos podem ser consumidos livremente. Entre estes, estão aqueles ricos em carboidratos simples (açúcar, mel, geleias, balas, picolés – todos de frutas –, pirulitos, refrigerante comum, suco artificial) e em gorduras (óleo vegetal, margarina). Assim, nesses pacientes, as proporções de proteínas, gorduras e carboidratos na dieta não correspondem ao que se recomenda para a alimentação de indivíduos não fenilcetonúricos (KANUFRE *et al.*, 2010).

Fisberg *et al.* (1999) ressaltam que o aporte calórico para esses pacientes é fundamental, sobretudo nos primeiros anos de vida, para a promoção adequada do crescimento e do desenvolvimento.

De acordo com a idade, aumenta a variedade de alimentos consumidos, inclusive industrializados (ricos em açúcares e gordura vegetal hidrogenada) e alimentos especiais para fenilcetonúricos, que são, muitas vezes, preparações com alto teor calórico.

Lactentes, quer estejam em aleitamento natural, quer estejam usando fórmula especial, contendo fórmula láctea industrializada como fonte de phe, mantém a adesão à dieta em quase 100% das vezes. Já na idade pré-escolar, há uma menor adesão que se acentua nos escolares, adolescentes e nos adultos jovens, em particular (BLAU; VAN SPONSEN; LEVY, 2010; MACDONALD *et al.*, 2010; STARLING, 2005).

Walter *et al.* (2002) verificaram registros das concentrações sanguíneas de fenilalanina de pacientes atendidos em quatro centros de tratamento para a fenilcetonúria – três no Reino Unido e um na Austrália. Os autores observaram que as concentrações sanguíneas de phe, acima das recomendadas para a idade, estavam presentes em 30% das crianças de até 10 anos e em quase 80% daquelas com 15 anos ou mais. MacDonald *et al.* (2010) relataram que o descumprimento do tratamento é universal, destacando que qualquer abordagem para melhorar a adesão ao tratamento deve ser baseada em cuidadoso diagnóstico dos possíveis fatores associados.

A qualidade da alimentação imposta, fatores psicossociais, aceitação do diagnóstico por parte da família e do próprio paciente, dificuldades inerentes à idade, hábitos alimentares e estilo de vida podem dificultar o engajamento adequado ao tratamento.

2.2 Obesidade

A obesidade vem aumentando de maneira significativa, tanto nos países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento, tornando-se um problema de saúde pública em todo o mundo. Em muitos países, incluindo o Brasil, há um processo de transição nutricional evidente, com redução da incidência da desnutrição primária e aumento do excesso de peso entre crianças e adolescentes (WEFFORT; LAMOUNIER, 2009; TERRES *et al.*, 2006).

Estudos relacionados ao tema são frequentes e a determinação da ocorrência de sobrepeso e de obesidade, bem como os fatores associados, são investigados em várias regiões do País. Em estudo realizado em Brasília (DF), Triches e Giugliani (2005) encontraram sobrepeso e obesidade em 16,6% e 7,6% das meninas, respectivamente, e em 17,3% e 7,4%

dos meninos. Terres *et al.* (2006), em estudo realizado no Rio Grande do Sul, encontraram prevalência de 20,9 % para sobrepeso e de 5% para obesidade em adolescentes de 15 a 18 anos.

A Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF, 2008-2009), realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em parceria com o Ministério da Saúde, demonstrou haver um aumento da prevalência de excesso de peso entre crianças, principalmente na faixa etária entre 5 e 9 anos de idade. A pesquisa revelou que uma em cada três crianças nesta faixa etária estava acima do peso recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS). A prevalência de excesso de peso oscilou de 25% a 30% nas Regiões Norte e Nordeste e de 32% a 40% nas Regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste. Em adolescentes, a prevalência de excesso de peso oscilou, nos dois sexos, de 16% a 19% nas Regiões Norte e Nordeste e de 20% a 27% nas Regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste. O excesso de peso tendeu a ser mais frequente no meio urbano do que no meio rural. A prevalência de obesidade mostrou distribuição geográfica semelhante à observada para o excesso de peso, porém com magnitudes menores.

Crianças e adolescentes obesos têm grande risco de persistirem obesos na idade adulta, com aumento da morbimortalidade por doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, neoplasias e outras complicações (ESCRIVÃO; OLIVEIRA; TADDEI, 2003).

A síndrome metabólica, associada à obesidade, desempenha papel relevante na doença cardiovascular e se caracteriza pela presença de resistência à insulina, intolerância à glicose, aumento da fração LDL-c, diminuição da HDL-c e hipertensão arterial (CARVALHO, 2004). Não há consenso quanto aos critérios para a definição da síndrome metabólica em crianças, entretanto o aparecimento isolado ou associado de alterações clínicas e laboratoriais indica a necessidade de monitoramento frequente (WEFFORT; LAMOUNIER, 2009).

Os indivíduos obesos, quando resistentes à insulina, evoluem com aumento dos níveis de insulina circulante. A resposta diante de uma refeição rica em carboidratos eleva a produção do hormônio e reduz o uso de ácidos graxos livres. No entanto, açúcares refinados e proteínas podem causar maior secreção de insulina do que carboidratos complexos. (BEHRMAN *et al.*, 2009).

Os estudos encontrados na literatura com os descritores obesidade e fenilcetonúria, nos últimos 35 anos, descrevem a prevalência e os fatores associados ao excesso de peso em fenilcetonúricos. Holm *et al.* (1979) avaliaram o peso e a estatura de 124 crianças com fenilcetonúria, do nascimento aos 4 anos de idade e compararam com os dados antropométricos de seus pais e com os de crianças sem PKU. Não observaram diferença

estatural entre os grupos, porém houve tendência de aumento de peso nos fenilcetonúricos quando comparados ao grupo de crianças normais, com o evoluir da idade e entre as meninas, em particular. Essa tendência ao excesso de peso pode estar relacionada, segundo os autores, à condição do tratamento da fenilcetonúria.

White, Kronmal e Acosta (1982) relataram que 70% das meninas e 65% dos meninos com PKU estavam acima da média de peso para a altura, com base na curva proposta pelo NCHS. Estudaram os fatores associados ao sobrepeso em fenilcetonúricos, aos 4 anos de idade, comparando-os com os de crianças também PKU, mas eutróficas. Concluíram que o sobrepeso aos dois anos foi o melhor preditor para o excesso de peso e que a baixa condição socioeconômica (para ambos os sexos) e o sobrepeso dos pais (somente para o sexo feminino) foram fatores associados à obesidade na faixa etária estudada.

Mcburnie *et al.* (1991) compararam o ganho de peso e a estatura de 133 fenilcetonúricos norte-americanos (2 a 10 anos de idade) e observaram que, em média, essas crianças têm crescimento adequado, mas pesam mais que as crianças sem a doença, principalmente as do sexo feminino. Relataram também que as concentrações aumentadas de phe sanguínea associavam-se ao maior peso corporal entre as meninas, em particular, sugerindo que a adesão ao tratamento tem importância na tendência ao sobrepeso.

Scaglioni *et al.* (2004) realizaram estudo com 97 crianças italianas com hiperfenilalaninemias diagnosticadas precocemente. Observaram que aos 2 e aos 8 anos de idade, 19,6% e 24,7% tinham sobrepeso e 4,1% e 6,0% eram obesas, respectivamente. Detectaram que o IMC, no primeiro ano de vida, era provável fator associado ao sobrepeso aos 8 anos de idade. Não evidenciaram, entretanto, associação significativa entre o sobrepeso aos 8 anos de idade e a ingestão de macronutrientes nos primeiros anos de vida.

Estudo recente de Belanger-Quintana e Martínez-Pardo (2011) avaliou peso, estatura e o IMC de 160 indivíduos com PKU, do nascimento aos 28 anos de idade. A coleta dos dados foi realizada ao nascimento, aos 6 meses de vida, aos 12 meses e depois disto, anualmente. Os pacientes foram categorizados de acordo com o fenótipo da doença. Foram ainda classificados como tendo PKU grave, moderada e leve, de acordo com as concentrações de fenilalanina sanguínea coletadas na primeira consulta. Não foi observada diferença significativa no crescimento em qualquer idade ou sexo em correspondência aos valores de referência, durante o período do estudo. A altura final dos pacientes revelou que eles eram 2 a 4 cm mais altos do que o esperado, quando comparados com a altura média da família. O ganho de peso foi observado após o final da puberdade em pacientes com PKU grave. Houve diferença significativa nos escores z de peso e do IMC, sendo mais elevados em mulheres

com mais de 13 anos e em rapazes com mais de 18 anos, no subgrupo PKU grave, quando comparados com a população de referência. Os autores acreditam que estes pacientes têm uma diminuição das atividades desportivas, devido ao isolamento social e à ansiedade. Estes fatores foram mais frequentes em pacientes com dieta muito rigorosa.

Em avaliação realizada em 2007, com 125 pacientes do Ambulatório de Fenilcetonúria do SEG-HC-UFMG, com idades entre 2 e 12 anos, foram encontradas prevalências de sobrepeso de 16,8% e de obesidade de 8,8% (Dados do Serviço não publicados).

2.2.1 Gasto energético

Entende-se como gasto energético diário, em crianças e adolescentes, a somatória do gasto energético resultante do metabolismo basal, da atividade física, do efeito térmico dos alimentos e do crescimento (MARTINEZ; MARTINEZ-ROMILLO; TARRIO, 2008; SCHNEIDER; MEYER, 2005; WAHRLICH; ANJOS, 2001).

Metabolismo basal é a quantidade de energia necessária para manutenção das funções vitais do indivíduo. É o principal componente do gasto energético total do organismo, podendo representar de 50% a 70% da energia gasta diariamente em um indivíduo sedentário.

O Metabolismo basal está relacionado à massa magra da pessoa, mas também é influenciado pela superfície corpórea, pela massa de gordura, pela idade, pelos hormônios da tireoide e do crescimento, pela testosterona e ainda, por fatores genéticos. Uma taxa de metabolismo baixa é indicativa de risco para ganho de peso (MARTINEZ; MARTINEZ-ROMILLO; TARRIO, 2008; RODRIGUES *et al.*, 2008; WAHRLICH; ANJOS, 2001). A medida desse gasto pode ser feita por método direto – usado apenas em pesquisas – e de maneira indireta, baseada no consumo de oxigênio pelo organismo, que também não é de fácil realização, exigindo condições especiais como repouso, descanso e jejum (MARCHINI *et al.*, 2005; MARTINEZ; MARTINEZ-ROMILLO; TARRIO, 2008; RODRIGUES *et al.*, 2008; WAHRLICH; ANJOS, 2001).

A taxa de metabolismo de repouso é a energia gasta em repouso completo em qualquer hora do dia e em geral é 8 a 10% superior à taxa de metabolismo basal (MARCHINI *et al.*, 2005; MARTINEZ; MARTINEZ-ROMILLO; TARRIO, 2008; WAHRLICH; ANJOS, 2001).

A calorimetria indireta é o método habitual para se determinar o gasto energético pela medição das trocas respiratórias, ou seja, pelo volume de oxigênio consumido (VO_2) e pelo volume de gás carbônico produzido (VCO_2) (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2005; WAHRLICH; ANJOS, 2001). É um método eficiente para identificar a natureza e a

quantidade dos substratos energéticos que são metabolizados pelo organismo (SCHNEIDER; MEYER, 2005). Os diferentes tipos de nutrientes consomem e produzem quantidades específicas de O₂ e de CO₂, respectivamente. A calorimetria indireta utiliza as diferenças encontradas nas porcentagens de oxigênio e de gás carbônico nos volumes de ar inspirado e expirado. A equação mais utilizada para o cálculo das trocas gasosas é a proposta por Weir (1949) - $[(3,9 \times VO_2) + (1,1 \times VCO_2)]$, em que VO₂ é o volume de oxigênio consumido e VCO₂ é o volume de dióxido de carbono produzido. (RODRIGUES *et al.*, 2008; SCHNEIDER; MEYER, 2005; WAHRLICH; ANJOS, 2001).

A realização da calorimetria indireta exige alguns cuidados em relação ao ambiente, ao indivíduo e à técnica. O ambiente deve ser silencioso, com pouca iluminação e temperatura confortável, para evitar alterações metabólicas causadas pelo frio, calor ou ansiedade. O indivíduo deverá estar em jejum de 10 a 12 horas e o teste deverá ser realizado logo após o acordar, pela manhã. A duração da coleta de gases inspirados e expirados deve ser de aproximadamente 20 minutos, sendo realizada a média no intervalo dos 10 minutos mais constantes. O gasto energético medido nesse intervalo é extrapolado para 24 horas e considerado representativo do dispêndio energético diário (SCHNEIDER; MEYER, 2005; WAHRLICH; ANJOS, 2001).

Em revisão da literatura, observou-se que o metabolismo dos fenilcetonúricos é um tema pouco estudado. Foram encontrados na base de dados Medline, relacionando os descritores fenilcetonúrias ou hiperfenilalaninemias com calorimetria em crianças e adolescentes, apenas dois artigos publicados nos últimos 20 anos.

Allen *et al.* (1995) avaliaram a taxa de metabolismo de repouso em 30 fenilcetonúricos, usando calorimetria indireta, com média idade de $9,6 \pm 2,9$ anos, os quais foram comparados a um grupo controle de 76 indivíduos sem a doença, com média de idade de $11,2 \pm 3,1$ anos. Os autores não encontraram diferença do metabolismo entre os grupos após ajuste do peso corporal. Neste estudo, os autores concluem que a fenilcetonúria, por si só, não reduz a taxa de metabolismo de repouso.

Quirk *et al.* (2010) realizaram estudo transversal com 36 adolescentes (11.5 a 18.7 anos de idade), do sexo feminino com PKU, comparando dados da calorimetria indireta com 6 equações de predição. Das participantes do estudo, 17 tinham Índice de Massa Corporal > percentil 85 e 33 não apresentavam controle adequado das concentrações sanguíneas de phe. Todas as equações de predição apresentaram valores menores quando comparadas às medidas obtidas por calorimetria indireta. Os autores citam algumas limitações do estudo como, por exemplo, a variável menarca, que pode interferir na taxa de metabolismo de repouso e não foi

considerada. A amostra, com número maior de participantes, talvez pudesse reduzir a grande variabilidade encontrada neste estudo. Os autores reforçam a necessidade dos médicos e nutricionistas que trabalham com crianças e adolescentes com fenilcetonúria, enfatizarem a oferta de energia apropriada e o consumo no decorrer do dia, promovendo assim um balanço energético adequado e um bom controle metabólico. Sugerem ainda, estudos futuros, comparando o gasto energético de fenilcetonúricos a controles não afetados.

2.2.3 Antropometria

A antropometria é amplamente utilizada para avaliar a saúde e o risco nutricional da população, principalmente em crianças. O peso e a estatura são medidas de fácil obtenção que, quando utilizadas nos indicadores antropométricos, são capazes de avaliar o estado nutricional de crianças e de adolescentes (COSTA; KAC, 2002, JUZWIAK; ZIMBERG, 2009). O índice de massa corporal (IMC) tem sido utilizado para avaliar e monitorar o estado nutricional por ser um método rápido, não invasivo, barato e bom preditor de morbimortalidade, apesar de não refletir as mudanças na composição corporal (KREBS; JACOBSON, 2003).

Durante os períodos da infância e da adolescência ocorre aumento gradativo tanto da massa adiposa quanto da massa corporal magra (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2002; HILMAN; BIRO, 2010). As diferenças marcantes do dimorfismo sexual ocorrem durante os anos da puberdade, tanto para a composição corporal quanto para o crescimento físico (LOOMBA-ALBRECHT; STYYNE, 2009). É importante considerar que em determinados momentos, como no estirão, o alto consumo de energia pode dificultar a avaliação do acúmulo de tecido adiposo (HILMAN; BIRO, 2010).

No estudo de Ronque *et al.* (2007), em que foram avaliados 511 escolares (274 meninos e 237 meninas), não foi possível identificar a presença de dimorfismo sexual, tanto para a quantidade quanto para a distribuição da gordura corporal. No entanto, foi observado um acréscimo progressivo de adiposidade corporal e de massa corporal magra com o aumento da idade, em crianças de ambos os sexos.

Os compartimentos corporais são indicativos dos estoques nutricionais. A massa magra representa o conteúdo de água e de proteínas, enquanto a massa gorda indica os estoques de energia. A maior parte dos métodos utiliza modelos de dois compartimentos, que descreve o corpo humano como a soma de massa gorda e massa livre de gordura (JUZWIAK; ZIMBERG, 2009, COSTA;KAC, 2002). A massa magra está envolvida nos processos

metabolicamente ativos, enquanto a massa adiposa tem sido considerada metabolicamente inativa, sendo a fonte primária dos estoques de lipídios. As dobras cutâneas, apesar de suas limitações, são bastante utilizadas na avaliação da composição corporal, devido a sua facilidade de utilização, boa precisão e baixo custo (JUZWIAK; ZIMBERG, 2009). As pregas cutâneas tricpita e subescapular são as mais utilizadas e indicadas para determinação da massa adiposa na infância e na adolescência (VITOLLO, 2008).

Existem outros métodos que podem ser utilizados na avaliação da composição corporal, como a hidrodensitometria, espectrometria do K4, hidrometria, infravermelho próximo, ultrassonografia, ressonância nuclear magnética, bioimpedância elétrica (BIA) e dupla emissão de raio X-densitometria (DXA). Os mais utilizados na clínica para crianças acima de 6 anos são o BIA e a DXA (SARNI, 2009).

A circunferência da cintura, além de ser utilizada como uma medida antropométrica adicional, é identificada como um dos fatores para determinação da síndrome metabólica. Essa medida está relacionada à quantidade de gordura visceral e associada à resistência à insulina (VITOLLO, 2008; SARNI, 2009). Freedman *et al.* (1999) mostraram associação da medida da circunferência da cintura acima do percentil 90 com a resistência à insulina e alteração do perfil lipídico. Burrows *et al.*, 2007 relataram que a obesidade abdominal é o componente mais prevalente e a circunferência da cintura é mais sensível que o IMC, para pesquisa da síndrome metabólica. Neste estudo, os autores encontraram 76,3% das crianças e dos adolescentes com a medida da circunferência da cintura acima do percentil 90, concluindo que o risco de síndrome metabólica aumenta 17 vezes na presença de obesidade abdominal.

O monitoramento da composição corporal em indivíduos com excesso de peso é de fundamental importância, pois níveis elevados de gordura corporal, acompanhados de uma distribuição centralizada, são importantes fatores de risco para o desenvolvimento de doença arterial coronariana independentemente da quantidade de gordura visceral (BURROWS *et al.*, 2007; DANIELS *et al.*, 2008; RONQUE *et al.*, 2007).

Na literatura, encontraram-se poucos estudos relacionados à composição corporal dos fenilcetonúricos. Os dados destes estudos revelam que a composição corporal dos fenilcetonúricos não difere daquela de indivíduos sem a doença. No estudo de Allen *et al.* (1995), a estimativa do percentual de gordura foi obtida por meio da soma das dobras cutâneas (tríceps, bíceps, suprailíaca e subescapular). A massa livre de gordura foi encontrada subtraindo a massa de gordura da massa corporal. Observou-se que não houve diferença significativa da gordura corporal e da massa magra nos homens nos dois grupos, contrariando

a hipótese inicial do estudo. No entanto, as mulheres apresentaram menor massa magra que o controle, possivelmente porque eram mais jovens.

Dobbelaere *et al.* (2003) compararam a composição corporal de 20 indivíduos com PKU, com idades de 8 meses a 7 anos, a um grupo controle, mediante a utilização de bioimpedância elétrica e pela soma de dobras cutâneas (tríceps, bíceps, subescapular e suprailíaca). Os indivíduos foram pareados por idade e sexo. Observou-se que a composição corporal dos fenilcetonúricos não foi diferente da composição corporal dos controles.

Em 2007, Huemer *et al.* avaliaram o crescimento e composição corporal de 34 pacientes com PKU acima de 12 meses e com idade média de 8,7 anos. As medidas foram comparadas com grupo de pessoas saudáveis. Não houve diferença no crescimento e na composição corporal dos fenilcetonúricos quando comparados ao grupo controle. Os autores chamam a atenção para a correlação encontrada entre massa magra e ingestão proteica, destacando que este é um fator de grande importância para manter o crescimento e a composição corporal dos pacientes com fenilcetonúria, nos limites adequados.

2.2.3 Leptina

A leptina é uma proteína produzida pelo tecido adiposo que regula a função neuroendócrina e o metabolismo da glicose e das gorduras, inibindo a ingestão de alimentos e estimulando o gasto energético (BEHRMAN *et al.*, 2009; ESCRIVÃO; OLIVEIRA; TADDEI, 2003; LIMA; CURI, 2008; ROMERO; ZANESCO, 2006). A concentração de leptina diminui rapidamente com a restrição da oferta calórica e a perda de peso, como uma resposta fisiológica adaptativa à diminuição das reservas energéticas, acompanhada de aumento do apetite e diminuição da utilização de energia (LIMA; CURI, 2008).

Fatores metabólicos e endócrinos regulam a transcrição do gene da leptina nos adipócitos. A hipoinsulinemia, estímulos adrenérgicos e hormônios do crescimento (GH) e da tireoide diminuem a concentração de leptina, enquanto glicocorticoides, infecções agudas e citocinas inflamatórias induzem o seu aumento. Jejum prolongado e exercícios intensos também provocam diminuição da leptina circulante, comprovando a atuação do sistema nervoso central na inibição da liberação da proteína pelos adipócitos (LIMA; CURI, 2008; ROMERO; ZANESCO, 2006).

A leptina está envolvida na regulação direta do metabolismo do tecido adiposo, pois inibe a lipogênese e estimula a lipólise, estando a concentração plasmática relacionada à quantidade de tecido adiposo corporal (CARRETERO; BARBANCHO; VALERO, 2001;

LIMA; CURI, 2008; ROMERO; ZANESCO, 2006). Está, portanto, aumentada nos obesos, sendo considerada um sinal de resistência com participação na patogenia da obesidade. Esta resistência pode ser ocasionada por dano no transporte para o tecido cerebral, anomalias nos receptores e defeitos na sinalização pós-receptor (CARRETERO; BARBANCHO; VALERO, 2001; ESCRIVÃO; OLIVEIRA; TADDEI, 2003; ROMERO; ZANESCO, 2006; SIZER; WHITNEY, 2003).

A produção da leptina é normalmente inibida pela noradrenalina e/ou adrenalina, via receptores das células adiposas. Em fenilcetonúricos, com controle metabólico inadequado, as altas concentrações de phe associam-se à redução das catecolaminas e, conseqüentemente, ao aumento dos níveis de leptina (SCHULPIS *et al.*, 1998, 2000, 2004a).

Na literatura consultada, foi encontrado um único estudo relacionando concentrações sanguíneas de phe e de leptina em fenilcetonúricos. Nele, Schulpis *et al.* (2000) avaliaram as concentrações de leptina entre dois grupos de fenilcetonúricos – com e sem adesão à dieta – e um grupo sem a doença. Os três grupos eram semelhantes no índice de massa corporal e todos eram eutróficos. Os autores observaram maiores concentrações de leptina e redução das concentrações de catecolaminas no grupo de fenilcetonúricos sem adesão à dieta e com concentrações inadequadas de phe no sangue. Consideraram que as elevações sanguíneas de phe determinaram as baixas concentrações de adrenalina, noradrenalina e dopamina e, conseqüentemente, altas concentrações de leptina. Admitiram também que as concentrações elevadas do aminoácido poderiam, por si só, atuar como estímulo para o aumento na produção de leptina, como resultado da produção ativa e liberação deste aminoácido no tecido adiposo.

2.2.4 Perfil lipídico

Estudos demonstraram que pessoas com fenilcetonúria apresentam menores concentrações de colesterol e elevação dos triglicérides (COLOMÉ *et al.*, 2001; SCHULPIS; SCARPALEZOU, 1989; WILLIAMS; MAMOTTE; BURNETT, 2008). Estes achados podem estar relacionados à dieta vegetariana com altos teores de carboidratos, a fatores genéticos, a defeito na síntese de lípidos, em decorrência dos danos hepáticos pelas altas concentrações de fenilalanina e de seus metabólitos, bem como à inibição de enzimas envolvidas na biossíntese do colesterol (ACOSTA *et al.*, 1973; ARTUCH *et al.*, 2001; BARASHNEV *et al.*, 1982; DECLUE *et al.*, 1991; WILLIAMS; MAMOTTE; BURNETT, 2008).

A dieta usada para o tratamento da fenilcetonúria pode ser considerada como de baixa aterogenicidade, devido à restrição de alimentos gordurosos de origem animal (carne, leite, ovos), resultando em mínima ingestão de gordura animal, de colesterol, de ácido graxo saturado e possível aumento na ingestão de fibras, o que contribui para o controle do colesterol (COLOMÉ *et al.*, 2001; GALLUZZO *et al.*, 1985; GIOVANNINI *et al.*, 1996; SCHULPIS; SCARPALEZOU, 1989; SCHULPIS *et al.* 2004b, 2005).

Em 1985, Galluzzo *et al.* (1985) avaliaram o perfil lipídico de crianças e adolescentes com PKU, comparando-o com o de um grupo controle. Foram encontrados valores de colesterol total significativamente menores, no plasma dos indivíduos com PKU, sem diferença nas concentrações de HDL-c e de triglicérides.

Schulpis e Scarpalezou (1989) estudaram o efeito da dieta nas concentrações dos lípides em pacientes com fenilcetonúria. O estudo incluía 20 crianças com PKU e outras 200 sem a doença, como grupo controle. A dieta dos fenilcetonúricos foi avaliada por meio de registro alimentar de sete dias. Os resultados demonstraram dosagens maiores de triglicérides e menores de HDL-c e VLDL-c em fenilcetonúricos. Os autores concluíram que o perfil lipídico desses pacientes é resultante das características da dieta. Desta forma, sugeriram maior ingestão de gordura vegetal, como óleo de oliva, e monitoramento da ingestão de carboidratos, com a finalidade de se normalizar as concentrações dos triglicérides.

DeClue *et al.* (1991) realizaram estudo que compara as concentrações de colesterol total, HDL-c e triglicérides entre indivíduos com PKU e seus pais e irmãos, sem a doença. Os fenilcetonúricos consumiram menor quantidade de colesterol e gordura saturada e maior proporção de ácidos graxos poliinsaturados. A dieta dos pais era semelhante à dos seus filhos sem PKU. Não foi observada diferença estatística nas concentrações de lípides entre os pacientes e os familiares.

Em 2001, Colomé *et al.* avaliaram o perfil lipídico dos fenilcetonúricos, relacionando as concentrações de phe no sangue com a dieta e com as concentrações de colesterol em 4 grupos. O primeiro era de pacientes com PKU, o segundo de pacientes com outros erros inatos do metabolismo (IEM), o terceiro de indivíduos com hiperfenilalaninemias e o quarto de pessoas normais, como controle. As dosagens de colesterol total foram significativamente menores nos grupos com PKU e com IEM, em comparação aos grupos com hiperfenilalaninemia e de controle. Dos 61 pacientes com PKU, 20 tinham valores de colesterol abaixo da normalidade, enquanto dos 22 pacientes com IEM, apenas 01 tinha colesterol menor que o valor mínimo de referência. As concentrações de triglicérides e de VLDL-c eram maiores, com significância estatística nos grupos PKU e IEM em relação aos

outros grupos. Os valores de HDL-c e LDL-c eram menores no grupo PKU. Não houve diferença nas dosagens de HDL, LDL, VLDL, colesterol total, triglicérides e ingestão de colesterol quando os grupos PKU e IEM foram comparados. Não foi encontrada correlação da ingestão de colesterol e de gordura com as concentrações de colesterol total entre os grupos PKU e IEM. Porém, houve correlação significativamente negativa entre as concentrações de colesterol e as concentrações de phe no grupo PKU, o que não houvenos outros grupos. Os resultados encontrados suportam a hipótese da inibição da colestero gênese, possivelmente, influenciada pelas altas concentrações de fenilalanina no plasma, embora as dietas pobres em colesterol também possam ter contribuído para esta redução.

Moseley, Koch e Moser (2002) avaliaram as concentrações de lípides em 27 fenilcetonúricos (de 10 a 50 anos) em tratamento dietético, comparando-as com um grupo controle. Foram encontrados valores significativamente maiores de triglicérides e de HDL-c nos pacientes com PKU. Na análise dos lípides foram identificados 7 indivíduos com valores elevados da relação colesterol / HDL, sendo que 5 destes tinham triglicérides aumentados. Os autores ressaltam a preocupação do risco para doenças cardiovasculares nestes últimos pacientes.

Poucos estudos investigam o risco de doença cardiovascular e eventos relacionados em fenilcetonúricos. É possível que a hipocolesterolemia em adultos com a doença tenha efeito protetor. No entanto, segundo Williams, Mamotte e Burnett (2008), novos estudos deverão ser realizados, com uso de marcadores bioquímicos e técnicas de imagem não invasivas para testar esta hipótese.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Investigar as causas e as repercussões clínicas do excesso de peso em crianças e adolescentes com fenilcetonúria.

3.2 Objetivos específicos

Avaliar os fenilcetonúricos com e sem excesso de peso:

- 1- Comparar a ingestão de macronutrientes;
- 2- Associar a composição corporal e comparar a massa magra de acordo com a estatura;
- 3- Comparar a taxa de metabolismo de repouso de acordo com a massa magra e opeso;
- 4- Dosagens bioquímicas:
 - 4.1 Comparar e correlacionar os níveis de leptina com os níveis sanguíneos de fenilalanina e com a taxa de metabolismo de repouso;
 - 4.2 Comparar os níveis sanguíneos de colesterol total, HDL-c e triglicérides e a relação colesterol total/ HDL-c. Associar os níveis de lípides com as dosagens sanguíneas de fenilalanina;
- 5- Resistência a insulina (HOMA):
 - 5.1 Comparar, associar e correlacionar as dosagens de insulina e de HOMA;
 - 5.2 Correlacionar HOMA com a taxa de metabolismo de repouso.

METODOLOGIA

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Entre outubro/2008 e novembro/2009, foi realizado estudo transversal com 58 pacientes fenilcetonúricos, de 4 a 15 anos de idade, tratados pela equipe do Ambulatório de Fenilcetonúria do Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas, da Universidade Federal de Minas Gerais (SEG-HC-UFMG).

A impossibilidade de execução de todos os procedimentos do estudo em um mesmo dia exigiu o comparecimento dos participantes por duas vezes ao Serviço. A realização dos procedimentos na mesma data implicaria em duas coletas de sangue em horários diferentes, o que foi considerado inadequado. Assim, no primeiro dia, um dos pais e/ou responsável respondeu ao questionário de frequência alimentar quantitativo e o participante foi submetido à avaliação clínica (estado de nutrição e estágio puberal), à calorimetria indireta e à colheita de amostra de sangue para dosagens de leptina e de fenilalanina. Em outro dia, foram colhidas amostras de sangue para dosagens de colesterol total e HDL-c, triglicérides, glicose de jejum, insulina basal e fenilalanina.

4.2 Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG) (ANEXO 1, p. 79), pela Diretoria de Ensino e Pesquisa e Extensão do Hospital das Clínicas (DEP-HC-UFMG)(ANEXO 2, p. 80), pelo Conselho Diretor do NUPAD-FM-UFMG e pela Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi assinado por um dos pais, responsável legal e/ou pelos fenilcetonúricos, maiores de 6 anos de idade, após os devidos esclarecimentos (ANEXO 3, p. 81).

4.3 Casuística

Participaram do estudo 58 fenilcetonúricos com diagnóstico e tratamento precoces, que foram divididos em dois grupos: pacientes com excesso de peso e pacientes eutróficos.

Dos 41 pacientes com excesso de peso, em tratamento no Ambulatório de Fenilcetonúria do SEH-HC-UFMG, 12 não participaram por motivos diversos. O estudo foi realizado com 70,8% do universo de pacientes com excesso de peso, em tratamento no

Serviço. Dos 101 pacientes eutróficos, na mesma faixa etária determinada, passíveis de participarem do estudo como grupo controle, somente 29 concordaram em se submeter aos procedimentos necessários. Assim, não foi possível alcançar o número de crianças e adolescentes determinado pelo cálculo amostral ($n=78$), considerando a prevalência de sobrepeso/obesidade de 30% e $p \leq 0,05$. Os grupos foram constituídos da seguinte maneira:

Grupo excesso de peso: 29 pacientes, dos quais 11 (36,7 %) eram do sexo masculino. Adotou-se o termo “excesso de peso” para o conjunto de pacientes com sobrepeso e com obesidade.

Grupo eutrófico: 29 pacientes, entre os 101 fenilcetonúricos eutróficos em tratamento, que concordaram em participar do estudo. Dezenove (63,3%) eram do sexo masculino.

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

4.4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos crianças e adolescentes com fenilcetonúria, diagnosticados e tratados precocemente, de ambos os sexos, com idades entre quatro e 15 anos, em tratamento no Ambulatório de Fenilcetonúria do SEG-HC-UFMG, que aceitaram participar do estudo e cujos pais ou responsável assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes com diagnóstico tardio de fenilcetonúria, os que apresentavam doenças crônicas associadas ou usavam medicamentos que pudessem interferir no resultado da calorimetria indireta e/ou nos resultados dos exames bioquímicos. Foram também excluídos pacientes que, por qualquer razão, deixaram de realizar algum dos procedimentos programados, os menores de quatro e maiores de 15 anos de idade, os que tinham baixo peso, assim como os que se recusaram a participar ou aqueles que não tiveram o TCLE assinado por um dos pais ou responsável.

4.5 Calorimetria indireta

Todos os participantes foram submetidos a jejum de 10 horas e orientados a manterem, no dia anterior ao exame, a alimentação habitual e a não praticarem atividades físicas.

As crianças e os adolescentes não residentes na região metropolitana de Belo Horizonte e seus acompanhantes pernoveram na cidade e foram conduzidos por carro, logo ao acordar, ao Laboratório de Fisiologia do Exercício (LAFISE) da Faculdade de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG, onde foi realizada a calorimetria indireta. Os residentes na região metropolitana de Belo Horizonte se deslocaram até local indicado, logo ao acordar. Adolescentes do sexo feminino só realizaram o exame quando não estavam em período menstrual.

Todos permaneceram em repouso por, pelo menos, trinta minutos antes do início do exame (SCHNEIDER; MEYER, 2005, WAHRLICH; ANJOS, 2001).

O consumo de oxigênio foi mensurado durante 20 minutos por meio de espirômetro (Biopac® Systems Inc., EUA) previamente calibrado. Os gases expirados foram captados e analisados durante todo o teste, mediante o uso de válvula introduzida na boca. A respiração nasal foi impedida pela utilização de um oclisor de narinas.

As condições ambientais da sala de exames foram registradas por meio de psicrômetro (France®). Os dados de temperatura seca, temperatura úmida e umidade relativa do ar foram utilizados para calibrar o espirômetro.

Após a realização da calorimetria indireta, os participantes fizeram um lanche padronizado, contendo 10 biscoitos (tipo sequilhos da marca Seven Boys®), 10 unidades pequenas de biscoito de polvilho e 150 mL de suco industrializado, com aproximadamente 150 mg de fenilalanina. Dependendo da idade do paciente e da recomendação dietética de phe, era permitida a repetição de qualquer um dos alimentos. Logo após, fizeram uso da mistura de aminoácido, correspondendo a 1/3 da quantidade diária recomendada.

4.6 Antropometria

Todas as medidas antropométricas foram tomadas pela mesma pessoa e realizadas no Ambulatório de Fenilcetonúria do SEG-HC-UFMG.

4.6.1 Peso

O peso, registrado em quilogramas com variação em gramas, foi medido em balança marca Filizzolla, eletrônica, digital com capacidade de 150 Kg e divisões de 100 g. Os pacientes ficavam imóveis e usavam uma camisola, no caso das meninas, ou um calção, no caso dos meninos – vestimentas apropriadas para exame médico. O registro foi feito em Kg, com variação em gramas.

4.6.2 Estatura

A estatura foi obtida mediante uso de estadiômetro, estando o paciente de pé, ereto, imóvel, com os braços estendidos ao longo do corpo, sem calçados, com a região occipital, ombros, nádegas e calcanhares encostados no aparelho e com os joelhos unidos. O registro foi feito em centímetros, com variação em milímetros.

4.6.3 Circunferência da cintura

A circunferência da cintura foi medida com o paciente em pé, ereto, com o abdômen relaxado, braços estendidos ao longo do corpo e pés separados, entre 20 e 30 cm. A fita métrica foi colocada diretamente sobre a pele e a leitura foi feita ao final de uma expiração e medida no menor diâmetro. As medidas da circunferência da cintura foram analisadas de acordo com o percentil sugerido por MacCarthy, Jarrett e Crawley(2001).

4.6.4 Índice de Massa Corporal

O Índice de Massa Corporal foi calculado de acordo com a fórmula: $IMC = \text{peso (Kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m)}$. O valor obtido foi avaliado de acordo com o percentil, utilizando as curvas de crescimento da Organização Mundial de Saúde (OMS) para crianças de 0 a 5 anos (2006) e de 5 a 19 anos (2007), considerando como ponto de corte para excesso de peso o $IMC > p 97$ e $p > 85$ respectivamente.

4.6.5 Massa magra

Para determinação da massa magra foi utilizada a fórmula $[AMB = CMB^2 / 4 \pi]$, sendo $AMB = \text{Área Muscular do Braço}$ e $CMB = \text{Circunferência Muscular do Braço}$.

Para obtenção dos dados da CMB, utilizou-se a equação $[CMB = CB - (\text{dobra cutânea tricpital} \times \pi/10)]$, em que $CB = \text{Circunferência do Braço}$. A AMB foi classificada em percentis, segundo o NCHS de acordo com o padrão de Frisancho (1990).

A CB foi medida no braço direito posicionado em ângulo de 90°, tendo sido localizado o ponto médio entre as extremidades das proeminências ósseas do acrômio da escápula e do olécrano da ulna. O ponto médio foi marcado com uma caneta dermatográfica. O braço, completamente relaxado e em posição estendida ao longo do corpo, foi contornado neste ponto com uma fita métrica flexível, retrátil e graduada em milímetros.

4.6.6 Massa adiposa

A massa adiposa foi classificada, de acordo com as medidas das espessuras das dobras cutâneas tricipital e subscapular e aferidas com auxílio de um adipômetro (Lange®; precisão: 0,5 mm). A soma destas medidas foi classificada em percentis, segundo o NCHS, de acordo com o padrão de Frisancho (1990).

Os pontos anatômicos de referência foram identificados e marcados na pele com caneta dermatográfica e as dobras cutâneas foram medidas no lado direito do corpo, diretamente sobre a pele. Aplicou-se o compasso perpendicularmente ao eixo longitudinal da dobra cutânea medida, obtida com o polegar e o dedo indicador da mão esquerda. O polegar da mão direita foi solto completamente e contaram-se dois segundos para leitura no adipômetro. Foi calculada a média aritmética de três medidas de cada dobra.

Prega cutânea tricipital

Foi medida no ponto médio da face posterior, sobre o tricipital do braço direito, que se encontrava estendido e relaxado. O adipômetro foi aplicado um cm abaixo dos dedos usados para deslocar a dobra cutânea, contendo pele e tecido adiposo.

Prega cutânea subscapular

A medida foi feita com os ombros e braços relaxados. O adipômetro foi colocado cerca de 1 cm abaixo do ângulo inferior da escápula, na direção diagonal. Para medir a prega cutânea subscapular, os ombros e braços estavam relaxados, a pele e o tecido adiposo foram deslocados, sendo a medida realizada imediatamente abaixo (aproximadamente 1 cm) ao ângulo inferior da escápula, na direção diagonal.

4.7 Classificação do estágio puberal

A classificação do estágio de desenvolvimento puberal foi feita pelo mesmo pediatra, de acordo com os critérios de Tanner (1962). Foram considerados púberes aqueles classificados em estágio maior que 2 (GOULART; CORREA; LEÃO, 2005).

4.8 Questionário de frequência alimentar

O consumo alimentar foi avaliado a partir dos dados coletados por meio de um Questionário de Frequência Alimentar Quantitativo (QFAQ), validado por Colucci (2003) e

adaptado à alimentação diferenciada dos fenilcetonúricos (Anexo 4, p. 85), devido à inexistência de QFAQ validado para fenilcetonúricos. Foram excluídos os alimentos não consumidos pelos fenilcetonúricos e incluídos outros com baixo teor de phe. O QFAQ adaptado continha 57 alimentos distribuídos em seis grupos, além de um sétimo grupo contendo a mistura de aminoácidos e alimentos especiais, com baixo teor de phe, preparados pelos responsáveis. O questionário era estruturado em questões abertas quanto à frequência de consumo e tamanho de porções (estimativa do nutriente = frequência de consumo do alimento x tamanho da porção x teor do nutriente no alimento). Todos os alimentos eram referidos em medidas caseiras ou porções.

Inicialmente, o QFAQ foi testado em uma amostra de doze fenilcetonúricos que não participaram do estudo, com a faixa etária semelhante à dos pacientes participantes deste trabalho.

O QFAQ foi aplicado pela pesquisadora no mesmo dia da realização do exame de calorimetria indireta. As medidas caseiras foram transformadas em gramas ou mililitros com o auxílio de uma tabela apropriada, obtendo-se a ingestão diária de cada alimento (PINHEIRO *et al.*, 2000).

Foi avaliada a ingestão de proteínas, carboidratos, lipídios, fenilalanina e calorias totais. O cálculo da ingestão de cada nutriente foi realizado com auxílio do software Diet Pro versão 4.0, incluindo-se no programa dados da Tabela Brasileira de Composição de Alimentos, complementados por informações da Tabela Norte-Americana com o teor de fenilalanina.

4.9 Exames laboratoriais

Para realização dos exames bioquímicos foram feitas coletas de sangue no Posto de Coleta do Centro de Educação e Apoio Social (CEAPS) do NUPAD-FM-UFMG. As amostras foram encaminhadas para o Laboratório de Triagem Neonatal do NUPAD-FM-UFMG(fenilalanina), para o Laboratório Central do Hospital das Clínicas (colesterol total e frações, triglicérides e glicose de jejum) e para o Laboratório São Paulo[®] (leptina e insulina basal). No dia em que foi feita a calorimetria indireta, foram coletadas amostras de sangue para dosagens de leptina e de fenilalanina, após 4 horas de jejum. Em outro dia de consulta, foram coletadas amostras de sangue para dosagens de fenilalanina, triglicérides, colesterol total e frações, glicemia de jejum e insulina basal, com jejum de, pelo menos, 10 horas e de, no máximo, 14 horas.

4.9.1 Fenilalanina ($\mu\text{mol/L}$)

Para a dosagem de fenilalanina foi colhida amostra de sangue por punção venosa em tubo sem anticoagulante, pelo sistema Monovette®. O sangue foi, então, colocado em papel filtro, seco à temperatura ambiente e na posição vertical. Usou-se ultramicrofluorimetria para dosagens do aminoácido pelo método UMTEST PKU (JANUARIO; MOURÃO, 1998; TESTE, 2008). As dosagens de fenilalanina foram classificadas, de acordo com o Protocolo do Serviço, em adequadas e inadequadas, quando dentro ou acima dos limites para a faixa etária, respectivamente (TAB. 4.1).

TABELA 4.1 - Concentrações adequadas de fenilalanina sanguínea de acordo com a faixa etária

Pré escolares	Escolares	Adolescentes
$>120 \mu\text{mol/L} \leq 360 \mu\text{mol/L}$	$>120 \mu\text{mol/L} \leq 480 \mu\text{mol/L}$	$>120 \mu\text{mol/L} \leq 700 \mu\text{mol/L}$

Adaptado Wappner, R. *et al.*, 1999

As concentrações sanguíneas de fenilalanina de cada paciente foram analisadas de três formas distintas:

- Fenilalanina-controle (phe- controle)

Pela média aritmética das doze últimas dosagens obtidas do Banco de Dados do NUPAD-FM-UFG.

Fenilalanina- com 4 horas de jejum (phe- 4h de jejum)

- Fenilalanina- com 10 horas de jejum (phe-10h de jejum)

4.9.2 Leptina (ng/mL)

Foram coletados, aproximadamente, 5 mL de sangue, sem anticoagulante, pelo sistema Monovette®, que, após repouso de 15 minutos, foram centrifugados a 1500 rpm. O soro foi separado, congelado a -20°C e estocado para posterior encaminhamento ao laboratório para dosagem por radioimunoensaio.

4.9.3 Colesterol Total, HDL-c e triglicérides (mg/dL)

Foram colhidos 5 mL de sangue sem anticoagulante pelo sistema Monovette®. As amostras foram deixadas em repouso por 15 minutos e centrifugadas a 1500 rpm, para separação do soro que foi encaminhado ao Laboratório Central do HC-UFG. Foi usado

método enzimático colorimétrico, por meio da técnica de química seca em aparelho da Johnson & Johnson®.

Para classificação das dosagens de colesterol total, HDL-c e triglicérides foram utilizados os valores de percentis por idade e sexo, descritos na TAB.4.2.

TABELA 4.2 - Escala de percentis para as dosagens de colesterol, HDL-c e triglicérides

Idade/Sexo	Colesterol Total (mg/dL)					HDL-c (mg/dL)					Triglicérides (mg/dL)					
	Percentis															
	5	50	75	90	95	5	50	75	90	95	5	50	75	90	95	
1-4 anos	M	114	155	170	190	203						29	56	68	85	99
	F	112	156	173	188	200						34	64	74	95	112
5-9 anos	M	125	155	188	183	189	38	42	49	56	74	28	52	58	70	85
	F	131	164	176	190	197	36	38	47	53	73	32	64	74	103	126
10-14 anos	M	124	180	173	188	202	37	40	46	55	74	33	63	74	94	111
	F	125	160	171	191	205	37	40	45	52	70	39	72	85	104	120
15-19 anos	M	118	153	168	183	191	30	34	39	46	63	38	78	88	125	143
	F	118	159	176	198	207	35	38	43	52	74	36	73	65	112	126

Fonte: Oliveira, 2002.

O percentil 5 foi considerado como o limite abaixo do qual as dosagens de colesterol total e HDL-c estavam baixas, enquanto o percentil ≥ 95 foi considerado como o limite acima do qual as dosagens de triglicérides estavam aumentadas.

4.9.4 Glicose de jejum (mg/dL)

Foram colhidos 2,7 mL de sangue, pelo sistema Monovette®, em tubo com EDTA, que foi encaminhado ao Laboratório Central do HC-UFGM para dosagem, por método enzimático colorimétrico, pela técnica de química seca em equipamento da Johnson & Johnson®.

Foram considerados como valores-referência aqueles situados entre 55 e 99 mg/dL.

4.9.5 Insulina Basal (uUi/mL)

Foram colhidos 5 mL de sangue sem anticoagulante pelo sistema Monovette®, deixados em repouso por 15 minutos e centrifugados a 1500 rpm. O soro foi separado, estocado no laboratório do NUPAD-FM-UFGM, congelado a -20°C e, posteriormente, encaminhado ao laboratório. O método utilizado foi o de eletroquimioluminescência.

4.9.6 Resistência à insulina (HOMA)

A resistência à insulina foi calculada pelo modelo matemático de Matthews *et al.* (1985), que utiliza a relação entre glicemia e insulinemia de jejum, descrito a seguir:

$$\text{HOMA} = \text{Insulina basal } (\mu\text{UI/mL}) \times \text{Glicemia (mmol/L)} / 22,5$$

Para a conversão das dosagens de glicose de mg/dL para mmol/L, os valores fornecidos foram multiplicados pela constante 0,05551.

4.10 Métodos estatísticos

Os dados foram armazenados e tabulados em planilha de dados eletrônicos por meio do programa estatístico SPSS versão 15.0.

A distribuição da amostra foi verificada por meio do teste *Shapiro Wilk*. Para as variáveis com distribuição normal, foi utilizado o teste *t Student* e para aquelas sem distribuição normal, foi utilizado o teste não paramétrico *Mann Whitney*. O nível de significância estatística admitido foi de 0,05.

A análise de associação foi realizada com uso do teste Qui-quadrado de *Pearson* quando a variável foi categorizada de forma dicotomizada. O teste Qui-quadrado de tendência foi usado quando a variável foi categorizada por percentis.

As variáveis insulina basal e HOMA foram categorizadas de acordo com os valores dos quartis: < P25%; ≥P25% <P50%; ≥ P50% <75%; ≥ P75.

Algumas variáveis foram correlacionadas de acordo com o teste não paramétrico de *Spearman*, após ser verificada a não normalidade da distribuição da amostra. A correlação foi considerada fortemente positiva, quando os valores estavam próximos ao valor +1 e fortemente negativa, quando os valores estavam próximos de -1, indicando uma correlação fraca, quando os resultados encontravam-se próximos de 0.

4.11 Financiamento

O estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo a Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG), processo CDS-APQ-01117-08.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da amostra

5.1.1 Participantes do estudo

Por ocasião da realização desse estudo, 144 crianças e adolescentes entre 4 e 15 anos de idade, diagnosticados precocemente estavam em tratamento no Ambulatório de Fenilcetonúria do SEG-HC-UFMG, dos quais 101 eram eutróficos (70,1%), 2 tinham baixo peso (1,4%), 25 tinham sobrepeso (17,4%) e 16 (11,1%) obesidade (GRAF.5.1).

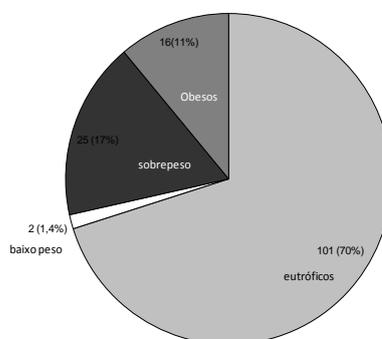


GRÁFICO 5.1- Estado nutricional dos fenilcetonúricos em acompanhamento no SEG-HC-UFMG

Dentre os 41 pacientes com excesso de peso, 12 (29,3%) não participaram de estudo, por motivos variados, conforme QUADRO 5.1.

QUADRO 5.1 - Justificativa da exclusão de pacientes do grupo excesso de peso

Pacientes	N	Justificativa
Obesidade	1	Recusa em participar do estudo
	1	Dificuldades em pernoitar em Belo Horizonte
	1	Uso de medicamento para hiperatividade
	3	Recusa em participar do estudo
Sobrepeso	3	Dificuldades em pernoitar em Belo Horizonte
	1	Não conseguiu realizar a calorimetria
	1	Jejum inferior a 10 horas
	1	Menstruação

O grupo excesso de peso foi constituído por 16 pacientes com sobrepeso e 13 com obesidade.

5.1.2 Características dos grupos do estudo

A lista das crianças e adolescentes do estudo e suas características estão no APÊNDICE 1, p. 88. As características antropométricas, distribuição do sexo e o estágio puberal de cada grupo estão descritos na TAB. 5.1.

TABELA 5.1 - Caracterização dos dois grupos de pacientes com fenilcetonúria, entre 4 e 15 anos de idade, participantes do estudo

Variáveis	Grupos do estudo		P	
	Excesso de peso (n=29)	Eutróficos (n=29)		
Idade (anos)	9,3 (± 3,1)	9 (± 2,4)	0,66 ¹	
Peso (Kg)	35,8 (± 24,0)	28,0(± 10,6)	0,01 ²	
Altura (cm)	134,7 (± 20,2)	132,1(± 13,3)	0,67 ¹	
IMC (Kg/m ²)	21,2 (± 3,7)	16,1(± 1,7)	0,00 ²	
Sexo n (%)	Feminino	18 (62,1)	10(34,5)	0,04 ³
	Masculino	11(37,9)	19(65,5)	
Estágio puberal n(%)	Pré púbere	17 (58,6)	21(72,4)	0,27 ³
	Púbere	12 (42,8)	8 (28,5)	

¹-Teste t *student* (média ± DP), ²- Teste *Mann Whitney* [mediana (± Q3-Q1)], ³- Teste Qui-quadrado de *Pearson* assintótico.

A distribuição do índice estatura/idade com escore $Z < -3$ e da e da circunferência da cintura com percentil $> p 90$ dos fenilcetonúricos com excesso de peso está representada na TAB.5.2.

TABELA 5.2- Distribuição das variáveis estatura /idade (escore $Z < -3$) e circunferência da cintura ($> p 90$) dos fenilcetonúricos com excesso de peso de acordo com o estágio puberal

Variável	Estágio puberal	
	Pré pubere (n)	Púbere (n)
*Estatuta/idade (escore $Z < -3$)	4	
Circunferência da cintura $> p 90$	2	3

*No grupo dos pacientes eutróficos foi encontrado 1 indivíduo pré pubere com escore $Z < -3$ para o índice estatura/idade

5.1.3 Características bioquímicas

A TAB. 5.3 mostra os valores médios ou medianos dos exames laboratoriais realizados pelos dois grupos estudados. A lista de todos os dados bioquímicos encontra-se no APÊNDICE 2 e 3, p. 90-91.

TABELA 5.3- Valores médios ou medianos das concentrações sanguíneas de fenilalanina, leptina, colesterol, triglicérides, glicose de jejum e insulina

Variáveis		Grupos do estudo		P
		Excesso de peso n=29	Eutróficos n=29	
phe (µmol/L)	Controle	583,3 (± 225,2)	622,8 (± 242,5)	0,52 ¹
	4 horas de jejum	630,9 (±262,8)	656,7 (±337,8)	0,74 ¹
	10 horas de jejum	559,2(±270,8)	697,3 (±379,2)	0,11 ¹
Leptina (ng/mL)		7,0 (± 8,2)	2,0 (± 1,8)	0,00 ²
Colesterol (mg/dL)	Total	136,2 (± 22,2)	130,7 (± 20,2)	0,32 ¹
	HDL-c	34,0 (± 7,5)	37,0 (± 8,0)	0,00 ²
Triglicerides (mg/dL)		109,0 (± 43,0)	74,0(± 40,5)	0,00 ²
Glicose de jejum (mg/dL)		73,8(±6,4)	76,3(±6,3)	0,13 ¹
Insulina basal (uUI/mL)		8,4 (± 8,95)	3,8(± 5,15)	0,02 ²

¹-Teste t *student* (media ± DP), ²- Teste *Mann Whitney* [mediana (± Q3-Q1)]

A proporção de adequação das dosagens de phe entre os pacientes estudados está descrita na TAB.5.4.

TABELA 5.4- Proporção de adequação das variáveis dos exames de phe sanguínea: controle, 4 horas de jejum e 10 horas de jejum

Variáveis- phe sanguínea		Grupos do estudo		P ¹
		Excesso de peso n=29	Eutróficos n=29	
Controle- n (%)	Adequado	12 (50)	12 (50)	1
	Inadequado	17(50)	17(50)	
4 horas de jejum- n (%)	Adequado	11(47,8)	12(52,2)	0,79
	Inadequado	18(51,4)	17(48,6)	
10 horas de jejum- n (%)	Adequado	17 (58,6)	12(41,4)	0,14
	Inadequado	12(41,4)	17(58,6)	

¹-Teste Qui-quadrado de *Pearson* assintótico

5.2 Fatores associados ao excesso de peso em pacientes fenilcetonúricos

5.2.1 Análise da ingestão de macronutrientes

Na TAB.5.5 está descrita a análise do consumo de macronutrientes dos fenilcetonúricos de acordo com cada grupo. A lista dos valores da ingestão de cada nutriente está demonstrada no APÊNDICE 4, p. 92.

A comparação entre os grupos demonstra diferença, com significância estatística, na ingestão de lipídios, carboidratos e calorias totais. Os fenilcetonúricos eutróficos apresentaram maior ingestão de carboidratos e lípidos, quando comparados aos indivíduos com excesso de peso.

TABELA 5.5- Comparação das médias ou medianas das variáveis de consumo alimentar dos fenilcetonúricos com excesso de peso e eutróficos

Variáveis	Grupos		Valor p
	Excesso de peso	Eutrófico	
Lipídios (g)	42,71±18,47	54,60±33,95	0,01 ²
Proteínas (g)	60,28±27,33	51,35±38,57	0,39 ²
Carboidratos (g)	270,82±75,51	376,08±121,1	0,00 ¹
Calorias Totais (cal)	1749,90±410,78	2301,51±634,75	0,00 ¹

¹-Teste t *student* (média ± DP), ²- Teste *Mann Whitney* [mediana (± Q3-Q1)]

A TAB.5.6 mostra a comparação, entre os grupos, da ingestão dos macronutrientes de acordo com o valor percentual. Nessa análise, o grupo de pacientes com excesso de peso apresentou maior percentual de ingestão proteica e menor de carboidratos em relação ao grupo de eutróficos. A ingestão percentual de lípidos foi equivalente entre os grupos.

TABELA 5.6 - Comparação dos valores percentuais das variáveis de consumo alimentar dos fenilcetonúricos com excesso de peso e eutróficos

Variáveis	Grupos		Valor p
	Excesso de peso (%)	Eutrófico(%)	
Lipídios	23,43(±6,80)	23,71(±7,17)	0,88 ¹
Proteínas	14,36(±5,74)	10,15(±5,08)	0,00 ²
Carboidratos	62,31(±10,48)	65,75(±5,51)	0,01 ²

¹-Teste t *student* (média ± DP), ²- Teste *Mann Whitney* [mediana (± Q3-Q1)]

5.2.2 Análise da composição corporal

Os valores das medidas corporais de cada paciente encontram-se no APÊNDICE 5, p.93. Na análise de associação da massa magra e massa adiposa entre os grupos do estudo, observa-se que, independente do estágio puberal, houve diferença significativa nas duas variáveis do estudo. O grupo excesso de peso apresentou massas adiposa e magra aumentadas quando comparado ao grupo eutrófico, quando o estágio puberal não foi considerado. Quando os pacientes foram separados por estágio puberal, houve diferença apenas na composição de massa adiposa, conforme os dados apresentados na TAB. 5.7.

A criança nº45, do sexo masculino, pré - púbere, do grupo excesso de peso, foi retirada da análise referente à massa magra, porque a medida da circunferência braquial não foi coletada de acordo com a metodologia do estudo. A criança nº 53, do sexo masculino, pré-púbere, eutrófica, foi retirada da análise referente à massa adiposa porque as pregas foram aferidas de forma inadequada.

TABELA 5.7– Associação da massa magra e massa adiposa entre os dois grupos, de acordo com o estágio puberal

Estágio puberal	Variáveis		Grupos		Valor p
			Excesso de peso n (%)	Eutrófico n (%)	
Pré púbere + púbere	Massa magra	Déficit	1 (14,3)	6 (85,7)	0,031 ²
		Normal	16 (45,7)	19 (54,3)	
		Aumentada	11 (73,3)	4 (26,7)	
	Massa adiposa	Normal	6 (22,2)	21 (77,8)	0,000 ¹
		Aumentada	23 (76,7)	7 (23,3)	
Pré púbere	Massa magra	Déficit	1 (16,7)	5 (83,3)	0,104 ²
		Normal	8 (38,1)	13 (61,9)	
		Aumentada	7 (70,0)	3 (30,0)	
	Massa adiposa	Normal	4(21,1)	15 (78,9)	0,002 ¹
		Aumentada	13 (72,2)	5 (27,8)	
Púbere	Massa magra	Déficit	0 (0,0)	1 (100)	0,308 ²
		Normal	8 (57,1)	6 (42,9)	
		Aumentada	4 (80,0)	1 (20,0)	
	Massa adiposa	Normal	2 (25,0)	6 (75,0)	0,019 ²
		Aumentada	10 (83,3)	2 (16,7)	

¹:Teste Qui-quadrado de *Pearson* assintótico, ²: Teste Qui-quadrado de *Pearson* exato

Analisando a relação da AMB/estatura de cada paciente (TAB.5.8), observa-se que houve diferença significativa em todos os dados analisados, com exceção da análise realizada no sexo masculino.

TABELA 5.8 - Comparação da variável AMB/estatura entre os grupos excesso de peso e hipotróficos de acordo com o estágio puberal e sexo

Estágio puberal/sexo	AMB/estatura		Valor p
	Excesso de peso	Eutrófico	
Pré púbere + púbere(n=57)	0,20(±0,06)	0,16(±0,04)	0,00 ²
Pré púbere (n =37)	0,19(±0,04)	0,16(±0,04)	0,02 ²
Púbere(n=20)	0,22(±0,03)	0,17(±0,02)	0,00 ¹
Feminino (n=28)	0,20(±0,03)	0,16(±0,02)	0,00 ¹
Masculino (n=29)	0,21(±0,08)	0,17(±0,05)	0,107 ²

¹-Teste t student (media ± DP), ²- Teste Mann Whitney [mediana (± Q3-Q1)]

5.2.3 Análise da taxa de metabolismo de repouso

Os resultados da taxa de metabolismo de repouso de cada participante do estudo estão descritos no APÊNDICE 6, p.94.

Não foi encontrada diferença com significancia estatística dos dados medidos por calorimetria indireta quando analisados de acordo com estágio puberal e sexo (TAB.5.9) ou entre os sexos (TAB.5.10).

TABELA 5.9 - Valores da taxa de metabolismo de repouso entre os grupos excesso de peso e eutróficos, de acordo com estágio puberal e sexo

Estágio puberal/sexo	Grupos		Valor p
	Excesso de peso (cal)	Eutrófico (cal)	
Pré púbere + púbere(n=58)	1.551,34(±503,55)	1.418,40(±293,94)	0,124 ²
Pré púbere(n=38)	1323,73(±284,21)	1336,82(±150,25)	0,86 ¹
Púbere(n=20)	1991,10(±402,09)	1778,26(±247,02)	0,20 ¹
Feminino(n=28)	1492,55(±321,43)	1528,18(±424,05)	0,86 ¹
Masculino(n=30)	1716,24(±529,16)	1440,72(±242,71)	0,13 ¹

¹-Teste t student (media ± DP), ²- Teste Mann Whitney [mediana (± Q3-Q1)]

TABELA 5.10 - Valores da taxa de metabolismo de repouso entre os sexos

	Mediana ± (Q3-Q1)	p ¹
Masculino(n=30)	1428,59 (±442,8)	0,744
Feminino(n=28)	1479,31(±469,31)	

¹- Teste Mann Whitney

A análise de comparação da relação TMR/AMB e TMR/peso de cada paciente estão descritos na TAB. 5.11 e TAB.5.12. Observa-se que houve diferença significativa entre os grupos, porém não houve diferença entre os sexos nas duas variáveis analisadas.

TABELA 5.11 - Valores da variável TMR/ AMB e TMR/peso entre os grupos.

	Grupos		Valor p
	Excesso de peso	Eutrófico	
TMR/AMB	60,18 (±21,82)	67,86(±14,29)	0,01 ²
TMR/peso	42,26 (±9,33)	51,78(±6,92)	0,00 ¹

¹Teste t student (±DP), ²-Teste Mann Whitney [mediana (± Q3-Q1)]

TABELA 5.12- Análise das variáveis TMR/ AMB e TMR/peso de acordo com o sexo

	Masculino (n=29)	Feminino (n=28)	P
TMR/AMB	64,50(±21,24)	61,95(±13,33)	0,237 ²
TMR/peso	48,76(±8,79)	45,46(±9,93)	0,148 ¹

¹-Teste t student (±DP), ²- Teste Mann Whitney [mediana (± Q3-Q1)]

5.2.4 Avaliação bioquímica

5.2.4.1 Concentrações séricas de leptina

As concentrações séricas de leptina dos fenilcetonúricos com excesso de peso e eutróficos foram avaliadas de acordo com o estágio puberal, com as concentrações sanguíneas de phe e com a taxa de metabolismo de repouso e serão descritas a seguir.

5.2.4.1.1 Estágio puberal

A análise dos resultados mostrou que, independentemente do estágio puberal, os pacientes com excesso de peso apresentaram maiores concentrações de leptina comparados a seus pares eutróficos. A TAB. 5.13 apresenta estes resultados.

TABELA 5.13- Comparação das concentrações séricas de leptina entre os dois grupos, em relação ao estágio puberal

Estágio puberal	Grupos	Leptina (ng/mL)				Valor-p ¹
		Mediana	Q3-Q1	Mínimo	Máximo	
Pré púbere e púbere	Excesso de peso	7,0	5,55	1,2	46,0	0,000
	Eutrófico	2,0	1,45	0,7	6,3	
Pré púbere	Excesso de peso	5,1	5,9	6,0	17,3	0,002
	Eutrófico	2,0	1,3	0,7	1,2	
Púbere	Excesso de peso	11,9	8,4	4,2	46,0	0,000
	Eutrófico	2,6	3,8	0,9	6,3	

¹-Teste Mann Whitney [mediana (\pm Q3-Q1)]

5.2.4.1.2 Leptina e concentrações sanguíneas de fenilalanina

Comparação das medianas das dosagens séricas de leptina com as dosagens sanguíneas de phe de acordo com a sua adequação para a faixa etária. Não foi encontrada significância estatística quando comparadas as medianas das dosagens séricas de leptina com as concentrações sanguíneas de fenilalanina (phe-4 horas de jejum e phe-controle), entre os dois grupos do estudo (TAB. 5.14).

TABELA 5.14- Comparação entre as dosagens séricas de leptina e as concentrações sanguíneas de fenilalanina (phe- 4 horas de jejum e phe-controle) nos dois grupos de pacientes estudados

Grupos	Variável – phe	Adequação	Leptina (ng/mL)				Valor p ¹
			Mediana	Q3-Q1	Mínimo	Máximo	
Excesso de peso	4 horas de jejum	Adequado	7,0	9,1	1,7	46	0,893
		Inadequado	7,1	7,9	1,2	17,7	
	Controle	Adequado	5,6	12,4	1,5	46	0,842
		Inadequado	7,1	7,5	1,2	16,2	
Eutrófico	4 horas de jejum	Adequado	2,0	2,2	0,7	4,0	0,385
		Inadequado	2,0	2,7	1,4	6,3	
	Controle	Adequado	2,0	2,1	0,9	5,9	0,548
		Inadequado	2,0	1,7	0,7	6,3	

¹-Teste Mann Whitney [mediana (\pm Q3-Q1)]

B- Correlação entre as concentrações séricas de leptina e as concentrações sanguíneas de fenilalanina.

Não foi encontrada correlação, com significado estatístico, entre essas duas variáveis nos dois grupos estudados (TAB. 5.15).

TABELA 5.15- Correlação entre as concentrações séricas de leptina e as concentrações sanguíneas de fenilalanina nos dois grupos estudados

Estado nutricional	Variáveis – phe	Correlação	Valor p ¹
Excesso de peso + eutróficos	4 horas de jejum	0,169	0,205
	Controle	0,134	0,316
Excesso de peso	4 horas de jejum	0,08	0,663
	Controle	0,184	0,339
Eutrófico	4 horas de jejum	0,322	0,089
	Controle	0,240	0,209

¹Teste de correlação de *Spearman*

5.2.4.1.3 Leptina e taxa de metabolismo de repouso

A FIG. 5.1 mostra os gráficos da correlação entre as dosagens de leptina e a TMR-c nos dois grupos. Foi encontrada correlação, com significância estatística, entre as dosagens de leptina e a TMR-c no grupo com excesso de peso 0,434 (p= 0,019) porém esta correlação não foi forte entre as variáveis.

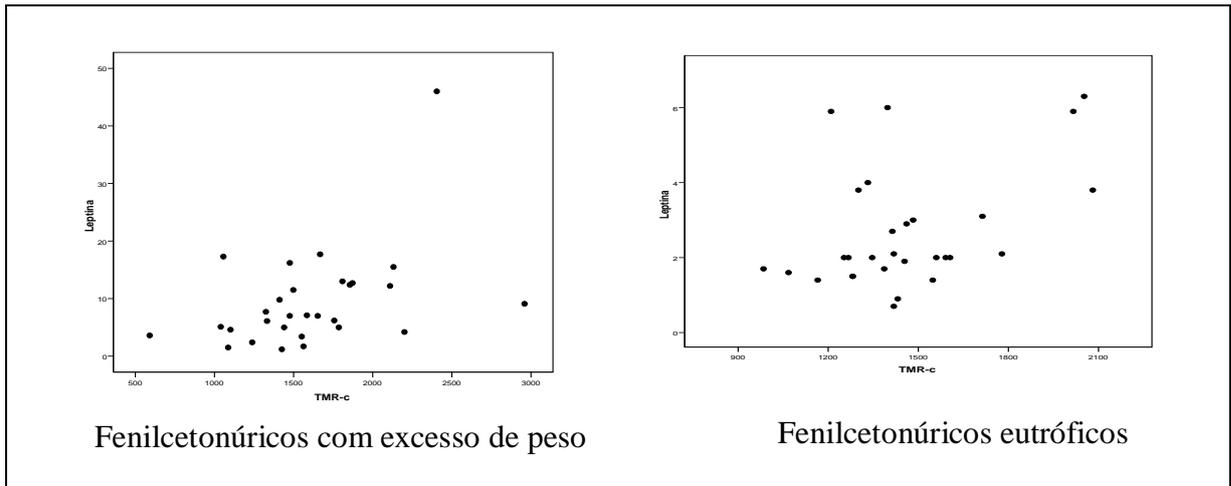


FIGURA 5.1- Gráficos de dispersão entre a dosagem de leptina e a TMR-c dois grupos estudados

5.2.4.2 Perfil lipídico dos grupos estudados

5.2.4.2.1 Comparação entre as concentrações de lípidos entre os dois grupos, de acordo com o estágio puberal

A TAB. 5.16 mostra a comparação entre as médias, as medianas e os valores mínimo e máximo, das concentrações séricas de triglicérides, colesterol total e HDL-c entre os dois grupos, de acordo com o estágio puberal.

Houve diferença, com significância estatística, dos resultados de HDL-c e de triglicérides entre os grupos, quando os pacientes não foram separados por estágio puberal. As dosagens de triglicérides foram mais elevadas no grupo com excesso de peso, e as dosagens de HDL-c foram mais elevadas no grupo de eutróficos, nos pacientes pré-púberes.

Não foram encontradas diferenças com significância estatística entre os grupos quando analisados os pacientes na puberdade.

TABELA 5.16 - Comparação entre as médias e as medianas das concentrações séricas de triglicérides, de colesterol total e de HDL- c nos dois grupos, de acordo com o estágio puberal

Estágio puberal	Variável	Estado nutricional	Mediana ± (Q3-Q1)	Média ± DP	Mínimo	Máximo	Valor-p
Pré púbere e púbere (n=58)	Triglicérides	Exc. de peso	109,00±43,00	118,97±52,39	47,00	268,00	0,003 ²
		Eutrofico	74,00±40,50	82,41±34,43	29,00	189,00	
	Colesterol total	Exc. de peso	134,00±38,50	136,28±22,17	101,00	176,00	0,327 ¹
		Eutrofico	131,00±22,50	130,76±20,25	90,00	194,00	
	HDL-c	Exc. de peso	34,00±7,50	34,17±6,38	20,00	47,00	0,007 ²
		Eutrofico	37,00±8,00	39,66±7,53	24,00	64,00	
Pré púbere (n=38)	Triglicérides	Exc. de peso	116,00±43,00	121,94±51,60	47,00	268,00	0,003 ²
		Eutrofico	70,00±42,50	76,76±29,59	29,00	127,00	
	Colesterol total	Exc. de peso	134,00±44,50	140,12±23,53	107,00	176,00	0,246 ¹
		Eutrofico	130,00±30,00	131,19±22,98	90,00	194,00	
	HDL-c	Exc. de peso	33,00±6,50	33,71±6,42	20,00	47,00	0,013 ¹
		Eutrofico	38,00±9,00	40,10±8,19	24,00	64,00	
Púbere (n=20)	Triglicérides	Exc. de peso	105,50±57,75	114,75±55,51	59,00	250,00	0,473 ²
		Eutrofico	83,00±53,75	97,25±43,51	56,00	189,00	
	Colesterol total	Exc. de peso	131,00±36,25	130,83±19,77	101,00	160,00	0,910 ²
		Eutrofico	132,00±4,75	129,63±11,38	104,00	144,00	
	HDL-c	Exc. de peso	36,50±10,75	34,83±6,55	22,00	43,00	0,521 ²
		Eutrofico	37,00±4,00	38,50±5,73	34,00	52,00	

¹-Teste t student (media ± DP), ²- Teste Mann Whitney [mediana (± Q3-Q1)]

A TAB.5.17 mostra a relação do colesterol total/HDL-c entre os grupos, observa-se que houve diferença com significância estatística. Os valores são mais elevados no grupo excesso de peso.

TABELA 5.17 - Comparação da relação colesterol total/HDL-c entre os grupos

	Grupos		Valor p ¹
	Excesso de peso	Eutrófico	
Colesterol total/HDL-c	4,00 (±0,84)	3,33(±0,81)	0,001

¹- Teste Mann Whitney [mediana (± Q3-Q1)]

5.2.4.2.2 Associação entre as concentrações séricas de lípidos nos dois grupos estudados

A TAB. 5.18 apresenta a proporção de dosagens de triglicérides (aumentado e normal), colesterol total (baixo ou normal) e HDL (desejável e inadequado) de acordo com a

faixa etária de cada indivíduo. Não foram encontradas associações com significância estatística, quando as médias dos resultados foram comparadas.

TABELA 5.18 - Associação entre o estado nutricional dos fenilcetonúricos e a proporção de adequação das dosagens de triglicérides, colesterol total e HDL-c

Variáveis	Adequação	Grupos		Valor-p ¹
		Excesso de peso n (%)	Eutróficos n (%)	
Triglicerídes	Aumentado	14 (63,6)	8 (36,4)	0,104
	Normal	15 (41,7)	21 (58,3)	
Colesterol total	Baixo	8 (44,4)	10 (55,6)	0,570
	Normal	21 (52,5)	19 (47,5)	
HDL-c	Desejável	10 (40,0)	15 (60,0)	0,185
	Inadequado	19 (57,6)	14 (42,4)	

Teste Qui-quadrado de *Pearson* assintótico

5.2.4.2.3 Associação entre a proporção de adequação das dosagens séricas de colesterol total, HDL e as concentrações sanguíneas de phe-controle

Não foi encontrada associação, com significância estatística, entre as dosagens de colesterol total e de HDL-c e as concentrações séricas de phe-controle, nos dois grupos, a TAB 5.19 mostra os resultados.

TABELA 5.19- Associação entre as dosagens séricas de colesterol total e de HDL-c e as concentrações sanguíneas de phe - controle dos dois grupos de fenilcetonúricos, com excesso de peso e eutróficos

Grupos	Variáveis	Adequação	Phe- controle		Valor p
			Inadequado	Adequado	
Excesso de peso	Colesterol n (%)	Normal	12 (70,6)	9 (75,0)	1,000 ²
		Baixo	5 (29,4)	3 (25,0)	
	HDL-c n (%)	Desejável	8 (47,1)	2 (16,7)	0,126 ¹
		Inadequado	9 (52,9)	10 (83,3)	
Eutróficos	Colesterol n (%)	Normal	11 (64,7)	8 (66,7)	1,000 ²
		Baixo	6 (35,3)	4 (33,3)	
	HDL-c n (%)	Desejável	8 (47,1)	7 (58,3)	0,126 ¹
		Inadequado	9 (52,9)	5 (41,7)	

¹:Teste Qui-quadrado de *Pearson* assintótico; ²: Teste Qui- quadrado de *Pearson* exato

5. 2.4.3 Resistência a insulina (HOMA)

5. 2.4.3.1 Comparação dos resultados do HOMA e das dosagens de insulina entre os dois grupos

O grupo com excesso de peso apresenta maiores valores de insulina e de HOMA. A TAB.5.20 mostra os resultados da comparação entre as dosagens de insulina e de HOMA entre os fenilcetonúricos com excesso de peso e eutróficos. Houve diferença, com significância estatística, entre os grupos.

TABELA 5.20- Comparação entre a dosagem de insulina e HOMA entre os dois grupos, com e sem excesso de peso

Variável	Grupos	Mediana± (Q3-Q1)	Valor p ¹
Insulina(uUI/ml)	Excesso de peso	8,40±8,95	0,018
	Eutrófico	3,80±5,15	
HOMA	Excesso de peso	1,64±1,59	0,033
	Eutrófico	0,70±1,10	

¹-Teste de *Mann Whitney*

A TAB. 5.21 mostra a distribuição, por percentil, dos valores de insulina e HOMA dos fenilcetonúricos com excesso de peso e eutróficos. Observa-se que, ao se associar os dois grupos, houve diferença significativa na variável insulina.

TABELA 5.21- Análise de associação entre os dois grupos das variáveis insulina e HOMA de acordo com o percentil

Variáveis	Percentil	Grupos		Valor-p ¹
		Excesso de peso n (%)	Eutrófico n (%)	
Insulina (uUI/ml)	< 3,8	4(28,6)	10(71,4)	0,025
	≥3,8 < 5,60	7(46,7)	8(53,3)	
	≥5,60 < 11,05	8(53,3)	7(46,7)	
	≥11,05	10(71,4)	4(28,6)	
HOMA	< 0,56	5(33,3)	10(66,7)	0,062
	≥0,56 < 1,07	6(42,9)	8(57,1)	
	≥1,08 < 2,08	9(60,0)	6(40,0)	
	≥2,08	9(64,3)	5(35,7)	

¹ - Teste Qui quadrado de tendência assintótico

5. 2.4.3.2 Correlação do HOMA e da insulina com a circunferência da cintura

Na TAB 5.22 mostra a correlação da insulina e HOMA com a circunferência da cintura. Observa-se que houve correlação positiva no grupo excesso de peso.

TABELA 5.22 - Correlação entre as variáveis HOMA, insulina basal com a circunferência da cintura entre os grupos de estudo

	Estado nutricional	Correlação	Valor p ¹
Insulina	Excesso de peso	0,792	0,000
	Eutrófico	0,333	0,077
HOMA	Excesso de peso	0,769	0,000
	Eutrófico	0,322	0,088

¹- Teste de correlação de *Spearman*

5. 2.4.3.3 Correlação entre a TMR e o HOMA

A FIG.5.2 mostra a correlação entre a TMR-c e o HOMA nos dois grupos estudados. A correlação de *Spearman* nos grupos de fenilcetonúricos com excesso de peso e eutróficos foi de 0,596 (p=0,00). Para o grupo de pacientes com excesso de peso foi de 0,719 (p=0,00) e para o grupo de eutróficos foi de 0,418 (p=0,008). Houve diferença com significância

estatística, TMR-c e HOMA, entre os dois grupos, com correlação mais forte no grupo com excesso de peso.

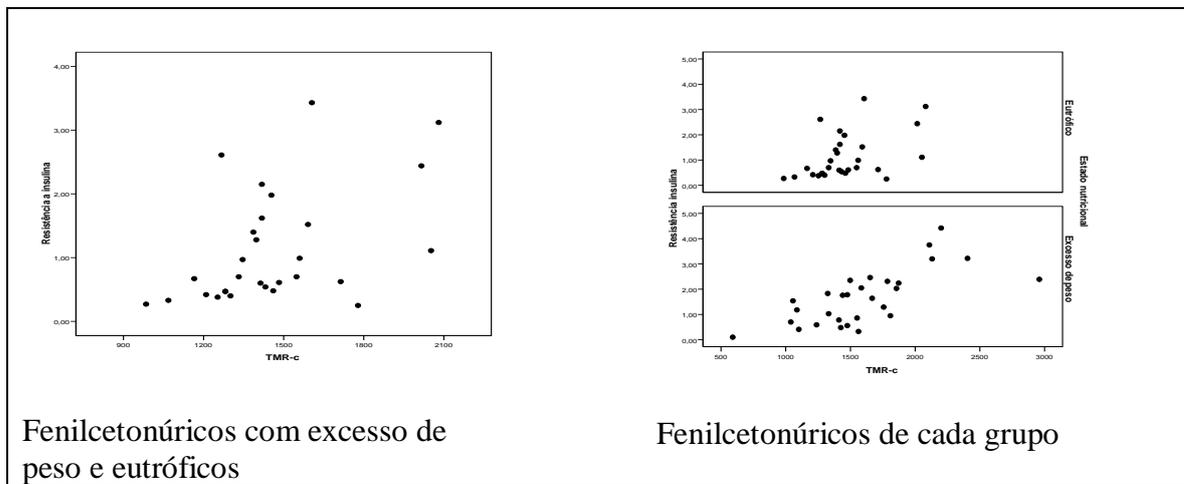


FIGURA 5.2- Gráficos de dispersão demonstrando a existência de correlação entre a TMR-c e HOMA entre os grupos de fenilcetonúricos, com e sem excesso de peso

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Obesidade e sobrepeso vêm se transformando em problemas de saúde pública e, a despeito de programas de prevenção empreendidos por alguns gestores de saúde, as taxas de prevalência têm aumentado em todas as faixas etárias (POF, 2008-2009).

O interesse pelo tema obesidade em fenilcetonúricos surgiu a partir de observações feitas durante o atendimento clínico destes pacientes. Observações estas confirmadas pelas avaliações realizadas de forma transversal, em 2007 e 2009. Foi possível, inclusive, verificar que as prevalências, tanto de sobrepeso quanto de obesidade, estavam aumentando de 16,8% em 2007 para 19,8% em 2009 no primeiro caso e de 8,8% para 9,6 % no segundo (Dados do Serviço não publicados). Como esses pacientes fazem acompanhamento nutricional rotineiro, uma vez que o tratamento da fenilcetonúria é puramente dietético, foi levantada a hipótese, a ser investigada, de que poderia existir alguma característica particular nos fenilcetonúricos que determinaria condições propícias ao ganho excessivo de peso.

Por outro lado, a experiência adquirida durante os vários anos de trabalho com essa população demonstrava que, após os dois primeiros anos de tratamento, há certo relaxamento familiar no controle da dieta, em decorrência da não existência de manifestações evidentes da doença, quando há transgressão alimentar. As possíveis sequelas poderão ser percebidas na escola, devido às dificuldades de aprendizado ou mais tardiamente. Verifica-se ainda, que as famílias tendem a ser mais permissivas, quanto à ingestão de alimentos controlados e permitidos, independente das orientações recebidas durante cada consulta, seja ela nutricional, médica ou psicológica.

Poderia haver, desse modo, também uma ingestão calórica maior do que a preconizada, bem acima do desejável, acompanhada por maior ingestão de phe, com repercussões nas concentrações sanguíneas do aminoácido.

Existiam, portanto, duas hipóteses a serem testadas para esta prevalência de excesso de peso nos fenilcetonúricos, similares às encontradas na população sem a doença e que não está sob acompanhamento nutricional e médico tão frequentes: uma particularidade inerente ao fenilcetonúrico, que facilitaria o ganho de peso e uma ingestão calórica excessiva, não detectada, em particular, entre aqueles com maiores concentrações sanguíneas de phe.

Foram pesquisados os descritores *fenilcetonúria*, *crianças* e *adolescentes* e *obesidade*, na literatura dos últimos 35 anos. Poucos trabalhos foram encontrados e, apesar de a maioria chamar a atenção para o aumento de peso entre pessoas com PKU, poucos investigaram as

possíveis causas deste aumento e nenhum teve foco nas consequências e riscos do excesso de peso para esses pacientes.

O presente estudo foi realizado com o objetivo de ampliar o entendimento da associação entre fenilcetonúria e obesidade, suas possíveis condicionantes e consequências, apontando novas e mais apropriadas abordagens para a promoção da saúde desses pacientes.

Dos 101 pacientes eutróficos, passíveis de serem incluídos no grupo controle, apenas 29 concordaram em participar, impossibilitando, dessa forma, o alcance do número determinado pelo cálculo amostral, que seria de 78 indivíduos. Acreditamos que, entre outros motivos menos prováveis, a complexidade da coleta de dados e a desmotivação foram os principais e mais decisivos fatores que ocasionaram essa baixa adesão. Para manter a amostra aleatória, foram feitos sorteios entre os 101 pacientes até se esgotarem as possibilidades de inclusão, o que explica o maior número de pacientes do sexo masculino no grupo controle.

Dos 41 pacientes com excesso de peso, 29 participaram, representando 68% do universo a ser estudado. Os dois grupos são homogêneos em relação à estatura, idade e estágio puberal, diferindo em relação ao peso, IMC e sexo.

6.1 Fatores associados ao excesso de peso

6.1.1 Alimentação

Está bem comprovado que a alimentação e o sedentarismo são responsáveis pelo aparecimento de excesso de peso em uma determinada população (AGRAS, 2004; ESCRIVÃO; OLIVEIRA; TADDEI, 2003; PEREIRA; FRANCISCHI; LANCHÁ JÚNIOR, 2003; TROCON, 2007; WEFFORT; LAMOUNIER, 2009).

Por receberem orientações nutricionais desde os primeiros dias de vida, de maneira frequente e rotineira, era de se esperar que o excesso de peso nos fenilcetonúricos fosse menos prevalente que entre a população sem a doença. A não ser que existisse uma determinação genética específica que levasse ao peso excessivo ou ainda, que esses pacientes fossem mais sedentários que a população normal, o que não é o caso.

Por outro lado, é possível perceber, com certa frequência, os familiares tornarem-se, com o passar do tempo, mais liberais em relação à ingestão dos alimentos permitidos e controlados, talvez mesmo como forma de compensar as tantas restrições alimentares impostas. Há uma dificuldade evidente, em algumas famílias, em controlar a ingestão calórica também.

Como o substituto proteico usado no Serviço fornece aminoácidos, vitaminas e minerais, os pacientes são acostumados a ingerir, juntamente com este produto, carboidratos simples e complexos, principalmente sob a forma de açúcar e fécula de milho, o que pode acostumar algumas famílias a permitirem, e mesmo manterem a ingestão destes alimentos, mesmo quando não são mais tão necessários como fonte calórica. Além disso, muitos familiares não consideram que a ingestão destes alimentos, também para os fenilcetonúricos, seja facilitadora de ganho de peso, podendo ocasionar obesidade.

Ademais, óleos vegetais são introduzidos desde cedo na alimentação desses pacientes, mesmo ainda recém-nascidos, como outra fonte calórica importante e também, para permitir a absorção das vitaminas lipossolúveis da dieta. Estes são aspectos que podem contribuir para a alta prevalência de sobrepeso e obesidade nesses indivíduos.

Tanto nas informações fornecidas por meio do recordatório de 72 horas, avaliado durante as consultas, quanto nos dados coletados pelo QFAQ, observou-se um grande consumo de suco artificial com açúcar e refrigerante comum, usados não somente para dissolver e facilitar a ingestão da mistura de aminoácidos, mas, possivelmente, para saciar certa “fome psicológica” que muitos apresentam.

É possível que, por serem proibidos de ingerir uma variedade ampla de alimentos, tanto em quantidade quanto em qualidade, esses pacientes passem a usar, de forma exagerada, alguns alimentos totalmente liberados, como forma de compensarem as restrições a que são submetidos.

A dieta prescrita para os fenilcetonúricos tem sido descrita pela literatura como de difícil adesão, em particular após a aquisição de autonomia da criança, com piora na adolescência e na idade adulta (BLAU; VAN SPONSEN; LEVY, 2010; MACDONALD *et al.*, 2010; STARLING, 2005; WALTER, 2002).

Era de se esperar que o grupo de pacientes com excesso de peso apresentasse maiores concentrações de phe no sangue – por transgressão dietética e calórica simultâneas - assim como relatado por Mcburnie *et al.* (1991). Neste estudo, os autores relacionam o maior peso corporal à menor adesão à dieta. No entanto, as concentrações sanguíneas de phe não foram diferentes entre os grupos do presente estudo, com predominância de exames elevados nos dois grupos, sugerindo, desta forma, transgressão alimentar, proteica em quantidade e/ou qualidade e também em calorias, no grupo com excesso de peso.

Belanger-Quintan e Maartínez-Pardo (2011) relacionaram o excesso de peso dos pacientes à gravidade da doença, por terem encontrado maior incidência de obesos naqueles com a forma mais grave e com piores controles das concentrações sanguíneas de phe.

Os achados do presente estudo não são compatíveis com os encontrados por aqueles autores, pois os dois grupos não apresentaram diferença significativa das concentrações de phe no sangue e a grande maioria tinha a forma clássica da doença.

Em nossa opinião, a adesão ao tratamento depende de uma somatória de fatores, que nem sempre são identificados. Fato importante é a estrutura familiar e a maneira como o fenilcetonúrico e sua família percebem a doença, o que é de grande relevância no sucesso ou no fracasso do tratamento.

Dessa forma, a explicação mais plausível para justificar a alta prevalência de excesso de peso nesta população com PKU é a omissão de informações. Termos tido como resultado do QFAQ, uma menor ingestão calórica no grupo de pacientes com excesso de peso, pode ser visto como um comportamento comum, descrito na literatura, entre obesos e também entre fenilcetonúricos (ALLEN *et.al.*, 1995; MONTEIRO, 2004; WEFFORT; LAMOUNIER, 2009).

Não é incomum, nos depararmos, na prática clínica, com relatos alimentares errados, seja no uso de preparações com muito açúcar ou com muito óleo, seja no uso de frituras e de alimentos refogados, seja no tamanho da porção e na medida caseira utilizada.

O consumo alimentar dos pacientes com PKU é constantemente monitorado, sendo perceptível a incoerência das informações, quando as dosagens sanguíneas de phe estão acima dos limites preconizados. Na maioria das vezes, os pacientes negam transgressões alimentares e nem sempre as admitem, mesmo diante de um resultado de phe sanguínea alterado. Não há razão para pensar diferente em relação à ingestão calórica, principalmente quando existe aumento inadequado de peso.

Outro fator pertinente, que contradiz os dados obtidos no QFAQ, é o encontro de valores mais elevados de triglicérides nos pacientes com excesso de peso, possivelmente relacionado à ingestão aumentada, tanto de carboidratos simples quanto de complexos.

É importante destacar ainda, que as informações relacionadas ao consumo proteico foram confrontadas com a prescrição da mistura de aminoácidos. É preciso lembrar que, no tratamento dos fenilcetonúricos, a mistura de aminoácidos fornece cerca de 80% da quantidade de proteína da dieta, calculada de acordo com o peso ideal. Neste caso, o substituto proteico colabora com, aproximadamente, 10% a 15% do valor calórico total diário. O resultado de ingestão de proteína de 14,36%, no grupo com excesso de peso, representa, no nosso entendimento, somente o consumo da mistura de aminoácidos, sem ser computada a ingestão de proteína de origem vegetal, por omissão, ocasionando subestimação desses valores.

O tratamento dietético é bastante eficaz para impedir as manifestações clínicas da fenilcetonúria, propiciando ao indivíduo uma vida normal, mas a não observância ou a inadequação das orientações realizadas pode deixar o paciente mais susceptível às anormalidades nutricionais, sejam determinadas pela carência ou ocasionadas pelo excesso de nutrientes (DEMIRKOL *et al.* 2011; MACDONALD *et al.*, 2011; TREFZ *et al.*, 2011).

Apesar de não ser possível descartar ainda a existência de uma causa inerente ao fenilcetonúrico que favoreça o ganho excessivo de peso, é bastante provável que esses pacientes não estejam seguindo, de maneira correta, as orientações nutricionais recebidas, tanto em relação à ingestão de phe quanto em relação à ingestão calórica.

6.1.2 Taxa de Metabolismo de Repouso – TMR

A TMR é afetada pela heterogeneidade da composição corporal, bem como a massa magra é considerada a sua determinante principal (FEET *et al.*, 2006).

Esperavam-se resultados de TMR diferentes entre os dois grupos: os pacientes com excesso de peso deveriam apresentar taxas significativamente maiores em relação aos pacientes eutróficos, para a promoção de maior gasto metabólico e conseqüente redução da reserva corporal. Dessa maneira, seria possível que esses pacientes alcançassem o equilíbrio entre oferta e gasto energético e pudesse reverter a tendência ao ganho de peso. Entretanto, esse mecanismo de ajuste do gasto energético, ao contrário do que ocorre quando há déficit ponderal, é moroso, quando se trata de excesso de peso. Somam-se fatores ambientais, relacionados às restrições dietéticas impostas aos fenilcetonúricos e aos conseqüentes mecanismos de compensação por parte da família e do próprio paciente.

Outro fato que deve ser considerado para explicar a razão pela qual os resultados não foram significativamente diferentes entre os dois grupos, é que, ao medir a TMR, não se considerou a proporcionalidade entre as massas magra e gordurosa e, tampouco, o grau de resistência orgânica dos pacientes com excesso de peso aos mecanismos de ajuste do apetite e do gasto metabólico basal esperados pelo aumento das concentrações de leptina.

Ao determinarmos as relações TMR/AMB e TMR/peso e obtermos a proporção entre a massa magra e o tamanho corporal dos pacientes, observamos valores mais elevados no grupo de eutróficos, o que corrobora nossa hipótese de resistência aos mecanismos metabólicos de ajuste entre os pacientes com excesso de peso. Houve resultados que não diferem dos da população sem PKU e que apontam para um gasto menor de energia como fator para o ganho excessivo de peso também nestes pacientes.

Este resultado confirma, no nosso entendimento, que as orientações nutricionais recebidas durante as consultas não estavam sendo seguidas, com transgressões na ingestão de phe nos dois grupos estudados e na quantidade de calorias no grupo com excesso de peso, considerando que ambos apresentam condições similares de atividades físicas.

6.1.3 Avaliação bioquímica

6.1.3.1 Avaliação das concentrações séricas de leptina

Não existe consenso na literatura quanto aos valores de referência para leptina em crianças e adolescentes. Por outro lado, a base de dados Medline revelou poucos estudos publicados nos últimos 20 anos com os descritores *fenilcetonúria* e *leptina*, concomitantemente. Percebe-se, deste modo, a escassez de estudos sobre o tema, apesar da comprovação de diminuição da produção de catecolaminas em pacientes com PKU, em função das concentrações aumentadas de fenilalanina no sangue e no líquor, o que poderia intervir nas concentrações séricas de leptina.

O resultado da comparação das concentrações séricas de leptina entre os dois grupos, no presente estudo, foi coincidente com o da literatura: os fenilcetonúricos com excesso de peso apresentaram maiores concentrações de leptina.

Nossos resultados confirmam, entre pacientes púberes com excesso de peso, os estudos realizados por Brandão *et al.*, (2003), Gonzalez *et al.*, (2005) e Horlick *et al.*, (2000), que demonstraram aumento das concentrações de leptina na fase puberal, em particular por influência hormonal.

Alterações das concentrações séricas de leptina, em decorrência do maior consumo de carboidratos e lípidos, ainda é um tema controverso (AHRÉN *et al.*, 1997; HAVEL *et al.*, 1999; HERMSDORFF *et al.*, 2006; YANNAKOULIA *et al.*, 2003).

Gonzalez *et al.* (2005) relacionaram o aumento da ingestão de gordura com menores concentrações séricas de leptina, afirmando ser esta uma associação importante quanto a origem da má nutrição. O alto consumo de gordura, além de incrementar o aumento do peso, aumenta a ingestão de alimentos, como consequência da redução da secreção de leptina pelo adipócito (AINSLIE *et al.*, 2000, HAVEL *et al.*, 1999).

Dietas com alto teor de carboidratos podem aumentar a leptina circulante, em decorrência do aumento da insulina e conseqüente aumento da captação e metabolização da

glicose no tecido adiposo, o que estimula a secreção do peptídeo pelo adipócito (AGUS *et al.*, 2000; HERMSDORFF *et al.*, 2006; WISSE *et al.*, 1999).

Apesar de o tema ser discutível, existe a probabilidade da alimentação do fenilcetonúrico interferir na produção de leptina e ocasionar mudanças no balanço energético desses pacientes.

Schulpis *et al.* (2000) demonstraram haver relação entre as concentrações de phe e de leptina no sangue. Neste caso específico, a explicação poderia estar relacionada às menores concentrações de neurotransmissores, decorrentes dos altos níveis sanguíneos de phe, o que, por sua vez, levaria ao aumento de leptina. Porém, na população estudada, não encontramos correlação entre os níveis sanguíneos de phe e de leptina.

No presente estudo, encontrou-se correlação positiva entre as concentrações de leptina e a TMR no grupo excesso de peso, ou seja, níveis elevados de leptina correspondendo a maiores TMR. Entretanto, não se evidenciou uma correlação forte entre estas variáveis. Na literatura consultada não foram encontrados estudos que relacionassem TMR e concentrações de leptina em fenilcetonúricos.

Entendemos que o esclarecimento das relações entre as concentrações de phe e os teores de leptina e, conseqüentemente, das TMRs pode ser tema para futuros estudos.

6.1.3.2 Avaliação do perfil lipídico

As baixas concentrações de colesterol encontradas em pacientes com PKU podem ser derivadas da associação de alguns fatores, podendo estar relacionadas à dieta vegetariana exclusiva, usada por esses indivíduos, à inibição da biossíntese de colesterol, ou mesmo a fatores genéticos (ACOSTA *et al.*, 1973; ARTUCH *et al.*, 2001; COLOMÉ *et al.*, 2001; DECLUE *et al.*, 1991; GALLUZZO *et al.*, 1985; GIOVANNINI *et al.*, 1996; SCHULPIS; SCARPALEZOU, 1989; SCHULPIS *et al.*, 2004b, 2005; WILLIAMS; MAMOTTE; BURNETT, 2008).

Considerando o valor de referência ≤ 170 mg/dL como aceitável para o colesterol total, encontrou-se quase que a totalidade da amostra analisada com valores adequados, mesmo naqueles com excesso de peso (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005).

Nas análises realizadas, observa-se que as concentrações de triglicérides são maiores e de HDL-c são menores no grupo excesso de peso, com diferença significativa. Nos fenilcetonúricos púberes não encontramos diferença estatística em nenhum dos lípidos avaliados. Isto pode decorrer do tamanho insuficiente da amostra.

É possível constatar, nestes pacientes, a ocorrência de baixas concentrações de colesterol total e de HDL-c, além de concentrações aumentadas de triglicérides, principalmente no grupo excesso de peso.

Schulpis & Scarpalezou (1989) encontraram menores dosagens de HDL e VLDL e maiores de triglicérides em fenilcetonúricos do que em indivíduos saudáveis.

Galluzzo *et al.* (1985) encontraram colesterol total significativamente menor nos indivíduos com PKU, mas não encontraram diferença em relação ao HDL-c e aos triglicérides, quando comparados a indivíduos saudáveis. Esses autores afirmam ainda, que fenilcetonúricos têm melhor perfil lipídico do que indivíduos da mesma idade sem PKU.

Já no estudo de Colomé *et al.* (2001), os pacientes com PKU apresentaram menores dosagens de colesterol e de HDL-c e maiores dosagens de triglicérides e VLDL-c, quando comparados com indivíduos sem a doença. Na literatura consultada, não foi encontrada avaliação do perfil lipídico de fenilcetonúricos com excesso de peso.

O perfil lipídico encontrado nos fenilcetonúricos, principalmente naqueles com excesso de peso, é preocupante. Baixas concentrações de HDL-c, mesmo isoladas, têm sido consideradas como um bom preditor para risco cardiovascular (MAGALHÃES; CHAGAS; LUZ, 2002).

Autores, como Williams, Mamotte e Burnett(2008), sugerem estudos mais específicos para investigar a probabilidade de doença cardiovascular na população de pacientes com PKU.

No nosso entendimento, é preciso chamar a atenção para o risco de doença coronariana nesses pacientes, pois eles também apresentam relação colesterol total/HDL (CT/HDL-c) acima do limite recomendado. No presente estudo, o ponto de corte considerado como ideal, de acordo com Castelli (1988), foi ultrapassado nos pacientes do grupo com excesso de peso.

É necessário, diante dos resultados encontrados, que sejam iniciadas discussões pela Equipe do Ambulatório de Fenilcetonúria do SEG-HC-UFMG, que objetivem a adequação do Protocolo de Atendimento, com a intenção de melhorar a abordagem preventiva nesses pacientes. O monitoramento das dosagens de phe e de lípidos deve ser considerado insuficiente, nesse caso. É necessária a busca de propostas eficazes, no sentido de prevenir valores inadequados de HDL-c e de triglicérides e de diminuir o risco cardiovascular evidenciado.

Embora alguns estudos demonstrem a interferência das concentrações sanguíneas de phe nas concentrações de colesterol total e HDL-c, essa relação não foi confirmada pelo

presente estudo (ACOSTA *et al.*, 1973; ARTUCH *et al.*, 2001; WILLIAMS; MAMOTTE; BURNETT, 2008).

6.1.3.3 Insulina e resistência à insulina (HOMA)

Ingestão aumentada de carboidratos, bem como alterações no peso corporal podem ocasionar alterações na produção da insulina.

Não há consenso na literatura quanto ao ponto de corte, tanto para os valores de insulina basal quanto para os resultados da aplicação da fórmula HOMA. Deste modo, optou-se por analisar o comportamento destas variáveis em cada grupo estudado.

Em relação a tais variáveis, os resultados encontrados entre os dois Grupos estão de acordo com os dados da literatura, sobre a população sem a doença, na mesma faixa etária.

Burrows *et al.* (2007) demonstram que a síndrome metabólica tem importante associação com a sensibilidade à insulina e que crianças e adolescentes têm um risco triplicado de apresentarem a síndrome, quando a insulina basal e o HOMA são \geq percentil 75. Nesse estudo, encontramos maior percentual de pacientes com valores elevados de insulina basal e HOMA entre aqueles com excesso de peso (31% x 14%) e púberes. Acreditamos que a alimentação desses pacientes, com predominância de carboidratos simples (uma vez que os complexos são controlados) e as mudanças fisiológicas da puberdade, associadas ao excesso de peso, podem justificar esse achado e devem se constituir em fator de alerta para o diagnóstico de síndrome metabólica.

A síndrome metabólica representa um conjunto de fatores de risco cardiovascular, usualmente relacionado à deposição central de gordura e à resistência à insulina. A circunferência da cintura expressa o depósito de gordura intra-abdominal e auxilia, entre outros critérios, a identificação da síndrome (MACCARTHY *et al.*, 2001). De acordo com o estudo de Burrows *et al.*, (2007), a obesidade abdominal, determinada pela medida da circunferência da cintura $\geq 90\%$, é mais precisa do que o IMC, para determinação da síndrome metabólica, aumentando o risco em 17 vezes. É muito preocupante, portanto, o fato de que 17,2% dos pacientes do Grupo excesso de peso tenham apresentado circunferência da cintura maior que o percentil 90.

Mais uma vez, cabe monitorar melhor estes pacientes com procedimentos simples, factíveis em qualquer atendimento ambulatorial, como, por exemplo, a medida periódica da circunferência da cintura, o que servirá como alerta de prevenção da síndrome metabólica.

Os resultados obtidos neste estudo apontaram para a necessidade de uma atenção especial ao monitoramento dos níveis de glicemia e da insulina basal nos pacientes com excesso de peso, que apresentam curva ascendente da medida da circunferência da cintura. Orientações nutricionais devem ser enfatizadas para mudança do hábito alimentar, diminuindo a ingestão de açúcar, assim como deve ser feita a adoção de um estilo de vida com incentivo à prática de atividade física regular. Medidas estas que podem favorecer a redução da circunferência abdominal, da gordura visceral e melhorar a sensibilidade à insulina, além de diminuir as concentrações plasmáticas de glicose e triglicérides, aumentar os valores de HDL colesterol e, conseqüentemente, reduzir os fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes tipo 2 e de doenças cardiovasculares.

É necessário enfatizar a necessidade de se reavaliar o Protocolo de Atendimento dos pacientes do Ambulatório de Fenilcetonúria do SEG-HC-UFGM, incorporando as medidas aqui sugeridas, bem como as que forem consideradas pertinentes pela Equipe, para que doenças crônicas não infecciosas do adulto possam ser, de fato, prevenidas desde a infância e a adolescência. Tais medidas propiciarão melhor qualidade de vida aos pacientes.

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

A avaliação de pacientes com fenilcetonúria divididos em dois grupos- com excesso de peso e eutróficos- revelou que as dosagens de controle de fenilalanina não foram diferentes entre os grupos.

A avaliação da ingestão de macronutrientes demonstrou, em valores absolutos, menor consumo de lipídios, carboidratos e calorias totais e maior consumo percentual de proteínas entre os pacientes com excesso de peso.

Os pacientes do grupo excesso de peso apresentaram independente do estágio puberal, maiores percentuais de massa adiposa e de massa magra.

A taxa de metabolismo de repouso foi, em valores absolutos, equivalente entre os grupos, embora os pacientes com excesso de peso tenham apresentado menores taxas de metabolismo relativas ao peso e à composição corporal.

Os pacientes com excesso de peso apresentaram maiores concentrações sanguíneas de leptina, triglicérides e insulina basal, maiores valores da relação colesterol total/ HDL-c e de HOMA e menores concentrações de HDL-c.

As concentrações de leptina se correlacionaram aos valores das taxas de metabolismo de repouso, as concentrações de insulina basal e de HOMA se correlacionaram com a circunferência da cintura no grupo de pacientes com excesso de peso.

Os valores das taxas de metabolismo de repouso se correlacionaram com aos de HOMA nos dois grupos estudados.

Não houve correlação entre o controle de fenilalanina e as dosagens de leptina. Não houve associação entre os níveis de fenilalanina e os níveis sanguíneos de colesterol total e HDL-c em nenhum dos grupos estudados.

De acordo com os resultados apresentados neste estudo, pode-se dizer que os pacientes com fenilcetonúria e excesso de peso são potencialmente vulneráveis ao desenvolvimento da síndrome metabólica.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ACOSTA, P. B. *et al.* Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy. **J Am Diet Assoc**, Chicago, v. 103, n. 9, p. 1167-1173, sept. 2003.
- ACOSTA, P. B. *et al.* Serum lipids in children with phenylketonuria (PKU). **J Am Diet Assoc**, Chicago, v. 63, p. 631-635, 1973.
- ACOSTA, P. B.; YANICCELLI, S. **The Ross metabolic formula system, nutrition support protocols**. 4. ed. Columbus: Ross Laboratories; Library of congress, 2001.
- AGRAS, W. S. *et al.* Risk factors for childhood overweight: a prospective study from birth to 9,5 years. **J Pediatr**, St. Louis, v. 145, n. 1, p. 20-25, jul. 2004.
- AGUIAR, M. J. B. Genetic services and research in the State of Minas Gerais, Brazil. **Community genet**, Basel, v. 7, n. 2-3, p. 117-120, nov. 2004.
- AGUS, M. S. D. *et al.* Dietary composition and physiologic adaptations to energy restriction. **Am J Clin Nutr**, Bethesda, v. 71, n. 4, p. 901-907, apr. 2000.
- AHRÉN, B. *et al.* Regulation of plasma leptin in mice: influence of age, high-fat diet, and fasting. **Am J Physiol**, Bethesda, v. 273, n. 1, p. 113-120, jul. 1997.
- AINSLIE, D. *et al.* Short-term, high-fat diets lower circulating leptin concentrations in rats. **Am J Clin Nutr**, Bethesda, v. 71, n. 2, p. 438-442, feb. 2000.
- ALLEN, J. R. *et al.* Resting energy expenditure in children with phenylketonuria. **Am J Clin Nutr**, Bethesda, v. 62, n. 4, p. 797-801, oct. 1995.
- ARTUCH, R. *et al.* Decreased serum ubiquinone-10 concentrations in phenylketonuria. **Am J Clin Nutr**, Bethesda, v. 70, n. 5, p. 892-895, 1999.
- ARTUCH, R. *et al.* Plasma phenylalanine is associated with decreased serum ubiquinone-10 concentrations in phenylketonuria. **J Inherit Metab Dis**, Dordrecht, v. 24, n. 3, p. 359-366, 2001.
- BARASHNEV, Y. I. *et al.* Role of the liver in the pathogenesis of cerebral disorders in phenylketonuria. **J Inherit Metab Dis**, Dordrecht, v. 5, p. 204-210, 1982.
- BEHRMAN, R. E. *et al.* **Tratado de pediatria**: Nelson. 18 ed- Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
- BELANGER-QUINTANA, A.; MARTÍNEZ-PARDO, M. Physical development in patients with phenylketonuria on dietary treatment: a retrospective study. **Molecular Genetics and Metabolism**, Madrid, v. 104, p. 480-484, ago. 2011.
- BLAU, N.; VAN SPONSEN, F.; LEVY, H. L. Phenylketonuria. **Lancet**, Zurich, v. 3, n. 6, p. 1417-1427, oct. 2010.
- BRANDÃO, C. M. A. *et al.* Serum leptin concentration during puberty in healthy nonobese adolescents. **Braz J Med Biol Res**, São Paulo, v. 6, n. 10, p. 1293-1296, oct. 2003.

BURROWS, R. *et al.* Síndrome metabólico en niños y adolescentes: asociación con sensibilidad insulínica y com magnitud y distribución de la obesidad. **Rev Med Chil**, Santiago, v. 135, n. 2, p. 174-181, 2007.

CARRETERO, J. I. B.; BARBANCHO, M. D. L.; VALERO, M. A. Leptina: implicaciones fisiológicas y clínicas. **An Med Interna**, Madrid, v. 18, n. 1, p. 152-160, 2001.

CARVALHO, K. M. B. Obesidade. In: CUPPARI, L. (Org.). **Nutrição Clínica no Adulto**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2004, p. 131-150.

CASTELLI, W. P. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease: the Framingham Heart Study. **Can J Cardiol**, Montreal, v. 4, p. 5-10, jul. 1988.

CASTILLO, M.; ZAFRA, M. F.; GARCIA-PEREGRIN, E. Inhibition of brain and liver 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase and mevalonate-5-pyrophosphate decarboxylase in experimental hyperphenylalaninemia. **Neurochem Res**, New York, v. 13, n. 6, p. 551-555, June 1988.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. National Center for Health Statistics, 2002. **CDC Growth Charts**. Atlanta. Available from: <<http://www.cdc.gov/growthcharts/>>. Access in:

CLARK, B. J. After a positive Guthrie – what next? Dietary management for the child with phenylketonuria. **Eur J Clin Nutr**, Basingstoke, v. 46, p. 33-39, June 1992.

COLOMÉ, C. *et al.* Is there a relationship between plasma phenylalanine and cholesterol in phenylketonuric patients under dietary treatment? **Clin Biochem**, New York, v. 33, p. 373-376, 2001.

COLUCCI, A. C. A. Desenvolvimento de um questionário de frequência alimentar para avaliação do consumo alimentar de crianças de 2 a 5 anos de idade. 2003. 93 f. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Faculdade de Saúde Pública. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

CORNEJO, V.; RAIMANN, E. Errores Innatos del metabolismo de los aminoácidos. In:.; COLOMBO, M.; CORNEJO, V.; RAIMANN, E. **Errores Innatos en el Metabolismo Del Niño**. 3 ed. Santiago do Chile: Universitária, 2010. p. 65-75.

COSTA, R S.; KAC, G.. Avaliação antropométrica do estado nutricional de crianças. In: ACCIOLY, Elizabeth, SAUNDERS, Claudia; LACERDA, Elisa Maria de Aquino. **Nutrição em obstetrícia e pediatria**. Rio de Janeiro: Cultura médica, 2002.

DANIELS, S. R. *et al.* Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v. 122, n. 1, p. 198-208, Jul. 2008.

DECLUE, T. J. *et al.* Serum Lipid Concentrations in Subjects With Phenylketonuria and Their Families. **Am J Dis Child**, Chicago, v. 145, n. 11, p. 1266-1268, 1991.

DEMIRKOL, M. *et al.* Follow up of phenylketonuria patients. **Mol Genet Metab**, [S. L.], 104, p. 31-39, Aug 2011.

DOBBELAERE, D. *et al.* Evaluation of nutritional status and pathophysiology of growth retardation in patients with phenylketonuria. **J Inherit Metab Dis**, Dordrecht, v. 26, p. 1-11, 2003.

ESCRIVÃO, M. A. M. S.; OLIVEIRA, F. L. C.; TADDEI, J. A. A. C. Obesidade na infância e adolescência. In: LOPEZ, F. A; BRASIL, A. L. (Org.). **Nutrição e dietética em clínica pediátrica**. São Paulo: Atheneu, 2003, v. 1, p. 187-200.

FETT, C. A. *et al.* Gasto energético de repouso medido vs. estimado e relação com a composição corporal de mulheres. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 50, n. 6, Dec. 2006 .

FISBERG, R. M. *et al.* Nutritional evaluation of children with phenylketonuria. **Rev Paul Med**, São Paulo, v. 117, n. 5, p. 185-191, sept. 1999.

FREEDMAN, D. S. *et al.* Relation of circumference and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentration in children and adolescents the Bogalusa Heart Study. **Am J Clin Nutr**, Bethesda, v. 69, n. 2, p. 308-317, feb. 1999.

FRISANCHO, A. R. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Michigan: The University of Michigan Press; 1990.

GALLUZZO, C.; ORTISI, M. I.; CASTELLI, L. Plasma lipid concentrations in 42 treated phenylketonuria children. **J Inherit Metab Dis**, Dordrecht, v. 8, n. Suppl 2, p. 129, 1985.

GIOVANNINI, M. *et al.* Fatty acid metabolism in phenylketonuria. **Eur J Pediatr**, Berlin, v. 155, p. 132-135, 1996. Supplementum 1.

GIOVANNINI, M. *et al.* Nutritional aspects of phenylketonuria: correlation between blood lipids and immunoglobulins G, A and M in phenylketonuric paediatric on diet therapy. **Dev brain Dysfunct**, Basel, v. 6, p. 168-171, 1993.

GONZALEZ, M. E. V. *et al.* Leptina sérica en niños y adolescentes venezolanos obesos y eutróficos. **ALAN**, Caracas, v. 55, n. 1, p. 47-54, ene. 2005.

GOULART, E. M. A.; CORREA, E. J.; LEÃO, E. Avaliação do crescimento. In: LEÃO, E. *et al.* **Pediatria ambulatorial**. 4. ed. Belo Horizonte: Coopmed, 2005. p. 71-93.

HAVEL, P. J. *et al.* High-fat meals reduce 24-h circulating leptin concentrations in women. **Diabetes**, Alexandria, v. 48, n. 2, p. 334-341, feb. 1999.

HERMSDORFF, H. H. M. *et al.* Efeito do Perfil de Macronutrientes da Dieta na Leptinemia. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 50, n. 5, p. 934-943, out. 2006.

HILLMAN, Jennifer B.; BIRO, Frank M. Dynamic changes of adiposity during puberty: life may not be linea. **Journal of Adolescent Health**, [S.L.], v. 47, p. 322-323, 2010.

HOLM, V. A. *et al.* Physical Growth in Phenylketonuria: II: Growth of Treated Children in the PKU Collaborative Study From Birth to 4 Years of Age. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v. 63, n. 4, p. 700-707, may 1979.

HORLICK, M. B. *et al.* Effect of puberty on the relationship between circulating leptin and body composition. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 85, n. 7, p. 2509-2518, jul. 2000.

HUEMER, M. *et al.* Growth and body composition in children with classical phenylketonuria: results in 34 patients and review of the literature. **J Inherit Metab Dis**, Dordrecht, v. 30, n. 5, p. 694-699, jul. 2007.

JANUARIO, J. N.; MOURÃO, O. G. **Manual de organização e normas técnicas para triagem neonatal**. Belo Horizonte: Coopmed; Editora Médica, 1998.

JUZWIAK, C. R.; ZIMBERG, I. Z. Avaliação de adolescentes. In: TIRAPEGUI, Júlio; RIBEIRO, Sandra Maria Lima. **Avaliação nutricional: teoria e prática**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p. 213-219.

KANUFRE, V. C. *et al.* Abordagem dietética para fenilcetonúria. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 11, n. 3, p. 129-134, jul./set. 2001.

KANUFRE, V. C. *et al.* Fenilcetonúria e a dieta especial: um desafio para manutenção do peso corporal. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 20, n. 4, p. 20-24, 2010. Suplementum3.

KANUFRE, V. C. *et al.* O aleitamento materno no tratamento da fenilcetonúria. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 5, ago. 2007.

KREBS, N. F.; JACOBSON, M. S. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of pediatric overweight and obesity. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v. 112, n. 2, p. 424-430, 2003.

LAMOUNIER, J. A.; CHAGAS, A. J.; VIEIRA, E. C. Obesidade. In: LEÃO, E. *et al.* **Pediatria ambulatorial**. 4. ed. Belo Horizonte: Coopmed, 2005. p. 201-208.

LIMA, F. B.; CURI, R. Moléculas Ativas Produzidas por Órgãos Não-Endócrinos. In: Margarida M. A. (Org.). **Fisiologia**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan S.A., 2008, v. 01, p. 1077-1096.

LOOMBA-ALBRECHT, Lindsey A.; STYNE, Dennis M. Effect of puberty on body composition. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity**, [S. L.], v. 16, n. 1, p. 10-15, 2009.

MACCARTHY, H. D.; JARRETT, K. U.; CRAWLEY, H. F. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5,0-16,9 y. **Eur J Clin Nutr**, Basingstoke, v. 55, p. 902-907, mar. 2001.

MACDONALD, A. *et al.* Nutrition in phenylketonuria. **Mol Genet Metab**, [S. L.], v. 104, p. 10-18, Sep. 2011.

MACDONALD, A. *et al.* The reality of dietary compliance in the management of phenylketonuria. **J Inherit Metab Dis**, Dordrecht, v. 33, n. 6, p. 665-670, dec. 2010.

MAGALHÃES, C. C.; CHAGAS, A. C. P.; LUZ, P. L. Importância do HDL-colesterol como preditor de risco para eventos cardiovasculares. **Rev Soc Cardiol**, São Paulo; v. 12, n. 4; p. 560-568, jul./ago. 2002.

MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S. **Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia**. 11. ed. São Paulo: Rocca, 2005.

MARCHINI, J. S. *et al.* Calorimetria: Aplicações práticas e considerações críticas. **Fit Perform J**, Rio de Janeiro, v. 4, n. 2, p. 90-96, mar./abr. 2005.

MARQUEZ, U. M. L. Fenilcetonúria: Aspectos bioquímicos, nutricionais e importância da alimentação. **Cad. Nutr**, São Paulo, v. 11, p. 51-68, 1996.

MARTINEZ, A. S.; MARTINEZ-ROMILLO, P. D.; TARRIO, F. R. Evaluation of energy expenditure in children. Physiological and clinical implications and measurement methods. **Anales de Pediatría**, Barcelona, v. 68, n. 2, p. 165-180, oct. 2008.

MARTINS, A. M. *et al.* Fenilcetonúria: uma abordagem terapêutica. **Temas de Pediatría**, v. 54, p. 1-12, 1993.

MARTINS, S. R. R. **Incidência de fenilcetonúria e outras hiperfenilalaninemias no Estado de Minas Gerais: dados do Programa Estadual de Triagem Neonatal**. 2005. 98 f. Dissertação. (Mestrado em Ciências da Saúde da Criança e do adolescente) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2005.

MATTHEWS, D. R. *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**. v. 28, n. 7, p. 412-91, 1985.

MCBURNIE, M. A. *et al.* Physical growth of children treated for phenylketonuria. **Ann Hum Biol**, London, v. 18, n. 4, p. 357-368, 1991.

MIRA, N. V. M. D.; MARQUEZ, U. M. L. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 34, n. 1, p. 86-96, fev. 2000.

MONTEIRO, L. T. B.; CÂNDIDO, L. M. B. Fenilcetonúria no Brasil: evolução e casos. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 19, n. 3, p. 381-387, maio/jun. 2006.

MONTEIRO, Paulo; VICTORA, Cesar; BARROS, Fernando. Fatores de risco sociais, familiares e comportamentais para obesidade em adolescentes. **Rev Panam Salud Publica**, [S.l.], v. 16, n. 4, p. 250-258, 2004.

MOSELEY, K.; KOCH, R.; MOSER., B. Lipid status and long-chain polyunsaturated fatty acid concentrations in adults and adolescents with phenylketonuria on phenylalanine-restricted diet. **J Inherit Metab Dis**, Dordrecht, v. 25, n. 1, p. 56-64, feb. 2002.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL. Phenylketonuria: screening and management. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v. 108, n. 4, p. 972-982, oct. 2001.

PEREIRA, L. O.; FRANCISCHI, R. P. de; LANCHÁ JÚNIOR, A. H. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 47, n. 2, abr. 2003.

PINHEIRO, A. B. V. *et al.* Tabela para avaliação do consumo alimentar em medidas caseiras. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2000.

QUIRK, M. E. *et al.* Predictive Equations Underestimate Resting Energy Expenditure in Female Adolescents with Phenylketonuria. **J Am Diet Assoc**, Chicago, v. 110, n. 6, p. 922-925, June 2010.

RODRIGUES, A. E. *et al.* Análise da Taxa Metabólica de Repouso Avaliada por Calorimetria Indireta em Mulheres Obesas. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 52, n. 1, p. 76-84, fev. 2008.

ROMERO, C. E. M.; ZANESCO, A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 19, n. 1, p. 85-91, jan./fev. 2006.

RONQUE, E. R. V. *et al.* Composição corporal em crianças de sete a 10 anos de idade, de alto nível socioeconômico. **Rev Bras Med Esporte**, São Paulo, v. 13, n. 6, Nov./Dez. 2007.

SARNI, R. O. S. Avaliação de crianças. In: TIRAPÉGUI, Júlio; RIBEIRO, Sandra Maria Lima. **Avaliação nutricional: teoria e prática**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p. 213-219.

SCAGLIONI, S. *et al.* Body mass index rebound and overweight at 8 years of age in hiperphenylalaninaemic children. **Acta Paediatr**, Oslo, v. 93, n. 4, p. 1596-1600, dez. 2004. Supplementum 3.

SCHNEIDER, P.; MEYER, F. As equações de predição da taxa metabólica basal são apropriadas para adolescentes com sobrepeso e obesidade? **Rev Bras Med Esporte**, São Paulo, v. 11, n. 3, p. 193-196, maio/jun. 2005.

SCHULPIS, K. H. *et al.* Increased plasma adiponectin concentrations in poorly controlled patients with phenylketonuria normalize with a strict diet: evidence for catecholamine-mediated adiponectin regulation and a complex effect of phenylketonuria diet on atherogenesis risk fact. **Metabolism**, Duluth, v. 54, p. 1350-1355, oct. 2005.

SCHULPIS, K. H. *et al.* Morning Preprandial Plasma Ghrelin and catecholamine concentrations in patients with phenylketonuria and normal controls: evidence for catecholamine-mediated gherelin regulation. **J ClinEndocrinolMetab**, Bethesda, v. 89, n. 8, p. 3983-3987, aug. 2004a.

SCHULPIS, K. H. *et al.* The association of serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins with selected trace elements and minerals in phenylketonuric patients on diet. **Clinical Nutrition**, [S.l.], v. 23, n. 3, p. 401-407, June 2004b.

SCHULPIS, K. H. *et al.*; MICHELAKAKIS, T.; PAPANDREOU, C. Elevated serum prolactin concentrations in phenylketonuric patients on a 'loose diet'. **ClinEndocrinol**, Oxford, v. 48, n. 1, p. 99-101, Jan. 1998.

SCHULPIS, K. H. *et al.* Plasma Leptin Concentrations in Phenylketonuric patients. **Hormes**, Basel, v. 53, n. 1, p. 32-35, 2000.

SCHULPIS, K. H.; SCARPALEZOU, A. Triglycerides, Cholesterol, HDL, LDL, and VLDL cholesterol in Serum of Phenylketonuric children under dietary control. **Clinical pediatrics**, New York, v. 28, n. 10, p. 466-469, oct. 1989.

SCRIVER, C. R. *et al.* **The metabolic and molecular basis of inherited disease**. 8. ed. New York: McGraw-Hill, 2001. p. 1667-1724.

SCRIVER, C. R.; KAUFMAN, S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: SCRIVER, C. R. *et al.* **The metabolic and molecular basis of inherited disease**. 8. ed. New York: McGraw-Hill, 2001. p. 1667-1724.

SHAW, V.; LAWSON, M. Disorders of Amino Acid Metabolism, Organic Acidemias and Urea Cycles Defects. In: _____. **Clinical Paediatric Dietetics**. London: Blackwell Science, 1994. p. 177-209.

SIZER, F.; WHITNEY, E. **Nutrição: conceitos e controvérsias**. 8. ed. Barueri: Manole, 2003.

SMITH, I.; LEE, P. The Hyperphenylalaninaemias. In: FERNANDES, J. *et al.* (Ed.) **Inborn metabolic diseases diagnosis and treatment**. 3. ed. Berlin: Springer, 2000. p. 171-184.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Departamento de Aterosclerose et al. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. **Arq. Bras. Cardiol.** São Paulo, v.85, n. 6, dez. 2005.

STARLING, A. L. **Densitometria óssea em fenilcetonúricos entre 4 e 14 anos de idade**. 2005. 155 f. Tese. (Doutorado em Ciências da Saúde da Criança e do Adolescente) - Faculdade de Medicina, Universidade federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2005.

STARLING, A. L. *et al.* Fenilcetonúria. **Rev Med Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 9, p. 106-110, jul./set. 1999.

SULLIVAN, J. E.; CHANG, P. Review: Emotional and behavioral functioning in Phenylketonuria. **J Pediatr Psychol**, Cary, v. 24, n. 3, p. 281-299, June 1999.

SURTEES, R.; BLAU, N. The neurochemistry of phenylketonuria. **Eur J Pediatr**, Berlin, v. 159, n. 2, p. 109-113, Oct. 2000.

TANNER, J. M. **Growth at adolescence**. 2. ed. Oxford: Blackwell Scientific, 1962.

TERRES, N. G. *et al.* Prevalência e fatores associados ao sobrepeso e à obesidade em adolescentes. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v. 40, n. 4, p. 627-633, ago. 2006.

TESTE de fluorescente para a quantificação de phe em sangue seco sobre papel filtro. Havana. Cuba: Umtest® PKU; Tecnosuma Comercio e indústria de kits Diagnósticos e de equipamentos Médicos Ltda, 2008.

TREFZ, F. *et al.* Adult phenylketonuria outcome and management. **Mol Genet Metab**, [S. L.], v. 104, p. 26-30, Aug. 2011.

TRICHES, R. M.; GIUGLIANI, E. R. J. Obesidade, práticas alimentares e conhecimentos de nutrição em escolares. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 39, n. 4, p. 541-547, ago. 2005.

TRONCON, J. K. *et al.* Prevalência de obesidade em crianças de uma escola pública e de um ambulatório geral de Pediatria de hospital universitário. **Rev. paul. pediatr.**, São Paulo, v. 25, n. 4, p. 305-310, dez. 2007.

VITOLLO, Maria Regina. Avaliação do estado nutricional na adolescência. In: _____. Nutrição da gestante ao envelhecimento. Rio de Janeiro: Ed. Rubia, 2008. p. 273-276.

WAHRLICH, V.; ANJOS, L. A. Aspectos históricos e metodológicos da medição e estimativa da taxa metabólica basal: uma revisão da literatura. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 4, p. 801-817, jun./ago. 2001.

WALTER, J. H. *et al.* How practical are recommendations for dietary control in Phenylketonuria? **The Lancet**, [S.l.], v. 360, p. 55-57, jul. 2002.

WAPPNER, R. *et al.* Management of phenylketonuria for optimal outcome: a review of guidelines for phenylketonuria management and report of surveys of parents, patients, and clinic directors. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v. 104, n. 6, dec. 1999.

WEFFORT, V. R. S.; LAMOUNIER, J. A. Nutrição em Pediatria da neonatologia a adolescência. In: LAMOUNIER, J. A.; LAMOUNIER, F. B.; WEFFORT, V. R. S. **Aspectos gerais da obesidade na infância e na adolescência**. Barueri: Manole, 2009.

WEIR J. B. New methods for calculating metabolic rate. with special reference to protein metabolism. *J Physiol*, [S. L.], v. 109, p. 1-9, aug. 1949.

WHITE, J. E.; KRONMAL, R. A.; ACOSTA, P. B. Excess weight among children with phenylketonuria. **J Am Coll Nutr**, New York, v. 1, n. 3, p. 293-303, 1982.

WILLIAMS, R. A.; MAMOTTE, C. D. S.; BURNETT, J. R. Phenylketonuria: An Inborn Error of Phenylalanine Metabolism. **Clin Biochem**, New York, v. 29, n. 1, p. 31-40, feb. 2008.

WISSE, B. E. *et al.* Effect of prolonged moderate and severe energy restriction and refeeding on plasma leptin concentrations in obese women. **Am J Clin Nutr**, Bethesda, v. 70, n. 3, p. 321-330, 1999.

YANNAKOULIA, M. *et al.* Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 88, n. 4, p. 1730-1736, apr. 2003.

ANEXOS E APÊNDICES

ANEXOS E APÊNDICES

ANEXO 1 - Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG)



Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital das Clínicas
Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão - DEPE

UFMG

Belo Horizonte, 28 de julho de 2008.

PROCESSO Nº 049/08

TÍTULO: "SOBREPESO E OBESIDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FENILCETONÚRIA: DETERMINANTES E ASSOCIAÇÕES".

SR(A) PESQUISADOR(A):

Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico-financeira de Projetos de Pesquisa do HC e a aprovação pelo COEP/UFMG em 02/07/2008, esta Diretoria aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional. Solicitamos enviar à DEPE **relatório** parcial ou final, após um ano.

Atenciosamente,


PROF. HENRIQUE VITOR LEITE
Diretor da DEPE/HC-UFMG

À Sr^a.
Rocksane de Carvalho Norton
Depto. Pediatria
Faculdade de Medicina/UFMG

ANEXO 2- DEPE-HC-UFMG



Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital das Clínicas
Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão - DEPE

UFMG

Belo Horizonte, 28 de julho de 2008.

PROCESSO Nº 049/08

TÍTULO: "SOBREPESO E OBESIDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FENILCETONÚRIA: DETERMINANTES E ASSOCIAÇÕES".

SR(A) PESQUISADOR(A):

Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico-financeira de Projetos de Pesquisa do HC e a aprovação pelo COEP/UFMG em 02/07/2008, esta Diretoria aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional. Solicitamos enviar à DEPE **relatório** parcial ou final, após um ano.

Atenciosamente,


PROF. HENRIQUE VITOR LEITE
Diretor da DEPE/HC-UFMG

À Sr^a.
Rocksane de Carvalho Norton
Depto. Pediatria
Faculdade de Medicina/UFMG

ANEXO 3 - Termo de consentimento livre e esclarecido para crianças

A fenilcetonúria é uma doença genética, identificada pelo “Teste do pezinho”, que pode causar retardo mental quando não tratada. O tratamento é feito com alimentação pobre em fenilalanina que é encontrada em alimentos ricos em proteína como carnes, leite e derivados, ovos, farinha de trigo e grãos. Com a restrição de proteína natural na dieta, há uma tendência à ingestão de alimentos ricos em açúcares e gorduras, o que favorece o surgimento de sobrepeso e obesidade.

O presente estudo visa identificar os motivos relacionados ao aumento de peso dos indivíduos com fenilcetonúria e para isto serão realizados os seguintes procedimentos:

Medidas corporais: pregas cutâneas tricpital e subscapular, circunferências do braço e da cintura, peso e estatura.

Exames de sangue para dosagem de colesterol total e frações, triglicérides, glicemia, insulina basal e leptina.

Calorimetria indireta para verificar a taxa de metabolismo de repouso, por meio de exames realizados nos dias de consulta de rotina.

Poderá haver desconforto na retirada do sangue, realizado por punção venosa, procedimento que será realizado por profissional treinado e qualificado. Raramente pode ocorrer hematoma (mancha de sangue) no local de penetração da agulha que se usa na coleta de sangue. Caso a criança apresente alguma alteração dos exames laboratoriais e/ou avaliação clínica, ela será encaminhada para consulta médica e aconselhamento. A amostra de sangue utilizada para dosagem de colesterol, triglicérides, glicemia, insulina basal e leptina será a mesma coletada para dosagem de fenilalanina sanguínea, o que é rotina nas consultas periódicas.

Para a verificação do metabolismo de repouso poderá haver desconforto quando o aparelho (analisador de gases) for acoplado à boca da criança, que deverá respirar por 30 minutos, porém este procedimento os motivos de ganho é indolor.

Com esta pesquisa pretende-se entender melhor os motivos de ganho de peso nas crianças e adolescentes com fenilcetonúria e implantar orientações e procedimentos que possam reduzir as taxas de obesidade na vida adulta bem como aumentos indesejáveis de fenilalanina sanguíneos.

Para isto solicitamos a sua autorização para a participação de _____ no estudo chamado “Sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes com fenilcetonúria: fatores determinantes e associações”.

As informações obtidas serão mantidas em caráter confidencial, de forma que sua identidade e a da criança não serão divulgadas.

A não concordância em participar do estudo não terá qualquer repercussão no tratamento do indivíduo no serviço e, caso aceite, a sua participação poderá ser interrompida por qualquer razão que julgue necessária.

A equipe do ambulatório estará a disposição para quaisquer esclarecimentos.

AUTORIZAÇÃO

Faixa etária: Até 6 anos

Eu, _____
responsável do menor _____
autorizo a realização dos exames bioquímicos, calorimetria indireta e avaliação antropométrica. Os motivos da realização da pesquisa, bem como os riscos que poderiam resultar para criança, foram explicados de maneira clara e entendidos por mim. Estou também ciente de que não sou obrigado (a) a dar esta autorização e, se o faço, não me sinto coagido a fazê-lo. Além disto, a não autorização da inclusão da criança neste estudo, não trará nenhum prejuízo para ele(a) no atendimento ambulatorial do Hospital das Clínicas e continuarei a ter direitos e deveres de acordo com as normas do hospital. Estou também ciente de que a qualquer momento posso me retirar da pesquisa, sem prejuízos ao tratamento e que poderei esclarecer quaisquer dúvidas com os pesquisadores: Viviane Kanufre (31) 9903-7309, Prof^a Rocksane Norton (31) 8649-4401 e Prof^a Ana Lúcia Starling.

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG-COEPE/UFMG
Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa 2 2º andar.
CEP: 31271-901
Telefone: (31) 3499- 4592
coep@prpq.ufmg.br

Assinatura do responsável legal da criança

Assinatura do pesquisador

Belo Horizonte, _____ de _____ de 20_____

AUTORIZAÇÃO

Faixa etária: De 7 a 12 anos

Eu _____
responsável do menor _____
autorizo a realização dos exames bioquímicos, calorimetria indireta e avaliação antropométrica. Os motivos da realização da pesquisa, bem como os riscos que poderiam resultar para criança, foram explicados de maneira clara e entendidos por mim. Estou também ciente de que não sou obrigado (a) a dar esta autorização e, se o faço, não me sinto coagido a fazê-lo. Além disto, a não autorização da inclusão da criança neste estudo, não trará nenhum prejuízo para ele(a) no atendimento ambulatorial do Hospital das Clínicas e continuarei a ter direitos e deveres de acordo com as normas do hospital. Estou também ciente de que a qualquer momento posso me retirar da pesquisa, sem prejuízos ao tratamento e que poderei esclarecer quaisquer dúvidas com os pesquisadores: Viviane Kanufre (31) 9903-7309, Prof^a Rocksane Norton (31) 8649-4401 e Prof^a Ana Lúcia Starling.

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG-COEPE/UFMG
Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa 2 2º andar.
CEP: 31271-901
Telefone: (31) 3499- 4592
coep@prpq.ufmg.br

Assinatura do responsável legal da criança

Assinatura da criança participante

Assinatura do pesquisador

Belo Horizonte, _____ de _____ de 20_____

AUTORIZAÇÃO

Faixa etária: de 12 a 17 anos

Eu _____
responsável do menor _____
autorizo a realização dos exames bioquímicos, calorimetria indireta e avaliação antropométrica. Os motivos da realização da pesquisa, bem como os riscos que poderiam resultar para criança, foram explicados de maneira clara e entendidos por mim. Estou também ciente de que não sou obrigado (a) a dar esta autorização e, se o faço, não me sinto coagido a fazê-lo. Além disto, a não autorização da inclusão da criança neste estudo, não trará nenhum prejuízo para ele(a) no atendimento ambulatorial do Hospital das Clínicas e continuarei a ter direitos e deveres de acordo com as normas do hospital. Estou também ciente de que a qualquer momento posso me retirar da pesquisa, sem prejuízos ao tratamento e que poderei esclarecer quaisquer dúvidas com os pesquisadores: Viviane Kanufre (31) 9903-7309, Prof^a Rocksane Norton (31) 8649-4401 e Prof^a Ana Lúcia Starling.

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG-COEPE/UFMG
Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa 2 2º andar.
CEP: 31271-901
Telefone: (31) 3499- 4592
coep@prpq.ufmg.br

Assinatura do adolescente participante

Assinatura do pesquisador

Belo Horizonte, _____ de _____ de 20_____

ANEXO 4 - Questionário de frequência alimentar quantitativo avaliação do consumo alimentar

Nome: _____ Same: _____
 Data do inquérito: _____ Excesso de peso () Eutrófico ()

D) MASSAS, TUBÉRCULOS, PÃES E BISCOITOS

ALIMENTO	Nº VEZES	CONSUMO ¹			PORÇÃO CONSUMIDA (colher de sopa)	Rasa (g)	Cheia (g)	Qtde/ dia
		D	S	M				
Angu		D	S	M		25,0 ()	35,0 ()	
Arroz cozido		D	S	M		15,0 ()	25,0 ()	
Batata-baroa cozida		D	S	M		25,0 ()	35,0 ()	
Batata-doce cozida		D	S	M		30,0 ()	42,0 ()	
Batata inglesa cozida		D	S	M		20,0 ()	30,0 ()	
Batata inglesa frita		D	S	M		15,0 ()	25,0 ()	
Farinha de mandioca		D	S	M		12,0 ()	16,0 ()	
Inhame cozido		D	S	M		20,0 ()	30,0 ()	
Macarrão s/ ovos		D	S	M		20,0 ()	25,0 ()	
Macarrão tipo "Rilla"		D	S	M		20,0 ()	25,0 ()	
Mandioca cozida		D	S	M		20,0 ()	30,0 ()	
Mandioca frita		D	S	M		20,0 ()	35,0 ()	
Milho em conserva		D	S	M		14,0 ()	24,0 ()	
Outro:		D	S	M		()	()	

¹Consumo: D: dia, S: semana, M: mês

ALIMENTO	Nº VEZES	CONSUMO ¹			PORÇÃO CONSUMIDA (unidade)	(g/und)	Qtde / dia
		D	S	M			
Bisc Polvilho s/ ovos		D	S	M		6,0	
Bisc cream cracker		D	S	M		5,0	
Bisc maisena/maria		D	S	M		5,0	
Bisc wafer		D	S	M		7,5	
Pão francês		D	S	M		50,0	
Sequilhos		D	S	M		3,4	
Outro:		D	S	M			

¹Consumo: D: dia, S: semana, M: mês

VERDURAS E LEGUMES

ALIMENTO	Nº VEZES	CONSUMO ¹			PORÇÃO CONSUMIDA (colher de sopa)	Rasa (g)	Cheia (g)	Qtde / dia
		D	S	M				
Abóbora cozida		D	S	M		16,0 ()	36,0 ()	
Abobrinha cozida		D	S	M		20,0 ()	30,0 ()	
Beterraba cozida		D	S	M		14,0 ()	20,0 ()	
Beterraba crua		D	S	M		10,0 ()	16,0 ()	
Cenoura cozida		D	S	M		15,0 ()	25,0 ()	
Cenoura crua		D	S	M		8,0 ()	12,0 ()	
Chuchu cozido		D	S	M		15,0 ()	20,0 ()	
Folhosos crus		D	S	M		7,0 ()	8,0 ()	
Folhosos refogados		D	S	M		10,0 ()	20,0 ()	
Quiabo refogado		D	S	M		20,0 ()	40,0 ()	
Tomate cru		D	S	M		20,0 ()	30,0 ()	
Outro:		D	S	M		()	()	

¹ Consumo: D: dia, S: semana, M: mês

III) FRUTAS

ALIMENTO	Nº VEZES	CONSUMO ¹			PORÇÃO CONSUMIDA (unidade)	P (g)	M (g)	G (g)	Qtde/ dia
		D	S	M					
Abacaxi		D	S	M		50,0 ()	75,0 ()	100,0 ()	
Banana-prata		D	S	M		30,0 ()	40,0 ()	55,0 ()	
Goiaba		D	S	M		115,0 ()	170,0 ()	225,0 ()	
Laranja pêra		D	S	M		90,0 ()	180,0 ()	290,0 ()	
Maçã		D	S	M		90,0 ()	150,0 ()	230,0 ()	
Mamão papaya		D	S	M		270,0 ()	310,0 ()	530,0 ()	
Manga		D	S	M		60,0 ()	140,0 ()	120,0 ()	
Melancia		D	S	M		100,0 ()	200,0 ()	370,0 ()	
Mexerica		D	S	M		100,0 ()	135,0 ()	270,0 ()	
Pêra		D	S	M		80,0 ()	130,0 ()	225,0 ()	
Outro:		D	S	M		()	()	()	

¹ Consumo: D: dia, S: semana, M: mês

IV) BEBIDAS

ALIMENTO	Nº VEZES	CONSUMO ¹			PORÇÃO CONSUMIDA	Pequeno (g)	Duplo (g)	Qtde / dia
					(copo)			
Sucos artificiais pó		D	S	M		165,0 ()	240,0 ()	
Sucos concentrados		D	S	M		165,0 ()	240,0 ()	
Refrigerantes		D	S	M		165,0 ()	240,0 ()	
Outro:		D	S	M		165,0 ()	240,0 ()	

¹ Consumo: D: dia, S: semana, M: mês

V) AÇÚCARES, DOCES E SALGADINHOS

ALIMENTO	Nº VEZES	CONSUMO ¹			PORÇÃO CONSUMIDA	Rasa (g)	Cheia (g)	Qtde/dia
					(colher de sopa)			
Achocolatado em pó		D	S	M		10,0 ()	15,0 ()	
Açúcar		D	S	M		7,0		
Amido de milho		D	S	M		7,0		
Geléia tipo "gelita"		D	S	M		14,5		
Mel de abelha		D	S	M		10,0 ()	15,0 ()	
NAN [®] 1		D	S	M		4,4		
PKU [®] 2		D	S	M		5,0		

¹ Consumo: D: dia, S: semana, M: mês

ALIMENTO	Nº VEZES	CONSUMO ¹			PORÇÃO CONSUMIDA	P (g)	M (g)	G (g)	Qtde/ dia
					(saco)				
Pipoca estourada sal		D	S	M		15,0 ()	20,0 ()	25,0 ()	
Salgadinhos "chips"		D	S	M		30,0 ()	84,0 ()	170,0 ()	
Outro:		D	S	M		()	()	()	

¹ Consumo: D: dia, S: semana, M: mês

VI) GORDURAS

ALIMENTO	Nº VEZES	CONSUMO ¹			PORÇÃO CONSUMIDA (colher de sopa)	Rasa (g)	Cheia (g)	Qtde / dia
		D	S	M				
Creme de Leite		D	S	M		15,0 ()	25,0 ()	
Maionese		D	S	M		3,0 ()	6,0 ()	
Margarina Tipo:		D	S	M		4,0 ()	8,0 ()	
Manteiga		D	S	M		4,0 ()	8,0 ()	
					(Latas) __ latas / __ adult + __ cç (medida)			
Óleo vegetal (mingau)		D	S	M		6,0 ()		

¹ Consumo: D: dia, S: semana, M: mês

VII) ALIMENTOS ESPECIAIS

ALIMENTO	Nº VEZES	CONSUMO ¹			PORÇÃO CONSUMIDA	REND RECEITA/ TEMPO PARA CONSUMO	Qtde / dia
		D	S	M			
		D	S	M			
		D	S	M			

¹ Consumo: D: dia, S: semana, M: mês

APÊNDICE 1- Características gerais das crianças e adolescentes com fenilcetonúria

	Nome	Sexo	Data de Nascimento	Idade	Estagio puberal	Classificação	Peso (Kg)	Altura (m)	IMC	Classificação
1	A. S. A.	M	20/07/1996	12 a e 2 m	g2 p2	púbere	34,9	147,7	15,99	eutrofico
2	A. R. S.	F	31/12/1998	9 a 9 m	m1 p2	pre pubere	25,1	108,7	21,24	excesso de peso
3	A.B. M. F.	M	27/06/1994	14 a e 4 m	g3-4 p4	púbere	82,1	170	28,41	excesso de peso
4	A. A. R.	M	22/11/2001	9 a 2 m	g1 p1	pre pubere	30	120	20,8	excesso de peso
5	A. S. O. S.	F	22/07/2003	5 a 9 m	m1 g1	pre pubere	21,6	111	17,53	excesso de peso
6	A. A. M. R.	F	14/11/1996	11 a 11 m	m2-3 g2-3	púbere	48,8	150	21,68	excesso de peso
7	A. T.	F	03/04/2004	4 a 10 m	m1 g1	pre pubere	18,0	98,4	18,59	excesso de peso
8	A. C. B. S.	F	22/03/2002	6 a e 11 m	m1 g1	pre pubere	21,2	126,2	13,31	eutrofico
9	B. F. C.	F	18/05/1999	9 a 6 m	m1 g1	pre pubere	23,3	122	15,65	eutrofico
10	B. R.	F	04/03/2005	4 a 2m	m1 g1	pre pubere	21,8	100,7	21,5	excesso de peso
11	C. C.	M	22/11/1997	11 a e 2 m	g2 p2	púbere	33,2	139,7	17,01	eutrofico
12	D. G. F.	M	25/05/1998	10 a e 8m	g2 p1	púbere	28,3	135,3	15,46	eutrofico
13	D. W. L.	M	11/01/2000	9 a 3 m	g1-2 p1	pre pubere	34,5	141,2	17,3	eutrofico
14	E. C. P. F.	M	12/07/1998	10 a e 5 m	g1 p1	pre pubere	32,3	140	16,47	eutrofico
15	F.E.	F	29/11/2000	8 anos	m1 p1	pre pubere	29,7	127,2	18,35	excesso de peso
16	F. K. F. L.	F	20/12/1999	9 a e 2 m	m1 p2	pre pubere	27,8	129,8	16,5	Eutrofico
17	F. J.	M	10/02/2000	8 a e 8 m	g2 p2	púbere	38,3	136,7	20,4	excesso de peso
18	F. V. A. F.	F	10/03/2004	5 a 1 m	m1 g1	pre pubere	16,1	106,4	14,22	Eutrofico
19	G. A. C.	M	18/01/2002	6a 11 m	g1 p1	pre pubere	23,3	120	16,18	Eutrofico
20	G. I. R.	M	19/02/1995	13 a 8 m	g3 p3	púbere	37,7	146,1	17,66	Eutrofico
21	G. R. O.	M	17/09/1996	12 a 1 m	g4 p4	púbere	67,3	161	25,96	excesso de peso
22	G. D. C.	F	01/10/2000	8 a e 5 m	m1 p1	pre pubere	29,2	124	18,9	excesso de peso
23	G. H. S.L.	M	09/03/1997	11 a e 8 m	g1 p2	púbere	44,8	145	21,31	excesso de peso
24	G. R. B.	M	30/07/1999	9 a 3 m	g1 p1	pre pubere	29,6	142	14,68	Eutrofico
25	G. A. S.	M	06/11/2000	8 a 5 m	g1p1	pre pubere	35,1	143,3	17,09	Eutrofico
26	G. F. C.	M	18/01/2002	6 a 10 m	g1 p1	pre pubere	24	120,8	16,44	Eutrofico
27	G. T. F. S.	M	11/02/2003	5 a 10 m	g1 p1	pre pubere	22,5	114,4	17,19	excesso de peso
28	H. C. R.	F	11/09/2000	8 a 3 m	m1 p1	pre pubere	32,8	126,3	20,56	excesso de peso
29	I. N. M.	F	24/12/1998	10 anos	g2 p2	púbere	45	144,7	21,49	excesso de peso
30	I. N. P. S.	F	28/08/1998	10 a 2 m	g2 p3	púbere	50,5	150,1	22,41	excesso de peso
31	J. C. S. S.	F	26/08/2001	7 a e 6 m	m1 g1	pre pubere	30,6	119,6	21,39	excesso de peso
32	J. C. S. L.	M	21/03/2000	8 a 9 m	g1 p1	pre pubere	23,5	129,5	14,01	Eutrofico
33	K. C. S. L. M. T.	M	05/05/1993	15 a e 7m	g4 p5	Pubere	65,6	160,7	25,4	excesso de peso
34	K. C. C.	F	15/09/1996	12 a 2 m	m4 p4	púbere	58	161,1	22,35	excesso de peso
35	L. C. M.	F	31/12/1995	13 a	m3 p4	púbere	51,7	151,1	22,64	excesso de peso
36	L. L. R. O.	F	26/08/1999	9 a 1 m	m2-3 p2-3	púbere	33,1	146,6	15,4	Eutrofico
37	L. M. M. M.	F	12/08/1998	10 a e 11 m	m2 p2	púbere	61,6	151,5	26,83	excesso de peso
38	L. P. J.	F	02/03/2000	8 a 10 m	g1 p1	pre pubere	35,8	139,2	18,47	excesso de peso
39	L. M. B.	F	12/06/2001	7 a e 8 m	m1 p1	pre pubere	33,9	130,4	19,93	excesso de peso
40	L. M. C.	M	25/01/2003	5 a 11 m	g1 p1	pre pubere	20,9	114	16,08	Eutrofico
41	L. R. M. A. R.	M	30/05/2000	8a e 5 m	g1 p1	pre pubere	28,1	132,6	15,98	Eutrofico
42	M. V. G. D.	M	13/06/1998	10 a 5 m	g1 p1	pre pubere	40,2	135,6	21,86	excesso de peso
43	M. E. S. P.	F	20/06/2001	8 a 11 m	m2 p1	pre pubere	29,4	128,3	17,94	Eutrofico
44	M. C. S.	M	21/09/2001	7a 6 m	g1 p1	pre pubere	21	116,9	15,37	Eutrofico
45	M. V. C.	M	02/05/2004	4 a 9 m	g1 p1	pre pubere	22,1	110,3	16,73	excesso de peso
46	P. M. F.	F	11/06/1996	12 a 7 m	m3 p3	púbere	44,6	149,5	19,9	Eutrofico
47	P. N. S. F.	F	02/04/1998	10 a 10 m	m1 p1	pre pubere	41,6	141,6	20,74	excesso de peso
48	P. H. G.	M	19/05/1994	14 a 4 m	g3 p2	púbere	49,8	155,2	20,68	Eutrofico
49	R. J. O.	M	26/01/2003	6 anos	g1 p1	pre pubere	22,9	119,1	16,14	Eutrofico
50	R. M. C. S.	F	12/09/1994	14 a e 3 m	m4 p4	púbere	77,1	163	29,02	excesso de peso
51	R. K. F. L.	F	04/08/1998	10 a e 7 m	m1 p1	pre pubere	28	136,1	15,12	Eutrofico
52	R. F. L.	M	09/01/2003	6 a e 4 m	g1 p1	pre pubere	21,4	112,5	16,9	excesso de peso
53	S. L. M. A.	M	27/11/2003	6 a 3 m	g1 p1	pre pubere	18,4	107,5	15,92	Eutrofico
54	S. S. F.	M	21/10/2001	7 a e 3m	g1p1	pre pubere	25	124,7	16,07	Eutrofico
55	T. K. S.	F	05/06/1998	10 a 10 m	m3 p3	púbere	43,7	155,1	18,16	Eutrofico
56	V. S. S.	M	08/02/2000	8 a e 8 m	g1 p1	pre pubere	26,4	129,2	15,82	Eutrofico
57	V. A. L. G.	M	18/04/2002	6 a 6 m	g1 p1	pre pubere	30	121,5	20,32	excesso de peso

APÊNDICE 2- Concentrações sanguíneas de phe (controle, 4 horas de jejum e 10 horas de jejum) e sua classificação

Phe (µmol/L)- classificação							
	Nome	Controle	Classificação	4 horas	Classificação	10 horas	Classificação
1	A. S. A.	697,56	adequado	629,33	adequado	467,17	adequado
2	A. R. S.	347,53	adequado	268,88	adequado	228,60	adequado
3	A. B. M. F.	385,52	adequado	395,97	adequado	641,45	adequado
4	A. A. R.	450,29	adequado	393,68	adequado	450,67	inadequado
5	A. S. O. S.	160,22	adequado	142,95	adequado	122,52	adequado
6	A. A. M. R.	620,76	adequado	514,60	adequado	1104,71	inadequado
7	A. T.	192,55	adequado	202,48	adequado	117,17	adequado
8	A. C. B. S.	244,44	adequado	224,42	adequado	112,75	adequado
9	B. F. C.	569,24	adequado	508,33	inadequado	477,77	adequado
10	B. R.	533,67	inadequado	553,78	inadequado	522,89	inadequado
11	C. C.	638,16	adequado	607,89	adequado	640,79	adequado
12	D. G. F.	658,47	adequado	823,68	inadequado	656,05	adequado
13	D. W. L.	664,23	inadequado	601,98	inadequado	872,85	inadequado
14	E. C. P. F.	580,63	adequado	763,93	inadequado	979,76	inadequado
15	F. E.	346,68	adequado	315,63	adequado	269,7	adequado
16	F. K. F. L.	1062,66	inadequado	1585,35	inadequado	1576,15	inadequado
17	F. J.	594,90	Inadequado	637,83	inadequado	450,71	adequado
18	F. V. A. F.	240,55	adequado	158,56	adequado	414,03	inadequado
19	G. A. C.	621,47	inadequado	507,03	inadequado	620,15	Inadequado
20	G. I. R.	804,75	inadequado	850,50	inadequado	743,05	inadequado
21	G. R. O.	854,13	inadequado	777,23	inadequado	974,79	inadequado
22	G. D. C.	420,66	adequado	750,64	inadequado	437,73	adequado
23	G. H. S. L.	727,22	inadequado	720,00	inadequado	454,58	adequado
24	G. R. B.	638,79	inadequado	411,10	adequado	495,46	inadequado
25	G. A. S.	728,46	inadequado	847,41	inadequado	808,17	inadequado
26	G. F. C.	479,42	inadequado	773,66	inadequado	448,93	adequado
27	G. T. F. S.	813,46	inadequado	825,98	inadequado	906,45	inadequado
28	H. C. R.	530,99	inadequado	859,03	inadequado	477,77	adequado
29	I. N. M.	405,83	adequado	552,23	inadequado	690,00	adequado
30	I. N. P. S.	715,05	inadequado	529,62	adequado	822,78	inadequado
31	J. C. S. S.	745,46	inadequado	727,63	inadequado	980,00	inadequado
32	J. C. S. L.	305,77	adequado	336,79	adequado	201,11	adequado
33	K. C. S. L. M. T.	526,15	adequado	756,34	inadequado	467,75	adequado
34	K. C. C.	1023,27	inadequado	1244,48	inadequado	901,17	inadequado
35	L. C. M.	844,46	inadequado	643,84	adequado	579,17	adequado
36	L. L. R. O.	293,13	adequado	141,03	adequado	360,00	adequado
37	L. M. M. M.	393,69	adequado	181,88	adequado	188,99	adequado
38	L. P. J.	918,63	inadequado	979,20	inadequado	1051,14	inadequado
39	L. M. B.	598,18	inadequado	827,44	inadequado	659,95	inadequado
40	L. M. C.	734,65	inadequado	606,57	inadequado	1372,70	inadequado
41	L. R. M. A. R.	608,72	inadequado	971,42	inadequado	256,01	adequado
42	M. V. G. D.	765,14	inadequado	640,79	adequado	594,83	adequado
43	M. E. S. P.	817,36	inadequado	1069,97	inadequado	952,85	inadequado
44	M. C. S.	356,88	adequado	257,83	adequado	534,14	inadequado
45	M. V. C.	334,68	adequado	499,72	inadequado	316,34	adequado
46	P. M. F.	1197,79	inadequado	860,25	inadequado	881,68	inadequado
47	P. N. S. F.	730,83	inadequado	868,64	inadequado	507,37	adequado
48	P. H. G.	459,43	inadequado	440,54	adequado	233,98	adequado
49	R. J. O.	821,29	inadequado	1026,88	inadequado	777,63	inadequado
50	R. M. C. S.	932,52	inadequado	991,85	inadequado	798,66	inadequado
51	R. K. F. L.	1087,57	inadequado	1224,79	inadequado	1620,97	inadequado
52	R. F. L.	518,61	inadequado	801,60	inadequado	509,12	inadequado
53	S. L. M. A.	485,37	inadequado	272,10	adequado	790,71	inadequado
54	S. S. F.	366,78	adequado	617,77	inadequado	417,37	adequado
55	T. K. S.	813,12	inadequado	1059,19	inadequado	854,84	inadequado
56	V. O. S.	641,11	inadequado	474,02	adequado	407,05	adequado
57	V. A. L. G.	487,15	inadequado	692,64	inadequado	429,63	adequado
58	V. E. S. P.	434,44	inadequado	374,41	adequado	1063,28	inadequado

APÊNDICE 3- Concentrações sanguíneas de leptina, colesterol total e frações, glicemia, insulina e HOMA

Identificação	Leptina (ng/mL)	Colesterol (mg/dL)				Triglicerídes (mg/dL)	glicose (mg/dL)	Insulina Basal (uIU/mL)	HOMA	
		Total	HDL	VLDL	LDL					
1	A. S. A.	3,1	104	40	11	53	56	79	3,2	0,624
2	A. R. S.	1,7	131	41	23	67	116	60	2,2	0,326
3	A. B. M. F.	9,1	101	31	50	20	250	80	12,1	2,39
4	A. A. R.	5	111	30	24	57	119	75	9,5	1,76
5	A. S. O. S.	5,1	116	28	25	63	127	73	3,9	0,7
6	A. A. M. R.	12,7	160	38	17	105	87	64	14,2	2,24
7	A. T.	3,6	174	24	30	120	148	68	0,6	0,1
8	A. C. B. S.	3,8	125	45	12	68	59	71	2,3	0,4
9	B. F. C.	5,9	194	64	16	114	81	74	2,3	0,42
10	B. R.	4,6	119	33	15	71	76	75	2,2	0,41
11	C. C.	0,9	129	37	16	76	78	65	3,4	0,54
12	D. G. F.	1,4	144	52	18	74	88	75	3,8	0,7
13	D. W. L.	1,9	131	42	8	81	40	81	9,9	1,98
14	E. C. P. F.	2	128	24	11	83	57	84	4,7	0,97
15	F. E.	17,3	166	32	54	80	268	76	8,2	1,54
16	F. K. F. L.	3	135	38	11	86	57	75	3,3	0,61
17	F. J.	6,2	126	22	27	77	133	71	7,4	1,29
18	F. V. A. F.	1,6	125	45	12	68	61	78	1,7	0,33
19	G. A. C.	2	90	34	6	50	29	71	2,2	0,38
20	G. I. R.	2,1	133	37	19	77	94	69	1,5	0,25
21	G. R. O.	12,2	148	37	38	73	189	76	20	3,75
22	G. D. C.	6,1	162	33	36	93	178	79	5,3	1,03
23	G. H. S. L.	5	154	37	22	95	109	78	12	2,31
24	G. R. B.	0,7	118	51	14	53	70	90	7,3	1,62
25	G. A. S.	2	137	47	25	65	127	73	5,5	0,99
26	G. F. C.	1,7	105	36	17	52	84	86	6,6	1,4
27	G. T. F. S.	1,2	107	34	13	60	65	69	2,8	0,48
28	H. C. R.	9,8	135	32	21	82	105	72	4,4	0,78
29	I. N. M.	17,7	107	26	24	57	120	79	8,4	1,64
30	I. N. P. S.	12,4	128	43	17	68	87	79	10,4	2,03
31	J. C. S. S.	16,2	161	41	25	95	123	65	3,5	0,56
32	J. C. S. L.	2,1	113	34	15	64	76	80	10,9	2,15
33	K. C. S. L. M. T.	4,2	103	30	22	51	110	86	20,8	4,42
34	K. C. C.	11,5	134	42	13	49	67	71	13,4	2,35
35	L. C. M.	7	124	36	13	75	64	78	12,8	2,46
36	L. L. R. O.	2	132	37	13	82	67	78	17,8	3,43
37	L. M. M. M.	46	139	34	20	85	102	81	16,1	3,22
38	L. P. J.	7	124	47	9	68	47	75	9,6	1,78
39	L. M. B.	7,1	155	37	24	94	122	62	13,4	2,05
40	L. M. C.	1,5	149	36	21	92	107	87	2,2	0,47
41	L. R. M. A. R.	2,7	115	31	25	59	126	79	3,1	0,6
42	M. V. G. D.	3,4	134	20	37	77	184	70	5	0,86
43	M. E. S. P.	6	155	39	25	91	125	76	6,8	1,28
44	M. C. S.	1,7	153	46	7	100	37	74	1,5	0,27
45	M. V. C.	1,5	176	37	20	119	102	84	5,7	1,18
46	P. M. F.	5,9	129	36	15	78	74	86	11,5	2,44
47	P. N. S. F.	13	165	38	20	107	99	74	5,2	0,95
48	P. H. G.	3,8	134	34	38	62	189	81	15,6	3,12
49	R. J. O.	2	117	41	13	63	66	69	15,3	2,61
50	R. M. C. S.	15,5	146	42	12	92	59	67	19,7	3,2
51	R. K. F. L.	2,9	143	43	12	88	61	72	2,7	0,48
52	R. F. L.	2,4	127	33	18	76	90	75	3,2	0,59
53	S. L. M. A.	1,4	159	36	24	99	119	76	3,6	0,67
54	S. S. F.	1,5	130	37	15	78	73	66	2,9	0,47
55	T. K. S.	6,3	132	35	26	71	132	70	6,4	1,11
56	V. O. S.	2	131	37	19	75	94	77	8	1,52
57	V. A. L. G.	7,7	119	33	21	65	104	79	9,4	1,83
58	V. E. S. P.	4	102	36	13	53	63	73	3,9	0,7

APÊNDICE 4 - Ingestão de macronutrientes e calorias totais das crianças e adolescentes com fenilcetonúria

Identificação	Macronutrientes						Calorias	
	Proteínas		Lipídios		Carboidratos			
	Gramas	%	gramas	%	gramas	%		
1	A. S. A.	60,79	8,89	72,71	23,66	463,81	67,45	2750,56
2	A. R. S.	61,27	16,31	29,33	17,56	248,48	66,13	1503,05
3	A. B. M. F.	92,74	17,3	47,43	19,91	336,53	62,79	2144,02
4	A. A. R.	60,28	10,8	79,2	31,92	319,76	57,28	2233,02
5	A. S. O. S.	43,2	12,28	37,93	24,26	223,27	63,46	1407,36
6	A. A. M. R.	70,2	12,67	48,88	19,85	373,91	67,48	2216,39
7	A. T.	37,61	13,69	31,28	25,62	166,78	60,69	1099,15
8	A. C. B. S.	59,07	12,91	54,6	26,85	275,69	60,24	1830,53
9	B. F. C.	50,15	7,48	110,37	37,03	372,13	55,49	2682,46
10	B. R.	34,7	10,4	37,49	25,28	214,60	64,32	1334,64
11	C. C.	90,15	10,42	44,31	11,53	675,22	78,05	3460,27
12	D. G. F.	79,61	11,04	51,84	16,19	524,61	72,77	2883,6
13	D. W. L.	50,31	7,8	82,14	28,67	409,54	63,53	2578,67
14	E. C. P. F.	66,5	11,08	57,7	21,64	403,73	67,28	2400,22
15	F. E.	38,55	10,64	33,85	20,92	249,2	68,44	1456,46
16	F. K. F. L.	39,52	6,64	73,76	27,67	393,91	65,69	2398,76
17	F. J.	95,02	22,93	14,14	7,6	288,87	69,47	1663,04
18	F. V. A. F.	36,33	9,4	43,6	25,39	252,01	65,21	1545,83
19	G. A. C.	49,09	12,14	39,73	22,11	265,95	65,75	1617,79
20	G. I. R.	35,5	8,46	40,8	21,89	292,19	69,65	1678
21	G. R. O.	71,9	13,61	77,74	33,12	281,34	53,27	2112,6
22	G. D. C.	79,17	12,33	53,5	18,74	442,7	68,93	2569,03
23	G. H. S. L.	68,08	11,09	100,67	38	303,45	50,91	2384,26
24	G. R. B.	115,21	23,63	27,95	12,9	309,55	63,47	1950,66
25	G. A. S.	90,96	10,61	78,54	20,61	589,96	68,78	3430,65
26	G. F. C.	49,88	10,79	22,12	10,76	362,92	78,45	1850,42
27	G. T. F. S.	55,83	15,62	47,88	30,13	193,94	54,25	1430,09
28	H. C. R.	55,87	14,36	33,97	19,64	256,86	66	1556,68
29	I. N. M.	53,12	13,06	63,98	35,39	209,74	51,55	1627,34
30	I. N. P. S.	72,83	18,4	37,26	21,18	239,12	60,42	1583,14
31	J. C. S. S.	44,53	12	38,24	23,18	240,61	64,82	1484,78
32	J. C. S. L.	48,96	10,85	36,82	18,37	319,35	70,78	1804,7
33	K. C. S. L. M. T.	93,69	18,62	56,26	25,16	282,82	56,22	2012,44
34	K. C. C.	83,16	19,84	44,2	23,72	236,58	56,44	1676,8
35	L. C. M.	69,46	14,77	46,37	22,19	296,36	63,04	1880,68
36	L. L. R. O.	57,96	10,65	48,67	20,12	376,71	69,23	2176,72
37	L. M. M. M.	91,54	17,24	57,32	24,29	310,46	58,47	2123,93
38	L. P. J.	53,49	19,92	42,57	28,5	186,76	55,58	1344,17
39	L. M. B.	59,3	9,65	38,76	14,19	468,33	76,16	2459,47
40	L. M. C.	47,28	8,14	56,78	21,99	406,07	69,87	2324,49
41	L. R. M. A. R.	51,35	7,59	137,36	45,81	315,47	46,6	2708,08
42	M. V. G. D.	74,22	14,48	39,8	17,48	348,78	68,04	2050,31
43	M. E. S. P.	42,99	13,18	32,13	22,18	210,76	64,64	1304,23
44	M. C. S.	40,55	9,05	48,91	24,57	297,39	66,38	1792,04
45	M. V. C.	45,62	12,21	54,68	32,91	205,1	54,88	1495,08
46	P. M. F.	62,97	14,9	47,39	25,24	252,96	59,86	1690,3
47	P. N. S. F.	56,87	23,89	18,67	17,65	139,16	58,46	952,13
48	P. H. G.	97,59	15,41	66,46	23,63	385,95	60,96	2532,34
49	R. J. O.	45,22	5,44	103,98	28,15	552,02	66,41	3324,8
50	R. M. C. S.	90,49	23,18	25,19	14,51	243,29	62,31	1561,91
51	R. K. F. L.	33,93	6,02	73,72	29,43	363,75	64,55	2254,24
52	R. F. L.	45,29	9,71	45,33	21,87	319,08	68,42	1865,53
53	S. L. M. A.	107,1	29,08	51,81	31,66	144,57	39,26	1473,04
54	S. S. F.	46,57	12,25	34,16	20,24	256,57	67,51	1520,09
55	T. K. S.	109,68	13,18	79,7	21,54	543,45	65,28	3329,9
56	V. O. S.	89,32	13,77	57,67	20,01	429,56	66,22	2594,63
57	V. A. L. G.	55,99	14,74	42,71	25,3	227,8	59,96	1519,54
58	V. E. S. P.	55,39	7,76	88	27,74	460,53	64,5	2855,78

APÊNDICE 5 - Composição corporal das crianças e adolescentes com fenilcetonúria

	Nome	AMB	Classificação Massa magra	Soma das dobras PCT+PCS	Classificação Massa adiposa	CC (cm)
1	A. S. A.	22,2	défict	22,34	normal	59,5
2	A. R. S.	18,39	défict	13,66	normal	55,5
3	A. B. M. F.	46,05	Normal	50,66	aumentada	92
4	A. A. R.	25,45	aumentada	28,9	aumentada	65
5	A. S. O. S.	21,04	aumentada	17,66	normal	56,5
6	A. A. M. R.	34,84	aumentada	31,2	aumentada	70
7	A. T.	19,51	aumentada	20,66	aumentada	54,5
8	A. C. B. S.	16,19	Normal	12,6	normal	50
9	B. F. C.	18,84	Normal	22,3	normal	55
10	B. R.	18,3	aumentada	35	aumentada	61,5
11	C. C.	26,12	Normal	12	normal	62
12	D. G. F.	24,44	Normal	11,67	normal	58,4
13	D. W. L.	18,3	défict	26	aumentada	61
14	E. C. P. F.	27,57	Normal	11,66	normal	60,8
15	F. E.	19,15	Normal	39,2	aumentada	68
16	F. K. F. L.	21,76	Normal	20	normal	58,4
17	F. J.	22,68	Normal	33,33	aumentada	73
18	F. V. A. F.	16,78	Normal	10,67	normal	49,5
19	G. A. C.	19,35	Normal	13,33	normal	58,1
20	G. I. R.	20,38	défict	25,33	aumentada	68
21	G. R. O.	34,48	Normal	54,67	aumentada	82
22	G. D. C.	23,04	Normal	25,33	Aumentada	63
23	G. H. S. L.	26,92	Normal	38	Aumentada	72
24	G. R. B.	19,62	défict	12,33	Normal	56
25	G. A. S.	24,67	Normal	23,33	Aumentada	64,5
26	G. F. C.	21,1	Normal	10,5	Normal	57,5
27	G. T. F. S.	17,79	Normal	18,3	Aumentada	57
28	H. C. R.	22,34	Normal	31,93	Aumentada	65
29	I. N. M.	32,69	aumentada	38	Aumentada	74,5
30	I. N. P. S.	30,84	aumentada	41,3	Aumentada	71
31	J. C. S. S.	24,52	aumentada	32,3	Aumentada	64,2
32	J. C. S. L.	18,16	défict	10,67	Normal	54,6
33	K. C. S. L. M. T.	41,82	normal	32,26	Aumentada	85
34	K. C. C.	32,96	normal	32,7	Aumentada	79
35	L. C. M.	35,61	normal	35,2	Normal	67
36	L. L. R. O.	23,04	normal	13,66	Normal	58,5
37	L. M. M. M.	35,18	aumentada	54	Aumentada	80
38	L. P. J.	23,55	normal	25,6	Aumentada	63
39	L. M. B.	26,11	aumentada	25,26	Aumentada	66
40	L. M. C.	44,91	aumentada	17,6	Aumentada	55
41	L. R. M. A. R.	18,63	normal	14,6	Normal	60,5
42	M. V. G. D.	32,1	normal	29,67	Aumentada	76,5
43	M. E. S. P.	22,82	aumentada	29,2	Aumentada	66
44	M. C. S.	16,47	défict	16	Normal	55,5
45	M. V. C.	2,5	défict	13	Normal	55
46	P. M. F.	29,72	normal	32,34	Normal	69,5
47	P. N. S. F.	26,23	normal	48,2	Aumentada	69
48	P. H. G.	26,9	défict	34	Aumentada	71
49	R. J. O.	19,74	normal	20	Aumentada	57,2
50	R. M. C. S.	37,76	normal	38	Normal	78,4
51	R. K. F. L.	20,03	normal	18	Normal	59
52	R. F. L.	17,11	normal	18,34	Normal	53,7
53	S. L. M. A.	20,2	normal	9	defict	53,3
54	S. S. F.	52,26	aumentada	13	Normal	56,8
55	T. K. S.	29,62	aumentada	29,33	Normal	66
56	V. O. S.	18,03	défict	17	Normal	57
57	V. A. L. G.	26,33	aumentada	29,33	Aumentada	65
58	V. E. S. P.	19,09	normal	18,2	Normal	55

AMB: Área muscular do braço, PCT: Prega cutânea tricptal, PCS: Prega cutânea subscapular
CC: Circunferencia da cintura

APÊNDICE 6 - Valores da Taxa de metabolismo de repouso obtido por calorimetria indireta

	Nome	TMR
1	A. S. A.	1713,6
2	A. R. S.	1562,4
3	A. B. M. F.	2959,2
4	A. A. R.	1440
5	A. S. O. S.	1039,63
6	A. A. M. R.	1872
7	A. T.	590,4
8	A. C. B. S.	1300,8
9	B. F. C.	1209,6
10	B. R.	1101,25
11	C. C.	1431,58
12	D. G. F.	1548
13	D. W. L.	1454
14	E. C. P. F.	1346,4
15	F. E.	1056,01
16	F. K. F. L.	1482,81
17	F. J.	1756,8
18	F. V. A. F.	1068,11
19	G. A. C.	1252,8
20	G. I. R.	1778,4
21	G. R. O.	2109,6
22	G. D. C.	1332
23	G. H. S. L.	1785,6
24	G. R. B.	1418,4
25	G. A. S.	1559,87
26	G. F. C.	1386,64
27	G. T. F. S.	1425,6
28	H. C. R.	1411,2
29	I. N. M.	1667,6
30	I. N. P. S.	1855,5
31	J. C. S. S.	1475,8
32	J. C. S. L.	1418,4
33	K. C. S. L. M. T.	2200,74
34	K. C. C.	1497,95
35	L. C. M.	1652,17
36	L. L. R. O.	1605,6
37	L. M. M. M.	2404,8
38	L. P. J.	1475,69
39	L. M. B.	1584
40	L. M. C.	1281,6
41	L. R. M. A. R.	1413,41
42	M. V. G. D.	1551,34
43	M. E. S. P.	1397,57
44	M. C. S.	984,73
45	M. V. C.	1086,57
46	P. M. F.	2016
47	P. N. S. F.	1808,39
48	P. H. G.	2080,8
49	R. J. O.	1267,2 ?
50	R. M. C. S.	2131,2
51	R. K. F. L.	1460,92
52	R. F. L.	1238,4
53	S. L. M. A.	1165,09
54	S. S. F.	1281,6
55	T. K. S.	2052,11
56	V. O. S.	1591,2
57	V. A. L. G.	1324,8
58	V. E. S. P.	1332