

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

Cristiani Regina dos Santos

**AVALIAÇÃO DA MINERALIZAÇÃO E DA
COMPOSIÇÃO CORPORAL, POR DENSITOMETRIA
ÓSSEA, DE CRIANÇAS COM FENILCETONÚRIA DO
PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL DO ESTADO
DE MINAS GERAIS**

Belo Horizonte

2010

Cristiani Regina dos Santos

**AVALIAÇÃO DA MINERALIZAÇÃO E DA COMPOSIÇÃO
CORPORAL, POR DENSITOMETRIA ÓSSEA, DE CRIANÇAS
COM FENILCETONÚRIA DO PROGRAMA DE TRIAGEM
NEONATAL DO ESTADO DE MINAS GERAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Prof^a Dr^a Ana Lúcia Pimenta Starling

Belo Horizonte

2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

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 Lima dos Santos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Francisco José Penna
Vice-Diretor: Prof. Tarcizo Afonso Nunes.
Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Carlos Faria Santos Amaral
Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. João Lúcio dos Santos Jr.
Chefe do Departamento de Pediatria: Prof^a. Maria Aparecida Martins

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Coordenador: Prof. Joel Alves Lamounier
Subcoordenador: Prof^a. Ana Cristina Simões e Silva

Colegiado:

Prof^a. Ivani Novato Silva
Prof. Jorge Andrade Pinto
Prof^a. Lúcia Maria Horta Figueiredo Goulart
Prof^a. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana
Prof. Marco Antônio Duarte
Prof^a. Regina Lunardi Rocha
Gustavo Sena Sousa (Repr. Discente)

FICHA CATALOGRÁFICA

À Professora Ana Lúcia,
Que com carinho maternal me faz alcançar todos os meus objetivos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por iluminar meus caminhos e colocar pessoas tão maravilhosas na minha vida.

À Professora Ana Lúcia, pelo carinho, amizade e dedicação nesses nove anos.

À Professora Rocksane, por tudo o que tem me ensinado.

A todas as crianças do Ambulatório de Fenilcetonúria, que tanto contribuíram para a minha formação profissional ao longo desses anos.

Aos alunos e funcionários do Ambulatório de Fenilcetonúria, por todos os momentos compartilhados.

À minha querida mãe, por tornar todos os meus sonhos possíveis.

Ao meu pai e às minhas irmãs, grandes incentivadores.

Ao Milward, por tudo o que me ajudou na realização deste trabalho, sempre com carinho e paciência, e por me ensinar o significado do amor verdadeiro.

Aos colegas de pós-graduação, em especial à Paula, pelos momentos de incertezas e de alegrias.

À querida amiga Dra. Maria Aparecida, pela contribuição para a conclusão deste trabalho.

RESUMO

A presente dissertação segue as orientações do Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Este é um sub-projeto, parte de um estudo realizado pela Professora Ana Lúcia Pimenta Starling, apresentado como Tese de Doutorado em 2005.

Levando-se em consideração que o tratamento da fenilcetonúria (PKU) baseia-se numa dieta estritamente vegetariana e controlada, sendo o aporte calórico completado com lípidos e carboidratos simples, buscou-se avaliar se há alteração na composição corporal das crianças tratadas precocemente, comparadas à outras hígdas, pareadas por idade, sexo, peso e altura. Foi, assim, analisado o risco de obesidade e suas conseqüências, nesses pacientes.

Entre outros alimentos, pessoas em tratamento para fenilcetonúria são impedidas de ingerir leite e/ou derivados, considerados a melhor fonte natural de cálcio da dieta. Há, portanto, dificuldade em se atingir as cotas diárias recomendadas desse nutriente, principalmente, em determinadas faixas de idade. Neste estudo avaliou-se, ainda, a possibilidade de existência de alteração da mineralização óssea, desses pacientes, estudando-se alguns locais, em particular. Procurou-se, ainda, verificar a associação dessas possíveis alterações com a composição corporal desses indivíduos.

O objetivo principal desse trabalho é melhorar o atendimento aos fenilcetonúricos do Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG e de outros locais, de maneira geral.

Palavras-chave: fenilcetonúria; composição corporal; obesidade; mineralização óssea.

ABSTRACT

This dissertation follows the rules of the Postgraduate Center from Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais.

It is a sub-project resulted from Professor Ana Lúcia Pimenta Starling's thesis defended in 2005.

Considering that treatment for phenylketonuria (PKU) is based on a limited and controlled vegetarian diet, and caloric intake supplemented with simple carbohydrates and lipids, this study aimed at evaluating changes in body composition of children early treated in comparison to healthy children, matched by age, sex, weight and height. The risk of obesity and its consequences in these patients was observed.

People under treatment for PKU are not permitted from ingesting, among other foods, milk and/or its derivatives, considered the best calcium natural source. Consequently, it is difficult to achieve the recommended daily quota of nutrients, especially in certain age groups. This study also evaluated the possibility of change in bone mineralization of these patients by studying some parts, in particular. The association of these possible changes with body composition of the patients was studied as well. The main objective of this research is to improve medical care for PKU patients from the Genetics Special Service of University Hospital and other places in general.

Keywords: phenylketonuria; body composition; obesity; bone mineralization

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

GRÁFICO 1: Box-plot de comparação entre as medianas da variável percentual de gordura dos dois grupos estudados: Caso (fenilcetonúricos) e Controle (saudáveis), entre 4 e 10 anos de idade	39
GRÁFICO 2: Box-plot de comparação entre as medianas da variável tecido corporal gordo dos dois grupos estudados: Caso (fenilcetonúricos) e Controle (saudáveis), entre 4 e 10 anos de idade	39
GRÁFICO 3: Correlação entre percentual de gordura versus índice de massa corporal, para todas as crianças estudadas, entre 4 e 10 anos de idade	40
GRÁFICO 4: Correlação entre percentual de gordura versus índice de massa corporal, para crianças com fenilcetonúria (grupo Caso), entre 4 e 10 anos de idade	41
GRÁFICO 5: Correlação entre percentual de gordura versus índice de massa corporal, para crianças do grupo Controle, entre 4 e 10 anos de idade	41
GRÁFICO 6: Correlação entre tecido gordo versus índice de massa corporal, para todas as crianças estudadas, entre 4 e 10 anos de idade	42
GRÁFICO 7: Correlação entre tecido gordo versus índice de massa corporal, para crianças com fenilcetonúria (grupo Caso), entre 4 e 10 anos de idade.	42
GRÁFICO 8: Correlação entre tecido gordo versus índice de massa corporal, para crianças do grupo Controle, entre 4 e 10 anos de idade	43
GRÁFICO 9: Box-plot de comparação entre as medianas da variável conteúdo mineral ósseo (CMOCL) dos dois grupos estudados: Caso (fenilcetonúricos) e Controle (saudáveis)	44
GRÁFICO 10: Box-plot de comparação entre as medianas do índice de massa corporal (IMC), de acordo com o controle do nível sérico de fenilalanina	47
GRÁFICO 11: Box-plot de comparação entre as medianas da densidade mineral ósea de colo de fêmur (DMOCF), de acordo com o controle do nível sérico de fenilalanina	47

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Concentrações séricas (ou sanguíneas) de fenilalanina e tirosina em recém-nascidos e lactentes normais, até os 4 meses de idade.....	20
TABELA 2: Concentrações sanguíneas de phe, por faixa etária, em fenilcetonúricos, utilizadas no Protocolo de atendimento do Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG.....	21
TABELA 3: Valores médios de phe no sangue utilizados para classificação dos pacientes fenilcetonúricos, nas diversas faixas etárias	34
TABELA 4: Comparação entre as variáveis idade, peso, altura e índice de massa corporal (IMC) nos grupos Caso (fenilcetonúricos) e Controle, entre 4 e 10 anos de idade.....	37
TABELA 5: Comparação do percentual de gordura, da quantidade de tecidos corporal total, gordo e magro entre os grupos Caso (fenilcetonúricos) e Controle, entre 4 e 10 anos de idade	38
TABELA 6: Comparação da densidade mineral óssea de colo de fêmur (DMOCF) entre crianças com fenilcetonúria (grupo Caso) e sem a doença (grupo Controle), entre 4 e 10 anos de idade.....	43
TABELA 7: Comparação do conteúdo mineral ósseo da coluna lombar (CMOCL) entre os grupos Caso (fenilcetonúricos) e Controle	44
TABELA 8: Comparação do índice de massa corporal (IMC) e a densidade mineral óssea de colo de fêmur (DMOCF), de acordo com o controle do nível sérico de fenilalanina	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APAE: Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais

BH4: Tetrahidrobiopterina

CMO: Conteúdo mineral ósseo

CMO-CL: Conteúdo mineral ósseo da coluna lombar

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

Cont: controle

DEXA: Absorciometria radiológica de energia dupla

DMO: Densidade mineral óssea

DMO-CF: Densidade mineral óssea do colo do fêmur

DMO-CI: Densidade mineral óssea de corpo inteiro

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

GRAF: Gráficos

HP: Hiperfenilalaninemia

HPA: Fenilalanina hidroxilase

HPP: Hiperfenilalaninemia persistente

HPP-não PKU: Hiperfenilalaninemia não fenilcetonúrica

HPT: Hiperfenilalaninemia transitória

IMC: Índice de massa corporal

NCHS: National Center for Health Statistics

NED: Núcleo de Estudos em Densitometria

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

PETN-MG: Programa Estadual de Triagem Neonatal – Minas Gerais

phe: Fenilalanina

PKU: Fenilcetonúria

PMO: Pico de Massa Óssea

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

SNC: Sistema Nervoso Central

TAB: Tabela

TOBEC: Condutividade elétrica corporal
tyr: Tirosina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	MARCOS CONCEITUAIS.....	17
2.1	Triagem neonatal.....	17
2.2	Fenilcetonúria.....	18
2.3	Composição corporal.....	23
2.4	Composição corporal em fenilcetonúria.....	25
2.5	Densidade mineral óssea.....	26
2.6	Densidade mineral óssea em fenilcetonúria.....	28
3	OBETIVOS.....	31
3.1	Objetivo geral.....	31
3.2	Objetivos específicos:.....	31
4	METODOLOGIA.....	32
4.1	Pacientes.....	32
4.2	Métodos.....	33
4.3	Análise estatística.....	36
5	RESULTADOS.....	37
5.1	Comparação da composição corporal entre o grupo caso e o grupo controle.....	37
5.2	Associação entre composição corporal e imc entre o grupo caso e o grupo controle.....	40
5.3	Comparação da densidade mineral óssea do colo do fêmur entre pacientes fenilcetonúricos e o grupo controle.....	43
5.4	Comparação do conteúdo mineral ósseo da coluna lombar entre pacientes fenilcetonúricos e o grupo controle.....	44
5.5	Associação entre percentual de gordura e densidade mineral óssea de colo de fêmur entre pacientes fenilcetonúricos e o grupo controle.....	45
5.6	Associação entre percentual de gordura e densidade mineral óssea de corpo inteiro entre pacientes fenilcetonúricos e o grupo controle.....	45
5.7	Associação entre percentual de gordura e conteúdo mineral ósseo da coluna lombar entre pacientes fenilcetonúricos e o grupo controle.....	45
5.8	Associação entre IMC e densidade mineral óssea de colo de fêmur com o controle da phe no sangue.....	46
6	DISCUSSÃO.....	48
7	CONCLUSÃO.....	54
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55

9	ANEXOS.....	59
9.1	ANEXO A – TERMOS DE CONSENTIMENTO	59
9.2	ANEXO B – Parecer da Câmara Departamental de Pediatria	66
9.3	ANEXO C – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.....	68

1 INTRODUÇÃO

A triagem neonatal é considerada um dos principais avanços para a prevenção de doenças graves, evitando-se o aparecimento de sintomas, a instalação da doença ou mesmo o óbito.

O Programa Estadual de Triagem Neonatal do Estado de Minas Gerais (PETN-MG) foi implantado em setembro de 1993 pela Secretaria de Estado da Saúde, em parceria com o Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (NUPAD/FM/UFMG). No estado, a triagem inclui, atualmente, quatro doenças: hipotireoidismo congênito, fenilcetonúria (PKU), anemia falciforme e fibrose cística. O “Teste do Pezinho”, como é popularmente conhecido, é realizado idealmente no quinto dia de vida dos recém-nascidos.

Os recém-nascidos que apresentam dosagem sanguínea de fenilalanina (phe) ≥ 240 $\mu\text{mol/L}$ são encaminhados ao Ambulatório de Fenilcetonúria do Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (SEG/HC/UFMG) para diagnóstico diferencial e início do tratamento, quando necessário (STARLING *et al.*, 1999).

A incidência de fenilcetonúria é muito variável nas diversas populações, sendo maior nos brancos que nos asiáticos e, ainda menor, nos negros (SCRIVER *et al.*, 2001) Em Minas Gerais é de 1/21.171 nascidos vivos (MARTINS, 2005).

A fenilcetonúria é uma doença causada por um erro no metabolismo das proteínas porque estes pacientes não metabolizam a fenilalanina (phe), aminoácido essencial presente em praticamente todas as proteínas alimentares. A incapacidade metabólica leva ao aumento das concentrações de phe no sangue, ocasionando hiperfenilalaninemia persistente que, se não tratada precocemente, ocasiona lesões graves e irreversíveis no sistema nervoso central (SNC).

A mutação genética e a exposição ambiental, isto é, a ingestão de fenilalanina, são os fatores necessários para o surgimento das manifestações clínicas da PKU.

Pacientes com fenilcetonúria são normais ao nascimento. Clinicamente, a doença só será evidenciada entre os três e os seis meses de vida.

É necessária, portanto, intervenção precoce com modificações do ambiente, pois as lesões celulares, principalmente dos neurônios, apesar de irreversíveis quando instaladas, podem ser evitadas. O tratamento é baseado na restrição da ingestão de fenilalanina, objetivando a manutenção das concentrações sanguíneas do aminoácido dentro de limites considerados seguros.

Restringir a ingestão de fenilalanina significa restringir a ingestão de alimentos ricos em proteína. Diante disso, faz-se necessária a utilização de um substituto protéico – mistura de aminoácidos ou hidrolisados de proteínas, isentos ou contendo quantidade mínima de phe - para que se atinjam as cotas diárias de proteína, em particular, recomendadas para o crescimento e o desenvolvimento adequados. Devido à grande restrição na ingestão de alimentos naturais, estes substitutos devem ser suplementados com vitaminas e minerais, evitando-se deficiências específicas.

Considera-se, na atualidade, que os objetivos do tratamento nutricional dos indivíduos com fenilcetonúria são os mesmos daqueles almejados nos indivíduos não fenilcetonúricos: “crescimento satisfatório, sem deficiências, com prevenção de doenças agudas e crônicas, possibilitando desenvolvimento físico e mental dentro de cada potencial” (CUMMINGS *et al.*, 2002).

Estudos têm sido realizados à procura de alterações nutricionais determinadas pela utilização, por um longo tempo, de dieta com baixa ingestão de alimentos naturais como fonte protéica de alto valor biológico.

Nos países desenvolvidos existe uma variedade de alimentos especiais, com baixa concentração de fenilalanina, que podem ser utilizados pelos indivíduos com fenilcetonúria. No Brasil, esses produtos são de variedade muito restrita, produzidos em pequena escala e de alto custo, impossibilitando o acesso aos mesmos pela maioria das famílias dos pacientes com a doença.

A dieta restrita, imposta pelo tratamento, aliada à dificuldade na aquisição de produtos industrializados de maior valor nutritivo e à deficiência sócio-econômica, dificulta a ingestão de nutrientes em quantidade e qualidade desejáveis.

Para que não haja comprometimento no ganho de peso e no desenvolvimento global dessas crianças, torna-se necessário o aumento do consumo de carboidratos, simples em particular, e de gorduras, garantindo, não só o aporte calórico necessário, mas, também, a utilização adequada das proteínas

ingeridas. Neste caso, os pacientes são incentivados a ingerir proporções maiores desses nutrientes, quando comparados aos indivíduos não fenilcetonúricos.

A maioria das crianças com fenilcetonúria terá acréscimo de óleo vegetal em suas dietas (seja na fórmula especial utilizada, seja nos alimentos especiais ou na dieta vegetariana).

Carboidratos complexos têm sua ingestão restrita por serem ricos em proteínas e são, em geral, substituídos por açúcar na alimentação.

O uso dessa dieta – vegetariana, estrita e controlada – deve ser cuidadosamente monitorado, pois sem o devido acréscimo ideal de alguns nutrientes, condiciona-se o aparecimento de um quadro conhecido como “fome oculta”. Neste caso, o indivíduo aparenta estar saudável, mas na verdade encontra-se com deficiência em nutrientes específicos. Pode, ainda, acontecer deste paciente estar ingerindo quantidades excessivas de alimentos ditos obesogênicos, sendo exposto, também, a maiores riscos para doenças cardiovasculares, diabetes e síndrome metabólica.

Entre as várias restrições impostas aos fenilcetonúricos, salienta-se a proibição da ingestão de leite e derivados, considerados como a melhor fonte alimentar de cálcio. Nesse caso, como as necessidades nutricionais das pessoas com PKU são as mesmas dos indivíduos normais, é preciso considerar o risco de deficiência na formação da massa óssea, com repercussões a médio e longo prazos.

Em geral, o substituto protéico é a maior, quando não a única, fonte de cálcio para esses pacientes.

Tem sido relatada ingestão de cálcio abaixo do recomendado nos pacientes fenilcetonúricos, tanto em países desenvolvidos quanto em países de terceiro mundo, incluindo o Brasil (BRONNER, 1994; STARLING, 2005). A ingestão inadequada desse nutriente na infância e na adolescência pode comprometer a mineralização óssea do indivíduo, repercutindo na vida adulta com a instalação da osteoporose.

A densitometria óssea, utilizada no estudo da mineralização óssea desses pacientes tem demonstrado alterações na massa óssea - osteopenia - em crianças e adolescentes com fenilcetonúria (AL-QADREH *et al.*, 1998; STARLING, 2005).

A realização deste estudo justifica-se, em particular, pela busca de melhor atendimento aos pacientes fenilcetonúricos do Serviço Especial de Genética do HC-UFMG, colocando, ainda, em perspectiva uma maior qualidade de vida futura.

2 MARCOS CONCEITUAIS

2.1 Triagem neonatal

A triagem neonatal para fenilcetonúria foi proposta pelo Dr. Robert Guthrie em 1963, com o objetivo de identificar indivíduos com fenilcetonúria em fase pré-sintomática para realizar o tratamento mais precocemente (LEÃO; AGUIAR, 2008).

O método proposto era um ensaio de inibição bacteriana realizado em amostras de sangue seco, colhidas em papel filtro, para detecção das concentrações de fenilalanina. O tratamento, baseado na restrição de fenilalanina na dieta, já era conhecido uma década antes, mas realizado após início dos sintomas da doença, não revertia os danos neurológicos já instalados.

A percepção de que era possível impedir os danos causados pela PKU, caso o tratamento fosse instituído antes do início das manifestações clínicas, teve papel determinante na concepção da triagem neonatal. Neste caso, a realização de um exame de pequeno custo e de método simples significava a preservação do desenvolvimento mental com manutenção de uma vida normal.

No Brasil, as primeiras experiências com triagem neonatal começaram, ainda, na década de 1960, introduzidas pelo pediatra, Prof. Benjamim Schmidt. Sob sua direção a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo (APAE-SP) iniciou a triagem neonatal para fenilcetonúria em 1976. Em 1990, o Estatuto da Criança e do Adolescente (Lei 8069/1990) definiu a triagem neonatal como obrigatória e em 1992, pela portaria 22, o Ministério da Saúde reafirmou a obrigatoriedade da triagem neonatal para fenilcetonúria (PKU) e hipotireoidismo congênito (LEÃO; AGUIAR, 2008).

Em setembro de 1993, a Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM-UFMG) aprovou a criação do Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD-FM-UFMG), iniciando parceria inovadora e pioneira com a Secretaria Estadual de Saúde, com os objetivos de, não só definir metodologias adequadas para a implantação e desenvolvimento do Programa de Triagem

Neonatal Estadual de Minas Gerais (PETN-MG), como também o de incentivar e coordenar as ações diagnósticas e de pesquisa relacionadas ao mesmo (JANUÁRIO; MOURÃO, 1997).

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

Todas as crianças com possível diagnóstico de fenilcetonúria são encaminhadas ao local de referência no Estado, o Ambulatório de Fenilcetonúria do Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG (SEG-HC-UFMG), onde são atendidas por equipe multidisciplinar e recebem, ou não, a confirmação diagnóstica, iniciando o tratamento, quando indicado (STARLING *et al.*, 1999).

2.2 Fenilcetonúria

Hiperfenilalaninemia é definida como concentração de fenilalanina sanguínea maior ou igual a 120 μ mol/L nas primeiras 24 horas após o nascimento, ou maior ou igual a 240 μ mol/L a partir do terceiro dia de vida, na vigência de ingestão protéica adequada (SMITH; LEE, 2000).

Podem ser classificadas em hiperfenilalaninemia transitória (HPT) e persistente (HPP), de acordo com a temporalidade do processo de acúmulo do aminoácido. A primeira é determinada por prematuridade, erro alimentar ou desnutrição protéico-energética intra-uterina. Apresenta resolução em até, no máximo, seis meses de idade da criança (SCRIVER *et al.*, 1997).

As formas persistentes de hiperfenilalaninemia são doenças autossômicas recessivas, de causas multifatoriais: genética, por mutação no gene da fenilalanina-hidroxilase humana (HPA), e ambiental, por exposição dietética a fenilalanina, sendo ambas condições necessárias e suficientes (SCRIVER *et al.*, 1997).

As HPPs surgem, em geral, por alteração na hidroxilação da fenilalanina (phe) em tirosina (tyr). Para que esta reação ocorra normalmente é necessária a presença de oxigênio e atividades adequadas das enzimas fenilalanina hidroxilase (HPA) e monooxigenase, além do cofator tetrahidrobiopterina (BH4). De forma mais rara (1 a 3% dos casos das HPPs), podem ser ocasionadas por alterações variadas no ciclo da BH4 (SCRIVER *et al.*, 1997).

Este cofator, além de participar da hidroxilação de phe em tyr, também é essencial nas reações de metabolização da tyr em dopamina e na hidroxilação do triptofano para síntese de serotonina. Assim, é importante a identificação de possíveis alterações dessa coenzima ao se considerar o diagnóstico de HPP (SCRIVER; KAUFMAN, 2001).

Durante muitos anos, a PKU foi considerada intratável e somente em 1950 – cerca de 15 anos após ser diagnosticada pela primeira vez - foi desenvolvida dieta especial, livre de fenilalanina, utilizada para prevenção do retardo mental em decorrência da doença. Entretanto, para resultados verdadeiramente positivos era indispensável que a dieta fosse iniciada antes do surgimento de qualquer sintoma, portanto, antes do início das manifestações clínicas da doença.

Foi observado que a HPA não estava ausente em amostras de fígado de pacientes doentes, mas observou-se que a enzima apresentava, apenas, 0,27% da atividade quando comparada à de pessoas normais. Mais tarde, foi demonstrado que os pacientes com PKU teriam até 5% de atividade normal da HPA (GUTTLER, 1980).

Posteriormente, foram definidas formas clínica e bioquímica da PKU, de acordo com os percentuais da atividade enzimática verificada: a hiperfenilalaninemia não-fenilcetonúrica (não-PKU) e a fenilcetonúria, propriamente dita (GUTTLER, 1980).

O gene da HPA está em um único locus no cromossomo 12, com mais de 400 mutações diferentes identificadas. Conseqüentemente, a maioria dos indivíduos com fenilcetonúria serão heterozigóticos, o que significa possibilidade de combinações genéticas numerosas o que certamente contribui para a heterogeneidade clínica e bioquímica da doença (DHONDT, 2006).

Na forma não-PKU a atividade da enzima é superior a 5% do esperado, com tolerância maior à ingestão de fenilalanina, e manutenção das concentrações sanguíneas do aminoácido sempre abaixo de 600 $\mu\text{mol/L}$, mas, também, sempre

iguais ou superiores a 240 $\mu\text{mol/L}$, mesmo com manutenção da ingestão normal de proteínas.

O critério essencial para o diagnóstico da PKU é o limite da concentração da fenilalanina no sangue. Neste caso, as concentrações sanguíneas de fenilalanina mantêm-se iguais ou superiores a 600 $\mu\text{mol/L}$, estando o indivíduo com ingestão normoprotéica (SCRIVER *et al.*, 1997).

As concentrações séricas de phe e tyr em recém-nascidos e lactentes normais estão relacionadas na TAB. 1.

Concentrações séricas (ou sanguíneas) de fenilalanina e tirosina em recém-nascidos e lactentes normais, até os 4 meses de idade

TABELA 1: Concentrações séricas (ou sanguíneas) de fenilalanina e tirosina em recém-nascidos e lactentes normais, até os 4 meses de idade

Idade	phe ($\mu\text{mol/L}$)	tyr ($\mu\text{mol/L}$)
< 17 horas	42 - 110	42 - 99
4 dias	16 - 71	32 - 128
16 dias a 4 meses	55 \pm 10	54 \pm 21

Fonte: Adaptado de Dhondt (2006).

A conversão para tirosina é a principal via na metabolização da fenilalanina. Com a deficiência ou ausência de atividade da HPA, a tirosina passará a ser produzida em quantidades mínimas ou não será produzida. Nesse caso, pode vir a tornar-se um aminoácido essencial, para estes pacientes.

A conversão da fenilalanina em outros metabólitos – ácidos fenilpirúvico, fenilático e fenilacético - constitui apenas uma alternativa em condições anormais, na tentativa de diminuir as concentrações elevadas do aminoácido. A excreção desses derivados na urina ocasiona odor característico, um dos sintomas da doença (SCRIVER *et al.*, 1997).

A relação entre neurotoxicidade e o metabolismo da fenilalanina pode ser considerada sob três pontos de vista: a suposta deficiência de tirosina no cérebro; o efeito da fenilalanina no transporte e distribuição de metabólitos no cérebro; os efeitos no processo neuroquímico. Nenhum desses fatores, isoladamente, explica a alteração cerebral na fenilcetonúria. Suplementação de tirosina isoladamente, sem redução de fenilalanina, não previne retardo mental em fenilcetonúria. Concentrações elevadas de fenilalanina podem prejudicar a deposição de

aminoácidos de cadeia ramificada, tirosina e triptofano no cérebro. A causa da alteração na mielinização cerebral em fenilcetonúricos tem sido foco de interesse, mas ainda não é compreendida (SCRIVER; KAUFMAN, 2001).

As concentrações de phe no sangue dos fenilcetonúricos devem ser mantidas em faixas que variam, um pouco, com o protocolo de cada país e, também, com a idade do paciente (BURGARD *et al.*, 1999). Em Minas Gerais, no SEG–HC–UFMG, são utilizadas recomendações do protocolo britânico, conforme TAB 2:

TABELA 2: Concentrações sanguíneas de phe, por faixa etária, em fenilcetonúricos, utilizadas no Protocolo de atendimento do Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG

Faixa etária	phe mcmol/L (mg/dl)	Média mcmol/L (mg/dl)
RN* a 6 anos	120 a 360 (2 a 6)	240 (4)
7 a 10 anos	120 a 480 (2 a 8)	300 (5)
> 10 anos	120 a 700 (2 a 11,5)	410 (7)

Fonte: Adaptado de BRITISH GUIDELINES FOR PKU MANAGEMENT (1998)

O protocolo de triagem neonatal do PETN-MG considera o 5º dia de vida como o dia ideal para a realização do teste. O Laboratório do NUPAD/FM/UFMG usa o método de ultramicrofluorimetria para dosagem das concentrações sanguíneas de phe considerando-se, o valor igual ou maior que 240 mcmol/L, como ponte de corte para suspeita de PKU. Recém-nascidos de todo o Estado de Minas Gerais que apresentem dosagens compatíveis com esta suspeita são encaminhados para o Ambulatório de Fenilcetonúria do SEG-HC-UFMG, para diagnóstico diferencial e tratamento imediato, se necessário (STARLING *et al.*, 1999).

No dia da primeira consulta é feita outra dosagem de phe no sangue, pela manhã e, na tarde do mesmo dia, o paciente é atendido por equipe multidisciplinar: geneticista, pediatra, psicóloga e nutricionista, caso inicie tratamento.

Para iniciar o tratamento nutricional imediato as concentrações sanguíneas de phe devem estar, no dia da primeira consulta, iguais ou maiores que 600mcmol/L. Esses pacientes são acompanhados pela equipe multidisciplinar, com adequação da dieta de acordo com a idade, ganho de peso e tolerância da criança ao aminoácido, verificada por dosagens laboratoriais seqüenciais, de acordo com o Protocolo.

* **RN:** recém-nascido

O tratamento da PKU é essencialmente dietético e baseia-se na restrição à ingestão de phe, o que significa proibição de alimentos naturais ricos em proteína e controle rigoroso da ingestão daqueles com quantidades protéicas médias. Para que as recomendações diárias de proteínas sejam alcançadas, almejando manter crescimento e desenvolvimento adequados, é introduzido substituto protéico - mistura de aminoácidos ou hidrolisado de proteínas - isento ou com pequena quantidade de phe.

É consenso em todo o mundo que o objetivo do tratamento é evitar danos cerebrais, em particular, já que toda a toxicidade da fenilalanina é verificada exclusivamente no Sistema Nervoso Central. Também é consenso que a toxicidade da fenilalanina é ainda mais nociva em cérebros jovens em desenvolvimento e, por essa razão, é recomendado que as concentrações de fenilalanina no sangue, consideradas seguras, sejam alcançadas o mais rapidamente, mesmo que a confirmação diagnóstica não seja possível de forma imediata.

O tratamento deve ser mantido ao longo da vida, para prevenir atraso intelectual ou perda no QI. Cumpre salientar que é necessário manter limites restritos nas concentrações do aminoácido na fase pré-concepcional imediata e durante toda a gestação, face à possível teratogenicidade de phe (LINDNER, 2006; BURGARD *et al.*, 1999; MODAN-MOSES *et al.*, 2007).

Vários estudos tentam otimizar as estratégias de tratamento para melhorar a variedade na dieta a fim de aumentar a aceitação e evitar deficiência nutricional e desenvolvimento de distúrbios alimentares. Contudo, a base da dieta dos fenilcetonúricos tem mudado muito pouco e os princípios fundamentais são quantificar a fenilalanina ingerida, usar o substituto protéico livre de fenilalanina, adequar o suplemento de vitaminas e minerais de acordo com a idade dos pacientes e completar energia (LINK, 2006).

A quantidade de phe na dieta é prescrita de acordo com a tolerância do indivíduo, que na prática é definida pelas concentrações de phe no sangue. A necessidade diária de calorias, vitaminas e minerais é fornecida por meio dos alimentos permitidos para PKU e daqueles alimentos calóricos isento em phe, como por exemplo, o açúcar e o óleo (KANUFRE *et al.*, 2007)

Alimentos de origem animal estão praticamente ausentes na dieta dos fenilcetonúricos, e a gordura ingerida é derivada de óleos vegetais, os quais contêm alto teor de ácidos graxos insaturados e quantidade muito pequena de ácido

aracdônico. Isso, também, parece contribuir para o encontro de osteopenia nesses pacientes.

A relação cálcio/proteína na dieta é um importante determinante no ganho de massa óssea. Assim, a baixa ingestão de cálcio, associada à uma maior ingestão protéica – muitas vezes recomendada para PKU - pode interferir na massa óssea (MODAN-MOSES *et al.*, 2007).

2.3 Composição corporal

Pacientes com fenilcetonúria, independente da idade, tem uma dieta rica em lípidos e em carboidratos simples, o que aumenta o risco de obesidade e de suas complicações.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a obesidade representa um dos mais importantes problemas de saúde pública e o excesso de peso é o sexto mais importante fator de risco para o aumento no número de doenças em todo o mundo. Cerca de 110 milhões de crianças estão classificadas como tendo sobrepeso ou como obesas.

Países em desenvolvimento, como o Brasil, que estão passando por uma rápida transição nutricional, estão noticiando aumento nas tendências à obesidade infantil. Ironicamente, nesses países, nos quais o baixo peso e o atraso no crescimento eram anteriormente o principal problema de saúde na infância, obesidade e sobrepeso estão agora tornando-se significativamente prevalentes como consequência do desenvolvimento, que facilita o acesso aos alimentos altamente calóricos, de baixo custo, aliados ao estilo de vida sedentário (CALI; CAPRIO, 2008).

A obesidade está associada com problemas de saúde significativos em pediatria e é um importante fator de risco de morbidade e mortalidade em adultos. A obesidade infantil persiste, com freqüência, em adultos, e mais de 80% das crianças obesas serão adultos obesos. Muitas das complicações metabólicas e cardiovasculares devido à obesidade já estão presentes durante a infância, e a resistência à insulina (hiperinsulinismo) é a anormalidade mais comum da obesidade. Usando idade, sexo e índice de massa corporal (IMC) como medida de adiposidade na infância, estudos recentes tem sido capazes de correlacionar

aumento do IMC e complicações da obesidade tanto em crianças quanto em adolescentes (CALI; CAPRIO, 2008).

O IMC tem sido o indicador mais comumente usado para avaliar sobrepeso e obesidade em uma ampla variedade de estudos, incluindo clínicos, de saúde pública e programas de comunidade. Embora não seja um indicador perfeito da gordura corporal total e com técnica limitada, o método tem sido recomendado como o indicador mais apropriado na avaliação de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes. Um dos fatores importantes para essa recomendação é que este é um índice derivado do peso e da altura do indivíduo, medidas antropométricas mais comuns e facilmente obtidas em crianças. Não invasivas, tem baixo custo para obtenção e são, relativamente, fáceis de compreender (HIMES, 2009).

Mesmo sendo a medida mais comumente usada para diagnóstico de obesidade, a qualidade do peso corporal (isto é, a composição corporal, que são as quantidades de massa gorda e de massa magra), não é obtida, não sendo possível avaliar a adiposidade, por este índice.

Até recentemente, determinar a composição corporal em crianças era extremamente difícil, quando não impossível (FIELDS; KRISHNAN; WISNIEWSKI, 2009).

Helba e Binkovitz (2009) publicaram estudo sobre a importância da avaliação da composição corporal, já que esta pode ajudar na identificação, tratamento e prevenção de condições caracterizadas por alterações na massa gorda e massa magra, como a obesidade. A avaliação da composição corporal foi feita através de densitometria óssea. Os autores descrevem que, dentre as técnicas possíveis, a densitometria é a mais largamente utilizada e tem o benefício adicional de quantificar precisamente os dois tipos de massa corporal.

Afirma-se, neste estudo, que complicações resultantes da obesidade, tais como baixa tolerância à glicose, apnéia do sono, baixa auto-estima, prejuízo na qualidade de vida, hipertensão, doenças cardíacas, coronariopatias e anormalidades no perfil lipídico podem, também, afetar as crianças, incluindo, ainda, alterações ortopédicas, escolioses e aumento no risco de fraturas. O nível de adiposidade pode ser expresso em termos de massa gorda ou porcentagem de gordura.

Embora a obesidade seja indicada pela massa gorda excessiva e faça referência à alteração na relação massa magra/massa gorda, ela é, frequentemente,

diagnosticada por métodos antropométricos, entre eles o IMC, com suas limitações. Como o IMC é uma medida de peso e altura e não de massa gorda e massa magra, este tem aplicação limitada no cálculo da composição corporal ou na distribuição da gordura corporal.

2.4 Composição corporal em fenilcetonúria

Poucos são os estudos de composição corporal realizados em crianças com fenilcetonúria.

White, Kronmal e Acosta (1982) descreveram, em estudo multicêntrico com 151 crianças fenilcetonúricas, que as mesmas estavam acima do peso, quando comparadas a crianças sem a doença, da mesma idade e estatura. Relatam 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. Segundo os mesmos autores, estudos anteriores sugerem a participação de vários fatores contribuintes para a obesidade dessas crianças com fenilcetonúria, tais como consumo e gasto energético, anormalidades metabólicas e endócrinas, composição da dieta e composição corporal. Fatores genéticos, sociais e psicológicos também deveriam ser considerados. Além disso, estudos recentes indicavam que o primeiro ano de vida pode ser considerado crítico na etiologia da obesidade infantil.

Dobbelaere *et al.* (2003) estudaram 20 crianças com fenilcetonúria, entre 8 meses e 7 anos de idade, diagnosticadas ao nascimento e adequadamente tratadas. A composição corporal foi avaliada por meio de impedanciometria bioelétrica. Foi encontrada moderada desaceleração do crescimento nesses pacientes. Entretanto, a composição corporal dos fenilcetonúricos não mostrou diferença em relação aos controles, pareados por sexo e idade. Verificaram, ainda, que o retardo do crescimento verificado nessas crianças não se devia à desnutrição protéico-energética e não estava associado a nenhuma modificação da composição corporal, mas a algum fator ainda desconhecido. Estes autores concluem que as experiências com uma dieta pobre em fenilalanina evidenciaram um efeito positivo para o desenvolvimento mental, mas negativo para o crescimento físico.

Neste mesmo trabalho são relatados outros estudos europeus que, também, descrevem atraso do crescimento em crianças com fenilcetonúria. Nesses

estudos não foi encontrada nenhuma relação entre a concentração de fenilalanina sérica, a ingestão de proteínas e de calorias e a presença de retardo do crescimento.

Huemer *et al.* (2007) realizaram estudo caso-controle com 34 crianças para avaliação de crescimento e composição corporal em crianças com fenilcetonúria clássica. Descrevem a determinação da composição corporal como um instrumento precioso na investigação dos efeitos no desenvolvimento somático de uma dieta modificada em proteínas. Segundo eles, a análise longitudinal de peso, estatura e IMC indicaram crescimento físico normal em pacientes com fenilcetonúria durante um período observacional de 12 meses. A respeito da composição corporal, avaliada por método TOBEC (condutividade elétrica corporal), peso, altura e IMC, o estudo realçou que a porcentagem de massa magra em pacientes com fenilcetonúria não diferia significativamente da do grupo controle.

2.5 Densidade mineral óssea

Osteoporose é uma doença caracterizada por diminuição da massa e deterioração da microarquitetura óssea, levando a uma fragilidade do osso, com conseqüente aumento no risco de fraturas. Uma redução de 7% da massa óssea em adultos está associada a 50% de aumento no índice de fraturas (LU *et al.*, 1994). Prevenir a osteoporose significa maximizar o acúmulo de tecido ósseo durante o crescimento e reduzir sua perda durante a vida adulta.

Durante a infância e a adolescência, a formação e remodelação óssea são de grande importância, resultando em um rápido acúmulo de massa óssea, até atingir um máximo, o chamado Pico de Massa Óssea (PMO). Este pode ser definido como a densidade mineral óssea máxima que é adquirida durante o crescimento e desenvolvimento, com subseqüente consolidação, que continua durante toda a vida adulta. A idade precisa em que o PMO é alcançado é ainda sujeita a polêmicas.

Muitos são os fatores que influenciam a mineralização óssea ao longo da vida, como, por exemplo, fatores genéticos, esteróides, hormônios de crescimento, atividade física e estado nutricional. A herança genética é responsável por 70% da massa óssea adquirida e os restantes 30% estão relacionados aos fatores ditos ambientais (EISMAN, 1997).

O desenvolvimento recente de métodos precisos para a medição do conteúdo mineral ósseo das crianças melhorou, de forma significativa, a capacidade de se avaliar as modificações da massa óssea durante o crescimento.

Muitos métodos não invasivos para avaliar massa óssea tem sido aplicados para diagnosticar e monitorizar as doenças metabólicas ósseas e para avaliar terapia em adultos. Contudo, tempo relativamente longo de realização e exposição a alta radiação tem limitado o uso de muitas delas na prática clínica pediátrica.

A densitometria óssea está se tornando mais viável. O fluxo de alta radiação e a melhor resolução de imagem tem reduzido seu tempo de realização, com precisão e dose de radiação permissivas para medida de massa óssea em crianças (KROGER *et al.*, 1992).

A densitometria óssea baseia-se na atenuação sofrida pelos raios X ao atravessar os diferentes tecidos do corpo. Os dois tipos de energia padronizados nesses raios X possibilitam a diferenciação entre os vários tecidos corporais, dividindo o organismo em conteúdo mineral, massa gorda e massa magra (LAZARETTI-CASTRO; 2004).

O peso parece ser a variável mais fortemente associada à densidade mineral óssea em adolescentes, embora a idade e a altura também tenham mostrado associação. LU *et al.* (1994) publicaram estudo da densidade mineral óssea de corpo inteiro, coluna lombar e colo do fêmur, em 266 indivíduos (136 homens), com idade entre 4 e 27 anos (média de 13 anos), usando densitometria óssea. A densidade mineral óssea de todos os sítios estudados aumentou significativamente até a idade de 17,5 anos em homens e 15,8 anos em mulheres, exceto no colo do fêmur em mulheres, no qual o pico foi de 14,1 anos. Homens tiveram pico de densidade mineral óssea de corpo inteiro maior, o que foi atribuído ao maior peso e massa magra corporal. Antes do pico da mineralização óssea, o peso foi o melhor preditor na mineralização óssea de corpo inteiro de coluna lombar em ambos os sexos, mas em colo do fêmur foi influenciado igualmente pelo peso e estatura.

Kröger (1996), afirma que, quando ajustado para idade, peso e altura, a densidade mineral óssea da coluna lombar é maior em meninas do que em meninos. Contudo, no colo do fêmur a situação se inverte.

Ruiz, Mandel e Garabedian (1995) realizaram estudo de densitometria óssea em 151 voluntários hígidos, entre 7 e 15,3 anos e concluíram, por análise de regressão múltipla, que o peso corporal é o maior determinante na densidade mineral óssea vertebral e femoral.

Lonzer *et al.* (1996) mostraram em seu estudo que fatores individuais, se controlados, podem prevenir a osteoporose, sendo que os mais importantes são o peso e o índice de massa corporal. Em seu estudo, ambos foram significativamente associados com o aumento da densidade óssea.

Soyka, Fairfield e Klibanski (2000) afirmam que estudos longitudinais em meninas sadias demonstraram que o ganho de massa óssea é mais pronunciado entre 11 e 14 anos de idade e diminui significativamente após os 16 anos e/ou 2 anos após a menarca. Segundo o artigo publicado, em crianças, assim como em adultos, os episódios de fraturas têm sido mais freqüentes em indivíduos com conteúdo mineral ósseo diminuído, tendo o peso como maior determinante da densidade óssea em crianças e adolescentes.

Foram estudados por Juzwiak *et al.* (2008), 44 adolescentes que praticavam atividade física regularmente, comparando-os com 32 adolescentes considerados sedentários. Não havia diferença quanto à idade, massa muscular, altura ou IMC. No entanto, aqueles que praticavam esportes apresentavam “melhor composição corporal”, com índice de massa magra substancialmente maior quando comparados ao de adolescentes sedentários, assim como menor índice de massa gorda. Pela densitometria óssea realizada em L1-L4, fêmur e rádio, foi demonstrada correlação significativa entre massa magra e densidade mineral óssea: os atletas apresentavam menor índice de massa magra e densidade mineral óssea significativamente maior.

2.6 Densidade mineral óssea em fenilcetonúria

Estudos de mineralização óssea em crianças com fenilcetonúria, bem como a relação daquela com as concentrações séricas de fenilalanina tem sido controversos.

McMurry *et al.* (1992) realizaram estudo em 26 pacientes com fenilcetonúria, com idades entre 1.9 a 25.5 anos de idade, diagnosticados

precocemente. Tinham como objetivo avaliar o estado mineral ósseo desses pacientes, comparando-os a indivíduos sem a doença, pareados por sexo, idade, peso e altura. O estudo concluiu não haver diferença significativa na mineralização óssea entre os grupos. No entanto, seis pacientes do sexo feminino, maiores de 12 anos, tinham densidade mineral óssea significativamente menor que os controles, sendo o peso corporal bem maior nas pacientes com a doença. Houve uma correlação positiva entre a idade e a densidade mineral óssea, nos casos e nos controles. O estudo concluiu que pré-escolares e escolares com fenilcetonúria tinham aumento normal da densidade mineral óssea, mas os adolescentes tinham densidade mineral óssea diminuída, quando comparadas aos controles. O controle adequado de fenilalanina no sangue também foi associado a maior conteúdo mineral ósseo.

Também usando densitometria, Allen *et al.* (1994) mostraram redução na densidade mineral óssea de crianças com PKU (n:32), quando comparadas com crianças sem a doença (n:95). Não encontraram, entretanto, correlação entre densidade mineral óssea e as concentrações séricas de fenilalanina.

Al-Qadreh *et al.* (1998) estudaram 48 crianças com fenilcetonúria clássica, com idades entre 2,5 e 17 anos, relatando mineralização óssea diminuída quando comparadas a um grupo controle, sendo que em 46% dos pacientes foi diagnosticada osteopenia grave.

Zeman, Bayer e Stepan (1999) realizaram estudo de densitometria óssea em 44 pacientes com fenilcetonúria clássica, com idades entre 6 e 29 anos, com diagnósticos precoces, comparando-os com indivíduos hígidos pareados por sexo, idade, peso e estatura. A densidade mineral óssea foi considerada normal em apenas 24 (54%) pacientes com PKU. A densidade mineral óssea da coluna lombar e a de corpo inteiro estavam diminuídas em 20 e 14 pacientes, respectivamente. A idade óssea em crianças e adultos jovens com fenilcetonúria mostrou-se menor que a idade cronológica em 21,5% dos pacientes. O atraso ósseo pareceu mais acentuado nas crianças menores de 8 anos e com dieta mais restrita em proteínas naturais. Neste estudo, o cálculo do conteúdo mineral ósseo, realizado por tomografia computadorizada, mostrou estar significativamente reduzido em adultos jovens com PKU, quando comparado à população normal.

Perez-Duenas *et al.* (2002) estudaram 28 pacientes com fenilcetonúria com idades entre 10 e 33 anos, dos quais 15 tinham diagnóstico tardio da doença.

Detectaram osteopenia em 14 deles (50%). Não houve também correlação entre densidade mineral óssea e fenilalanina sanguínea.

Modan-Moses *et al.* (2007), realizaram estudo de densitometria óssea em 31 pacientes adultos fenilcetonúricos, com idades entre 19 e 41 anos (média de 25 anos). Encontraram osteopenia em, pelo menos, um local do corpo em 11 destes pacientes (38,7%), tendo sido detectada osteoporose em 2 pacientes (6,5%). A densidade mineral óssea de corpo inteiro e de colo do fêmur estava significativamente abaixo do esperado para a população normal. Para a coluna lombar, os valores também estavam abaixo do esperado, mas sem significado estatístico. Não houve correlação entre densidade mineral óssea e idade, concentração sérica de phe, IMC ou porcentagem de gordura corporal.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

➤ Avaliar a composição corporal de pacientes fenilcetonúricos e comparar com a composição corporal de crianças sem fenilcetonúria pareadas por idade, sexo, peso e estatura.

3.2 Objetivos específicos:

➤ Verificar a existência de associação entre a composição corporal e o IMC em crianças com fenilcetonúria e crianças sem a doença, pareadas por idade, sexo, peso e estatura.

➤ Comparar, entre crianças fenilcetonúricas e crianças sem fenilcetonúria, pareadas por sexo, idade, peso e estatura:

- Densidade mineral óssea do colo do fêmur (DMO-CF)
- Conteúdo mineral ósseo da coluna lombar (CMO-CL)

➤ Verificar, em crianças com fenilcetonúria e sem a doença, pareadas por sexo, idade, peso e altura, a existência de associação entre o percentual de gordura corporal e:

- Densidade mineral óssea do colo do fêmur (DMO-CF)
- Densidade mineral óssea de corpo inteiro (DMO-CI)
- Conteúdo mineral ósseo de coluna lombar (CMO-CL)

➤ Verificar a existência de associação entre o controle de phe no sangue e as variáveis IMC e densidade mineral óssea de colo de fêmur.

4 METODOLOGIA

4.1 Pacientes

Participaram do estudo 50 crianças e adolescentes fenilcetonúricos com diagnóstico precoce e em tratamento no Ambulatório de Fenilcetonúria do SEG-HC-UFMG, com idades entre 4 e 13,3 anos, diagnosticados, ou não, pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal do Estado de Minas Gerais. Foram excluídos os indivíduos que usaram corticosteróides nos últimos 12 meses e os que apresentavam doença crônica associada. Todos seguiam o protocolo de tratamento utilizado do Serviço, mantendo dieta especial e comparecendo, nessa faixa etária, de dois em dois meses às consultas médico-nutricionais, mas realizando dosagem de phe mensalmente.

Foram selecionadas 50 crianças e adolescentes como grupo controle, pareados com os casos por sexo, idade, peso e altura, dentre os clientes hígidos dos Ambulatórios de Pediatria Geral do HC-UFMG, parentes de alunos e de funcionários da Faculdade de Medicina (FM-UFMG) e do HC-UFMG, além de estudantes da pré-escola “Escola Municipal Professora Marília Tanure” e da Creche “Sagrado Coração de Jesus”, conveniada com a Prefeitura Municipal de Belo Horizonte. Foram excluídos os indivíduos que tinham história de fraturas após pequeno traumatismo, de fratura recente, de doença crônica associada, de uso de corticóides nos últimos 12 meses, de queixas de dores nos membros, e aqueles com história clínica sugestiva de potencial acometimento do metabolismo e da mineralização ósseas.

O termo de consentimento esclarecido autorizando a inclusão das crianças no estudo e a realização dos exames propostos foi assinado pelo (s) pai (s) ou pelo responsável dos pacientes e dos controles (ANEXO A).

O trabalho foi avaliado e aprovado pela Câmara do Departamento de Pediatria, pelo Conselho Diretor do Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD) da FM-UFMG e pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG) (ANEXOS B e C).

4.2 Métodos

O grupo de pacientes com fenilcetonúria foi submetido a dosagem de fenilalaninano sangue, exame de densitometria óssea e obtenção de peso e estatura no mesmo dia.

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

Para a dosagem de phe, o sangue, colhido por punção venosa, é colocado em papel filtro, secado e enviado ao laboratório de triagem neonatal do NUPAD-FM-UFMG. A dosagem de phe é obtida pela técnica de ultramicrofluorimetria, após separação do sangue por eluição (JANUÁRIO; MOURÃO, 1997).

Cálculos dos níveis médios anuais de phe sérica foram obtidos das dosagens realizadas de acordo com o Protocolo do Serviço, nas diversas faixas de idade, e foi feita a classificação dos resultados obtidos em adequado, regular e inadequado, em comparação com as recomendações para cada faixa etária .

Foram calculadas as médias anuais dos níveis sangüíneos de phe de cada criança e adolescente fenilcetonúrico participante do estudo. Aqueles que não iniciaram o tratamento no Serviço tiveram suas médias calculadas a partir da data de entrada no Programa. Foram excluídos do cálculo os anos que não tinham pelo menos 70% das dosagens preconizadas pelo Protocolo do Serviço. Para cálculo das médias anuais foram excluídas as dosagens realizadas para o teste de triagem neonatal e as correspondentes à data da primeira consulta e ao teste de sobrecarga. Nessas ocasiões, os pacientes ou não haviam iniciado o tratamento, ou estavam ingerindo, de maneira intencional, quantidades elevadas de phe na dieta, como no

caso do teste de sobrecarga, fatos esses que poderiam falsear o controle dos níveis sanguíneos do aminoácido.

Foram também calculadas, a média geral (soma de todas as médias anuais/número de anos estudados, para cada paciente) para as concentrações de phe no sangue, e as médias das dosagens de phe correspondentes às faixas etárias: lactente e pré-escolar (recém-nascido a 6 anos exclusive) e escolar (6 a 10 anos, exclusive). Mediante os valores encontrados, os pacientes foram classificados de acordo com a Tabela 3, em controles adequado, regular e inadequado, pela média geral e pelas médias nas diversas faixas de idade. Estas faixas etárias são as utilizadas no protocolo de atendimento do Serviço, no qual se consideram os limites de phe entre 120 –360 mcmol/l como adequados ao fenilcetonúrico em tratamento, na faixa de recém-nascido a 6 anos, e entre 120-480 mcmol/l de 6 a 10 anos. Admite-se que concentrações de phe, nas idades correspondentes, não sejam deletérios ao sistema nervoso central, permitindo, ainda, maior flexibilidade dietética (COCKBURN *et. al.*, 1993; BURGARD *et. al.*, 1999)

TABELA 3: Valores médios de phe no sangue utilizados para classificação dos pacientes fenilcetonúricos, nas diversas faixas etárias

Faixa etária	Phe (mcmol/L)	Controle
Recém-nascido a pré-escolar (RN a < 6 anos)	≤ 360	Adequado
	> 360 ≤ 480	Regular
	> 480	Inadequado
Escolar (≥ 6 anos <10 anos)	≤ 480	Adequado
	>480 ≤ 600	Regular
	> 600	Inadequado

Fonte: Starling (2005)

Os fenilcetonúricos e os participantes controles foram submetidos à densitometria óssea, no Núcleo de Estudos em Densitometria – NED – situado à Rua dos Otoni, 881, conjunto 701. Sempre o mesmo profissional-médico especializado realizou os exames. A técnica utilizada foi a de absorciometria radiológica de energia dupla (dois fótons de raios X - DEXA), utilizando-se o aparelho de emissão de fótons com fonte de raios X LUNAR EXPERT # 1081. Na ocasião, o aparelho era submetido a testes de controle de qualidade diários, padronizados, que permitiam garantir a acurácia dos testes.

Pacientes e controles foram submetidos à avaliação densitométrica da coluna lombar, do colo do fêmur e do corpo inteiro, sem emprego de sedação. A escolha dos sítios teve como objetivo avaliar a ossificação trabecular e cortical. Para

a realização do exame foram retirados sapatos e quaisquer objetos de metal das crianças e/ou de suas roupas. O tempo total para a realização dos exames foi em média de 10 minutos. As doses de radiação emitidas para realização do exame estão entre 1 e 3 mrem, não representando riscos (LEONARD; ZEMEL, 2002, BACHRACH *et al.*, 1999; DEL RIO *et al.*, 1994).

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

Foram obtidos tanto o conteúdo mineral ósseo (CMO), expresso em gramas (g), quanto a densidade mineral óssea da área (DMO) expressa em gramas por centímetros ao quadrado (g/cm^2), da coluna lombar (de L2 a L4, DMO-CL), do colo do fêmur (DMO-CF) e do corpo inteiro (DMO-CI).

Os critérios abaixo relacionados foram usados para comparar os valores da densitometria obtidos para o grupo de fenilcetonúricos com aqueles de crianças e adolescentes normais, de acordo com a faixa etária:

- Comparação entre os grupos de fenilcetonúricos e de controles do estudo, mediante a comparação dos valores obtidos na densitometria da coluna lombar, colo do fêmur e do corpo inteiro.
- Comparação da composição corporal entre os grupos de fenilcetonúricos e o de controles do estudo, mediante a comparação dos valores de porcentagem de gordura, tecido corporal total, tecido gordo e magro, encontrados no exame de densitometria óssea.

4.3 Análise estatística

O banco de dados foi criado no programa EPI6 e a análise foi realizada no programa SPSS versão 14.0.

As comparações entre os grupos em relação às variáveis quantitativas (peso, altura, IMC, idade, CMO-CL, DMO-CF, DMO-CI, percentual de gordura, tecidos total, magro e gordo) foram realizadas utilizando-se os testes T-Student para comparação de médias, e teste Mann Whitney para comparação de medianas. Quando as variáveis não têm distribuição “normal”, utilizou-se o teste Mann Whitney, e quando as variáveis têm distribuição “normal” utilizou-se o teste T-Student. O teste de normalidade utilizado foi o Shapiro Wilk. O nível de significância utilizado foi de 0,05.

Foi realizada análise de correlações entre algumas variáveis quantitativas para o grupo controle, para o grupo fenilcetonúria e para toda amostra. Inicialmente, foram feitos os gráficos de dispersão para mostrar de forma descritiva como estavam as relações entre essas variáveis. A análise de correlações foi feita para: percentual de gordura e IMC, tecido gordo e IMC, tecido magro e IMC, CMO-CL e percentual de gordura. A correlação utilizada foi a de Pearson, pois as variáveis são quantitativas contínuas. A correlação é uma medida que varia de -1 a +1, valores próximos de -1 indicam que a correlação é forte e negativa entre as variáveis, isto é, ao aumentar uma variável a outra variável diminui. Valores próximos de +1 indicam que a correlação é forte e positiva, isto é, ao aumentar uma variável a outra variável também aumenta e finalmente se a correlação é próxima de 0, não há correlação entre as variáveis, isto é, ao aumentar uma variável não aumenta nem diminui a outra variável.

As comparações das médias do IMC e DMO-CF entre os grupos de acordo com a classificação do nível de fenilcetonúria (adequado, regular e inadequado) foram feitas através da Análise de variância (ANOVA). A ANOVA exige que as variáveis tenham distribuições normais e variâncias constantes. Estas suposições foram verificadas através dos testes Shapiro Wilks (normalidade) e Levene (variância constante). Os dados foram descritos através do gráfico Box-plot.

5 RESULTADOS

Este estudo é parte de um projeto maior, no qual foram avaliados 50 crianças e dois adolescentes. Entretanto, para esta apresentação não foram computados os dados dos adolescentes que apresentavam índice de massa corporal, percentual de gordura, tecidos corporal total, gordo e magro muito divergentes do restante do grupo, o que alterava, em demasia, as médias e medianas dessas variáveis. Do ponto de vista estatístico, foi considerada mais fidedigna a análise feita, apenas, com as crianças entre 4 e 10 anos de idade.

Dos 48 fenilcetonúricos, 42 dispunham, em seus exames de densitometria óssea, de valores de percentual de gordura, tecidos corporal total, gordo e magro. Portanto, a amostra para estes dados foi reduzida ao número disponível, ainda considerado como tamanho amostral satisfatório, em face do universo de pacientes.

Somente 14 crianças do grupo controle tinham resultado de DMO-CF o que permitiu a realização de análises de comparação, mas não as análises de correlação dos dados entre os dois grupos.

5.1 Comparação da composição corporal entre o grupo caso e o grupo controle

As crianças, dos dois grupos, foram pareadas por idade, peso e altura. Como o Índice de Massa Corporal (IMC) é variável calculada pela fórmula $IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$, os resultados obtidos pela análise dos dados não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos estudados.

TABELA 4: Comparação entre as variáveis idade, peso, altura e índice de massa corporal (IMC) nos grupos Caso (fenilcetonúricos) e Controle, entre 4 e 10 anos de idade

Variável	Média	Mediana	Desvio	Mínimo	Máximo	P
Idade						0,944 (**)
Controle (n=48)	5,89	5,65	1,46	4,1	10,8	
Caso (n=48)	5,84	5,65	1,46	3,4	9,7	
Peso						0,904 (**)
Cont (n=48)	20,07	19,30	4,67	14,2	39,2	
Caso (n=48)	19,85	18,80	4,40	14,6	38,9	

Cont.)

						(Cont.)
Altura						0,855
Cont (n=48)	1,13	1,13	0,10	0,98	1,38	(**)
Caso (n=48)	1,13	1,11	0,10	0,995	1,40	
IMC						0,806
Controle (n=48)	15,58	15,43	1,42	13,01	20,89	(**)
Caso (n=48)	15,54	15,23	1,60	11,82	20,35	

Fonte: Dados da Pesquisa
(**) Teste Mann Whitney

Para avaliação da composição corporal foram analisados os valores referentes ao percentual de gordura e a quantidade de tecidos total, gordo e magro. Foram encontrados valores descritos na Tab. 5, a seguir. Considerando como significativo o valor de $p < 0,05$, encontrou-se que o percentual de gordura e a quantidade de tecido gordo, em crianças com fenilcetonúria, é significativamente maior que os de crianças sem a doença, mesmo que os dois grupos não tenham apresentado diferenças em relação à quantidade de tecido corporal.

TABELA 5: Comparação do percentual de gordura, da quantidade de tecidos corporal total, gordo e magro entre os grupos Caso (fenilcetonúricos) e Controle, entre 4 e 10 anos de idade

Variável	Média	Mediana	Desvio	Mínimo	Máximo	P (*)
% gordura						0,044
Cont(n=48)	16,14	14,84	6,61	7,28	35,8	(**)
Caso (n=42)	18,21	17,46	5,87	8,54	31,07	
Tec total						0,248
Cont (n=48)	17426,81	16292,00	4302,61	11691,00	35199,00	
Caso (n=42)	18035,50	16925,50	4150,20	12959,00	35269,00	
Tec gordo						0,031
Cont (n=48)	2953,23	2362,00	2042,63	1022,00	12618,00	(**)
Caso (n=42)	3385,67	2898,00	1794,59	1370,00	10957,00	
Tec magro						0,699
Cont (n=48)	14473,57	13871,00	2968,98	10432,00	22581,00	
Caso(n=42)	14649,83	14141,00	2839,90	10933,00	24312,00	

Fonte: Dados da Pesquisa
(*) Teste Mann Whitney (**) Valor de $p < 0,05$

Assim, também, no mesmo nível de significância, verificou-se que as medianas das variáveis percentual de gordura e quantidade de tecido gordo, dos grupos caso e controle, tiveram diferenças estatisticamente significantes. Isto é, as medianas do percentual de gordura e tecido gordo do grupo caso foram superiores as medianas do grupo controle (GRAF. 1 e 2).

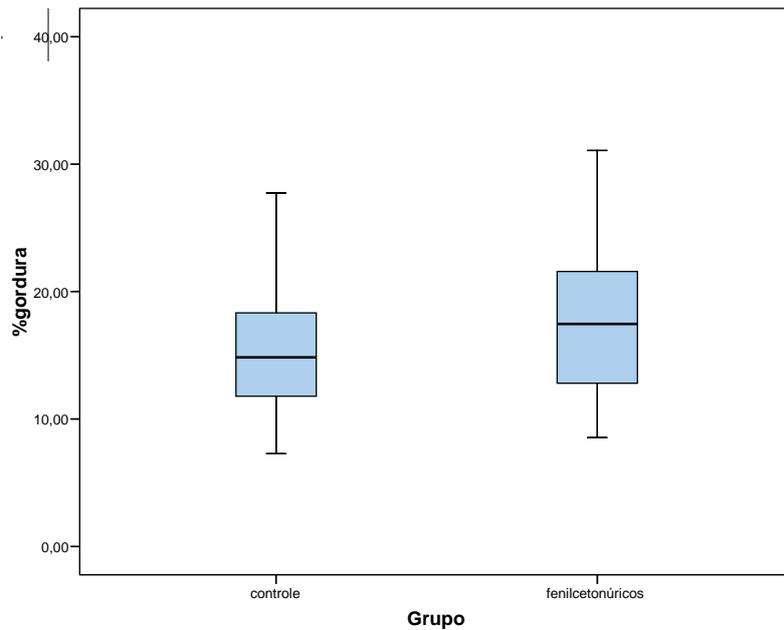


GRÁFICO 1: Box-plot de comparação entre as medianas da variável percentual de gordura dos dois grupos estudados: Caso (fenilcetonúricos) e Controle (saudáveis), entre 4 e 10 anos de idade

Fonte: Dados da pesquisa

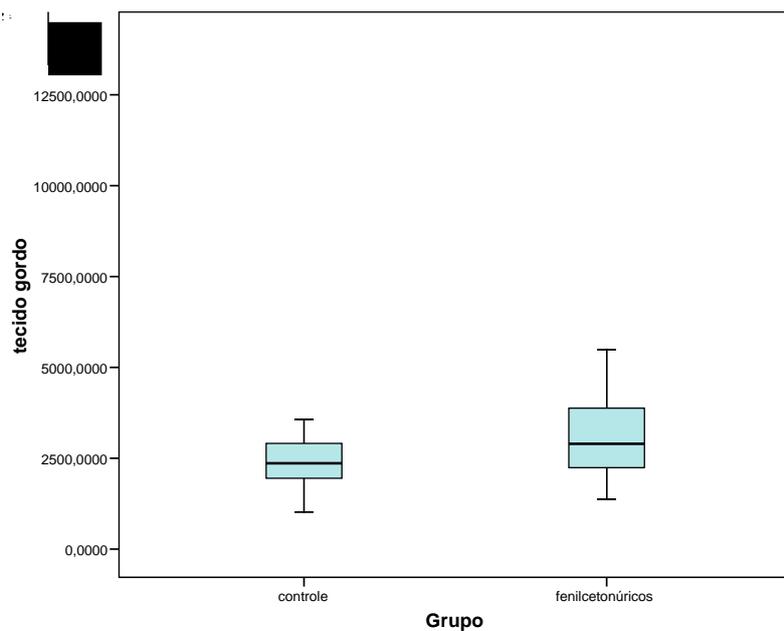


GRÁFICO 2: Box-plot de comparação entre as medianas da variável tecido corporal gordo dos dois grupos estudados: Caso (fenilcetonúricos) e Controle (saudáveis), entre 4 e 10 anos de idade

Fonte: Dados da pesquisa

5.2 Associação entre composição corporal e imc entre o grupo caso e o grupo controle

Com dito anteriormente, a composição corporal foi avaliada pelo percentual de gordura e quantidades de tecido gordo e de tecido magro.

Usando a correlação de Pearson e pela análise do gráfico de dispersão, percebe-se que quanto maior o IMC, maior será o percentual de gordura e também a quantidade de tecido gordo. Esses resultados foram vistos tanto no grupo de fenilcetonúricos (Caso) quanto no grupo controle.

Para a associação entre percentual de gordura e IMC os valores da correlação de Pearson foram: geral = 0,627(p=0,000); fenilcetonúricos = 0,665(p=0,000); controle = 0,616(p=0,000) (Graf. 3, 4 e 5).

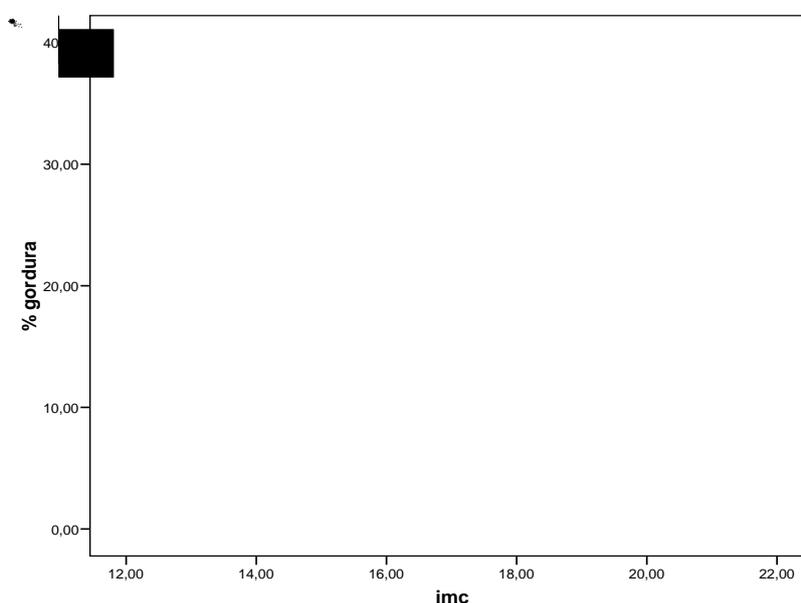


GRÁFICO 3: Correlação entre percentual de gordura versus índice de massa corporal, para todas as crianças estudadas, entre 4 e 10 anos de idade (Correlação de Pearson = 0,627 para todas as crianças)

Fonte: Dados da pesquisa

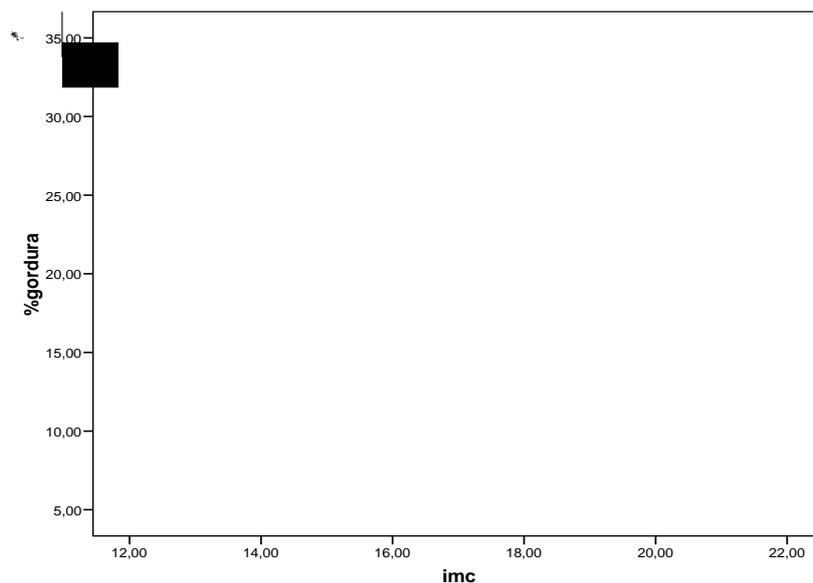


GRÁFICO 4: Correlação entre percentual de gordura versus índice de massa corporal, para crianças com fenilcetonúria (grupo Caso), entre 4 e 10 anos de idade (Correlação de Pearson para crianças com Fenilcetonúria = 0,665)

Fonte: Dados da pesquisa

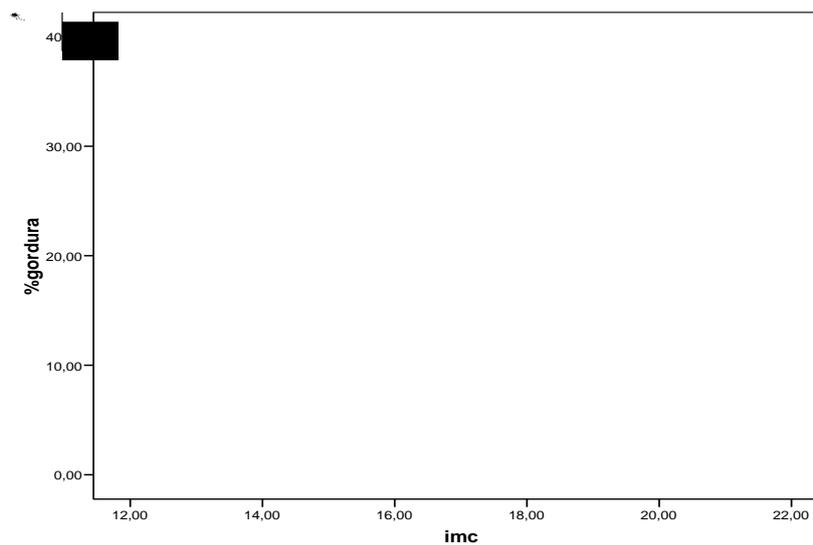


GRÁFICO 5: Correlação entre percentual de gordura versus índice de massa corporal, para crianças do grupo Controle, entre 4 e 10 anos de idade (Correlação de Pearson para crianças do grupo controle=0,616)

Fonte: Dados da pesquisa

Para a associação entre tecido gordo e IMC, os valores da correlação de Pearson foram: geral = 0,699($p=0,000$); fenilcetonúricos = 0,648($p=0,000$); controle = 0,758($p=0,000$) (GRAF. 6, 7 e 8).

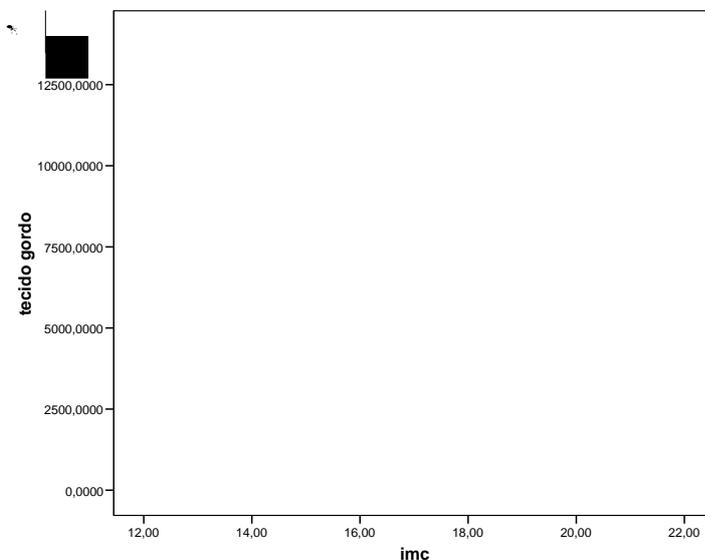


GRÁFICO 6: Correlação entre tecido gordo versus índice de massa corporal, para todas as crianças estudadas, entre 4 e 10 anos de idade. (Correlação de Pearson tecido gordo e imc geral = 0,699)

Fonte: Dados da pesquisa

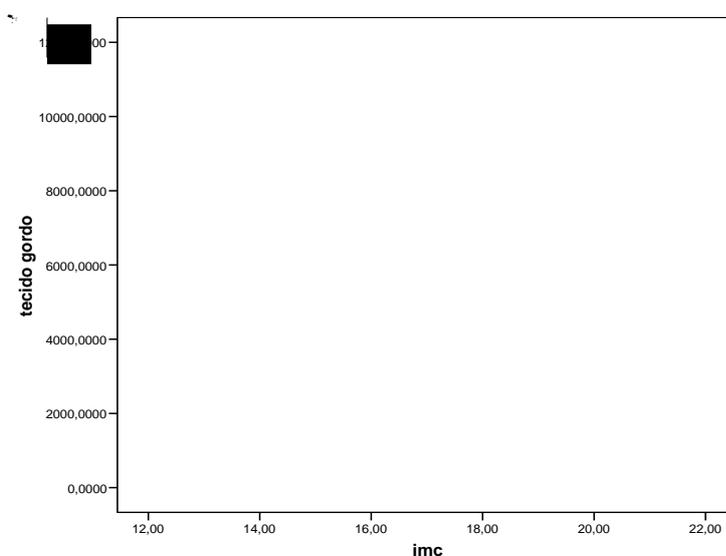


GRÁFICO 7: Correlação entre tecido gordo versus índice de massa corporal, para crianças com fenilcetonúria (grupo Caso), entre 4 e 10 anos de idade. (Correlação grupo fenilcetonúria do tecido gordo e imc = 0,648)

Fonte: Dados da pesquisa

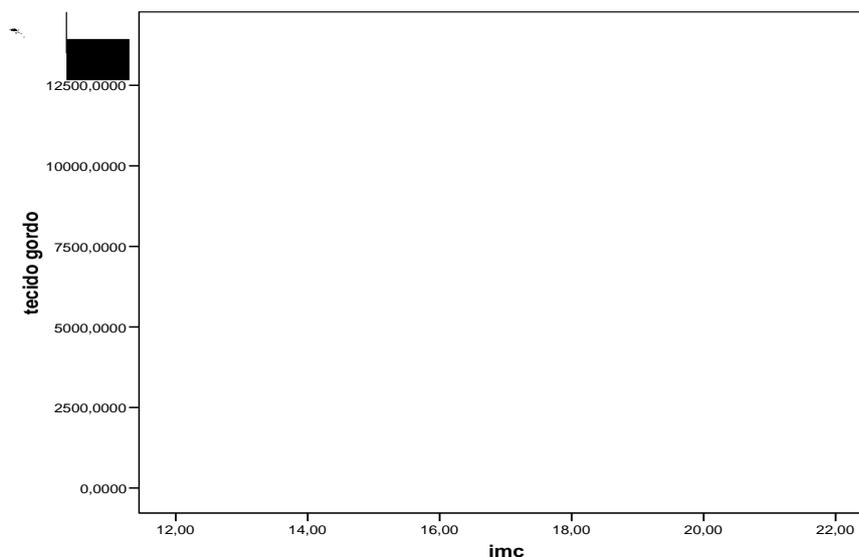


GRÁFICO 8: Correlação entre tecido gordo versus índice de massa corporal, para crianças do grupo Controle, entre 4 e 10 anos de idade (Correlação do grupo controle do tecido gordo e imc = 0,758)

Fonte: Dados da pesquisa

Não houve correlação positiva entre as variáveis tecido magro e índice de massa corporal, para ambos os grupos.

5.3 Comparação da densidade mineral óssea do colo do fêmur entre pacientes fenilcetonúricos e o grupo controle

Ao comparar a densidade mineral óssea do colo do fêmur entre as crianças com fenilcetonúria e as do grupo controle, percebe-se que ao nível de significância de 0,05 não houve diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos: TAB.6 ($p=0,332$).

TABELA 6: Comparação da densidade mineral óssea de colo de fêmur (DMOCF) entre crianças com fenilcetonúria (grupo Caso) e sem a doença (grupo Controle), entre 4 e 10 anos de idade

DMO-CF	Média	Mediana	Desvio	Mínimo	Máximo	p
Controle(n=14)	0,7236	0,7190	0,1122	0,5310	0,9120	0,332 (*)
Caso (n=48)	0,6954	0,7035	0,0893	0,5300	0,9020	

Fonte: Dados da Pesquisa.

(*) Teste t –student

5.4 Comparação do conteúdo mineral ósseo da coluna lombar entre pacientes fenilcetonúricos e o grupo controle

Ao nível de significância de 0,05, houve diferença estatisticamente significativa no conteúdo mineral ósseo da coluna lombar entre os dois grupos. Isto é, a mediana do conteúdo mineral ósseo do grupo controle foi superior à mediana do grupo caso (TAB. 7).

TABELA 7: Comparação do conteúdo mineral ósseo da coluna lombar (CMOCL) entre os grupos Caso (fenilcetonúricos) e Controle

CMOCL	Média	Mediana	Desvio	Mínimo	Máximo	P (**)
Controle (n=48)	13,02	12,50	3,15	7,20	23,50	0,053
Caso (n=48)	11,88	11,50	2,68	7,90	17,80	

Fonte: Dados da Pesquisa
(**) Teste Mann Whitney

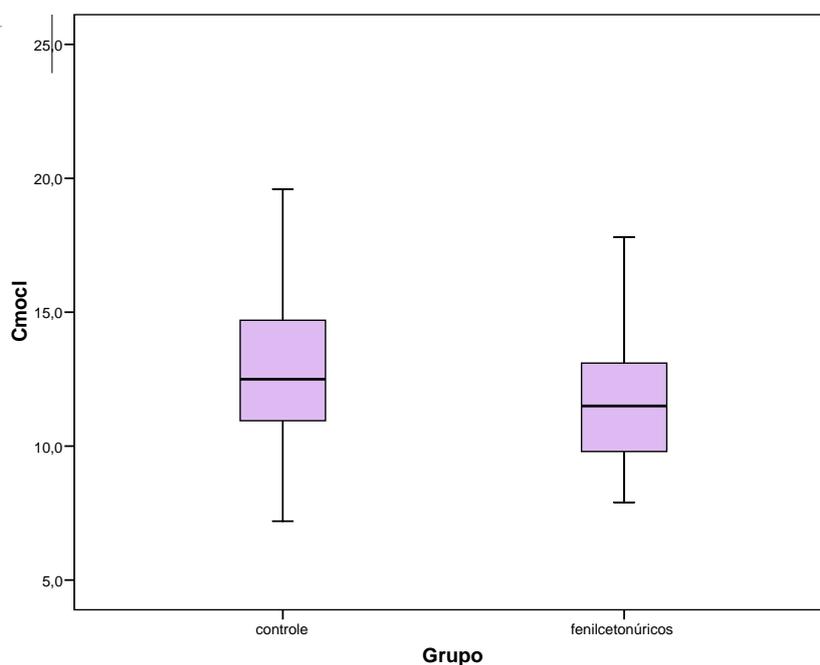


GRÁFICO 9: Box-plot de comparação entre as medianas da variável conteúdo mineral ósseo (CMOCL) dos dois grupos estudados: Caso (fenilcetonúricos) e Controle (saudáveis)

Fonte: Dados da Pesquisa

5.5 Associação entre percentual de gordura e densidade mineral óssea de colo de fêmur entre pacientes fenilcetonúricos e o grupo controle

Fazendo-se a associação entre densidade mineral óssea de colo de fêmur e percentual de gordura, conclui-se que não houve correlação positiva entre essas variáveis, ou seja, $p > 0,05$.

Os valores da correlação de Pearson foram: Geral = 0,063($p=0,647$); fenilcetonúricos = 0,204($p=0,195$). No grupo controle não foi possível analisar a correlação devido aos poucos dados da variável DMOCF neste grupo.

5.6 Associação entre percentual de gordura e densidade mineral óssea de corpo inteiro entre pacientes fenilcetonúricos e o grupo controle

Fazendo-se a associação entre densidade mineral óssea de corpo inteiro e percentual de gordura, conclui-se que não houve correlação positiva entre essas variáveis, ou seja, $p > 0,05$.

Os valores da correlação de Pearson foram: Geral = 0,159 ($p=0,136$); fenilcetonúricos = 0,052 ($p=0,743$); controle = 0,278($p=0,059$).

5.7 Associação entre percentual de gordura e conteúdo mineral ósseo da coluna lombar entre pacientes fenilcetonúricos e o grupo controle

Fazendo-se a associação entre densidade mineral óssea de colo de fêmur e percentual de gordura, conclui-se que não houve correlação positiva entre essas variáveis, ou seja, $p > 0,05$.

Os valores da correlação de Pearson foram: Geral = 0,147 ($p=0,170$); fenilcetonúricos = 0,127 ($p=0,421$); controle = 0,208($p=0,160$).

5.8 Associação entre IMC e densidade mineral óssea de colo de fêmur com o controle da phe no sangue

Não houve diferença estatisticamente significativa entre o IMC de crianças que apresentavam controle das concentrações de fenilalanina no sangue e àquelas que não apresentavam concentrações sanguíneas do aminoácido entre os limites considerados adequados para a idade. Do mesmo modo, não houve diferença estatisticamente significativa na densidade mineral óssea do colo do fêmur entre as crianças com concentrações do aminoácido consideradas como adequadas, regulares ou inadequadas (Tab. 8 e Graf. 10 e 11).

TABELA 8: Comparação do índice de massa corporal (IMC) e a densidade mineral óssea de colo de fêmur (DMOCF), de acordo com o controle do nível sérico de fenilalanina

	Média	Mediana	Desvio	Mínimo	Máximo	p
IMC						0,494 (*)
Adequado (n=17)	15,78	15,76	1,79	13,17	19,85	
Regular (n=16)	15,17	15,14	1,00	13,63	17,03	
Inadequado (n=15)	15,72	15,47	1,95	11,82	20,35	
DMOCF						0,220 (*)
Adequado (n=17)	0,703	0,713	0,096	0,54	0,89	
Regular (n=16)	0,717	0,705	0,090	0,56	0,90	
Inadequado (n=15)	0,663	0,689	0,075	0,53	0,80	

Fonte: Dados da Pesquisa

(*)Análise de Variância (comparação das médias em relação a classificação de fenilcetonúria). Suposição: (normalidade e variância constante)

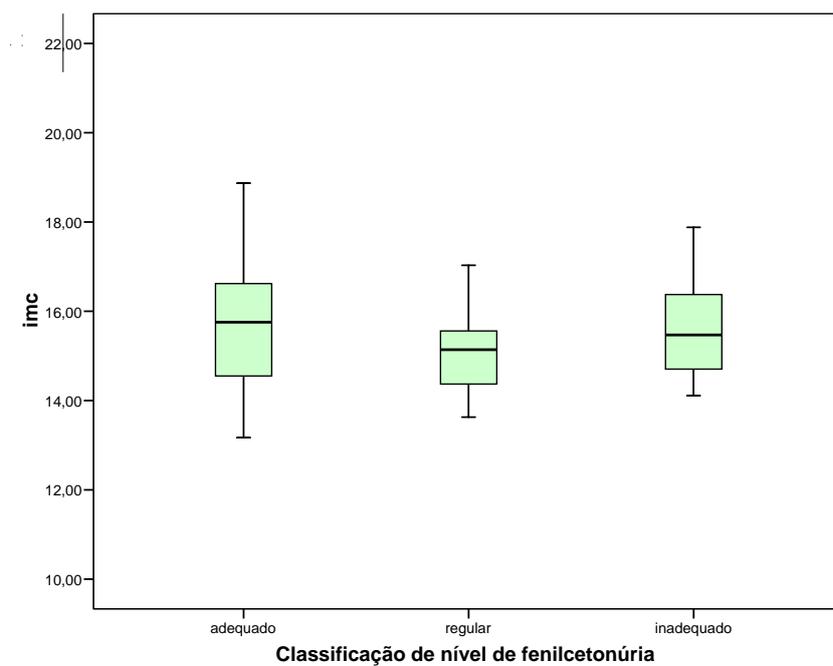


GRÁFICO 10: Box-plot de comparação entre as medianas do índice de massa corporal (IMC), de acordo com o controle do nível sérico de fenilalanina
Fonte: Dados da Pesquisa

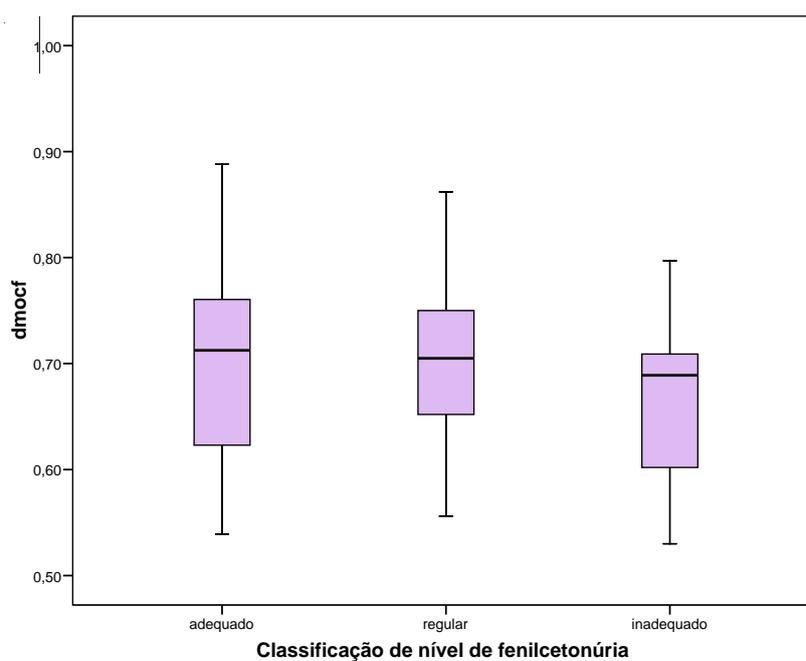


GRÁFICO 11: Box-plot de comparação entre as medianas da densidade mineral ósea de colo de fêmur (DMOCF), de acordo com o controle do nível sérico de fenilalanina
Fonte: Dados da Pesquisa

6 DISCUSSÃO

Este estudo foi desenvolvido para avaliar a composição corporal e a densidade mineral óssea das crianças com fenilcetonúria tratadas no SEG-HC-UFMG, procurando maior compreensão das repercussões dessa doença e do seu tratamento em uma população com características étnicas, biopsicossociais diferentes das até então estudadas. Tal compreensão trará maior qualidade ao atendimento desses pacientes.

Os fenilcetonúricos recebem dieta estritamente vegetariana com ingestão controlada e, por outro lado, também necessitam aporte calórico e protéico suficiente para que não haja comprometimento do ganho ponderal ou qualquer outro distúrbio nutricional.

Complementar o aporte calórico, nesse caso, significa, muitas vezes, aumentar a ingestão de lípidos e de carboidratos simples. Este acréscimo deve ser feito com cautela e com controle dietético rigoroso, para que não ocasione alterações ponderais excessivas, levando à obesidade e suas complicações.

É preciso, ainda, rígido controle da ingestão de minerais, alguns em particular como o cálcio, para que não aconteçam deficiências sub-clínicas – a chamada “fome oculta” -, com prejuízos do estado de saúde, sejam presentes e/ou futuros.

Conseguir alcançar todos esses objetivos é tarefa difícil em pacientes com dieta tão restritiva, considerando que o custo elevado mas, principalmente, o sabor e o cheiro da mistura de aminoácidos podem comprometer a aceitação da mesma e, em consequência, a ingestão diária de determinados nutrientes aportados de maneira quase que exclusiva por ela. Sendo assim, em algumas faixas etárias em especial, não se consegue alcançar as necessidades diárias recomendadas para prover um estado nutricional adequado (ACOSTA; YANNICELLI, 1997).

Aos problemas citados acima, aliam-se a dificuldade de adquirir produtos industrializados de maior valor nutritivo e a deficiência sócio-econômica, não sendo possível a ingestão de nutrientes em quantidade e qualidade desejáveis. No Brasil, os produtos industrializados são produzidos em pequena escala e são de alto custo, o que impossibilita a aquisição pela maioria das famílias dos pacientes.

Este trabalho é parte de um estudo mais amplo, realizado pela Professora Ana Lúcia Pimenta Starling, tendo sido apresentado como Tese de Doutorado em 2005 (STARLING, 2005) e no qual a atual mestranda participou como Bolsista do NUPAD/FM/UFMG. Foram avaliadas 50 crianças com fenilcetonúria e 50 crianças hígdas, pareadas por sexo, idade, peso e altura. O tamanho da amostra estudada foi determinado pelo número de indivíduos fenilcetonúricos em tratamento no SEG-HC-UFMG e limitada pelos critérios de exclusão. Pela incidência populacional da doença no nosso meio e por ser o SEG-HC-UFMG o único centro de referência para PKU no estado, considerou-se a amostra representativa de mais de 90% dos fenilcetonúricos em tratamento precoce, nas faixas de idade (STARLING, 2005).

Procurou-se recrutar a maioria dos controles entre os clientes dos núcleos de pediatria, geral e de adolescentes, do HC-UFMG, já acompanhados por algum tempo por estes Serviços e que, além de preencherem os critérios de inclusão, também foram considerados hígdos pelo médico responsável por seu acompanhamento ambulatorial. Como o recrutamento nesses locais não foi suficiente, os controles foram selecionados entre parentes de alunos da graduação em Medicina da FM-UFMG, dos funcionários do Ambulatório de Pediatria São Vicente de Paulo do HC-UFMG e de duas pré-escolas municipais do município de Belo Horizonte. Todos foram avaliados clinicamente e por preencherem, também, os critérios de inclusão, foram considerados aptos a participarem do estudo. Na nossa avaliação, a necessidade de buscar os controles em outros locais, que não apenas na clientela do HC-UFMG, foi considerada benéfica.

Desde que o Ambulatório de Fenilcetonúria é o único centro especializado do Estado para o tratamento da PKU, estão ali representadas, senão todas, pelo menos a maioria das classes sócio-econômico-culturais da população estadual. O recrutamento fora do âmbito do HC-UFMG permitiu estender essa variável, também, aos controles. Nesse caso, fatores intervenientes, não estudados, como atividade física e acesso à alimentação segura foram minimizados (STARLING, 2005).

Pelos resultados encontrados, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação às variáveis peso, idade e estatura, considerando tratar-se, portanto, de uma população homogênea.

São poucos, e controversos, os estudos sobre a composição corporal, realizados com crianças com fenilcetonúria. Os resultados obtidos são comparáveis àqueles encontrados por White, Kronmal e Acosta (1982), os quais encontraram

excesso de peso nas crianças com fenilcetonúria, enquanto constatou-se, com o presente estudo, haver maior percentual de gordura e massa corporal gorda em paciente com a doença.

Ao contrário, dois estudos europeus (DOBBELAERE *et al.*, 2003 e HUEMER, *et al.*, 2007) afirmam não haver diferença na composição corporal de crianças com fenilcetonúria, quando comparadas à crianças híginas. Pensamos que essas diferenças podem ser explicadas pelo tipo de dieta oferecida a essas crianças, já que se tratam de um estudo austríaco e outro francês. A realidade sócio-econômica daquelas populações deve permitir que sejam ofertadas aos pacientes uma dieta mais variada e completa, sem o excesso de lípidos e carboidratos que tornam-se necessários em nosso meio.

White, Kronmal e Acosta (1982) descrevem que o tratamento dietético não parece estar relacionado, isoladamente, ao excesso de peso entre os pacientes estudados. Eles descrevem vários outros fatores que poderiam estar relacionados: ocupação dos pais, nível sócio-econômico familiar, ou mesmo à maior atenção dada à dieta pelos pais das crianças com fenilcetonúria.

O estudo publicado por HUMER *et al.* (2007), considera não haver diferença na composição corporal entre crianças com fenilcetonúria e crianças híginas, pois os autores não encontraram diferença estatisticamente significativa na massa corporal magra, entre os dois grupos. Entretanto, apesar dos resultados, aqui apresentados, também não mostrarem diferença estatística quanto à massa corporal magra entre os dois grupos estudados, consideramos que as diferenças encontradas entre o percentual de gordura e a massa corporal gorda são suficientes para concluir que existe diferença na composição corporal dos pacientes com PKU.

Existem controvérsias, também, em relação aos estudos da densidade mineral óssea em crianças.

É preciso ressaltar que os métodos utilizados, quando se aplicam técnicas de medição óssea em crianças, foram desenvolvidos para estudar o esqueleto de um adulto, sendo necessárias, portanto, modificações especiais para efetuar medições precisas em crianças, tanto na aparelhagem, quanto nos programas de informática, quanto na técnica.

A densitometria óssea é capaz de determinar a quantidade mineral em gramas (conteúdo mineral ósseo) contida em uma determinada projeção do osso. Dividindo esse conteúdo mineral pela área óssea do local, obtém-se o que se

convencionou chamar de densidade, embora se trate de uma medida de g/cm^2 . Com isso, percebemos a dificuldade de se interpretar a densitometria óssea em criança.

Como essa densidade obtida é a real e não volumétrica, e como a área não aumenta na mesma proporção que o volume, durante o crescimento, ossos grandes superestimam, enquanto ossos pequenos subestimam a densidade mineral óssea, devido à limitação técnica do método. Crianças e adolescentes encontram-se em crescimento, com variação intensa no tamanho dos ossos. Então, algumas modificações de densidade mineral óssea real observadas nessa faixa etária não representam aumento real na mineralização, mas, na verdade, refletem o crescimento volumétrico do esqueleto. (LAZARETTI-CASTRO, 2004)

Goulding *et al.* (2000), descrevem que o aumento da densidade mineral óssea e a redução do peso corporal, cada fator isoladamente, tem grande potencial na redução do risco de fraturas. Isso poderia ser comprovado, segundo os autores do estudo, pelo menor risco de fraturas apresentado pelas crianças com peso e densidade mineral óssea, adequados. Saliente-se que este resultado foi obtido avaliando-se meninas com risco aumentado de fraturas (história prévia de fraturas). Esse é um dos estudos que justifica nossa preocupação com o risco de obesidade em nossas crianças, pois além de conseqüências metabólicas e cardiovasculares já estabelecidas na literatura, também é sugerido um comprometimento ósseo.

Juzwiak *et al.* (2008) encontraram relação significativa entre massa magra e densidade mineral óssea em coluna lombar e colo do fêmur, ao contrário do presente estudo. Os mesmos autores relatam que a interpretação de dados referentes à massa óssea, em adolescentes, é complexa devido às intensas modificações que ocorrem tanto na densidade e nas dimensões dos ossos quanto na composição corporal, o que pode justificar a divergência dos resultados.

Alguns estudos, avaliando a densidade mineral óssea em sítios diferentes daqueles do presente estudo, concluíram haver diminuição na mineralização óssea de crianças com fenilcetonúria (AL-QADREH *et al.*, 1998; ZEMAN *et al.*, 1999; PEREZ-DUENAS *et al.*, 2002). Starling (2005), que estudou esta mesma população, mas em outros sítios, também encontrou menor densidade mineral óssea coluna lombar nos pacientes fenilcetonúricos em relação aos indivíduos do grupo controle. Isto posto, percebe-se a dificuldade em se afirmar se há, ou não, alteração na densidade mineral óssea de crianças com fenilcetonúria. A deficiência da densidade poderia estar relacionada com o local de realização do exame? Tanto a coluna

lombar quanto o colo do fêmur estão em franco crescimento na criança. No entanto, estes locais poderiam diferir na época de maior aquisição de massa óssea e, assim refletiriam, em determinados períodos a deficiência encontrada.

Modan-Moses *et al.* (2007) encontraram diminuição significativa na densidade mineral óssea de colo de fêmur em pacientes fenilcetonúricos, mas este estudo avaliou pacientes adultos. Em concordância com o trabalho aqui apresentado, esses autores, também, não verificaram existência de correlação entre percentual de gordura e densidade mineral óssea de colo de fêmur ou de corpo inteiro.

Da mesma forma, não foi encontrada correlação entre a densidade mineral óssea de colo de fêmur e a concentração de phe no sangue, o que está de acordo com os resultados publicados (ALLEN *et al.*, 1994).

Starling (2005) verificou diferença significativa entre os valores da DMO-CL (densidade mineral óssea da coluna lombar) entre os pacientes com PKU, classificados de acordo com o controle dos níveis sanguíneos de fenilalanina, encontrando-se maiores médias entre os indivíduos melhor classificados. Estudando agora a DMO-CF da mesma população, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes com bom controle ou sem controle adequado.

Acosta *et al.* (2003) descreveram, em estudo experimental, a existência de relação entre menor densidade mineral óssea e concentrações elevadas de phe no sangue. É possível, apenas, tecer conjecturas à respeito desses fatos, com persistência das dúvidas: o excesso de phe atuaria com maior intensidade em locais diferentes? Em faixas de idade diferentes? De que maneira o aminoácido acometeria o metabolismo do osso?

O fato de não haver correlação significativa entre as concentrações sanguíneas de phe e o IMC, nos faz concluir que os indivíduos que transgrediram a dieta proposta e tinham, na ocasião do estudo, controle inadequado da doença – concentrações de phe no sangue acima dos limites considerados adequados para a idade - não obtiveram maior ganho de peso em relação àqueles que apresentavam controle nos limites referidos. Esperava-se, ao contrário, que seriam encontrados mais obesos entre os pacientes “transgressores” da dieta, que ingeriam maior quantidade dos alimentos controlados (às vezes, ingeriam alimentos proibidos), e conseqüentemente, maior quantidade calórica.

Com esses resultados podemos perceber que lidamos com pacientes que apresentam maior risco de obesidade, em razão da dieta que lhes é oferecida. Há necessidade de se completar o aporte calórico, o que deve ser feito com cautela, principalmente nos lactentes, quando é feita opção pelo uso de carboidratos simples; acostuma-se o paciente, desde cedo, com uma alimentação muito doce. E, culturalmente, nossa população já tem o hábito de adoçar, de forma excessiva, os alimentos. O uso de lipídeos, tanto na mamadeira quanto na dieta sólida, também, favorece os hábitos alimentares da nossa população que prefere alimentação mais rica em gorduras. É preciso controle rigoroso dessas prescrições.

Além da alteração na composição corporal, e as conseqüentes complicações da obesidade, descritas pela literatura, verifica-se, ainda, alterações no metabolismo ósseo desses pacientes, que poderiam ser explicadas pela obesidade em si, ou pela baixa ingestão de minerais, cálcio em particular.

Este nosso trabalho não mostrou alteração na DMO-CF ou na DMO-CI, mas outros estudos demonstraram que outros sítios ósseos podem já estar sendo afetados.

Também, não encontramos correlação entre os níveis séricos phe e o IMC, mas a importância de se manter um controle adequado da doença é inquestionável, levando-se em consideração, principalmente, os riscos de acometimento do SNC.

Se a realidade sócio-econômica dos pacientes do SEG-HC-UFMG não permite que lhes sejam oferecidos alimentos mais variados, com diminuição da oferta de lípidos e carboidratos simples, como é feita atualmente, devemos estar atentos ao ganho de peso dessas crianças, com avaliação constante do ganho de massa gorda. É preciso estar atentos para a oferta de determinados nutrientes como o cálcio – seja por complementação alimentar ou medicamentosa - na tentativa de impedir, ou minimizar as alterações da densidade mineral óssea dessas pacientes.

7 CONCLUSÃO

Crianças com fenilcetonúria, entre 4 e 10 anos de idade:

- tem percentual de gordura significativamente maior do que crianças híginas de mesmo sexo, idade, peso e altura
- tem tecido corporal gordo significativamente maior do que crianças híginas de mesmo sexo, idade, peso e altura.
- tem menor conteúdo mineral ósseo da coluna lombar que aquelas sem a doença de mesmo sexo, idade, peso e altura.
- não apresentam diferença estatisticamente significativa da densidade mineral óssea de colo de fêmur quando comparadas à crianças sem a doença, de mesmo sexo, idade, peso e altura.
- apresentam correlação positiva entre o índice de massa corporal, percentual de gordura e quantidade de tecido corporal gordo do mesmo modo que crianças híginas, pareadas por sexo, idade, peso e altura.
- não foi encontrada diferença estatisticamente significativa no índice de massa corporal das crianças com e sem controle de fenilalanina no sangue.
- não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na densidade mineral óssea do colo do fêmur entre as crianças com controles adequado, regular ou inadequado de fenilalanina no sangue.
- não foi encontrada associação entre o percentual de gordura e as variáveis densidade mineral óssea de colo de fêmur, densidade mineral óssea de corpo inteiro e conteúdo mineral ósseo de coluna lombar desses pacientes.
- não foi encontrada correlação entre índice de massa corporal e tecido magro em nenhum dos dois grupos estudados.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACOSTA, P.B.; YANNICELLI, S. Protocol 1-Phenylketonuria (PKU) Nutrition Support of Infants, Children, and Adults with PHENEX™-1 and PHENEX™-2 Amino Acid-Modified Medical Foods. In: ROSS PRODUCTS DIVISION, Abbott Laboratories. *The Ross Metabolic Formula System: Nutrition Support Protocols* 3rd ed. Columbus: Keziaz Strvat; 1997. p. 1-31.

ACOSTA, P.B. *et al.* Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy. *Journal of the American Dietetic Association*, Chicago, EUA, v.103, n. 9, p. 1167-1173, Set. 2003.

AGUIAR, M. J. B. Genetic Services and Research in the State of Minas Gerais, Brazil. *Community Genet*, Basiléia, Suíça, v. 7, n. 2-3, p. 117-120, Nov. 2004.

ALLEN, J.R. *et al.* Decreased bone mineral density in children with phenylketonuria. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, EUA, v. 59, n. 2, p. 419-422, Fev. 1994.

AL-QADREH, A. *et al.* Bone mineral status in children with phenylketonuria under treatment. *Acta Paediatrica*, Oslo, Noruega, v. 87, n. 11, p. 1162-1166, Nov. 1998.

BACHRACH, L. K. *et al.* Bone Mineral Acquisition in Healthy Asian, Hispanic, Black, and Caucasian Youth: A Longitudinal Study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Chevy Chase, EUA, v. 84, n. 12, p. 4702-4712, Dez. 1999.

BRITISH GUIDELINES FOR PKU MANAGEMENT. Report of medical research council working party on PKU and recommendations of European Society for PKU on Dietary Management of PKU 1998. Disponível em:<<http://web47.radiant.net/-pkunews/diet.htm>>. Acesso em: 12. jan. 2010.

BRONNER, F. Calcium and osteoporosis. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, EUA, v. 60, p. 831-836, Dez. 1994.

BURGARD, P. *et al.* Rationale for the German recommendations for phenylalanine level control in phenylketonuria 1997. *European Journal of Pediatrics*, Heidelberg, Alemanha, v. 158, n. 1, p. 46-54, Jan. 1999.

CALI, A. M. G.; CAPRIO, S. Obesity in children and adolescents. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Chevy Chase, EUA, v. 93, n. 11, p. 31-36, Nov. 2008.

CENTERWALL, A. S.; CENTERWALL, W. R. The discovery of Phenylketonuria: the story of a young couple, two retarded children, and a scientist. *Pediatrics*, Evanston, EUA, v. 105, n1, p.89-103, Jan. 2000.

COCKBURN F. *et al.* Report of medical research council working party on phenylketonuria. Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. *Archives of Disease in Childhood*, Londres, v. 68, n. 3, p.426-427, Mar. 1993

CUMMINGS, S. R.; BATES, D.; BLACK, D. M. Clinical use of bone densitometry. *JAMA*, Chicago, EUA, v. 288, n. 15, p. 1898-1900, Out. 2002

DEL RIO, L. *et al.* Bone mineral density of lumbar Spine in White Mediterranean Spanish children and adolescents: changes related to age, sex, and puberty. *Pediatric Research*, The Woodlands, TX, EUA, v. 35, n. 3, p. 362-366, Mar. 1994.

DHONDT, J. L. Laboratory diagnosis in phenylketonuria. In: BLAU, N. (org). *PKU and BH4: Advances in phenylketonuria and tetrahydrobiopterin*. Heilbronn, Alemanha: SPS Publications, 2006. p. 161-179.

DOBBELAERE, D. *et al.* Evaluation of nutritional status and pathophysiology of growth retardation in patients with phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, Lancaster, EUA, v. 26, n. 1, p1-11, Jul. 2003.

EISMAN J. A.. Determinantes genéticos da massa óssea máxima. In: SEMINÁRIO NESTLÉ NUTRITION, 41, 1997, Puebla, MX, Nutrição e desenvolvimento ósseo. *Anais...* Puebla: Nestlé, 1997, p. 19-21

FAULKNER R. A. *et al.* Bone densitometry in Canadian Children 8-17 Years of Age. *Calcified Tissue International*, Berlim, v. 59, n. 5, p. 344-351, Nov. 1996.

FIELDS, DA, KRISHNAN S, WISNIEWSKI AB. Sex differences in body composition early in life. *Gender Medicine*, Hillsborough, NJ, EUA, v. 6. n. 2, p. 369-375, Jul. 2009.

GOULDING, A, *et al.* More broken bones: a 4-year double cohort study of young girls with a without distal forearm fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*, Nova Iorque, v. 15, n. 10, p. 2011-2018, Out. 2000

GÜTTLER F. Hyperphenylalaninemia: diagnosis and classification of the various types of phenylalanine hydroxylase deficiency in childhood. *Acta Paediatrica Scandinavica*, Estocolmo, v. 280, supplement, p. 7-80, 1980.

HELBA, M; BINKOVITZ, L. A. Pediatric body composition analysis with dual-energy X-ray absorptiometry. *Pediatric Radiology*, Berlim, v. 39, n. 7, p. 647-656, Jul. 2009.

HIMES, J. H. Challenges of accurately measuring and using BMI and other indicators of obesity in children. *Pediatrics*, Evanston, EUA,; v. 124, supplement, p. 3-22, Set. 2009.

HUEMER, M, *et al.* Growth and body composition in children with classical phenylketonuria: Results in 34 patients and review of the literature. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, Lancaster, EUA, v. 30, n. 5, p. 694-699, Out. 2007.

JANUÁRIO, J. N.; MOURÃO, O. G. *Manual de Organização e Normas Técnicas para Triagem Neonatal*. Belo Horizonte: Coopmed; 1997.

JUZWIAK, C. R. *et al.* Effect of calcio intake, tennis playing, and body composition on bone-mineral density of Brazilian male adolescents. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, Champaign, EUA, v. 18, n. 5, p. 24-38, Out. 2008.

KANUFRE, V. C. *et al.* O aleitamento materno no tratamento de crianças com fenilcetonúria. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 83, n. 5, p. 447-452, Set-Out. 2007.

KRÖGER, H. *et al.* Bone densitometry of the spine and fêmur in children by dual-energy x-ray absorptiometry. *Bone and Mineral*, Nova York, v. 17, n. 1, p. 75-85, Abr. 1992.

KRÖGER, H. Measurement of bone mass and density in children. In: SCHÖNAU, E. *Paediatric Osteology: New development in diagnostics and Therapy* Amsterdam: Elsevier, 1996. p. 103-108..

LAZARETTI-CASTRO, M. Por que medir densidade mineral óssea em crianças e adolescentes? *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v.80, n. 6, p. 439-440, Nov.-Dez. 2004.

LEÃO, L. M.; AGUIAR, M. J. B. Triagem neonatal: o que os pediatras deveriam saber. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 84, n. 4, suplemento, p. 80-90, Ago. 2008.

LEONARD, M.B.; ZEMEL, B. S.; Current concepts in Pediatric Bone Disease. *Pediatric Clinics of North America*, Filadélfia, v.49, n.1, p. 143-173, Fev. 2002

LINDNER, M. Treatment of phenylketonuria variants: European recommendations. In: BLAU, N. (org). *PKU and BH4: Advances in phenyketonuria and tetrahydrobiopterin*. Heilbronn, Alemanha: SPS Publications, 2006. p.180-187.

LINK, R. M. Dietary recommendations in Europe. In: BLAU, N. (org). *PKU and BH4: Advances in phenyketonuria and tetrahydrobiopterin*. Heilbronn, Alemanha: SPS Publications, p.188-200

LONZER, M.D. *et al.* Effects of heredity, age, weight, puberty, activity, and calcium intake on bone mineral density in children. *Clinical Pediatrics*, Filadélfia, v. 35, n. 4, p.185-189, Abr. 1996.

LU, P. W. *et al.* Bone mineral density of total body, spine and femoral neck in children and young adults: a cross-sectional and longitudinal study. *Journal of Bone and Mineral Research*, Nova Iorque,; v. 9, n. 9, p.1451-1458, Set. 1994.

MARTINS, S. R. R. Incidência de fenilcetonúria no estado de Minas Gerais e fatores sócio-econômicos associados aos resultados do tratamento. 2005. 113 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2005.

MCMURRY, M. P. *et al.* Bone mineral status in children with phenylketonuria – relationship to nutritional intake and phenylalanine control. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, EUA, v. 55, n. 5, p. 997-1004, Mai. 1992.

MODAN-MOSES, D. *et al.* Peak bone mass in patient with phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, Lancaster, EUA, v. 30, n. 2, p. 202-208, Abr. 2007.

PÉREZ-DUEÑAS, B. *et al.* New approach to osteopenia in phenylketonuric patients. *Acta Paediatrica*, Oslo, v. 91, n. 8, p. 899-904, Ago. 2002.

RUIZ, J. C.; MANDEL, C.; GARABEDIAN, M. Influence of spontaneous calcium intake and physical exercise on the vertebral and femoral bone mineral density of children and adolescents. *Journal of Bone and Mineral Research*, Nova Iorque, v. 10, n. 5, p. 675-682, May.1995.

SCRIVER, C. R. *et al.* The Hyperphenylalaninemias. In: SCRIVER C. R. *et al.* (org.) *The Metabolic and Molecular bases of Inherited Disease*. 7 ed. Nova Iorque: McGraw-Hill, 1997. p. 1015-1075

SCRIVER, C. R.; KAUFMAN S. Hiperfenilalaninemia: phenylalanine hydroxilase deficiency. In: SCRIVER C. R. *et al.* (org.) *The Metabolic and Molecular bases of Inherited Disease*. 8 ed. Nova Iorque: McGraw-Hill, 2001. p. 1667-1724.

SMITH, I; LEE, P. The Hyperphenylalaninaemias. In: FERNANDES, J., SAUDUBRAY, J. M., VAN DEN BERGHE, G. (org.). *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment*. 3 ed. Berlim: Springer, 2000. p. 171-184.

SOYKIA, L.A.; FAIRFIELD, W. P.; KLIBANSKI, A. Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. *Journal of Clinical Endocrinology & metabolism*, Chevy Chase, EUA, v. 85, n. 11, p. 3951-3963, Nov. 2000.

STARLING, A. L. P. *et al.* Fenilcetonúria. *Revista Médica de Minas Gerais*, Belo Horizonte, v. 9, n. 3, 106-110, Jul./ Set, 1999.

STARLING, A. L. P. *Densitometria óssea em fenilcetonúricos de 4 a 14 anos de idade, do programa estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais*. 2005. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2005.

WHITE, J. E.; KRONMAL, R, A.; ACOSTA, P. B. Excess weight among children with phenylketonuria. *Journal of the American College of Nutrition*, v. 1, n. 3, p. 293-303, Mar. 1982.

ZEMAN, J.; BAYER, M.; STEPAN, J. Bone mineral density in patients with phenylketonuria. *Acta Paediatrica*, Oslo, v. 88, n.12 p. 1348-1351, Dez. 1999.

9 ANEXOS

9.1 ANEXO A – TERMOS DE CONSENTIMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO ESCLARECIDO (Grupo PKU)

Carta aos pais e/ou responsáveis

Senhores pais do menor (responsável pelo menor):

.....

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

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

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

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

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

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

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

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

TERMO DE CONSENTIMENTO

(Grupo PKU)

Eu.....

. pai/mãe (responsável) do menor

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

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

Assinatura***Belo Horizonte, de de 200***

TERMO DE CONSENTIMENTO ESCLARECIDO
(Grupo Controle)

Senhores pais e/ou Responsáveis,

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

do seu (sua) filho (a) não será divulgado e que vocês receberão o resultado do exame.

Atenciosamente,

Professora Ana Lúcia Pimenta Starling

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

Tel. do COEP-UFMG: 3248 93 64

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

TERMO DE CONSENTIMENTO ESCLARECIDO

(Grupo controle)

Eu.....

..... pai/mãe (responsável pelo) do
menor.....

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

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

Assinatura do pai ou da mãe ou do responsável

Belo Horizonte, de de 200

CONSENTIMENTO PARA SAIR DA ESCOLA

Autorizo meu filho (a) _____

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

Assinatura do pai ou responsável

Belo Horizonte, de 200

9.2 ANEXO B – Parecer da Câmara Departamental de Pediatria

Parecer nº 039/2002

Câmara do Departamento de Pediatria

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

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

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

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

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

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

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

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

Objetivos:

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

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

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

Conclusão: Somos pela aprovação do projeto.

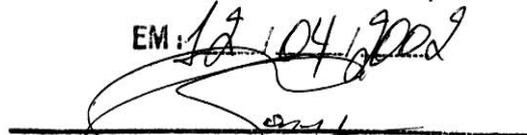


Prof. Luiz Roberto Oliveira

- relator -

Aprovado em Reunião da Câmara Departamental

EM: 12/10/2009



Sérgio Eduardo Rocha Corrêa

Secretário do Departamento de Pediatria

Faculdade de Medicina/UFMG

INS. 03952-7

9.3 ANEXO C – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG



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

Parecer n.º 098/02

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

Voto:

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



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

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

voto 98