

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Raquel Stocker Pérsico

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

Porto Alegre, Brasil

2016

Raquel Stocker Périco

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

**Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação
apresentado como requisito parcial para a
obtenção do título de Bacharel em Nutrição
apresentado ao Curso de Nutrição da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul.**

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

Co-orientadora: Dr^a Tatiéle Nalin

Porto Alegre, Brasil

2016

Pérsico, Raquel Stocker

Análise da Densidade Mineral Óssea em Pacientes
com Fenilcetonúria e sua Correlação com Parâmetros
Nutricionais / Raquel Stocker Pérsico. -- 2016.
66 f.

Orientador: Ida Vanessa Doederlein Schwartz.
Coorientador: Tatiéle Nalin.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Medicina, Curso de Nutrição, Porto Alegre, BR-RS,
2016.

1. Fenilcetonúria. 2. Fenilalanina. 3.
Densitometria. 4. Densidade Mineral Óssea. I.
Schwartz, Ida Vanessa Doederlein , orient. II.
Nalin, Tatiéle, coorient. III. Título.

Raquel Stocker Périco

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

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado como requisito parcial para a
obtenção do título de Bacharel em Nutrição apresentado ao Curso de Nutrição da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 13 de dezembro de 2016.

Comissão Examinadora:

Dr^a. Nut. Divair Doneda

Prof^a. Dr^a. Nut. Martine Elisabeth Kienzle Hagen

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

Porto Alegre, Brasil

2016

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Ivani Ivone Stocker Périco e Raul Périco que contribuíram para minha formação como pessoa e profissional, por todo o amor, carinho, apoio, compreensão e ensinamentos ao longo de toda a vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha família pelo apoio em todos os momentos dessa jornada. Ao meu namorado e amigos que compartilharam entre risadas e lágrimas, momentos de alegria, descontração, nervosismo e ansiedade.

A minha orientadora e co-orientadora por todo o apoio, paciência, carinho e confiança e por serem exemplos de pessoas e profissionais.

A toda a equipe do Ambulatório de Distúrbios Metabólicos do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Carolina Fischinger Moura de Souza, Filippo Pinto e Vairo e Lilia Farret Refosco pela parceria e ensinamento.

Ao grupo de pesquisa da Genética Médica, especialmente para Roberta Hack Mendes e Karina Colonetti pelo apoio e disponibilidade em todos os momentos.

A fonte financiadora de pesquisa FIPE-Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Ao Serviço de Estatística do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela ajuda.

A UFRGS, pelo conhecimento e oportunidades proporcionados.

A Deus, por tudo.

EPÍGRAFE

“As mais altas árvores são oriundas de minúsculas sementes.”

(Chico Xavier)

Resumo

Introdução: A Fenilcetonúria (PKU) é um erro inato do metabolismo no qual ocorre diminuição da atividade enzimática da fenilalanina hidroxilase, responsável pela conversão de fenilalanina (Phe) em tirosina (Tyr), levando ao aumento dos níveis plasmáticos de Phe. Alterações na densidade mineral óssea (DMO) têm sido observadas em indivíduos com PKU e podem ter como causa os elevados níveis de Phe sérica, ingestão inadequada de nutrientes ou distúrbios secundários a deficiências nutricionais.

Objetivo: Avaliar a ingestão alimentar de nutrientes relacionados ao metabolismo ósseo (cálcio, fósforo, magnésio, potássio) e a ingestão calórica, e sua associação com a DMO em pacientes com PKU.

Métodos: Estudo transversal, observacional, com amostragem por conveniência. Foram incluídos 15 pacientes com diagnóstico de PKU (Clássica= 8; Leve= 7), todos em tratamento com dieta restrita em fenilalanina (Phe) e 13 em uso de fórmula metabólica, com mediana de idade de 16 (IQ 25–75= 15–20) anos. A avaliação de peso, estatura e índice de massa corporal (IMC), e o inquérito alimentar de 24 horas, foram realizados no mesmo momento e de forma prospectiva. Dados relativos à DMO por absorciometria de raios-x de dupla energia (DEXA) foram obtidos por meio de revisão de prontuário. Níveis plasmáticos de Phe, Tyr e cálcio realizados no ano anterior ao da realização da DEXA foram analisados.

Resultados: A mediana entre a realização da DEXA e do inquérito alimentar foi de 4 (IQ 25–75= 2–9) meses. Nenhum dos pacientes apresentou histórico de fraturas e seis estavam com suplementação de cálcio, devido à alteração da DMO anterior (n=5) ou a baixa ingestão alimentar (n=1). A mediana dos níveis de Phe do ano anterior ao da realização da DEXA foi de 11,60 (IQ 25–75= 9,28–13,31) mg/dL. Em relação ao inquérito alimentar, 10 indivíduos apresentaram inadequação do consumo de carboidratos 14, de lipídeos; 9, de cálcio; 11, de magnésio; 13, de fósforo; e todos apresentaram consumo inadequado de potássio. As DEXAs apresentaram mediana da DMO de 0,989 g/cm², das quais duas foram classificadas como baixa DMO para idade, ambas de pacientes com PKU Leve (idade entre 14 e 15 anos, média de Phe de 8,10 mg/dL, ambos com suplementação de cálcio e consumo inadequado de lipídeos, fósforo, magnésio e potássio). Foi observada correlação entre a DMO e a ingestão de cálcio ($r = -0,614$; $p = 0,015$), não sendo observada correlação com a ingestão dos demais nutrientes. Os níveis de Phe, Tyr e cálcio séricos, peso, estatura, IMC e idade também não apresentaram correlação com a DMO.

Conclusão: Redução da DMO, sem ocorrência de fraturas, parece ser comum entre indivíduos com PKU. A correlação negativa entre DMO e ingestão de cálcio é provavelmente

explicada pela suplementação de cálcio em pacientes com DMO previamente alterada. Estudos adicionais são necessários para esclarecer o efeito da Phe e ingestão dietética sobre o metabolismo ósseo na PKU.

Palavras-chave: Fenilcetonúria; Fenilalanina; Densitometria; Densidade Mineral Óssea.

Abstract

Introduction: Phenylketonuria (PKU) is an inborn error of metabolism that results from decrease phenylalanine hydroxylase enzymatic activity, responsible for the conversion of phenylalanine (Phe) to tyrosine (Tyr), leading to an increase in serum Phe levels. Changes in bone mineral density (BMD) have been found in individuals with PKU and may be due to elevated serum Phe levels, inadequate nutrient intake or secondary disorders to nutritional deficiencies.

Objective: To evaluate the dietary nutrients intake related to bone metabolism (calcium, phosphorus, magnesium, potassium) and caloric intake, and its association with BMD in patients with PKU.

Methods: Cross-sectional observational study with convenience sampling. Fifteen patients with PKU diagnosis (Classical = 8, Mild = 7) were included, all on Phe restricted diet, 13 with a protein substitute and median age was 16 (IQ 25–75= 15–20 years). The weight, height and body mass index (BMI) measurements and the 24-hour food recall were performed at the same time and in a prospective form. Data about BMD were measured by dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) and obtained by medical chart review. Plasma Phe, Tyr and calcium levels in the year prior to DEXA were analyzed.

Results: The median time between DEXA and food recall was 4 (IQ 25–75= 2–9) months. None of the patients presented any fractures and six were with calcium supplementation due to previous BMD alteration (n = 5) or inadequate nutritional intake (n = 1). Median Phe levels in the year prior DEXA were 11,60 (IQ 25–75= 9,28–13,31) mg/dL. In relation to food recall, 10 individuals presented inadequate intake of carbohydrates 14, of lipids; 9, of calcium; 11, of magnesium; 13, of phosphorus; all had inadequate potassium intake. The DEXAs had a median BMD of 0,989 g/cm², of which two were classified as low BMD for age, both from patients with mild PKU (age between 14 and 15 years, mean Phe of 8,10 mg/dL, both with calcium supplementation and inadequate lipids, phosphorus, magnesium and potassium intake. A negative correlation was observed between BMD and calcium intake (r = -0,614; p = 0,015), and no correlation was observed with other nutrients intake. Serum Phe, Tyr and calcium levels, weight, height, BMI and age also showed no correlation with BMD.

Conclusion: Reduction of BMD, without occurrence of fractures, seems to be common among individuals with PKU. The negative correlation between BMD and calcium intake is probably due to calcium supplementation in patients with previously altered BMD. Additional studies are needed to clarify the effect of Phe and dietary intake on bone metabolism in PKU.

Keywords: Phenylketonuria; Phenylalanine; Densitometry, Bone Mineral Density.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1–Hidroxilação da Fenilalanina	15
Figura 2–Etapas da biossíntese de BH4	16
Figura 3–Processo de formação e reabsorção óssea.....	23

LISTA DE QUADROS

Quadro 1–Classificação das HPAs	14
Quadro 2–Grupos de Alimentos Livres, Controlados e Proibidos	19
Quadro 3–Causas de alteração da DMO	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1–Níveis alvo de Phe sérica em tratamento	18
Tabela 2–Recomendação de Phe de acordo com a faixa etária.....	20
Tabela 3–Recomendação de Ingestão de Aminoácidos e Proteínas para Lactentes, Crianças e Adultos com PKU	20

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANCL: Aminoácidos Neutros de Cadeia Longa

BH4: Tetrahydrobiopterina

DMO: Densidade Mineral Óssea

EIM: Erros Inatos do Metabolismo

FM: Fórmula Metabólica

GMP: Glicomacropéptido

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HPA: Hiperfenilalaninemia

HPLC: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

IMC: Índice de Massa Corporal

PAH: Fenilalanina Hidroxilase

PAL: Fenilalanina Amônia Liase

Phe: Fenilalanina

PKU: Fenilcetonúria

PTH: Paratormônio

OPGL: Osteoprotegerina

SGM/HCPA: Serviço de Genética Médica/Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Tyr: Tirosina

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	13
1.1.	ERROS INATOS DO METABOLISMO	13
1.2.	HIPERFENILALANINEMIA	13
1.2.1.	Classificação de Deficiências de PAH.....	14
1.2.2.	PKU por Deficiência de PAH	14
1.2.2.1.	Epidemiologia	14
1.2.2.2.	Metabolismo da Phe	15
1.2.2.3.	Quadro Clínico	16
1.2.2.4.	Diagnóstico	17
1.2.2.5.	Tratamento	18
1.2.2.5.1.	<i>Restrição de Phe dietética.....</i>	<i>19</i>
1.2.2.5.2.	<i>Suplementação de Aminoácidos e Micronutrientes</i>	<i>20</i>
1.2.2.5.3.	<i>Outros Tratamentos</i>	<i>21</i>
1.3.	FENILCETONÚRIA E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA	22
1.3.1.	Metabolismo Ósseo.....	22
1.3.2.	Metabolismo Ósseo e PKU	24
1.3.3.	Perfil Bioquímico.....	25
1.3.4.	Causas.....	26
2.	JUSTIFICATIVA.....	27
3.	HIPÓTESES	27
4.	OBJETIVOS.....	28
4.1.	OBJETIVO GERAL	28
4.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
	REFERÊNCIAS	29
5.	ARTIGO CIENTÍFICO	34
6.	CONCLUSÕES	58
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	59
	APÊNDICE A–Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Adultos	60
	APÊNDICE B–Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Responsável	62
	APÊNDICE C–Faixa etária, classificação, densidade mineral óssea e parâmetros bioquímicos individuais (n=15)	64
	APÊNDICE D–Análise da ingestão de macronutrientes e micronutrientes em 15 pacientes com Fenilcetonúria	65

1. INTRODUÇÃO

1.1. ERROS INATOS DO METABOLISMO

Erros inatos do metabolismo (EIM) são doenças metabólicas hereditárias que podem associar-se a defeitos em enzimas ou no transporte de proteínas. O bloqueio da via metabólica, causado pela deficiência ou ausência de uma enzima, pode levar ao acúmulo de metabólitos e afetar o desenvolvimento físico e mental do indivíduo. As manifestações podem surgir na vida embrionária, nos primeiros meses de vida ou até mesmo na vida adulta (WALTER; LACHMAN; BURGARD, 2012).

Os EIM podem ser classificados de três maneiras em defeitos no metabolismo intermediário, doenças de intoxicação aguda e crônica tais como as aminoacidopatias, acidúrias orgânicas, doenças do ciclo da ureia e doenças do metabolismo dos carboidratos; defeitos da síntese e/ou catabolismo de moléculas complexas com sinais e sintomas permanentes e progressivos, tais como as doenças lisossomais e peroxissomais; e defeitos na produção e/ou utilização de energia, atuando sobre o metabolismo hepático, muscular e cerebral, tais como as doenças de depósito de glicogênio, doenças mitocondriais e defeitos na β -oxidação de ácidos graxos. (SCHWARTZ; SOUZA; GIUGLIANI, 2008; SAUDUBRAY, 2012).

1.2. HIPERFENILALANINEMIA

A Hiperfenilalaninemia (HPA) é definida como o aumento dos níveis séricos do aminoácido fenilalanina (Phe) acima de 120 mmol/l (2 mg/dL) (DONLON et al., 2016). A HPA pode ter diversas causas, dentre elas a deficiência de fenilalanina hidroxilase (PAH), devido à mutação no gene que codifica esta enzima; defeitos na produção ou biossíntese da tetrahydrobiopterina (BH₄), um cofator necessário para a ação da enzima PAH; a prematuridade, levando a HPA transitória; doenças hepáticas como galactosemia e tirosinemia; e o uso de alguns medicamentos (MARSDEN; LEVY, 2006).

1.2.1. Classificação de Deficiências de PAH

A classificação de HPA por deficiência de PAH pode ser realizada com base nos níveis de Phe sérica, tolerância à ingestão de Phe e pelo genótipo e se divide em Fenilcetonúria (PKU) Clássica, PKU Leve, HPA Não-PKU e HPA Transitória, conforme descrito no Quadro 1 (MARSDEN; LEVY, 2006):

Quadro 1. Classificação dos tipos de HPAs.

PKU Clássica: Níveis plasmáticos de Phe >1200 mmol/L (Phe >20 mg/dL) sem tratamento.
PKU Leve: Níveis plasmáticos de Phe entre 360–1200 mmol/L (Phe entre 6–20 mg/dL) sem tratamento.
HPA Não-PKU: Níveis plasmáticos de Phe entre 120–360 mmol/L (Phe 2–6 mg/dL) sem tratamento.
HPA transitória: Devido à imaturidade do sistema hepático, iatrogenia, HPA materna ou doença hepática.

Fonte: Adaptado de Marsden e Levy (2006).

Segundo Guldberg (1998) a PKU por deficiência de PAH apresenta tolerância variada à ingestão dietética de Phe afim de que os níveis séricos de Phe permaneçam até 300 $\mu\text{mol/L}$ (5 mg/dL). Segundo sua classificação indivíduos com PKU Clássica apresentam tolerância à ingestão de Phe dietética entre 250–350 mg/dia, indivíduos com PKU Moderada de 350–400 mg/dia, PKU Leve de 400–600 mg/dia e em caso de HPA Leve a dieta deve ser normal.

1.2.2. PKU por Deficiência de PAH

1.2.2.1. Epidemiologia

A PKU por deficiência de PAH é uma doença monogênica e tem padrão de herança autossômico recessivo, sendo identificadas mais de 950 mutações. A doença pode se manifestar em homozigose e heterozigose composta. (BLAU, 2016; DONLON et al., 2016).

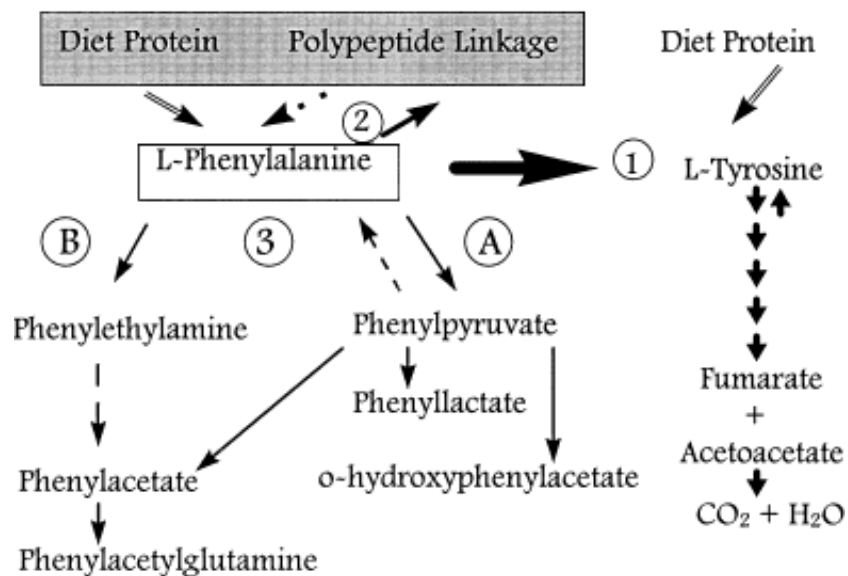
A prevalência de PKU varia de acordo com a população analisada, sendo influenciada por fatores genéticos e pela eficácia dos programas de triagem neonatal (MONTEIRO; CÂNDIDO, 2006). A doença apresenta prevalência global média de 1:15.000 nascidos vivos, sendo a maior prevalência observada na Turquia de 1:2.600, Irlanda com 1:4.500 Leste Asiático 1:10.000, seguidos por Japão 1:143.000. A prevalência na população brasileira no ano de 2001 foi de 1:15.839 e em 2002 de 1:24.780, de acordo com dados da Sociedade

Brasileira de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde, no qual foram avaliados 18 estados brasileiros (CARVALHO, 2003; MITCHELL; TRAKADIS; SCRIVER, 2011).

1.2.2.2. Metabolismo da Phe

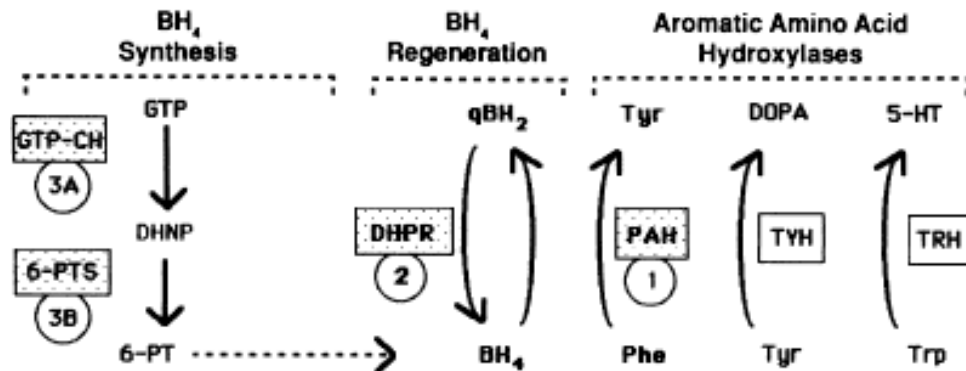
A Phe é um aminoácido essencial ao ser humano, sendo metabolizada no fígado pela enzima PAH e convertida no aminoácido tirosina (Tyr). A não conversão de Phe em Tyr leva ao aumento dos níveis plasmáticos de Phe e redução dos níveis de Tyr. A Phe plasmática será convertida em metabólitos derivados, como fenilacetato, fenilpiruvato e fenilactato que terão sua concentração aumentada e posteriormente serão excretados na urina conforme descrito na Figura 1 (DONLON et al., 2016).

Figura 1. Hidroxilação da Phe.



Fonte: Donlon et al. (2014).

A redução da formação de Tyr leva a diminuição na produção de catecolaminas, tais como epinefrina e norepinefrina, L-dopa, dopamina e melanina (DONLON et al., 2016). Para que a Phe seja metabolizada, a PAH necessita de um cofator chamado BH4, sendo responsável por cerca de 2% das HPAs (Figura 2) (BLAU et al., 2016).

Figura 2. Etapas da biossíntese de BH₄.

GTP-CH, GTP cyclohydrolase; 6PTS, 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase; PAH, TYH, TRH, phenylalanine hydroxylase, tyrosine hydroxylase, and tryptophan hydroxylase, respectively; DHNP, dihydroneopterin.

Fonte: Donlon et al. (2016).

1.2.2.3. Quadro Clínico

A doença possui apresentação clínico-laboratorial heterogênea, sendo os indivíduos com PKU afetados de maneira progressiva e irreversível, especialmente durante os períodos da infância e adolescência, no qual ocorre maior desenvolvimento. O quadro clínico da doença caracteriza-se por atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, problemas neurológicos, tais como epilepsia (25%), tremor (30%), espasticidade (5%) e anormalidades eletroencefalográficas (80%), déficit cognitivo irreversível (Quociente de Inteligência ≤ 50), padrão autista de comportamento, hipopigmentação devido à diminuição da síntese de melanina, agitação, odor característico na urina devido à excreção de ácido fenilacético, microcefalia, diminuição do crescimento e alterações na densidade mineral óssea (DMO) (BLAU; BLASKOVICS, 1996; BRASIL, 2013; DEMIRDAS et al., 2015).

Elevados níveis de Phe plasmática em mulheres grávidas podem ser prejudiciais ao bebê, podendo ocasionar déficit cognitivo, malformações congênitas como microcefalia, malformações cardíacas, estrabismo e alterações vertebrais, sendo a Phe considerada um agente teratogênico. Dessa forma, o controle metabólico deve ser estrito principalmente até a 5ª semana de gestação, a fim de evitar que elevados níveis de Phe passem para o feto através da placenta. Durante a gestação e nos três meses anteriores à concepção deve ser realizado um controle estrito dos níveis plasmáticos de Phe, que devem situar-se entre 2–6 mg/dL (120–360 mmol/L) (BRASIL, 2013; MIRA; MARQUEZ, 2000).

No entanto, o desenvolvimento do quadro clínico depende de fatores ambientais, genéticos, idade do diagnóstico, início do tratamento e adesão ao tratamento (BRASIL, 2013).

1.2.2.4. Diagnóstico

O primeiro programa de triagem neonatal foi criado no ano de 1976 e após esse período foi determinado em 1990 pelo Estatuto da Criança e do Adolescente que hospitais e outras entidades de saúde deveriam realizar a triagem neonatal (MARTINS et al., 2006, BRASIL, 2016a). Os programas de triagem neonatal passaram a vigorar no ano de 2001, sendo realizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) exames a fim de identificar possíveis alterações metabólicas no período neonatal. Para diagnóstico de HPA é necessário a realização de dosagem sérica de Phe (BRASIL, 2016b).

O teste de triagem neonatal deve ser realizado a partir de 48 horas após o nascimento, uma vez que a Phe plasmática do recém-nascido é normal ao nascimento, apresentando aumento somente após ingestão proteica pelo bebê, devendo ser realizado até o 5º dia de vida. No entanto esse prazo pode variar de 1–10 dias em diferentes países e centros de triagem neonatal (BRASIL, 2002). Também pode ser realizado o diagnóstico clínico que consiste na presença de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, déficit cognitivo, odor característico na urina, convulsões e hipopigmentação. O diagnóstico também pode ser realizado por meio de análise molecular (BRASIL, 2013).

A metodologia utilizada para analisar os níveis de Phe inclui testes enzimáticos e fluorimétricos, cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), cromatografia gasosa e espectrofotometria de massas em tandem (WALTER; LACHMAN; BURGARD, 2012). Tem-se o diagnóstico de PKU se detectado aumento nos níveis plasmáticos de Phe >2 mg/dL (120 mmol/L), devendo ser realizada uma segunda análise dos níveis séricos de Phe e Tyr para confirmação, sendo comum uma razão de $\text{Phe/Tyr} \geq 3$. A dosagem de Phe plasmática é a forma mais segura e eficaz para diagnóstico, embora também possa ser realizada a análise dos metabólitos na urina. Esta última não é recomendada para diagnóstico, uma vez que os níveis dos metabólitos urinários somente serão detectados na urina quando os níveis séricos de Phe estiverem muito elevados, podendo durante esse período causar prejuízo ao paciente (BRASIL, 2013).

Se os níveis séricos de Phe persistirem elevados e os níveis de Tyr diminuídos, e forem excluídos os fatores de deficiência de BH₄, imaturidade em recém-nascidos, nutrição parenteral com sobrecarga de aminoácidos em indivíduos com problemas hepáticos e causas iatrogênicas, haverá o diagnóstico de PKU (BLAU et al., 2014). No Brasil são incluídos no Protocolo de PKU os indivíduos que apresentarem níveis de Phe ≥ 10 mg/dL (600 mmol/L) ou

níveis de Phe entre 8–10 mg/dL em ao menos três dosagens consecutivas, todas em dieta normal (BRASIL, 2013).

A análise molecular utilizada para diagnóstico de PKU detecta alterações no gene localizado no cromossomo 12q22–q24 e pode explicar a variabilidade da atividade residual da PAH existente entre os indivíduos com PKU, resultando em uma associação genótipo–fenótipo e auxiliando na avaliação do prognóstico, aconselhamento genético e tratamento, visto que reflete no fenótipo metabólico do paciente. O desenvolvimento do quadro clínico com convulsões, alterações no desenvolvimento neuropsicomotor, irritabilidade, anormalidades eletroencefalográficas entre outros sintomas, também podem ser sugestivos para o diagnóstico de PKU (GULDBERG et al., 1998; DONLON et al., 2016).

1.2.2.5. Tratamento

A principal forma de tratamento para PKU por deficiência na ação de PAH consiste em dieta restrita em Phe e uso de Fórmula Metabólica (FM) rica em aminoácidos, vitaminas e minerais e isenta em Phe (COCKBURN et al., 1993; MARTINS et al., 2006). A Phe sérica é resultante da atividade residual da PAH e da ingestão de Phe dietética. A prescrição dietética é individual, de acordo com faixa etária, peso e tolerância à Phe (BRASIL, 2013). A tolerância a Phe dietética consiste na capacidade que o paciente apresenta de metabolizar Phe em Tyr a fim de manter os níveis séricos de Phe dentro dos valores alvo em tratamento (MACLEOD et al., 2009). Na Tabela 1 estão descritos os valores alvo de Phe plasmática em tratamento.

Tabela 1. Níveis alvo de Phe sérica em tratamento.

Idade	Phe alvo (mmol/L)	Phe alvo (mg/dL)
0–12 meses	120–360	2–6
1–13 anos	120–360	2–6
> 13 anos		
– permitido	120–900	2–15
– desejável	120–600	2–10
– gestação	120–360	2–6

Fonte: Adaptado de Blau e Blaskowics (1996).

O tratamento de primeira escolha é a restrição de Phe dietética, no entanto, opções como a suplementação de BH₄, os aminoácidos neutros de cadeia longa (ANCL), fenilalanina amônia liase (PAL) e glicomacropéptido (GMP) podem atuar de forma coadjuvante no tratamento da PKU (AL HAFID, CHRISTODOULOU, 2015).

1.2.2.5.1. Restrição de Phe dietética

Segundo Martins et al. (2006) a dieta deve ser restrita em Phe, restringindo especialmente fontes proteicas de origem animal e algumas fontes proteicas de origem vegetal. Os alimentos são divididos em três grupos de acordo com teor de Phe conforme descrito no Quadro 2. O objetivo da terapia nutricional é normalizar os níveis de Phe sérica, evitando o desenvolvimento do quadro clínico ou o agravamento dos sintomas, devendo ter início imediatamente após o diagnóstico e ser realizada por toda a vida (AL HAFID; CHRISTODOULOU, 2015; BLAU et al., 2014).

Quadro 2. Grupos de Alimentos Livres, Controlados e Proibidos.

Alimentos Livres: maioria das frutas, com exceção de figos secos, maioria dos vegetais, pickles em vinagre, manteiga, margarina, toucinho, óleos e gorduras vegetais, limonada, café, chá, água mineral, sucos de frutas e refrigerante sem aspartame, refinados, balas de frutas e gomas, mel, pirulitos, geleias de frutas, manjar, tapioca, sagu.
Alimentos Controlados: batatas, aipim, batata doce, banana (uma pequena porção por dia), abacate, maracujá, frutas secas, alimentos com baixo teor de proteína, arroz.
Alimentos Proibidos: todos os tipos de carne, peixe, ovos, nozes, soja, lentilha, ervilha, feijão, leite, queijos, sorvete, cremes, mingau de leite, cereais, pão, massas, aveia, chocolate, achocolatados e aspartame.

Fonte: Adaptado de Brasil, 2013.

Devido à restrição dietética e na tentativa de suprir as necessidades nutricionais desse grupo de indivíduos, é necessária a suplementação dietética com FM. A FM deve ser utilizada diariamente, fracionada e preferencialmente após as principais refeições do dia (MARTINS et al., 2006).

Durante o tratamento a recomendação de Phe é determinada conforme idade, peso e tolerância a Phe, e demonstram ampla variação entre os indivíduos, conforme Tabela 2. Formas menos severas de HPA (2–6 mg/dL) não necessitam necessariamente de tratamento dietético (MARTINS et al., 2006).

Tabela 2. Recomendação de Phe de acordo com a faixa etária.

Idade	Necessidade de Phe (mg/kg/dia)
0 a 0,5	20–70
0,5 a 1	15–20
1 a 4	15–40
4 a 7	15–35
7 a 15	15–30
15 a 19	10–30

Fonte: Adaptado de Acosta e colaboradores (2003).

1.2.2.5.2. Suplementação de Aminoácidos e Micronutrientes

Para que as necessidades nutricionais sejam atingidas é necessária suplementação com FM que compreende macronutrientes, especialmente proteína presente sob a forma de aminoácidos e micronutrientes necessários para o desenvolvimento do paciente. A FM é responsável por suprir de forma parcial ou até totalmente as recomendações nutricionais do indivíduo, sem que quantidades excessivas de Phe sejam ingeridas (MACLEOD; NEY, 2010). A composição de nutrientes varia entre as diferentes fórmulas, sendo o teor de aminoácidos semelhante ao leite materno (KRAUCH et al., 1996). A maior ingestão proteica deve ser proveniente da FM e em menor parte de proteínas de origem vegetal, que contenham menor teor de Phe conforme descrito na Tabela 3.

Tabela 3. Recomendação de aminoácidos e proteínas para lactentes, crianças e adultos com PKU.

Idade (anos)	Proteína da fórmula metabólica (g/kg/dia)	Proteína total (g/kg/dia)
0 a 2	2,5 (mínimo)	3
3 a 10	1,7	2–2,5
11 a 14	1,25	1,5
> 14	0,8	1

Fontes: Blau e Blaskowicks (1996).

Deficiências de nutricionais de vitamina B12, selênio, folato, zinco e ferro foram observadas em indivíduos com PKU (ROBERT et al., 2013). A suplementação da dieta com FM contribui para que as recomendações nutricionais do paciente sejam atingidas, entretanto,

deficiências nutricionais ainda podem estar presentes (EVANS et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2016; ROBERT et al., 2013). Sendo assim, as deficiências nutricionais presentes em pacientes com PKU podem ser ocasionadas por fatores como a faixa etária que é responsável por influenciar a capacidade absorptiva do indivíduo, o estado nutricional do paciente, estágio de maturação gastrointestinal, outras comorbidades, interações medicamentosas e interações entre nutrientes (KREBS, 2001).

1.2.2.5.3. Outros Tratamentos

Pacientes com PKU podem responder à suplementação com BH₄, levando a redução dos níveis séricos de Phe conforme descrito por Kure et al. em 1999. Em seu estudo Nalin et al. (2011) observaram redução dos níveis séricos de Phe em um grupo de pacientes com PKU após sobrecarga de Phe (100 mg/dL) e suplementação de BH₄ (20 mg/dL), quando comparados aos níveis séricos de Phe após realização de sobrecarga de Phe (100 mg/kg) na ausência de suplementação de BH₄. No entanto, nem todos os indivíduos apresentaram redução dos níveis séricos de Phe, o que sugere que os pacientes apresentam resposta metabólica diferente à suplementação de BH₄.

Os ANCL também podem ser utilizados como tratamento coadjuvante da PKU, visto que competem com o mesmo transportador de Phe para serem absorvidos no intestino e barreira hematoencefálica, reduzindo a absorção intestinal e consequentemente a concentração sérica de Phe e o seu influxo cerebral (PIETZ et al., 1999; STRISCIUGLIO; CONCOLINO, 2014; AL HAFID, CHRISTODOULOU, 2015). A suplementação com ANCL parece contribuir para o controle dos níveis de Phe, no entanto, são necessários mais estudos a fim de comprovar a segurança dessa suplementação em longo prazo (STRISCIUGLIO; CONCOLINO, 2014; AL HAFID, CHRISTODOULOU, 2015).

A Phe pode sofrer ação enzimática da PAH e PAL, sendo a primeira enzima responsável pela conversão de Phe em Tyr e a segunda, pela conversão de Phe em ácido transcinâmico e amônia (PIETZ et al., 1999). A PAL tem sido utilizada em processos industriais para a redução do teor de Phe em alimentos, podendo também ser administrada via oral ou subcutânea, sendo essa última mais eficaz (LONGO et al., 2014; SARKISSIAN; GÁMEZ, 2005). Um estudo demonstrou que a administração subcutânea em dose de até 100 mg/kg de peso corporal de PAL conjugada a polietilenoglicol em indivíduos com PKU foi capaz de reduzir os níveis séricos de Phe, entretanto, doses elevadas podem levar ao

surgimento de efeitos colaterais como reações dermatológicas e imunológicas (LONGO et al., 2014).

O GMP é uma proteína presente no soro do leite utilizada na fabricação de alimentos industriais devido ao seu reduzido teor de Phe (ZAKI et al., 2016). Estudos sugerem que alimentos contendo GMPs podem contribuir para a manutenção dos níveis plasmáticos de Phe visto que são fontes proteicas com baixo teor de Phe (NEY et al., 2016).

1.3. FENILCETONÚRIA E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA

1.3.1. Metabolismo Ósseo

O sistema esquelético possui um papel importante na homeostase mineral, aloja elementos hematopoiéticos, dá suporte mecânico para a movimentação, protege órgãos e determina o tamanho e a forma do corpo. Os ossos são formados por uma matriz orgânica chamada de osteoide e pelo mineral cálcio hidroxiapatita, o que confere dureza e resistência ao órgão. O tecido ósseo é continuamente reabsorvido, renovado e remodelado, e este processo ocorre por meio da ação de fatores de crescimento, citocinas e fatores de transcrição. As células envolvidas no metabolismo ósseo incluem (HALL, 2011; ROSENBERG, 2010):

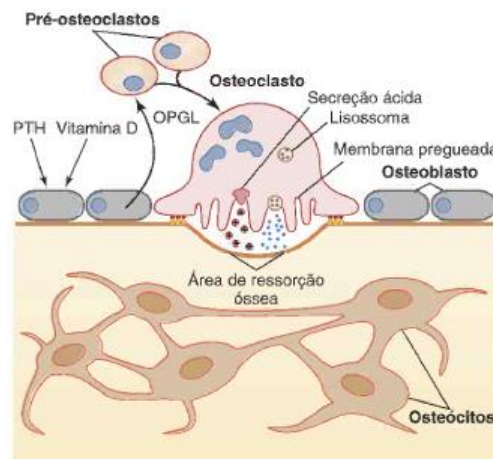
- Osteoblastos: Células responsáveis pela mineralização óssea responsáveis por sintetizar, transportar e organizar proteínas da matriz óssea. Os osteoblastos são regulados pelos hormônios da paratireoide (PTH), estrogênio, leptina e vitamina D, por citocinas, fatores de crescimento e proteínas da matriz extracelular, que determinam a diferenciação dos osteoblastos em osteoclastos.

- Osteoclastos: São células responsáveis pela reabsorção óssea. Os osteoclastos são estimulados por fatores de crescimento e citocinas, com o fator estimulante de colônias de granulócitos–macrófagos, interleucina–1 e fator de necrose tumoral, que regulam a diferenciação e maturação osteoclástica a partir das células osteoprogenitoras.

- Osteócitos: São osteoblastos que ficam na matriz óssea durante a produção do tecido ósseo. Essas células são responsáveis pela detecção dos níveis dos minerais cálcio e fosfato, comunicando–se entre si e com as células da superfície através dos canalículos. São capazes de detectar forças mecânicas, fazendo com que esse sinal se traduza em atividade biológica, o que pode ser explicado pelo efeito piezoelétrico.

A formação óssea inicia no período intrauterino, no qual a formação predomina sobre a reabsorção óssea. O crescimento ósseo se estende até aproximadamente 30 anos de idade, tendo seu pico de formação durante a infância e puberdade, por volta dos 14–16 anos e 16–18 anos para os sexos feminino e masculino, respectivamente. O processo de formação e reabsorção óssea é contínuo e sofre influência de diversos fatores, entre os quais podemos citar a ação do hormônio da paratireoide, o paratormônio (PTH), responsável por ligar-se a receptores nos osteoblastos, fazendo com que estes liberem ligantes de osteoprotegerina (OPGL), que se ligará a receptores nas células pré-osteoclásticas, fazendo com que se diferenciem em osteoclastos maduros. Assim, os osteoclastos desenvolvem uma membrana pregueada e liberam enzimas e ácidos que promoverão a reabsorção óssea conforme demonstrado na Figura 3 (HALL, 2011; ANDERSON, 2005).

Figura 3. Processo de reabsorção e formação óssea.



PTH, Paratormônio; OPGL, osteoprotegerina.
Fonte: Hall (2011).

O metabolismo ósseo pode ser influenciado por uma série de fatores, podendo ter alterações na DMO de causa primária ou secundária conforme descrito no Quadro 3. A osteoporose é uma doença caracterizada pela porosidade óssea e redução da DMO. Tais alterações podem estar localizadas em um determinado sítio ósseo ou podem ser generalizadas e predisõem à fraturas (ROSENBERG, 2010).

A estrutura óssea sofre um processo de remodelação contínuo, sendo influenciada por micronutrientes como cálcio, fósforo, magnésio e potássio, vitaminas lipossolúveis como a vitamina D, macronutrientes e a ingestão calórica possuindo papel importante sobre o metabolismo ósseo (MORAIS; BURGOS, 2007).

Quadro 3. Causas de alteração da DMO.

PRIMÁRIA		
Pós-menopausa	Senil	Idiopática
SECUNDÁRIA		
Distúrbios Endócrinos	Hiperparatireoidismo Hipogonadismo Tumores hipofisários	Diabetes tipo 1 Doença de Addison Insuficiência renal
Neoplasia	Tumores hipofisários Carcinomatose	Insuficiência renal Mieloma múltiplo
Gastrointestinal	Desnutrição Má absorção	Insuficiência hepática
Drogas	Anticoagulantes Quimioterápicos Corticosteróides	Anticonvulsivantes Álcool
Outros	Osteogênese imperfeita Imobilização Doença pulmonar	Homocistinúria Síndrome de Down Anemia
Deficiências nutricionais	Cálcio Fósforo Potássio	Vitamina D Vitamina C Proteica

Fonte: Adaptado de Rosenberg, 2010.

1.3.2. Metabolismo Ósseo e PKU

Alterações no metabolismo ósseo, como redução da DMO, têm sido observadas em crianças e indivíduos adultos com PKU. A prevalência de osteopenia e osteoporose nessa população varia de 28–46% e 5–14%, respectivamente (DEMIRDAS et al., 2015). Um grupo de crianças com PKU acima de 8 anos de idade, com grau de adesão dietética de 84% apresentaram menor taxa de crescimento ósseo quando comparadas a crianças sem a doença. Pacientes com PKU com mau controle dos níveis Phe (>1200 mmol/L) nos seis meses prévios a realização do estudo, apresentaram DMO significativamente menor quando comparados a indivíduos com níveis séricos de Phe menores que 1200 mmol/L (MCMURRY et al., 1992). A adesão à dieta é um fator que contribui de maneira importante para a manutenção do metabolismo ósseo. Indivíduos com PKU que já sofreram maturação sexual e que possuíam níveis mais elevados de Phe apresentaram redução da DMO de corpo total e coluna lombar, respectivamente, incluindo aqueles pacientes que já sofreram maturação sexual (ADAMCZYK et al., 2011). Redução na idade e DMO podem ser observadas em indivíduos com PKU, podendo ser influenciada pela adesão à dieta e consequente desequilíbrio na ingestão de nutrientes (MENDES et al., 2012).

Segundo Modan-Moses et al. (2007) não foi observada correlação entre a DMO e idade, níveis de Phe e vitamina D, fosfatase alcalina, IMC, percentual de gordura corporal e

ingestão proteica e de cálcio. Indivíduos com PKU apresentaram aumento do número de fraturas após os oito anos de idade quando comparados a indivíduos sem a doença (HANSEN; NEY, 2014).

Em contrapartida Groot et al. (2012) não encontraram correlação entre o Score Z da DMO avaliada por absorciometria de raios-x de dupla energia (DEXA) e a média de Phe no ano anterior ao da realização da DEXA em indivíduos com PKU. Não foi encontrada correlação entre a média dos níveis séricos de Phe e a DMO, porém indivíduos com Score Z abaixo de $-1,0$ apresentaram níveis plasmáticos de Phe significativamente maiores quando comparados o grupo controle (BARAT et al., 2002). Devido à dieta restrita, a redução da ingestão de proteínas pode contribuir para as alterações de DMO observadas nesse grupo, no entanto não foi encontrada correlação entre consumo de proteínas e DMO (DEMIRDAS et al., 2015).

1.3.3. Perfil Bioquímico

Geiger et al. (2015) observaram níveis séricos normais de vitamina D em indivíduos com PKU. No entanto, outros estudos sugerem redução nos níveis de vitamina D em indivíduos com PKU (CRUJEIRAS et al., 2015; OKANO; NAGASAKA, 2013). Aumento da excreção urinária de cálcio em indivíduos com PKU também foi observado (NAGASAKA et al., 2011).

Segundo Hillman et al. (1996), crianças com PKU apresentaram níveis séricos de fósforo, zinco e cobre normais e níveis de cálcio e magnésio reduzidos quando comparadas ao grupo controle. Os níveis de PTH também foram avaliados, sendo observados níveis mais elevados de PTH em pacientes com PKU não aderentes ao tratamento dietético quando comparados a pacientes aderentes (ADAMCZYK et al., 2011).

Marcadores de formação óssea tais como, fosfatase alcalina óssea, osteocalcina e propéptideo carboxiterminal do procolágeno tipo I apresentaram-se diminuídos em crianças com PKU (DEMIRDAS et al., 2015). No entanto, marcadores de formação óssea fosfatase alcalina óssea e telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I apresentaram-se aumentados em indivíduos com PKU aderentes à dieta e que ainda não atingiram a maturação sexual, quando comparados a indivíduos aderentes que já atingiram a mesma (ADAMCZYK et al., 2011). Nagasaka et al. (2011) observaram que pacientes com PKU do sexo feminino apresentaram níveis aumentados dos marcadores de reabsorção óssea quando comparadas ao

grupo controle, no entanto marcadores de formação óssea apresentaram níveis normais. Sendo observada também redução nos níveis de osteoprotegerina, um ativador da reabsorção óssea nesse grupo de indivíduos (NAGASAKA et al., 2011).

1.3.4. Causas

Na PKU é indicada a restrição do consumo de alguns alimentos de origem vegetal e proibido o consumo de alimentos fontes de proteínas de origem animal. As deficiências nutricionais observadas podem levar a redução da DMO devido a uma possível inadequada ingestão de nutrientes importantes para o metabolismo ósseo, tais como cálcio, magnésio, fósforo e proteínas em pacientes não aderentes à dieta (ADAMCZYK et al., 2011; MORAIS; BURGOS, 2007).

Distúrbios hormonais secundários a deficiências nutricionais também podem ser responsáveis pela redução da DMO. Uma dieta com baixo teor de cálcio pode levar ao aumento nos níveis de PTH, hormônio responsável pela estimulação dos osteoclastos, células responsáveis pela reabsorção óssea. Em caso de deficiência de cálcio a reposição de massa óssea pelos osteoblastos, células responsáveis pela formação óssea, será incompleta (ANDERSON, 2005). Elevados níveis de Phe podem aumentar a excreção de metabólitos ácidos na urina, reduzindo o pH e acidificando o meio. Esse processo leva a quelação de minerais, o que inclui os minerais importantes para o metabolismo ósseo e que posteriormente serão excretados e conseqüentemente aumentarão as perdas ósseas (MCMURRY et al., 1992).

2. JUSTIFICATIVA

A adequada ingestão alimentar na PKU é alcançada por meio do tratamento dietético, que inclui alimentação restrita em Phe e uso de FM para suprir suas necessidades nutricionais. Entretanto, diversos estudos têm demonstrado deficiências nutricionais em pacientes com PKU não aderentes ao tratamento dietético, o que inclui uso de FM para suprir suas necessidades nutricionais (ADAMCZYK et al., 2011; PRZYREMBEL; BREMER, 2000). Alterações na DMO, tais como osteoporose e osteopenia vêm sendo observadas em indivíduos com PKU (DEMIRDAS et al., 2015). Acredita-se que a possível causa para a presença de baixa DMO seja o controle metabólico inadequado, levando ao aumento dos níveis de Phe plasmáticos e, conseqüentemente, a alterações no metabolismo ósseo. É recomendada, portanto, a monitorização da DMO desses pacientes, mediante a realização de DEXA a cada dois anos.

Dessa forma, esse projeto busca avaliar a DMO em pacientes com PKU e a sua correlação com parâmetros nutricionais e níveis de Phe plasmática em indivíduos com PKU atendidos em um centro de referência do Rio Grande do Sul, visto que não são conhecidos tais dados na população brasileira. O centro de referência do HCPA, coordenado pelo Serviço de Genética Médica, acompanha em 82 pacientes com este diagnóstico. Os pacientes são monitorados de acordo com as orientações nacionais e internacionais, e realizam DEXA, como parte da rotina de assistência, a cada 2 anos desde 2007.

3. HIPÓTESES

- Pacientes com PKU apresentam alteração da DMO.
- A DMO em pacientes com PKU é influenciada pelos níveis séricos de Phe.
- A ingestão alimentar de pacientes com PKU pode estar correlacionada a alterações na DMO.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a DMO e sua correlação com parâmetros nutricionais e níveis de Phe sérica em pacientes com PKU por deficiência de PAH do tipo Clássica e Leve, acompanhados pelo Ambulatório de Distúrbios Metabólicos do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (ADM–SGM/HCPA), Brasil.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a associação entre a idade, peso, estatura e índice de massa corporal e DMO.
- Avaliar a associação entre os níveis séricos de Phe, Tyr e cálcio e a DMO.
- Avaliar a associação entre ingestão dietética de carboidratos, proteínas, lipídeos, Phe, cálcio, fósforo, potássio e magnésio e a DMO.

REFERÊNCIAS

ADAMCZYK, P. et al. Bone metabolism and the muscle–bone relationship in children, adolescents and young adults with phenylketonuria. **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, v. 29, n. 2, p. 236–244, 2011.

ANDERSON, J. J. B. Nutrição e Saúde Óssea. In: MAHAN, L. K.; SCOTT–STUMP, S. **Krause Alimentos, Nutrição e Dietoterapia**. 11. ed. p. 613–636, São Paulo, 2005.

AL HAFID, N.; CHRISTODOULOU, J. Phenylketonuria: a review of current and future treatments. **Translational Pediatrics**, v. 4, n. 4, p. 304–17, 2015.

BANTA–WRIGHT, S. A. et al. The Work of Managing Phenylketonuria and Breastfeeding. **Annals of Nursing Research and Practice**, v. 1, n. 2, p. 1006, 2016.

BARAT, P. et al. The impact of the control of serum phenylalanine levels on osteopenia in patients with phenylketonuria. **European Journal of Pediatrics**, v. 161, p. 687–688, 2002.

BLAU, N. Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. **Human Mutation**, v. 37, n. 6, p. 508–515, 2016.

BLAU, N. et al. Disorders of Tetrahydrobiopterin and Related Biogenic Amines. In: Valle, D. et al. **The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**. New York, NY: McGraw–Hill; 2014. Disponível em: <<http://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=971&Sectionid=62673465>>. Acesso em: 11 de novembro de 2016.

BLAU, N.; BLASKOVICS, M. Hyperphenylalaninemia. In: BLAU, N.; DURAN, M.; BLASKOVICS, M. **Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases**. p. 65–78, London: Chapman & Hall, 1996.

BLAU, N.; VAN SPRONSEN, F. J. Disorders of Phenylalanine and Tetrahydrobiopterine Metabolism. In: BLAU, N. et al. **Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow–Up of Inherited Metabolic Diseases**. p. 3–22, London:Springer, 2014.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Atenção Especializada. **Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal**, 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas–Fenilcetonúria**. v.2, 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS nº 822/GM de 06 de julho de 2001**.

Disponível em:

<http://www.saude.mppr.mp.br/arquivos/File/kit_atencao_perinatal/legis/portaria_ms_822_2001_programa_nacional_de_triagem_neonatal.pdf>. Acesso em: 10 de novembro de 2016b.

BRASIL, **Lei Nº 8.069, de 13 de Julho de 1990**. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências. Disponível em:

<https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8069.htm>. Acesso em: 10 de novembro de 2016a.

CARVALHO, T. M. **Resultados do levantamento epidemiológico da sociedade brasileira de triagem neonatal (SBTN)**. Revista Médica de Minas Gerais, v. 13, Suppl 2, p. 109–135, 2003.

COCKBURN, F. et al. Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. **Archives of Disease in Childhood**, v. 68, n. 3, p. 426–427, 1993.

CRUJEIRAS, V. et al. Vitamin and mineral status in patients with hyperphenylalaninemia. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 115, n. 4, p. 145–150, 2015.

DE GROOT, M. J. et al. Relationships between lumbar bone mineral density and biochemical parameters in phenylketonuria patients. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 105, n. 4, p. 566–570, 2012.

DEMIRDAS, S. et al. Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 10, n. 1, p. 17, 2015.

DONLON, J. et al. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. In: VALLE, D. et al. **The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**. New York: McGraw–Hill; 2014. Disponível em:

<<http://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=971&Sectionid=62673211>> Acesso em: 11 de novembro de 2016.

EVANS, S. et al. The micronutrient status of patients with phenylketonuria on dietary treatment: An ongoing challenge. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 65, n. 1, p. 42–48, 2014.

GULDBERG, P. et al. A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype. **American journal of human genetics**, v. 63, n. 1, p. 71–79, 1998.

HALL, J. E. Paratormônio, Calcitonina, Metabolismo do Cálcio, Fosfato, Vitamina D, Ossos e Dentes. In: **Guyton & Hall – Tratado de Fisiologia Médica**. 12. ed. p. 1005–1023, Rio de Janeiro, 2011.

HANSEN, K. E.; NEY, D. A systematic review of bone mineral density and fractures in phenylketonuria. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 37, p. 875–880, 2014.

KRAUCH, G. et al. Comparison of the protein quality of dietetically treated phenylketonuria patients with the recommendations of the WHO Expert Consultation. **European Journal of Pediatrics**, v. 155, n. Suppl 1, p. 153–157, 1996.

KREBS, N. F. Bioavailability of Dietary Supplements and Impact of Physiologic State: Infants, Children and Adolescents. **The Journal of Nutrition**, n. 131, Suppl. 4, p. 1351–1354, 2001.

KURE, S. et al. Tetrahydrobiopterin – responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. **The Journal of Pediatrics**, v. 135, n. 3, p. 375–378, 1999.

LONGO, N. et al. Single-dose, subcutaneous recombinant phenylalanine ammonia lyase conjugated with polyethylene glycol in adult patients with phenylketonuria: An open-label, multicentre, phase 1 dose-escalation trial. **The Lancet**, v. 384, p. 37–44, 2014.

MACLEOD, E. L. et al. Reassessment of phenylalanine tolerance in adults with phenylketonuria is needed as body mass changes. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 98, n. 4, p. 331–337, 2009.

MACLEOD, E. L.; NEY, D. M. Nutritional Management of Phenylketonuria. **Annales Nestlé**. v. 68, n. 2, p. 58–69, 2010.

MARSDEN, D.; LEVY, H. L. Classification of PKU. In: BLAU, N. **PKU and BH4 Advances in Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin**, 6. ed. Heilbronn, 2006.

MARTINS, A. M. et al. **Protocolo Brasileiro de Dietas: Erros Inatos do Metabolismo**, São Paulo, 1. ed. p. 13–29, 2006.

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

MENDES, A. B. et al. Bone development in children and adolescents with PKU. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 35, n. 3, p. 425–430, 2012.

MIRA, N. V. DE; MARQUEZ, E U. M. L. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria. **Revista de Saúde Pública**, v. 34, n. 1, p. 86–96, 2000.

MITCHELL, J. J.; TRAKADIS, Y. J.; SCRIVER, C. R. Phenylalanine hydroxylase deficiency. **Genetics in medicine**, v. 13, n. 8, p. 697–707, 2011.

MODAN–MOSES, D. et al. Peak bone mass in patients with phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. v. 30, p. 202–208, 2007.

MONTEIRO, L. T. B.; CÂNDIDO, L. M. B. Fenilcetonúria no Brasil: Evolução e Casos. **Revista de Nutrição**, v. 19, n. 3, p. 381–387, 2006.

MORAIS, G.; BURGOS, M. Nutrients impact on bone health: new trends. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 42, n. 7, p. 189–194, 2007.

NEY, D. M. et al. Glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria: a randomized, controlled, crossover trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 104, n. 2, p. 334–345, ago. 2016.

NAGASAKA, H. et al. Cross–sectional study of bone metabolism with nutrition in adult classical phenylketonuric patients diagnosed by neonatal screening. **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, v. 29, n. 6, p. 737–743, 2011.

NALIN, T. et al. Optimized loading test to evaluate responsiveness to tetrahydrobiopterin (BH4) in Brazilian patients with phenylalanine hydroxylase deficiency. **Molecular genetics and metabolism**, v. 104, p. 80–85, 2011.

OKANO, Y.; NAGASAKA, H. Optimal serum phenylalanine for adult patients with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 110, p. 424–430, 2013.

OLIVEIRA, F. P. DE et al. Phenylketonuria and Gut Microbiota: A Controlled Study Based on Next-Generation Sequencing. **Plos One**, v. 11, n. 6, 2016.

PIETZ, J. et al. Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 103, n. 8, p. 1169–1178, 1999.

PRZYREMBEL, H.; BREMER, H. J. Nutrition, physical growth, and bone density in treated phenylketonuria. **European Journal of Pediatrics**, v. 159, n. Suppl 2, p. 129–135, 2000.
ROBERT, M. et al. Micronutrient status in phenylketonuria. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 110, Suppl. , p. 6–17, 2013.

ROSENBERG, A. E. Ossos, Articulações e Tumores de Tecido Mole. In: KUMAR, V. **Robbins & Cotran: Patologia – Bases Patológicas das Doenças**. 8. ed. p. 1213–1264, Rio de Janeiro, 2010.

SARKISSIAN, C. N.; GÁMEZ, A. Phenylalanine ammonia lyase, enzyme substitution therapy for phenylketonuria, where are we now? **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 86, Suppl 1, p. 22–26, 2005.

SAUDUBRAY, M. J. Clinical Approach to Inborn Errors of Metabolism in Pediatrics. In: SAUDUBRAY, M. J.; VAN DEN BERGUE, G, WALTER, J. H. **Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment**, 5. ed. p. 3–52, Germany, 2012.

SCHWARTZ, I. V.; SOUZA, C. F. M. DE; GIUGLIANI, R. Treatment of inborn errors of metabolism. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. Suppl 4, p. 8–19, 2008.

STRISCIUGLIO, P.; CONCOLINO, D. New Strategies for the Treatment of Phenylketonuria (PKU). **Metabolites**, v. 4, n. 4, p. 1007–1017, 2014.

WALTER, J. H.; LACHMAN, R. H.; BURGARD, P. **Hyperphenylalaninemia**. In: SAUDUBRAY, J. M., VAN DEN BERGHE, G., WALTER, J. H. **Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment**, 5. ed. p. 251–264, Germany, 2012.

WALTER, J. H.; LEE, P. J.; BURGARD, P. Hyperphenylalaninaemia. In: FERNANDES, J. et al. **Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment**, 4. ed. p. 222–232, Germany, 2006.

ZAKI, O. K. et al. The Use of Glycomacropeptide in Dietary Management of Phenylketonuria. **Journal of Nutrition and Metabolism**, v. 2016, p. 1–5, 2016.

5. ARTIGO CIENTÍFICO

Análise da Densidade Mineral Óssea em Pacientes com Fenilcetonúria e sua Correlação com Parâmetros Nutricionais

Raquel S. Pérsico^a, Tatiéle Nalin^b, Lilia F. Refosco^c, Filippo P. Vairo^b, Carolina F. M. Souza^b, Ida V. D. Schwartz^{b,d}

^a Curso de Nutrição da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

^b Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

^c Serviço de Nutrição e Dietética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

^d Departamento de Genética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

Conflito de interesse:

Não há conflito de interesse a declarar.

Endereço para correspondência:

Professora Dra. Ida V. D. Schwartz

Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil.

Rua Ramiro Barcelos, 2350.

Bom fim, Porto Alegre-RS-Brasil–Cep 90035–903

Email: idadschwartz@gmail.com

Fonte Financiadora:

Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos (FIPE)–Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Periódico de Escolha:

Jornal de Pediatria

Área (s): Nutrição

Fator de Impacto: 2,062

ISSN: 1678–4782

Resumo

Objetivo: Avaliar a ingestão alimentar de nutrientes relacionados ao metabolismo ósseo (cálcio, fósforo, magnésio, potássio) e a ingestão calórica, e sua associação com a DMO em pacientes com Fenilcetonúria (PKU).

Métodos: Estudo transversal, observacional, com amostragem por conveniência. Foram incluídos 15 pacientes com diagnóstico de PKU (Clássica= 8; Leve= 7), todos em tratamento com dieta restrita em fenilalanina (Phe) e 13 em uso de fórmula metabólica, com mediana de idade de 16 (IQ 25–75= 15–20) anos. A avaliação de peso, estatura e índice de massa corporal (IMC), e o inquérito alimentar de 24 horas, foram realizados no mesmo momento e de forma prospectiva. Dados relativos à DMO por absorciometria de raios-x de dupla energia (DEXA) foram obtidos por meio de revisão de prontuário. Níveis plasmáticos de Phe, Tyr e cálcio realizados no ano anterior ao da realização da DEXA foram analisados.

Resultados: A mediana entre a realização da DEXA e do inquérito alimentar foi de 4 (IQ 25–75= 2–9) meses. Nenhum dos pacientes apresentou histórico de fraturas e seis estavam com suplementação de cálcio, devido à alteração da DMO anterior (n=5) ou a baixa ingestão alimentar (n=1). A mediana dos níveis de Phe do ano anterior ao da realização da DEXA foi de 11,60 (IQ 25–75= 9,28–13,31) mg/dL. Em relação ao inquérito alimentar, 10 indivíduos apresentaram inadequação do consumo de carboidratos 14, de lipídeos; 9, de cálcio; 11, de magnésio; 13, de fósforo; e todos apresentaram consumo inadequado de potássio. As DEXAs apresentaram mediana da DMO de 0,989 g/cm², das quais duas foram classificadas como baixa DMO para idade, ambas de pacientes com PKU Leve (idade entre 14 e 15 anos, média de Phe de 8,10 mg/dL, ambos com suplementação de cálcio e consumo inadequado de lipídeos, fósforo, magnésio e potássio). Foi observada correlação entre a DMO e a ingestão de cálcio ($r = -0,614$; $p = 0,015$), não sendo observada correlação com a ingestão dos demais nutrientes. Os níveis de Phe, Tyr e cálcio séricos, peso, estatura, IMC e idade também não apresentaram correlação com a DMO.

Conclusão: Redução da DMO, sem ocorrência de fraturas, parece ser comum entre indivíduos com PKU. A correlação negativa entre DMO e ingestão de cálcio é provavelmente explicada pela suplementação de cálcio em pacientes com DMO previamente alterada. Estudos adicionais são necessários para esclarecer o efeito da Phe e ingestão dietética sobre o metabolismo ósseo na PKU.

Palavras-chave: Fenilcetonúria; Fenilalanina; Densitometria; Densidade Mineral Óssea.

Abstract

Objective: To evaluate the dietary nutrients intake related to bone metabolism (calcium, phosphorus, magnesium, potassium) and caloric intake, and its association with BMD in patients with PKU.

Methods: Cross-sectional observational study with convenience sampling. Fifteen patients with PKU diagnosis (Classical = 8, Mild = 7) were included, all on Phe restricted diet, 13 with a protein substitute and median age was 16 (IQ 25–75= 15–20 years). The weight, height and body mass index (BMI) measurements and the 24-hour food recall were performed at the same time and in a prospective form. Data about BMD were measured by dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) and obtained by medical chart review. Plasma Phe, Tyr and calcium levels in the year prior to DEXA were analyzed.

Results: The median time between DEXA and food recall was 4 (IQ 25–75= 2–9) months. None of the patients presented any fractures and six were with calcium supplementation due to previous BMD alteration (n = 5) or inadequate nutritional intake (n = 1). Median Phe levels in the year prior DEXA were 11,60 (IQ 25–75= 9,28–13,31) mg/dL. In relation to food recall, 10 individuals presented inadequate intake of carbohydrates 14, of lipids; 9, of calcium; 11, of magnesium; 13, of phosphorus; all had inadequate potassium intake. The DEXAs had a median BMD of 0,989 g/cm², of which two were classified as low BMD for age, both from patients with mild PKU (age between 14 and 15 years, mean Phe of 8,10 mg/dL, both with calcium supplementation and inadequate lipids, phosphorus, magnesium and potassium intake. A negative correlation was observed between BMD and calcium intake ($r = -0,614$; $p = 0,015$), and no correlation was observed with other nutrients intake. Serum Phe, Tyr and calcium levels, weight, height, BMI and age also showed no correlation with BMD.

Conclusion: Reduction of BMD, without occurrence of fractures, seems to be common among individuals with PKU. The negative correlation between BMD and calcium intake is probably due to calcium supplementation in patients with previously altered BMD. Additional studies are needed to clarify the effect of Phe and dietary intake on bone metabolism in PKU patients.

Keywords: Phenylketonuria; Phenylalanine; Densitometry, Bone Mineral Density.

Introdução

A Fenilcetonúria (PKU) é um erro inato do metabolismo de herança autossômica recessiva no qual ocorre redução da atividade da enzima fenilalanina hidroxilase, responsável pela conversão do aminoácido Fenilalanina (Phe) em tirosina (Tyr), levando ao acúmulo dos níveis plasmáticos de Phe¹. O tratamento de primeira escolha é dietético, sendo necessária a restrição de fontes proteicas de origem animal, algumas fontes proteicas de origem vegetal que contenham maior teor de Phe e uso de substituto proteico. O quadro clínico de pacientes não tratados é caracterizado por alterações no desenvolvimento neuro-psicomotor, déficit cognitivo, padrão autista de comportamento, convulsões, irritabilidade e alterações na densidade mineral óssea (DMO)^{1,2}. O tratamento deve ser iniciado imediatamente após o diagnóstico e deve ser realizado durante toda a vida, a fim de prevenir o desenvolvimento do quadro clínico^{3,4}.

Deficiências nutricionais foram observadas em indivíduos com PKU devido à dieta restrita, sendo o substituto proteico responsável por suprir parcial ou até totalmente as necessidades dos indivíduos, sem que quantidades excessivas de Phe sejam ingeridas⁵⁻⁸. No entanto, um estudo demonstrou que indivíduos com PKU em uso de fórmula metabólica (FM) e com ingestão de micronutrientes acima do valor recomendado, apresentaram concentração plasmática reduzida desses micronutrientes, decorrente da baixa biodisponibilidade que a FM apresenta⁹.

Alterações na DMO têm sido observadas em pacientes com PKU². Crianças com PKU acima de 8 anos apresentaram redução da DMO quando comparadas ao grupo controle e indivíduos com PKU com níveis séricos de Phe acima de 20 mg/dL (1200 mmol/L) apresentaram DMO significativamente menor do que indivíduos com níveis séricos de Phe abaixo de 20 mg/dL¹⁰. Em um estudo realizado com 31 pacientes com PKU, foi observada presença de osteoporose (6,5%) e osteopenia (38,7%) e 32,2% dos pacientes apresentou níveis de Phe séricos dentro do valor alvo em tratamento, não sendo encontrada correlação entre níveis de Phe sérica e DMO¹¹.

Pacientes com PKU aderentes ao tratamento apresentaram redução dos níveis plasmáticos de cálcio e magnésio, por outro lado, foram observados níveis plasmáticos de vitamina D, fósforo, zinco e cobre normais^{12,13}. Concentração plasmática de fósforo mais elevada foi observada em indivíduos com PKU e alteração da DMO quando comparados a indivíduos com adequada DMO¹⁴.

Dessa forma este estudo tem por objetivo avaliar a DMO e sua correlação com parâmetros nutricionais e níveis de Phe sérica em pacientes com PKU acompanhados em centro de referência do Rio Grande do Sul.

Métodos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP/HCPA, 16–0185), sendo os pacientes incluídos mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os pacientes incluídos tiveram diagnóstico bioquímico confirmado de PKU, sendo todos acompanhados pelo Ambulatório de Distúrbios Metabólicos do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (ADM–SGM/HCPA), Brasil.

O acompanhamento desses pacientes é realizado com frequência de 3 a 6 meses. O controle metabólico é avaliado em cada consulta de acompanhamento por meio dos valores plasmáticos de Phe e Tyr. Os valores alvo de Phe em tratamento são determinados de acordo com a faixa etária conforme estabelecido pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para PKU (2013)¹⁵, sendo considerados valores permitidos de 2–6 mg/dL (120–360 mmol/L) para pacientes de 1 a 13 anos e valores entre 2–15 mg/dL (mmol/L) para pacientes maiores de 13 anos. O sistema ósseo é avaliado com frequência anual pela análise da dosagem sérica de cálcio, fosfatase alcalina óssea, vitamina D quando necessário e por meio da realização de exame de densitometria óssea a cada 2 anos.

Este é um estudo transversal, observacional, com amostragem por conveniência. Para ser incluído, era necessário que o paciente tivesse realizado exame de densitometria óssea no ano anterior à inclusão. A presença de comorbidades associadas e/ou uso de medicações não relacionadas à dietoterapia específica com possibilidade de interferir no metabolismo ósseo constituíam critério de exclusão. Os pacientes foram classificados quanto ao tipo de PKU de acordo com critérios estabelecidos por Nalin et al. (2010)¹⁶.

Durante a realização do estudo, 82 pacientes com diagnóstico de PKU eram atendidos pelo ADM–SGM/HCPA. O recrutamento dos pacientes ocorreu no período de março a outubro de 2016. Neste período, 65 pacientes foram avaliados e 15 preenchiam os critérios de inclusão (32 não tinham realizado densitometria óssea, 15 haviam realizado densitometria óssea há mais de um ano anterior ao da inclusão no estudo e 3 apresentaram algum critério de exclusão). Entre eles, 15 (PKU Clássica= 8, PKU Leve= 7, sexo feminino= 8, mediana de

idade= 16, IQ 25–75= 15–20 anos) aceitaram participar do estudo. Todos os pacientes estavam em dieta restrita em Phe e 13 realizavam suplementação de aminoácidos essenciais e micronutrientes (ou seja, usavam FM).

A ingestão alimentar de macronutrientes e micronutrientes foi avaliada por meio de inquérito alimentar de 24 horas, no qual o paciente foi questionado sobre todos os alimentos ingeridos no dia anterior a partir do momento em que acordou. Foi realizado um inquérito com cada paciente, sendo utilizado o *software* Nutwin[®] versão 1.5 para a análise da ingestão de nutrientes. A ingestão alimentar foi classificada de acordo com valores estabelecidos pela *Dietary References Intakes (DRIs)* por meio das *Recommended Dietary Allowances (RDA)* e quando não disponíveis valores para RDA, a ingestão foi classificada de acordo com valores de *Adequate Intake (AI)*.

Foram avaliados dados antropométricos como peso, aferido no paciente com roupas leves, braços eretos, pés dispostos no centro da balança e braços estendidos; estatura, aferida com o paciente descalço, pés paralelos, tronco ereto, braços estendidos e a cabeça de maneira que a órbita ocular esteja no mesmo plano que o orifício externo da orelha, conforme Plano de Frankfurt e posteriormente realizado o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) kg/m².

Os dados antropométricos e dietéticos foram aferidos e coletados no mesmo momento da inclusão. Dados relativos à DMO por absorciometria de raios-x de dupla energia (DEXA) foram obtidos por meio de revisão de prontuário, sendo coletados os mais próximos dentro de um período de até um ano antes da DEXA, sendo sempre considerados os valores mais próximos. As DEXA foram classificadas de acordo com critérios da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (2008) em score Z ou score T tendo em vista a faixa etária, gênero e sítio ósseo avaliado¹⁷.

Foram avaliados dentro de até um ano antes ao da realização da DEXA parâmetros bioquímicos séricos de Phe e Tyr, realizados por método de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), e dosagem de cálcio sérico realizada por método colorimétrico ortocresolftaleína. Para pacientes com mais de uma dosagem plasmática de Phe, Tyr e cálcio realizadas no ano anterior ao da DEXA, foi utilizada a mediana destes valores para posterior análise. Os dados referentes às DEXAs e parâmetros bioquímicos foram obtidos por meio da revisão de prontuário.

Para análise da normalidade das variáveis foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk, sendo todas classificadas como não-paramétricas. Os dados foram expressos por meio de mediana e intervalo (IQ P25–75), sendo utilizado o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney para comparação entre as medianas e a correlação de Spearman para análise da correlação entre as variáveis. A

análise estatística foi realizada utilizando o programa Statistical Package for Social Sciences versão 18[®] (SPSS Inc., Chicago, IL), com valor de significância de p igual ou inferior a 5%.

Resultados

A mediana dos níveis séricos de Phe do ano anterior ao da realização da densitometria foi de 11,60 (IQ 25–75= 9,28–13,31) mg/dL, estando um paciente fora do valor alvo de Phe. Os níveis séricos de Tyr e de cálcio apresentaram mediana de 0,80 (IQ 25–75= 0,61–1,19) mg/dL e de 9,70 (IQ 25–75= 9,45–9,90) mg/dL, respectivamente, estando ambos dentro dos valores de referência. Seis pacientes estavam em suplementação oral de cálcio.

A mediana entre a realização das DEXAs e do inquérito alimentar foi de 4 (IQ 25–75= 2–9) meses. A mediana das DEXAs foi de 0,989 (IQ 25–75= 0,903–1,069) g/cm², sendo que dois apresentaram baixa DMO para idade (ambos com PKU Leve, idade entre 14 e 15 anos, níveis de Phe de 5,23 mg/dL e 10,97 mg/dL e apresentaram maior consumo de cálcio, fósforo e magnésio). Os grupos PKU Clássica e PKU Leve foram comparados quanto às medianas das DEXAs e quanto aos parâmetros bioquímicos de Phe, Tyr e cálcio séricos, não sendo observada diferença entre os grupos conforme descrito na Tabela 1.

Uma parcela dos pacientes apresentou inadequação do consumo de macronutrientes, 10 de carboidratos e 14 de lipídeos. Em relação à ingestão de micronutrientes, 9 pacientes apresentaram inadequada ingestão de cálcio, 11 de magnésio, 13 de fósforo e todos os pacientes apresentaram ingestão insuficiente de potássio (Tabelas 2 e 3).

Dos indivíduos avaliados, 2 não estavam realizando suplementação com FM no momento da inclusão e apresentaram menor ingestão proteica (21,74 vs 59,14 g/dia), de Tyr (395,00 vs 3700,00 mg/dia), cálcio (454,83 vs 1123,25 mg/dia), fósforo (342,31 vs 848,75 mg/dia), magnésio (142,66 vs 325,35 mg/dia), potássio (1874,87 vs 2058,23 mg/dia) e de Phe (400 vs 635 mg/dia) quando comparados ao grupo que utilizava FM. A FM foi responsável por suprir a maior parte dos micronutrientes cálcio, fósforo e magnésio quando comparada à alimentação convencional e ao ser comparada à suplementação de cálcio, a FM também proporcionou a maior parte deste micronutriente. A origem dos micronutrientes (dieta, FM e suplementação) está descrita na Tabela 3.

No momento da avaliação, 6 pacientes realizavam suplementação de cálcio devido à alteração da DMO anterior (n=5) ou devido à baixa ingestão do nutriente (n=1). Nenhum dos pacientes apresentou histórico de fraturas. Foi observada correlação negativa significativa

entre a DMO expressa em g/cm^2 e a ingestão de cálcio dietético ($r = -0,614$; $p = 0,015$), não sendo observada correlação entre a DMO e a ingestão dos demais micronutrientes, fósforo, potássio e magnésio e macronutrientes como carboidratos, proteínas, lipídeos e Phe dietética, bem como valores plasmáticos de Phe, Tyr, cálcio, peso, estatura, IMC e faixa etária. Não foi encontrada correlação entre a ingestão de cálcio e Phe dietéticos ($r = -0,347$; $p = 0,205$).

Discussão

A redução da DMO esteve presente em dois dos pacientes, no entanto, 7 pacientes haviam apresentado baixa DMO para idade prévia, dos quais, dois permaneciam com baixa DMO para idade. Foi observada correlação negativa significativa entre a ingestão de cálcio e a DMO, não sendo observada correlação com a ingestão dos demais nutrientes, bem como para parâmetros bioquímicos como valores plasmáticos de Phe, Tyr e cálcio e parâmetros antropométricos como peso, estatura e IMC e faixa etária. Segundo Modan-Moses et al. (2007) resultados semelhantes foram encontrados entre a correlação da DMO e parâmetros como faixa etária, ingestão proteica, IMC e valores plasmáticos de Phe, por outro lado, não foi observada correlação entre a DMO e a ingestão de cálcio.

Segundo Demirdas et al. (2015) foi observada prevalência de 28–46% e 5–14% para osteopenia e osteoporose, respectivamente, não sendo observada correlação entre o valor de Phe e a DMO. Dos pacientes avaliados, um apresentou níveis de Phe plasmática acima dos valores alvo em tratamento, não sendo observada correlação com valores de DMO. De maneira semelhante, De Groot et al. (2013) não observou diferença entre a DMO de indivíduos com valores de Phe plasmático acima e abaixo do valor alvo em tratamento¹⁴. Segundo Mendes et al. (2012) a não adesão à dieta e consequente desequilíbrio da ingestão de nutrientes pode levar a alterações na DMO em crianças e adolescentes com PKU¹⁸.

O tratamento da PKU consiste em dieta restrita em Phe e utilização de FM, sendo observado neste estudo que pacientes que não utilizam FM apresentaram redução da ingestão calórica, proteica e lipídica, bem como de nutrientes como cálcio, fósforo, magnésio e Tyr. Tais dados confirmam os achados de Oliveira et al. (2016) de que a FM é responsável por suprir a maior parte das necessidades proteicas diárias, fornecendo também quantidade adequadas de micronutrientes⁸. Os pacientes que não utilizavam FM apresentaram maior consumo de Phe quando comparados a pacientes em uso de FM, o que pode ser explicado por uma maior restrição de alimentos fontes de Phe durante o período em que não realizavam a

suplementação com FM, afim de evitar o aumento excessivo dos níveis séricos de Phe. Segundo Mendes et al. (2012) crianças não aderentes ao tratamento apresentaram maior consumo de Phe dietética e conseqüentemente níveis plasmáticos de Phe mais elevados e maior ingestão de proteínas naturais quando comparados a crianças com PKU aderentes ao tratamento¹⁸.

Não foi observada correlação entre a DMO e valores de peso, estatura, IMC e faixa etária neste estudo. Por outro lado De Groot et al. (2012) demonstrou que a DMO de indivíduos com PKU com menos de 18 anos apresentou correlação positiva com parâmetros como altura, peso e IMC¹⁴. Não foi observada a ocorrência de fraturas neste estudo, no entanto, dados descritos na literatura sugerem que exista uma taxa de ocorrência de fraturas de 20% em indivíduos com PKU¹⁹.

Pacientes com PKU apresentaram alterações nas concentrações plasmáticas de marcadores de formação óssea e reabsorção óssea^{2,20}. Aumento dos níveis de marcadores de formação óssea foram observados em um grupo de indivíduos com PKU aderentes à dieta e que não atingiram a maturação sexual quando comparados a indivíduos que já atingiram a mesma²¹. Dermirdas et al. (2015) observaram níveis de paratormônio (PTH) semelhantes em crianças com e sem PKU, e níveis aumentados em crianças e adolescentes com PKU não aderentes ao tratamento quando comparados a indivíduos aderentes. Contudo, tais dados não foram avaliados no presente estudo.

Em seu estudo Evans et al. (2014) observaram que a ingestão de micronutrientes acima dos valores recomendados não foi capaz de influenciar marcadores nutricionais bioquímicos, não sendo observada correlação entre estes. E apesar da adequada ingestão dietética de zinco, crianças com PKU menores de 11 anos apresentaram concentrações plasmáticas de zinco abaixo dos valores recomendados⁹. Baixas concentrações de cálcio e magnésio foram observadas em crianças com PKU, entretanto foram observados valores normais para fósforo, zinco e cobre quando comparadas ao grupo controle^{9,13}. Estudos demonstram que a ingestão de nutrientes pode não refletir o status biológico de micronutrientes em pacientes com PKU⁵.

Concluindo, a redução da DMO parece ser comum entre indivíduos com PKU, sem a ocorrência de fraturas. A correlação negativa entre a ingestão de cálcio dietético e o valor em g/cm^2 das DEXAs pode ser explicada pela suplementação de cálcio em pacientes com alteração prévia da DMO. Dados detalhados sobre o tempo de suplementação e análise da DMO previamente alterada poderiam contribuir para avaliar o efeito da ingestão dietética

sobre o metabolismo ósseo. Não foi observada correlação entre valores séricos de Phe, no entanto, a maior parte dos pacientes apresentou bom controle dos níveis de Phe.

Dessa forma, são necessários estudos com maior tamanho amostral, realização de inquérito alimentar de 3 dias com cada paciente nos dias que antecedem a DEXA. Dosagens séricas de cálcio, fósforo, potássio, vitamina D, Phe, PTH e marcadores de *turnover* ósseo constituem exames importantes para avaliação do metabolismo ósseo e devem ser realizados preferencialmente na mesma data da realização da DEXA. A análise de valores de Phe plasmática nos períodos da infância e adolescência, nos quais ocorre maior crescimento e desenvolvimento ósseo, poderiam contribuir para compreender o efeito da ingestão dietética e níveis séricos de Phe sobre o metabolismo ósseo, a fim de prevenir o desenvolvimento de alterações na DMO em pacientes com PKU.

Agradecimentos

Agradecimentos ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Genética Médica e Equipe de Estatística do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo espaço e conhecimento proporcionados. Este estudo recebeu apoio financeiro FIPE. O conteúdo científico declarado no artigo é de responsabilidade dos autores.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse no presente estudo.

Referências

1. Blau N, Van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *The Lancet*. 2010;376:1417–27.
2. Demirdas S, Coakley KE, Bisschop PH, Hollak CEM, Bosch AM, Singh RH. Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:1–17.
3. Al Hafid N, Christodoulou J. Phenylketonuria: a review of current and future treatments. *Transl Pediatr*. 2015;4:304–17.
4. Monteiro LTB, Cândido LMB. Fenilcetonúria no Brasil: Evolução e Casos. *Rev Nutr*. 2006;19:381–7.
5. Robert M, Rocha JC, van Rijn M, Ahring K, Bélanger-Quintana A, MacDonald A, et al. Micronutrient status in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2013;110:6–17.
6. Singh RH, Rohr F, Frazier D, Cunningham A, Mofidi S, Ogata B, et al. Open Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med*. 2014;16:121–31.
7. Macleod EL, Ney DM. Nutritional Management of Phenylketonuria. 2010;68:58–69.
8. Oliveira FP de, Mendes RH, Dobbler PT, Mai V, Pylro VS, Waugh SG, et al. Phenylketonuria and Gut Microbiota: A Controlled Study Based on Next-Generation Sequencing. *PLoS One*. 2016;11: e0157513.
9. Evans S, Daly A, MacDonald J, Anne Preece M, Santra S, Vijay S, et al. The micronutrient status of patients with phenylketonuria on dietary treatment: An ongoing challenge. *Ann Nutr Metab*. 2014;65:42–8.
10. McMurry MP, Chan GM, Leonard CO, Ernst SL. Bone mineral status in children with phenylketonuria--relationship to nutritional intake and phenylalanine control. *Am J Clin Nutr*. 1992;55:997–1004.
11. Modan-Moses D, Vered I, Schwartz G, Anikster Y, Abraham Y, Segev R, et al. Peak bone mass in patients with phenylketonuria. 2007;30:202–8.
12. Crujeiras V, Aldámiz-Echevarría L, Dalmau J, Vitoria I, Andrade F, Roca I, et al. Vitamin and mineral status in patients with hyperphenylalaninemia. *Mol Genet Metab*. 2015;115:145–50.
13. Hillman L, Schlotzhauer C, Lee D, Grasela J, Witter S, Allen S, et al. Decreased bone mineralization in children with phenylketonuria under treatment. *Eur J Pediatr*. 1996;155:148–52.

14. De Groot MJ, Hoeksma M, Van Rijn M, Slart RHJA, Van Spronsen FJ. Relationships between lumbar bone mineral density and biochemical parameters in phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab.* 2012;105:566–70.
15. Brasil, Ministerio da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria. Brasília: Ministério da saúde; 2013. v.2. 363p.
16. Nalin T, Perry I D S, Refosco L F, Netto CBO, Souza CFM, Vieira T. Fenilcetonúria no Sistema Único de Saúde: Avaliação de Adesão ao Tratamento em um Centro de Atendimento do Rio Grande do Sul. *Rev HCPA.* 2010;30:225–32.
17. Brandão CMA, Camargos BM, Zerbini CA, Plapler PG, Mendonça LM de C, Albergaria B, et al. Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens). *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009.
18. Mendes AB, Martins FF, Cruz WMS, Da Silva LE, Abadesso CBM, Boaventura GT. Bone development in children and adolescents with PKU. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35:425–30.
19. Hansen KE, Ney D. A systematic review of bone mineral density and fractures in phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2014;37:875–80.
20. Nagasaka H, Tsukahara H, Takatani T, Sanayama Y, Takayanagi M, Ohura T, et al. Cross-sectional study of bone metabolism with nutrition in adult classical phenylketonuric patients diagnosed by neonatal screening. *J Bone Miner Metab.* 2011;29:737–43.
21. Adamczyk P, Morawiec-Knysak A, Płudowski P, Banaszak B, Karpe J, Pluskiewicz W. Bone metabolism and the muscle-bone relationship in children, adolescents and young adults with phenylketonuria. *J Bone Miner Metab.* 2011;29:236–44.

Tabela 1. Densidade mineral óssea e parâmetros bioquímicos.

	PKU Clássica (n=8)^a	PKU Leve (n=7)^a	<i>p</i>
DMO, g/cm ² (n=15)	0,975 (0,906–1,051)	1,040 (0,728–1,126)	0,643
Phe sérica, mg/dL (n=15)	12,94 (9,86–14,57)	9,44 (5,23–10,97)	0,105
Tyr sérica, mg/dL (n=15)	0,85 (0,51–1,22)	0,80 (0,74–0,94)	0,817
Cálcio sérico, mg/dL (n=13)	9,60 (9,13–9,88)	9,70 (9,55–10,07)	0,416

^aDados apresentados em mediana da mediana (Intervalo Interquartil 25–75). PKU: Fenilcetonúria. DMO: Densidade mineral óssea; Phe: Fenilalanina; Tyr: Tirosina.

Tabela 2. Análise da ingestão de macronutrientes e micronutrientes em 15 pacientes com Fenilcetonúria.*

Paciente	Idade	Sexo	Calorias (kcal)	Carboidratos (g)	Proteínas (g)	Lipídeos (g)	Cálcio (mg)
1	17	Feminino	1321,36	237,28	61,73	14,80	1711,23
2	15	Feminino	850,31	160,08	39,17	8,93	1032,70
3	15	Masculino	1213,45	178,09	64,60	25,13	1920,98
4	26	Masculino	873,85	153,41	47,58	8,66	847,23
5	15	Masculino	1343,39	259,12	59,02	11,98	718,41
6	15	Feminino	1141,7	178,94	64,37	17,68	942,37
7	14	Masculino	1464,83	297,64	55,29	9,07	2183,20
8	23	Feminino	1360,39	206,12	43,48	41,38	556,05
9	28	Feminino	1099,93	229,35	25,94	11,31	803,16
10	16	Masculino	1485,28	337,16	82,83	29,19	1517,88
11	20	Feminino	841,42	122,48	62,41	12,89	1151,33
12	18	Masculino	834,43	143,54	42,30	11,04	796,56
13	8	Feminino	1216,69	219,01	59,14	11,92	1661,18
14	15	Feminino	1151,40	224,24	17,54	20,67	106,50
15	17	Masculino	1126,65	161,64	68,83	24,50	1123,25
Mediana			1151,40	206,12	59,02	12,89	1032,70
Intervalo (IQ P25–75)			873,85–1343,39	160,08–237,28	42,30–64,37	11,04–24,50	796,56–1661,18

*Dados referentes ao consumo diário de macronutrientes e micronutrientes obtidos por inquérito alimentar de 24 horas somado a suplementação de cálcio.

Valores individuais avaliados de acordo com as Dietary Reference Intakes (DRIs):

Carboidrato (RDA): Crianças 4-8 anos: 130 g/dia; Masculino: 9-13 anos: 130 g/dia, 14-18 anos: 130 g/dia, 19-30 anos: 130 g/dia; Feminino: 9-13 anos: 130 g/dia, 14-18 anos: 130 g/dia, 19-30 anos: 130 g/dia.

Proteína (RDA): Crianças 4-8 anos: 34 g/dia; Masculino: 9-13 anos: 34 g/dia, 14-18 anos: 52 g/dia, 19-30 anos: 56 g/dia; Feminino: 9-13 anos: 34 g/dia, 14-18 anos: 46 g/dia, 19-30 anos: 46 g/dia.

Lipídeo (RDA): Crianças 4-8 anos: 25-35 %; Masculino: 9-13 anos: 25-35 %, 14-18 anos: 25-35 %, 19-30 anos: 20-35 %; Feminino: 9-13 anos: 25-35 %, 14-18 anos: 25-35 %, 19-30 anos: 20-35 %.

Cálcio (RDA): Crianças 4-8 anos: 1000 mg/dia; Masculino: 9-13 anos: 1300 mg/dia, 14-18 anos: 1300 mg/dia, 19-30 anos: 1000 mg/dia; Feminino: 9-13 anos: 1300 mg/dia, 14-18 anos: 1300 mg/dia, 19-30 anos: 1000 mg/dia.

Tabela 2. Continuação. Análise da ingestão de macronutrientes e micronutrientes em 15 pacientes com Fenilcetonúria.*

Paciente	Idade	Sexo	Potássio (mg)	Fósforo (mg)	Magnésio (mg)	Fenilalanina (mg)	Tirosina (mg)
1	17	Feminino	2816,14	933,62	388,07	360	3040
2	15	Feminino	1763,70	735,37	250,71	310	2750
3	15	Masculino	1274,38	776,30	277,62	520	4890
4	26	Masculino	1308,85	682,60	256,68	370	3700
5	15	Masculino	2673,78	1007,26	428,85	2100	2880
6	15	Feminino	2332,19	790,67	299,87	430	4850
7	14	Masculino	2054,29	862,09	325,35	220	4770
8	23	Feminino	863,17	528,63	168,58	400	2020
9	28	Feminino	1244,33	282,62	115,21	610	380
10	16	Masculino	2105,90	982,50	342,63	500	5730
11	20	Feminino	2058,23	848,75	343,38	310	5390
12	18	Masculino	1278,10	625,40	244,33	350	3680
13	8	Feminino	3406,72	1536,16	371,80	450	3150
14	15	Feminino	2505,40	402,00	170,10	660	410
15	17	Masculino	3248,13	1148,49	399,50	780	5700
Mediana			2058,23	790,67	299,87	430,00	3680,00
Intervalo (IQ P25–75)			1278,10–2673,78	625,40–982,50	244,33–371,80	350,00–610,00	2750,00–4890,00

*Dados referentes ao consumo diário de macronutrientes e micronutrientes obtidos por inquérito alimentar de 24 horas somado a suplementação de cálcio.

Valores individuais avaliados de acordo com as Dietary Reference Intakes (DRIs):

Potássio (AI): Crianças 4-8 anos: 3,8 g/dia; Masculino: 9-13 anos: 4,5 g/dia, 14-18 anos: 4,7 g/dia, 19-30 anos: 4,7 g/dia; Feminino: 9-13 anos: 4,5 g/dia, 14-18 anos: 4,7 g/dia, 19-30 anos: 4,7 g/dia.

Fósforo (RDA): Crianças 4-8 anos: 500 mg/dia; Masculino: 9-13 anos: 1250 mg/dia, 14-18 anos: 1250 mg/dia, 19-30 anos: 700 mg/dia; Feminino: 9-13 anos: 1250 mg/dia, 14-18 anos: 1250 mg/dia, 19-30 anos: 700 mg/dia.

Magnésio (RDA): Crianças 4-8 anos: 130 mg/dia; Masculino: 9-13 anos: 240 mg/dia, 14-18 anos: 410 mg/dia, 19-30 anos: 400 mg/dia; Feminino: 9-13 anos: 240 mg/dia, 14-18 anos: 360 mg/dia, 19-30 anos: 310 mg/dia.

Tabela 3. Micronutrientes provenientes da alimentação, fórmula metabólica e suplementação (n=13).*

	Alimentação^a	Fórmula Metabólica^a	Suplementação atual de cálcio	Total^a
Cálcio	161,86 (95,19–703,23)	963,04 (342,68–1012,32)	400 (300–1000)	1032,70 (796,56–1661,18)
Fósforo	255,90 (166,39–339,62)	594,00 (236,66–709,99)	–	790,67 (625,40–982,50)
Potássio	1236,66 (694,62–2326,78)	808,20 (307,12–921,35)	–	2058,23 (1278,10–2673,78)
Magnésio	92,30 (80,13–165,30)	206,50 (85,50–227,63)	–	299,87 (244,33–371,80)

*Valor da ingestão expresso em mg/dia.

^aMediana (Intervalo Interquartil P25–75).

Total: Mediana (Intervalo Interquartil P25–75) do consumo individual.

Valores individuais avaliados de acordo com as Dietary Reference Intakes (DRIs):

Cálcio (RDA): Crianças 4-8 anos: 1000 mg/dia; Masculino: 9-13 anos: 1300 mg/dia, 14-18 anos: 1300 mg/dia, 19-30 anos: 1000 mg/dia; Feminino: 9-13 anos: 1300 mg/dia, 14-18 anos: 1300 mg/dia, 19-30 anos: 1000 mg/dia.

Fósforo (RDA): Crianças 4-8 anos: 500 mg/dia; Masculino: 9-13 anos: 1250 mg/dia, 14-18 anos: 1250 mg/dia, 19-30 anos: 700 mg/dia; Feminino: 9-13 anos: 1250 mg/dia, 14-18 anos: 1250 mg/dia, 19-30 anos: 700 mg/dia.

Potássio (AI): Crianças 4-8 anos: 3,8 g/dia; Masculino: 9-13 anos: 4,5 g/dia, 14-18 anos: 4,7 g/dia, 19-30 anos: 4,7 g/dia; Feminino: 9-13 anos: 4,5 g/dia, 14-18 anos: 4,7 g/dia, 19-30 anos: 4,7 g/dia.

Magnésio (RDA): Crianças 4-8 anos: 130 mg/dia; Masculino: 9-13 anos: 240 mg/dia, 14-18 anos: 410 mg/dia, 19-30 anos: 400 mg/dia; Feminino: 9-13 anos: 240 mg/dia, 14-18 anos: 360 mg/dia, 19-30 anos: 310 mg/dia.

Jornal de Pediatria | Instruções aos autores

Orientações gerais

O arquivo original—incluindo tabelas, ilustrações e referências bibliográficas—deve estar em conformidade com os “Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas”, publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org>). Cada seção deve ser iniciada em nova página, na seguinte ordem: página de rosto, resumo em português, resumo em inglês, texto, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas (cada tabela completa, com título e notas de rodapé, em página separada), figuras (cada figura completa, com título e notas de rodapé, em página separada) e legendas das figuras. A seguir, as principais orientações sobre cada seção:

Página de rosto

A página de rosto deve conter todas as seguintes informações:

- a) título do artigo, conciso e informativo, evitando termos supérfluos e abreviaturas; evitar também a indicação do local e da cidade onde o estudo foi realizado;
- b) título abreviado (para constar no topo das páginas), com máximo de 50 caracteres, contando os espaços;
- c) nome de cada um dos autores (primeiro nome e o último sobrenome; todos os demais nomes aparecem como iniciais);
- d) apenas a titulação mais importante de cada autor;
- e) endereço eletrônico de cada autor;
- f) informar se cada um dos autores possui currículo cadastrado na plataforma Lattes do CNPq;
- g) a contribuição específica de cada autor para o estudo;
- h) declaração de conflito de interesse (escrever “nada a declarar” ou a revelação clara de quaisquer interesses econômicos ou de outra natureza que poderiam causar constrangimento se conhecidos depois da publicação do artigo);
- i) definição de instituição ou serviço oficial ao qual o trabalho está vinculado para fins de registro no banco de dados do Index Medicus/MEDLINE;
- j) nome, endereço, telefone, fax e endereço eletrônico do autor responsável pela correspondência;
- k) nome, endereço, telefone, fax e endereço eletrônico do autor responsável pelos contatos pré-publicação;

- l) fonte financiadora ou fornecedora de equipamento e materiais, quando for o caso;
- m) contagem total das palavras do texto, excluindo resumo, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas e legendas das figuras;
- n) contagem total das palavras do resumo;
- o) número de tabelas e figuras.

Resumo:

O resumo deve ter no máximo 250 palavras ou 1.400 caracteres, evitando o uso de abreviaturas. Não se devem colocar no resumo palavras que identifiquem a instituição ou cidade onde foi feito o artigo, para facilitar a revisão cega. Todas as informações que aparecem no resumo devem aparecer também no artigo. O resumo deve ser estruturado conforme descrito a seguir:

Resumo de artigo original

Objetivo: informar por que o estudo foi iniciado e quais foram as hipóteses iniciais, se houve alguma. Definir precisamente qual foi o objetivo principal e informar somente os objetivos secundários mais relevantes.

Métodos: informar sobre o delineamento do estudo (definir, se pertinente, se o estudo é randomizado, cego, prospectivo, etc.), o contexto ou local (definir, se pertinente, o nível de atendimento, se primário, secundário ou terciário, clínica privada, institucional, etc.), os pacientes ou participantes (definir critérios de seleção, número de casos no início e fim do estudo, etc.), as intervenções (descrever as características essenciais, incluindo métodos e duração) e os critérios de mensuração do desfecho.

Resultados: informar os principais dados, intervalos de confiança e significância estatística dos achados.

Conclusões: apresentar apenas aquelas apoiadas pelos dados do estudo e que contemplem os objetivos, bem como sua aplicação prática, dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares.

Abreviaturas

Devem ser evitadas, pois prejudicam a leitura confortável do texto. Quando usadas, devem ser definidas ao serem mencionadas pela primeira vez. Jamais devem aparecer no título e nos resumos.

Texto

O texto dos artigos originais deve conter as seguintes seções, cada uma com seu respectivo subtítulo:

a) Introdução: sucinta, citando apenas referências estritamente pertinentes para mostrar a importância do tema e justificar o trabalho. Ao final da introdução, os objetivos do estudo devem ser claramente descritos.

b) Métodos: descrever a população estudada, a amostra e os critérios de seleção; definir claramente as variáveis e detalhar a análise estatística; incluir referências padronizadas sobre os métodos estatísticos e informação de eventuais programas de computação. Procedimentos, produtos e equipamentos utilizados devem ser descritos com detalhes suficientes para permitir a reprodução do estudo. É obrigatória a inclusão de declaração de que todos os procedimentos tenham sido aprovados pelo comitê de ética em pesquisa da instituição a que se vinculam os autores ou, na falta deste, por outro comitê de ética em pesquisa indicado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde.

c) Resultados: devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em sequência lógica. As informações contidas em tabelas ou figuras não devem ser repetidas no texto. Usar gráficos em vez de tabelas com um número muito grande de dados.

d) Discussão: deve interpretar os resultados e compará-los com os dados já descritos na literatura, enfatizando os aspectos novos e importantes do estudo. Discutir as implicações dos achados e suas limitações, bem como a necessidade de pesquisas adicionais. As conclusões devem ser apresentadas no final da discussão, levando em consideração os objetivos do trabalho. Relacionar as conclusões aos objetivos iniciais do estudo, evitando assertivas não apoiadas pelos achados e dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares. Incluir recomendações, quando pertinentes.

Agradecimentos

Devem ser breves e objetivos, somente a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria. Integrantes da lista de agradecimento devem dar sua autorização por escrito para a divulgação de seus nomes, uma vez que os leitores podem supor seu endosso às conclusões do estudo.

Referências bibliográficas

As referências devem ser formatadas no estilo Vancouver, também conhecido como o estilo Uniform Requirements, que é baseado em um dos estilos do American National Standards Institute, adaptado pela U.S. National Library of Medicine (NLM) para suas bases de dados. Os autores devem consultar Citing Medicine, The NLM Style Guide for Authors, Editors, and Publishers (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed>) para informações sobre os formatos recomendados para uma variedade de tipos de referências. Podem também consultar o site “sample references” (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html), que contém uma lista de exemplos extraídos ou baseados em Citing Medicine, para uso geral facilitado; essas amostras de referências são mantidas pela NLM.

As referências bibliográficas devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto, no qual devem ser identificadas pelos algarismos arábicos respectivos sobrescritos. Para listar as referências, não utilize o recurso de notas de fim ou notas de rodapé do Word.

Artigos aceitos para publicação, mas ainda não publicados, podem ser citados desde que indicando a revista e que estão “no prelo”. Observações não publicadas e comunicações pessoais não podem ser citadas como referências; se for imprescindível a inclusão de informações dessa natureza no artigo, elas devem ser seguidas pela observação “observação não publicada” ou “comunicação pessoal” entre parênteses no corpo do artigo.

Os títulos dos periódicos devem ser abreviados conforme recomenda o Index Medicus; uma lista com suas respectivas abreviaturas pode ser obtida através da publicação da NLM “List of Serials Indexed for Online Users”, disponível no endereço <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lsiou.html>. Para informações mais detalhadas, consulte os “Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas”. Este documento está disponível em <http://www.icmje.org/>.

Abaixo, apresentamos alguns exemplos do modelo adotado pelo Jornal de Pediatria:

Artigos em periódicos:

1. Até seis autores:

Araújo LA, Silva LR, Mendes FA. Digestive tract neural control and gastrointestinal disorders in cerebral palsy. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88:455-64.

2. *Mais de seis autores:*

Ribeiro MA, Silva MT, Ribeiro JD, Moreira MM, Almeida CC, Almeida-Junior AA, et al. Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis patients. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88:509-17.

3. *Organização como autor:*

Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, Howard DB, Soll RF; Vermont Oxford Network ELBW Infant Follow-Up Study Group. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford network: 1998-2003. *Neonatology*. 2010;97:329-38.

4. *Sem autor:*

Informed consent, parental permission, and assent in pediatric practice. Committee on Bioethics, American Academy of Pediatrics. *Pediatrics*. 1995;95:314-7.

5. *Artigos com publicação eletrônica ainda sem publicação impressa:*

Carvalho CG, Ribeiro MR, Bonilha MM, Fernandes Jr M, Procionoy RS, Silveira RC. Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. *J Pediatr (Rio J)*. 2012 Oct 30. [Epub ahead of print]

Livros:

Blumer JL, Reed MD. Principles of neonatal pharmacology. In: Yaffe SJ, Aranda JV, eds. *Neonatal and Pediatric Pharmacology*. 3rd ed. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005. p. 146-58.

Trabalhos acadêmicos:

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant, MI: Central Michigan University; 2002.

CD-ROM:

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Homepage/website:

R Development Core Team [Internet]. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2003 [cited 2011 Oct 21]. Available from: [http:// www.R-project.org](http://www.R-project.org)

Documentos do Ministério da Saúde:

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde: cuidados gerais. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. v. 1. 192p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

Apresentação de trabalho:

Bugni VM, Okamoto KY, Ozaki LS, Teles FM, Molina J, Bueno VC, et al. Development of a questionnaire for early detection of factors associated to the adherence to treatment of children and adolescents with chronic rheumatic diseases - “the Pediatric Rheumatology Adherence Questionnaire (PRAQ)”. Paper presented at the ACR/ARHP Annual Meeting; November 5-9, 2011; Chicago, IL.

Tabelas

Cada tabela deve ser apresentada em folha separada, numerada na ordem de aparecimento no texto, e conter um título sucinto, porém explicativo. Todas as explicações devem ser apresentadas em notas de rodapé e não no título, identificadas com letras sobrescritas em ordem alfabética. Não sublinhar ou desenhar linhas dentro das tabelas e não usar espaços para separar colunas. Não usar espaço em qualquer lado do símbolo \pm .

Figuras (fotografias, desenhos, gráficos, etc.)

Todas as figuras devem ser numeradas na ordem de aparecimento no texto. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas, inclusive acerca das abreviaturas utilizadas. Figuras reproduzidas de outras fontes já publicadas devem indicar esta condição na legenda, assim como devem ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos. Fotos não devem permitir a identificação do paciente; tarjas cobrindo os olhos podem não constituir proteção adequada. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatória a inclusão de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a

publicação. Microfotografias devem apresentar escalas internas e setas que contrastem com o fundo.

As ilustrações são aceitas em cores para publicação no site. Contudo, todas as figuras serão vertidas para o preto e branco na versão impressa. Caso os autores julguem essencial que uma determinada imagem seja colorida mesmo na versão impressa, solicita-se um contato especial com os editores. Imagens geradas em computador, como gráficos, devem ser anexadas sob a forma de arquivos nos formatos .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi, para possibilitar uma impressão nítida; na versão eletrônica, a resolução será ajustada para 72 dpi.

Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões, em qualquer circunstância. Desenhos, fotografias ou quaisquer ilustrações que tenham sido digitalizadas por escaneamento podem não apresentar grau de resolução adequado para a versão impressa da revista; assim, é preferível que sejam enviadas em versão impressa original (qualidade profissional, a nanquim ou impressora com resolução gráfica superior a 300 dpi). Nesses casos, no verso de cada figura deve ser colada uma etiqueta com o seu número, o nome do primeiro autor e uma seta indicando o lado para cima.

Legendas das figuras

Devem ser apresentadas em página própria, devidamente identificadas com os respectivos números.

Lista de verificação

Como parte do processo de submissão, os autores são solicitados a indicar sua concordância com todos os itens abaixo; a submissão pode ser devolvida aos autores que não aderirem a estas diretrizes.

1. Todos os autores concordam plenamente com a Nota de Copyright.
2. O arquivo de submissão foi salvo como um documento do Microsoft Word.
3. A página de rosto contém todas as informações requeridas, conforme especificado nas diretrizes aos autores.
4. O resumo e as palavras-chave estão na língua de submissão (inglês ou português), seguindo a página de rosto.
5. O texto é todo apresentado em espaço duplo, utiliza fonte tamanho 12 e itálico em vez de sublinhado para indicar ênfase (exceto em endereços da internet). Todas as tabelas,

figuras e legendas estão numeradas na ordem em que aparecem no texto e foram colocadas cada uma em página separada, seguindo as referências, no fim do arquivo.

6. O texto segue as exigências de estilo e bibliografia descritas nas normas de publicação.

7. As referências estão apresentadas no chamado estilo de Vancouver e numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto.

8. Informações acerca da aprovação do estudo por um conselho de ética em pesquisa são claramente apresentadas no texto, na seção de métodos.

9. Todos os endereços da internet apresentados no texto (p.ex., <http://www.sbp.com.br>) estão ativos e prontos para serem clicados

6. CONCLUSÕES

Objetivo Geral: Avaliar a DMO e sua correlação com parâmetros nutricionais e níveis de Phe sérica em pacientes com PKU por deficiência de PAH do tipo Clássica e Leve, acompanhados pelo Ambulatório de Distúrbios Metabólicos do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (ADM-SGM/HCPA), Brasil.

Redução da DMO esteve presente em dois dos pacientes, sendo observada correlação negativa significativa entre a DMO e a ingestão de cálcio. Os níveis séricos de Phe não apresentaram correlação com a DMO. Não foi observada diferença entre a DMO e níveis séricos de Phe, Tyr e cálcio entre pacientes com PKU Clássica e PKU Leve. A redução da DMO observada neste estudo está de acordo com dados descritos na literatura que demonstram a presença de alteração da DMO em pacientes com PKU.

Objetivo Específico 1: Avaliar a associação entre idade, peso, estatura e índice de massa corporal e a DMO.

O crescimento ósseo pode variar ao longo da vida, no entanto, não foi observada correlação entre a DMO e faixa etária, podendo ser explicada pela pequena variação da faixa etária presente nesse grupo de pacientes. Parâmetros antropométricos como peso, estatura e IMC também não apresentaram correlação com a DMO de pacientes com PKU.

Objetivo Específico 2: Avaliar a associação entre os níveis séricos de Phe, Tyr e cálcio e a DMO.

Não foi observada correlação entre a DMO e níveis plasmáticos de Phe, Tyr e cálcio do ano anterior ao da realização da DEXA.

Objetivo Especifico 3: Avaliar a associação entre ingestão dietética de carboidratos, proteínas, lipídeos, Phe, cálcio, fósforo, potássio e magnésio e a DMO.

Segundo dados analisados foi observada correlação negativa entre a DMO e a ingestão de cálcio provavelmente devido à suplementação de cálcio em pacientes com DMO previamente alterada, entretanto não foram avaliadas a DMO prévia, nem o tempo de suplementação. Não foi observada correlação da DMO com a ingestão dos demais micronutrientes, fósforo, potássio e magnésio, macronutrientes como carboidratos, proteínas, lipídeos e Phe dietética, bem como para a ingestão de Phe dietética.

Dessa forma, são necessários estudos com maior tamanho amostral, realização de

inquérito alimentar de 3 dias com cada paciente nos dias que antecedem a DEXA. Dosagens séricas de cálcio, fósforo, potássio, vitamina D, Phe, PTH e marcadores de *turnover* ósseo constituem exames importantes para avaliação do metabolismo ósseo e devem ser realizados preferencialmente na mesma data da realização da DEXA. A análise de valores de Phe plasmática nos períodos da infância e adolescência, nos quais ocorre maior crescimento e desenvolvimento ósseo, poderiam contribuir para compreender o efeito da ingestão dietética e níveis séricos de Phe sobre o metabolismo ósseo, a fim de prevenir o desenvolvimento de alterações na DMO em pacientes com PKU.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Dados da literatura demonstram a presença de baixa DMO em pacientes com PKU, no entanto, suas possíveis causas ainda não estão bem definidas. Estudos sugerem possíveis associações entre a redução da DMO e a ingestão inadequada de nutrientes importantes para o metabolismo ósseo, bem como distúrbios metabólicos secundários a deficiências nutricionais e/ou elevados níveis plasmáticos de Phe.

A análise de micronutrientes e seu status sérico deveria ser amplamente avaliada, frente às variações observadas. Aspectos relacionados à exposição a Phe nos períodos da infância e adolescência, momentos em que há grande desenvolvimento e crescimento, também podem influenciar o metabolismo ósseo. A análise de marcadores de formação e reabsorção óssea bem como níveis de PTH, podem contribuir para entender as alterações ósseas observadas nesse grupo de indivíduos.

O estudo apresentou algumas limitações, visto que a DEXA é realizada a cada dois anos, sendo incluídos os pacientes que realizaram o exame no período de até um ano anterior ao do convite para participação do estudo e as coletas realizadas nos dias em que os pacientes realizavam seu acompanhamento no Ambulatório de Distúrbios Metabólicos do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (ADM-SGM/HCPA).

Dessa forma, frente aos dados apresentados é necessária a realização de estudos com maior tamanho amostral, análise de inquérito alimentar de 3 dias e análises adicionais de marcadores de *turnover* ósseo, níveis plasmáticos de PTH e cálcio preferencialmente no mesmo dia da realização da DEXA, bem como a análise da associação entre a ingestão e o status sérico de nutrientes são necessários. Sendo assim, mais estudos são necessários, a fim de esclarecer as possíveis causas das alterações de DMO observadas em pacientes com PKU.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Adulto – TCLE
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Adultos – TCLE

Projeto: ANÁLISE DE ACHADOS DE DENSITOMETRIAS ÓSSEAS EM PACIENTES COM FENILCETONÚRIA E SUA CORRELAÇÃO COM PARÂMETROS NUTRICIONAIS.

Nome do paciente: _____

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar as possíveis causas das alterações ósseas observadas em pacientes com Fenilcetonúria. A pesquisa é realizada pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (ADM – SGM/HCPA).

A Fenilcetonúria é uma doença genética relacionada ao aumento dos níveis de fenilalanina. O tratamento da Fenilcetonúria consiste em dieta restrita em fenilalanina e uso de fórmula metabólica e devido à restrição dietética necessária, deficiências nutricionais podem surgir. Diversos estudos relatam que alterações ósseas são observadas em indivíduos com Fenilcetonúria, que podem ter como causa deficiências nutricionais, alterações hormonais e/ou os elevados níveis de fenilalanina.

Se você estiver de acordo em participar desta pesquisa, o seu prontuário será consultado, a fim de que sejam obtidos dados de peso, altura, idade, exames laboratoriais de fenilalanina e tirosina e dados de exames de densitometria óssea, caso você já tenha realizado este exame. Se você ainda não realizou exame de densitometria óssea ou caso já tenha realizado, mas necessite de um novo exame, este será solicitado pelo médico para acompanhamento ambulatorial e você será questionado durante três de suas consultas ambulatoriais para responder um questionário sobre sua alimentação nas últimas 24 horas.

O presente estudo contribui para aprimorar os conhecimentos sobre essa doença e melhorar o seu acompanhamento e tratamento, podendo beneficiar futuros pacientes. Este estudo não oferece risco à sua integridade física, no entanto, pode provocar desconfortos ou eventuais constrangimentos devido aos questionamentos que serão realizados e/ou pelo tempo necessário para a realização dos questionamentos.

Sua participação no estudo é voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você não queira participar ou desista de participar do estudo e queira retirar seu consentimento, isso não

acarretará nenhum problema no tratamento que você recebe ou pode vir a receber na instituição.

Você não receberá nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e não terá nenhum custo adicional com os procedimentos envolvidos. Caso ocorra alguma intercorrência devido à sua participação no estudo, você será atendido sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os dados serão apresentados de forma conjunta e não serão divulgados dados de identificação como nomes. Caso você queira saber de alguma informação estamos dispostos a informá-lo.

Caso você tenha qualquer dúvida em relação à pesquisa, deve contatar o pesquisador responsável Dra. Ida Vanessa D. Schwartz pelo telefone (51) 3359.8011 no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Você também pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa pelo telefone (51) 3359.8304 ou comparecer na Rua Ramiro Barcelos 2350, 2º andar, sala 2227 do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, de segunda-feira à sexta-feira com horário de funcionamento das 8 horas às 17 horas.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Data: ___/___/___

Nome do Participante

Assinatura do Participante

Nome do Pesquisador

Assinatura do Pesquisador

Data: ___/___/___

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Responsável – TCLE
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Responsável – TCLE

Projeto: ANÁLISE DE ACHADOS DE DENSITOMETRIAS ÓSSEAS EM PACIENTES COM FENILCETONÚRIA E SUA CORRELAÇÃO COM PARÂMETROS NUTRICIONAIS.

Nome do paciente: _____

O paciente pelo qual você é responsável está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar as possíveis causas das alterações ósseas observadas em pacientes com Fenilcetonúria. A pesquisa é realizada pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (ADM – SGM/HCPA).

A Fenilcetonúria é uma doença genética relacionada ao aumento dos níveis de fenilalanina. O tratamento da Fenilcetonúria consiste em dieta restrita em fenilalanina e uso de fórmula metabólica e devido à restrição dietética necessária, deficiências nutricionais podem surgir. Diversos estudos relatam que alterações ósseas são observadas em indivíduos com Fenilcetonúria, que podem ter como causa deficiências nutricionais, alterações hormonais e/ou os elevados níveis de fenilalanina.

Se você estiver de acordo com a participação na pesquisa, serão realizados os seguintes procedimentos: o prontuário do paciente será consultado, a fim de que sejam obtidos dados de peso, altura, idade, exames laboratoriais de fenilalanina e tirosina e dados de exames de densitometria óssea, caso o paciente já tenha realizado este exame. Se o paciente ainda não realizou exame de densitometria óssea ou caso já tenha realizado, mas necessite de um novo exame, este será solicitado pelo médico para acompanhamento ambulatorial e você será questionado durante três consultas ambulatoriais para responder um questionário sobre a alimentação do paciente nas últimas 24 horas.

O presente estudo contribui para aprimorar os conhecimentos sobre essa doença e melhorar o seu acompanhamento e tratamento, podendo beneficiar futuros pacientes. Este estudo não oferece risco à integridade física do participante, no entanto, pode provocar desconfortos ou eventuais constrangimentos devido aos questionamentos que serão realizados e/ou pelo tempo necessário para a realização dos questionamentos.

A participação do paciente no estudo é voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso o paciente não queira participar ou desista de participar do estudo e queira retirar seu

consentimento, isso não acarretará nenhum problema no tratamento que este recebe ou pode vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e não terá nenhum custo adicional com os procedimentos envolvidos. Caso ocorra alguma intercorrência devido à participação no estudo, o participante será atendido sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os dados serão apresentados de forma conjunta e não serão divulgados dados de identificação como nomes. Caso você queira saber de alguma informação estamos dispostos a informá-lo.

Caso você tenha qualquer dúvida em relação à pesquisa, deve contatar o pesquisador responsável Dra. Ida Vanessa D. Schwartz pelo telefone (51) 3359.8011 no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Você também pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa pelo telefone (51) 3359.8304 ou comparecer na Rua Ramiro Barcelos 2350, 2º andar, sala 2227 do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, de segunda-feira à sexta-feira com horário de funcionamento das 8 horas às 17 horas.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o responsável e outra para os pesquisadores.

Data: ___/___/___

Nome do Participante

Assinatura do Participante

Nome do Responsável

Assinatura do Responsável

Nome do Pesquisador

Assinatura do Pesquisador

Data: ___/___/___

APÊNDICE C. Faixa etária, classificação, densidade mineral óssea e parâmetros bioquímicos individuais (n=15).

Paciente	Idade	Sexo	Classificação	Densitometria (g/cm ²)	Score Z	Classificação da DMO	Fenilalanina (mg/dL)	Tirosina (mg/dL)	Cálcio (mg/dL)
1	17	Feminino	Leve	0,975	-1,7	Adequada	9,67	0,86	9,7
2	15	Feminino	Clássica	0,960	-1,3	Adequada	9,28	0,56	9,9
3	15	Masculino	Leve	0,717	-2,4	Baixa	5,23	0,79	9,7
4	26	Masculino	Clássica	0,903	-1,9	Adequada	14,03	0,65	9,5
5	15	Masculino	Leve	1,040	-0,5	Adequada	4,36	0,61	-
6	15	Feminino	Leve	1,126	-0,3	Adequada	9,44	0,80	9,4
7	14	Masculino	Leve	0,728	-2,1	Baixa	10,97	0,74	-
8	23	Feminino	Clássica	1,318	2,6	Adequada	12,58	0,49	9,0
9	28	Feminino	Clássica	1,069	0,2	Adequada	11,60	0,41	9,5
10	16	Masculino	Leve	1,230	0,5	Adequada	7,33	1,53	10,3
11	20	Feminino	Clássica	0,915	-1,9	Adequada	14,75	1,04	9,0
12	18	Masculino	Leve	1,066	-1,1	Adequada	13,31	0,94	9,9
13	8	Feminino	Clássica	0,620	-0,8	Adequada	11,85	1,23	9,8
14	15	Feminino	Clássica	0,997	-1,0	Adequada	13,29	1,89	10,0
15	17	Masculino	Clássica	0,989	-1,7	Adequada	14,81	1,19	9,7

APÊNDICE D. Análise da ingestão de macronutrientes e micronutrientes em 15 pacientes com Fenilcetonúria.*

Paciente	Idade	Calorias (kcal)	Carboidratos (g)	Proteínas (g)	Lipídeos (g)	Cálcio (mg)
1	17	1321,36	237,28	61,73	14,80	1711,23
2	15	850,31	160,08	39,17	8,93	1032,70
3	15	1213,45	178,09	64,60	25,13	1920,98
4	26	873,85	153,41	47,58	8,66	847,23
5	15	1343,39	259,12	59,02	11,98	718,41
6	15	1141,7	178,94	64,37	17,68	942,37
7	14	1464,83	297,64	55,29	9,07	2183,20
8	23	1360,39	206,12	43,48	41,38	556,05
9	28	1099,93	229,35	25,94	11,31	803,16
10	16	1485,28	337,16	82,83	29,19	1517,88
11	20	841,42	122,48	62,41	12,89	1151,33
12	18	834,43	143,54	42,30	11,04	796,56
13	8	1216,69	219,01	59,14	11,92	1661,18
14	15	1151,40	224,24	17,54	20,67	106,50
15	17	1126,65	161,64	68,83	24,50	1123,25

*Dados referentes ao consumo diário de macronutrientes e micronutrientes obtidos por inquérito alimentar de 24 horas somado a suplementação de cálcio.

APÊNDICE D. Continuação. Análise da ingestão de macronutrientes e micronutrientes em 15 pacientes com Fenilcetonúria.*

Paciente	Idade	Potássio (mg)	Fósforo (mg)	Magnésio (mg)	Fenilalanina (mg)	Tirosina (mg)
1	17	2816,14	933,62	388,07	360	3040
2	15	1763,70	735,37	250,71	310	2750
3	15	1274,38	776,30	277,62	520	4890
4	26	1308,85	682,60	256,68	370	3700
5	15	2673,78	1007,26	428,85	2100	2880
6	15	2332,19	790,67	299,87	430	4850
7	14	2054,29	862,09	325,35	220	4770
8	23	863,17	528,63	168,58	400	2020
9	28	1244,33	282,62	115,21	610	380
10	16	2105,90	982,50	342,63	500	5730
11	20	2058,23	848,75	343,38	310	5390
12	18	1278,10	625,40	244,33	350	3680
13	8	3406,72	1536,16	371,80	450	3150
14	15	2505,40	402,00	170,10	660	410
15	17	3248,13	1148,49	399,50	780	5700

*Dados referentes ao consumo diário de macronutrientes e micronutrientes obtidos por inquérito alimentar de 24 horas somado a suplementação de cálcio.