

VIVIANE DE CÁSSIA KANUFRE

**A UTILIZAÇÃO DO ALEITAMENTO MATERNO NO TRATAMENTO DA
FENILCETONÚRIA**

**Belo Horizonte, MG
2006**

VIVIANE DE CÁSSIA KANUFRE

**A UTILIZAÇÃO DO ALEITAMENTO MATERNO NO TRATAMENTO DA
FENILCETONÚRIA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós - Graduação em Ciências da Saúde - Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Ana Lúcia P. Starling

Belo Horizonte, MG

2006

Kanufre, Viviane de Cássia
K16u A utilização do aleitamento materno no tratamento da fenilcetonúria/
Viviane de Cássia Kanufre. Belo Horizonte, 2006.
110f.
Dissertação.(mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais.
Faculdade de Medicina.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente
Orientadora: Ana Lúcia P. Starling
1.Fenilcetonúria/dietoterapia 2.Leite humano 3.Aleitamento
materno 4.Dietoterapia/métodos 5.Fenilalanina/sangue 6.Resultado de
tratamento 7.Lactente 8.Recém-nascido I.Título

NLM: WD 205.5

CDU: 616-008.9

Ciências da Saúde
Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente

Reitor: Prof. Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitora: Heloisa Maria Murgel Starling

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Jaime Arturo Ramirez

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Francisco José Penna

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

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof^a Cleonice da Carvalho Coelho Mota

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente: Prof. Joel Alves Lamounier

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

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

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof^a. Ivani Novato Silva

Prof. Marco Antônio Duarte

Prof. Marcos Borato Viana

Prof^a Regina Lunardi Rocha

Prof. Roberto Assis Ferreira

Rute Maria Velásquez Santos (representante discente)

Dedico este trabalho:

Aos meus pais, Estela e Jairo, pelo amor e incentivo.

A minha irmã Rosana, pelo carinho e apoio.

Aos fenilcetonúricos e seus familiares

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e a espiritualidade pela presença “forte” em minha vida pela grande oportunidade “do aprendizado” que nos permite evoluir.

Aos meus familiares, a minha mãe pelo amor incondicional. Ao meu pai pelo exemplo e esforço que foram bases para minha formação. A minha irmã, Rosana, pelo incentivo e amizade. A minha “tia querida”, Tereza, pela grande contribuição neste trabalho de forma tão leve e delicada.

Aos fenilcetonúricos e seus familiares pela alegria, convivência e pelo muito que aprendo a cada dia.

A Prof^a Dra Ana Lúcia Pimenta Starling, orientadora e amiga. Agradeço cada palavra, cada linha escrita, cada conversa, cada discussão. Agradeço seu carinho, preocupação e atenção. Minha admiração e respeito. Muito obrigada!

Prof. Dr Ennio Leão, pela segurança, sabedoria e grande contribuição.

Prof. Dr Marcos Aguiar, obrigada pelo apóio e por cada discussão que me fizeram crescer.

Ao Núcleo de Ações e Pesquisa em Apóio diagnóstico (NUPAD) da Faculdade de Medicina da UFMG pelo apóio institucional, pelo incentivo e oportunidade em executar esta pesquisa. Especialmente ao Diretor Geral Prof. José Nélio Januário.

Aos colegas do NUPAD que nos momentos de “surto”, sempre me apoiaram e me fizeram rir. Especialmente a Isabel, Cristiane e Ivan.

A Profª Dra Arminda pela enorme contribuição na execução deste trabalho.

A Jacqueline Tibúrcio pela participação fundamental na análise estatística. E principalmente pelo apóio pessoal, essencial nos momentos “de desespero”.

Prof. Dr Eugênio Goulart pela disponibilidade e pelas contribuições sempre muito valiosas.

Ao Hospital das Clínicas da UFMG pelo apóio institucional. Aos colegas da Unidade Funcional - Serviço de Nutrição e Dietética que colaboraram muito no meu momento de ausência na instituição. Obrigada pela torcida!

Aos colegas do ambulatório, Serviço Especial de Genética-Fenilcetonúria, pela oportunidade ímpar de participar de uma equipe interdisciplinar. Tenho orgulho de trabalhar com todos vocês: Dra. Ana Lúcia, Dr. Marcos, Dra. Rocksane, Isabel, Jacqueline, Rosângelis, Jarilda, residentes da genética, estudantes da medicina, nutrição e psicologia.

A cada estagiário de nutrição que colaborou nos diversos momentos desta pesquisa. Em especial a amiga Adriana Silveira pela preocupação pessoal.

A Jacqueline S. Santos, minha grande amiga, agradeço pelo imenso carinho, atenção e colaboração, sempre com uma palavra amiga nos momentos mais difíceis.

A amiga Rosângelis, sempre oportuna nos momentos de angústia.

Ao meu querido amigo, irmão, Josimar, obrigada pela “força” nos momentos cruciais. Pelos “sábios conselhos” que permitiram avançar nos meus projetos. Minha admiração sempre!

A amiga Lurdinha pelo grande apoio pessoal presente em cada dia de execução deste trabalho. Obrigada pelo carinho e pelas “conversas intermináveis” que muito me ajudaram nos momentos mais difíceis.

Enfim! Agradeço a todas as pessoas que abrandaram meu caminho, muitas vezes solitário, transmitindo apoio, alegria, conhecimento, “puxões de orelha”, carinho, atenção, paciência, Agradeço a oportunidade de poder desenvolver esta pesquisa que de “utopia” virou “paixão”.

Agradeço cada momento e sentimento vivido.

A felicidade aparece para aqueles que choram.
Para aqueles que se machucam.
Para aqueles que buscam e tentam sempre.
E para aqueles que reconhecem a
importância das pessoas que passam por suas vidas....

A vida é curta,
mas as emoções que podemos deixar,
duram uma eternidade...

(Clarice Lispector)

RESUMO

O presente estudo tem como objetivo principal avaliar o uso do leite materno (LM) no tratamento da fenilcetonúria (PKU). Foram estudados, prospectivamente, lactentes fenilcetonúricos nascidos a termo, com peso $\geq 2.500\text{g}$, sem outra doença associada, e que mantiveram o leite materno como fonte de fenilalanina (phe). Os resultados obtidos foram comparados com os de lactentes, também fenilcetonúricos, com os mesmos critérios de inclusão, e que usaram fórmula láctea comercial como fonte de phe. Foram avaliadas 35 crianças de cada grupo pareadas por sexo e por idade à suspensão do aleitamento materno. Os dados foram analisados até a suspensão definitiva do aleitamento materno ou, no máximo, durante 12 meses de acompanhamento, após o início do tratamento. Para o grupo leite materno, foi oferecida “fórmula especial” em mamadeira, de três em três horas, contendo substituto protéico (sem phe), carboidratos e lipídios. O LM foi oferecido, em livre demanda, nos intervalos entre as mamadeiras. Para o grupo controle foi oferecida “fórmula especial” em mamadeira, de três em três horas, contendo, além dos nutrientes acima referidos, fórmula láctea comercial como fonte de phe. Apenas para o grupo leite materno foram avaliadas a duração do aleitamento natural e a necessidade de acréscimo de fórmula láctea comercial à “fórmula especial”, para manutenção dos níveis sanguíneos recomendados de phe. Foi comparado o tempo necessário para adequação dos níveis sanguíneos de phe, após o início do tratamento, utilizando-se o teste de *Wilcoxon*. Analisaram-se os níveis sanguíneos de phe durante o período de aleitamento materno. Foram analisados e comparados os dados antropométricos entre os dois grupos, pelo teste *t de student* pareado, utilizando-se o escore $Z \geq -2$ como o limite entre a eutrofia e a desnutrição. A duração média da amamentação foi de $224,4 \pm 120,1$ dias. Foi necessária a introdução de fórmula láctea comercial na dieta de 24 (68,5%) crianças do grupo leite materno. O tempo médio necessário para adequação dos níveis sanguíneos de phe foi de $11,4 \pm 6,6$ dias e de $9,8 \pm 3,8$ dias para os grupos leite materno e controle, respectivamente. O controle dos níveis sanguíneos de phe mostrou-se adequado na maioria dos pacientes do grupo leite materno. Neste grupo, a proporção dos níveis de phe sanguínea apresentou maior número de exames $\leq 360 \mu\text{mol/L}$ e menor variabilidade dos resultados das médias de phe sanguínea em comparação com o grupo controle. A avaliação antropométrica mostrou que praticamente todos os pacientes fenilcetonúricos, de ambos os grupos, apresentaram os escores Z dos índices avaliados, dentro dos limites da normalidade, com melhora significativa na evolução destes índices. A avaliação da média do perímetro cefálico mostrou melhora na evolução, com diferença significativa entre a medida inicial e final, nos dois grupos. Conclui-se que é possível utilizar o leite materno no tratamento de lactentes fenilcetonúricos durante um período de tempo relativamente prolongado, obtendo-se, dessa forma, todas as vantagens do aleitamento natural, sem qualquer prejuízo tanto no controle dos níveis sanguíneos de phe, quanto em relação ao estado nutricional dos pacientes.

Palavras-chave: Aleitamento Materno. Fenilcetonúria. Fenilalanina.

ABSTRACT

This study aims to evaluate the use of breast-feeding in the treatment of phenylketonuria (PKU). PKU infants, who were born in term, weight ≥ 2.500 g, with no other associated disease, and to whom breast-feeding was kept as phenylalanine (phe) source, were prospectively studied. The found results were compared with those from other PKU infants (control group), using the same criteria of inclusion, but, in this group, the source of phe was a commercial lacteal formula. Altogether, 35 children from each breast-feeding group and control group were evaluated according to sex and age, concerning breast-feeding suspension. The data were analyzed until the definitive suspension of the breast-feeding or, at most, during 12 months of mixed breast-feeding, after the beginning of the treatment. A baby's bottle with the special formula was offered to breast-feeding group, each three hours, containing proteic substitute (free of phe), carbohydrates and lipids. Free demand of mother's milk was offered in the intervals. A "special formula" in the baby's bottle was offered to control group, each three hours, containing, besides the nutrients cited above, a commercial lacteal formula as source of phe. Only in breast-feeding group the duration of the natural breast-feeding and the need of the addition of commercial lacteal formula to the "special formula", in order to keep the recommended phe blood levels. The necessary time to the adequacy of phe levels in blood were compared after the beginning of the treatment, using *Wilcoxon* test. The monthly means of phe levels in blood during the breast-feeding were analyzed. Also, the anthropometric data between the two groups were analyzed and compared through *t student* test matched, using the score $Z \geq -2$ as the limit between the eutrophy and malnutrition. The average duration of breast-feeding was $224.4 \pm 120,1$ days. The commercial lacteal formula adding was necessary in the diet of 24 (68.5%) children from breast-feeding group. The necessary average time to the adequacy of phe levels in blood was 11.4 ± 6.6 days and 9.8 ± 3.8 for groups breast-feeding and control, respectively. The control of phe levels in blood was adequate in the majority of the patients from breast-feeding group. In this group, the average ratio of phe level in blood presented greater number of exams $360 \leq \mu\text{mol/L}$, and also a lower variability of the results in comparison with control group. The anthropometric evaluation showed that practically all the PKU patients, from both the groups presented the score Z concerning the evaluated indexes in the limits of normality, with significant improvement in the evolution of these indexes. The mean of cephalic perimeter evaluation showed improvement in the evolution, with significant difference between the initial and final measure in both groups. In summary, it is possible to use breast-feeding in the treatment of PKU infants during a period of time relatively long, and, all the advantages of breast-feeding are gotten, with no loss on the control of phe levels in blood or in relation to the patient's nutritional condition

Key words: Breast-feeding. Phenylketonuria. Phenylalanine.

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Ácido graxo aracdônico
APAE	Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
BH4	Tetrahidrobiopterina
COEP-UFMG	Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais
DHA	Ácido graxo docosaexaenóico
DRI	Dietary Reference Intakes
FM	Faculdade de Medicina
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HP	Hiperfenilalaninemia
HPP	Hiperfenilalaninemia persistente
HPT	Hiperfenilalaninemia transitória
LCPUFAs	Ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa
LM	Leite materno
NUPAD-FM-UFMG	Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais
NCHS	National Center for Health Statistics
OMS	Organização Mundial de Saúde
PETN	Programa Estadual de Triagem Neonatal
PHA	Fenilalanina hidroxilase
phe	Fenilalanina
PKU	Fenilcetonúria
SEG-HC-UFMG	Serviço Especial e Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
TFD	Tratamento fora do domicílio
TN	Triagem Neonatal
tyr	Tirosina

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1	Confirmação diagnóstica das hiperfenilalaninemias e classificação da fenilcetonúria, de acordo com as respostas ao teste de sobrecarga28
Tabela 2.2	Níveis recomendados de phe sangüínea, de acordo com a idade do paciente.....29
Tabela 4.1	Quantidade diária de phe a ser oferecida na dieta, no primeiro dia de tratamento para PKU, de acordo com os níveis sangüíneos do aminoácido.....48
Tabela 4.2	Volume estimado de produção de leite materno, de acordo com a idade e com o percentil de peso da criança.....49
Tabela 4.3	Volume de “fórmula especial” a ser acrescido em cada mamadeira, de acordo com os níveis de phe no sangue.....52
Tabela 4.4	Comparação das características dos grupos leite materno e controle.....55
Tabela 5.1	Comparação do tempo (em dias) necessário para adequação dos níveis sangüíneos de phe para os grupos leite materno e controle.....61
Tabela 5.2	Distribuição mensal das dosagens sangüíneas médias de phe, classificadas em $\leq 360 \mu\text{mol/L}$ e $> 360 \mu\text{mol/L}$, para os grupos leite materno e controle.....62
Tabela 5.3	Comparação das médias dos índices antropométricos obtidos na primeira consulta, entre os grupos leite materno e controle.....66
Tabela 5.4	Comparação final (à suspensão do leite materno) das médias dos índices antropométricos entre os grupos leite materno e controle.....67
Tabela 5.5	Evolução antropométrica das crianças, dos grupos leite materno e controle, relacionada às avaliações inicial e final.....67
Tabela 5.6	Comparação entre os grupos leite materno e controle, das médias dos perímetros cefálicos obtidos na primeira consulta e à suspensão do aleitamento materno.....68
Tabela 5.7	Evolução do perímetro cefálico das crianças dos grupos leite materno e controle, relacionada às avaliações inicial e final.....69

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 5.1	Distribuição da duração da amamentação, de cada criança, no período de 12 meses de acompanhamento.....	59
Gráfico 5.2	Distribuição, mês a mês, do número de crianças amamentas até 12 meses de acompanhamento, após o início do tratamento.....	60
Gráfico 5.3	Proporção de exames mensais com níveis sanguíneos de phe $> 360 \mu\text{mol/L}$, para os grupos leite materno e controle.....	63
Gráfico 5.4	Proporção de exames mensais com níveis sanguíneos de phe $\leq 360 \mu\text{mol/L}$, para os grupos leite materno e controle.....	63
Gráfico 5.5	“Boxplot” para as médias mensais de phe ($\mu\text{mol/L}$) no sangue para o grupo leite materno.....	64
Gráfico 5.6	“Boxplot” para as médias mensais de phe ($\mu\text{mol/L}$) no sangue para o grupo controle.....	64
Gráfico 5.7	Médias sanguíneas de phe para cada uma das 35 crianças do grupo leite materno e do grupo controle, durante o período de acompanhamento.....	65

LISTA DE FIGURAS

- Figura 2.1** Ciclo da tetrahydrobiopterina (BH₄), suas ações como cofator e possíveis locais de interrupções nos metabolismos da fenilalanina, da tirosina e do triptofano e que originam HPP.....25
- Figura 4.1** Fluxograma das modificações realizadas na “fórmula especial” (volume e concentração), quando os níveis sanguíneos de phe persistiam < 120 µmol/.....53

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1	Tabela 9. 1 - Composição do substituto protéico usado no 1º ano de vida.....	91
Anexo 2	Tabela 9.2 – Recomendações diárias de phe, tirosina e proteína para fenilcetonúricos.....	92
Anexo 3	Protocolo para coleta de dados.....	93
Anexo 4	Termo de consentimento livre e esclarecido para participação no presente estudo: “A utilização do leite materno em recém-nascidos e lactentes com fenilcetonúria”.....	94
Anexo 5	Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG).....	95
Anexo 6	Aprovação pela Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG.....	96
Anexo 7	Tabela 9.3 - Aminograma da fórmula láctea comercial usada como fonte de phe: em 100g do produto.....	98
Anexo 8	Tabela 9.4 – Número de crianças amamentadas, mês a mês, durante o período de 12 meses de acompanhamento, após o início do tratamento.....	99
Anexo 9	Tabela 9.5 – Médias mensais dos níveis sanguíneos de fenilalanina do grupo leite materno.....	101
	Tabela 9.6 - Médias mensais dos níveis sanguíneos de fenilalanina do grupo controle.....	102

Anexo 10	Tabela 9.7 - Distribuição mensal dos níveis sanguíneos de phe ($\mu\text{mol/L}$) do grupo leite materno.....	103
	Tabela 9.8 - Distribuição mensal dos níveis sanguíneos de phe ($\mu\text{mol/L}$) do grupo controle.....	103
Anexo 11	Gráfico 9.1 - Proporção de exames mensais, do grupo leite materno, segundo os níveis sanguíneos de phe: $< 120 \mu\text{mol/L}$; $\geq 120 \mu\text{mol/L}$ a $\leq 360 \mu\text{mol/L}$ e $> 360 \mu\text{mol/L}$	104
	Gráfico 9.2 - Proporção de exames mensais, do grupo controle, segundo os níveis sanguíneos de phe: $< 120 \mu\text{mol/L}$; $\geq 120 \mu\text{mol/L}$ a $\leq 360 \mu\text{mol/L}$ e $> 360 \mu\text{mol/L}$	104
	Gráfico 9.3 - Proporção de exames mensais dos grupos leite materno e controle $< 120 \mu\text{mol/L}$	105
	Gráfico 9.4 - Proporção de exames mensais dos grupos leite materno e controle $\geq 120 \mu\text{mol/L}$ e $\leq 360 \mu\text{mol/L}$	105
Anexo 12	Tabela 9.9 - Dados antropométricos correspondentes à avaliação inicial das crianças do grupo leite materno.....	106
	Tabela 9.10 - Dados antropométricos correspondentes à avaliação final das crianças do grupo leite materno.....	107
	Tabela 9.11 - Dados antropométricos correspondentes à avaliação inicial das crianças do grupo controle.....	108
	Tabela 9.12 - Dados antropométricos correspondentes à avaliação final das crianças do grupo controle.....	109
Anexo 13	Tabela 9.13 - Crianças que mantiveram o aleitamento materno após 12 meses de acompanhamento e o período total durante o qual foram amamentadas.....	110

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
2. MARCOS CONCEITUAIS	23
2.1 - FENILCETONÚRIA	24
2.2 - LEITE MATERNO	33
2.2.1 - Considerações Gerais	33
2.2.2 - Composição e vantagens do leite materno	34
3. OBJETIVOS	43
3.1 - OBJETIVO GERAL	44
3.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS	44
4. METODOLOGIA.....	45
4.1 - PACIENTES	46
4.1.1 - Grupo leite materno.....	47
4.1.2 - Grupo controle	47
4.2 – MÉTODOS.....	47
4.2.1 - Cálculo dos nutrientes da dieta	47
4.2.2 – Características dos grupos leite materno e controle	54
4.2.3 – Análises estatísticas realizadas com os dados do grupo leite materno	55
4.2.3.1 - Duração do aleitamento materno.....	55
4.2.3.2 - Avaliação da introdução de fórmula láctea comercial na “fórmula especial”	55
4.2.4 – Análises estatísticas realizadas com os dados dos grupos leite materno e controle.....	56
4.2.4.1 - Comparação entre o tempo médio (dias) necessário para adequação dos níveis sanguíneos de phe, após início do tratamento	56
4.2.4.2 - Avaliação das dosagens médias sanguíneas de phe	56

4.2.4.3 - Comparação e evolução antropométrica dos grupos leite materno e controle.....	56
5. RESULTADOS	58
5.1 – ANÁLISES ESTATÍSTICAS DOS DADOS DO GRUPO LEITE MATERNO	59
5.1.1 - Duração do aleitamento materno.....	59
5.1.2 – Avaliação da introdução de fórmula láctea comercial na “fórmula especial”	60
5.2 – ANÁLISES ESTATÍSTICAS DOS DADOS DOS GRUPOS LEITE MATERNO E CONTROLE.....	60
5.2.1 - Comparação do tempo médio (dias) necessário para adequação dos níveis sanguíneos de fenilalanina entre os dois grupos, após o início do tratamento.....	60
5.2.2 – Avaliação das dosagens sanguíneas de phe dos grupos leite materno e controle.....	61
5.2.3 – Comparação e evolução antropométrica dos grupos leite materno e controle	65
5.2.3.1 - Avaliação antropométrica na primeira consulta.....	65
5.2.3.2 - Avaliação antropométrica final (à suspensão do leite materno)	66
5.2.3.3 – Evolução antropométrica dos grupos leite materno e controle.....	67
5.2.3.4 – Comparação das medidas do perímetro cefálico entre os dois grupos	68
6. DISCUSSÃO	70
7. CONCLUSÕES.....	82
REFERÊNCIAS	84
ANEXOS	90
ARTIGO.....	111

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A triagem neonatal (TN) objetiva - mediante o uso de rastreamento específico - a identificação precoce de indivíduos de uma determinada população com algum tipo de doença metabólica, genética, hematológica ou infecciosa. A identificação desses indivíduos permitirá intervenção que impedirá ou, pelo menos, atenuará as manifestações clínicas da doença detectada.

Os programas de triagem neonatal tiveram início em alguns países desenvolvidos na década de 1960. Já no Brasil, apenas em 1976, numa ação pioneira da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE), na cidade de São Paulo, foram feitos os primeiros testes de triagem, inicialmente para fenilcetonúria e alguns anos depois para hipotireoidismo congênito. Em 1990 a Lei Federal nº 8.069 do Estatuto da Criança e do Adolescente tornou a triagem neonatal obrigatória em todo território nacional. Em 1992 houve complementação da lei, definindo-se, então, a fenilcetonúria (PKU) e o hipotireoidismo congênito como as doenças a serem triadas (MINISTÉRIO DA SAÚDE - MS, 2004).

O Programa de Triagem Neonatal (PETN) foi criado no Estado de Minas Gerais pelas resoluções nº 789 de 22/09/1993 e nº 982 de 11/03/1994 da Secretaria de Estado da Saúde, que credenciou a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), tendo à frente o Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (NUPAD-FM-UFMG), como seu órgão executor. Inicialmente aprovado como projeto de extensão e, posteriormente, incorporado como órgão complementar da Faculdade de Medicina da UFMG, o NUPAD-FM tem como objetivos definir metodologias adequadas para a implantação e desenvolvimento do Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PETN-MG), além de incentivar e de coordenar as ações diagnóstica e de pesquisa relacionadas ao programa (JANUÁRIO *et al.*, 1998).

O PETN-MG contempla mais de 95% dos nascidos vivos no Estado, abrangendo 100% dos municípios mineiros e realiza mensalmente, em média, 23.000 testes de triagem enviados de aproximadamente 5.000 postos de coletas municipais (AGUIAR, 2004). São feitos exames para diagnóstico de fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, anemia falciforme e fibrose cística.

A realização de parcerias entre o NUPAD-FM-UFMG, as Secretarias Estadual e Municipais de Saúde, o Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG) e a Fundação Hemominas, permite não só a identificação das crianças, mas também, o diagnóstico diferencial e o tratamento das doenças já referidas.

O teste de triagem neonatal popularmente conhecido como “teste do pezinho” deve ser realizado no 5º dia de vida. Esta idade é considerada ideal pois garante que a criança tenha recebido quantidade adequada de proteína na alimentação, condição essencial para se evitar casos de falsos negativos para fenilcetonúria, e permite, ainda, o início do tratamento em tempo hábil, no máximo em torno do 21º dia (STARLING *et al.*, 1999).

Todos os recém-nascidos com exames suspeitos para PKU – tendo como ponto de corte valor de fenilalanina sangüínea $\geq 240 \mu\text{mol/L}$ -, são encaminhados ao Ambulatório de Fenilcetonúria do Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (SEG-HC-UFMG). Neste Serviço, as crianças são atendidas por equipe multidisciplinar, recebendo a confirmação diagnóstica e o tratamento necessário à sua condição clínica (STARLING *et al.*, 1999).

O tratamento da fenilcetonúria é feito mediante o uso de uma dieta restrita em fenilalanina (phe) e, conseqüentemente, em proteínas naturais. Alimentos com alta concentração protéica como carne, leite e derivados, ovos, leguminosas, alguns cereais e todas as preparações ou alimentos que os contêm, são proibidos na alimentação do fenilcetonúrico (KANUFRE *et al.*, 2001). Para completar a necessidade protéica diária é utilizado substituto

protéico - isento ou com baixos teores em phe -, oferecido em quantidade suficiente para permitir que a criança tenha crescimento e desenvolvimento adequados (CORNEJO *et al.*, 1999).

Mesmo para o fenilcetonúrico a phe continua sendo um aminoácido essencial e deve ser fornecida na dieta, mantendo-se seus níveis sangüíneos dentro dos limites recomendados. O déficit dietético deste aminoácido, também nos fenilcetonúricos, ocasiona alterações nutricionais significativas (SCRIVER *et al.*, 2001).

Tradicionalmente, ao se iniciar o tratamento para fenilcetonúria suspende-se o leite materno e a phe necessária é fornecida pelo uso de fórmula láctea comercial, cuja concentração no aminoácido é conhecida. A quantidade de fórmula láctea comercial oferecida é determinada pelos níveis sangüíneos de phe e varia de indivíduo para indivíduo, de acordo com a tolerância à ingestão do aminoácido. A suspensão do aleitamento materno seria necessária devido à dificuldade em se quantificar a ingestão de phe durante a mamada ao seio, o que poderia ocasionar ampla variação nos níveis sangüíneos e/ou a manutenção dos mesmos em patamares acima dos recomendados para a faixa de idade, incompatíveis com o tratamento adequado.

Como o leite materno é o mais indicado para a alimentação do lactente, em decorrência de suas inúmeras vantagens nutricionais, emocionais e econômicas, desde a década de 1980 vêm sendo avaliados métodos que permitam sua manutenção como fonte de phe para o fenilcetonúrico. Greve *et al.* (1994) descreveram metodologia para limitar o tempo de sucção ao seio e, conseqüentemente, diminuir a ingestão do leite materno. Os autores usavam o substituto protéico, oferecido em mamadeira, para limitar a ingestão de leite materno. Outros estudos realizados comprovaram a eficácia do método, abrindo-se a possibilidade do uso do aleitamento materno, como fonte de phe, no tratamento da PKU (MOTZFELDT *et al.*, 1999; RIJN *et al.*, 2003).

Starling *et al.* (2003) verificaram que 92,5% das 81 crianças com suspeita de PKU, atendidas em primeira consulta no SEG-HC-UFMG, estavam em aleitamento materno, das quais cerca de 80% em aleitamento exclusivo. Como é inegável a superioridade do leite materno em relação aos substitutos lácteos utilizados e como o diagnóstico da PKU no Serviço é feito, em média, aos 22,9 dias de vida, percebeu-se que a manutenção do aleitamento materno deveria ser benéfica para o fenilcetonúrico (STARLING *et al.*, 2001a).

Considerando essa possibilidade foi desenvolvido um projeto de pesquisa para verificar a utilização do leite materno como fonte de phe no tratamento dos lactentes fenilcetonúricos atendidos no SEG-HC-UFMG. O objetivo do estudo foi o de avaliar se o uso do leite materno, como fonte de phe, propiciaria manter não só os níveis sanguíneos do aminoácido nos limites desejáveis, mas, também, possibilitaria crescimento e desenvolvimento adequados dos pacientes. Assim agindo, trar-se-ia para essas crianças todas as vantagens do aleitamento natural, com repercussões positivas não só nutricionais, mas também, e de forma muito importante, na manutenção e no fortalecimento do vínculo afetivo entre mãe e filho.

MARCOS CONCEITUAIS

2. MARCOS CONCEITUAIS

2.1 - FENILCETONÚRIA

Conceitua-se como hiperfenilalaninemia (HP) níveis sanguíneos de fenilalanina \geq 240 $\mu\text{mol/L}$ (\geq 4 mg/dL), detectados após o terceiro dia de vida, estando o recém-nascido alimentado adequadamente. A HP pode ser classificada em hiperfenilalaninemia transitória (HPT) e persistente (HPP), de acordo com a temporalidade de permanência da elevação.

A HPT pode ser causada por prematuridade, erro alimentar ou desnutrição intra-útero, e nestes casos, os níveis de phe no sangue normalizam-se, em geral, até os seis meses de idade (SCRIVER *et al.*, 2001; SMITH *et al.*, 2000).

Nas HPP as elevações dos níveis sanguíneos de phe são ocasionadas, na maioria das vezes, por ausência ou deficiência na atividade da enzima hepática fenilalanina hidroxilase (PHA) e, de forma mais rara, podem ser determinadas por alterações variadas no ciclo da coenzima tetrahydrobiopterina (BH4) (MARTINS, 2005; SCRIVER *et al.*, 2001). A PHA é responsável, juntamente com o oxigênio e com o BH4, pela reação de hidroxilação do aminoácido fenilalanina em tirosina. A BH4, além de participar da hidroxilação de fenilalanina em tirosina (tyr), também é necessária nas reações de metabolização da tirosina em dopamina e na hidroxilação do triptofano para síntese de serotonina. Assim, é importante a identificação de possíveis alterações desse cofator ao se considerar o diagnóstico de HPP (SCRIVER *et al.*, 2001) (FIG. 2.1).

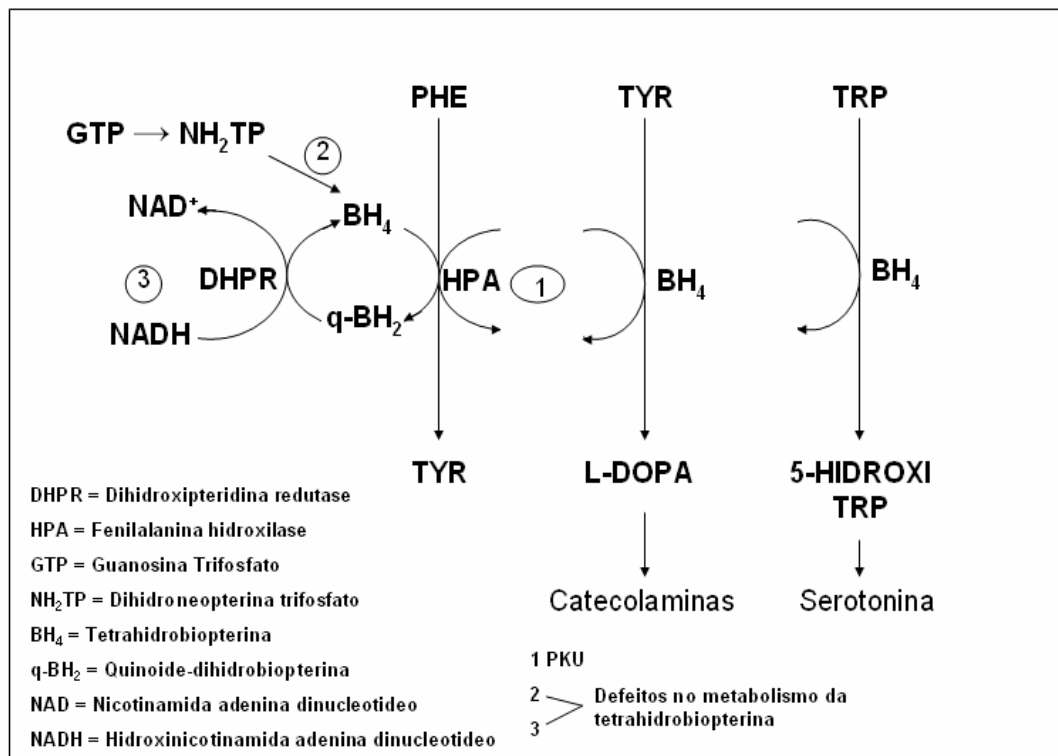


FIGURA 2.1 – Ciclo da tetrahydrobiopterina (BH₄), suas ações como cofator e possíveis locais de interrupções nos metabolismos da fenilalanina, da tirosina e do triptofano e que originam HPP. Modificado de SCRIVER *et al.* (1997)

De acordo com a atividade enzimática residual, a HPP é subdividida em forma benigna ou não fenilcetonúrica (não-PKU), também chamada de permanente, e em fenilcetonúria (PKU). Na forma não-PKU, a atividade da PHA é superior a 5% do esperado, com maior tolerância à ingestão do aminoácido, mantendo-se os níveis sanguíneos sempre $\geq 240 \mu\text{mol/L}$ mas $< 600 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 4 \text{ mg/dL}$ e $< 10 \text{ mg/dL}$), na presença de uma alimentação normal. Os níveis sanguíneos de tyr estão adequados ($\geq 4 \text{ mg/dL}$) (SMITH *et al.*, 2000).

A fenilcetonúria, doença genética de caráter autossômico recessivo, resultante de mais de 490 mutações no gene da PHA, é caracterizada por níveis sanguíneos de phe persistentemente $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 10 \text{ mg/dL}$), na presença de uma alimentação normoprotéica (SCRIVER *et al.*, 2001).

A PKU é a mais freqüente das doenças genéticas metabólicas, estando presente em diversos grupos étnicos, com uma incidência muito variada, sendo de 1/21.175 dos nascidos vivos no Estado de Minas Gerais (MARTINS, 2005).

Na PKU, quando os níveis de phe no sangue estão elevados, uma segunda via do metabolismo, fisiológica mas pouco eficiente, é acionada na tentativa de se excretar a phe excessiva. Neste caso são produzidos os ácidos fenilpirúvico, fenilacético e fenil-lático. As elevações sangüíneas persistentes de phe e de seus metabólitos ácidos ocasionam lesões neurológicas que se manifestam clinicamente, e de forma mais grave, como retardo mental irreversível (SCRIVER *et al.*, 2001; SMITH *et al.*, 2000).

Níveis elevados de phe podem também inibir, por competição, o transporte de outros aminoácidos, notadamente para o cérebro, especialmente a tirosina e o triptofano, tanto através da barreira hematoencefálica, quanto através da membrana citoplasmática neuronal, resultando também, em menor síntese de proteína e de neurotransmissores (SMITH *et al.*, 2000).

De acordo com os níveis sangüíneos de phe, quando o indivíduo fenilcetonúrico encontra-se com aporte dietético do aminoácido normal, a PKU pode ser classificada em leve e clássica. Na PKU leve, os níveis sanguíneos de phe permanecem $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ mas $< 1200 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 10 \text{ mg/dL}$ mas $< 20 \text{ mg/dL}$) e, nesses casos, a tolerância dietética à phe é $\geq 500 \text{ mg/dia}$, com atividade de PHA entre 1% e 5 % do normal. A tyr no sangue encontra-se nos limites normais, ou seja, $\geq 4\text{mg/dL}$ (SCRIVER *et al.*, 2001).

A PKU clássica, forma mais grave da doença, é caracterizada por níveis sanguíneos de phe $\geq 1200 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 20 \text{ mg/dL}$), com tolerância à phe dietética $< 500 \text{ mg}$ por dia e com atividade da enzima hepática completamente ausente ou abaixo de 1% do normal. A tyr encontra-se, em geral, $\leq 4 \text{ mg/dL}$ (SCRIVER *et al.*, 2001).

As manifestações clínicas da fenilcetonúria não estão presentes ao nascimento, tornando-se evidentes entre o terceiro e o sexto mês de vida. São manifestações mais comuns: hiperatividade, hiperreflexia, convulsões, desnutrição protéico-energética, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e retardo mental de intensidade variada, mas sempre irreversível (ACOSTA *et al.*, 2001; SCRIVER *et al.*, 2001).

Em Minas Gerais, as crianças com níveis sanguíneos de phe ≥ 240 $\mu\text{mol/L}$ no teste de triagem são encaminhadas ao SEG-HC-UFMG para diagnóstico diferencial e, se necessário, tratamento (STARLING *et al.*, 1999).

No dia da primeira consulta no Serviço, dosa-se novamente a phe no sangue, para definição da conduta a ser adotada. Se, neste dia, o resultado da phe sanguínea for < 240 $\mu\text{mol/L}$ (< 4 mg/dL), a criança recebe o diagnóstico de provável HPT, sendo acompanhada durante 6 meses consecutivos. Caso a criança mantenha os níveis de phe < 240 $\mu\text{mol/L}$, durante este período, sem restrições dietéticas, ela recebe alta, com confirmação diagnóstica, para acompanhamento pediátrico de rotina.

Se os níveis de phe no sangue, no dia da primeira consulta, estiverem ≥ 240 $\mu\text{mol/L}$ e < 600 $\mu\text{mol/L}$ (≥ 4 mg/dl e < 10 mg/dL), a criança recebe o diagnóstico de provável hiperfenilalaninemia não-PKU. A dieta é adequada em relação à concentração protéica e as crianças são, então, acompanhadas até os 6 anos de idade, quando recebem alta do SEG-HC-UFMG. Nessa ocasião, as meninas recebem orientação para retornarem ao Serviço no início da puberdade, para acompanhamento e orientação dietética devido ao risco potencial de teratogenicidade dos níveis sanguíneos elevados de phe.

As crianças, que no dia da primeira consulta, apresentam phe no sangue ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ (≥ 10 mg/dL) iniciam o tratamento imediatamente.

Para os lactentes em tratamento para PKU a confirmação diagnóstica é feita pelo teste de sobrecarga, realizado aos seis meses de vida. Neste teste é recomendada ingestão

normal de phe, calculada em 180 mg//Kg/dia, durante três dias seguidos. No quarto dia é feita a coleta de sangue para dosagem de phe e a criança retorna à dieta restrita imediatamente (O FLYNN, 1980; STARLING *et al.*, 1999).

De acordo com o resultado dessa dosagem confirma-se o diagnóstico e classifica-se a PKU em leve ou clássica. Resultado de phe sangüínea $\geq 1200 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 20 \text{ mg/dL}$), confirma o diagnóstico de PKU clássica. Resultado $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ mas $< 1200 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 10 \text{ mg/dL}$ mas $< 20 \text{ mg/dL}$) também confirmará o diagnóstico de PKU, que, no entanto, é classificada como leve. Resultado $\geq 240 \mu\text{mol/L}$ mas $< 600 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 4 \text{ mg/dL}$ mas $< 10 \text{ mg/dL}$) confirmará o diagnóstico de hiperfenilalaninemia não-PKU e, de maneira ainda mais rara, o exame poderá detectar níveis de phe $< 240 \mu\text{mol/L}$ ($< 4 \text{ mg/dL}$), quando, então, se diagnosticará a criança como tendo HPT. No último caso, a criança receberá alta do Serviço após mais 6 meses de acompanhamento, durante os quais a dieta é mantida livre (TAB. 2.1).

TABELA 2.1 – Confirmação diagnóstica das hiperfenilalaninemias e classificação da fenilcetonúria, de acordo com as respostas ao teste de sobrecarga

Dosagem de phe no sangue ($\mu\text{mol/L}$)	Diagnóstico/ Classificação
< 240	hiperfenilalaninemia transitória
$\geq 240 < 600$	hiperfenilalaninemia não-PKU
$\geq 600 < 1200$	fenilcetonúria leve
≥ 1200	fenilcetonúria clássica

Starling *et al.*, 1999.

O tratamento da fenilcetonúria é dietético e feito pela restrição de fenilalanina associada ao uso de um substituto protéico - mistura de L-aminoácidos ou hidrolisado protéico - isento ou com traços de phe (ACOSTA *et al.*, 2001; CORNEJO *et al.*, 1999; SHAW *et al.*, 1994). Por ser um aminoácido essencial, a phe não deve ser completamente removida da dieta, sendo imprescindível à síntese e à regeneração das proteínas endógenas (MARQUEZ, 1996). A tirosina deverá ser suplementada na dieta, em geral mediante utilização do substituto protéico que contém maiores concentrações do aminoácido, uma vez

que sua produção pode estar totalmente comprometida nos indivíduos fenilcetonúricos (SHAW *et al.*, 1994).

O tratamento deve ser instituído precocemente, preferencialmente antes do 21º dia de vida, e tem como objetivo diminuir a quantidade de phe no sangue, mantendo-se níveis sanguíneos considerados seguros, evitando-se, desse modo, as manifestações clínicas da doença (SCRIVER *et al.*, 2001). Atualmente preconiza-se o tratamento por toda a vida (SMITH *et al.*, 1990; ULLRICH *et al.*, 1994; VILLASANA *et al.*, 1989). Alguns estudos realizados em adolescentes e adultos relatam que, ao se interromper a dieta, há decréscimo no coeficiente de inteligência e baixo desempenho na performance escolar. São também relatadas deteriorações neurológicas e problemas psiquiátricos nos indivíduos que suspenderam ou mantiveram controle metabólico inadequado por longo período (ACOSTA *et al.*, 2001).

Para os fenilcetonúricos, os níveis sanguíneos considerados seguros – que não ocasionam lesões neurológicas – são ainda mais elevados que os dos indivíduos normais e variam com a idade do paciente, apresentando uma discreta diferença de acordo com o protocolo de cada país (BRITISH GUIDELINES FOR PKU MANAGEMENT MANAGEMENT, 1998). No SEG-HC-UFMG utilizamos os níveis sanguíneos de phe preconizados pelo protocolo britânico (WAPPNER *et al.*, 1999) (TAB. 2.2).

TABELA 2.2 – Níveis recomendados de phe sanguínea, de acordo com a idade do paciente

Idade (anos)	Níveis sanguíneos de phe	
	$\mu\text{mol/L}$	mg/dL
RN a < 6	$\geq 120 \leq 360$	$\geq 2 \leq 6$
$\geq 6 < 10$	$\geq 120 \leq 480$	$\geq 2 \leq 8$
≥ 10	$\geq 120 \leq 700$	$\geq 2 \leq 11,5$

Wappner *et al.*, 1999. RN= recém-nascido

Em cada consulta é coletado sangue para dosagem de phe e, de acordo com o resultado do exame, obtido no mesmo dia, é definida a conduta terapêutica. As coletas sanguíneas são feitas no posto de coleta do NUPAD-FM-UFMG e a amostra, coletada em

papel filtro, é analisada pela técnica de ultramicrofluorimetria no laboratório de triagem neonatal do NUPAD-FM-UFMG (JANUARIO *et al.*, 1998).

De setembro de 1993 até junho de 2006 receberam diagnóstico e estão sendo atendidos no SEG-HC-UFMG 205 pacientes, dos quais 151 com diagnóstico precoce para PKU e 3 pacientes têm diagnóstico e estão em tratamento para deficiência de BH4.

As consultas nutricionais são realizadas semanalmente até seis meses de idade, quinzenalmente de seis meses a um ano, mensalmente de um a dois anos, e a partir desta idade as crianças são atendidas bimestralmente. A dosagem de phe sanguínea obedece a mesma periodicidade das consultas nutricionais, diferindo, apenas, após dois anos, quando deverá ser realizada mensalmente (KANUFRE *et al.*, 2001; STARLING *et al.*, 1999).

Os substitutos protéicos utilizados no SEG-HC-UFMG contêm todos os aminoácidos, exceto phe, sendo suplementados com vitaminas e sais minerais. O produto deve ser ingerido por pelo menos, quatro vezes ao dia, evitando-se, assim, picos de elevação de phe durante o dia, mantendo-se um melhor controle dos níveis sanguíneos do aminoácido (MACDONALD *et al.*, 1998). A composição completa do substituto protéico utilizado no primeiro ano de vida encontra-se no ANEXO 1, p. 91.

Os nutrientes, exceto proteína, phe e tirosina, são prescritos de acordo com o recomendado pela Dietary Reference Intakes (DRI), para promover crescimento e desenvolvimento adequados, em cada faixa etária. A quantidade de proteína, phe e tirosina na dieta são definidos de acordo com a recomendação de Acosta *et al.* (2001) descrita no ANEXO 2, p. 92.

Quando a oferta calórica é inferior ao recomendado e/ou à necessidade do indivíduo, poderão ocorrer elevações nos níveis sanguíneos de phe devido a utilização da proteína como fonte energética, ocasionando catabolismo protéico e elevações dos níveis sanguíneos de phe (ACOSTA *et al.*, 2001).

Alguns autores como Acosta *et al.* (2001) e Shaw *et al.* (1994) recomendam a utilização de 50% a mais de proteína na dieta dos fenilcetonúricos. Justificam o aumento pela preponderância dietética dos aminoácidos os quais são imediatamente absorvidos, utilizados na síntese protéica ou excretados. Dietas inadequadas em proteínas resultam em desnutrição e diminuição da tolerância à phe dietética, devido ao catabolismo protéico endógeno (ACOSTA *et al.*, 2001).

As proteínas naturais, que contêm altos teores de phe, devem ser proibidas na dieta dos fenilcetonúricos pois, mesmo em pequenas quantidades, são capazes de elevar os níveis sangüíneos deste aminoácido a valores indesejáveis. São proibidos carnes, leite e derivados, ovos, leguminosas, alguns cereais (aveia, centeio, milho, trigo) e todas as preparações ou produtos que os contêm. Alimentos como frutas, verduras, legumes e produtos especiais para fenilcetonúricos, que possuem entre moderada e baixa concentração protéica, devem ter sua ingestão controlada. Poucos alimentos podem ser consumidos livremente, como açúcar, mel, óleo e algumas frutas como acerola e limão.

A necessidade diária de proteína é obtida mediante o uso de alimentos de origem vegetal, com ingestão controlada, complementada pelo substituto protéico. A quantidade de phe na dieta é prescrita de acordo com a tolerância do indivíduo, que na prática é definida pelos níveis de phe no sangue, obtidos nas dosagens realizadas em cada consulta. As calorias são fornecidas por meio dos alimentos naturais e industrializados.

A introdução de outros alimentos é feita conforme protocolo do SEG-HC-UFMG no segundo mês de vida, sob a forma de suco de frutas, rico em vitamina C. No quarto mês é iniciada papa de frutas e no quinto mês de vida papa de legumes (KANUFRE *et al.*, 2001).

Tradicionalmente, ao se iniciar o tratamento para PKU, o leite materno é suspenso, sendo então, introduzida fórmula láctea comercial como fonte de phe. Esta fórmula é oferecida junto com o substituto protéico, em mamadeira, à qual são adicionados

carboidratos e lipídios, os quais fornecem as calorias necessárias. A quantidade de fórmula láctea comercial, que deve ser fornecida pela dieta, é determinada pelos níveis sanguíneos de phe: níveis maiores que os desejáveis determinam menor quantidade e vice e versa.

Apesar de o leite materno possuir em sua composição menor teor de proteína e, conseqüentemente, de phe quando comparado a outros leites, não existia uma metodologia eficiente para limitar a quantidade ingerida de leite materno e, assim, manter os níveis sanguíneos de phe sob controle.

Na década de 1980 foi descrita uma metodologia para manutenção do aleitamento materno na PKU, na qual os autores sugeriam pesar a criança antes e após cada mamada, aferindo-se, assim, a quantidade de phe ingerida (YANICCELLI *et al. apud* GREVE *et al.*, 1994). Na prática, este procedimento é inviável num país como o Brasil, tanto pela complexidade do método quanto pela necessidade de balança domiciliar. Em 1994, Greve *et al.* publicaram estudo no qual descrevem nova metodologia que facilita a manutenção do aleitamento materno como fonte de phe. Neste caso, a mãe é orientada a oferecer mamadeiras em intervalos fixos de três horas, contendo a mistura de aminoácidos, carboidratos e lipídios. O leite materno é oferecido em livre demanda nos intervalos entre as mamadeiras. Tal procedimento mostrou-se eficiente para limitar a quantidade ingerida de leite materno e, em conseqüência de phe, possibilitando o controle dos níveis sanguíneos do aminoácido.

Alguns fatores foram levados em consideração para avaliarmos a possibilidade de manter o leite materno no tratamento para PKU. Ao ser instituído o tratamento tradicional para fenilcetonúria todas as crianças eram desmamadas. Além de privá-las das vantagens nutricionais do leite materno, o vínculo afetivo entre mãe e filho era afetado, não só pelo diagnóstico da doença, mas também pela indicação do desmame. Com base nestas evidências, e apoiados pela literatura científica, no ano de 2000 foi elaborado pela equipe do SEG-HC-

UFMG, um projeto de pesquisa para instituir o leite materno, como fonte de phe, no tratamento dos recém-nascidos e lactentes com PKU.

Portanto, a manutenção do aleitamento materno no tratamento para PKU visa oferecer para estas crianças não só uma nutrição adequada, mas também todas as vantagens advindas do leite materno, pelo tempo mais prolongado possível. Destacam-se os benefícios emocionais que o ato de amamentar proporciona, em particular no caso da PKU, com fortalecimento do vínculo afetivo entre a mãe e seu filho.

2.2 - LEITE MATERNO

2.2.1 - Considerações Gerais

O leite materno (LM) é a alimentação ideal para o lactente, por atender às necessidades físicas e emocionais da criança nos primeiros anos de vida. Nutricionalmente, o leite materno oferece todos os componentes necessários para proporcionar crescimento e desenvolvimento adequados. Apresenta em sua composição substâncias imunológicas, anti-infecciosas e anti-alérgicas, que conferem proteção relacionada, principalmente, às doenças gastrintestinais, às doenças do aparelho respiratório e às deficiências do sistema imune (GIGANTE *et al.*, 2000; PASSOS *et al.*, 2000; PICCIANO, 2001). O aleitamento materno possibilita também, uma harmoniosa relação entre mãe e filho e influencia no comportamento futuro da criança (PAMPLONA, 2005).

A Organização Mundial de Saúde (OMS), reconhecendo a importância do leite materno, recomenda amamentação exclusiva durante os seis primeiros meses de vida e a manutenção do aleitamento, associada ao uso de alimentos complementares até, pelo menos, os dois anos de idade.

Apesar de todas as vantagens relacionadas ao aleitamento materno, estudos evidenciam que, no Brasil, a duração da amamentação não atinge as recomendações da OMS, ficando muito aquém do que é preconizado, mesmo com a retomada de sua prática, a partir da

década de 1980 (CARMO *et al.*, 2002; FIGUEIREDO *et al.*, 2004; NASCIMENTO *et al.*, 2002; VENÂNCIO *et al.*, 2002).

No Brasil, alguns estudos vêm sendo realizados com o objetivo de avaliar a prevalência e a duração do aleitamento materno, bem como detectar os fatores de risco para o desmame precoce.

Caldeira *et al.* (2000); Passos *et al.* (2000) e Oliveira *et al.* (2005) encontraram prevalências de aleitamento materno ao nascimento, de 93,4%, 98% e 96,7%, respectivamente. Entretanto, a duração do aleitamento materno exclusivo alcançou valores que estão muito abaixo dos preconizados, variando de 17 a 30,6 dias (OLIVEIRA *et al.*, 2005; PASSOS *et al.*, 2000). A duração do aleitamento materno, independente da introdução de outros alimentos, também, está abaixo dos índices desejados: 6,3 meses (PEREIRA *et al.*, 1999), 8,7 meses (CALDEIRA *et al.*, 2000), 6,6 meses (PASSOS *et al.*, 2000), 7,7 meses (FIGUEIREDO *et al.*, 2004) e 4,4 meses (OLIVEIRA *et al.*, 2005).

Observa-se também que alguns fatores de risco para a interrupção precoce da amamentação têm sido objetos de investigação. São considerados os tipos de parto, o nível sócio-econômico da mãe, a idade e o trabalho materno, baixo peso do recém-nascido, tabagismo, escolaridade materna, número de filhos, introdução de novos alimentos, o uso de chupeta, entre outros (FIGUEIREDO *et al.*, 2004; GIOVANINI *et al.*, 2004; NASCIMENTO, *et al.*, 2002; SOARES *et al.*, 2003; VENÂNCIO *et al.*, 2002).

2.2.2 - Composição e vantagens do leite materno

O LM apresenta composição química variável, influenciada pela individualidade genética, pela nutrição materna e pelos estágios da gestação e da lactação (MOURA, 2005; PICCIANO, 2001).

O leite humano contém em sua composição mais de 200 substâncias, nem todas completamente estudadas (MOURA, 2005). Os nutrientes encontrados são carboidratos, lipídios, proteínas, vitaminas, sais minerais e água (LANG, 1999).

O primeiro leite secretado pela mãe é o colostro, líquido mais viscoso que o leite maduro, com coloração amarelada - devido ao alto teor de caroteno -, produzido até a primeira semana pós-parto. Após este período as glândulas mamárias produzem o chamado leite de transição, evoluindo, então, após a segunda semana para o leite maduro que apresenta composição mais estável (CARMO *et al.*, 2002; MOURA, 2005; XAVIER *et al.*, 2005).

O colostro, quando comparado ao leite maduro, possui maior quantidade de proteína, vitaminas lipossolúveis - particularmente vitaminas A e E, além do caroteno -, anticorpos, leucócitos e sais minerais, especialmente sódio, potássio e cloro. Tem menores quantidades de energia, lactose e vitaminas do complexo B (CALIL *et al.*, 2003; CARMO *et al.*, 2002; MOURA, 2005).

O aleitamento, logo após o nascimento, representa a primeira imunização da criança, protegendo-a contra inúmeras infecções. A imunoglobulina secretora A (IgA), presente no colostro, tem importância na formação de uma barreira na mucosa gastrintestinal, que impede a penetração de microorganismos (XAVIER *et al.*, 2005). O colostro possui, ainda, ação laxativa, ajudando na eliminação do mecônio e prevenindo, também, a reabsorção excessiva da bilirrubina, diminuindo a incidência de icterícia nos primeiros dias de vida (LANG, 1999).

O LM maduro fornece aproximadamente 67 calorias/100 mL que são distribuídas em 51% de lipídios, 43% de carboidratos e 6% de proteína. O lactente, portanto, recebe uma dieta rica em lipídios, estando seu metabolismo adaptado para utilizá-los como principal substrato energético (CARMO *et al.*, 2002).

O teor protéico do LM é menor, quando comparado ao de outros leites, mas a quantidade é adequada às necessidades do lactente. As proteínas estão presentes como caseína e proteínas do soro, as quais representam de 60 a 90% do teor protéico total (CARMO *et al.*, 2002; PICCIANO *et al.*, 2001; REGO, 1986).

As proteínas do soro são compostas por α lactoalbumina, lactoferrina, lisozima, soroalbumina, imunoglobulinas e β lactoalbumina (CALIL *et al.*, 2003; CARMO *et al.*, 2002; MOURA, 2005). Estes nutrientes desempenham também outras funções, que não apenas nutritivas, podendo ser citadas a ação da α lactoalbumina como catalizador na síntese da lactose; da lactoferrina com ação bacteriostática, evitando o crescimento de vários patógenos, e ainda atuando como transportadora do ferro, contribuindo, na absorção intestinal do mineral; da lisozima como bacteriolítica e antiinflamatória (VALDÉS *et al.*, 1996).

A caseína forma micelas com o cálcio e com o fósforo, o que confere a cor branca ao leite. As micelas favorecem o transporte destes minerais e, portanto, a quantidade de cálcio e fósforo do LM tem correlação significativa com o teor de caseína (CALIL *et al.*, 2003).

As proteínas do LM, também diferem das de outros leites, na estrutura química e na qualidade. A proporção protéica entre proteínas do soro e caseína (80/20) garante a formação de um coágulo fino e poroso no estômago, permitindo uma digestão enzimática mais fácil e mais rápida. No leite de vaca esta proporção é invertida (20/80) (CALIL *et al.*, 2003; MOURA, 2005; XAVIER *et al.*, 2005).

Os aminoácidos estão presentes em grande quantidade em comparação com outros leites. O perfil dos aminoácidos é adequado às características metabólicas do recém-nascido. Destacam-se a cistina e a taurina que são fundamentais ao desenvolvimento do sistema nervoso central (MOURA, 2005; REGO, 1986; XAVIER *et al.*, 2005).

Os nucleotídeos, presentes em grande quantidade no LM, têm a função de regular o metabolismo das proteínas, dos lipídios e dos carboidratos, além de, também, fornecer energia ao lactente (MOURA, 2005; REGO, 1986).

O principal carboidrato do LM é a lactose, representando aproximadamente 70% do conteúdo total de açúcares. Estão presentes também, porém em menor quantidade, glicose, galactose, oligoelementos complexos e glicoproteínas (CALIL *et al.*, 2003; CARMO *et al.*, 2002; MOURA, 2005; PICCIANO, 2001). A lactose desempenha um importante papel para a nutrição do lactente. Facilita a absorção de cálcio e de fósforo pelo intestino, e fornece galactose, que quando metabolizada, tem importância na mielinização dos axônios (LANG, 1999; MOURA, 2005). Os carboidratos apresentam, ainda, função de proteção, principalmente quanto ao fator bífido, permitindo a colonização intestinal por lactobacilos e por bifidobactérias. Estas bactérias, predominantes na flora intestinal do lactente em uso de LM, produzem grande quantidade de ácido acético que inibe a multiplicação de enteropatógenos, sendo esta uma das razões da baixa incidência de doença diarreica em crianças alimentadas ao seio (MOURA, 2005; REGO, 1986; XAVIER *et al.*, 2005).

A composição lipídica apresenta grande variabilidade. O leite secretado ao final da mamada – leite final – possui quantidade maior de lipídios, quando comparado aquele secretado ao se iniciar a sucção – leite inicial – tanto na mesma nutriz quanto na mesma mamada, ou de uma mãe para outra (LANG, 1999; MOURA, 2005; REGO, 1986; XAVIER *et al.*, 2005).

Os lípidos contribuem significativamente para o crescimento e desenvolvimento do lactente, pois além de fornecer energia, são constituintes das membranas celulares e responsáveis pelo transporte das vitaminas lipossolúveis e hormônios. Os ácidos graxos essenciais são indispensáveis para o desenvolvimento do cérebro (LANG, 1999).

A maior parte da gordura láctea é formada a partir dos lípidos circulantes, derivados da dieta e dos depósitos maternos. Na porção lipídica do LM existem duas lipases capazes de hidrolisar cerca de 30 a 40% da gordura, completada, posteriormente, por enzimas gástricas e pancreáticas (CALIL *et al.*, 2003).

Os lipídios são representados pelos triglicerídios, que constituem cerca de 98% da gordura total do LM, e o restante é formado por pequenas quantidades de fosfolipídios, colesterol e produtos da lipólise, como os ácidos graxos livres, mono e diacilglicóis (CALIL *et al.*, 2003; CARMO *et al.*, 2002; MOURA, 2005; REGO, 1986). Destacam-se os ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa (LCPUFAS) que são representados pelos ácidos graxos essenciais – linoléico e linolênico – precursores dos ácidos graxos aracdônico, eicosapentaenóico e docosaexaenóico (CALIL *et al.*, 2003; MOURA, 2005; XAVIER *et al.*, 2005).

Os LCPUFAs são acumulados no cérebro durante o último trimestre da gestação e nos primeiros meses de vida da criança (WILLATTS *et al.*, 1998). Estão presentes no LM em maior quantidade que em outros leites e desempenham importantes funções no crescimento e desenvolvimento do sistema nervoso, mediante participação na mielinização e na função retiniana (CALIL *et al.*, 2003; CARMO *et al.*, 2002; REGO, 1986; XAVIER *et al.*, 2005). Os LCPUFAs, especificamente os ácidos graxos aracdônico (AA) e docosaexaenóico (DHA), têm sido considerados importantes na nutrição do lactente, pela atuação no desenvolvimento neural, visual e imunológico (AUESTAD *et al.*, 2003; BOUWSTRA *et al.*, 2003; GHYS *et al.*, 2002; MITOULAS *et al.*, 2003; MCCANN *et al.*, 2005).

Khedr *et al.* (2004) comparando o uso do leite materno com fórmulas industrializadas acrescidas dos ácidos α linolênico e linoléico, precursores dos ácidos DHA e AA, concluíram que o sistema nervoso dos lactentes em uso de leite materno amadureceu e

alcançou valores próximos dos dos adultos, em relação à condução nervosa central e periférica, mais cedo que dos lactentes amamentados com fórmula láctea.

McCann *et al.* (2005) fizeram revisão da literatura relacionando o ácido graxo DHA com a função cerebral do lactente. A maioria das pesquisas analisadas indica que os testes cognitivos das crianças em uso de LM, apresentam melhores resultados, quando comparados aos de crianças usando fórmula láctea comercial. Porém, relatam que algumas considerações devem ser feitas: a composição do LM é bastante complexa, portanto, outros nutrientes poderiam também atuar no melhor desempenho do lactente, devendo levar-se em conta as variáveis de confusão como o coeficiente de inteligência materna e a duração do aleitamento materno. Os autores concordam que outras pesquisas devem ser realizadas nessa área.

O colesterol está presente em grande quantidade no LM tendo importância na mielinização do sistema nervoso central, na produção de hormônios esteróides, de ácidos biliares e também de vitamina D (CALIL *et al.*, 2003; MOURA, 2005).

O teor de vitaminas do LM está relacionado com a ingestão dietética e com os estoques maternos (CALIL *et al.*, 2003). O lactente saudável em amamentação exclusiva, filho de mãe eutrófica, não necessita de qualquer suplementação vitamínica – alimentar ou medicamentosa –, exceto de vitamina K quando recém-nascido e de ser exposto regular e adequadamente ao sol, para produção cutânea de vitamina D, devido a ausência desta no LM (LEÃO *et al.*, 2005).

Os minerais exercem funções importantes no metabolismo humano, participando do crescimento, do desenvolvimento e da manutenção da saúde dos tecidos corporais. Os minerais do LM são altamente disponíveis e estão presentes em quantidade adequada às necessidades do lactente (CARMO *et al.*, 2002).

A quantidade de potássio e sódio encontra-se em proporção semelhante à do líquido intracelular. O ferro encontra-se acoplado aos lipídios e às proteínas, diminuindo com o tempo de lactação, e sua absorção pode chegar a 40%. A deficiência de ferro é mais difícil de ocorrer em crianças amamentadas ao seio durante os seis primeiros meses de vida. (MOURA, 2005; REGO, 1986).

Além das vantagens imunológicas e nutricionais, o LM possui outros benefícios. É seguro do ponto de vista microbiológico por ser oferecido diretamente do seio à boca da criança. A manipulação e a higienização inadequadas de bicos e mamadeiras, podem causar contaminação alimentar e riscos à criança (HEIRD, 2005; REGO, 1986). O LM encontra-se em temperatura ideal para o lactente (CARMO *et al.*, 2002; REGO, 1986).

Economicamente, beneficia as famílias de baixo poder aquisitivo, pois o gasto com outra fonte alimentar, e ainda, com mamadeiras e bicos, pode representar um ônus significativo no orçamento familiar (CARMO *et al.*, 2002; GIULIANNI *et al.*, 2000; XAVIER *et al.*, 2005).

Destacam-se vários benefícios do aleitamento materno no tratamento da PKU. O leite materno, como descrito anteriormente, contém menor quantidade de proteína e, conseqüentemente, menores concentrações de phe, podendo, assim, facilitar o controle dos níveis sangüíneos do aminoácido. Além disto, a qualidade da proteína do LM é superior em digestibilidade, facilitada pela proporção entre as proteínas do soro e a caseína, em biodisponibilidade, justificada pela presença dos nucleotídeos (CORNEJO *et al.*, 2003). Destaca-se, ainda, a presença de ácidos graxos de cadeia longa LCPUFAs, com benefícios positivos ao desenvolvimento cerebral e visual (RIVA *et al.*, 1996; MOTZFELDT *et al.*, 1999; CORNEJO *et al.*, 2003).

Emocionalmente, a amamentação natural representa importante forma de comunicação e de troca de afeto entre mãe e filho. Evita uma separação abrupta da mãe e da

criança logo após o parto, permitindo que, durante o desmame, esta separação ocorra de forma gradual, sem trauma, para ambos (PAMPLONA, 2005; XAVIER *et al.*, 2005).

A decisão em amamentar não se relaciona apenas às informações das vantagens do aleitamento materno ou às prescrições dos profissionais de saúde. O ato de amamentar requer um aprendizado social e também está associado às experiências vivenciadas pela mãe que podem ser influenciadas por aspectos culturais (PRIMO *et al.*, 1999). A segurança emocional, nesta fase, é fundamental e, muitas vezes, é conseguida com o apoio dos familiares e dos profissionais de saúde (PAMPLONA, 2005).

Alguns fatores emocionais como tensão, ansiedade, medo, fadiga ou dor podem interferir negativamente no reflexo de ejeção do leite. A mãe, quando consegue manter-se livre destas emoções, refletidas na saciedade da criança e no ganho de peso satisfatório, consegue construir um bom vínculo com o bebê (PAMPLONA, 2005).

No tratamento da PKU, o aleitamento materno, mesmo usado de forma mista, tenta estabelecer benefícios para a saúde física e emocional da criança, o que não acontece quando é instituído o tratamento tradicional, no qual as crianças são desmamadas ainda no primeiro mês de vida.

Culpa, frustração e impotência são sentimentos que surgem no momento do diagnóstico. A possibilidade de manutenção do aleitamento materno pode diminuir a intensidade destes sentimentos, melhorando a aceitação do diagnóstico, ao fortalecer o vínculo afetivo entre mãe e filho fenilcetonúrico.

As mães atendidas no ambulatório relatam que se sentem atuantes no tratamento de seus filhos quando o aleitamento materno é mantido. O ato de amamentar, simbolicamente, representa uma ação em prol de seu filho, e conseqüentemente, a impotência sentida, inicialmente, pode ser reduzida.

Talvez um dos maiores benefícios da manutenção do aleitamento no tratamento da PKU seja o fortalecimento do vínculo afetivo mãe-filho. Com a instituição do desmame, a mãe tem maior dificuldade em elaborar o luto do bebê ideal e construir o vínculo com o bebê real. Com a manutenção do aleitamento há possibilidade de se minimizarem as dificuldades nas questões envolvidas na aceitação da doença. McCabe *et al.* (1986) relatam que as mães que suspenderam o aleitamento materno no momento do diagnóstico sentiam-se culpadas, apresentando maior dificuldade em aceitar a doença do filho.

Observa-se, ainda, que mesmo com interferências que favorecem o desmame precoce identificadas na população de lactentes de fenilcetonúricos, – como o uso de mamadeira, por exemplo –, estas crianças mantêm o aleitamento materno por um período acima do esperado (STARLING *et al.*, 2001b). Este fato pode sugerir a existência de um vínculo emocional capaz de superar os fatores de risco associados ao desmame precoce. Estudos mais específicos podem ser realizados para confirmação desta hipótese.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 - OBJETIVO GERAL

Avaliar a possibilidade do uso do leite materno em lactentes com fenilcetonúria mediante comparação com um grupo controle, de lactentes também com PKU que utilizaram fórmula láctea comercial como fonte de fenilalanina.

3.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Serão avaliadas no grupo leite materno:

- a duração do aleitamento materno;
- a introdução de fórmula láctea comercial na mamadeira .

Serão avaliados e comparados os resultados entre os grupos leite materno e controle:

- o tempo (em dias) para normalização dos níveis sanguíneos de fenilalanina, após o início do tratamento;
- os indicadores antropométricos de peso, estatura e perímetro cefálico.

Serão avaliados nos dois grupos, mas não comparadas:

- as dosagens sanguíneas de fenilalanina, durante o período de amamentação.

METODOLOGIA

4. METODOLOGIA

Foi realizado estudo de coorte histórico, concorrente e pareado, de janeiro de 2000 a abril de 2005, com 35 lactentes fenilcetonúricos diagnosticados precocemente. Durante esse período, foram analisados os dados obtidos de cada criança até a suspensão do leite materno ou, no máximo, durante 12 meses de aleitamento misto após o início do tratamento.

Todos os lactentes estão em tratamento no SEG-HC-UFMG, e os dados foram coletados por meio de um formulário de atendimento nutricional (ANEXO 3, p. 93). As consultas e as dosagens de phe no sangue são realizadas semanalmente até seis meses e quinzenalmente até um ano de idade.

O sangue, para dosagem de phe, é coletado por punção venosa, colocado em papel filtro, secado e enviado para análise no Laboratório de Triagem Neonatal do NUPAD-FM-UFMG. A dosagem é feita por ultramicrofluorimetria, após eluição do sangue (JANUARIO *et al.*, 1998).

Um dos pais, ou o responsável pela criança, assinou o termo de consentimento livre e esclarecido, autorizando a participação da mesma no estudo (ANEXO 4, p. 94).

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG) (ANEXO 5, p. 95), pela Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG (ANEXO 6, p. 96) e pelo Conselho Diretor do NUPAD-FM-UFMG.

4.1 - PACIENTES

Participaram do estudo 35 lactentes com fenilcetonúria, diagnosticados precocemente e para os quais foi mantido o aleitamento materno como fonte de phe (grupo leite materno). Foram selecionados, como grupo controle, 35 outros lactentes fenilcetonúricos, com diagnóstico precoce, que usaram ou estavam usando fórmula láctea

comercial como fonte de phe, pareados ao grupo leite materno por sexo e idade à suspensão do leite materno. Findo o aleitamento materno, o par não mais entrava nas avaliações das variáveis analisadas.

4.1.1 - Grupo leite materno

Participaram deste grupo as crianças diagnosticadas a partir de janeiro de 2000. Foram incluídas crianças nascidas a termo, com peso ao nascimento ≥ 2.500 g e que, no dia da primeira consulta, tinham idade ≤ 40 dias. Foram excluídos os lactentes que apresentavam doença crônica associada e aqueles cujos pais (ou responsável) recusaram a inclusão no estudo. Todos receberam leite materno, como fonte de phe, por um período mínimo de 30 dias após o início do tratamento.

4.1.2 - Grupo controle

As crianças selecionadas como grupo controle utilizaram fórmula láctea comercial, como fonte de phe. A maioria dos participantes deste grupo foi avaliada retrospectivamente. A partir de janeiro de 2000 uma pequena parte, que não estava sendo amamentada ao seio, foi selecionada e acompanhada prospectivamente. Os mesmos critérios de inclusão e exclusão, usados para o grupo leite materno, foram utilizados.

4.2 – MÉTODOS

4.2.1 - Cálculo dos nutrientes da dieta

O cálculo da quantidade de nutrientes, descrito a seguir, é feito da mesma maneira para os dois grupos.

Proteína: de acordo com o protocolo nutricional do SEG-HC-UFMG, para lactentes de 1 mês a 12 meses são calculados de 2,5 a 3,5 g/Kg/dia de proteína a serem oferecidos na dieta. A oferta diária total de proteínas é feita somando-se a ingestão de alimentos que contêm phe, permitidos e controlados, à quantidade calculada de substituto protéico. O substituto protéico

utilizado no SEG-HC-UFMG, nesta faixa etária, contém 15 g de proteína em 100 g do produto.

Fenilalanina: a quantidade de phe, a ser oferecida na dieta, varia conforme os níveis sanguíneos do aminoácido, obtidos em dosagens realizadas em cada consulta. Na primeira consulta, a oferta de phe é calculada de acordo com a TAB. 4.1.

TABELA 4.1 - Quantidade diária de phe a ser oferecida na dieta, no primeiro dia de tratamento para PKU, de acordo com os níveis sanguíneos do aminoácido

phe sanguínea		Phe da dieta (mg/Kg)
($\mu\text{mol/L}$)	(mg/dL)	
≤ 605	≤ 10	70
$>605 \leq 1210$	$> 10 \leq 20$	55
$> 1210 \leq 1815$	$>20 \leq 30$	45
$> 1815 \leq 2420$	$> 30 \leq 40$	35
>2420	> 40	25

Acosta et al., 2001.

Outros Nutrientes: os outros nutrientes da dieta são oferecidos na mesma quantidade que para indivíduos sem PKU. Cuidados especiais são tomados em relação à ingestão de ferro, zinco e cálcio, que pode estar abaixo das necessidades diárias (ACOSTA *et al.*, 2001; STARLING, 2005).

4.2.1.1 - Cálculos da dieta para o grupo leite materno, no dia da primeira consulta

Neste grupo a phe foi oferecida pelo leite materno, utilizado em livre demanda nos intervalos das mamadeiras. Para o cálculo da quantidade de phe, foi considerado que 100 mL de leite humano maduro, contém 41mg de phe (GREVE *et al.*, 1994).

O volume total da dieta, calculado no dia da primeira consulta, foi definido de acordo com a TAB. 4.2, que fornece o volume estimado de produção total de leite materno, de acordo com o percentil de peso da criança, em cada faixa de idade.

TABELA 4.2 - Volume estimado de produção de leite materno, de acordo com a idade e com o percentil de peso da criança

Idade (meses)	Leite materno (mL) (percentil 50)	Leite materno (mL) (percentil 5 e 95)
0,2	640	510 – 740
0,5	660	530 – 780
1,0	700	560 – 840
2,0	750	610 – 920
3,0	830	670 – 1.000
4,0	900	720 – 1.060
5,0	940	760 – 1.160
6,0	1.000	790 – 1.200

Greve *et al.*, 1994.

O volume a ser oferecido em mamadeiras, de três em três horas, foi obtido subtraindo-se do volume total (estimado de produção de leite materno) o volume de leite materno a ser ingerido, calculado pela necessidade de phe. Este cálculo está exemplificado a seguir.

Recém-nascido com 15 dias de vida, em uso de leite materno exclusivo, pesando 3.600 g (percentil 50), com dosagem sanguínea de phe de 1.700 $\mu\text{mol/L}$, no dia da primeira consulta.

Cálculo da quantidade de leite materno e do volume das mamadeiras:

- ✓ de acordo com a TAB. 4.1, a criança poderá receber 45 mg/Kg/dia de phe, totalizando 162 mg/dia;
- ✓ para oferecer 162 mg de phe/dia, estima-se o volume de leite humano em 395 mL/dia (100 mL contém 41 mg de phe);
- ✓ de acordo com a TAB. 4.2, o volume de leite materno estimado, correspondente ao percentil 50 de peso para idade, é de 660 mL. Portanto, o volume diário da mamadeira será de 265 mL (660 mL – 395 mL).
- ✓ cada mamadeira, oferecida de três em três horas, deverá conter, inicialmente, 33 mL de fórmula especial, ajustados, na prática, para 30 mL.

O aporte protéico diário foi calculado mediante os seguintes cálculos:

- ✓ quantidade total de proteína necessária por dia ($3,5\text{g/Kg}$) = 12,6 g ;
- ✓ quantidade diária de proteína, oferecida pelo leite materno, cujo volume foi calculado pela necessidade diária de phe = 4,3g;
- ✓ quantidade diária de proteína a ser oferecida pelo substituto protéico = 8,3g;
- ✓ quantidade de substituto protéico – 15 g – diluído em 240 mL de água e adicionado de óleo vegetal e carboidratos simples e complexos – “fórmula especial” -, para completar as necessidades calóricas.

A criança, então, receberá 30 mL de “fórmula especial”, de três em três horas, e leite materno, em livre demanda, nos intervalos. Os ajustes, para mais ou para menos, são feitos em cada consulta de acordo com os níveis sangüíneos de phe.

A cota calórica diária recomendada foi fornecida pelo leite materno e pela “fórmula especial” em mamadeira, contendo a mistura de aminoácidos acrescida de lipídio (óleo de soja) e carboidratos. Procurou-se manter, sempre que possível, a concentração calórica da dieta em 67 cal/100mL.

A mamadeira foi prescrita de três em três horas, portanto, em oito refeições durante 24 horas. O leite materno foi oferecido à criança em livre demanda no intervalo das mamadeiras. Entretanto, as mães foram orientadas a não deixar a criança mamar no peito pouco tempo antes da hora da mamadeira (30 minutos). Tal conduta é necessária para que a criança aceite melhor a dieta artificial e ingira menos phe, controlando de maneira adequada os níveis do aminoácido no sangue.

4.2.1.2 - Cálculos da dieta para o grupo controle, no dia da primeira consulta

Neste grupo utilizou-se fórmula láctea comercial como fonte de phe. O aminograma da fórmula láctea utilizada pelo Serviço, está descrito no ANEXO 7, p. 98. A

quantidade necessária – acrescida à mamadeira - foi calculada considerando-se que 100 g do produto contém 400 mg de phe.

A dieta foi prescrita para 24 horas, também em mamadeiras, de três em três horas. O volume total a ser oferecido foi calculado de acordo com o preconizado por Acosta *et al.* (2001). Já na segunda consulta, o volume foi diminuído ou aumentado progressivamente, de acordo com o relato da mãe, com o ganho ponderal da criança, com as necessidades de nutrientes e com os níveis de phe no sangue. Procurou-se manter a concentração da “fórmula especial” em 67 cal/100mL.

A quantidade de proteína a ser oferecida pelo substituto protéico também foi calculada subtraindo-se, do total diário, a proteína fornecida pela fórmula láctea comercial, considerando-se que o produto utilizado contém 13,4g de proteína em 100g.

A quantidade de calorias, oferecida por meio dos lipídios e carboidratos adicionados à “fórmula especial”, foi calculada subtraindo-se a quantidade de caloria fornecida pelo substituto protéico e pela fórmula láctea comercial, do total calórico diário necessário. Procurou-se também respeitar as proporções calóricas dos nutrientes da dieta, descritas anteriormente.

4.2.1.3 - Cálculos da dieta para o grupo leite materno nas consultas subseqüentes

O volume, os ingredientes e a concentração da “fórmula especial” foram alterados, ou não, de acordo com os níveis sangüíneos de phe dosados em cada consulta. As alterações foram realizadas com a finalidade de aumentar ou diminuir a sucção ao seio e, conseqüentemente, aumentar ou diminuir a oferta de phe e, assim, manter os níveis do aminoácido no sangue dentro dos limites recomendados.

Se os níveis de phe no sangue estivessem dentro do recomendado para a faixa etária, - $\geq 120 \mu\text{mol/L}$ a $\leq 360 \mu\text{mol/L}$ - e a criança, neste período, ganhasse peso satisfatório, a dieta era mantida. Se a criança não ganhasse peso de forma adequada, perdesse peso, ou se o

peso fosse mantido por duas consultas consecutivas, a concentração calórica da “fórmula especial” era aumentada.

Caso a dosagem sanguínea de phe estivesse $> 360 \mu\text{mol/L}$, o volume da “fórmula especial”, em cada mamadeira, era aumentado de acordo com os resultados de phe no sangue, descritos na TAB. 4.3. Mantinha-se a concentração calórica da fórmula, em torno de 67 cal/100ml.

TABELA 4.3 – Volume de “fórmula especial” a ser acrescido em cada mamadeira, de acordo com os níveis de phe no sangue

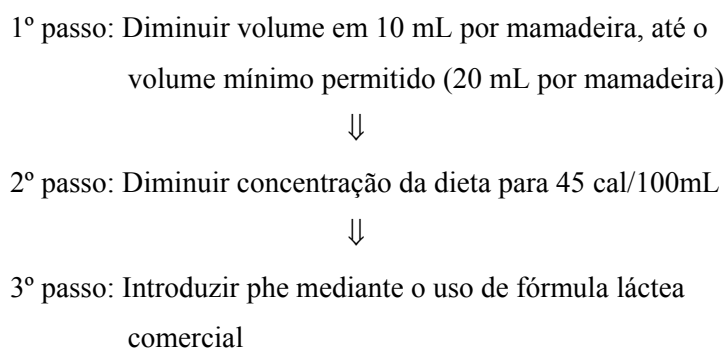
Níveis de phe no sangue ($\mu\text{mol/L}$)	Acréscimo do volume em cada mamadeira (mL)
$> 360 \leq 480$	10 - 20
$> 480 \leq 600$	30 - 40
> 600	≤ 50

Se, em três consultas consecutivas, mesmo aumentando o volume da “fórmula especial” e feitas as devidas adequações, os níveis sanguíneos de phe permanecessem $> 360 \mu\text{mol/L}$, o leite materno era suspenso. A fonte de phe passava a ser a fórmula láctea comercial e a criança deixava o estudo.

Se a dosagem de phe estivesse $< 120 \mu\text{mol/L}$, o volume da “fórmula especial” era diminuído em 10 mL por mamadeira, até que os níveis sanguíneos de phe voltassem ao intervalo recomendado - $\geq 120 \mu\text{mol/L}$ a $\leq 360 \mu\text{mol/L}$. Nesse caso, os ingredientes também eram modificados com a finalidade de manter a concentração da “fórmula especial” em torno de 67 cal/100mL. O volume mínimo aceitável prescrito de “fórmula especial” era de 160 mL/dia, ou seja, 20 mL oferecidos a cada três horas. Volumes menores poderiam acarretar aumento excessivo na concentração da “fórmula especial”, com efeitos colaterais indesejáveis. Caso, na segunda consulta consecutiva, após estabelecer o volume mínimo, a phe no sangue permanecesse $< 120 \mu\text{mol/L}$, a concentração da “fórmula especial” era alterada

para 45 cal/100mL. Tal conduta tinha a finalidade de diminuir a oferta calórica advinda da “fórmula especial” e, conseqüentemente, estimular a sucção e assim aumentar a ingestão do leite materno. Se, mesmo tendo sido feitas estas modificações, os níveis de phe no sangue, ainda permanecessem $< 120 \mu\text{mol/L}$, na consulta subseqüente, a fórmula láctea comercial era acrescentada à “fórmula especial”, mas o leite materno era mantido. A quantidade de fórmula comercial era diminuída ou retirada caso os níveis sanguíneos de phe alcançassem a faixa recomendada ou superassem $360 \mu\text{mol/L}$, respectivamente (FIG.4.1).

FIGURA 4.1 – Fluxograma das modificações realizadas na “fórmula especial” (volume e concentração), quando os níveis de phe no sangue persistiam $< 120 \mu\text{mol/L}$



4.2.1.4 - Cálculos da dieta para o grupo controle nas consultas subseqüentes

A quantidade da fórmula láctea comercial e, em conseqüência, dos outros ingredientes, era alterada na “fórmula especial”, de acordo com os níveis sanguíneos de phe, dosados em cada consulta.

Se os níveis de phe no sangue estivessem dentro dos limites recomendados - $\geq 120 \mu\text{mol/L}$ a $\leq 360 \mu\text{mol/L}$ - e a criança evoluísse com ganho de peso adequado, a dieta era mantida. Caso a criança ganhasse peso inadequadamente, perdesse peso ou se o peso fosse mantido em duas consultas consecutivas, a oferta calórica e o volume eram aumentados na “fórmula especial”.

Se a dosagem de phe no sangue estivesse $> 360 \mu\text{mol/L}$, a quantidade de fórmula láctea comercial era diminuída, com o objetivo de se adequarem os níveis sanguíneos do aminoácido.

Caso a dosagem sanguínea de phe estivesse $< 120 \mu\text{mol/L}$ a fórmula comercial era aumentada até que os níveis sanguíneos atingissem os valores recomendados.

4.2.2 – Características dos grupos leite materno e controle

Os grupos foram comparados utilizando-se o teste de *Wilcoxon* e considerando-se o nível de significância de $p < 0,05$ para as variáveis: peso ao nascer; dosagens sanguíneas de phe no teste de triagem neonatal e na primeira consulta; idade da criança quando do teste de triagem e idade no dia da primeira consulta no Serviço; quantidade de phe a ser adicionada à dieta no dia da primeira consulta.

A TAB. 4.4 mostra a comparação das características dos grupos leite materno e controle. Não houve diferença significativa entre os dois grupos, os quais podem ser considerados homogêneos em relação às variáveis analisadas, considerando-se o nível de confiança de 95%.

TABELA 4.4. - Comparação das características dos grupos leite materno e controle

Variáveis	Grupo				P ^b
	leite materno (n=35)		controle (n=35)		
	média ±dp	mediana ^a	média ±dp	mediana ^a	
Peso ao nascer (kg)	3,2 ± 0,43	3,2 (2,6-4,2)	3,1 ± 0,35	3,0 (2,5-3,9)	0,41
phe na triagem neonatal(μmol/L)	1.230 ± 555	1.137 (322-2.718)	1.258 ± 562	1.132 (364-2.880)	0,92
phe no sangue na 1 ^a consulta (μmol/L)	1.711 ± 595	1.708 (694-2.877)	1.690 ± 593	1.629 (710-2880)	0,86
Idade no teste de triagem (dias)	7,8 ± 4,3	7 (4-25)	8,8 ± 5	6 (4-19)	0,54
Idade na 1 ^a consulta (dias)	22,7 ± 5,5	23 (15-39)	25,8 ± 7,4	24 (12-39)	0,08
phe na dieta na 1 ^a consulta (mg/dia)	146,7 ± 32,7	142 (90-279)	149 ± 34,3	152 (78,9-234)	0,43

^a mediana (mínimo-máximo)

^b Teste de *Wilcoxon* para a diferença entre as medianas

4.2.3 – Análises estatísticas realizadas com os dados do grupo leite materno

4.2.3.1 - Duração do aleitamento materno

Foi calculada a duração do aleitamento materno considerando-se o período mínimo de 30 dias e máximo de 12 meses de acompanhamento após a primeira consulta.

4.2.3.2 - Avaliação da introdução de fórmula láctea comercial na “fórmula especial”

Foi avaliado o número de crianças em que foi necessário introduzir a fórmula láctea comercial na “fórmula especial” e, ainda, o tempo médio (em dias) em que a introdução foi realizada, bem como a quantidade média necessária do produto para restabelecer os níveis sanguíneos de phe aos limites recomendados.

4.2.4 – Análises estatísticas realizadas com os dados dos grupos leite materno e controle

4.2.4.1 - Comparação entre o tempo médio (dias) necessário para adequação dos níveis sanguíneos de phe, após início do tratamento

Foi utilizado, para comparação entre os grupos, o teste de *Wilcoxon* considerando o nível de significância de $p < 0,05$.

4.2.4.2 - Avaliação das dosagens médias sanguíneas de phe

Os níveis sanguíneos de phe foram agrupados, mensalmente, em:

- $< 120 \mu\text{mol/L}$;
- $\geq 120 \mu\text{mol/L}$ e $\leq 360 \mu\text{mol/L}$;
- $> 360 \mu\text{mol/L}$

As médias dos níveis sanguíneos de phe foram analisadas mensalmente e durante o período do estudo.

4.2.4.3 - Comparação e evolução antropométrica dos grupos leite materno e controle

Para o grupo leite materno, foram coletadas medidas de peso, estatura e perímetro cefálico de cada criança, no dia da primeira consulta e no dia, o mais próximo possível, da suspensão do aleitamento materno. Para o grupo controle foram obtidas as mesmas medidas, também no dia da primeira consulta e no dia correspondente à idade do seu par, à suspensão do leite materno.

Os índices peso/idade, peso/estatura e estatura/idade foram calculados pelo programa de microcomputadores EPI-INFO, versão 6.04, distribuído por “USD, Incorporated”, tendo como ponto de corte entre a eutrofia e a desnutrição o escore $Z \geq -2$. A comparação e evolução das médias das variáveis antropométricas incluindo as médias do perímetro cefálico, dos dois grupos, foi feita pelo teste *t de student pareado* pelo programa

estatístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences), considerando-se $p < 0,05$ como significativo.

Todos os participantes do estudo foram pesados e medidos na mesma balança e no mesmo antropômetro do ambulatório São Vicente de Paulo do HC-UFMG. Para verificação do peso foi utilizada balança digital Filizola[®] tarada, com capacidade para 16 Kg e sensibilidade de 10 gramas. As medidas do peso foram realizadas com os lactentes despídos. O comprimento foi medido em antropômetro horizontal de madeira, inflexível, graduado em centímetros e com comprimento máximo de 100 cm. O perímetro cefálico foi medido com fita métrica de plástico, graduada em centímetros e com comprimento máximo de 150 cm. Esta medida foi obtida passando-se a fita pela protuberância occipital, na região posterior do crânio, e na borda supra orbitária do osso frontal, logo acima das sobrancelhas, na região anterior do crânio. Os dados obtidos retrospectivamente foram retirados dos prontuários usados pelo Serviço.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

Das 35 crianças, de cada grupo, 21 (60%) eram do sexo masculino.

5.1 – ANÁLISES ESTATÍSTICAS DOS DADOS DO GRUPO LEITE MATERNO

5.1.1 - Duração do aleitamento materno

A duração média do aleitamento materno das 35 crianças avaliadas foi de 224,4 \pm 120,1 dias, com mediana de 199,0 dias e variação mínima de 35 e máxima de 365 dias. O GRAF. 5.1 mostra a distribuição do tempo de amamentação das crianças durante o período de acompanhamento. A linha paralela ao eixo é referente a 365 dias.

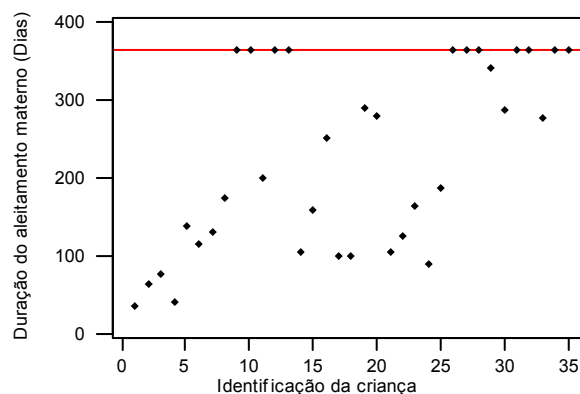


GRÁFICO 5.1 - Distribuição da duração da amamentação, de cada criança, no período de 12 meses de acompanhamento.

O GRAF. 5.2 apresenta a distribuição mensal do número de crianças amamentadas, durante o período de 12 meses de acompanhamento. O número de crianças amamentadas, mês a mês, está descrito no ANEXO 8, p. 99.

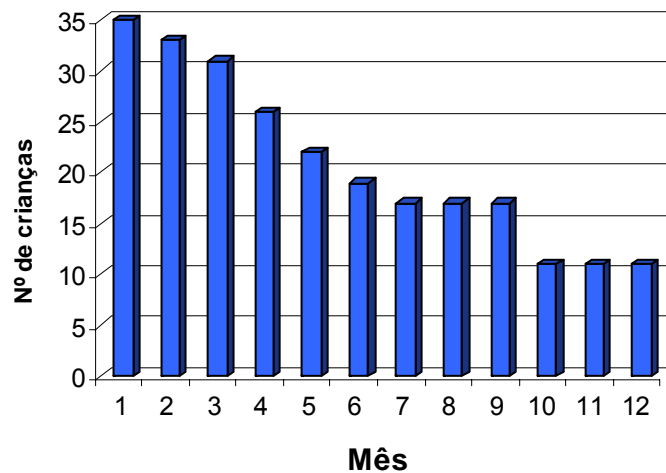


GRÁFICO 5.2-Distribuição, mês a mês, do número de crianças amamentadas até 12 meses de acompanhamento, após o início do tratamento.

5.1.2 – Avaliação da introdução de fórmula láctea comercial na “fórmula especial”

Foi necessário introduzir fórmula láctea comercial na “fórmula especial” de 24 (68,5%) das 35 crianças estudadas, para adequação dos níveis sanguíneos de phe, que estavam abaixo do mínimo recomendado. Essa introdução foi feita, em média, aos $75,4 \pm 52$ dias após o início do tratamento com mediana de 63,5 dias e variação mínima de 16 dias e máxima de 231 dias. A quantidade introduzida de fórmula láctea comercial foi, em média, de 22 g do produto, por dia.

5.2 – ANÁLISES ESTATÍSTICAS DOS DADOS DOS GRUPOS LEITE MATERNO E CONTROLE

5.2.1 - Comparação do tempo médio (dias) necessário para adequação dos níveis sanguíneos de fenilalanina entre os dois grupos, após o início do tratamento

Grupo leite materno: o tempo médio necessário para adequação dos níveis de phe no sangue, a partir da primeira consulta, foi de $11,4 \pm 6,6$ dias, com mediana de 8 e variação mínima de 6 dias e máxima de 35 dias, correspondendo a média de idade de $34,1 \pm 8,3$ dias.

Grupo controle: o tempo médio necessário para adequação dos exames sanguíneos de phe foi de $9,8 \pm 3,8$ dias, com mediana de 7 dias e variação mínima de 5 dias e máxima de 21 dias, correspondendo a média de idade de $35,6 \pm 7,8$ dias.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (TAB. 5.1).

TABELA 5.1 - Comparação do tempo (em dias) necessário para adequação dos níveis sanguíneos de phe para os grupos leite materno e controle

Grupo	Tempo (em dias)		p ^b
	Média \pm dp	mediana ^a	
Leite materno	$11,4 \pm 6,6$	8 (6-35)	0,47
Controle	$9,8 \pm 3,8$	7 (5-21)	

^a mediana (mínimo-máximo)

^b Teste de *Wilcoxon* para a diferença entre as medianas

5.2.2 – Avaliação das dosagens sanguíneas de phe dos grupos leite materno e controle

As médias e os desvios padrão dos níveis de phe no sangue das crianças dos grupos leite materno e controle, durante o período do estudo, estão no ANEXO 9, p. 101 e p.102.

Quando os níveis sanguíneos de phe foram agrupados, observou-se que, do total (n=806) de dosagens sanguíneas de phe, 695 (86,2%) foram $\leq 360 \mu\text{mol/L}$ no grupo leite materno, e do total (n=704) do grupo controle, 524 (74,4%) foram $\leq 360 \mu\text{mol/L}$, durante o período de acompanhamento de cada par. A proporção de exames $> 360 \mu\text{mol/L}$ foi de 111 (13,8%) no grupo leite materno e de 180 (25,6%) no grupo controle. A TAB. 5.2 mostra a distribuição mensal das dosagens de phe no sangue, classificadas em $\leq 360 \mu\text{mol/L}$ e $> 360 \mu\text{mol/L}$, para os dois grupos. As proporções das dosagens sanguíneas de phe situadas nas faixas $< 120 \mu\text{mol/L}$, $\geq 120 \mu\text{mol/L} \leq 360 \mu\text{mol/L}$ e $> 360 \mu\text{mol/L}$, em cada grupo, estão descritas no ANEXO 10, p. 103. A representação gráfica da proporção dos diferentes níveis de phe no sangue para os grupos leite materno e controle, está demonstrada no ANEXO 11, da p. 104 e p. 105.

TABELA 5.2 - Distribuição mensal das dosagens sanguíneas médias de phe, classificadas em $\leq 360 \mu\text{mol/L}$ e $> 360 \mu\text{mol/L}$, para os grupos leite materno e controle

		Número de Exames e proporção							
Mês	Nº de crianças	Leite materno ($\mu\text{mol/L}$)				Controle ($\mu\text{mol/L}$)			
		phe ≤ 360	%	phe >360	%	phe ≤ 360	%	Phe >360	%
1	35	113	85,0	20	15,0	105	91,3	10	8,7
2	33	123	86,6	19	13,4	100	80,6	24	19,4
3	31	115	95,0	6	5,0	76	69,7	33	30,3
4	26	87	83,7	17	16,3	71	72,4	27	27,6
5	22	79	90,8	8	9,2	56	74,7	19	25,3
6	19	31	62,0	19	38,0	21	60,0	14	40,0
7	17	32	84,2	6	15,8	23	76,7	7	23,3
8	17	35	92,1	3	7,9	20	58,8	14	41,2
9	17	33	89,2	4	10,8	23	74,2	8	25,8
10	11	20	95,2	1	4,8	9	45,0	11	55,0
11	11	18	75,0	6	25,0	12	66,7	6	33,3
12	11	9	81,8	2	18,2	8	53,3	7	46,7
Total		695	86,2	111	13,8	524	74,4	180	25,6

Os GRAF. 5.3 e 5.4 apresentam as proporções das dosagens sanguíneas de phe, $> 360 \mu\text{mol/L}$ e $\leq 360 \mu\text{mol/L}$ para os dois grupos (35 crianças em cada grupo), respectivamente.

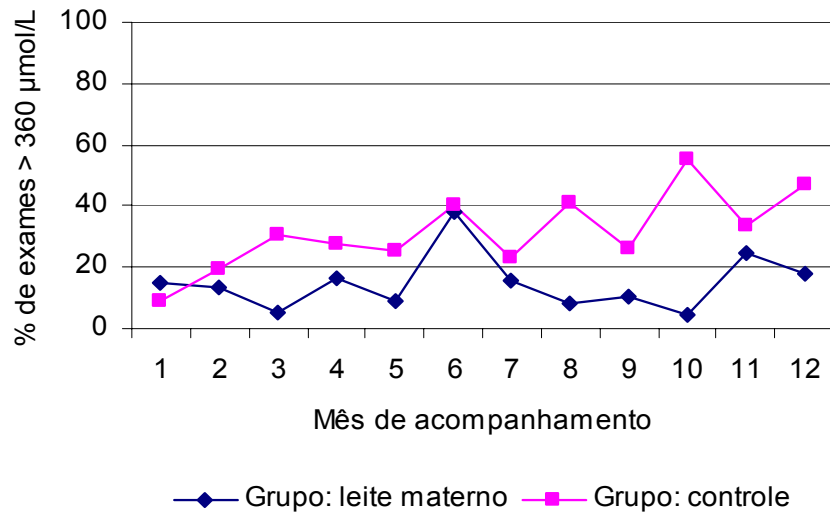


GRAFICO 5.3 - Proporção de exames mensais com níveis sanguíneos de phe > 360 µmol/L, para os grupos leite materno e controle.

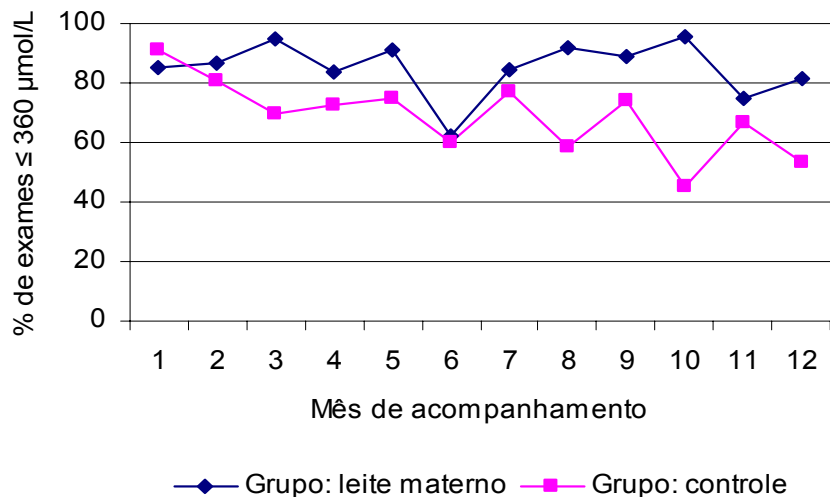


GRAFICO 5.4 - Proporção de exames mensais com níveis sanguíneos de phe ≤ 360 µmol/L para os grupos leite materno e controle.

Os GRAF. 5.5 e 5.6 apresentam os “boxplot” para as médias mensais de phe no sangue, das crianças dos grupos leite materno e controle, respectivamente. Os asteriscos apresentados nas figuras correspondem aos valores médios discrepantes para as dosagens de phe. A linha paralela ao eixo representa nível de phe sanguíneo de 360µmol/L.

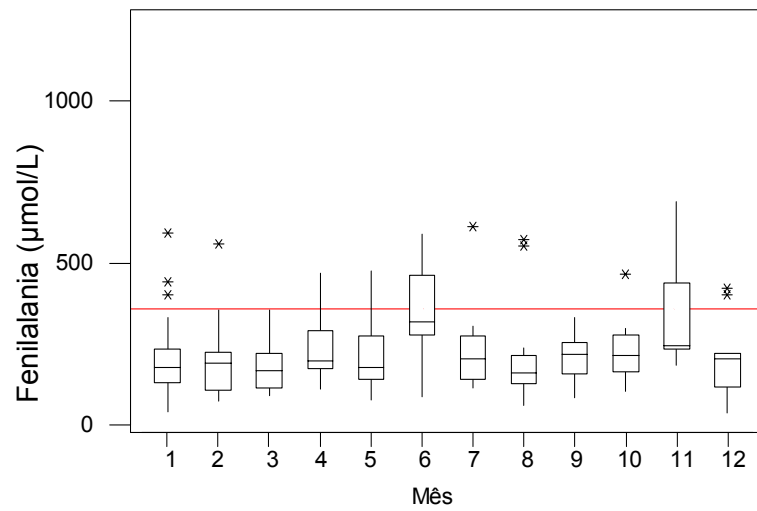


GRAFICO 5.5 - “Boxplot” para as médias mensais de phe ($\mu\text{mol/L}$) no sangue para o grupo leite materno.

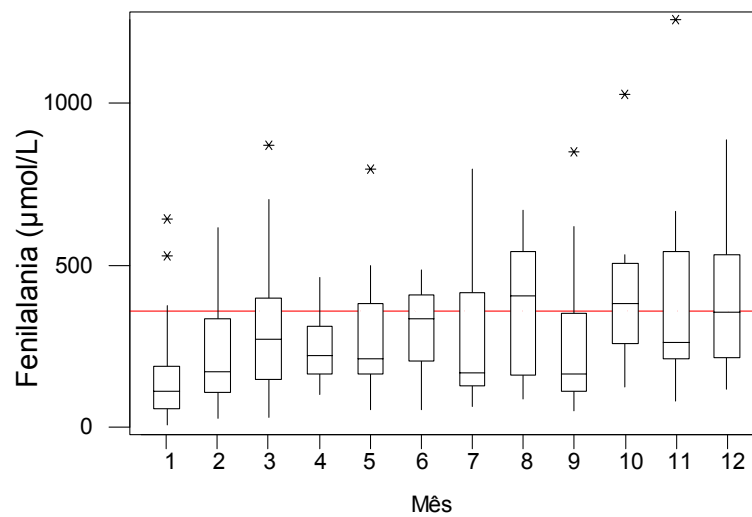


GRAFICO 5.6 - “Boxplot” para as médias mensais de phe ($\mu\text{mol/L}$) no sangue para o grupo controle

O GRAF. 5.7 mostra as médias dos níveis de phe no sangue, de cada criança, dos grupos leite materno e controle durante o período do estudo, determinado pelo tempo de amamentação. Observa-se que no grupo leite materno uma criança (nº 18) apresentou a média do período superior a 360 $\mu\text{mol/L}$ (377,2 $\mu\text{mol/L}$), tendo amamentado por um período de três meses. No grupo controle duas crianças apresentaram média de phe, no período, superior a 360 $\mu\text{mol/L}$. Foram as crianças de nº 6 (424,7 $\mu\text{mol/L}$) e nº 11 (420,4 $\mu\text{mol/L}$) que faziam par com as crianças do grupo leite materno que amamentaram por quatro e cinco meses, respectivamente.

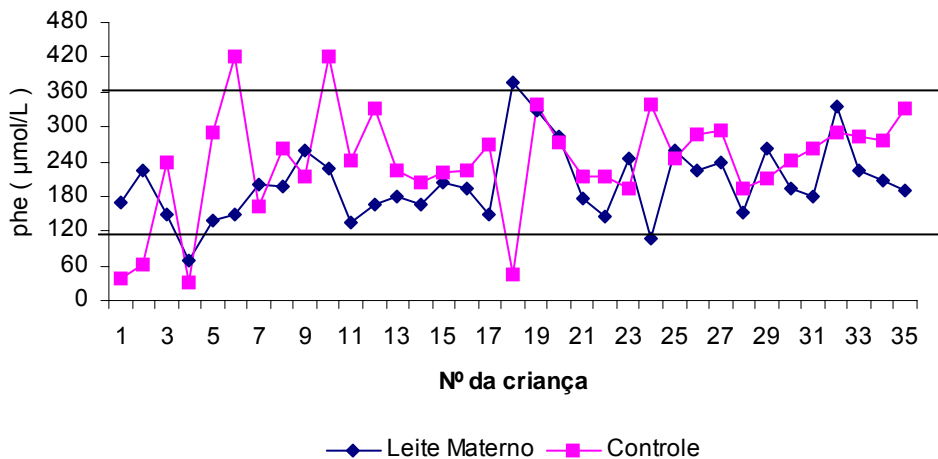


GRAFICO 5.7 - Médias sanguíneas de phe para cada uma das 35 crianças do grupo leite materno e do grupo controle, durante o período de acompanhamento.

5.2.3 – Comparação e evolução antropométrica dos grupos leite materno e controle

O banco de dados utilizado para avaliação antropométrica está descrito no ANEXO 12, da p. 106 a p. 109.

5.2.3.1 - Avaliação antropométrica na primeira consulta

Os dados utilizados foram referentes à primeira consulta, exceto para uma das crianças e seu par, para os quais foram usados dados obtidos na segunda consulta no Serviço, pois o valor do comprimento, descrito na primeira consulta, da criança do grupo controle era menor do que o comprimento ao nascimento. No índice peso/estatura foram analisados 30

pares de observação, pois a estatura registrada na primeira consulta não permitiu a avaliação deste índice pelo programa EPI INFO, versão 6,0. A TAB. 5.3 apresenta a descrição e a comparação das médias dos índices antropométricos obtidos na primeira consulta, entre os dois grupos.

Para todos os índices avaliados observou-se que não houve diferença significativa entre os grupos, considerando-se o nível de confiança de 95%.

Na avaliação inicial duas crianças do grupo leite materno apresentaram escore $Z < -2$. Uma delas para o índice peso/idade e estatura/idade. A outra para o índice estatura/idade. No grupo controle também duas crianças apresentaram escore $Z < -2$. Uma delas para o índice peso/idade e outra estatura/idade.

TABELA 5.3 – Comparação das médias dos índices antropométricos obtidos na primeira consulta, entre os grupos leite materno e controle.

Índice	Grupo	escore Z média \pm dp	p ^a
Peso/estatura	Leite materno (n=30)	0,00 \pm 0,77	0,49
	Controle (n=30)	0,11 \pm 0,73	
Peso/idade	Leite materno (n=35)	-0,46 \pm 0,79	0,78
	Controle (n=35)	-0,51 \pm 0,72	
Estatura/idade	Leite materno (n=35)	-0,77 \pm 0,74	0,68
	Controle (n=35)	-0,83 \pm 0,74	

^a Teste *t de student pareado*

5.2.3.2 - Avaliação antropométrica final (à suspensão do leite materno)

Os resultados mostram que a maioria das crianças estudadas, dos grupos leite materno e controle, apresentou os índices antropométricos dentro dos limites adequados, quando comparados ao padrão de referência Nacional Center Health Statistic (NCHS). Observa-se pela TAB. 5.4, que não houve diferença significativa entre os dois grupos, considerando-se o nível de confiança de 95%, quando as médias dos índices antropométricos de cada criança foram analisadas ao final do aleitamento materno. Na avaliação final duas crianças, do grupo leite materno, apresentaram escore $Z < -2$; uma para o índice peso/estatura

e a outra para o índice estatura/idade. Nenhuma criança do grupo controle apresentou escore Z < - 2 na avaliação final.

TABELA 5.4 – Comparação final (à suspensão do leite materno) das médias dos índices antropométricos entre os grupos leite materno e controle

Índice	Grupo	escore Z média ± dp	p ^a
Peso/estatura	Leite materno (n=35)	0,11 ±0,90	0,72
	Controle (n=35)	0,19 ±0,86	
Peso/idade	Leite materno (n=35)	-0,14 ±0,99	0,19
	Controle (n=35)	0,13 ±0,95	
Estatura/idade	Leite materno (n=35)	-0,29 ±1,01	0,24
	Controle (n=35)	- 0,02 ±1,02	

^a Teste *t de student pareado*

5.2.3.3 – Evolução antropométrica dos grupos leite materno e controle

A evolução do estado nutricional para os índices peso/estatura, peso/idade e estatura/idade dos grupos leite materno e controle, está descrita na TAB. 5.5. Observa-se evolução favorável de todos os índices nos dois grupos; no grupo LM encontrou-se significância estatística apenas na relação estatura/idade; no grupo controle encontrou-se significado estatístico também para o índice peso/idade.

Tabela 5.5 - Evolução antropométrica das crianças, dos grupos leite materno e controle, relacionada às avaliações inicial e final

Índice	Grupo	Inicial	Final	Diferença	p ^a
		media ± dp	média ±dp	média ± dp	
Peso/estatura (n=30)	Leite materno	0,00 ±0,77	0,09 ±0,85	0,09 ±0,95	0,62
	Controle	0,11 ±0,73	0,13 ±0,88	0,02 ±0,97	0,89
Peso/idade (n=35)	Leite materno	-0,46 ±0,79	-0,14 ±0,99	0,31 ±0,92	0,05
	Controle	-0,51 ±0,72	0,13 ±0,95	0,64 ±0,92	0,00
Estatura/idade (n=35)	Leite Materno	-0,77 ±0,74	-0,29 ±1,01	0,47 ±0,86	0,00
	Controle	-0,83 ±0,74	-0,02 ±1,02	0,82 ±0,75	0,00

^a Teste *t de student pareado*

5.2.3.4 – Comparação das medidas do perímetro cefálico entre os dois grupos

Na avaliação das medidas do perímetro cefálico, no dia da primeira consulta, a média obtida foi de $35,9 \pm 1,4$ cm para o grupo leite materno e de $36,1 \pm 1,4$ cm para o grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,7$). Nesta avaliação foram utilizados 31 pares de observação, devido a ausência da medida em algumas crianças do grupo controle.

Na avaliação do perímetro cefálico final, o grupo leite materno apresentou média de $44,1 \pm 3,4$ cm e o grupo controle $44,0 \pm 2,9$ cm. A diferença entre os grupos também não foi significativa ($p= 0,8$).

A TAB. 5.6 mostra a comparação, entre os dois grupos das médias do perímetro cefálico, obtidos no dia da primeira consulta e à suspensão do aleitamento.

TABELA 5.6 - Comparação entre os grupos leite materno e controle, das médias dos perímetros cefálicos obtidos na primeira consulta e à suspensão do aleitamento materno.

Período da avaliação	Grupo	Perímetro cefálico Média \pm dp	p ^a
1 ^o consulta	Leite materno (n=31)	$35,9 \pm 1,4$	0,7
	Controle (n=31)	$36,1 \pm 1,4$	
Final	Leite materno (n=35)	$44,1 \pm 3,4$	0,8
	Controle (n=35)	$44,0 \pm 2,9$	

^aTeste *t de student pareado*

Na TAB. 5.7 está descrita a evolução do perímetro cefálico das crianças dos grupos leite materno e controle. Observa-se que as crianças tiveram evolução com diferença significativa, nos dois grupos analisados.

Tabela 5.7 - Evolução do perímetro cefálico das crianças dos grupos leite materno e controle, relacionada às avaliações inicial e final

Grupo	Inicial média \pm dp	Final média \pm dp	Diferença média \pm dp	p ^a
Leite materno (n= 31)	36,1 \pm 1,4	44,1 \pm 3,4	7,9 \pm 3,1	0,0
Controle (n=31)	36,1 \pm 1,4	43,9 \pm 3,0	7,7 \pm 2,7	0,0

^aTeste *t de student pareado*

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Indiscutivelmente o leite humano é o alimento ideal para os recém-nascidos e lactentes, pois os benefícios advindos de sua utilização ultrapassam os limites biológicos – nutricionais e imunológicos – para alcançarem efeitos de cunho psicossocial de primordial importância no crescimento e desenvolvimento humanos. Existem diferenças significativas entre o leite materno e todo tipo de fórmula artificial utilizada como seu substituto. As diferenças são mais acentuadas quando são comparadas formulações especialmente preparadas para uso em doenças metabólicas como a fenilcetonúria. A possibilidade de se manter o leite materno, como fonte de phe - aminoácido essencial ao crescimento e desenvolvimento também para o fenilcetonúrico - adquire particular importância. As propriedades nutricionais e imunológicas especiais do leite materno podem, assim, ser oferecidas ao lactente com fenilcetonúria, mesmo que em dieta mista, durante um período de vida sabidamente vulnerável sob qualquer ponto de vista.

Entretanto, para que a utilização do leite materno tenha êxito no tratamento da PKU é necessário que os pacientes tenham consultas frequentes no Serviço de Referência, possibilitando ajustes dietéticos constantes e controle metabólico adequado, evitando-se níveis indesejáveis de phe no sangue (CORNEJO *et al.*, 2003; DEMIRKOL *et al.*, 2001; GREVE *et al.*, 1994; MOTZFELDT *et al.*, 1999; RIJN *et al.*, 2003).

Ações específicas devem ser implementadas, de tal forma que possibilitem o comparecimento, o acompanhamento e o tratamento adequados, em tempo hábil e na frequência necessária. Para atender esta demanda, o NUPAD-FM-UFMG mantém um serviço de busca ativa em constante contato com os mais de 5.000 postos de coleta, situados em todos os municípios mineiros, o que permite localizar, o mais rapidamente possível, o indivíduo que necessita tratamento. Realiza também, entre outras atividades, treinamentos mensais de capacitação e conscientização dos profissionais envolvidos com o Programa de Triagem. A

associação entre o sistema de busca ativa eficiente e os treinamentos, garante o comparecimento das crianças ao centro de tratamento.

Avaliando a eficiência do sistema de busca ativa do PETN-MG, desempenhado pelo NUPAD, Silveira *et al.* (2003) encontraram tempo de 3 a 6 dias entre a suspeita diagnóstica, propiciada pelo resultado positivo do exame de triagem, e a realização da primeira consulta no SEG-HC-UFMG. Constataram, ainda, que os problemas principais que dificultam a vinda da criança à consulta de maneira mais rápida são inerentes ao município de origem do paciente ou à família, como por exemplo, dificuldades relacionadas ao Tratamento Fora do Domicílio (TFD) e problemas familiares diversos.

De acordo com o protocolo de atendimento do SEG-HC-UFMG, as consultas nutricionais são agendadas semanalmente nos primeiros seis meses e quinzenalmente entre seis e 12 meses de idade, num total de 36 consultas no primeiro ano de vida, para cada lactente (KANUFRE *et al.*, 2002). De acordo com o Setor de Controle e Tratamento do NUPAD – FM - UFMG, que controla os dados referentes ao sistema de busca ativa, o índice de frequência às consultas é elevado, com a maioria dos pacientes comparecendo a mais de 90% das consultas agendadas. Esses fatores propiciam o controle adequado dos nossos pacientes — em uso ou não de leite materno como fonte de phe — os quais comparecem ao SEG-HC-UFMG, a cada seis ou sete dias, impreterivelmente. As faltas às consultas são todas monitoradas, mediante contato com o município, o qual responsabiliza-se pelo fornecimento das informações que as justifiquem.

A partir da década de 1980, foram realizados estudos buscando desenvolver metodologia capaz de manter o leite materno como fonte de phe no tratamento da PKU, de maneira segura, com controle bioquímico e clínico adequados (CORNEJO *et al.*, 2003; DEMIRKOL *et al.*, 2001; GREVE *et al.*, 1994; MOTZFELDT *et al.*, 1999; RIJN *et al.*, 2003). Em 2005, Huner *et al.* estudaram a manutenção do leite materno no tratamento de

crianças com outros erros inatos do metabolismo de aminoácidos e concluíram pela possibilidade de sua utilização, desde que seja disponível um protocolo com parâmetros bem definidos e as crianças sejam constantemente monitoradas.

Assim, diante da possibilidade de manter o aleitamento materno como fonte de phe e da existência de condições estruturais no SEG-HC-UFMG de se controlar de forma segura a presença do paciente às consultas agendadas, com base em uma experiência adquirida e já bastante consolidada, é que foi proposta a realização do presente estudo. A manutenção do leite materno, por qualquer período de tempo após o início do tratamento, foi considerada importante pela equipe multidisciplinar do SEG-HC-UFMG, em particular, como uma forma de fortalecer ou aumentar os laços afetivos entre o binômio mãe-filho, tão abruptamente abalados pelo diagnóstico da doença.

Quando comparado às publicações consultadas, destaca-se, no presente estudo, o número superior de crianças avaliadas; outros trabalhos, como os de Dermirkol *et al.* (2001) e de Motzeldt *et al.* (1999), que estudaram maior número de crianças, não realizaram um estudo de comparação com grupo controle.

Na nossa opinião, a duração da amamentação natural entre as 35 crianças aqui analisadas, foi muito boa, considerando-se a presença de alguns fatores de risco, inevitáveis nesta situação, para o desmame definitivo. Podem ser citados o uso precoce da mamadeira e a introdução de alimentos sólidos. Resta salientar que, mesmo com estas influências negativas para a manutenção da amamentação, verificamos que 11 (26%) crianças mantiveram a amamentação após os 12 meses do início do tratamento. Se esse fato fosse considerado, encontraríamos média de amamentação de 8,3 meses. A descrição dessas crianças e o período em que amamentaram, além dos 12 meses de acompanhamento, estão no ANEXO 13, p. 110.

Ainda em relação à duração da amamentação os resultados encontrados são semelhantes aos descritos na literatura científica consultada. Demirkol *et al.* (2001); McCabe

et al. (1986) e Motzfeld *et al.* (1999) encontraram média de duração do aleitamento materno em fenilcetonúricos de 8,9 meses, 7 meses e 6,1 meses, respectivamente. Entretanto, no estudo de Rijn *et al.* (2002) a duração do aleitamento materno foi de, apenas, 2,5 meses. Nenhum destes autores, no entanto, deixa claro se a duração da amamentação, por eles relatadas, considerava o tempo de aleitamento antes do início do tratamento. No presente estudo, este período não foi considerado nos dados analisados e caso tivessem entrado nas análises estatísticas teríamos encontrado média de amamentação acima do que foi relatada.

Os resultados encontrados também são compatíveis com os dos estudos com crianças brasileiras sem PKU, independentemente da introdução de outros alimentos. As medianas da duração da amamentação alcançaram valores que variaram de 4,3 meses a 8,7 meses (CALDEIRA *et al.*, 2000; FIGUEIREDO *et al.*, 2004; OLIVEIRA *et al.*, 2005; PASSOS *et al.*, 2000; PEREIRA *et al.*, 1999).

Apesar de o tempo de amamentação encontrado nas crianças com PKU estar muito aquém da recomendação da OMS, podemos verificar que, quando o tratamento tradicional é instituído, as crianças são desmamadas definitivamente no primeiro mês de vida; ao se manter o leite materno como fonte de phe, estas crianças são beneficiadas por suas vantagens nutricionais, imunológicas e emocionais por um período mais prolongado, que de acordo com o presente estudo pode variar de 35 a 365 dias após o início do tratamento. A manutenção do aleitamento materno, durante este período representa, sem dúvida, um ganho inestimável para estas crianças.

A nossa maior preocupação ao instituímos o uso do leite materno como fonte de phe para o lactente fenilcetonúrico constituía-se, inicialmente, na probabilidade de se manter os níveis sanguíneos do aminoácido dentro dos limites recomendados. Temia-se a persistência de valores elevados, devido à dificuldade de se quantificar a ingestão real do nutriente, em decorrência, sobretudo, da amamentação em livre demanda, sem horários fixos e da

impossibilidade de se limitar a quantidade ingerida de leite materno. Entretanto, no presente estudo, o desmame definitivo foi indicado, devido à manutenção de níveis de phe no sangue além do limite superior recomendado, em apenas uma das crianças (2,8%). Por outro lado, verificou-se que a introdução de phe na “fórmula especial”, por meio de fórmula láctea comercial, foi indicada para a maioria das crianças estudadas (68,5%). Tal conduta foi instituída na tentativa de se elevar os níveis de phe no sangue, que se mantinham abaixo de 120 $\mu\text{mol/L}$. Estes fatos demonstram que a utilização do leite materno, feita de acordo com a metodologia aqui empregada, mantém os níveis de phe no sangue, da grande maioria dos lactentes com PKU, em valores considerados seguros, $\leq 360 \mu\text{mol/L}$. Raramente este limite é superado e, desde que o controle clínico/laboratorial seja freqüente, os possíveis prejuízos podem ser evitados. Níveis menores que 120 $\mu\text{mol/L}$, não são considerados lesivos ao sistema nervoso central e são facilmente corrigidos pelo aumento da ingestão de phe.

No caso da fenilcetonúria, a manutenção do leite materno assume importância maior no fortalecimento dos laços afetivos entre mãe e filho. As vantagens emocionais do aleitamento materno embora de difícil avaliação, são consideráveis, na presente situação, pelos motivos expostos a seguir. É um período de luto o momento do diagnóstico da doença – desconhecida, restritiva e, além do mais, herdada. Perde-se, naquele momento, o filho idealizado durante uma vida inteira. Soma-se à perda do filho ideal o sentimento de culpa, acentuado pela impossibilidade da amamentação natural. A manutenção do leite materno, mesmo que por um tempo considerado insuficiente, pode assumir aspecto fundamental permitindo à família, mãe em especial, lidar melhor com suas emoções. O contato entre mãe e filho, propiciado pela amamentação, aumenta a β endorfina materna, tornando prazeroso o ato de amamentar e desencadeando emoções positivas, favorecendo a ligação afetiva e causando equilíbrio emocional entre o binômio. A simples ação de amamentar pode reduzir as emoções negativas vivenciadas pelo diagnóstico, ajudando na sua aceitação. A melhor aceitação facilita

a compreensão e o tratamento adequado da doença. Ademais, o uso do leite materno favorece o desenvolvimento cognitivo, não só devido às suas adequações nutricionais, mas também pela ação afirmativa na interação entre mãe e filho.

Outra preocupação vivida quando da proposta de realização do presente estudo era com o tempo necessário para adequação dos níveis sanguíneos de phe, após o início do tratamento. Verificou-se, entretanto, que os resultados entre os dois grupos estudados, foram estatisticamente semelhantes.

Rijn *et al.* (2002) encontraram tempo médio de 6 dias para adequação dos níveis sanguíneos de phe, tanto para o grupo leite materno quanto para o grupo controle. Encontraram ainda, variação de 2 a 15 dias e de 0 a 26 dias para os grupos leite materno e controle, respectivamente. Neste estudo, o leite materno era oferecido uma vez ao dia, com aumento da oferta à medida que os níveis de phe diminuam. Em nossa opinião, a variação mínima encontrada para o grupo controle é questionável. Os autores não explicam o que consideraram como dia 0. Caso seja o primeiro dia do início do tratamento, achamos ser pouco provável ocorrer diminuição tão abrupta nos níveis sanguíneos de phe após a instituição do mesmo.

Motzfeldt *et al.* (1999) relatam média de 8 dias para adequação dos níveis de phe no sangue de seus pacientes, com variação de 1 a 35 dias, sendo que, neste estudo o leite materno era suspenso por 1 a 3 dias. Os autores, no entanto, não relatam qual o nível sanguíneo de phe do (s) paciente (s) que alcançaram adequação em 24 horas.

Salientamos, além do mais, que no estudo aqui discutido, para efetuar o cálculo do tempo necessário para adequação dos níveis sanguíneos de phe, foi utilizado um período mínimo de cinco dias após o início do tratamento, pois as dosagens bioquímicas de phe no sangue são realizadas semanalmente, no dia da consulta no Serviço.

Possivelmente, caso o protocolo instituísse, ou fosse possível, a realização da dosagem sangüínea de phe mais freqüentemente, poderíamos obter resultados mais interessantes. Entretanto, em países em desenvolvimento, como o Brasil, o custo elevado deste procedimento, onera em demasia o Sistema de Saúde, inviabilizando a conduta. Mesma justificativa poderia ser usada se optássemos pela suspensão do leite materno ao ser iniciado o tratamento, como feito em alguns estudos (CORNEJO *et al.*, 2003; MOTZFELDT *et al.*, 1999). A suspensão inicial do aleitamento implicaria em manter a mãe e a criança próximas ao centro de tratamento, seja mediante internação hospitalar, seja pela disponibilidade de um local de hospedagem. Além dos óbvios custos financeiros gerados por essa conduta é de se prever a importância de possíveis complicações infecciosas na hospitalização de um indivíduo sabidamente sadio. Deveríamos optar por selecionar apenas as crianças moradoras da região metropolitana de Belo Horizonte que poderiam realizar as dosagens diárias de phe, necessárias para o controle adequado dos níveis sangüíneos do aminoácido, quando é adotada sua suspensão total da dieta. Poucas seriam as crianças que poderiam participar do presente estudo e não seriam obtidos resultados que implicassem numa possibilidade positiva de mudança na conduta tradicional de tratamento da PKU.

Considera-se, todavia, que mais importante que o tempo necessário para adequação dos níveis de phe sangüínea seja a idade da criança quando desta adequação.

No estudo de Greve *et al.* (1994), a idade média para adequação dos níveis de phe no sangue foi de $18,7 \pm 2,5$ dias para o grupo leite materno e de $21,3 \pm 5,4$ dias para o grupo controle, idades inferiores às encontradas no presente estudo. Naquele estudo, porém, as crianças iniciaram o tratamento com aproximadamente 12 dias de vida e realizaram o teste de triagem na maternidade. Consideramos, no entanto, que a idade média de adequação dos níveis sangüíneos de phe dos nossos pacientes é suficientemente segura, impossibilitando o acometimento do sistema nervoso central, sem repercussões clínicas, presentes ou futuras.

Fator dos mais importantes no tratamento da fenilcetonúria é o controle dos níveis sanguíneos de phe, que devem ser mantidos entre limites precisos – ≥ 120 e ≤ 360 $\mu\text{mol/L}$ – para que possam ser assegurados desenvolvimentos neuropsicomotor e intelectual adequados, além de crescimento apropriado.

Analisada, no presente estudo, a proporção mensal da adequação das dosagens sanguíneas de phe, verifica-se que o grupo leite materno apresentou maior número de exames nos limites recomendados, quando comparado ao grupo controle. Na análise dos gráficos (GRAF 5.3 e 5.4) há elevações dos níveis de phe no sangue, no sexto mês, nos dois grupos. Este fato foi devido, provavelmente, à dosagem ter sido efetuada uma semana após a realização do teste de sobrecarga, quando os níveis de phe no sangue ainda não estavam completamente controlados.

Devemos salientar ainda que a análise da proporção dos níveis sanguíneos de phe, foi apenas descritiva, pois o número de exames foi diferente para cada criança, entre os dois grupos, o que impossibilita a comparação, pela possibilidade de viés.

Rijn *et al.* (2003) realizaram comparação entre dois grupos de lactentes fenilcetonúricos, dos quais um usou leite materno, e o outro, controle, usou fórmula láctea comercial como fontes de phe. Neste estudo compararam a proporção dos níveis sanguíneos de phe. Concluíram que não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos estudados. Não está claro, entretanto, se os autores compararam um mesmo número de exames entre os dois grupos.

Quando avaliamos os gráficos (GRAF. 5.5 e 5.6) das médias mensais das dosagens de phe no sangue, para o grupo leite materno, observamos que este apresentou menor variabilidade das médias mensais, quando comparado ao grupo controle. Ao analisarmos os dois gráficos, também notamos algumas médias de phe no sangue com valores discrepantes, totalizando oito médias para o grupo leite materno e sete médias para o grupo

controle, representando cinco crianças para cada grupo. Entretanto, para o grupo leite materno, essas médias consideradas discrepantes, não ultrapassaram 620 $\mu\text{mol/L}$, tendo variado de 401 $\mu\text{mol/L}$ a 612 $\mu\text{mol/L}$. Já no grupo controle, essas médias discrepantes apresentaram variação de 527 $\mu\text{mol/L}$ a 1256 $\mu\text{mol/L}$, atingindo, portanto, valores muito elevados, considerados mais lesivos ao sistema nervoso central (SCRIVER *et al.*, 2001).

Observamos, entretanto, que as médias de phe no sangue, durante o período em que as crianças amamentaram, permaneceram, em sua grande maioria, adequadas nos dois grupos.

O principal objetivo do tratamento da PKU é manter os níveis sanguíneos de fenilalanina dentro de limites considerados seguros, para garantir crescimento e desenvolvimento adequados. Neste estudo, os níveis de phe no sangue, durante o período em que as crianças foram amamentadas, alcançaram este objetivo, tendo, na nossa opinião, apresentado resultados melhores, em alguns parâmetros avaliados quando comparados ao grupo controle. Esta diferença positiva relacionada ao grupo leite materno, pode ser observada tanto na variabilidade das médias mensais de phe sanguínea, quanto na análise da proporção de exames adequados, como na média dos exames do período em que a criança foi amamentada.

Para se consolidar efetivamente o uso do leite materno no tratamento da PKU é necessário, também, verificar se estas crianças apresentam crescimento pômbero-estatural adequado. Em nossa estatística, a maioria das crianças estudadas apresentou score $Z > -2$, quando os grupos leite materno e controle foram comparados, não ocorrendo diferença estatística entre eles. Ao analisarmos a evolução antropométrica (diferença entre a avaliação final e a avaliação inicial) no grupo leite materno, verificamos que houve melhora, com significância estatística, no índice estatura/idade. Nos índices peso/idade e peso/estatura os índices também melhoraram, porém sem significância estatística. No grupo controle as

crianças também melhoraram, porém apenas no índice peso/estatura a evolução não teve significância estatística.

No grupo leite materno, duas crianças apresentaram déficit nutricional na primeira avaliação e duas crianças na avaliação final. A análise destes resultados implica considerações. Uma das crianças (nº10) apresentou escore $Z < -2$ somente na primeira avaliação para dois parâmetros analisados (peso/idade e estatura/idade), com peso de 2,5 Kg e estatura de 47 cm. De acordo com essa avaliação a criança foi classificada como desnutrida crônica. Porém, na avaliação final, aos 13 meses de idade, esta criança não apresentou escore $Z < -2$ para nenhum índice avaliado, significando ter se recuperado da desnutrição intra-útero, durante o período em que foi amamentada.

A criança (nº2) apresentou escore $Z < -2$, para índice estatura/idade tanto na avaliação inicial quanto na final, realizada aos três meses de idade; foi classificada como desnutrida crônica nas duas avaliações. Porém, durante o acompanhamento longitudinal, verificamos que a criança manteve uma velocidade de crescimento adequada com a inclinação superior da curva de crescimento estatural, embora abaixo do percentil 10. Este fato pode sugerir que, ou a criança apresenta baixa estatura constitucional ou não conseguiu se recuperar de uma possível desnutrição crônica intra-útero.

Uma outra criança (nº 5) do grupo leite materno apresentou escore $Z < -2$ na avaliação final, aos 5 meses de idade, para o índice peso/estatura. Entretanto, durante o acompanhamento longitudinal, realizado durante o restante do primeiro ano de idade, a criança manteve este padrão de crescimento mesmo recebendo aporte de calorias e proteínas acima do recomendado.

Em relação às crianças do grupo controle, pudemos observar déficit nutricional em duas crianças apenas na avaliação inicial. Uma delas (nº9) apresentou escore $Z < -2$ nos índices peso/idade e estatura/idade. Outra criança (nº17) apresentou déficit no índice

estatura/idade. Ambas evoluíram com recuperação dos déficits detectados, pois nenhuma delas apresentou escore $Z < -2$ na avaliação final.

O perímetro cefálico mostrou-se com ganho adequado e evolução significativa, com resultados semelhantes entre os grupos.

A manutenção do aleitamento materno no tratamento da PKU possibilitou crescimento adequado das crianças durante o período da amamentação, as quais evoluíram de acordo com o padrão de referência para idade, confirmando os achados da literatura científica (CORNEJO *et al.*, 2003; DEMIRKOL *et al.*, 2001; GREVE *et al.*, 1994; McCABE *et al.*, 1996; MOTZFELDT *et al.*, 1999; RIJN *et al.*, 2003).

No presente estudo os dois grupos, leite materno e controle, apresentaram resultados, no mínimo, semelhantes, em todas as variáveis analisadas, no tratamento da PKU. Como o tratamento tradicional encontra-se consolidado pela prática, podemos considerar que o uso do leite materno pode ser feito com segurança. Destaca-se, porém, a superioridade do leite materno, que vai além dos resultados estatísticos apresentados, evidenciados por suas vantagens nutricionais, imunológicas e emocionais.

CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

- A duração média de aleitamento após o início do tratamento, das 35 crianças estudadas, foi de 224,4 dias (7,4 meses), com variação de 35 a 365 dias;
- Foi necessário introduzir fórmula láctea comercial na dieta de 24 (68,5%) crianças em aleitamento materno;
- O tempo médio para adequação dos níveis de phe no sangue, após o início do tratamento, foi estatisticamente semelhante entre os dois grupos;
- A maioria das dosagens sangüíneas de phe – 86% do grupo leite materno e 74,4% do grupo controle–, foi $\leq 360\mu\text{mol/L}$;
- As médias de phe no sangue das crianças do grupo leite materno apresentaram menor variabilidade que as do grupo controle;
- A maioria das crianças, dos dois grupos, apresentou média $\leq 360\mu\text{mol/L}$ durante o período da avaliação.
- A maioria das crianças apresentou o escore Z dentro dos limites da normalidade em todos os índices avaliados e não houve diferença significativa entre os grupos;
- As crianças, dos dois grupos, apresentaram melhora na evolução antropométrica, quando avaliada a diferença entre os dados antropométricos finais e iniciais;
- O perímetro cefálico analisado não apresentou diferença significativa entre os grupos leite materno e controle;
- As crianças dos dois grupos apresentaram evolução significativa, quando avaliada a diferença entre as medidas finais e iniciais do perímetro cefálico.

De acordo com as análises realizadas conclui-se que é possível utilizar o leite materno, como fonte de phe no tratamento da PKU. Consegue-se controle adequado dos níveis sangüíneos de phe, assim como crescimento dentro dos limites da normalidade, com acréscimo das vantagens do leite materno.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ACOSTA, P. B.; YANICCELLI, S. **The Ross metabolic formula system, nutrition support protocols**. 4. ed. Columbus: Ross Laboratories, Library of Congress, 2001. 432 p.
- AGUIAR, M. J. B. Genetic services and research in the State of Minas Gerais. Brazil. **Comm. Genet.**, v. 7, p. 117-120, 2004.
- AUESTAD, N. *et al.* Visual, cognitive, and language assessments at 39 months: a follow-up study of children fed formulas containing long-chain polyunsaturated fatty acids to 1 year of age. **Pediatrics**, Burlington, v. 112, n. 3 pt 1, p. 177-183, sept. 2003.
- BOUWSTRA, H., *et al.* Long-chain polyunsaturated fatty acids have appositive effect on the quality of general movements of healthy term infants. **Am. J. Clin. Nutr.**, Davis, v. 78, n. 2, p. 313-318, aug. 2003.
- 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: 2004. 90 p.
- BRITISH GUIDELINES FOR PKU MANAGEMENT. **Report of medical research council working party on PKU and recommendations of European Society for PKU on Dietary Management of PKU 1998**. Disponível em: <<http://web47.radiant.net/~pkunews/diet.htm>>. Acesso em: 8 fev. 2005.
- CALDEIRA, A. P.; GOULART, E. M. A. A situação do aleitamento materno em Montes Claros, Minas Gerais: estudo de uma amostra representativa. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 76, n. 1, p. 65-72, 2000.
- CALIL, V. L. M.; FALCÃO, M. C. Composição do leite humano. In: FEFERBAUM, R.; FALCÃO, M. C. **Nutrição do recém nascido**. São Paulo: Atheneu, 2003. p. 215-227.
- CARMO, M. G. T.; COLARES, L. G. T.; SAUNDERS, C. Nutrição na lactação. In: ACCIOLY, E.; SAUNDERS, C.; LACERDA, E. M. A. **Nutrição em obstetrícia e pediatria**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2002. p. 287-313.
- CORNEJO, V.; RAIMANN, E. Errores Innatos del metabolismo de los aminoácidos. In: COLOMBO, M. C.; CORNEJO, V.; RAIMANN, B. **Errores Innatos en el Metabolismo Del Niño**. Santiago do Chile: Universitária, 1999. p. 59-65.
- CORNEJO, V. E. *et al.* Fenilquetonuria diagnóstico neonatal y lactancia materna. **Rev. Méd. Chile**, Santiago, v. 131, p. 1280-1287, 2003.
- DEMIRKOL, M. *et al.* Feasibility of breast-feeding in inborn errors of metabolism: experience in phenylketonuria. **Ann. Nutr. Metab.**, [s.l.], v.45, n. 1, p. 497-498, aug. 2001.

FIGUEIREDO, M. G. *et al.* Inquérito de avaliação rápida das práticas de alimentação infantil em São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 1, p. 172-179, jan./fev. 2004, Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 11 jan. 2005.

GHYS, A. *et al.* Red blood cell and plasma phospholipid arachidonic and docosahexaenoic acid levels at birth and cognitive development at 4 years of age. **Early Hum Dev.**, [s.l.], v. 69, p. 83-90, oct. 2002.

GIGANTE, D. P.; VICTORA, C. G.; BARROS, F. C. Nutrição materna e duração da amamentação em uma coorte de nascimento de Pelotas, RS. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 34, n. 3, p. 259-265, jun. 2000.

GIOVANINI, M. *et al.* Feeding practices of infants through the first year of life in Italy. **Acta Paediatr.**, Milan, v. 93, n. 4, p. 492-497, apr. 2004.

GIULIANI, E. R. J.; VICTORA, C. G. Alimentação complementar. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 76, n. 3, p. 253-262, 2000.

GREVE, L. C. *et al.* Breast-feeding in the management of the newborn with phenylketonuria: a practical approach to dietary therapy. **J. Am. Diet. Assoc.**, Sacramento, v. 94, p. 305-309, mar. 1994.

HEIRD, W. C. Alimentação de lactentes e crianças. In: BEHRMENRE, R. E.; KLIEGMEN, R. M.; JENSON, H. B. **Tratado de pediatria**. 17. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p.171-182.

HUNER, G. *et al.* Breastfeeding experience in inborn errors of metabolism other than phenylketonuria. **J. Inherit Metab. Dis.**, Istambul, v. 28, n. 4, p. 457-465, june 2005.

JANUÁRIO, J. N.; MOURÃO, O. G. **Manual de organização e normas técnicas para triagem neonatal**. Belo Horizonte: Coopmed; Editora Médica, 1998. vol.1. 88 p.

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

_____. Manutenção do aleitamento materno em crianças com fenilcetonúria: protocolo de atendimento do Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais. **Rev. Méd. Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 12, n. 2, p. 81-173, set. 2002.

KHEDR, E. M. H. *et al.* Neural maturation of breastfed and formula-fed infants. **Acta Paediatr.**, Assiut, v. 93, n.6, p. 734-738, june 2004.

LANG, S. Noções básicas de aleitamento materno. In: _____. **Aleitamento do lactente: cuidados especiais**. São Paulo: Santos, 1999. p. 1-17.

LEÃO, E. *et al.* Vitaminas e Minerais. In: _____. **Pediatria ambulatorial**. 4. ed. Belo Horizonte: Coopmed, 2005. p. 321-334.

MACDONALD, A. *et al.* Does a single plasma phenylalanine predict quality of control in phenylketonuria? **Arch. Dis. Child.**, London, v. 78, p. 122-126, feb. 1998.

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

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

McCABE, E. R.; McCABE, L. Issues in the Dietary Management of Phenylketonuria: Breast-Feeding and Trace - Metal Nutriture. **Ann. NY Acad. Sci.**, New York, v. 477, p. 215-222, 1986.

McCANN, J., AMES, B. N. Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of neural brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. **Am. J. Clin. Nutr.**, Oakland, v.82, n.2, p. 281-295, aug. 2005.

MITOULAS, L. R. *et al.* Infant intake of fatty acids from human milk over the first year of lactation. **Br. J. Nutr.**, Londres, v. 90, p. 979-986, July 2003.

MOTZFELDT, K.; LILJE, R.; NYLANDER, G. Breastfeeding in phenylketonuria. **Acta Paediatr. Suppl.**, Oslo, v.8, p. 24- 27, dec. 1999.

MOURA, E. C. Nutrição. In: CARVALHO, M. R.; TAMEZ, R. N. **Amamentação**: bases científicas. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 26-31.

NASCIMENTO, L. F. C. Amamentação: influência de alguns fatores dos períodos pré-natal e perinatal. **Pediatr. Mod.**, São Paulo, v.38, n. 11, p. 507-512, nov. 2002.

O FLYNN, M. E. *et al.* The diagnosis of phenylketonuria. **Am. J. Dis. Child**, [s.l.], v. 134, p. 769-774, 1980.

OLIVEIRA, L. P. M. *et al.* Duração do aleitamento materno, regime alimentar e fatores associados segundo condições de vida em Salvador, Bahia, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.21, n.5, p. 1519-1530, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 29 set. 2005.

PAMPLONA, V. Aspectos Psicológicos na Lactação. In: CARVALHO, M. R.; TAMEZ, R. N. **Amamentação**: bases científicas a prática profissional. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 166-172.

PASSOS, M. C. *et al.* Práticas de amamentação no município de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil. **Rev. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 6, p. 617-622, out. 2000.

PEREIRA, F. A. *et al.* Fatores relacionados à interrupção precoce do aleitamento materno em Alterosa/MG. **Rev. Méd. Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 9, n. 4, p. 132-136, 1999.

PICCIANO, M.F. Nutrient composition of human milk. **Pediatr. Clin. North Am.**, [s.l.], v. 48, n. 1, p. 53-60, feb. 2001.

PRIMO, C. C.; CAETANO, L. C. A decisão de amamentar a nutriz: percepção de sua mãe. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 75, n. 6, p. 449-455, 1999.

REGO, J. D. Aleitamento materno-vantagens e obstáculos reais à amamentação-Estado atual e tendências futuras. **J. Bras. Med.**, [s.l.], v. 50, n. 3, p. 13-23, 1986.

RIJN, M. V. *et al.* A different approach to breast-feeding of the infant with phenylketonuria. **Eur. J. Pediatr.**, [s.l.], v. 162, p. 323-326, 2003.

RIVA, E. *et al.* Early breastfeeding is linked to higher intelligence quotient scores in dietary treated phenylketonuric children. **Acta Paediatr.**, [s.l.], v. 85, p. 56-58, sept. 1996.

SCRIVER, C.R. *et al.* The Hyperphenylalaninemias. In: _____. (Ed.) **The metabolic and molecular bases of inherited disease**. 5. ed. New York: McGraw-Hill, 1997. p. 1015- 1075.

SCRIVER, C. R.; KAUFMAN, S. Hiperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxilase deficiency. In: SCRIVER, C. R. *et al.* (Ed.) **The metabolic and molecular bases of inherited disease**. 8. ed. New York: McGraw-Hill, 2001. p.1667-1724.

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

SILVEIRA, F. J. F. *et al.* Avaliação da eficácia da busca ativa no Programa estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PETN-MG). **Rev. Méd. Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 13, n. 1, supl. 2, p. 40-106, set. 2003.

SMITH, I.; BEASLEY, M. G.; ADES, A. E. Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. **Arch. Dis. Child.**, Londres, v. 65, n. 5, p. 472-478, may. 1990.

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

SOARES, M. E. M. Uso de chupeta e sua relação com o desmame precoce em população de crianças nascidas em Hospital Amigo da Criança. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 4, p. 309-316, jul./ago. 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br>> Acesso em: 11 jan. 2005.

STARLING, A. L. P, *et al.* Fenilcetonúria. **Rev. Med. Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 9, n. 3, p. 106-110, jul. /set. 1999.

_____. Uso do leite materno em recém-nascidos e lactentes com fenilcetonúria-resultados parciais. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE GENÉTICA CLÍNICA, 13, 2001, São Pedro. **Anais...** São Paulo, [s.n.], 2001a. p. 24.

_____. Avaliação do período de amamentação e o motivo do desmame em crianças com fenilcetonúria. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE TRIAGEM NEONATAL, 1, 2001, Curitiba. **Anais...** Curitiba, [s.n.], 2001b. p. 28.

_____. Freqüência de aleitamento materno à primeira consulta em crianças com suspeita de fenilcetonúria. **Rev. Med. Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 13, n.1, supl. 2, p. 40-106, set. 2003.

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

ULLRICH, K. *et al.* White matter abnormalities in phenylketonuria: results of magnetic resonance measurements. **Acta Paediatr** .[s.l.], v. 407, p. 78-82, dec. 1994.

VALDÉS, V.; SANCHES, A. P.; LABBOK, M. O Leite Humano. In: _____. **Manejo clínico da lactação**. Rio de Janeiro: Revinter, 1996. p. 29-39.

VENÂNCIO, S. I. *et al.* Freqüência e determinantes do aleitamento materno em municípios do estado de São Paulo. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 36, n. 3, p. 313-318, jan. 2002.

VILLASANA, D. Neurological deterioration in adult phenylketonuria. **J. Inherit Metab. Dis.**, [s.l.], v. 12, n. 4, p. 451-457, 1989.

WAPPNER, R. *et al.* Management of phenylketonuria for optimal outcome: a review of guidelines for phenylketonuria management and report of surveys of parents, patients, and clinic directors. **Pediatrics**, v. 104, n.6, dec. 1999. Disponível em: <<http://www.peditrics.org.br>>. Acesso em: 17 out. 2005.

WILLATTS, P. *et al.* Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant formula on problem solving at 10 months of age. **Lancet** , London, v. 351, p. 687-691, aug. 1998.

XAVIER, C. C.; LAMOUNIER, J. A. ; MOULIN, Z. S. Aleitamento materno. In: LEÃO, E. *et al.* (Ed.). **Pediatria ambulatorial**. 4. ed. Belo Horizonte: Coopmed, 2005. p. 289-299.

YANNICELLI, S. *et al.* **Guide to breastfeeding the infant with PKU**. 2nd. ed. Washington: Department of maternal and child health and human services, 1988 *apud* GREVE, L. C. *et al.* Breast-feeding in the management of the newborn with phenylketonuria: a practical approach to dietary therapy. **J. Am. Diet. Assoc.**, Sacramento, v. 94, p. 305-309, mar. 1994.

ANEXOS

ANEXO 1

TABELA 9.1- Composição do substituto protéico usado no 1º ano de vida

Substituto protéico	100 g de pó
Energia (kcal)	282
Proteína (g)	50,3
<i>Aminograma (g):</i>	
Fenilalanina (g)	-
Arginina (g)	2
Cistina (g)	1,4
Treonina (g)	2,7
Triptofano (g)	1
Tirosina (g)	3,4
Hisitidina (g)	1,4
Valina (g)	4
Isoleucina (g)	3,4
Leucina (g)	5,7
Lisina (g)	4
Metionina (g)	1,4
Lipídios (g)	Isento
Carboidratos (g)	20,3
<i>. Vitaminas:</i>	
Vitamina A (mg)	2,5
Vitamina D (mcg)	26,5
Vitamina E (mg)	34
Vitamina C (mg)	200
Vitamina K (mcg)	33,8
Vitamina B1 (mg)	2,4
Vitamina B2 (mg)	4
Niacina (mg)	15
Vitamina B6 (mg)	2,7
Ácido Fólico (mcg)	160
Vitamina B12 (mcg)	7,9
Biotina (mcg)	80
Ácido Pantotênico (mg)	15
Colina (mg)	434
Inositol (mg)	500
<i>. Minerais e Oligoelementos:</i>	
Sódio (mg)	1067
Potássio (mg)	2332
Cloreto (mg)	1647
Cálcio (mg)	2400
Fósforo (mg)	1860
Magnésio (mg)	334
Ferro (mg)	34
Cobre (mg)	3,3
Zinco (mg)	26
Manganês (mg)	2,4
Iodo (mcg)	230
Molibidênio (mcg)	107
Flúor (mcg)	-
Cromo (mcg)	40

ANEXO 2

TABELA 9.2 - Recomendações diárias de phe, tirosina e proteína para fenilcetonúricos.

Idade	Nutrientes			
	Fenilalanina	Tirosina	Proteína	Fluidos
Recém – nascidos (meses)	(mg/Kg)	(mg/Kg)	(g/Kg)	(mL/Kg)
0 < 3	25 – 70	300 – 350	3,50 – 3,00	160 – 135
> 3 ≤ 6	20 – 45	300 – 350	3,50 – 3,00	160 – 130
> 6 ≤ 9	15 – 30	250 – 300	3,00 – 2,50	145 – 125
> 9 ≤ 12	10 – 35	250 – 300	3,00 – 2,50	135 – 120
Ambos os sexos (anos)	(mg/dia)	(g/dia)	(g/dia)	(mL/dia)
> 1 ≤ 4	200 – 400	1,72 – 3,00	≥ 30	900 – 1800
> 4 ≤ 7	210 – 450	2,25 – 3,50	≥ 35	1300 – 2300
> 7 ≤ 11	220 – 500	2,55 – 4,00	≥ 40	1650 – 3300
Mulheres (anos)	(mg/dia)	(g/dia)	(g/dia)	(mL/dia)
> 11 ≤ 15	250 – 750	3,45 – 5,00	≥ 50	1500 – 3000
> 15 < 19	230 – 700	3,45 – 5,00	≥ 55	1200 – 3000
≥ 19	220 – 700	3,75 – 5,00	≥ 60	2100 – 2500
Homens (anos)	(mg/dia)	(g/dia)	(g/dia)	(mL/dia)
> 11 ≤ 15	225 – 900	3,38 – 5,50	≥ 55	2000 – 3700
> 15 < 19	295 – 1100	4,42 – 6,50	≥ 65	2100 – 3900
≥ 19	290 – 1200	4,35 – 6,50	≥ 70	2000 – 3300

Modificado de Acosta et al., 2001

ANEXO 4

Termo de consentimento livre e esclarecido para participação no estudo:**“A utilização do leite materno em recém-nascidos e lactentes com fenilcetonúria”**

A fenilcetonúria é uma doença metabólica onde há excesso de fenilalanina no sangue; caso não seja detectada e tratada precocemente, ocasiona retardo mental irreversível. O tratamento é dietético e consiste na utilização de uma dieta restrita em fenilalanina. Estudos recentes demonstram que a amamentação constitui uma alternativa viável no tratamento de lactentes jovens com a doença. Estudos determinam a quantidade de fenilalanina a ser ingerida pelo recém-nascido e lactente através da estimativa do volume diário de leite humano consumido por recém-nascidos e lactentes que apresentaram taxa de crescimento normais. No nosso país assim como em outros países, quase sempre, o leite materno é suspenso quando inicia-se o tratamento da fenilcetonúria. Sabendo dos benefícios que o aleitamento materno traz, é necessário avaliar sua utilização e sua eficiência no tratamento de fenilcetonúricos em nosso meio. Para isto é preciso acompanhar as crianças com diagnóstico de fenilcetonúria, em uso de leite materno por um período de tempo, avaliando os possíveis benefícios do aleitamento.

AUTORIZAÇÃO

Eu.....

Pai/mãe (responsável) do menor.....

autorizo a utilização de dados antropométricos, bioquímicos e nutricionais de meu (minha) filho (a) para fins de pesquisa científica. As razões e motivos da realização deste estudo foram explicados de maneira clara e entendidos por mim. Estou também ciente de que não sou obrigado a dar esta autorização, e se o faço, não me sinto coagido a fazê-lo. Além disso, a não autorização da inclusão do(a) meu (minha) filho (a) neste estudo, não trará nenhum prejuízo para ele (a) no atendimento ambulatorial do Hospital das Clínicas, assim como continuarei a ter meus direitos e deveres de acordo com as normas vigentes no Hospital

.....

Assinatura

Belo Horizonte, de de 200.....

Pesquisadora responsável: Viviane de Cássia Kanufre

Celular: (31) 9903-7309

Telefone: (31) 3248-9312 (Hospital das Clínicas)

ANEXO 5

Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG)



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


Parecer nº: **ETIC 136/00**

Interessada: **Profa. Ana Lúcia Pimenta Starling**

DECISÃO:

Após cumprida a diligência foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, no dia 04.04.2001, o projeto intitulado: «*A Utilização do Aleitamento Materno em Recém-Nascidos e Lactentes com Fenilcetonúria*» e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, do referido projeto, de interesse da **Profa. Ana Lúcia Pimenta Starling**. O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Belo Horizonte, 27 de Janeiro de 2004


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

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

ANEXO 6

Aprovação pela Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG

PARECER NÚMERO

TÍTULO DO PROJETO:

“A utilização do aleitamento materno em lactentes com fenilcetonúria”

INTERESSADOS:

Professor Marcos José Burle Aguiar (Coordenador)

Professora Ana Lúcia Pimenta Starling

Viviane de Cássia Kanufre

Jaqueline Soares dos Santos

Rosângelis Del Lama Soares

Acadêmica Eisler Cristiane Viegas

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS:

Programa Estadual de Triagem Neonatal do Estado de Minas Gerais: Secretaria Estadual de Saúde e Secretaria Municipal de Saúde

Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico - Faculdade de Medicina da UFMG

Hospital das Clínicas UFMG

Instituto de Saúde da Mulher e da Criança

HISTÓRICO:

Projeto recebido para parecer em 17/03/2000

OBJETIVOS:

1. Avaliar a possibilidade de manutenção da prática de aleitamento materno, pelo maior tempo possível, em lactentes com fenilcetonúria
2. Avaliar a eficácia do tratamento dietético baseado no uso do leite materno associado à mistura isenta de aminoácidos no controle dos níveis séricos de fenilalanina.
3. Avaliar se o uso do leite materno associado à mistura isenta de aminoácidos é capaz de promover crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor adequados.
4. Avaliar a dificuldade da utilização do leite materno em nosso meio.

MÉRITO:

A fenilcetonúria é um erro inato do metabolismo, causado pela deficiência ou ausência de atividade da enzima fenilalanina hidroxilase. O excesso de fenilalanina no sangue ocasiona retardo mental irreversível, caso não seja detectado e tratado precocemente. O tratamento é dietético e consiste na utilização de dieta restrita em fenilalanina.

Tradicionalmente têm sido utilizadas fórmulas preparadas com misturas de aminoácidos, com baixo teor ou isentas de fenilalanina, em combinação com fórmulas lácteas adequadas à idade das crianças. Esta terapêutica, em geral, requer a suspensão do aleitamento materno. Estudos recentes demonstram que a amamentação constitui uma alternativa viável no tratamento de lactentes com fenilcetonúria, tendo sido descritos crescimento e desenvolvimentos adequados nestas crianças. Baseados nestas observações e nos conhecimentos dos benefícios que a amamentação ao seio oferece, foi confeccionado um protocolo para a avaliação do tratamento dietético para os lactentes com fenilcetonúria, com a utilização do leite materno associado à uma mistura de aminoácidos isenta de fenilalanina.


As crianças serão acompanhadas durante 12 meses, em relação aos dados antropométricos (peso, estatura, perímetro cefálico), ao desenvolvimento neuropsicomotor e aos níveis séricos da fenilalanina. A metodologia do trabalho é clara e os protocolos com critérios de inclusão, periodicidade de atendimento e da dosagem dos níveis séricos da fenilalanina, da quantidade do aminoácido a ser administrado, da cota calórica diária e do volume hídrico diário são apresentados no projeto. O projeto apresenta revisão sucinta da literatura e termo de consentimento dentro das normas preconizadas pela resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

A proposta responde às questões éticas, objetivando o tratamento e mudança para o esquema dietético clássico sempre que os níveis de fenilalanina se apresentem acima dos níveis de controle preconizados. Outro fato relevante no projeto, é sua abrangência em relação ao ensino, com inserção de aluna da graduação em medicina.

O projeto apresenta um corpo de profissionais bem definido e qualificado.

CONCLUSÃO:

Pelo exposto, somos pela aprovação do projeto


Ricardo Castanheira Pimenta Figueiredo
Relator
Belo Horizonte, 18/03/2000

ANEXO 7

TABELA 9.3 - Aminograma da fórmula láctea comercial usada como fonte de phe: em 100 g do produto

AMINOÁCIDOS	Gramas
Isoleucina	0,70
Leucina	1,25
Lisina	1,10
Metionina	0,25
Cistina	0,23
Fenilalanina	0,40
Tirosina	0,40
Treonina	0,60
Triptofano	0,20
Valina	0,70
Histidina	0,30
Arginina	0,40
Alanina	0,40
Ac Aspártico	1,20
Ac Glutâmico	2,50
Glicina	0,20
Prolina	0,80
Serina	0,60
Taurina	0,041
L carnitina (mg)	8,2

Informações da Nestlé

ANEXO 8

TABELA 9.4 - Número de crianças amamentadas, mês a mês, durante o período de 12 meses de acompanhamento, após o início do tratamento.

mês	Número de crianças que amamentam
1	35
2	33
3	31
4	26
5	22
6	19
7	17
8	17
9	17
10	11
11	11
12	11

ANEXO 9

Tabela 9.5- Médias mensais dos níveis sanguíneos de fenilalanina do grupo Leite materno

nº	Mês 1		Mês 2		Mês 3		Mês 4		Mês 5		Mês 6		Mês 7		Mês 8		Mês 9		Mês 10		Mês 11		Mês 12	
	média	Desvio padrão	média	Desvio padrão	média	Desvio padrão	média	Desvio padrão	média	Desvio padrão	média	Desvio padrão	média	Desvio padrão	média	Desvio padrão	média	Desvio padrão	média	Desvio padrão	média	Desvio padrão	média	Desvio padrão
1	169,85	225,78																						
2	135,30	113,64	291,25	154,87																				
3	198,53	304,47	97,23	28,52																				
4	70,68	16,08																						
5	71,46	42,89	105,40	63,70	139,30	50,35	235,42	98,63																
6	147,18	66,54	125,63	16,43	143,05	28,47	177,28	12,97																
7	286,48	234,58	121,70	52,72	308,93	112,50	111,50	68,10																
8	234,78	130,69	73,40	23,47	177,28	66,75	163,45	133,06	318,18	365,55														
9	148,43	107,03	193,43	166,90	352,73	86,05	339,60	306,61	76,78	67,08	527,50	322,72	277,05	224,93	223,95	232,00	284,15	158,18	263,70	35,21	437,00	260,92	37,40	0,00
10	263,38	251,96	272,90	255,28	169,37	76,98	358,93	113,98	194,75	100,62	224,20	176,64	142,70	56,29	136,33	77,49	151,35	4,17	298,40	54,87	233,10	19,66	171,10	0,00
11	158,18	208,02	72,20	33,01	106,28	68,98	166,30	93,93	95,12	88,58	316,30	33,66												
12	51,90	25,79	169,80	238,75	224,98	233,81	174,78	82,87	118,44	49,38	462,80	111,44	116,00	90,51	122,03	53,72	230,60	0,00	108,70	40,59	234,45	130,60	66,10	0,00
13	65,90	8,34	120,60	40,92	156,03	19,74	199,36	91,37	186,85	36,44	309,80	154,14	204,90	59,82	160,85	0,78	218,60	26,16	104,15	13,51	242,45	42,21	210,00	0,00
14	204,08	92,49	189,73	190,28	91,45	40,56																		
15	214,75	172,74	177,00	73,51	264,70	85,28	258,65	188,16	120,35	61,16														
16	236,47	52,72	106,28	29,48	165,50	75,78	192,73	60,96	230,80	12,01	343,95	251,46	193,67	94,64	127,40	7,92	83,95	0,49						
17	39,87	20,35	241,16	191,22	101,53	55,21																		
18	275,75	296,87	559,84	368,72	208,17	13,19																		
19	401,63	379,39	76,40	51,47	104,73	77,76	468,30	229,53	307,67	174,58	278,27	37,09	612,25	194,53	573,15	574,95	304,08	275,90						
20	330,55	451,10	258,70	198,80	217,68	125,87	186,98	211,73	476,20	500,21	568,50	12,45	277,30	226,12	60,50	0,00	253,85	71,06						
21	211,30	68,97	93,80	39,61	221,28	139,38																		
22	144,38	192,48	77,40	31,92	112,50	45,61	304,77	322,82																
23	442,03	275,46	196,95	122,50	219,13	28,81	188,25	83,06	177,88	52,30														
24	139,55	29,61	87,25	10,51	96,15	25,08																		
25	219,73	32,20	175,80	57,77	138,05	19,05	294,23	91,57	171,78	58,29	587,85	287,85												
26	78,33	34,88	208,42	172,35	168,93	68,50	290,54	96,01	199,40	61,74	336,33	153,63	250,07	139,89	238,87	47,12	219,85	85,77	213,05	38,82	252,00	177,77	216,40	0,00
27	191,65	118,00	257,80	27,85	223,23	78,27	211,58	125,33	332,95	103,15	307,97	119,47	125,40	50,91	126,15	48,72	169,05	107,13	230,55	44,62	389,90	335,29	116,50	0,00
28	133,45	31,65	204,03	87,81	98,88	22,50	144,18	32,00	158,34	50,21	88,35	58,76	112,35	24,54	194,30	28,57	176,35	58,48	185,00	48,22	184,30	65,88	203,30	0,00
29	129,47	20,50	243,70	228,59	140,95	52,18	350,50	109,55	133,65	79,37	238,40	238,96	305,03	220,69	125,65	27,22	331,10	285,56	278,35	51,69	687,05	639,58	399,80	0,00
30	180,38	86,00	189,78	27,06	137,57	20,19	140,15	78,53	287,83	68,13	281,80	70,00	229,00	151,89	113,85	34,72	206,45	180,81						
31	82,73	68,69	189,23	77,97	222,70	150,82	122,90	48,64	142,48	28,40	328,55	84,64	272,85	31,47	205,10	65,22	122,60	15,70						
32	591,48	322,47	193,46	23,90	114,35	21,71	194,43	56,13	144,77	33,32	505,27	205,14	209,80	52,18	551,95	403,69	120,70	107,90	463,50	0,00	641,65	362,25	419,80	0,00
33	100,98	22,05	197,53	21,97	214,68	78,36	216,58	127,32	270,93	68,83	425,87	393,91	172,15	100,90	196,25	142,48	251,57	211,77						
34	228,33	155,16	355,00	110,64	195,96	67,61	197,45	28,23	174,00	51,92	197,10	110,87	136,25	59,89	138,33	22,51	162,60	11,46	171,95	27,22	233,45	10,82	221,30	0,00
35	178,10	32,63	141,65	82,64	123,23	31,47	255,40	61,40	160,33	73,49	280,73	125,99	176,10	16,12	183,95	0,07	215,85	37,97	163,15	30,48	217,00	20,93	168,20	0,00

Tabela 9.6- Médias mensais dos níveis sanguíneos de fenilalanina do grupo controle

nº	Mês 1		Mês 2		Mês 3		Mês 4		Mês 5		Mês 6		Mês 7		Mês 8		Mês 9		Mês 10		Mês 11		Mês 12	
	média	Desvio padrão	média	Desvio padrão	média	Desvio padrão	média	Desvio padrão	média	Desvio padrão	média	Desvio padrão	média	Desvio padrão	média	Desvio padrão	média	Desvio padrão	média	Desvio padrão	média	Desvio padrão	média	Desvio padrão
1A	37,30	33,57																						
2A	8,98	8,58	120,80	133,54																				
3A	61,38	27,95	382,64	92,57																				
4A	29,90	31,28																						
5A	91,72	82,09	529,67	254,96	146,55	233,36	462,74	197,77																
6A	57,53	15,10	248,40	376,80	868,66	437,39	400,43	356,52																
7A	82,28	11,85	166,50	137,25	141,23	73,68	216,13	172,93																
8A	148,20	172,30	373,78	238,87	158,35	84,31	336,33	53,38	292,15	96,10														
9A	641,30	0,00	52,85	49,99	31,73	14,76	213,75	165,62	181,30	105,50	333,77	439,70	126,70	0,00	552,30	0,00	123,95	112,64	311,75	274,00	137,95	80,40	225,40	299,95
10A	138,18	55,55	587,08	875,22	347,24	322,83	217,25	185,48	53,88	31,29	70,00	0,00	661,40	109,46	658,30	0,00	850,60	0,00	1026,00	0,00	1256,60	0,00	887,50	0,00
11A	157,25	193,67	203,10	108,19	318,43	21,71	222,08	119,57	254,20	101,08	370,55	77,29												
12A	260,23	281,75	120,40	27,77	401,65	174,46	351,02	62,08	336,78	149,34	464,85	52,11	65,10	43,84	444,20	191,77	383,95	188,87	532,85	186,32	543,20	0,00	407,40	0,00
13A	154,60	110,63	242,18	77,48	270,63	154,15	158,67	29,78	162,47	93,27	219,50	0,00	166,70		286,90	230,66	296,40	210,72	258,25	206,97	261,00	58,41	234,10	0,00
14A	116,97	116,53	262,18	164,02	193,63	92,23																		
15A	58,53	20,76	126,20	141,37	393,93	291,92	211,88	182,84	319,20	50,59														
16A	130,25	35,06	295,02	101,26	241,95	195,12	165,90	118,94	159,88	99,48	213,40	0,00	288,85	73,75	318,27	248,53	225,80	73,96						
17A	187,80	97,14	524,00	632,01	205,28	52,75																		
18A	9,20	0,00	33,90	5,94	72,20	42,99																		
19A	263,60	280,96	616,78	440,77	36,90	12,87	264,45	135,08	216,20	81,18	365,20	0,00	133,65	101,05	534,73	322,99	240,45	234,41						
20A	54,08	36,09	161,95	113,02	490,55	315,02	292,60	212,71	497,70	393,31	408,55	381,06	508,20	0,00	160,60	121,62	104,70	45,11						
21A	108,75	121,69	98,04	106,67	482,77	152,27																		
22A	68,88	22,00	124,07	29,28	446,58	150,88	186,97	117,01																
23A	62,53	81,30	138,30	89,07	351,60	79,59	301,57	138,61	200,60	169,59														
24A	528,35	692,19	28,20	13,86	396,95	310,43																		
25A	212,28	351,75	114,68	79,75	318,98	143,09	101,10	32,24	375,73	189,42	483,50	0,00												
26A	237,45	369,90	445,98	258,79	175,27	138,55	149,56	207,18	416,48	100,32	52,10	28,57	119,70	108,89	355,47	177,18	152,60	0,00	382,30	351,15	337,50	0,00	531,80	0,00
27A	194,80	24,02	170,08	38,14	434,22	214,11	222,33	186,58	165,60	82,98	316,80	57,98	127,77	100,61	403,30	80,61	582,90	57,28	294,90	70,43	244,70	235,33	599,45	0,00
28A	126,18	40,60	203,26	19,55	208,68	28,85	265,38	80,86	206,78	91,11	300,40	97,86	121,50	8,86	157,65	102,18	113,40	31,68	141,00	97,02	209,65	126,22	212,85	0,00
29A	43,43	34,34	244,00	154,95	372,80	280,61	147,23	122,67	91,61	49,73	478,10	0,00	132,70	0,00	521,10	417,76	81,60	0,00	123,20	0,00	81,80	0,00	353,10	0,00
30A	96,33	15,75	94,03	38,18	71,00	53,46	139,00		182,00	50,91	434,80	12,45	445,20	173,67	131,50	0,00	618,50	484,37						
31A	188,38	264,79	93,03	73,85	303,28	258,00	285,80	129,89	188,35	3,18	376,70	138,59	246,00	0,00	670,70	289,63	164,75	128,62						
32A	103,73	66,65	90,40	26,02	59,75	25,81	186,33	55,54	119,40	58,46	364,03	275,06	364,95	254,63	610,70	590,15	110,00	0,00	496,70	39,74	664,75	8,13	493,70	0,00
33A	373,80	474,92	293,40	244,53	701,07	501,60	163,64	33,33	394,70	178,61	110,90	38,30	161,90	40,59	85,85	23,83	315,30	267,99						
34A	40,35	22,81	407,20	371,70	272,35	82,27	374,76	242,38	496,40	357,89	202,60	0,00	385,10	108,75	108,95	63,14	118,63	42,16	390,35	152,10	234,00	1,41	141,00	0,00
35A	27,10	0,00	31,05	40,94	119,83	91,86	393,55	192,55	797,08	232,13	67,45	7,00	797,50	0,00	404,95	266,37	50,20	38,47	506,45	68,94	289,25	212,63	117,50	0,00

ANEXO 10

TABELA 9.7 - Distribuição mensal dos níveis sanguíneos de phe ($\mu\text{mol/L}$) do grupo leite materno

Mês	Número de crianças	Número de Exames e proporção							
		<120 $\mu\text{mol/L}$	%	$\geq 120 \mu\text{mol/L}$ e $\leq 360 \mu\text{mol/L}$	%	>360 $\mu\text{mol/L}$	%	Total	%
1	35	63	47,4	50	37,6	20	15,0	133	100
2	33	56	39,4	67	47,2	19	13,4	142	100
3	31	42	34,7	73	60,3	6	5,0	121	100
4	26	23	22,1	64	61,5	17	16,3	104	100
5	22	21	24,1	58	66,7	8	9,2	87	100
6	19	04	8,0	27	54,3	19	38,0	50	100
7	17	10	26,3	22	57,9	6	15,8	38	100
8	17	10	26,3	25	65,8	3	7,9	38	100
9	17	8	21,6	25	67,6	4	10,8	37	100
10	11	3	14,3	17	81,0	1	4,8	21	100
11	11	0	0,0	18	75,0	6	25,0	24	100
12	11	3	2,3	6	54,5	2	18,2	11	100
Total		243	30,1	452	56,1	111	13,8	806	100

TABELA 9.8 - Distribuição mensal dos níveis sanguíneos de phe ($\mu\text{mol/L}$) do grupo controle

Mês	Número de crianças	Número de Exames e proporção							
		<120 $\mu\text{mol/L}$	%	$\geq 120 \mu\text{mol/L}$ e $\leq 360 \mu\text{mol/L}$	%	>360 $\mu\text{mol/L}$	%	Total	%
1	35	84	73,0	21	18,3	10	8,7	115	100
2	33	51	41,1	49	39,5	24	19,4	124	100
3	31	29	26,6	47	43,1	33	30,3	109	100
4	26	23	23,5	48	49,0	27	27,6	98	100
5	22	16	21,3	40	53,3	19	25,3	75	100
6	19	10	28,6	11	31,4	14	40,0	35	100
7	17	7	23,3	16	53,3	7	23,3	30	100
8	17	5	14,7	15	44,1	14	41,2	34	100
9	17	11	35,5	12	38,7	8	25,8	31	100
10	11	3	15,0	6	30,0	11	55,0	20	100
11	11	3	16,7	9	50,0	6	33,3	18	100
12	11	4	26,7	4	26,7	7	46,7	15	100
Total		246	34,9	278	39,5	180	25,6	704	100

ANEXO 11

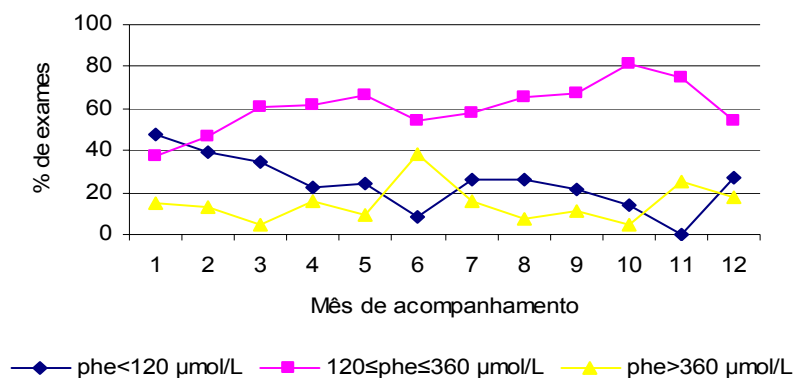


GRÁFICO 9.1 - Proporção de exames mensais, do grupo leite materno, segundo os níveis sanguíneos de phe: <math>< 120 \mu\text{mol/L}</math>, $\geq 120 \mu\text{mol/L}$ a $\leq 360 \mu\text{mol/L}$ e $> 360 \mu\text{mol/L}$

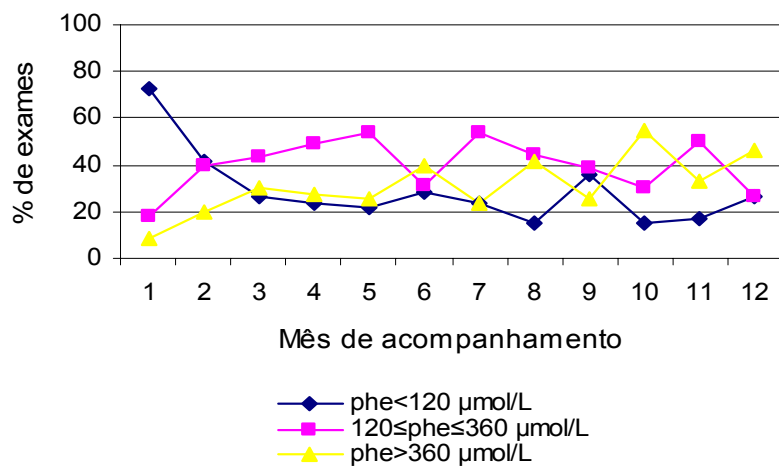


GRÁFICO 9.2 - Proporção de exames mensais, do grupo controle, segundo os níveis sanguíneos de phe: <math>< 120 \mu\text{mol/L}</math>, $\geq 120 \mu\text{mol/L}$ a $\leq 360 \mu\text{mol/L}$ e $> 360 \mu\text{mol/L}$

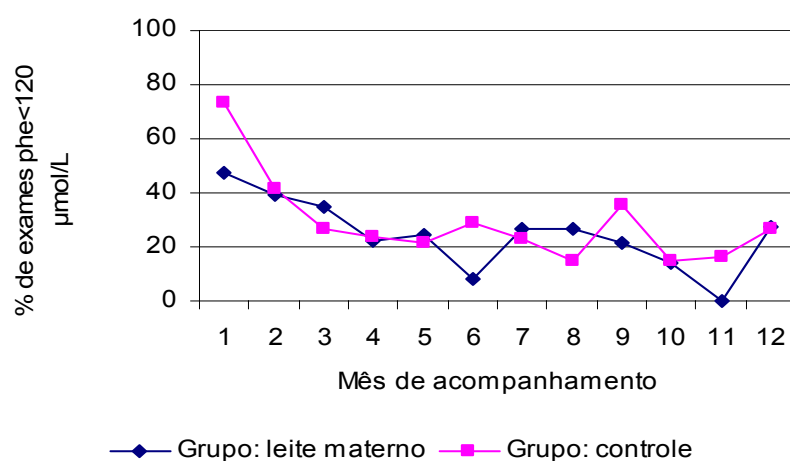


GRÁFICO 9.3 - Proporção de exames mensais, dos grupos leite materno e controle < 120 µmol/L.

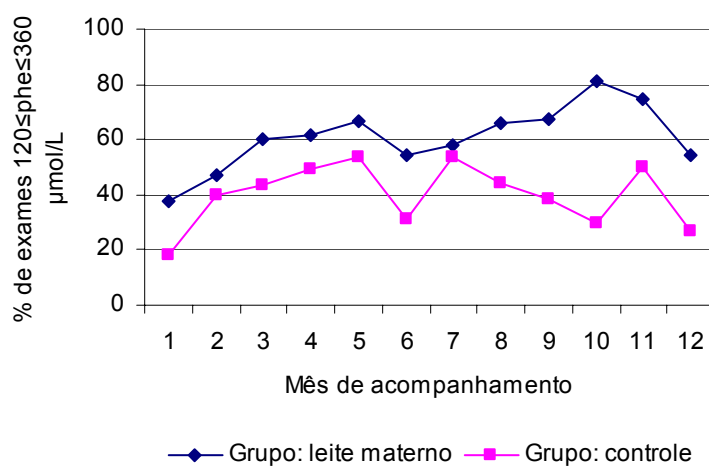


GRÁFICO 9.4 - Proporção de exames mensais, dos grupos leite materno e controle ≥ 120 µmol/L e ≤ 360 µmol/L.

ANEXO 12

TABELA 9. 9 – Dados antropométricos correspondentes à avaliação nutricional inicial do grupo leite materno

Nº da criança	Idade Av.inicial (dias)	Peso (Kg)	Estatura (cm)	Perímetro Cefálico (cm)
1	24	2,8	49,7	36,0
2	27	3,7	47,5	37,0
3	15	2,9	50,8	33,0
4	19	3,9	51,7	39,0
5	18	3,0	49,0	35,0
6	26	4,2	52,0	35,5
7	21	3,2	49,5	34,5
8	15	4,4	54,6	38,0
9	23	4,7	54,0	38,0
10	20	2,7	47,0	35,0
11	15	3,4	50,5	35,5
12	15	4,2	52,0	36,0
13	39	3,5	52,3	37,0
14	16	4,1	50,5	37,0
15	24	3,4	49,5	35,0
16	21	3,4	50,3	35,5
17	19	3,4	51,0	34,5
18	23	3,9	52,5	38,0
19	16	3,5	50,0	34,4
20	26	3,5	52,0	35,5
21	20	3,2	51,6	34,6
22	28	3,9	52,5	38,0
23	28	3,7	51,5	35,0
24	32	3,9	50,8	35,4
25	26	3,7	50,3	35,0
26	19	4,2	53,8	36,7
27	27	3,9	51,2	38,1
28	29	3,3	51,8	35,6
29	25	4,3	54,2	37,4
30	21	3,4	50,0	35,6
31	26	4,3	53,8	37,5
32	25	4,1	52,0	38,0
33	28	3,2	51,9	36,0
34	24	3,8	55,0	36,5
35	16	3,6	50,0	36,4

Fonte: Protocolo de atendimento do SEG-HC-UFMG

TABELA 9.10 – Dados antropométricos correspondentes à avaliação nutricional final do grupo leite materno

Nº da criança	Idade		Peso (Kg)	Estatura (cm)	Perímetro Cefálico (cm)
	Av. final	(dias)			
1	59		3,6	54,2	38,0
2	92		5,6	55,0	39,0
3	92		5,5	58,5	39,0
4	59		4,9	57,0	40,0
5	156		5,8	66,0	42,0
6	141		6,7	64,0	40,7
7	153		7,4	65,5	43,0
8	189		9,5	73,5	44,7
9	388		12,2	82,0	51,0
10	385		9,7	74,5	49,0
11	214		8,5	68,0	44,0
12	380		9,2	75,0	47,0
13	395		9,0	76,5	44,0
14	122		7,9	65,0	42,0
15	184		7,1	64,2	42,0
16	273		7,58	68,7	42,5
17	120		6,4	66,0	42,5
18	122		7,9	63,5	44,0
19	305		7,3	68,3	42,0
20	306		8,7	73,0	45,5
21	125		5,7	61,5	39,5
22	153		8,0	66,0	46,0
23	192		6,3	64,0	41,0
24	123		5,6	59,0	38,9
25	212		7,3	67,6	44,2
26	384		9,7	76,4	47,4
27	392		10,1	74,1	48,8
28	394		9,7	74,7	45,6
29	394		11,7	79,0	47,1
30	307		8,5	71,3	45,3
31	313		9,4	72,5	45,7
32	390		10,9	73,5	47,5
33	305		8,3	68,5	47,3
34	389		12,0	79,8	48,6
35	381		9,6	73,6	47,5

Fonte: Protocolo de atendimento do SEG-HC-UFMG

TABELA 9. 11 - Dados antropométricos correspondentes à avaliação nutricional inicial do grupo controle

Nº da criança	Idade Av. inicial dias)	Peso (Kg)	Estatura (cm)	Perímetro Cefálico (cm)
1	21	3,2	45,5	34,0
2	32	3,3	50,5	35,0
3	19	3,4	53,0	37,2
4	34	5,0	53,5	38,5
5	24	3,4	50,5	36,0
6	24	3,5	49,5	34,0
7	34	3,7	54,5	36,5
8	12	3,3	51,5	36,0
9	29	2,6	48,8	33,5
10	37	4,7	53,0	37,0
11	32	3,7	52,0	37,0
12	32	4,4	51,0	38,0
13	21	3,8	51,0	37,0
14	22	3,4	49,5	35,0
15	19	4,1	52,0	36,5
16	27	3,5	50,0	36,5
17	21	2,8	48,0	34,7
18	13	4,0	51,5	38,0
19	33	4,4	54,0	36,5
20	24	3,1	49,0	35,0
21	33	4,3	54,0	36,0
22	16	3,5	52,2	35,8
23	20	3,4	48,7	35,0
24	20	3,4	51,0	34,5
25	21	3,7	50,0	36,5
26	35	4,1	55,5	39,6
27	22	3,8	51,4	37,0
28	18	3,3	51,5	34,8
29	21	3,5	52,0	
30	38	4,0	52,0	35,5
31	24	3,8	49,5	
32	36	3,9	53,0	
33	39	4,3	55,0	37,3
34	23	4,1	55,5	36,0
35	27	3,6	49,5	

Fonte: Protocolo de atendimento do SEG-HC-UFMG

TABELA 9. 12 – Dados antropométricos correspondentes à avaliação nutricional final do grupo controle

Nº da criança	Idade Av. final (dias)	Peso (Kg)	Estatura (cm)	Perímetro Cefálico (cm)
1	70	5,3	54,0	38,5
2	91	5,3	58,0	39,0
3	79	6,1	63,5	41,8
4	59	6,2	59,0	40,5
5	154	6,4	62,5	41,0
6	154	6,2	62,0	41,5
7	152	6,9	65,5	41,0
8	184	8,7	67,0	43,5
9	397	11,5	76,0	48,0
10	394	10,5	78,8	45,5
11	214	8,2	68,5	45,0
12	395	12,3	75,4	49,5
13	396	9,4	74,0	45,6
14	123	7,5	66,0	43,0
15	184	8,4	70,0	44,0
16	276	9,2	72,5	46,5
17	123	5,3	59,0	40,2
18	122	8,0	65,0	46,0
19	320	10,9	77,5	46,5
20	305	9,1	73,0	44,5
21	121	6,9	63,0	40,5
22	154	7,3	67,1	43,6
23	188	7,5	64,5	42,5
24	121	6,3	64,0	39,0
25	215	7,8	67,5	44,5
26	396	11,8	82,5	50,0
27	395	8,8	73,8	47,0
28	396	9,8	75,2	45,9
29	399	10,1	80,5	45,5
30	311	8,5	71,0	45,2
31	304	9,2	73,8	42,5
32	396	9,2	73,0	46,0
33	310	9,5	76,0	44,8
34	380	10,5	79,0	45,5
35	396	8,5	73,6	46,0

Fonte: Protocolo de atendimento do SEG-HC-UFMG

ANEXO 13

TABELA 9.13 - Crianças que mantiveram o aleitamento materno após 12 meses de acompanhamento e o período total durante o qual foram amamentadas.

Nº da criança	Duração do aleitamento materno (dias)
9	395
10	396
12	396
13	404
26	403
27	568
28	533
29	466
32	690
34	408
35	733

ANEXO 9

A utilização do aleitamento materno no tratamento da fenilcetonúria

Viviane de Cássia Kanufre

RESUMO

Este estudo teve como objetivo avaliar o uso do leite materno (LM) como fonte de fenilalanina (phe) no tratamento da fenilcetonúria. Foram estudados 35 lactentes fenilcetonúricos que mantiveram o LM como fonte de phe e os resultados obtidos foram comparados com os de outros 35 lactentes que usaram fórmula láctea comercial. Os grupos foram pareados por sexo e por idade à suspensão do aleitamento materno. Os dados foram analisados até a suspensão do LM, ou no máximo, durante 12 meses de acompanhamento. Para o grupo leite materno foi oferecida “fórmula especial” isenta em phe, em mamadeira de 3 em 3 horas e o LM em livre demanda nos intervalos. Analisaram-se os níveis sanguíneos de phe durante o período de amamentação. Foi comparado o tempo necessário para adequação dos níveis sanguíneos de phe, após o início do tratamento, utilizando-se o teste de *Wilcoxon*. Foram comparados os dados antropométricos, entre os dois grupos, pelo teste *t de student* pareado, utilizando-se o escore $Z \geq -2$ como limite entre eutrofia e desnutrição. A duração da amamentação natural teve média de $224,4 \pm 120,1$ dias. O controle dos níveis sanguíneos de phe foi adequado na maioria dos lactentes de ambos os grupos. A avaliação antropométrica mostrou que a maioria das crianças, de ambos os grupos, apresentou escores *Z* dentro dos limites da normalidade, com evolução favorável dos índices avaliados. Do ponto de vista de crescimento e controle metabólico, o método utilizado foi adequado, demonstrando ser possível manter o leite materno no tratamento da fenilcetonúria.

Palavras chaves: Aleitamento materno. Fenilcetonúria. Fenilalanina

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the use of breast-feeding (BF) as phenylalanine (PHE) source in the treatment of phenylketonuria (PKU). Altogether, 35 PKU infants that had BF as PHE source were studied and the gotten results were compared with those other 35 infants that had commercial lacteal formula. The two groups were compared by sex and age to the suspension of the breast-feeding. The data were analyzed until the suspension of BF or, at most, during 12 months. A baby's bottle with the special formula was offered to breast-feeding group, each three hours and free demand of BF was offered in the intervals. PHE levels in blood during the breast-feeding were analyzed. The necessary time to the adequacy of PHE levels in blood were compared after the beginning of the treatment, using *Wilcoxon* test. Also, the anthropometric data between the two groups were analyzed and compared through *t student* test matched, using the score $Z \geq -2$ as the limit between the eutrophy and malnutrition. The average duration of breast-feeding was 224.4 ± 120.1 days. The control of blood PHE levels was adequate in the majority of the infants from both groups. The anthropometric evaluation showed that practically all the PKU patients, from both the groups presented the score *Z* concerning the evaluated indexes in the limits of normality, with significant improvement in the evolution of these indexes. Concerning the growth and metabolic control, the applied method was adequate, showing to be possible to keep BF for PKU treatment.

Key words: Breast-feeding. Phenylketonuria. Phenylalanine.

INTRODUÇÃO

A fenilcetonúria (PKU) é doença genética autossômica recessiva, caracterizada por deficiência ou ausência de atividade da enzima fenilalanina hidroxilase, o que impede a hidroxilação da fenilalanina em tirosina. O aumento da phe no sangue leva a alterações do sistema nervoso central causando retardo mental irreversível ⁽¹⁾.

O Programa Estadual de Triagem Neonatal (PETN), gerenciado pelo Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM-UFMG), é responsável pela triagem neonatal no Estado de Minas Gerais. Todas as crianças com níveis de fenilalanina $\geq 240 \mu\text{mol/L}$, são encaminhadas ao Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG (SEG-HC-UFMG), para esclarecimento diagnóstico e tratamento, se necessário ⁽²⁾. O tratamento consiste na utilização de dieta restrita em phe e, conseqüentemente, em proteínas naturais, associada ao uso de um substituto protéico para complementação das necessidades diárias de proteínas, em especial ⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾. Como a phe é um aminoácido essencial, também para o fenilcetonúrico, a dieta deve contê-la em quantidade adequada, possibilitando tanto a manutenção dos seus níveis sanguíneos em limites considerados seguros, quanto o crescimento e o desenvolvimento dos indivíduos dentro dos parâmetros da normalidade ⁽³⁾. No tratamento tradicional para fenilcetonúria recomenda-se a suspensão do leite materno (LM) devido a dificuldade em se quantificar a phe ingerida pela criança e, conseqüentemente, o controle de seus níveis sanguíneos. Estudos mais recentes vêm demonstrando ser possível controlar os níveis de phe no sangue utilizando-se o LM como fonte de phe, mediante técnica específica ^{(6) (7) (8)}. O objetivo deste trabalho foi o de avaliar o uso do LM em lactentes com fenilcetonúria mediante comparação com um grupo controle, de lactentes também com PKU, que utilizaram fórmula láctea comercial, como fonte de phe.

METODOLOGIA

Foi realizado estudo de coorte histórico concorrente e pareado, de janeiro de 2000 a abril de 2005, com 35 fenilcetonúricos com diagnóstico precoce que mantiveram o aleitamento materno por um período mínimo de 30 dias. Estas crianças foram comparadas a um grupo controle, composto de 35 crianças com PKU que se submeteram ao tratamento tradicional, pareada por sexo e idade à suspensão do aleitamento. Findo o aleitamento materno, o par não mais entrava nas avaliações realizadas. Foram incluídas no estudo crianças nascidas à termo, com peso ao nascimento ≥ 2.500 g e que, no dia da primeira consulta, tinham idade ≤ 40 dias. As consultas e as dosagens sangüíneas de phe foram realizadas semanalmente até seis meses de idade e quinzenalmente até um ano. O sangue foi coletado por punção venosa, e a dosagem de phe foi feita por ultramicrofluorimetria, após eluição do sangue ⁽⁹⁾.

1. PRESCRIÇÃO DA DIETA

As crianças do grupo leite materno recebiam LM em livre demanda nos intervalos das mamadeiras, contendo “formula especial” ofertada a cada 3 horas. A “fórmula especial”, isenta em phe, continha substituto protéico, água, carboidratos e lipídios. A concentração calórica da “fórmula especial” mantida em torno de 67 cal/100 mL. O volume de LM, a quantidade do substituto protéico e dos outros ingredientes foram definidos de acordo com os níveis sangüíneos de phe, verificados em cada consulta, os quais deveriam ser mantidos entre 120 $\mu\text{mol/L}$ e 360 $\mu\text{mol/L}$ ⁽¹⁰⁾.

Como forma de aumentar ou diminuir a sucção ao seio e, conseqüentemente, controlar a ingestão de phe, modificava-se o volume e/ou a concentração calórica da “fórmula especial”.

As modificações foram realizadas utilizando-se os seguintes critérios:

1- Se a dosagem de phe estava ≥ 120 $\mu\text{mol/L}$ e ≤ 360 $\mu\text{mol/L}$ o volume e os ingredientes da “fórmula especial” eram mantidos.

2- Se a dosagem de phe estava $> 360 \mu\text{mol/L}$, a “fórmula especial” era alterada, e o volume de cada mamadeira era aumentado da seguinte maneira: de 10 mL a 20 mL quando a dosagem era $> 360 \mu\text{mol/L}$ e $\leq 480 \mu\text{mol/L}$, de 20 mL a 40 mL quando a dosagem era $> 480 \mu\text{mol/L}$ e $\leq 600 \mu\text{mol/L}$, e de 40 mL a 50 mL quando a dosagem estava $> 600 \mu\text{mol/L}$. Caso as dosagens de phe permanecessem $> 360 \mu\text{mol/L}$ em 3 consultas consecutivas, o leite materno era suspenso e iniciava-se o tratamento tradicional.

3- Se as dosagens de phe estavam $< 120 \mu\text{mol/L}$, o volume e os ingredientes da “fórmula especial” de cada mamadeira eram diminuídos em 10 mL, para estimular a sucção ao seio e aumentar a ingestão de LM, até que os níveis de phe atingissem os valores recomendados, ou que o volume da “fórmula especial” atingisse um mínimo de 20 mL/mamadeira. Se o volume chegasse a este mínimo, sem modificações dos níveis sanguíneos de phe, por duas consultas consecutivas, alterava-se a concentração calórica da “fórmula especial” de 67 cal/100mL para 45 cal/100mL. Se mesmo assim os níveis sanguíneos de phe permanecessem $< 120 \mu\text{mol/L}$, fórmula láctea comercial contendo phe era acrescida à “fórmula especial”, mantendo-se, ainda, o leite materno.

2. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para o grupo leite materno foi calculada a duração do aleitamento e avaliado o número de crianças em que foi necessário introduzir a fórmula láctea comercial para manutenção dos níveis sanguíneos de phe dentro dos limites recomendados.

Os grupos leite materno e controle foram comparados utilizando-se o teste de Wilcoxon, considerando o nível de significância de $p < 0,05$. As características dos grupos leite materno e controle estão representados na TAB.1

TABELA 1: Comparação das características dos grupos leite materno e controle

	Grupo				P ^b
	Leite materno (n=35)		Controle (n=35)		
	média ± dp	mediana ^b	média ± dp	Mediana ^a	
Peso ao nascer (kg)	3,2 ± 0,43	3,2 (2,6-4,2)	3,1 ± 0,35	3,0 (2,5-3,9)	0,41
phe no sangue na triagem neonatal (µmol/L)	1.230 ± 555	1.137 (322-2.718)	1.258 ± 562	1.132 (364-2.880)	0,92
phe no sangue na 1 ^a consulta (µmol/L)	1.711 ± 595	1.708 (694-2877)	1.690 ± 593	1.629 (710-2880)	0,86
Idade no teste de triagem (dias)	7,8 ± 4,3	7 (4-25)	8,8 ± 5	6 (4-19)	0,54
Idade na 1 ^a consulta (dias)	22,7 ± 5,5	23 (15-39)	25,8 ± 7,4	24 (12-39)	0,08

^a mediana (mínimo-máximo).

^b Teste de Wilcoxon para a diferença das medianas.

As médias sanguíneas de phe foram analisadas, nos dois grupos, durante o período em que as crianças do grupo leite materno foram amamentadas, excluindo-se as dosagens realizadas antes do início do tratamento e durante o teste de sobrecarga.

Foram comparados, entre os dois grupos, os tempos médios (em dias) para adequação dos níveis sanguíneos de phe ($\leq 360\mu\text{mol/L}$) utilizando-se o teste de Wilcoxon, considerando-se o nível de significância de $p < 0,05$.

A avaliação antropométrica, nos dois grupos, foi realizada pelo programa EPI-INFO (epinut), considerando-se o escore $Z \geq -2$, como ponto de corte entre eutrofia e desnutrição. As medidas de peso, estatura e perímetro cefálico de cada criança, foram coletadas no dia da primeira consulta e no dia, o mais próximo possível, da suspensão do aleitamento materno. Para o grupo controle foram obtidas as mesmas medidas, também, no dia da primeira consulta e no dia correspondente à idade do seu par, à suspensão do LM. A comparação dos índices antropométricos encontrados foi realizada pelo teste *t de student pareado* pelo programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences).

RESULTADOS

Dos 35 lactentes analisados, de cada grupo, 21 (60%) eram do sexo masculino.

A duração média de aleitamento materno durante o período de 12 meses de acompanhamento, foi de $224,4 \pm 120,1$ dias com mediana de 199 dias, e variação mínima de 35 e máxima de 365 dias. Foi necessário introduzir fórmula láctea comercial na dieta de 24 (68,5%) crianças, em média aos $75,4 \pm 52$ dias após o início do tratamento.

O GRAF. 1 mostra as médias dos níveis sanguíneos de phe de cada criança dos grupos leite materno e controle durante o período do estudo, determinado pelo tempo de amamentação. Observa-se que foram encontradas médias sanguíneas de phe $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ em uma criança do grupo leite materno e duas do grupo controle.

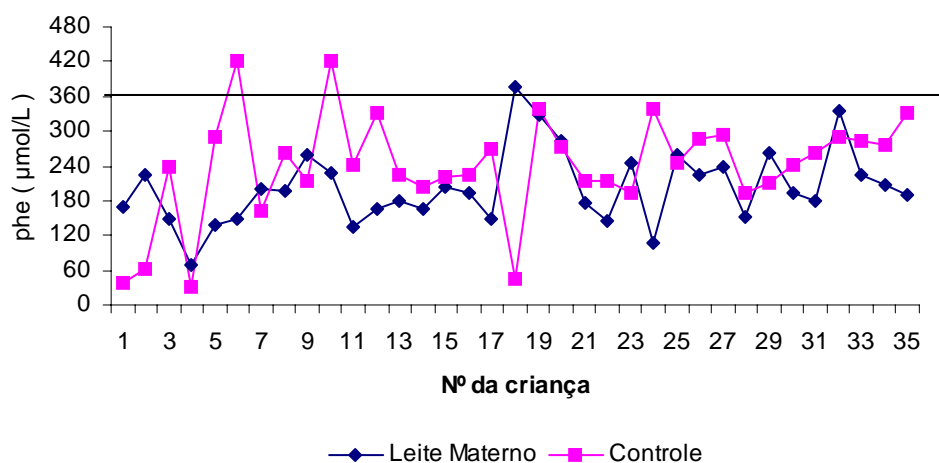


GRAFICO 1 - Médias de phe no sangue para cada uma das 35 crianças do grupo leite materno e do grupo controle, durante o período de acompanhamento.

A comparação do tempo necessário (em dias) para adequação dos níveis sanguíneos de phe entre os dois grupos, após início do tratamento está descrita na TAB. 2. Não houve diferença significativa entre os grupos analisados.

TABELA 2 - Comparação do tempo (em dias) necessário para adequação dos níveis sanguíneos phe , pós o início do tratamento, entre os grupos leite materno e controle

Grupo	Tempo (em dias)		p ^b
	média \pm dp	mediana ^a	
Leite materno	$11,4 \pm 6,6$	8 (6-35)	0,47
Controle	$9,8 \pm 3,8$	7 (5-21)	

^a mediana (mínimo-máximo).

^b Teste de Wilcoxon para a diferença das medianas.

A TAB. 3 apresenta a comparação das médias dos índices antropométricos nas avaliações inicial e final, entre os dois grupos. Para todos os índices antropométricos analisados, ao início do tratamento e a interrupção do aleitamento materno, observou-se que não houve diferença significativa entre as médias, considerando-se o nível de 95% de confiança.

TABELA 3 - Comparação das médias dos índices antropométricos os grupos leite materno e controle realizados na primeira consulta e ao final da amamentação.

Avaliação inicial			
índice	Grupo	Escore Z média \pm dp	p ^a
Peso/estatura n = 30	Leite materno	0,00 \pm 0,77	0,49
	Controle	0,11 \pm 0,73	
Peso/idade n = 35	Leite materno	-0,46 \pm 0,79	0,78
	Controle	-0,51 \pm 0,72	
Estatura/idade n= 35	Leite materno	-0,77 \pm 0,74	0,68
	Controle	-0,83 \pm 0,74	
Avaliação Final			
índice	Grupo	Escore Z média \pm dp	p ^a
Peso/estatura n = 35	Leite materno	0,11 \pm 0,90	0,72
	Controle	0,19 \pm 0,86	
Peso/idade n = 35	Leite materno	-0,14 \pm 0,99	0,19
	Controle	0,13 \pm 0,95	
Estatura/idade N= 35	Leite materno	-0,29 \pm 1,01	0,24
	Controle	-0,02 \pm 1,02	

^a Teste *t* de Student pareado

A TAB 4 mostra a evolução antropométrica, diferença entre a avaliação final e a inicial, dos índices para os grupos leite materno e controle. Observa-se evolução favorável de todos os índices nos dois grupos; no grupo LM encontrou-se significância estatística apenas na relação estatura/idade; no grupo controle encontrou-se significado estatístico também para o índice peso/idade.

TABELA 4 - Evolução nutricional dos índices escore Z das crianças dos grupos leite materno e controle relacionada as avaliações inicial e final

Índice	Grupo	Inicial ^a ± dp	Final ^a ± dp	Diferença ^a ± dp	p ^b
Peso/estatura (n=30)	Leite materno	0,00 ± 0,77	0,09 ± 0,85	0,09 ± 0,95	0,62
	Controle	0,11 ± 0,73	0,13 ± 0,88	0,02 ± 0,97	0,89
Peso/idade (n=35)	Leite materno	-0,46 ± 0,79	-0,14 ± 0,99	0,31 ± 0,92	0,05
	Controle	-0,51 ± 0,72	0,13 ± 0,95	0,64 ± 0,92	0,00
Estatura/idade (n=35)	Leite materno	-0,77 ± 0,74	-0,29 ± 1,01	0,47 ± 0,86	0,00
	Controle	-0,83 ± 0,74	-0,02 ± 1,02	0,82 ± 0,75	0,00

^aMedia do escore Z

^bTeste t de *student pareado*

Na avaliação das medidas do perímetro cefálico, no dia da primeira consulta, a média obtida foi de 35,9 ±1,4 cm para o grupo leite materno e de 36,1 ±1,4 cm para o grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos (p=0,7). Nesta avaliação foram utilizados 31 pares de observação, devido a ausência da medida em algumas crianças do grupo controle.

Na avaliação do perímetro cefálico final, o grupo leite materno apresentou média de 44,0± 3,4 cm e o grupo controle 44,0 ±2,9 cm, também sem apresentar diferença significativa entre os grupos (p=0,8).

Na TAB. 5 está descrita a evolução do perímetro cefálico, diferença entre avaliação final e inicial, dos grupos leite materno e controle. Observa-se que as crianças tiveram evolução favorável com significância estatística nos dois grupos.

TABELA 5 - Evolução do perímetro cefálico das crianças dos grupos leite materno e controle, relacionada às avaliações inicial e final

Grupo	Inicial ^a ± dp	Final ^a ± dp	Diferença ^a ± dp	P ^b
Leite materno (n=35)	36,1 ±1,4	44,1 ±3,4	7,9 ±3,1	0,
	36,1 ±1,4	43,9 ±3,0	7,7 ±2,7	0
Controle (n=31)				0

^amédia

^bteste t de *student pareado*

DISCUSSÃO

A possibilidade de manter o aleitamento natural, como fonte de phe no tratamento da PKU, permite oferecer ao lactente fenilcetonúrico todas as vantagens advindas do leite materno, mesmo que usado de forma mista. Destacam-se, entre outras, as vantagens emocionais que o ato de amamentar proporciona, tanto no fortalecimento do vínculo afetivo entre mãe e filho, quanto na aceitação da doença ⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾.

Mesmo na presença de alguns fatores de risco, inevitáveis nesta situação, para o desmame definitivo, consideramos que a duração da amamentação das crianças com PKU foi muito boa, e semelhante aos tempos médios descritos na literatura, tanto para crianças com PKU quanto para crianças brasileiras sem PKU ^{(11) (14) (15) (16) (17) (18) (19)}. Apesar do tempo de amamentação encontrado estar aquém do recomendado pela Organização Mundial da Saúde, devemos considerar que, quando o tratamento tradicional é instituído, as crianças são desmamadas definitivamente no primeiro mês de vida. Ao manter o leite materno na dieta dos lactentes com PKU, eles são beneficiados por um período mais prolongado, que de acordo com o presente estudo pode variar de 35 a 365 dias, após o início do tratamento. Acreditamos que a manutenção do aleitamento materno, durante este período representa, sem dúvida, um ganho inestimável para estas crianças.

O tempo necessário para adequação dos níveis sangüíneos de phe após o tratamento ser iniciado é muito importante. Neste estudo os resultados obtidos não demonstraram diferença significativa entre os dois grupos. Caso fosse possível instituir dosagens sangüíneas diárias, poderíamos obter resultados mais interessantes. Consideramos o tempo encontrado seguro, impossibilitando o acometimento do sistema nervoso central, evitando assim, repercussões clínicas.

Ao avaliarmos as médias sangüíneas de phe, durante o período em que as crianças amamentaram, observamos que os níveis permaneceram, em sua maioria, adequados para os

dois grupos, nos limites preconizados pela literatura ⁽¹⁰⁾. Foi indicada a suspensão do leite materno, devido à persistência de níveis elevados de phe, para apenas uma criança, enquanto, foi indicado o uso de fórmula láctea comercial para a maioria das crianças do grupo leite materno. Estes fatos demonstram que o uso do leite materno, feita com a metodologia aqui empregada, mantém os níveis de phe no sangue, da grande maioria dos lactentes com PKU, em valores considerados seguros ($\leq 360 \mu\text{mol/L}$).

Verificamos, ainda, que o aleitamento materno também propiciou crescimento adequado para os pacientes que o usaram como fonte de phe, de maneira semelhante ao grupo controle. A presença de recém-nascidos, nos dois grupos, apresentando alguns índices antropométricos < -2 , deve-se, provavelmente, ao menor crescimento intra-útero, mais prevalente entre os pacientes fenilcetonúricos que na população geral.

Embora, na grande maioria dos pacientes em uso de leite materno tenha sido possível verificar evolução antropométrica favorável, apesar de não ter sido encontrada diferença significativa em todos os índices analisados, verificamos que uma criança do grupo leite materno manteve o índice peso/estatura abaixo de -2 . Nas avaliações longitudinais realizadas ao longo do acompanhamento, desta criança, a inclinação positiva e em ascendência da sua curva de crescimento nos sugere que, ou ela não conseguiu se recuperar de uma desnutrição intra-útero ou, o que acreditamos ser o mais possível, é constitucionalmente magra. Ainda, outro paciente do grupo leite materno apresentou alteração do mesmo índice peso/estatura, apenas na avaliação final aos 5 meses de idade. Da mesma maneira, na avaliação longitudinal ao longo do primeiro ano de vida, manteve o mesmo padrão de crescimento, apesar de receber aporte de calorias e proteínas acima do recomendado para a faixa etária.

Concluimos, pois, que é possível utilizar o leite materno como fonte de phe no tratamento do PKU com controle adequado dos níveis sanguíneos do aminoácido e crescimento dos pacientes dentro dos limites da normalidade. No caso específico da fenilcetonúria, deve ser

acrescentado, entres todos os benefícios inerentes à conduta adotada positivo no vínculo afetivo entre o binômio mãe-filho, com reflexo afirmativo na aceitação da doença e na adesão ao tratamento.

REFERENCIAS

- 1- SCRIVER, C. R.; KAUFMAN, S. Hiperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: SCRIVER, C. R. *et al.* **The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001. p.1667-1724.
- 2- STARLING, A. L. P, *et al.* Fenilcetonúria. **Rev. Med. Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 9, n. 3, p. 106-110, jul. /set. 1999.
- 3- ACOSTA, P. B.; YANICCELLI, S. **The Ross metabolic formula system, nutrition support protocols**. 4. ed. Columbus: Ross Laboratories, Library of Congress, 2001. 432 p.
- 4- CORNEJO, V.; RAIMANN, E. Errores Innatos del metabolismo de los aminoácidos. In: COLOMBO, M. C.; CORNEJO, V.; RAIMANN, B. **Errores Innatos en el Metabolismo Del Niño**. Santiago do Chile: Universitária, 1999. p. 59-65.
- 5- KANUFRE, V. C. *et al.* Abordagem dietética para fenilcetonúria. **Rev. Méd. Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 11, n. 3, p. 129-134, jul. /set. 2001.
- 6- MOTZFELDT, K.; LILJE, R.; NYLANDER, G. Breastfeeding in phenylketonuria. **Acta Paediatr. Suppl.**, Oslo, v.8, p. 24- 27, dec. 1999.
- 7- RIJN, M. V. *et al.* A different approach to breast-feeding of the infant with phenylketonuria. **Eur. J. Pediatr.**, [s.l], v. 162, p. 323-326, 2003.
- 8- GREVE, L. C. *et al.* Breast-feeding in the management of the newborn with phenylketonuria: a practical approach to dietary therapy. **J. Am. Diet. Assoc.**, Sacramento, v.94, p. 305-309, mar. 1994.
- 9- JANUÁRIO, J. N.; MOURÃO, O. G. **Manual de organização e normas técnicas para triagem neonatal**. Belo Horizonte: Coopmed; Editora Médica, 1998. vol.1. 88 p.
- 10- BRITISH GUIDELINES FOR PKU MANAGEMENT. **Report of medical research council working party on PKU and recommendations of European Society for PKU on Dietary Management of PKU 1998**. Disponível em: <<http://web47.radiant.net/-pkunews/diet.htm>>. Acesso em: 8 fev. 2005.
- 11- McCABE, E. R.; McCABE, L. Issues in the dietary management of phenylketonuria: breast-feeding and trace- metal nutriture. **Ann. N Y Acad. Sci.**, New York, v. 477, p. 215-222, 1986.

- 12- PRIMO, C. C.; CAETANO, L. C. A decisão de amamentar a nutriz: percepção de sua mãe. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 75, n. 6, p. 449-455, 1999.
- 13- PAMPLONA, V. Aspectos Psicológicos na Lactação. In: CARVALHO, M. R.; TAMEZ, R. N. **Amamentação: bases científicas a prática profissional**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 166-172.
- 14- DEMIRKOL, M. *et al.* Feasibility of breast-feeding in inborn errors of metabolism: experience in phenylketonuria. **Ann. Nutr. Metab.**, [s.l.], v.45, n. 1, p. 497-498, aug. 2001.
- 15- CALDEIRA, A. P.; GOULART, E. M. A. A situação do aleitamento materno em Montes Claros, Minas Gerais: estudo de uma amostra representativa. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 76, n. 1, p. 65-72, 2000.
- 16- PEREIRA, F. A. *et al.* Fatores relacionados à interrupção precoce do aleitamento materno em Alterosa/MG. **Rev. Méd. Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 9, n. 4, p. 132-136, 1999.
- 17- PASSOS, M. C. *et al.* Práticas de amamentação no município de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil. **Rev. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 6, p. 617-622, out. 2000.
- 18- FIGUEIREDO, M. G. *et al.* Inquérito de avaliação rápida das práticas de alimentação infantil em São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 1, p. 172-179, jan./fev. 2004, Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 11 jan. 2005.
- 19- OLIVEIRA, L. P. M. *et al.* Duração do aleitamento materno, regime alimentar e fatores associados segundo condições de vida em Salvador, Bahia, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.21, n.5, p. 1519-1530, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 29 set. 2005.