

**Michelle Rosa Andrade Alves**

**INGESTÃO E ESTADO NUTRICIONAL DE SELÊNIO DE  
FENILCETONÚRICOS – DE 4 A 10 ANOS DE IDADE – EM  
TRATAMENTO NO SERVIÇO ESPECIAL DE GENÉTICA DO  
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG**

Belo Horizonte  
Faculdade de Medicina  
2009

**Michelle Rosa Andrade Alves**

**INGESTÃO E ESTADO NUTRICIONAL DE SELÊNIO DE  
FENILCETONÚRICOS – DE 4 A 10 ANOS DE IDADE – EM  
TRATAMENTO NO SERVIÇO ESPECIAL DE GENÉTICA DO  
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós - Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente.

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Ana Lúcia P. Starling  
Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte  
Faculdade de Medicina  
2009

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**  
**Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente**

---

**Reitor:** Prof. Ronaldo Tadêu Pena

**Vice-Reitora:** Heloisa Maria Murgel Starling

**Pró-Reitora de Pós-Graduação:** Prof<sup>a</sup>. Elizabeth Ribeiro da Silva

**Pró-Reitor de Pesquisa:** Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

**Diretor da Faculdade de Medicina:** Prof. Francisco José Penna

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

**Coordenador do Centro de Pós-Graduação:** Prof. Carlos Faria Santos Amaral

**Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação:** João Lúcio dos Santos Jr.

**Chefe do Departamento de Pediatria:** Prof<sup>a</sup> Maria Aparecida Martins

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

**Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente:** Prof.<sup>a</sup> Ana Cristina Simões e Silva

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

Prof<sup>a</sup>. Ivani Novato Silva

Prof. Jorge Andrade Pinto

Prof<sup>a</sup>. Lúcia Maria Horta Figueiredo Goulart

Prof<sup>a</sup>. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Prof. Marco Antônio Duarte

Prof<sup>a</sup>. Regina Lunardi Rocha

Gustavo Sena Sousa (Repr. Discente)

Dedico este trabalho:

À minha querida acadêmica de nutrição, Aline Cristina Lucas.

Aos meus pais e irmãos.

Aos meus queridos pacientes e responsáveis.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus terno criador de todas as coisas, autor e consumidor da minha fé. Obrigada, Senhor, por me sustentar sempre.

Agradeço à minha família por serem meu “chão” e os meus exemplos. Agradeço ao papai e mamãe por sempre incentivar os estudos, o trabalho árduo e pelas incessantes orações. Obrigada por fazerem de mim o que sou hoje. Léo, meu irmão querido, obrigada por me “salvar” diversas vezes das astúcias do notebook. Ana e Roni, obrigada por sempre me incentivar e aconselhar. Ana, obrigada pela amizade de irmã, valeu passar por todas as “aventuras” da convivência diária, temos muitas histórias!

Agradeço ao Nupad na pessoa do Dr. José Nélio Januário que há 9 anos abriu as portas, me acolheu e me aceitou como profissional na instituição. Devo ao Nupad muito da minha formação e crescimento profissional. À querida Dra. Ana Lúcia Starling, minha orientadora, minha guia, minha guru! Muito obrigada por me ensinar, esclarecer e dar o direcionamento certo. Agradeço por sempre estar disponível mesmo em meio a tantos afazeres e grandes responsabilidades. Te admiro pelo profissionalismo, pelo carinho com os pacientes e pela vontade de ver um melhor atendimento para a fenilcetonúria. Você sempre foi especial. Obrigada por tudo!

Agradeço aos meus queridos acadêmicos de medicina, Joyce e Léo. Agradeço, principalmente, a minha menininha tão sorridente que ficou comigo no último ano e que sem ela eu não teria feito essa dissertação com tanta organização. Aline, obrigada por ser meu braço direito. Dedico todo esse trabalho à você e aos seus pais que devem ter tido muito orgulho de terem tido uma filha como você. Nunca mais te verei, mas a terei sempre em meu coração!

À amiga Dri, pelo companheirismo e amizade tão fiéis. Passamos por tudo juntas, seleção, aprovação, comemoração, os “perrengues” da pesquisa, cansaço, trabalho, a escrita, e, agora defendemos quase juntas. Valeu à pena!

Aos amigos Luís Carlos, Fabrício, Fabiano, Érica, Júnia, Daniel, Priscila, Grazy, Eliel e Sr. Vander, tão presentes e que me fizeram rir nos momentos mais difíceis. Lucília, obrigada pela essencial ajuda com as referências. Às amigas, Dayrell, Aline, Leda, Cláudia, Rejane, Marcela, Vanessa, Denise, Ana Carolina, Letícia e Roberta. Obrigada pela amizade e incentivo.

À Central de Projetos, Andréia (fofucha!), Jaqueline e Glauciane, obrigada por todo o apoio e gerenciamento do projeto. À Central de Documentação e Arquivos, Piedade e Verinha, pela revisão, artigos e pela presteza e rapidez com que me passavam as informações solicitadas. Muito obrigada à Dra. Arminda, Jaqueline Tibúrcio e, principalmente, ao acadêmico Rafael que me ajudaram na análise estatística e que me explicaram tudo com tanta clareza. Ao Setor de Informação, Jeferson, Davidson, José Vicente e Bruno pelo grande interesse e disposição em ajudar. Ao Eugênio que por muito tempo trabalhou conosco e deu valiosas dicas. À grande equipe do SCT que eu fiz parte durante anos. Obrigada por me ensinarem a ser envolvida e responsável com meu trabalho como vocês são. Parabéns a todos vocês que “vestem a camisa” da triagem neonatal! Obrigada Fatinha por todo o incentivo e aprendizado nesses anos. Algumas pessoas foram fundamentais, Ester, Cris Dutra, Ivan, Vanessa e Isabela. Dra. Ana Paula, agradeço muito pelos conselhos e conversas.

Agradeço às meninas da recepção e coleta, Iara, Simone, Gislaine, Lélia, Luciana e Jeane, que com tanto afinco realizaram a sua parte na pesquisa. Agradeço à Janete, Celina, Ires, Roseneide e Regiane, pelo apoio e amizade. Às amigas inseparáveis do CEAPS, Isabel, Cris Rust, Maria Cristina e Mérupe. Obrigada por dividir esse momento comigo e sempre me dizer que valeria à pena todo esse esforço. Vocês são super companheiras! Ao Laboratório de Triagem Neonatal que organizou toda a parte do recebimento, envio e devolução de exames e resultados. Roberto, Bruna e Silvânia, muito obrigada pela organização, disposição e informações tão preciosas.

Aos amigos do ambulatório de fenilcetonúria que há 9 anos me receberam como estagiária e hoje como profissional me ajudaram a ter um conhecimento melhor da “fenil” e tratar com humanidade e respeito os pacientes. Obrigada Dr. Marcos Aguiar, Dra. Rocksane, Rosângelis, Jacqueline, Viviane, Marília, querida Jarilda, acadêmicos e residentes de medicina, acadêmicos de nutrição da Newton Paiva e UFMG.

Agradeço, principalmente, aos meus queridos pacientes e responsáveis que se disponibilizaram a participar da pesquisa. Muito obrigada por terem contribuído para conseguir um tratamento de mais qualidade para vocês. Tenho um carinho e admiração imensa pelas nossas crianças. Tenham a certeza que vocês contribuíram para o seu próprio futuro.

“Tudo tem o seu tempo determinado,  
e há tempo para todo o propósito debaixo do céu”

Eclesiastes 3:1

## RESUMO

O objetivo principal do estudo foi avaliar a ingestão alimentar e o estado nutricional de selênio em pacientes com fenilcetonúria (PKU). Foram avaliados prospectivamente 54 pacientes fenilcetonúricos, com idades entre quatro e dez anos de idade, diagnosticados e tratados precocemente e sem doenças associadas. O estudo foi realizado em duas fases, ou seja, antes e após uso de mistura de aminoácidos complementada com selênio. A coleta de dados para a segunda fase do estudo ocorreu, no mínimo, 90 dias após a utilização da mistura de aminoácidos complementada com o mineral. O estado nutricional de selênio foi avaliado por meio de análise de parâmetros bioquímicos e alimentares. Para avaliar a ingestão alimentar de selênio foi aplicado, na primeira fase, um Questionário de Frequência Alimentar Quantitativo (QFAQ) adaptado para a população em estudo. Quanto aos parâmetros bioquímicos foram coletadas amostras de sangue para análise de selênio sérico, glutathiona peroxidase (GPX) no eritrócito, tiroxina livre (T4L) no soro e fenilalanina (phe) sanguínea, antes e após o uso de mistura de aminoácidos complementada com selênio. A média de idade das crianças foi de  $7,0 \pm 1,8$  anos e 35,2% eram do sexo feminino. O tempo médio de complementação de selênio em fórmula especial foi de  $122,2 \pm 25,1$  dias. A mistura de aminoácidos complementada com o mineral representou 72,9% da oferta diária de selênio. Após a complementação de selênio, a concentração sérica média de selênio sérico e GPX no eritrócito tiveram um aumento significativo ( $p < 0,05$ ) com correlação significativa ( $p < 0,05$ ) entre esses dois parâmetros antes e após a complementação com o mineral. A ingestão média de selênio aumentou significativamente ( $p < 0,001$ ) alcançando o recomendado pela DRI. A concentração média de T4 Livre no soro dos pacientes estava normal, apesar de nove pacientes terem dosagens acima do limite máximo de referência. Houve uma redução significativa ( $p < 0,001$ ) dessas concentrações em todos os pacientes após o uso da mistura de aminoácidos complementada com selênio. Foi encontrada correlação estatisticamente significativa entre as concentrações de selênio sérico e GPX nos eritrócitos e as concentrações de T4L antes do uso da mistura de aminoácidos complementada com o mineral. Os resultados deste trabalho demonstraram que a complementação de selênio por meio de substituto protéico foi eficaz, portanto, justifica-se a recomendação, complementação e a continuidade do uso de substitutos protéicos complementados com selênio no tratamento da PKU.

Palavras-chave: fenilcetonúria, selênio, glutathiona peroxidase, hormônios tireoidianos

## ABSTRACT

The aim of the study was to evaluate nutritional condition and alimentary intake of selenium in 54 patients prospectively presenting Phenylketonuria (PKU). Patients are between 4 and 10 years and they have been early diagnosed, treated and no related diseases were found. The study has been carried out in two phases, before and after utilizing a mixture of amino acids supplemented with selenium. Data collection for the second phase was carried out at least 90 days after the mixture introduction. Selenium nutritional status was evaluated through the analysis of alimentary and biochemical parameters. During the first phase, a form – (QFFQ) quantitative food-frequency questionnaire – was used in order to evaluate selenium intake adapted for people on target. In relation to the biochemical parameters, selenium serum and free thyroxin (T4L) dosing was carried out, as well as eritrocitary Glutathione peroxidase (GPX) dosing in both phases of the study. The average age of the PKU children participating in the study was,  $7,0 \pm 1,8$  years, 32% female gender. The average period of selenium supplementation was about  $122,2 \pm 25,1$  days. From the total 72,9% of the daily mineral administration was made up by the amino acid composed supplemented with the mineral content during the time it was used. Results showed a significant increase in the selenium serum concentrations ( $p < 0,05$ ), as well as GPX concentrations on erythrocyte after the mineral supplementation. In addition, a remarkable co-relation ( $p < 0,05$ ) between these two parameters was noticed. Selenium average ingestion increased significantly ( $p < 0,001$ ) reaching DRI recommendation. Free T4 serum concentrations were normal, despite the serum concentration of free T4 were above the maximum reference limit in nine of the patients. After supplementation none of them presented alterations on hormonal dosing. The average concentration of this hormone showed normal on both phases, but significant reduction of those concentration ( $p < 0,001$ ) were noticed after supplementation with selenium. Results showed statistically a significant co-relation between the average selenium serum concentrations and eritrocitary GPX, as well as between that dosage and concentrations of free T4 before supplementation with selenium and amino acids. Results on this study showed supplementation with selenium by means of proteinic substitute effective, therefore, making it reasonable for supplementation and continuous maintenance of selenium ingestion recommendable for treating PKU.

Key words: phenylketonuria, selenium, glutathione peroxidase, thyroid hormones.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>aa</b>	Aminoácidos
<b>BH4</b>	Tetrahidrobiopterina
<b>CAT</b>	Catalase
<b>COEP- UFMG</b>	Comitê de Ética em Pesquisa - Universidade Federal de Minas Gerais
<b>DRI</b>	Dietary Reference Intakes
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GPX</b>	Glutathione peroxidase
<b>HP</b>	Hiperfenilalaninemia
<b>HPP</b>	Hiperfenilalaninemia persistente
<b>HPT</b>	Hiperfenilalaninemia transitória
<b>LM</b>	Leite materno
<b>MS/SES-MG</b>	Ministério da Saúde/Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais
<b>NCHS</b>	National Center for Health Statistics
<b>NUPAD-FM-UFMG</b>	Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PAH</b>	Fenilalanina hidroxilase
<b>PETN-MG</b>	Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais
<b>phe</b>	Fenilalanina
<b>PKU</b>	Fenilcetonúria
<b>QFA</b>	Questionário de frequência alimentar
<b>QFAQ</b>	Questionário de frequência alimentar quantitativo
<b>QI</b>	Quociente Intelectual
<b>R-24h</b>	Recordatório de 24 horas
<b>RDA</b>	Recommended Dietary Allowances
<b>SCT</b>	Setor de Controle do Tratamento

<b>SEG-HC-UFMG</b>	Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
<b>SES-MG</b>	Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>SOD</b>	Superóxido dismutase
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Science
<b>TAR</b>	Total antioxidant reactivity
<b>TBA-RS</b>	Thiobarbituric acid-reactive species
<b>tyr</b>	Tirosina
<b>T3</b>	Triiodotironina
<b>T4L</b>	Tiroxina Livre
<b>UFMG</b>	Universidade Federal de Minas Gerais
<b>USDA</b>	United States Department of Agriculture

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1- Ingestão recomendada de selênio pela Dietary Reference Intake (DRI) por Faixa Etária .....	28
TABELA 2 – Recomendação de selênio em microgramas por dia (mcg/dia) por faixa etária .....	44
TABELA 3 – Média, desvio padrão e mediana das concentrações de glutathione peroxidase no eritrócito de 54 crianças com PKU, entre 4 e 10 anos de idade, antes e após o uso da mistura de aminoácidos complementada com selênio.....	49
TABELA 4 – Média, desvio padrão e mediana das concentrações séricas de selênio de 54 crianças com PKU, entre 4 e 10 anos de idade, antes e após o uso da mistura de aminoácidos complementada com selênio.....	50
TABELA 5 – Média, desvio padrão e mediana das dosagens de T4 Livre no soro de 54 crianças com PKU, entre 4 e 10 anos de idade, antes e após o uso da mistura de aminoácidos complementada com selênio.....	51
TABELA 6 – Média dos teores de selênio em microgramas por dia (mcg/dia) na dieta (fase 1) e na mistura de aminoácidos (Fase 2) dos 54 pacientes com PKU .....	52
TABELA 7 – Médias da ingestão de selênio em microgramas por dia (mcg/dia) oferecidas pelos alimentos e pela mistura de aminoácidos, de acordo com as faixas etárias estudadas .....	53
TABELA 8 - Médias de selênio em microgramas por dia (mcg/dia) oferecidas pelos alimentos e pela mistura de aminoácidos, de acordo com as faixas etárias estudadas e a Dietary Reference Intake (DRI).....	54

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – Distribuição dos valores das concentrações de glutathiona peroxidase no eritrócito de cada uma das 54 crianças com PKU, entre 4 e 10 anos de idade, antes e após o uso de mistura de aminoácidos complementada com Selênio .....	50
GRÁFICO 2 - Distribuição dos valores das concentrações de selênio no soro de cada uma das 54 crianças com PKU, entre 4 e 10 anos de idade, antes e após o uso de mistura de aminoácidos complementada com selênio .....	51
GRÁFICO 3 - Distribuição dos valores das dosagens séricas de T4L de cada uma das 54 crianças com PKU, entre 4 e 10 anos de idade, antes e após o uso de mistura de aminoácidos complementada com selênio .....	52
GRÁFICO 4 - Percentual de contribuição da mistura de aminoácidos complementada, em relação à oferta diária de selênio, de 54 crianças com PKU, entre 4 e 10 anos de idade.....	53
GRÁFICO 5 - Contribuição da mistura de aminoácidos em relação ao teor médio de selênio em microgramas por dia (mcg/dia) da dieta de 54 crianças com PKU, nas faixas etárias estudadas.....	54
GRÁFICO 6 - Percentual de adequação da ingestão de selênio de 54 crianças com PKU, antes e após o uso de mistura de aminoácidos complementada com o mineral .....	54

## ANEXOS

ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	82
ANEXO B - Questionário de Frequência Alimentar Quantitativo .....	86
ANEXO C - Composição Nutricional da Mistura de Aminoácidos Complementada com Selênio.....	89
ANEXO D – Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG) .....	90
ANEXO E – Aprovação da Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG .....	91
ANEXO F – Aprovação do Conselho Diretor do NUPAD-FM-UFMG .....	92

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>17</b>
<b>2 MARCOS CONCEITUAIS</b> .....	<b>20</b>
2.1 Fenilcetonúria .....	21
2.2 Selênio.....	24
2.3 Hormônios Tireoidianos.....	29
2.4 O Selênio e sua interação com a Fenilcetonúria e os Hormônios Tireoidianos...29	
2.5 Avaliação do consumo alimentar.....	34
2.5.1 Questionário de Frequência Alimentar (QFA) .....	36
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>38</b>
3.1 Objetivo Geral .....	39
3.2 Objetivos Específicos .....	39
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	<b>40</b>
4.1 Pacientes.....	41
4.1.1 Critérios de inclusão .....	41
4.1.2 Critérios de exclusão .....	42
4.2 Avaliação do Consumo Alimentar .....	42
4.2.1 Quantificação dos Teores de Selênio.....	43
4.3 Avaliação Bioquímica .....	44
4.3.1 Procedimento de Coleta para Dosagem de Selênio Sérico.....	45
4.3.2 Procedimento de Coleta para Dosagem de GPX no Eritrócito .....	46
4.3.3 Procedimento de Coleta para Dosagem de phe e T4L .....	46
4.4 Análise Estatística dos Dados .....	47
4.5 Questões Éticas .....	47
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>48</b>
5.1 Exames Bioquímicos .....	49
5.1.1 Dosagem de Glutathione Peroxidase (GPX) no Eritrócito .....	49
5.1.2 Dosagem de Selênio Sérico .....	50
5.1.3 Dosagem de T4 Livre (T4L) no Soro .....	51

5.2 Ingestão de Selênio.....	52
5.3 Correlação entre os diversos Marcadores Bioquímicos de Selênio e a Ingestão	54
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>56</b>
6.1 Ingestão de Selênio.....	63
6.2 Selênio Sérico e a atividade de Glutathione Peroxidase (GPX) no eritrócito .....	65
6.3 T4 Livre .....	66
<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>68</b>
<b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>70</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>72</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>81</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PETN-MG) foi criado em 1993 pela Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais (SES-MG). A SES-MG estabeleceu parceria com a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), e o Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG (NUPAD-FM-UFMG) foi indicado como Coordenador Técnico do Programa.

Além da triagem neonatal, realizada em praticamente todos os recém-nascidos do Estado de Minas Gerais, o PETN-MG oferece, também, mediante parcerias entre o NUPAD-FM-UFMG e várias instituições públicas do Estado, o diagnóstico, o tratamento e o acompanhamento dos pacientes afetados pelas doenças triadas, garantidos por estrutura de apoio e busca ativa realizados pelo Setor de Controle do Tratamento (SCT) (JANUÁRIO & MOURÃO, 1998). As doenças triadas atualmente são: fenilcetonúria (PKU), hipotireoidismo congênito, fibrose cística e doença falciforme.

Segundo Aguiar (2004), em Minas Gerais, a triagem neonatal abrange 100% dos municípios (853 municípios) contemplando mais de 95% dos nascidos vivos do Estado, sendo realizados, em média, 23.000 testes de triagem por mês.

A coleta do material é realizada e enviada por aproximadamente 2.200 postos de coleta, tendo sido, também, estendida às maternidades (63 até o momento), observando-se protocolo especial, evitando-se, assim, que crianças façam o teste de triagem tardiamente.

No Estado de Minas Gerais a incidência da PKU é de 1/21.175 nascidos-vivos (MARTINS, 2005).

A coleta de sangue para a triagem neonatal deve ser realizada no 5º dia de vida, garantindo, desse modo, ingestão suficiente de proteína, o que diminui a incidência de exames falsos negativos para PKU, permitindo, ainda, o tratamento precoce das doenças triadas (STARLING *et al.*, 1999).

Em Minas Gerais, recém-nascidos com exames suspeitos para PKU, ou seja, que tenham dosagem sanguínea de fenilalanina (phe)  $\geq 240$   $\mu\text{mol/L}$  ( $\geq 4$  mg/dL) no teste de triagem são encaminhados, o mais rapidamente possível, para o Ambulatório de Fenilcetonúria do Serviço Especial de Genética do

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (SEG-HC-UFMG), para esclarecimento diagnóstico e tratamento, se necessário (STARLING *et al.*, 1999). Nos casos em que, no dia da primeira consulta no SEG-HC-UFMG, a dosagem de phe esteja  $\geq 600$   $\mu\text{mol/L}$  ( $\geq 10$  mg/dL) a criança inicia o tratamento dietético especial, imediatamente.

Atualmente, 237 pacientes com PKU estão recebendo atendimento médico, nutricional, psicológico e de assistência social no SEG-HC-UFMG. Deste total de pacientes, 180 tem diagnóstico precoce, 54 tem diagnóstico tardio e três pacientes têm diagnóstico de deficiência de tetrahidrobiopterina (BH4).

O tratamento da PKU é feito mediante o uso de dieta restrita em phe, o que determina restrição de proteínas naturais. Para completar o aporte protéico necessário é fornecido substituto protéico – hidrolisado de proteínas ou mistura de aminoácidos (aa) – isento ou com baixa concentração de phe, acrescido de tirosina (tyr), vitaminas e sais minerais (ACOSTA & YANNICELLI, 2001).

Para Acosta *et al.* (1987), os substitutos protéicos devem suprir as necessidades de vitaminas e minerais do paciente, inclusive, em relação aos elementos traço.

As principais fontes dos elementos traço como selênio, cromo, manganês e outros, são os alimentos ricos em proteínas de alto valor biológico como carnes, ovos, leite, cereais e oleaginosas, os quais são proibidos na dieta das pessoas com PKU. Barret *et al.* (1990), concluíram em seu estudo, que devem ser tomadas medidas para compensar o déficit no fornecimento destes alimentos, suplementando os elementos traço separadamente ou nas misturas de aminoácidos.

Os pacientes atendidos no SEG-HC-UFMG recebiam como substituto protéico, até outubro de 2007, uma mistura de aminoácidos não complementada com selênio, fornecida pelo MS/SES-MG, mediante licitação. Desde esta data, entretanto, uma nova mistura de aminoácidos complementada com selênio foi fornecida pelos órgãos acima citados e utilizada apenas pelos pacientes acima de 12 meses de idade. Os pacientes com idade até 12 meses continuaram com a fórmula não complementada com selênio.

Vários estudos têm relatado deficiência de selênio em crianças em tratamento para PKU, devido à pequena quantidade do elemento contida nos alimentos usados na dieta destes pacientes e, também, por ser esta uma dieta rica em fitatos, fibras e oxalatos, o que implica em uma baixa biodisponibilidade do nutriente. Os estudos concluem que o mineral deve ser complementado (BARRET *et al.*, 1990; BARRETTO *et al.*, 2008; COLOMÉ *et al.*, 2003; JOCHUM *et al.*, 1999; LLOYD *et al.*, 1989; LOMBECK *et al.*, 1996; MIRA & MÁRQUEZ, 2000; PRZYREMBEL & BREMER, 2000; STEINER *et al.*, 1982; VAN BAKEL *et al.*, 2000).

Considerando todos os dados descritos acima e procurando melhorar a qualidade do tratamento dos pacientes atendidos pelo SEG-HC-UFMG foi desenvolvido este estudo, cujo objetivo é avaliar o estado nutricional em selênio de fenilcetonúricos, antes e após o uso de um substituto protéico complementado com o mineral.



## 2 MARCOS CONCEITUAIS

### 2.1 Fenilcetonúria

As hiperfenilalaninemias (HP) se caracterizam por níveis de fenilalanina (phe) sanguínea  $\geq 240$   $\mu\text{mol/L}$  ( $\geq 4$   $\text{mg/dL}$ ). Podem ser classificadas em hiperfenilalaninemia transitória (HPT) e hiperfenilalaninemia persistente (HPP), de acordo com o tempo de duração da elevação de phe no sangue.

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 & KAUFMAN, 2001; SMITH *et al.*, 2000).

As HPP em sua maioria são causadas pela ausência ou deficiência de atividade da fenilalanina hidroxilase (PAH), enzima encontrada, quase que exclusivamente, nos hepatócitos e responsável pela hidroxilação da phe em tyr. A alteração enzimática é causada por mutações genéticas de caráter autossômico recessivo, no braço longo do cromossomo 12 (SCRIVER & KAUFMAN, 2001; SURTEES & BLAU, 2000).

Dependendo da atividade residual da enzima, a HPP é considerada como benigna ou não-fenilcetonúrica (não-PKU), também chamada de hiperfenilalaninemia permanente, na qual a atividade enzimática é superior a 5% do normal, mantendo-se, sempre, os níveis sanguíneos do aminoácido  $\geq 240$   $\mu\text{mol/L}$ , mas  $< 600$   $\mu\text{mol/L}$  ( $\geq 4$   $\text{mg/dL}$  e  $< 10$   $\text{mg/dL}$ ), na presença de uma alimentação normal (SMITH *et al.*, 2000).

Quando a atividade da PAH é ausente ou menor que 5% do normal, a HPP é chamada de fenilcetonúria (PKU), resultando em altos níveis de phe ( $\geq 600$   $\mu\text{mol/L}$  ou  $\geq 10$   $\text{mg/dL}$ ) e de seus metabólitos no sangue e em outros líquidos corporais – líquor, em particular (SULLIVAN & CHANG, 1999). Este aumento acentuado causa lesões irreversíveis no sistema nervoso central (SNC), ocasionando as manifestações clínicas da doença.

Mais raramente, a HPP pode ser determinada por alterações variadas no ciclo da coenzima tetrahydrobiopterina (BH<sub>4</sub>), cofator importante na reação de hidroxilação de phe em tyr sendo, também, essencial para a hidroxilação do

triptofano e da tyr, passos iniciais na síntese de neurotransmissores (SCRIVER & KAUFMAN, 2001).

O tratamento da PKU deve ser iniciado, de preferência, ainda no primeiro mês de vida, idealmente até o 21º dia, evitando-se as manifestações clínicas da doença. Se não tratada precocemente, a PKU manifesta-se clinicamente, entre três e seis meses de idade, com microcefalia, retardo mental irreversível e convulsões, entre outros sintomas (CLARK, 1992; SURTEES & BLAU, 2000).

O tratamento deve ser mantido por toda a vida do paciente e é, também, necessário para prevenir, nas gestantes fenilcetonúricas, os diversos efeitos potencialmente teratogênicos, decorrentes da elevação do aminoácido durante a gravidez, que incluem microcefalia e malformações cardiovasculares (MONTEIRO & CÂNDIDO, 2006; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS, 2001).

A interrupção do tratamento põe em risco as funções cognitivas e comportamentais, podendo acontecer importante diminuição do quociente intelectual (QI), dificuldade de aprendizado, ansiedade, distúrbios de personalidade e lentidão no raciocínio (MIRA & MÁRQUEZ, 2000).

No SEG-HC-UFMG o paciente é acompanhado semanalmente, nos primeiros seis meses de vida; quinzenalmente de seis meses a um ano de idade; mensalmente de um a dois anos de idade, e após o segundo ano de vida uma vez a cada dois meses. As dosagens de phe sanguínea são realizadas a cada consulta e após os dois anos de idade, quando a consulta é bimensal, os exames são feitos mensalmente, com a coleta de sangue realizada no município de residência do paciente.

O tratamento da PKU é dietético e consiste no uso de uma dieta restrita em phe e, conseqüentemente, em proteínas naturais. Para suprir as necessidades protéicas diárias utiliza-se substituto protéico, isento ou com pequena concentração de phe, acrescido de tyr, vitaminas e sais minerais (ACOSTA & YANNICELLI, 2001; CORNEJO & RAIMANN, 1999; PRZYREMBEL & BREMER, 2000; SHAW & LAWSON, 1994).

Por ser um aminoácido essencial, mesmo para o fenilcetonúrico, a phe deve ser oferecida em quantidades que permitam manter níveis sanguíneos

seguros do aminoácido, dentro dos limites recomendados para a idade do paciente (ACOSTA & YANNICELLI, 2001).

A phe necessária é oferecida por meio de alimentos de origem vegetal, de ingestão controlada, e a proteína total é complementada pelo substituto protéico - mistura de L-aminoácidos ou hidrolisado de proteínas - responsável pela oferta de, aproximadamente, 80% da proteína dietética diária do fenilcetonúrico (ACOSTA & YANNICELLI, 2001; CORNEJO & RAIMAN, 1999; SHAW & LAWSON, 1994).

A mistura de aminoácidos utilizada no tratamento dos pacientes atendidos no SEG-HC-UMG é dispensada pela Secretaria Estadual de Saúde do Estado de Minas Gerais desde o ano de 2003, como medicamento excepcional. A compra do produto é realizada por meio de licitação em pregão público.

Até outubro de 2007, as crianças com PKU, tratadas no SEG-HC-UMG, utilizavam mistura de aminoácidos isenta em fenilalanina, em três versões, com indicação específica por idade. Apesar de enriquecido em vitaminas e sais minerais este produto não continha selênio em sua composição.

Devido ao processo de licitação, uma nova mistura de aminoácidos passou a ser utilizada, pelas crianças maiores de 12 meses de idade. Neste caso, a mistura de aminoácidos é enriquecida com vitaminas, minerais e tyr, e, também, contém selênio em sua composição.

A alimentação das crianças com fenilcetonúria atendidas no SEG-HC-UMG é orientada conforme protocolo de atendimento nutricional, descrito a seguir.

A alimentação é feita por meio de mamadeiras contendo “fórmula especial” composta pela mistura de L-aminoácidos, amido de milho, sacarose, lipídios (óleo vegetal) e água.

Desde janeiro do ano 2000, a maioria dos recém-nascidos e lactentes com PKU tratados no SEG-HC-UMG faz uso de leite materno como fonte de phe (KANUFRE *et al.*, 2007). O leite materno é oferecido, em livre demanda, nos intervalos entre as mamadeiras contendo a “fórmula especial”.

Para crianças que não estejam em uso de leite materno, fórmula láctea industrializada é adicionada à “fórmula especial”, fornecendo a quantidade de phe necessária ao crescimento e desenvolvimento adequados.

Suco de frutas, rico em vitamina C, é introduzido no segundo mês de vida, uma vez ao dia, nos intervalos das mamadeiras, e papa de frutas no quarto mês de vida.

Papa de legumes é introduzida no quinto mês em substituição à mamadeira do horário do almoço e, a seguir, no sexto mês é introduzida no horário correspondente ao jantar.

Alimentos como carnes, leite, ovos, leguminosas, farinha de trigo, feijão, soja e todos os produtos derivados destes, ou contendo estes alimentos, entre outros de elevada concentração protéica, além de produtos dietéticos contendo aspartame, são proibidos na alimentação destes pacientes.

A ingestão de alguns cereais (como arroz), algumas frutas (como banana), verduras e legumes (como couve, alface, abóbora e batata) e alimentos especiais com baixo teor de fenilalanina é permitida, mas deve ser controlada.

Entre os alimentos que podem ser consumidos livremente estão o açúcar, mel, algumas geléias de frutas, café, limão, algumas verduras de folhas e alguns alimentos industrializados, sendo, necessário, entretanto, o constante monitoramento dos alimentos ingeridos (STARLING *et al.*, 1999).

## 2.2 Selênio

O selênio é um elemento traço de importância para a saúde do ser humano e os conhecimentos acerca deste micronutriente ainda são escassos (LOMBECK *et al.*, 1978; LOMBECK *et al.*, 1980; RAYMAN, 2000). O selênio é armazenado em maior concentração no fígado (30%), nos músculos (30%), nos rins (15%), no plasma (10%), podendo, também, ser encontrado no pâncreas e em outros tecidos. A maior parte do selênio plasmático é encontrado acoplado a proteínas (selenoproteínas) ou a aminoácidos sulfídricos (SHILS *et al.*, 2003).

O selênio é absorvido, principalmente, no duodeno e no jejuno, sendo relatada absorção de 76% a 100% da ingestão oral, com maior eficiência nas

condições de deficiência. Após ser absorvido, o nutriente é transportado no sangue ligado à albumina e à alfa1-globulina (LITOV & COMBS, 1991; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 1998; WAITZBERG, 2000; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004).

No sangue, o selênio é captado pelas hemácias (50 a 70%) e é também distribuído para os tecidos pelas selenoproteínas. A meia-vida do selênio no corpo humano é de aproximadamente 65 a 115 dias (SHER, 2001).

Os alimentos de origem animal foram identificados pelo “Total Diet Study” da FDA (Food And Drug Administration), como a principal fonte alimentar de selênio. Alimentos como carnes (vermelha, branca e vísceras) contribuem com 50% do selênio dietético e os cereais contribuem com, aproximadamente, 25% a 35% do total de selênio ingerido diariamente pela população americana. Produtos lácteos e ovos fornecem cerca de 10% e 20%, respectivamente. As frutas e os vegetais são pobres em selênio fornecendo menos que 5% do total da ingestão de selênio (LITOV & COMBS, 1991; PENNINGTON & YOUNG, 1991).

As frutas e os vegetais possuem menos de 0,1 mcg/g de selênio em sua composição. Os cereais e grãos possuem teor variado dependendo do local de cultivo (menos de 0,1 a mais de 0,8 mcg/g), pois as plantas parecem não necessitar de selênio e assim contêm quantidades variáveis, dependendo de quanto selênio é disponível no solo para captação (ANDERSON, 2002; BURK & LEVANDER, 2003; FERREIRA *et al.*, 2002). A castanha do Pará, uma oleaginosa muito rica em selênio possui 2.960 mcg/100g, aproximadamente, mas também é rica em fenilalanina (730mg/100g) (TUCUNDUVA, 2002).

Estudo realizado por Ferreira *et al.* (2002), avaliou o teor de selênio nos alimentos consumidos no Brasil, tendo concluído que as carnes de boi, de frango, de peixe e os ovos tinham maior teor de selênio e que os alimentos de origem vegetal tinham, em sua porção comestível, teores de selênio inferiores a 5mcg/100g. O estudo ainda sugere que os profissionais de saúde devem ficar atentos para a possibilidade de deficiência de selênio na população brasileira, particularmente nos grupos populacionais de baixo poder aquisitivo que não consomem produtos de origem animal com frequência.

A importância do selênio para o ser humano só foi demonstrada ao se descrever sua incorporação à glutathione peroxidase (GPX), enzima

fundamental para o sistema antioxidante, ao catalisar a redução de hidroperóxidos produzidos pela quebra oxidativa dos fosfolípidos poliinsaturados da membrana, eliminando radicais livres e espécies reativas de oxigênio (DUTRA, 1998; LITOV & COMBS, 1991; LLOYD *et al.*, 1989; LOMBECK *et al.*, 1996; RAYMAN, 2000; ROTRUCK *et al.*, 1973).

Radicais livres, como o superóxido de oxigênio, o óxido nítrico e o radical hidroxila (OH<sup>·</sup>), são constantemente formados no corpo humano e são capazes de gerar estresse oxidativo. Vários antioxidantes, incluindo as enzimas superóxido dismutase, glutatona peroxidase, glutatona redutase e catalase, estão envolvidos na proteção contra estas espécies reativas de oxigênio, juntamente com outros nutrientes como carotenóides, ácido ascórbico e tocoferol. Estas enzimas protegem as membranas e proteínas essenciais de danos potenciais das espécies reativas de oxigênio e da peroxidação lipídica (CHOW, 1979; DAVIES, 1995).

O selênio está, também, envolvido na síntese da enzima iodotironina 5' deiodinase (selenoenzima) que retira iodo da molécula de tiroxina (T<sub>4</sub>), transformando-a em sua forma mais ativa, o T<sub>3</sub> ou triiodotironina. Baixa ingestão de selênio altera a função tireoidiana, diminuindo os níveis de T<sub>3</sub> simultaneamente ao aumento de T<sub>4</sub> (ARTHUR & BECKETT, 1999; DUTRA, 1998; KÖHRLE, 2005; RAYMAN, 2000; VAN BAKEL *et al.*, 2000; ZIMMERMANN & KÖHRLE, 2002).

O selênio ainda é necessário em outras funções vitais, destacando-se a formação do esperma e o funcionamento da próstata, conseqüentemente é importante na reprodução. Destaca-se na manutenção da imunocompetência, particularmente na imunidade mediada por células; desempenha papel no humor, no comportamento e na função cognitiva, na proteção contra doença cardiovascular, no estresse oxidativo, tem funções preventivas contra o câncer e tem ação contra infecções virais (DUTRA, 1998; RAYMAN, 2000; SHER, 2001).

Baixos níveis de selênio são identificados em pessoas com desnutrição protéico-calórica, especialmente naqueles pacientes submetidos à nutrição parenteral total de longo termo e em renais crônicos sob hemodiálise prolongada (BURK & LEVANDER, 2003; LITOV & COMBS, 1991). Essa deficiência pode resultar, também, em aumento significativo do colesterol

plasmático aumentando de duas a três vezes o risco de doenças cardíacas (DUTRA, 1998). A população que apresenta maior risco para a deficiência de selênio é aquela habitante de regiões cujo solo é pobre neste mineral.

Uma baixa ingestão dietética de selênio e baixas concentrações de selênio no sangue e nos pêlos foram relacionadas à Síndrome de Keshan pela primeira vez em 1979 por cientistas chineses. A síndrome, gerada pela deficiência do mineral, ocasiona miocardiopatia em crianças e mulheres jovens habitantes de um longo cinturão, do nordeste ao sudoeste da China. A forma aguda da doença é caracterizada por uma insuficiência cardíaca súbita. Os indivíduos com a forma crônica da doença apresentam hipertrofia cardíaca, moderada a grave, determinando diversos graus de insuficiência miocárdica. Entretanto, a complementação com selênio não consegue reverter a insuficiência cardíaca, uma vez instalada (BURK & LEVANDER, 2003).

A hipótese usada para explicar a Síndrome de Keshan, aponta como agente causal o vírus Coxsackie (cepa CVB3/20), que se torna virulento na deficiência do mineral (ANDERSON, 2002; BRENNISEN *et al.*, 2005; BURK & LEVANDER, 2003; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004).

A doença de Kashin-Beck, também, é relacionada com deficiência de selênio, em pacientes chineses. Cursa como uma osteoartrite endêmica, que ocorre durante a pré-adolescência ou adolescência. Apresenta-se por degeneração necrótica dos condrócitos, com rigidez simétrica e dor nas articulações interfalangeanas das mãos, seguindo-se uma osteoartrite generalizada, tendo o nanismo e a deformação de articulações como resultados dessa anormalidade (ANDERSON, 2002; BURK & LEVANDER, 2003).

O estado nutricional em selênio pode ser avaliado por indicadores bioquímicos como as concentrações séricas de selênio, que geralmente refletem sua ingestão recente. É, entretanto, considerado como o índice mais prático e comumente usado para se avaliar o estado nutricional do mineral. Este índice responde a mudanças na ingestão mais rapidamente do que as concentrações de selênio nos eritrócitos ou em outros tecidos (LITOV & COMBS, 1991). As concentrações de selênio nas hemácias refletem uma ingestão de longo tempo (DUTRA, 1998).

A enzima Glutathione peroxidase (GPX) reflete bem o estado nutricional em selênio do organismo, pois o mineral é cofator essencial para o funcionamento da mesma. As concentrações plasmáticas desta enzima podem ser utilizadas como indicador de mudanças na ingestão de selênio, em curto prazo, em indivíduos com deficiência dietética do mineral (COLOMÉ *et al.*, 2003; STEINER *et al.*, 1982; WILKE *et al.*, 1992).

Em condições de baixa ingestão de selênio, tanto as concentrações plasmáticas do mineral quanto as de glutathione peroxidase se correlacionam muito bem com o aumento da ingestão do mesmo (LITOV & COMBS, 1991).

O efeito tóxico causado pelo selênio chamado de selenose foi relatado somente na China e inclui alterações cutâneas e das unhas, anormalidades neurológicas e perda de cabelos (ANDERSON, 2002; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 1998). O Conselho de Peritos da Organização Mundial de Saúde propôs 400 mcg/dia como o limite superior da faixa segura da ingestão média diária de selênio para a população adulta (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1996).

O cálculo da ingestão diária de selênio, obtido mediante o uso de recordatórios alimentares, também é um meio pelo qual se pode avaliar o estado nutricional do micronutriente. O valor encontrado deve ser comparado com dados da literatura para análise e para isso utiliza-se a Dietary Reference Intake (DRI) descrita na Tabela 1<sup>1</sup>.

Tabela 1  
Ingestão recomendada de selênio pela DRI por faixa etária

Idade	Selênio mcg/dia
0 a 6 meses	15
7 – 12 meses	20
1 a 3 anos	20
4 a 8 anos	30
9 a 13 anos	40
14 a 18 anos	55
19 a 30 anos	55

Fonte: Adaptado da U.S. Department of Agriculture. The Food and Nutrition information Center.

<sup>1</sup> Disponível em <[http://www.nal.usda.gov/fnic/DRI//DRI\\_Vitamin\\_C/284-324\\_150.pdf](http://www.nal.usda.gov/fnic/DRI//DRI_Vitamin_C/284-324_150.pdf)>. Acesso em: 06 set. 2008.

### 2.3 Hormônios Tireoidianos

As concentrações de selênio por grama de tecido na tireóide são maiores que em qualquer outro órgão, indicando assim, que ele tem funções essenciais para a o funcionamento normal desta glândula. O selênio é um componente essencial de muitas selenoproteínas que regulam a síntese de hormônios tireoidianos, preservando as condições de integridade da tireóide em condições de extremo estresse oxidativo e controlando o metabolismo hormonal nos tecidos não-tireoidianos onde o pró-hormônio T4 é convertido para o hormônio biologicamente ativo, o T3 (ARTHUR & BECKETT, 1999; BECKETT & ARTHUR, 2005).

O metabolismo dos hormônios da tireóide é dependente de uma multiplicidade de enzimas e proteínas e a expressão e/ou a função de muitas destas podem ser influenciadas por elementos-traços como selênio e iodo (ARTHUR & BECKETT, 1999).

Concentrações sanguíneas adequadas de hormônios tireoidianos são determinantes para crescimento, maturação e desenvolvimento normais do organismo (DUTRA, 1998). O iodo é o principal componente dos hormônios T4 (tiroxina) e T3 (triiodotironina) (KÖRHLE, 2005; SHER, 2001).

A deficiência concomitante de selênio e iodo exacerba o hipotireoidismo e pode se manifestar como cretinismo mixedematoso, como pode ser visto na República Democrática do Congo (Zaire) onde existe a deficiência de ambos os minerais (RAYMAN, 2000; VANDERPAS *et al.*, 1990).

### 2.4 O Selênio e sua Interação com a Fenilcetonúria e os Hormônios Tireoidianos

Estresse oxidativo anormal foi observado em alguns erros inatos do metabolismo devido à influência da dieta restrita sobre o estado antioxidante e ao acúmulo de metabólitos tóxicos levando a uma excessiva produção de radicais livres (COLOMÉ *et.al.*, 2000; DAVIES, 1995). Entretanto a causa do aumento do estresse oxidativo nessas doenças não é completamente entendido, ademais, dietas restritas podem alterar o estado antioxidante pela deficiência de selênio (ARTUCH *et al.*, 2004; VAN BACKEL *et al.*, 2000).

Acosta *et al.* (1996) afirmaram que muitas substâncias antioxidantes são provenientes da dieta e que os pacientes com PKU formam um grupo susceptível à diferentes deficiências dietéticas de vitaminas e elementos antioxidantes. O próprio aumento nas concentrações de phe no sangue e nos tecidos tem sido relacionado com uma influência negativa sobre determinados componentes do sistema antioxidante não só nestes pacientes, mas também em animais (ORMAZÁBAL *et al.*, 2004).

Indivíduos com dieta vegetariana podem desenvolver estado nutricional inadequado em relação ao selênio (JUDD *et al.*, 1997; LARSSON & JOHANSSON, 2002; LIGHTOWLER & DAVIES, 2000). Os fenilcetonúricos são vegetarianos estritos e com ingestão alimentar controlada – nem mesmo a ingestão dos alimentos vegetais é realizada de maneira livre.

Na dieta dos pacientes com PKU são proibidos todos os alimentos de origem animal, leguminosas e outros grãos e todos os produtos com alto teor de proteína (KANUFRE *et al.*, 2001; STARLING *et al.*, 1999), que são, sabidamente, melhores fontes dietéticas de selênio.

Barretto *et al.* (2008), em estudo realizado na Bahia, com 32 pacientes fenilcetonúricos, encontraram baixas concentrações de selênio sérico, mesmo perante transgressão da dieta. Os autores acreditam que este resultado poderia se justificar pelo reduzido número de pacientes estudados. Esperava-se que as crianças que estivessem transgredindo a dieta em qualidade (alimentos proibidos) ou quantidade (maior ingestão de alimentos permitidos, mas com ingestão controlada) tivessem maiores concentrações de selênio no soro do que aquelas mantendo a dieta prescrita.

A baixa ingestão de proteínas naturais de alto valor biológico e a predominância de alimentos de origem vegetal contendo fibras, fitatos, oxalatos e taninos, entre outros, repercute diretamente na redução da biodisponibilidade de nutrientes como ferro, zinco, cálcio, *selênio*, do complexo B, entre outros (MIRA & MÁRQUEZ, 2000).

A absorção intestinal de elementos-traços pode ser comprometida por dietas pobres em proteínas animais, pela interação com outros nutrientes no trato gastrointestinal e também por dietas com elevado conteúdo de fitatos e fibras vegetais (MILLS, 1985).

Estudos com pacientes fenilcetonúricos têm demonstrado deficiência em alguns micronutrientes, apesar da complementação (fórmula isenta em fenilalanina, com minerais e vitaminas), devido à reduzida biodisponibilidade de alguns nutrientes (COLOMÉ *et al.*, 2003; LONGHI *et al.*, 1987; PRZYREMBEL & BREMER, 2000).

O estado alterado de antioxidantes tem sido relatado em fenilcetonúricos, especialmente em associação com a deficiência de selênio, com reduzida atividade da enzima glutathione peroxidase (LOMBECK *et al.*, 1978; VAN BAKEL *et al.*, 2000).

Valores de selênio plasmático de 24 pacientes com PKU (0,21 – 0,86 mcmol/L) foram significativamente menores que os de 10 pacientes com hiperfenilalaninemia não-PKU (0,64 – 1,21 mcmol/L) e ambos, crianças com PKU e hiperfenilalaninemia não-PKU, tinham valores significativamente menores que os do grupo controle, composto por 42 crianças saudáveis (1,00 – 1,5 mcmol/L). As crianças com PKU também tinham concentrações de GPX no eritrócito significativamente mais baixas que as crianças com HPA e as do grupo controle (VAN BAKEL *et al.*, 2000).

O estado de selênio foi investigado em 87 crianças com PKU participantes do “German Collaboratory Study”. Essas crianças apresentaram baixos valores de selênio no sangue total, no plasma, no eritrócito e no cabelo; excreção urinária reduzida de selênio e valores reduzidos significativamente de GPX no eritrócito e no plasma em comparação com o grupo controle. As concentrações de selênio no plasma e no eritrócito e GPX no plasma e no eritrócito aumentaram rapidamente em duas semanas e alcançaram um platô após dois a quatro meses de complementação (JOCHUM *et al.*, 1997; JOCHUM *et al.*, 1999)

Em um grupo de quatro pacientes com PKU, de quatro a oito anos de idade, foi evidente a deficiência de GPX no plasma em comparação com grupo controle de crianças saudáveis (STEINER *et al.*, 1982).

Sierra *et al.* (1998) relataram níveis de GPX no eritrócito significativamente mais baixos ( $p < 0,001$ ) em pacientes com PKU ( $n=42$ ) e HPP ( $n=28$ ) em comparação com pacientes saudáveis ( $n=45$ ). Os níveis de selênio sanguíneos estavam normais nos pacientes com PKU porque os mesmos utilizavam mistura de aminoácidos complementada em selênio. Foi encontrada

também correlação positiva entre as concentrações de GPX e os níveis de selênio em comparação com o grupo controle ( $r=0,5622/p=0,015$ ).

Foram avaliados parâmetros de estresse oxidativo em um grupo de 20 pacientes com PKU entre dois e 20 anos de idade. Foram analisados os níveis de TAR (Total antioxidant reactivity), TBA-RS (Thiobarbituric acid-reactive species), CAT (catalase), GPX no eritrócito e SOD (superóxido dismutase). Os níveis de GPX no eritrócito foram avaliados somente em quatro pacientes. Os níveis de GPX no eritrócito foram significativamente menores, mas os autores acham que este resultado não pode ser explicado porque os pacientes não estavam em tratamento dietético (SIRTORI *et al.*, 2005).

Acosta *et al.* (1987) estudaram o estado nutricional de 10 pacientes com PKU que foram reavaliados após utilizarem por 6 meses uma fórmula com mais selênio (selenito de sódio) em sua composição. Os autores relataram que 60% dos pacientes tinham concentração de selênio sérico abaixo do recomendado antes da complementação, e após a complementação houve aumento da concentração de selênio no soro, mas não significativo. Possivelmente, o aumento da concentração de selênio na fórmula não foi suficiente para restaurar as concentrações do mineral no soro.

Barret *et al.* (1990) analisaram a ingestão e as concentrações de selênio plasmático e GPX no eritrócito em 18 crianças com PKU e seus respectivos controles (irmãos). Observaram que a ingestão de selênio, bem como as concentrações plasmáticas de selênio e GPX no eritrócito eram significativamente mais baixas que nos controles. A ingestão de selênio tinha correlação significativa com GPX eritrocitário e com o selênio plasmático.

Zachara *et al.* (1987) encontraram níveis significativamente mais baixos de selênio e GPX no eritrócito em 6 crianças com PKU (3 meses a 2 anos de idade) em comparação com 21 crianças sem a doença. As crianças com PKU foram complementadas, oralmente, com 15 a 30 mcg/dia de selênio (yeast – fermento rico em selênio) durante 3 meses. Após esse período, as concentrações de selênio e GPX no eritrócito aumentaram significativamente. Foi encontrada correlação positiva e significativa ( $p<0,01$ ) entre os níveis de sanguíneos de selênio e os níveis de GPX.

Lloyd *et al.* (1989), relataram que as concentrações plasmáticas de selênio e de GPX no eritrócito foram significativamente menores em pacientes

com PKU, recebendo dietas com pequena quantidade de proteínas naturais, do que em pacientes com hiperfenilalaninemia permanente ou não-PKU. Demonstraram, também, forte associação entre as concentrações de selênio e de GPX, concluindo que é recomendável a complementação de selênio, nestes pacientes.

Apesar da ingestão e das concentrações de selênio e GPX deficientes, ainda não foram relatados sinais e/ou sintomas relacionados à deficiência do mineral em crianças e adolescentes com PKU (WILKE *et al.*, 1993; JOCHUM *et al.*, 1997; JOCHUM *et al.*, 1999).

Baixa ingestão de selênio pode comprometer o metabolismo dos hormônios da tireóide. A atividade da deiodinase – enzima responsável pela remoção de uma molécula de iodo do T4L, transformando-o em T3, forma biologicamente ativa - é relativamente protegida em condições de disponibilidade marginal de selênio (RAYMAN, 2000). No entanto, ingestão insuficiente de selênio pode comprometer o metabolismo destes hormônios da tireóide (ARTHUR & BECKETT, 1999; RAYMAN, 2000; SHER, 2001).

Baixas concentrações plasmáticas de selênio têm sido associadas com mudanças nas concentrações séricas dos hormônios tireoidianos, ocasionando correlação inversa entre concentrações plasmáticas de selênio e de T4L em idosos. A complementação de selênio diminui os níveis plasmáticos de T4L (LOMBECK *et al.*, 1996; ARTHUR & BECKETT, 1999; VAN BACKEL *et al.*, 2000), mas as concentrações plasmáticas de T3 e TSH (Hormônio tireoestimulante) não são afetadas *pelo status* de selênio e pelo tratamento (OLIVIERI, 1995).

Concentrações aumentadas de T4 livre (T4L) e baixas concentrações de selênio e GPX foram encontradas em pacientes com PKU. A complementação do mineral diminuiu as concentrações séricas de T4L (ARTHUR & BECKETT, 1999; CALOMME *et al.*, 1995; KÖHRLE, 2005; LOMBECK *et al.*, 1996; VAN BAKEL *et al.*, 2000; ZIMMERMANN & KÖHRLE, 2002).

Jochum *et al.* (1999), encontraram aumento significativo das concentrações séricas de T4L ( $p < 0,001$ ) em crianças com PKU, do estudo colaborativo, quando comparadas com grupo controle. Os autores encontraram, ainda, correlação negativa significativa entre as concentrações séricas de selênio e de T4L.

Wilke *et al.* (1992) avaliaram 15 crianças com PKU (11 meses a 10 anos de idade) antes e após complementação, com selenito de sódio, na dose de 0,13  $\mu\text{mol Se/kg/dia}$ . Antes da complementação, observaram concentrações plasmáticas e eritrocitárias de selênio, bem como, concentrações de GPX plasmáticas e eritrocitárias significativamente mais baixas que nos controles saudáveis. Após a complementação, observaram aumento das concentrações de selênio e GPX plasmáticos em 1 mês e as concentrações de selênio no eritrócito em 2 meses. As concentrações de GPX eritrocitário aumentaram mais lentamente (4 meses).

A complementação é recomendada seja pela utilização de produto específico seja pelo acréscimo do mineral ao substituto protéico em uso ou em substância rica em selênio (LLOYD *et al.*, 1989; ZACHARA *et al.* 1987; WILKE *et al.*, 1993).

Dobbelaere *et al.* (2003), avaliaram o crescimento de 20 pacientes com PKU, com idades entre sete e oito anos. Neste estudo, a média de ingestão de selênio foi de  $20,5 \pm 14,2$   $\mu\text{g/dia}$ , limite inferior da faixa de recomendação da Recommended Dietary Allowances (RDA). Os hormônios tireoidianos estavam normais. Neste estudo não foram avaliadas as concentrações de selênio e GPX.

## 2.5 Avaliação do Consumo Alimentar

A avaliação dietética, ou do consumo alimentar, é a medição dos indicadores do estado dietético a fim de se identificar mais precisamente a possível ocorrência, natureza e extensão, de uma dieta inadequada ou de um estado nutricional prejudicado. Faz parte de um espectro que começa pela identificação de indivíduos que possuem fatores de risco ou características em comum e termina com a integração de resultados da avaliação com outras informações para chegar a conclusões apropriadas a respeito do estado nutricional (DWYER, 2003).

A avaliação do consumo alimentar tem papel crítico na área de pesquisa em nutrição e saúde e também no desenvolvimento de programas assistenciais em nutrição. Entretanto, para avaliar o consumo alimentar, são necessários

métodos apropriados para estimar a ingestão de alimentos e de nutrientes de grupos populacionais (CAVALCANTE *et al.*, 2004).

A avaliação dietética começou na antiguidade, mas somente com a expansão do conhecimento da composição dos alimentos no século XX ela foi relacionada com a ingestão de nutrientes. Atualmente, microcomputadores e *software* específicos para análise computadorizada da dieta, permitem entrada direta dos dados de recordatórios dietéticos, facilitando o cálculo de ingestão de nutrientes e ajudando a padronizar as ferramentas de avaliação dietética (DWYER, 2003).

Pesquisas de consumo de alimentos constituem instrumentos eficazes e de baixo custo para obtenção de informações sobre as características de consumo alimentar de grande parte da população; entretanto, devido ao uso e as limitações de cada método, a escolha do instrumento para medir a informação dietética não constitui tarefa fácil (BONOMO, 2000).

A escolha do método deve fundamentar-se nos objetivos da pesquisa ou no tipo de estudo, além de considerar os recursos disponíveis. Fundamental, também, é a escolha dos instrumentos de avaliação do consumo, que devem conferir validade e reprodutibilidade, além de caracterizarem fielmente a dieta do indivíduo (WILLETT, 1998).

A possibilidade de avaliar a adequação da ingestão alimentar, em relação com as necessidades de nutrientes, é de fundamental importância na orientação e na educação nutricional de indivíduos.<sup>2</sup>

Na avaliação das dietas de um grupo de indivíduos, em geral, é de interesse conhecer a proporção de pessoas que apresenta ingestão acima ou abaixo de um determinado critério. Esta é uma informação relevante para o planejamento de ações de saúde, quer seja no monitoramento, intervenção ou para fins de regulamentação de atividades comerciais. Estudos de prevalência de inadequação de consumo de nutrientes podem fornecer subsídios para o estabelecimento de hipóteses sobre as relações entre dieta e saúde.<sup>3</sup>

---

<sup>2</sup> Disponível em: <<http://www.sban.com.br/educacao/pesquisa/documents/LIVRO-DRI-ILSI.pdf>>. Acesso em: 19 set. 2008.

<sup>3</sup> Disponível em: <<http://www.sban.com.br/educacao/pesquisa/documents/LIVRO-DRI-ILSI.pdf>>. Acesso em: 19 set. 2008.

Atualmente, recomenda-se a utilização dos valores de referência da Ingestão Dietética de Referência (IDR), do Instituto de Medicina/Alimentação e Nutrição (Institute of Medicine/Food and Nutrition Board) para análise dos dados do consumo alimentar.<sup>4</sup>

A Ingestão Dietética de Referência (IDR) representa um importante avanço no modo de analisar e de interpretar a ingestão dietética. Esse aspecto é relevante, dada a dificuldade, de se identificar trabalhos similares, em termos de método de análise, que permitam comparar os dados (CAVALCANTE *et al.*, 2006).

Os cálculos das necessidades nutricionais para os micronutrientes, na dieta dos fenilcetonúricos também devem ser baseados na IDR, enquanto para as necessidades de fenilalanina e tirosina, os cálculos devem ser baseados em tabelas específicas (ACOSTA & YANNICELLI, 2001).

#### 2.5.1 Questionário de Frequência Alimentar (QFA)

O Questionário de Frequência Alimentar (QFA) tem sido citado por muitos autores como um dos principais instrumentos metodológicos para estudos epidemiológicos que relacionam a dieta à ocorrência de doença, por avaliar a ingestão alimentar de populações, ter boa reprodutibilidade e validade aceitável, além de ser mais prático, informativo, de fácil aplicação e de baixo custo (FISBERG *et al.*, 2005).

Um dos objetivos implícitos do QFA é conhecer o consumo habitual de alimentos por um grupo populacional e, neste sentido, a estrutura do instrumento contempla o registro de frequência de consumo de alimentos em unidades de tempo (FISBERG *et al.*, 2005; SLATER *et al.*, 2003). Segundo Fisberg *et al.*, (2005) o QFA, comparado com outros métodos, fornece informação global da ingestão de um período amplo de tempo.

A construção de questionários pode ser feita a partir de um banco de dados de alimentos, que em geral é composto pelos alimentos e preparações

---

<sup>4</sup> Disponível em: <[http:// www.nal.usda.gov/fnic/etext/000105.html](http://www.nal.usda.gov/fnic/etext/000105.html)>. Acesso em: 19 set. 2008.

mais freqüentemente consumidos pela população a ser estudada ou a partir de tabelas de composição de alimentos (CAVALCANTE *et al.*, 2004).

A utilização do QFA oferece vantagem na rapidez de aplicação, necessitando menos treinamento do entrevistador, uma vez que pode ser aplicado em entrevista, auto-administrado ou enviado pelo correio. Essa vantagem pode ser traduzida em menor custo e eficiência na prática epidemiológica (FISBERG, *et al.*, 2005; SICHIERI & EVERHART, 1998). Além disso, identifica o consumo habitual de alimentos (SLATER *et al.*, 2003).

Pereira e Koifman (1999) analisaram 13 artigos, cujo critério de inclusão foi o uso do "Questionário de freqüência de consumo alimentar" em validação. Os autores concluíram que o QFA foi um instrumento de grande utilidade no estudo do papel da dieta na etiologia das doenças crônicas.

O Questionário de Frequência Alimentar Quantitativo (QFAQ) contempla o tamanho de porção (pequena, média, grande) de cada alimento e o entrevistador descreve o tamanho em geral consumido em relação à porção de referência, normalmente com a ajuda de instrumentos visuais.

Com base nos aspectos teóricos acima mencionados, o desconhecimento sobre a deficiência e a precariedade deste tipo de estudo nas crianças com PKU em tratamento no SEG-HC-UFMG, foi proposto este estudo com o objetivo de conhecer o estado nutricional em selênio e verificar a eficiência do uso de uma mistura de aminoácidos, contendo o mineral, garantindo um tratamento mais adequado da PKU.

## **OBJETIVOS**

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo Geral

Avaliar a ingestão alimentar e o estado nutricional de selênio em fenilcetonúricos, com idades entre 4 e dez anos, diagnosticados e tratados precocemente, no SEG-HC-UFMG, antes e após uso de mistura de aminoácidos complementada com o mineral.

#### 3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar o estado nutricional de selênio por meio de dosagens bioquímicas de selênio sérico, GPX no eritrócito e tiroxina sérica (T4 livre);
- Quantificar a ingestão alimentar de selênio pela utilização de Questionário de Frequência Alimentar Quantitativo (QFAQ);
- Comparar a ingestão alimentar de selênio dos pacientes estudados com as recomendações (DRI);

Verificar a existência de associação entre:

- As concentrações de selênio sérico, GPX no eritrócito, T4L sérico com a ingestão alimentar de selênio, antes e após o uso da mistura de aminoácidos complementada com o mineral;
- As concentrações de selênio sérico, GPX no eritrócito, T4L sérico entre si, antes e após o uso da mistura de aminoácidos complementada com o mineral.

## **METODOLOGIA**

## 4 METODOLOGIA

Foi realizado estudo de coorte prospectivo, com 54 pacientes fenilcetonúricos de 4 a dez anos de idade, diagnosticados e tratados precocemente, no SEG-HC-UFMG.

Entre outubro de 2007 e maio de 2008 foram analisados os dados obtidos de cada criança antes e após o uso da mistura de aminoácidos complementada com selênio.

O estudo foi dividido em duas fases. A fase um, ou 1ª fase, aconteceu antes de a criança ingerir a mistura de aminoácidos complementada com selênio. A fase dois, ou 2ª fase, aconteceu no mínimo, 90 dias após o início da ingestão de mistura de aminoácidos complementada com selênio.

Todo o material para realização dos exames necessários ao estudo foi coletado no dia em que a criança foi consultada no SEG-HC-UFMG, tanto na 1ª quanto na 2ª fase. Nesta faixa etária, as crianças têm consultas uma vez a cada dois meses e as dosagens de phe no sangue são realizadas mensalmente (KANUFRE *et al.*, 2001; STARLING *et al.*, 1999).

A média do cálculo dos dias de utilização da mistura de aminoácidos complementada com selênio foi baseada na informação, da data em que as crianças começaram a ingerir a mistura até o dia da consulta quando se realizou a segunda fase da pesquisa.

### 4.1 Pacientes

Participaram do estudo 54 pacientes com fenilcetonúria, com idades de 4 anos a 10 anos de idade, completados entre 01/01/2007 e 31/12/2007.

#### 4.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os pacientes fenilcetonúricos, de 4 a 10 anos de idade, diagnosticados e tratados precocemente e que ainda não haviam ingerido a fórmula complementada com selênio, quando da coleta de sangue para realização dos exames bioquímicos e da aplicação do Questionário de Freqüência Alimentar Quantitativo (QFAQ).

#### 4.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes com diagnóstico tardio, pacientes com doenças associadas e aqueles cujos pais, ou responsáveis, se negaram a assinar o termo de consentimento livre esclarecido (ANEXO A).

#### 4.2 Avaliação do Consumo Alimentar

O consumo alimentar foi analisado por meio do Questionário de Frequência Alimentar Quantitativo (QFAQ) (ANEXO B). Devido a inexistência de um questionário validado para crianças com PKU, o QFAQ utilizado foi validado por Colucci (2003) para crianças saudáveis de dois a cinco anos de idade e adaptado às crianças deste trabalho.

Foram excluídos os alimentos não consumidos pelos fenilcetonúricos e incluídos outros com baixo teor de phe, o que resultou em um QFAQ composto de 57 alimentos distribuídos em seis grupos, e um sétimo grupo reservado para alimentos especiais, com baixo teor de phe, preparados pelos responsáveis.

A elaboração da lista de alimentos presentes no questionário foi baseada nos recordatórios alimentares de 24, ou de 72 horas, obtidos das fichas de consulta nutricional das crianças atendidas no SEG-HC-UFMG. Além da lista de alimentos, o QFAQ foi composto de questões abertas quanto à frequência de consumo e tamanho de porções (estimativa do nutriente = frequência de consumo do alimento x tamanho da porção x teor do nutriente no alimento) (COLUCCI, 2003). Todos os alimentos foram referidos em medidas caseiras ou porções.

O QFAQ foi pré-testado numa amostra de doze crianças PKU de faixa etária semelhante à das incluídas na pesquisa que não participariam do estudo. Após o preenchimento dos QFAQ, as medidas caseiras foram transformadas em gramas ou mililitros com o auxílio de uma tabela apropriada para este fim (PINHEIRO *et al.*, 2004) e, com a realização de cálculos simples, obteve-se a ingestão diária de cada alimento. Após o estudo piloto chegou-se ao modelo de QFAQ que foi aplicado.

O QFAQ foi aplicado, somente na fase 1 do estudo, pela pesquisadora no dia da consulta em que o sangue para os exames bioquímicos foi coletado,

enquanto os pais, mães ou responsáveis aguardavam o horário da consulta da criança.

#### 4.2.1 Quantificação dos Teores de Selênio

O selênio é um nutriente que não se encontra comumente em tabelas brasileiras de composição dos alimentos e apenas Ferreira *et al.* (2002), determinaram os teores de selênio em alguns alimentos consumidos no Brasil.

O teor de selênio foi quantificado nos alimentos encontrados na Tabela Americana da USDA<sup>5</sup>.

Foram utilizados os teores de selênio dos estudos acima mencionados para obtenção da quantificação de selênio dos alimentos que se encontravam no QFAQ.

Para os alimentos cujos teores em selênio não haviam sido quantificados nos trabalhos acima citados, foram utilizados os teores contidos em alimentos da mesma família, como uma aproximação.

Optou-se por utilizar, sempre que possível, as determinações de selênio feitas por Ferreira *et al.* (2002). Apenas nos casos em que o alimento não constava da relação deste trabalho é que foram utilizados os teores de selênio da Tabela Norte Americana (USDA).

Para as opções no QFAQ de “folhosos crus” e “folhosos refogados”, utilizou-se a média do teor de selênio das seguintes hortaliças: alface, almeirão, cebolinha, couve, espinafre, repolho, salsa e taioba, caso o vegetal consumido não constasse das Tabelas de Ferreira *et al.* (2002).

O Macarrão Rilla<sup>®</sup> e a Farinha Rilla<sup>®</sup>, que são produtos especiais utilizados pelas crianças com fenilcetonúria não possuem, em sua embalagem, o teor de selênio o qual também não foi informado pela empresa fabricante para estes alimentos, portanto, foi considerado o valor 0 (zero).

Usou-se o teor de selênio igual ao da laranja, no caso da mexerica.

O teor de selênio da fórmula láctea de primeiro semestre, usada por alguns dos pacientes, foi informado pela empresa fabricante.

---

<sup>5</sup> Disponível em: <<http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp>>. Acesso em: 21 feb. 2008.

Foi atribuído valor zero em selênio para alimentos como óleo vegetal, margarina, salgadinhos do tipo “chips”, gelita<sup>®</sup>, manteiga, biscoito de polvilho, suco concentrado e refrigerante, por não terem sido analisados por Ferreira *et al.* (2002), por não constarem na tabela americana e por não ter sido possível obter as informações nutricionais nos rótulos destes produtos. Além do mais, estes produtos são formulados a partir de nutrientes muito pobres em selênio.

A mistura de aminoácidos complementada com selênio (ANEXO C) possui na sua informação nutricional, no rótulo da embalagem, o teor de selênio em 100 g de produto.

Para se quantificar o teor de selênio na dieta das crianças foi necessário separá-las em dois grupos, de acordo com a recomendação da IDR para a faixa etária (TAB. 2).

TABELA 2

Recomendação de selênio (mcg/dia) por faixa etária

Idade	Selênio (mcg/dia)
4 < 8 anos	30
9 < 10 anos	40

Fonte: Adaptado da U.S. Department of Agriculture. The Food and Nutrition information Center. Dietary Reference Intakes (DRI).

Na primeira fase do estudo a quantidade de selênio total se referia somente ao teor de selênio contido na dieta do paciente, já que a mistura de aminoácidos não era complementada com o mineral. Na segunda fase do estudo a quantidade de selênio total ingerido se referia ao teor de selênio contido na dieta mais o teor de selênio contido na mistura de aminoácidos complementada com o mineral.

Todos os dados coletados no QFAQ foram analisados pelo software Diet Pro<sup>®</sup> 4.0. O lançamento dos dados no programa foi realizado pela pesquisadora ou por acadêmico, do curso de Nutrição da Escola de Enfermagem da UFMG, que recebeu treinamento para a função.

### 4.3 Avaliação Bioquímica

Durante a coleta de sangue de rotina para dosagem de phe sangüínea, no dia da consulta, foi, também, coletado sangue para realização das dosagens

de selênio no soro, de Glutathione Peroxidase (GPX) no eritrócito e de T4 livre no soro.

Para coleta do sangue para a dosagem dos exames não foi solicitado jejum. As crianças mantiveram a conduta do Protocolo de Atendimento do Ambulatório de Fenilcetonúria do SEG-HC-UFMG, em que a coleta é realizada entre duas e três horas após ingestão alimentar.

Os tubos para a coleta do sangue para a dosagem de selênio foram fornecidos pelo laboratório, onde a análise dos exames foi realizada.

Para a realização das dosagens bioquímicas foi necessário coletar de cada criança:

- 4,0 mL de sangue total em tubo seco para análise de phe (1 mL) e obtenção do soro para análise de T4 livre (3 mL);
- 4,0 mL de sangue total em tubo heparinizado para análise de GPX no eritrócito;
- 6,0 mL de sangue total em tubo trace (tubo especial para selênio livre de metais) para análise do selênio sérico.

#### 4.3.1 Procedimento de Coleta para Dosagem de Selênio Sérico

Para a dosagem de selênio sérico foi utilizado tubo especial – Tubo Trace – e o sangue foi coletado de acordo com o protocolo descrito a seguir. Foram observados todos os processos de higiene e em seguida procedeu-se a coleta utilizando um tubo de rolha branca, de 13 x 100 mm de diâmetro, com capacidade de aspiração de seis mL. Foram retirados seis mL de sangue da criança, sem que houvesse a necessidade de homogeneização do conteúdo do tubo, por este não conter ativador de coágulo.

Após a coleta, o tubo foi mantido na posição vertical, em temperatura ambiente, até a completa coagulação.

Depois da retração total do coágulo, identificada pela presença de soro livre acima da camada de hemácias, foi feita centrifugação até a obtenção do soro livre em quantidade suficiente para realização da análise laboratorial. O soro foi transferido “tubo a tubo” – sem a necessidade de pipeta – para o tubo de transporte, o qual foi então, tampado e enviado ao laboratório refrigerado (2°C a 8°C), ficando no máximo cinco dias em geladeira (8°C).

A dosagem de selênio foi feita por espectrofotometria de absorção atômica (forno de grafite com corretor Zeeman). O valor de referência considerado foi de 46,0 a 143,0 mcg/L.

#### 4.3.2 Procedimento de Coleta para Dosagem de GPX no Eritrócito

Para a coleta do sangue para a dosagem de GPX foi utilizado tubo heparinizado de acordo com o protocolo descrito abaixo.

Observados todos os processos de higiene, foi feita a coleta utilizando-se o tubo de rolha verde, com capacidade de aspiração de cinco mL. Foram retirados quatro mL de sangue de cada criança e, após homogeneização do tubo, este foi enviado ao laboratório para análise. A amostra poderia ser mantida refrigerada (2º a 8ºC) por, cinco dias, no máximo.

A dosagem de GPX foi feita por método enzimático. O valor de referência considerado foi de 27,5 U/G Hb a 73,6 U/G Hb e o cálculo final foi baseado em valor médio de hemoglobina de 12,1g/dL.

#### 4.3.3 Procedimentos de Coleta para Dosagem de phe e T4 Livre

Foram observados todos os processos de higiene e realizada a coleta de sangue utilizando-se o tubo de rolha vermelha – tubo seco - com capacidade de aspiração de cinco mL.

Foram retirados quatro mL de sangue de cada criança. Para dosagem de phe foi colocado um mL de sangue em papel filtro, que foi, então, secado e enviado para análise no Laboratório de Triagem Neonatal do NUPAD-FM-UFMG. A dosagem foi feita por ultramicrofluorimetria, após eluição do sangue (JANUÁRIO & MOURÃO, 1998). A análise de phe sanguínea foi necessária para a realização da consulta de rotina no SEG-HC-UFMG.

Para dosagem de T4 livre foi realizado processo rotineiro para obtenção do soro nos outros três mL de sangue coletados. O soro obtido foi enviado ao laboratório, refrigerado (2ºC a 8ºC).

A dosagem de T4 livre foi feita por quimioluminescência. O valor de referência considerado foi de 0,54 a 1,24 nanog/dL.

#### 4.4 Análise Estatística dos Dados

Os dados foram armazenados e tabulados em planilha de dados eletrônicos por meio do programa estatístico Statistical Package for the Social Science (SPSS, Inc, Chicago, IL).

As variáveis categóricas foram avaliadas por frequências simples e percentuais. As variáveis quantitativas foram avaliadas por meio de cálculo de média, mediana e desvio padrão.

Para o estudo da associação entre variáveis contínuas utilizou-se o Teste de Correlação de Pearson ( $r$ ).

Para o estudo da associação entre variáveis categóricas foi empregado o teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ).

Para a comparação entre médias foi empregado o teste “*t*” de Student.

Foi considerado como limiar de significância estatística o valor de  $p < 0,05$ .

#### 4.5 Questões Éticas

Um dos pais, ou o responsável pela criança, assinou o termo de consentimento livre e esclarecido autorizando a participação da mesma no estudo. Caso fosse alfabetizada a criança também assinava o termo. Uma cópia do termo foi entregue ao responsável.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG) (ANEXO D), pela Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG (ANEXO E) e pelo Conselho Diretor do NUPAD-FM-UFMG (ANEXO F).

## **RESULTADOS**

## 5 RESULTADOS

Das 81 crianças com idades entre 4 e 10 anos que faziam acompanhamento no SEG-HC-UFMG, 54 preencheram os critérios de inclusão. Dessas, 19 (35,2%) eram do sexo feminino, 25 (43,3%) encontravam-se na faixa de idade entre quatro e sete anos e 29 (53,7%) eram maiores de 7 anos e menores de 10 anos. A média de idade das crianças do grupo avaliado foi de  $7,0 \pm 1,8$  anos.

A média de duração do tempo de uso da mistura de aminoácidos (aa) complementada com selênio antes da coleta de sangue, na 2ª fase do estudo, foi de  $122,2 \pm 25,1$  dias.

### 5.1 Exames Bioquímicos

#### 5.1.1 Dosagem de Glutathiona Peroxidase (GPX) no Eritrócito

A concentração média de GPX na primeira fase do estudo foi de  $23,92 \pm 10,12$  U/G Hb, com mediana de 24 U/G Hb e variação mínima de 6 U/G Hb e máxima de 53 U/G Hb. Na segunda fase do estudo, a média de concentração de GPX foi de  $40,93 \pm 12,84$  U/G Hb, com mediana de 42 U/G Hb e variação mínima de 15 U/G Hb e máxima de 67 U/G Hb.

Os valores de referência, fornecidos pelo laboratório para a dosagem de GPX, foram de 27,5 U/G Hb a 73,6 U/G Hb. Houve diferença com significância estatística ( $p=0,015$ ) entre as dosagens das concentrações da enzima nas duas fases do estudo (TAB. 3 e GRAF. 1). Durante a primeira fase não foi realizada a dosagem de GPX no material coletado de uma das crianças, devido à ocorrência de hemólise.

TABELA 3

Média, desvio padrão e mediana das concentrações de Glutathiona peroxidase no eritrócito de 54 crianças com PKU, entre 4 e 10 anos de idade, antes e após o uso de mistura de aminoácidos complementada com selênio.

GPX (U/G Hb)	Média $\pm$ dp*	Mediana <sup>a</sup>	p
Fase 1	$23,92 \pm 10,12$	24 (6-53)	0,015**
Fase 2	$40,93 \pm 12,84$	42 (15-67)	

<sup>a</sup> mediana (mínimo-máximo)

\* dp: desvio-padrão

\*\* significância estatística

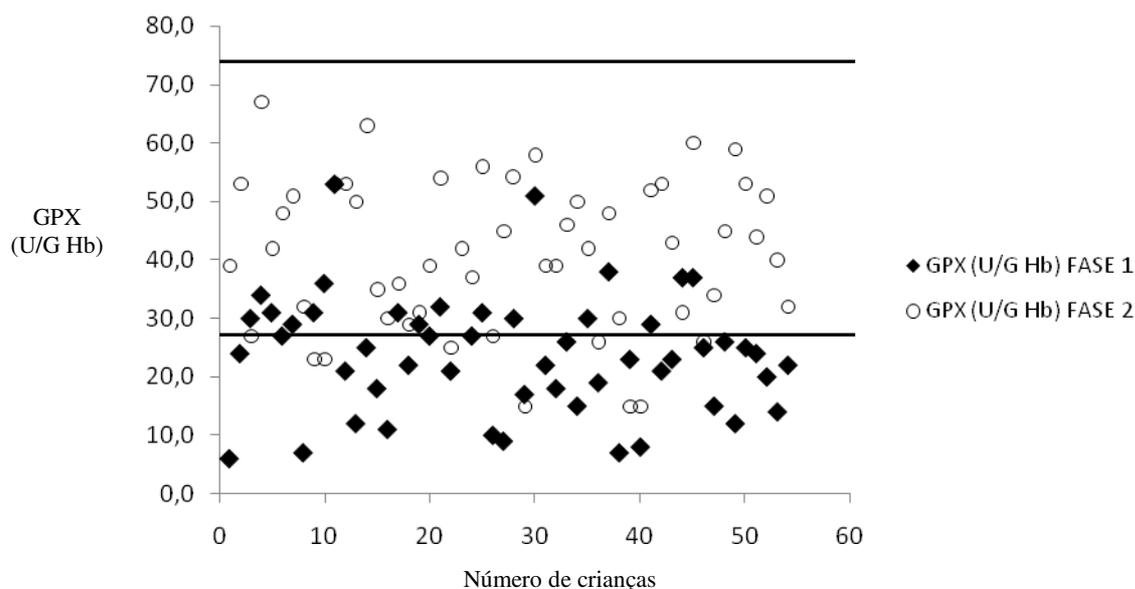


GRÁFICO 1 - Distribuição dos valores das concentrações de GPX no eritrócito de cada uma das 54 crianças com PKU, entre 4 e 10 anos de idade, antes e após o uso de mistura de aminoácidos complementada com selênio

### 5.1.2 Dosagem de Selênio Sérico

A concentração média de selênio sérico na primeira fase do estudo foi de  $13,19 \pm 12,67$  mcg/L, com mediana de 10,2 mcg/L e variação mínima de 0,1 mcg/L e máxima de 58,5 mcg/L. Na segunda fase a concentração média do mineral, no soro, foi de  $31,39 \pm 15,79$  mcg/L, com mediana de 31,5 mcg/L e variação mínima de 0,1 mcg/L e máxima de 69 mcg/L.

Os valores de referência fornecidos pelo laboratório para a dosagem de selênio sérico foram de 46,0 a 143,0 mcg/L. Houve diferença com significância estatística ( $p=0,009$ ) entre os resultados das dosagens nas duas fases estudadas (TAB. 4 e GRAF. 2), embora ainda com valores inferiores à referência de normalidade

TABELA 4

Média, desvio padrão e mediana dos resultados das concentrações séricas de selênio de 54 crianças com PKU, entre 4 e 10 anos de idade, antes e após o uso de mistura de aminoácidos complementada com selênio

Selênio (mcg/L)	Média $\pm$ dp*	Mediana <sup>a</sup>	p
Fase 1	$13,19 \pm 12,67$	10,2 (0,1-58,5)	0,009**
Fase 2	$31,39 \pm 15,79$	31,5 (0,1-69)	

<sup>a</sup> mediana (mínimo-máximo) \* dp:desvio-padrão \*\* significância estatística

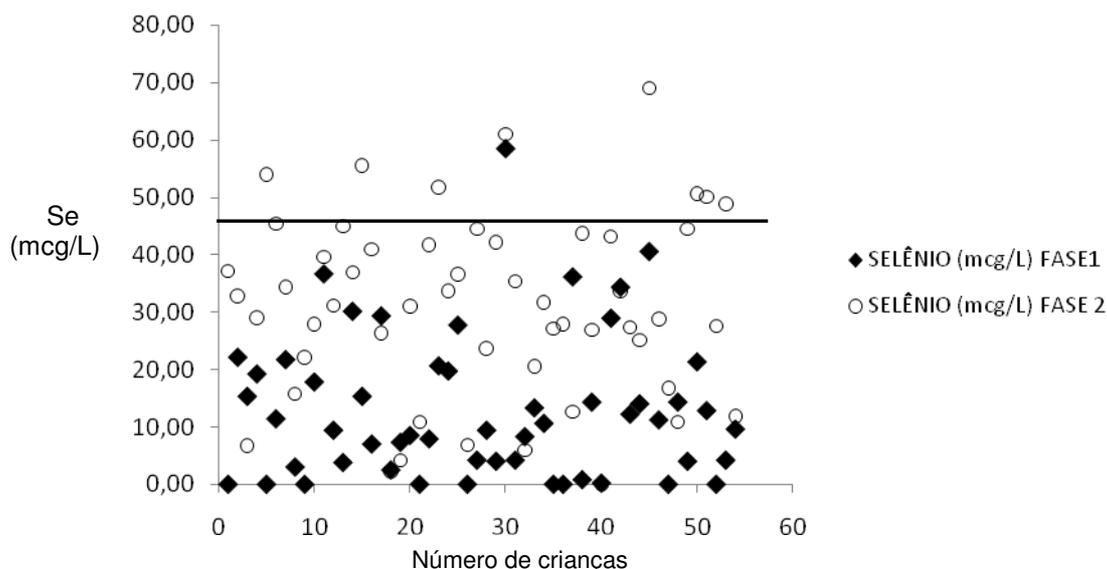


GRAFICO 2 - Distribuição dos valores das concentrações de selênio no soro de cada uma das 54 crianças com PKU, entre 4 e 10 anos de idade, antes e após o uso de mistura de aminoácidos complementada com selênio

### 5.1.3 Dosagens de T4 livre (T4L) no Soro

A dosagem média de T4L no soro na primeira fase do estudo foi de  $1,05 \pm 0,2$  nanog/dL, com mediana de 1,03 nanog/dL e variação mínima de 0,66 nanog/dL e máxima de 1,58 nanog/dL. Na segunda fase, a média das concentrações séricas de T4L foi de  $0,91 \pm 0,12$  nanog/dL, com mediana de 0,9 nanog/dL e variação mínima de 0,67 nanog/dL e máxima de 1,21 nanog/dL.

Os valores de referência foram de 0,54 a 1,24 nanog/dL. Houve diferença com significância estatística ( $p=0,000$ ) entre as duas fases estudadas (TAB. 5 e GRAF.3).

Na primeira fase, nove (16,67%) crianças tiveram dosagem sérica de T4L alterada, acima do valor máximo de referência. Na segunda fase, todas as crianças tiveram as concentrações de T4L, no soro, dentro da faixa de normalidade.

TABELA 5

Média, desvio-padrão e mediana das dosagens de T4L no soro de 54 crianças com PKU, com idades entre 4 e 10 anos, antes e após o uso de mistura de aminoácidos complementada com selênio

T4L (nanog/dL)	Média $\pm$ dp*	Mediana <sup>a</sup>	p
Fase 1	$1,05 \pm 0,2$	1,03 (0,66-1,58)	0,000**
Fase 2	$0,91 \pm 0,12$	0,9 (0,67-1,21)	

<sup>a</sup> mediana (mínimo-máximo)

\* dp:desvio-padrão

\*\* significância estatística

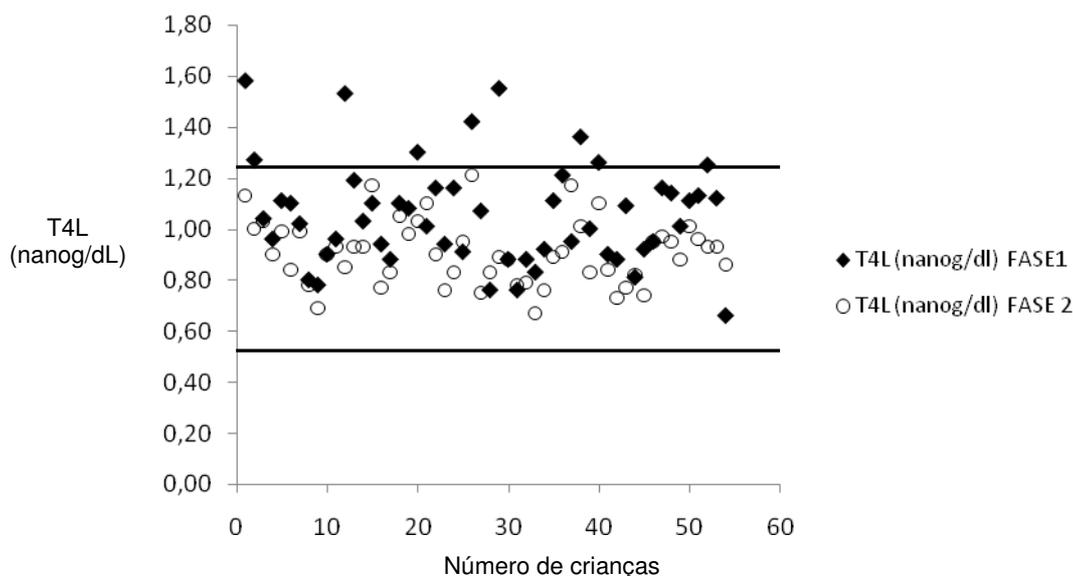


GRAFICO 3 - Distribuição dos valores das dosagens séricas de T4L de cada uma das 54 crianças com PKU, entre 4 e 10 anos de idade, antes e após o uso de mistura de aminoácidos complementada com selênio

## 5.2 Ingestão de Selênio

A TAB. 6 apresenta a média dos teores de selênio (mcg/dia) que foi fornecida pelos alimentos (fase 1) e pela mistura de aminoácidos complementada (fase 2), obtida pela análise dos QFAQ's das 54 crianças participantes do presente estudo. Houve diferença estatisticamente significativa ( $r=0,608/p=0,000$ ) no fornecimento de selênio entre as duas fases estudadas.

TABELA 6

Média dos teores de selênio em microgramas por dia (mcg/dia) na dieta (Fase 1) e na mistura de aminoácidos (Fase 2) dos 54 pacientes com PKU

Teor de Se (mcg/dia)	Fase 1 Dieta	Fase 2 Mistura de aa*	Dieta + Mistura de aa*	p
Média (dp)	11,3 ± 6,3	30,4 ± 7,9	41,7 ± 9,9	0,000**

\*mistura de aa: mistura de aminoácidos complementada com selênio.

\*\* significância estatística

A contribuição da mistura de aminoácidos complementada com selênio foi em média  $30,4 \pm 7,9$  mcg/dia, representando 72,9% da oferta diária de selênio como ilustra o GRAF.4.

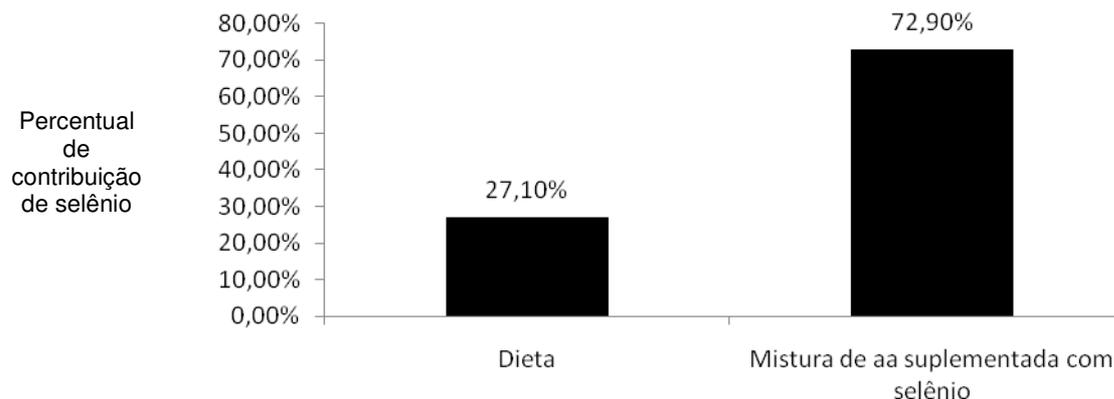


GRAFICO 4 - Percentual de contribuição da mistura de aminoácidos complementada, em relação à oferta diária de selênio, de 54 crianças com PKU, entre 4 e 10 anos de idade

A TAB. 7 apresenta a média dos teores de selênio (mcg/dia) que foi fornecida pelos alimentos (fase 1) e pela mistura de aminoácidos complementada (fase 2), obtida pela análise dos QFAQ's por faixa etária das 54 crianças participantes do presente estudo. Houve diferença com significância estatística no fornecimento de selênio na faixa etária de 4 a 8 anos ( $r=0,705/p=0,000$ ) e na faixa etária de 9 a 10 anos ( $r=0,664/p=0,026$ ) entre as duas fases estudadas.

TABELA 7

Médias de selênio em microgramas por dia (mcg/dia) oferecidas pelos alimentos e pela mistura de aminoácidos, de acordo com as faixas etárias estudadas

Faixa etária	Fase 1 Dieta	Fase 2 Mistura de aa*	Dieta + Mistura de aa*	Valor p
4 – 8 anos (n=43)	11,5 ± 6,7	28,3 ± 6,2	39,8 ± 8,8	< 0,001
9 – 10 anos (n=11)	10,7 ± 4,7	38,4 ± 9,2	49,1 ± 11,6	0,026

\*mistura de aa: mistura de aminoácidos complementada com selênio

\*\* IDR: Ingestão Dietética de Referência

A recomendação de ingestão de selênio é diferenciada por faixa etária. A TAB. 8 mostra as médias e desvios-padrão das quantidades de selênio fornecidas pela dieta e pela mistura de aminoácidos, complementada, nas diferentes faixas etárias de acordo com a DRI.

TABELA 8

Médias de selênio em microgramas por dia (mcg/dia) oferecidas pelos alimentos e pela mistura de aminoácidos, de acordo com as faixas etárias estudadas e a Dietary Reference Intake (DRI)

Faixa etária	Fase 1 Dieta	Fase 2 Mistura de aa*	Dieta + Mistura de aa*	Recomendação Selênio IDR**
4 – 8 anos (n=43)	11,5 ± 6,7	28,3 ± 6,2	39,8 ± 8,8	30
9 – 10 anos (n=11)	10,7 ± 4,7	38,4 ± 9,2	49,1 ± 11,6	40

\*mistura de aa: mistura de aminoácidos complementada com selênio

\*\* IDR: Ingestão Dietética de Referência

O GRAF. 5 ilustra a contribuição da mistura de aminoácidos em relação aos teores médios de selênio, na dieta das crianças estudadas, nas diferentes faixas etárias.

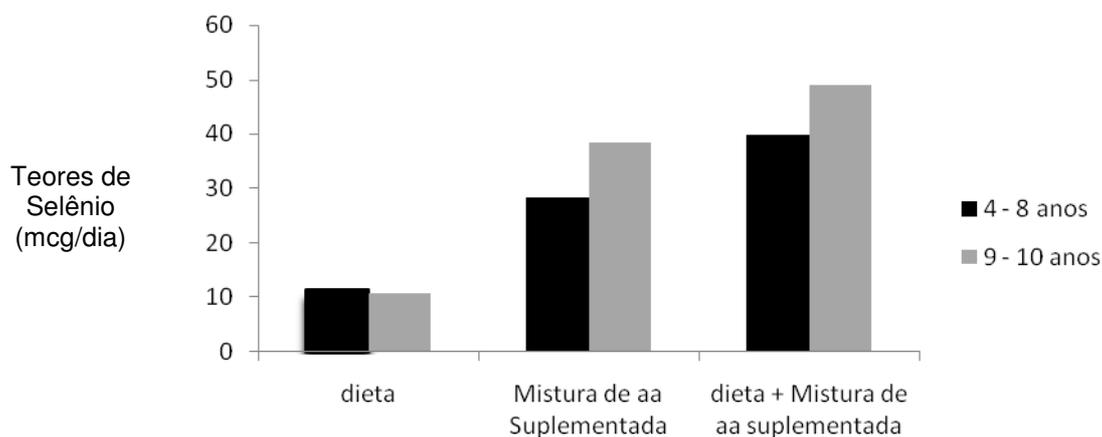


GRAFICO 5 - Contribuição da mistura de aminoácidos em relação ao teor médio de selênio (mcg/dia) da dieta de 54 crianças com PKU, nas faixas etárias estudadas

O GRAF. 6 ilustra o percentual de adequação da recomendação de selênio nas diferentes faixas etárias, antes e após o uso da mistura complementada com selênio.

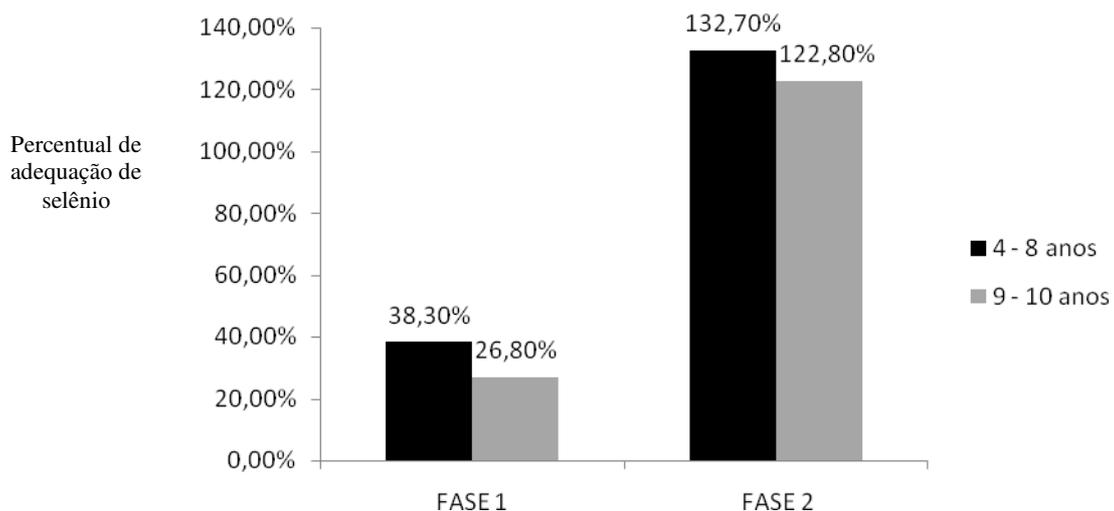


GRAFICO 6 - Percentual de adequação da ingestão de selênio de 54 crianças com PKU, antes e após o uso de mistura de aminoácidos complementada com o mineral

### 5.3 Correlações entre os diversos Marcadores Bioquímicos de Selênio e a Ingestão

Pelo teste de correlação de Pearson ( $r$ ) foram encontradas correlações com significância estatística entre as concentrações séricas de selênio e as concentrações de GPX no eritrócito, tanto na primeira fase ( $r=0,678/p=0,000$ ) quanto na segunda fase ( $r=0,377/p=0,005$ ); entre as concentrações de selênio sérico e as concentrações de T4L no soro apenas na fase 1 ( $r= -0,363/p=0,007$ ) e entre as concentrações de GPX eritrocitário e T4L sérico, apenas na primeira fase ( $r= -0,425/p=0,002$ ).

Não foram encontradas correlações entre as ingestões de selênio nas faixas etárias estudadas e os marcadores bioquímicos do mineral (GPX eritrocitário e selênio sérico) e o T4L sérico, tanto na fase 1 quanto na fase 2.

### 5.4 Sinais e Sintomas

Não foram observados sinais e sintomas clínicos relacionados à deficiência de selênio nas crianças do presente estudo.

## **DISCUSSÃO**

## 6 DISCUSSÃO

O Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais é todo baseado no serviço público de saúde, mediante parceria firmada entre o órgão técnico do Programa, o NUPAD-FM-UFMG, a Secretaria Estadual e todas as Secretarias Municipais de Saúde do Estado. Esta talvez seja a característica mais importante deste Programa. Ademais, por possuir um Setor de Controle do Tratamento bastante eficaz que realiza busca ativa tanto do indivíduo com teste de triagem suspeito, quanto dos pacientes em tratamento e acompanhamento, o PETN-MG tem condições de prestar atendimento de excelente qualidade aos pacientes cadastrados no Serviço. Este fato permite, ainda, o desenvolvimento de estudos científicos que tem como objetivo subsidiar qualitativamente as equipes multidisciplinares responsáveis pelo tratamento dos pacientes.

Em relação à fenilcetonúria, todos os pacientes, sejam aqueles diagnosticados precocemente, sejam aqueles com diagnóstico tardio, recebem tratamento em um único centro de referência: o Ambulatório de Fenilcetonúria do Serviço de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG (SEG-HC-UFMG).

Assim é que os 54 participantes do presente estudo representavam 67% dos pacientes, com idades entre 4 e 10 anos, e 30% de todos os fenilcetonúricos diagnosticados e tratados precocemente no Estado de Minas Gerais, desde 1993, quando o programa foi implantado. É, portanto, uma amostra bastante representativa desta população.

Seria mais interessante se tivesse sido possível incluir todos os pacientes no estudo. Entretanto, quando da possibilidade de início do mesmo, após aprovação nas instâncias necessárias, muitas crianças já haviam iniciado o uso da mistura complementada com selênio, o que as excluía da avaliação. Consideramos, no entanto, que as conclusões são representativas e podem ser estendidas a todos os fenilcetonúricos em tratamento dietético especial, do país.

É interessante notar que desde 1993 os pacientes com PKU incluídos no atendimento do SEG-HC-UFMG usavam substituto protéico com adição de vitaminas e de minerais, mas não de selênio. A mistura de aminoácidos é dispensada pela Secretaria Estadual de Saúde e adquirida por licitação pública. Esta possibilita a aquisição de mistura de aminoácidos dentro de um padrão

determinado, por faixa etária inclusive, mas ainda sem exigência de selênio na formulação. Em 2007, o concorrente que ganhou a licitação para a faixa de idade entre quatro e 10 anos apresentava o produto com a complementação de selênio em sua formulação.

Como há algum tempo a equipe do SEG-HC-UFMG já tinha como objetivo fazer estudo científico para avaliar a necessidade de complementação de selênio para os pacientes, a ocasião foi considerada propícia, pois a intervenção adequada ao projeto já seria, obrigatoriamente, realizada. Foi proposto, então, um estudo de coorte prospectiva, no qual seria avaliado o estado nutricional em selênio, pela análise da ingestão alimentar e dos marcadores bioquímicos do mineral, antes e após o uso de mistura de aminoácidos complementada.

O protocolo de atendimento permitiu o bom andamento do projeto de estudo, não havendo necessidade de outros deslocamentos das famílias além daqueles previstos para a coleta de sangue e para as consultas no serviço. Os pacientes moradores em outros municípios, pela lei do Tratamento Fora do Domicílio - TFD (Portaria SAS/MS nº55 24/02/99), como usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), tem garantidos os deslocamentos para acesso aos serviços assistenciais em Belo Horizonte.

Quando da revisão da literatura foram encontrados, na base de dados da Medline, apenas 13 artigos publicados nos últimos 10 anos com os descritores fenilcetonúria e selênio, concomitantemente. Percebe-se a escassez de trabalhos com relação ao selênio nas populações de pacientes com PKU, apesar da existência de relatos de deficiência e de se discutir a necessidade da avaliação do estado nutricional do mineral nesta população.

No Brasil não foram encontrados estudos sobre estado nutricional em selênio em crianças com PKU, até o ano de 2005. A partir deste ano foram publicados três: o trabalho realizado por Sirtori *et al.* (2005), no qual foram avaliadas as concentrações de GPX e outros parâmetros de estresse oxidativo em 20 crianças com PKU; o de Sitta *et al.* (2006), quando foram analisadas as concentrações de GPX em 14 pacientes com PKU, com bom e mau controle das concentrações de phe sanguínea; e em 2006, Barreto estudou os padrões orgânicos de zinco, de cobre e de selênio sérico de 32 crianças e adolescentes com PKU, com diagnóstico precoce e tardio, residentes no Estado da Bahia.

O número de crianças com PKU (n=54), participantes do presente estudo merece ser destacado, pois em nosso conhecimento, esta é a maior amostra de fenilcetonúricos oriunda de um mesmo centro de referência para tratamento da doença. Além do mais, a utilização dos mesmos pacientes como grupo controle, após o uso da mistura de aminoácidos complementada com selênio, reduziu o viés da comparação interindivíduo. Merece, ainda, destaque a avaliação do estado nutricional de selênio realizada tanto por meio do cálculo da ingestão do mineral quanto por parâmetros bioquímicos, mediante a dosagem das concentrações séricas do mineral e pela dosagem da enzima GPX no eritrócito, o que permitiu analisar a ingestão recente e o armazenamento corporal do micronutriente.

Este é o único estudo brasileiro que analisa o hormônio tireoidiano (T4L - tiroxina livre) sob o ponto de vista da deficiência em selênio, além de ser o único trabalho brasileiro a verificar a eficácia da complementação de selênio em meio ao substituto protéico em crianças em tratamento para PKU.

Em nossa opinião, todos esses aspectos garantiram melhor confiabilidade aos resultados encontrados.

O selênio é um elemento traço importante para a saúde humana, participando, entre outros, da composição da enzima glutathiona peroxidase (GPX), necessária para o perfeito funcionamento do sistema antioxidante (RAYMAN, 2000).

A ingestão de selênio, cronicamente deficiente, pode gerar doenças como a Síndrome de Keshan e a doença de Kashin-Beck, bem como alterar o metabolismo dos hormônios tireoidianos, ocasionando um hipertireoidismo subclínico (BURK & LEVANDER, 2003; RAYMAN, 2000; ZIMMERMANN & KÖHRLE, 2002).

Distúrbios no sistema antioxidante assim como baixas concentrações séricas de selênio e de glutathiona peroxidase no eritrócito, tem sido descritos em pacientes com PKU, parecendo que, ambas as alterações, poderiam estar relacionadas à baixa ingestão deste nutriente (ACOSTA *et al.*, 1987; ZACHARA *et al.* 1987). Em um grupo de 32 pacientes com PKU foi observada uma redução significativa das concentrações de selênio sérico e GPX no eritrócito, em comparação com os controles (LOMBECK *et al.*, 1978). Diante destes fatos, a avaliação da necessidade de complementação dietética de selênio, tem

sido considerada de grande importância, apesar de não terem sido, ainda, relatados quaisquer sintomas e/ou sinais clínicos desta deficiência nesta população.

Alguns estudos que usaram complementação de selênio foram descritos e em todos houve aumento das concentrações de selênio e de GPX nos parâmetros bioquímicos (ACOSTA *et al.*, 1987; CALOMME *et al.*, 1995; JOCHUM *et al.*, 1999; LOMBECK *et al.*, 1980; LOMBECK *et al.*, 1996; STEINER *et al.*, 1982; ZACHARA *et al.*, 1987; WILKE *et al.*, 1992).

Apenas Acosta *et al.* (1987), Gropper *et al.* (1988) e Sierra *et al.* (1998) utilizaram o selênio complementado no substituto protéico. Em todos os outros a complementação foi feita ou com sais ou com outras substâncias ricas em selênio, como um tipo de fermento (yeast), utilizado nos trabalhos de Lombeck *et al.* (1980) e Zachara *et al.* (1987).

Em nossa opinião, um dos aspectos positivos do presente estudo está no uso da complementação do micronutriente por adição do mesmo à mistura de aminoácido.

Acreditamos que esta maneira de complementação de selênio - em meio à mistura de aminoácidos - garante o acesso ao mineral a todos os pacientes em todas as faixas etárias, por evitar: a manipulação do mesmo; problemas na aquisição/compra da substância, que será utilizada como complemento (no caso do centro de referência para o tratamento do PKU não oferecer o medicamento); erros nos cálculos da dose necessária à recomendação; falta da matéria prima para realizar a complementação; falhas, por esquecimento, em oferecer o medicamento; além de possíveis dificuldades na ingestão, dependendo da forma de administração e/ou apresentação do mineral.

Não se discute a importância dos elementos traço na alimentação humana e vários estudos têm respaldado essa importância, correlacionando as deficiências, mesmo que subclínicas, com o desenvolvimento de doenças crônicas de gravidade variáveis (CASTILLO-DURAN & RUZ, 2004).

No presente estudo, também, não foram encontradas manifestações clínicas da deficiência de selênio, assim como nos estudos de Barretto *et al.* (2008), Jochum *et al.* (1997), Jochum *et al.* (1999) e Wilke *et al.* (1993). Este fato, entretanto, em nossa opinião, não elimina os efeitos nocivos do déficit, a médio e longo prazos, conseqüente a uma peroxidação lipídica excessiva

(WILKE *et al.*, 1993). Todos estes autores são unânimes em ressaltar a necessidade de complementação do mineral, uma vez que manifestações subclínicas podem ocorrer, como alterações da função miocárdica em ecocardiogramas de crianças fenilcetonúricas, relatadas por Gordon *et al.* (1991).

Nossos pacientes são avaliados clínica, e laboratorialmente, de modo rotineiro pela equipe médica do serviço. Entretanto, a deficiência de selênio é subclínica e bioquímica e, no momento, a rede SUS não disponibiliza o acesso aos parâmetros bioquímicos de avaliação do mineral. Sendo assim, o presente estudo vem reforçar a necessidade de complementação de selênio na mistura de aminoácidos, como a melhor forma de se evitar alterações futuras ocasionadas pelo déficit dietético.

A quantidade de selênio em frutas e vegetais varia de acordo com o tipo de solo de cada região produtora. Este solo, geralmente, só será boa fonte deste nutriente se for rico ou previamente adubado (DUTRA, 1998; LOMBECK *et al.*, 1984). Ferreira *et al.* (2002), relataram que a presença de selênio em determinadas formulações fertilizantes e em rações de animais, além do teor de selênio no solo, podem ser a explicação para as variações observadas na concentração de selênio entre amostras do mesmo tipo de alimento, inclusive nos alimentos de origem animal.

Em razão da escassez de informações sobre o teor de selênio em alimentos cultivados no Brasil, Ferreira *et al.* (2002) realizaram estudo para determinar as concentrações de selênio em alguns alimentos consumidos habitualmente. No presente estudo, optou-se por utilizar, preferencialmente, o teor de selênio dos alimentos que foram analisados por estes autores, na tentativa de se reduzir o viés que poderia ser provocado pela utilização de alimentos provenientes de tabelas de composição de alimentos de outros países. Alimentos de regiões, muitas vezes, bem diferentes poderiam conter concentrações de selênio bem mais diversas dos produzidos no Brasil. Apesar de os alimentos deste estudo não serem basicamente cultivados em Minas Gerais, várias amostras foram coletadas de produtos produzidos no Estado. Apenas de alguns poucos alimentos foram utilizados outros teores que não os do trabalho citado acima.

O Questionário de Frequência Alimentar (QFA) é muito utilizado e recomendado em pesquisas epidemiológicas para verificar a relação entre dieta e doenças crônicas não transmissíveis e também é o mais prático e informativo método de avaliação da ingestão dietética (FISBERG 2005; CAVALCANTE *et al.*, 2006; FUMAGALLI *et al.* 2008).

A quantidade de selênio ingerida pelos pacientes com PKU poderia ser calculada por meio de outros métodos como o recordatório 24 horas ou registro de 72 horas, métodos estes, muito utilizados para cálculo dietético nas consultas nutricionais do ambulatório de fenilcetonúria do SEG-HC-UFMG.

Optamos, neste estudo, pelo questionário de frequência alimentar quantitativo (QFAQ) para se tentar reduzir, ao máximo, o viés de memória dos responsáveis e pacientes nos relatos do recordatório 24 horas e também por ser de fácil aplicação. Além do mais, não é infrequente os responsáveis se esquecerem de trazer os registros de 72 horas para a consulta. Além disso, a ingestão de muitos alimentos poderia ser desprezada, pois naqueles dias antecedentes à consulta, a criança pode não ter ingerido alimentos comumente utilizados em sua alimentação. O QFAQ utilizado foi criado e, previamente, testado em nossos pacientes e possui todos os alimentos habitualmente utilizados nesta população, além de contemplar os alimentos especiais que algumas crianças têm o costume de ingerir.

O QFAQ, neste estudo, foi aplicado apenas na fase 1 do estudo por acreditarmos que a variabilidade sazonal (safra) dos alimentos não alteraria a quantidade de selênio ingerida pelos pacientes, porque, como já foi dito, alimentos de origem vegetal em geral são muito pobres em selênio e a dieta das crianças não sofrem grandes variações de quantidade e qualidade durante o ano, principalmente, em relação ao tempo médio do estudo que foi de aproximadamente 120 dias.

O tempo médio de complementação de selênio, do presente estudo, está de acordo com o descrito na literatura. O tempo mínimo de 90 dias de complementação foi considerado suficiente para que as concentrações séricas do micronutriente, bem como as concentrações de GPX no eritrócito, aumentassem e até mesmo alcançassem os níveis da normalidade (ACOSTA *et al.*, 1987; CALOMME *et al.*, 1995; JOCHUM *et al.*, 1999; LOMBECK *et al.*, 1996; STEINER *et al.*, 1982; ZACHARA *et al.*, 1987; WILKE *et al.*, 1992).

Um grupo de quatro pacientes com PKU foi complementado com selênio por 120 dias, após o período, tiveram concentrações de GPX plasmático aumentadas rapidamente, alcançando um platô após duas a três semanas de complementação. Os valores de GPX desses pacientes, após 3 meses, alcançaram os valores de GPX do grupo controle (STEINER *et al.*, 1982). Calomme *et al.* (1995), observaram que pacientes com PKU, que usaram 1mcg de selênio/kg/dia, normalizaram as concentrações plasmáticas de selênio e de GPX, após 14 e 18 semanas de complementação, respectivamente.

Este intervalo de tempo poderia ter sido maior mas, na época, não tínhamos certeza de quanto tempo dispunhamos até que outra licitação fosse realizada e, neste caso, se a mesma mistura de aminoácidos seria mantida.

### 6.1 Ingestão de Selênio

O tratamento da PKU é feito mediante dieta restrita em phe associada ao uso de um substituto protéico para complementação do aporte protéico, contendo vitaminas e minerais. A dieta, portanto, é pobre em proteínas naturais – em geral, 30% ou menos do aporte protéico é feito por estas proteínas - culminando na proibição de ingestão de alimentos de origem animal, considerados a maior e melhor fonte de selênio (LITOV & COMBS, 1991).

São permitidos, mas de maneira controlada, alimentos como verduras, frutas, legumes, arroz, alimentos especiais pobres em phe e alguns alimentos industrializados. Entre os alimentos que podem ser consumidos livremente estão açúcar, mel, algumas geléias de frutas, café, limão, algumas verduras de folhas e alguns alimentos industrializados (STARLING *et al.*, 1999). Todos, contendo pequena ou quase nenhuma quantidade de selênio.

Além disso, a biodisponibilidade do mineral pode estar comprometida, pela presença de fitatos e fibras dietéticas e, ainda, pela relação com outros micronutrientes, presentes na dieta destes pacientes (MIRA & MÁRQUEZ, 2000).

No presente estudo observou-se um consumo médio de selênio muito abaixo do recomendado, via alimentação natural, nas duas faixas etárias avaliadas, apesar de não ter sido encontrada correlação entre a ingestão de selênio e os marcadores bioquímicos do mesmo. O baixo consumo do mineral

neste estudo encontra-se de acordo com os estudos realizados por Acosta *et al.* (1987), Barret *et al.* (1990) e no trabalho de Gropper *et al.* (1998), 10 crianças com PKU tinham concentrações de selênio sérico e ingestão de selênio significativamente mais baixos que os controles, apesar de o substituto protéico utilizado no trabalho conter selênio (selenito de sódio) em sua composição.

No estudo de Dobbelaere *et al.* (2003), a média de ingestão de selênio estava no limite inferior da recomendação da RDA, mas não foram avaliadas as concentrações séricas de selênio.

Em nossos pacientes a principal fonte de selênio da dieta foi fornecida pelos alimentos de origem vegetal e alguns produtos industrializados. Ferreira *et al.* (2002) consideram que o solo brasileiro não é uma boa fonte de selênio e afirmam que os teores mais elevados de selênio foram encontrados nos produtos de origem animal, sobretudo nos pescados, e, também, nos produtos derivados do trigo que são alimentos proibidos na alimentação do paciente com PKU.

Em razão dos baixos teores de selênio encontrados nos produtos vegetais, para que um indivíduo adulto do sexo masculino conseguisse atingir a quantidade recomendada seria necessária ingestão de quantidades incompatíveis com a capacidade gástrica (FERREIRA *et al.*, 2002).

Portanto, era de se esperar que a ingestão do nutriente fosse mesmo precária em nossos pacientes.

Após a complementação do mineral as concentrações séricas de selênio e de GPX eritrocitário aumentaram significativamente, o que está de acordo com o relatado na literatura (ACOSTA *et al.*, 1987; CALOMME *et al.*, 1995; JOCHUM *et al.*, 1999; LOMBECK *et al.*, 1996; STEINER *et al.*, 1982; ZACHARA *et al.*, 1987; WILKE *et al.*, 1992). Artuch *et al.* (2004) verificaram que após complementação de 40 mcg/dia de selênio, 46 pacientes com PKU não apresentaram diferenças significativas nas concentrações de selênio plasmático e GPX eritrocitário das crianças sem a doença.

A contribuição da mistura de aminoácidos complementada, na ingestão do micronutriente, representou 72,9% da oferta diária de selênio, demonstrando que o aumento nos valores das concentrações de selênio sérico e de GPX eritrocitário foi consequência desta complementação, o que reforça a

importância e a necessidade da complementação do mineral, para estes pacientes.

Em nossa opinião, a complementação de selênio realizada por meio de ingestão de castanha do Pará, não seria uma boa alternativa, devido a castanha do Pará, além de conter uma boa quantidade de selênio, conter uma boa quantidade de fenilalanina por unidade de castanha (aproximadamente 36 mg/phe), que poderia ser substituída por algum alimento já que a dieta dos pacientes com PKU é tão restrita.

Ormazábal *et al.* (2004), ressaltaram a importância de se identificar alterações no sistema antioxidante, com o objetivo de corrigi-las com suplementos, especialmente em portadores de doenças crônicas ou em pacientes em tratamento dietético por toda a vida.

Pelo presente estudo, concordamos com Barreto *et al.* (2008) de que é importante que se faça investigação criteriosa da ingestão e, também, sempre que possível ou quando se considerar necessária, avaliação dos marcadores bioquímicos do selênio corporal com o objetivo de se evitar maiores danos à saúde dos pacientes fenilcetonúricos advindos da deficiência dos nutrientes.

## 6.2 Selênio Sérico e Atividade de Glutathione Peroxidase (GPX) no Eritrócito

Ormazábal *et al.* (2004) discutiram sobre a importância da vigilância da concentração de selênio sérico ou plasmático e da determinação da atividade de glutathione peroxidase (GPX) nos eritrócitos – que depende da concentração de selênio - no controle dos pacientes com PKU, já que é freqüente a deficiência deste oligoelemento ao longo da evolução da doença.

No presente estudo, observou-se, um percentual elevado (67,9%) de exames de GPX abaixo dos valores de referência na primeira fase, enquanto na segunda fase, após a complementação, apenas 18,5% continuaram com valores abaixo do recomendado. Sitta *et al.* (2006) encontraram redução significativa da atividade de GPX no eritrócito de 14 crianças com PKU em relação aos controles. Também encontraram um aumento significativo de vários parâmetros bioquímicos do estresse oxidativo em relação aos controles. As concentrações plasmáticas e eritrocitárias de selênio, bem como as concentrações de GPX, tanto no plasma quanto no eritrócito, foram

significativamente baixas em 15 crianças francesas com PKU (WILKE *et al.*, 1993).

Quanto ao selênio sérico, observou-se que 98,1% dos pacientes apresentaram valores abaixo do recomendado na fase 1. Entretanto, após a complementação, apenas 18,5% da amostra alcançaram concentrações adequadas de selênio no soro. Vale ressaltar que ocorreu elevação estatisticamente significativa das concentrações de selênio sérico, em todos os pacientes, quando as duas fases do estudo foram comparadas. Litov & Combs (1991) relataram que em condições de baixa ingestão de selênio, tanto as concentrações séricas do mineral, quanto as dosagens de GPX nos eritrócitos, se correlacionam muito bem com o aumento da ingestão do oligoelemento.

No presente estudo, correlações estatisticamente significativas foram encontradas entre as concentrações séricas de selênio e as concentrações de GPX nos eritrócitos, achados, estes, também relatados por diversos autores na literatura (BARRETTO *et al.*, 2008; CALOMME *et al.*, 1995; JOCHUM *et al.*, 1999; LLOYD *et al.*, 1989, LOMBECK *et al.*, 1978; LOMBECK *et al.*, 1996; VAN BAKEL *et al.*, 2000; ZACHARA *et al.*, 1987; WILKE *et al.*, 1992). Artuch *et al.* (2004) reforçam a necessidade de complementação contínua de selênio justificada pela existência de correlação positiva entre as concentrações de selênio no soro e as dosagens de GPX nos eritrócitos.

O selênio sérico reflete a ingestão recente do mineral. Logo, antes da complementação, na fase 1 do estudo, esperávamos que as concentrações de selênio sérico estivessem abaixo do recomendado, em virtude da baixa ingestão do elemento. Também, em nossa opinião, as dosagens de GPX, que refletem ingestão à longo prazo, deveriam estar alteradas, refletindo o armazenamento deficitário do mineral.

Entretanto, de forma surpreendente, a complementação praticamente corrigiu o estoque orgânico, mas não foi suficiente para alcançar os limites mínimos da normalidade, no soro, na grande maioria dos nossos pacientes. Era de se esperar, exatamente o contrário. Em geral, o organismo procura corrigir as necessidades para, posteriormente, armazenar o que foi considerado como excesso e não utilizado: não se estoca quando o organismo ainda tem deficiência de oferta às necessidades celulares. E, neste caso, a

ingestão do oligoelemento foi corrigida, portanto, deveria estar refletida nas concentrações séricas do mineral.

### 6.3 T4 Livre

Na primeira fase do presente estudo, nove pacientes tiveram concentrações de T4L maiores que o recomendado, correspondendo ao déficit de ingestão, o que está de acordo com o encontrado na literatura (ATHUR & BECKETT, 1999; CALOMME *et al.*, 1995; JOCHUM *et al.*, 1999; LOMBECK *et al.*, 1996; VAN BAKEL *et al.*, 2000).

Após a complementação com o mineral, na segunda fase deste estudo, as concentrações de T4L dos nove pacientes voltaram aos limites da normalidade, enquanto as dosagens hormonais dos outros participantes reduziram-se significativamente. Tal achado – redução significativas dos valores de T4L após a complementação – foi semelhante aos encontrados de outros autores (ATHUR & BECKETT, 1999; CALOMME *et al.*, 1995; JOCHUM *et al.*, 1999; KÖHRLE, 2005; LOMBECK *et al.*, 1996; VAN BAKEL *et al.*, 2000; ZIMMERMANN & KÖHRLE, 2002).

Foram encontradas correlações estatisticamente significativas tanto das concentrações de selenio sérico quanto das concentrações de GPX nos eritrócitos com as concentrações séricas de T4L na primeira fase do presente estudo, na qual foi encontrada deficiência de ingestão de selênio, o que está de acordo com o relatado por Köhrle (2005), Olivieri (1995); Van Bachel *et al.* (2000) e Zimmermann & Köhrle (2002). Neste caso, as concentrações séricas elevadas de T4L, podem ser explicadas por um decréscimo na atividade da enzima 5' iodotironina deiodinase em consequência de concentrações reduzidas de selênio no organismo (JOCHUM *et al.*, 1999).

Apesar de termos encontrado dosagens de T4L nos limites da normalidade na maioria dos nossos pacientes (83,3%), a queda dos valores do hormônio para concentrações mais baixas, ainda que normais, poderia ser explicada pela maior disponibilidade de selênio em decorrência da normalização da ingestão do mineral na segunda fase do estudo.

Na fase 2, entretanto, não foram encontradas correlações entre as concentrações séricas de selênio e as concentrações de GPX nos eritrócitos e

as concentrações de T4L, após complementação. Não há explicação para este fato, pois era de se esperar que fossem encontradas correlações entre estes marcadores, pois a atividade da enzima iodotironina 5'deiodinase deveria ter se normalizado – pela maior disponibilidade de selênio -, significando, também, a normalização dos valores de T4L.

Podemos nos questionar, ainda, sobre o real significado de exames feitos de forma transversal, em apenas duas medidas. Talvez, seja mais prudente e mais adequado realizar um acompanhamento longitudinal destes marcadores, para se ter a certeza de que os dados estão corretos e até que ponto estão influenciando a qualidade de vida dos nossos pacientes.

## 7 CONCLUSÃO

a. Pacientes fenilcetonúricos sem complementação dietética de selênio apresentaram:

- Ingestão média de selênio abaixo do recomendado pela DRI;
- Concentrações médias de selênio sérico e dosagens médias de GPX nos eritrócitos, abaixo do limite inferior das faixas de referências, nas faixas etárias estudadas;
- Concentrações séricas de T4 Livre elevadas em 16,7% dos pacientes estudados.

b. Estes mesmos pacientes, após complementação de selênio feita na mistura de aminoácidos apresentaram:

- Ingestão média de selênio dentro das recomendações da DRI;
- Concentrações médias de GPX nos eritrócitos estavam nas faixas de referência, com aumento significativo em relação à fase 1 do estudo;
- Concentrações médias de selênio sérico ainda abaixo do limite mínimo de referência, mas com aumento significativo em relação à fase 1 do estudo;
- Todos os pacientes apresentaram concentração sérica de T4 Livre nos limites da normalidade, com redução significativa destas dosagens em relação à fase 1 do estudo;

Foram encontradas correlações, estatisticamente significativas:

- Entre as concentrações de selênio sérico e as dosagens de GPX nos eritrócitos nas duas fases do estudo;
- Entre as concentrações de selênio sérico e as concentrações de T4L, no soro, apenas na fase 1;
- Entre as concentrações de GPX nos eritrócitos e as concentrações de T4L no soro apenas na fase 1;

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

## **8 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Em nossa opinião os resultados deste trabalho demonstraram que a complementação de selênio mostrou-se eficiente para que os pacientes fenilcetonúricos alcançassem os limites de ingestão do mineral, preconizados pela DRI.

Neste caso, justifica-se recomendar a complementação de selênio nestes pacientes, de preferência pelo uso continuado de substitutos protéicos complementados com o mineral, em todas as faixas etárias.

## **REFERÊNCIAS**

## REFERÊNCIAS

- 1 ACOSTA, Phyllis B. *et al.* Trace element status of PKU children ingesting an elemental diet. **Journal of parenteral and enteral Nutrition**, Silver Spring, v. 11, n. 3, p. 287-292, May 1987.
- 2 ACOSTA, Phyllis B. Nutrition studies in treated infants and children with phenylketonuria: vitamins, minerals, trace elements. **European Journal of Pediatrics**, Berlin, v. 155, p.136-139, July 1996. Supplement 1.
- 3 ACOSTA, Phyllis B.; YANICCELLI, S. **The Ross metabolic formula system, nutrition support protocols**. 4th. ed. Columbus: Ross Laboratories, Library of Congress, 2001. 432 p.
- 4 AGUIAR, M. J. B. Genetic services and research in the State of Minas Gerais, Brazil. **Community genetics**, [S.l.], v. 7, p. 117-120, Nov. 2004.
- 5 ANDERSON, J. J. B. Minerais. In: ESCOTT-STUMP, Sylvia; MAHAN, L. Kathleen. **Krause - Alimentos, nutrição e dietoterapia**. 10 ed. São Paulo: Roca, 2002. p. 135-137.
- 6 ARTHUR, John R.; BECKETT, Geoffrey J. Thyroid function. **British Medical Bulletin**, London, v. 55, n. 3, p. 658-668. 1999
- 7 ARTUCH, Rafael *et al.* A longitudinal study of antioxidant status in phenylketonuric patients. **Clinical Biochemistry**, Tarrytown, v. 37, n. 3, p. 198-203, Mar. 2004.
- 8 BARRET, Judy E. *et al.* Trace element nutrition status and dietary intake of children with phenylketonuric. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 52, n. 1, p. 159-165. July. 1990.
- 9 BARRETTO, *et al.* Poor zinc and selenium status in phenylketonuric children and adolescents in Brazil. **Nutrition Research**, New York, v. 28, n. 3, p. 208-211. Mar. 2008.
- 10 BECKETT, Geoffrey J; ARTHUR, John R. Selenium and endocrine systems. **Journal of Endocrinology**, London, v. 184, n. 3 , p.455-465. 2005.
- 11 BONOMO, Élido. Como medir a ingestão alimentar? In: SIMPÓSIO INSTITUTO DANONE, [s.n.], 2000, São Paulo. **Obesidade e anemia carencial na adolescência**. São Paulo: Instituto Danone, 2000. p. 117-125.

- 12 BRENNEISEN, Peter; STEINBRENNER, Holger; SIES, Helmut. Selenium, oxidative stress, and health aspects. **Molecular Aspects of Medicine**, Düsseldorf, v. 26, n. 4-5, p. 256-267, Aug./Oct. 2005.
- 13 BURK, R. F.; LEVANDER, O. A. Selênio. In: SHILS, Maurice E. *et al.* **Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença**. São Paulo: Manole, 2003. p. 369-385.
- 14 CALOMME, M. R. *et al.* Thyroid function parameters during a selenium repletion depletion study in phenylketonuric subjects. **Cellular and Molecular Life Sciences**, Basel, v. 51, n. 12, p. 1208-1215, Dec. 1995.
- 15 CASTILLO-DURAN, C.; RUZ, M. Epidemiology of micronutrient deficiencies in developing and developed countries, specifically zinc, cooper, selenium and iodine. In: NESTLÉ NUTRITION WORKSHOP, PEDIATRIC PROGRAM, 54, 2003, São Paulo. **Micronutrient deficiencies during the weaning period and the first years of life**. São Paulo: Nestec, 2003. p 37-52.
- 16 CAVALCANTE, Ana Augusta Monteiro *et al.* Consumo alimentar e nutricional de crianças atendidas em serviços públicos de saúde do município de Viçosa, Minas Gerais. **Revista Nutricional**, Campinas, v. 19, n. 3, p. 321-330, Jun. 2006.
- 17 CAVALCANTE, Ana Augusta Monteiro; PRIORE, Silvia Eloiza; FRANCESCHINI, Sylvania do Carmo Castro. Estudos de consumo alimentar: aspectos metodológicos gerais e o seu emprego na avaliação de crianças e adolescentes. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 4, n. 3, p. 229-240, jul./set. 2004.
- 18 CLARK, B. J. After a positive Guthrie – what next? Dietary management for the child with phenylketonuria. **European Journal of Clinical Nutrition**, Basingstoke, v. 46, p. 33-39, Jun. 1992. Supplement 1.
- 19 COLOMÉ, Catrina *et al.* Lipophilic antioxidants in patients with phenylketonuria. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 77, p. 185-188, Jan. 2003.
- 20 COLOMÉ, Catrina; VILASECA, M. A.; SIERRA, C. Congenital errors of metabolism: cause of oxidative stress? **Medicina Clinica**, Barcelona, v.115, n. 3, p. 111-117, Jun. 2000.
- 21 COLUCCI, Ana Carolina Almada. **Desenvolvimento de um questionário de frequência alimentar para avaliação do consumo alimentar de crianças de 2 a 5 anos de idade**. 2003. 93 p. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Faculdade de Saúde Pública. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

- 22 CORNEJO, Verônica; RAIMANN, Erna. Errores Innatos del metabolismo de los aminoácidos. In: RAIMANN, Erna; CORNEJO, Verônica; COLOMBO, Marta. **Errores Innatos en el Metabolismo Del Niño**. Santiago do Chile: Universitária, 1999. p. 59-65.
- 23 CHOW, C. K. Nutritional influences on cellular antioxidant defence systems. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 32, p. 1066-81, May 1979.
- 24 DAVIES, K. J. A. Oxidative Stress: the paradox of aerobic life. In: RICE-EVANS, C.; HALLIWELL, B.; LUNT, G. G. **Free radicals and oxidative stress environment, drugs and food additives**. London: Portland Press, 1995. p. 1-32.
- 25 DOBBELAERE, D. *et al.* Evaluation of nutritional status and pathophysiology of growth retardation in patients with phenylketonuria. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, Dordrecht, v. 26, n. 1, p. 1-11. July 2003.
- 26 DUTRA DE OLIVEIRA, José Eduardo; MARCHINI, J. SERGIO. **Ciências Nutricionais**. São Paulo: Sarvier, 1998. 403 p.
- 27 DWYER, J. Avaliação do consumo alimentar. In: SHILS, Maurice E. *et al.* **Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença**. São Paulo: Manole, 2003. p. 1001-1026.
- 28 FERREIRA, Karla Silva *et al.* Concentrações de selênio em alimentos consumidos no Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, Washington (DC), v. 11, n. 3, p. 172-177, Mar. 2002.
- 29 FISBERG, Regina Mara; MARTINI, Lígia Araújo; SLATER, Elizabeth. Métodos de inquéritos alimentares. In: FISBERG, Regina Mara *et al.* **Inquéritos alimentares: métodos e bases científicas**. São Paulo: Manole, 2005. p. 1-31.
- 30 FUMAGALLI, F. *et al.* Validation of a food frequency questionnaire for assessing dietary nutrients in Brazilian children 5 to 10 years of age. **Nutrition**, Tarrytown, v. 24, n. 5, p. 427-432, May 2008.
- 31 GORDON, S. J. *et al.* Assessment of cardiac function by M-mode echocardiography in selenium deficient phenylketonuric children. **Journal of Paediatrics and Child health**, Brisbane, v. 27, n. 1, p. 47-50, Feb. 1991.
- 32 GROPPER, S. S. *et al.* Trace element status of children with PKU and normal children. **Journal of the American Dietetic Association**, Tallahassee, v. 88, n. 4, p. 459-465, Apr. 1988.

- 33 JANUÁRIO, José Nélio; MOURÃO, Oto Guimarães. **Manual de organização e normas técnicas para triagem neonatal**. Belo Horizonte: Coopmed, 1998. 88 p.
- 34 JOCHUM, F. *et al.* Effects of a low selenium state in patients with phenylketonuria. **Acta Paediatrica**, Oslo, v. 86, n. 7, p. 775-779, Jan. 1997.
- 35 JOCHUM, F. *et al.* Is there any health risk of low dietary selenium supply in PKU children? **Nutrition Research**, West Lafayette, v.19, n. 3, p. 349-360, Mar. 1999.
- 36 JUDD P.A. *et al.* Vegetarians and vegans may be most at risk from low selenium intakes. **British Medical Journal**, London, v. 314, n. 7097, p. 1834, Jun. 1997.
- 37 KANUFRE, Viviane de Cássia *et al.* Abordagem dietética para fenilcetonúria. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 11, n. 3, p. 129-134, jul./set. 2001.
- 38 KANUFRE, *et al.* O aleitamento materno no tratamento de crianças com fenilcetonúria. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 5, 447-452. set./out. 2007.
- 39 KÖHRLE, Josef. Selenium and the control of thyroid hormone metabolism. **Thyroid**, New York, v. 15, n. 8, p. 841-853, Aug. 2005.
- 40 LARSSON, C.L.; JOHANSSON G.K. Dietary intake and nutritional status of young vegans and omnivores in Sweden. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 76, n.1, p. 100-106, Jul. 2002.
- 41 LIGHTOWLER H.J.; DAVIES G.J. Micronutrient intakes in a group of UK vegans and the contribution of self-selected dietary supplements. **Journal Of The Royal Society Of Health**, London, v. 120, n. 2, p. 117-124, Jun. 2000.
- 42 LITOV, Richard E.; COMBS, Gerald F. Selenium in pediatric nutrition. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v. 87, n. 3, p. 339-351, Mar. 1991.
- 43 LOMBECK Ingrid *et al.* Selenium intake of infants and young children, healthy children and dietetically treated patients with phenylketonuria. **European Journal of Pediatrics**, Berlin, v. 143, n. 2, p. 99-102, Dec. 1984.
- 44 LOMBECK, Ingrid *et al.* Selenium requirements in patients with Inborns Errors of Amino Acid Metabolism and Selenium deficiency. **European Journal of Pediatrics**, Berlin, v. 134, n. 1, p. 65-68, June 1980.

- 45 LOMBECK, Ingrid, *et al.* The selenium state of children. II. Selenium content of serum, whole blood, hair and activity of erythrocyte glutathione peroxidase in dietetically treated patients with phenylketonuria and maple syrup urine disease. **European Journal of Pediatrics**, Berlin, v. 128, n. 4, p. 213-223, July 1978.
- 46 LOMBECK, Ingrid; JOCHUM, F.; TERWOLBECK, K. Selenium status in infants and children with phenylketonuria and in maternal phenylketonuria. **European Journal of Pediatrics**, Berlin, v. 155, n. 1, p. 140-144, July 1996.
- 47 LONGHI, R. *et al.* Trace elements nutriture in hyperphenylalaninemic patients: Long term follow up study. **European Journal of Pediatrics**, Berlin, v. 146, n. 1, p. 32-37, Jan. 1987.
- 48 LLOYD, B. *et al.* Blood selenium concentrations na glutathione peroxidase activity. **Archives of Disease in childhood**, London, v. 64, n. 3, p. 352-356, Mar. 1989.
- 49 MARTINS, Sheyla Ribeiro Rocha. **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.
- 50 MILLS, C. F. Dietary interactions involving the trace elements. **Annual Review of Nutrition**, Palo Alto, v. 5, p. 173-193, 1985.
- 51 MIRA, Nádia V. M. de; MARQUEZ, Ursula M. Lanfer. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 34, n. 1, p. 86-96, fev. 2000.
- 52 MONTEIRO, Lenice Teresinha Bussolotto; CÂNDIDO, Lys Mary Bileski. Fenilcetonúria no Brasil: evolução e casos. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 19, n. 3, maio/jun. 2006.
- 53 NATIONAL Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Phenylketonuria: screening and management. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v. 108, n. 4, p. 972-982, Oct. 2001.
- 54 OLIVIERI, O. *et al.* Low selenium status in the elderly influences thyroid hormones. **Clinical Science**, London, v. 89, n. 6, p. 637-642, 1995.
- 55 ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE – OMS. **Elementos traço na nutrição e saúde humanas**. São Paulo: Roca, 1998. p. 63-91.

- 56 ORMAZÁBAL, A. *et al.* Mecanismos de patogenia en la fenilcetonúria: alteraciones del metabolismo de los transmisores y del sistema antioxidante. **Revista de Neurologia**, Barcelona, v. 39, n. 10, p. 956-961, 2004.
- 57 PENNINGTON, J. A.; YOUNG, B. E. Total diet nutritional elements. **Journal of the American Dietetic Association**, Chicago, v. 91, n. 2, p. 179-183, Feb. 1991.
- 58 PEREIRA, Rosângela A.; KOIFMAN, Sérgio. Uso do questionário de frequência na avaliação do consumo alimentar progressivo. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 33, n. 6, p. 610-621, 1999.
- 59 PINHEIRO, Ana Beatriz Vieira, *et al.* **Tabela para avaliação do consumo alimentar em medidas caseiras**. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 2000. 63 p.
- 60 PRZYREMBEL, H.; BREMER, H. J. Nutrition, physical growth, and bone density in treated phenylketonuria. **European Journal of Pediatrics**, Berlin, v. 159, p. 129-135, Oct. 2000. Supplement 2.
- 61 RAYMAN, Margaret P. The importance of selenium to human health. **Lancet**, London, v. 356, n. 9225, p. 233-241, July 2000.
- 62 ROTRUCK, J. T. *et al.* Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. **Science**, Washington DC, v. 179, n. 4073, p. 588-590, Feb. 2003.
- 63 SCRIVER, Charles R.; KAUFMAN, S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: SCRIVER, C. R. *et al.* **The metabolic and molecular basis of inherited disease**. 8. ed. New York: McGraw-Hill, 2001. p. 1667-1724.
- 64 SHAW, Vanessa; LAWSON, Margaret. Disorders of Amino Acid Metabolism, Organic Acidemias and Urea Cycles Defects. In: \_\_\_\_\_. **Clinical Paediatric Dietetics**. London: Blackwell Science, 1994. p. 177-209.
- 65 SHER, L. Role of thyroid hormones in the effects of selenium on mood, behavior, and cognitive function. **Medical Hypotheses**, Harlow, v. 57, n. 4, p.480-483, Oct. 2001.
- 66 SHILS, Maurice E. *et al.* **Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença**. São Paulo: Manole, 2003. p. 369-385.

- 67 SICHIERI, R.; EVERHART, J. E. Validity of a Brazilian food frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. **Nutrition Research**, New York, v. 18, n. 10, p. 1649-1659, Oct. 1998.
- 68 SIERRA, Cristina, *et al.* Antioxidant status in hyperphenylalaninemia. **Clinica Chimica Acta**, Amsterdam, v. 276, n. 1, p. 1-9, May 1998.
- 69 SIRTORI, L. R. *et al.* Oxidative Stress in patients with phenylketonuria. **Biochimica et Biophysica Acta**, Amsterdam, v. 1740, n. 1, p. 68-73, Apr. 2005.
- 70 SITTA, A. G. *et al.* Investigation of oxidative stress parameters in treated phenylketonuric patients. **Metabolic Brain Disease**, New York, v. 21, n. 4, p. 287-296, Dec. 2006.
- 71 SLATER, B. *et al.* Validação de Questionários de Freqüência Alimentar – QFA: considerações metodológicas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 6, n. 3, p. 200-208, 2003.
- 72 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.
- 73 STARLING, Ana Lúcia Pimenta *et al.* Fenilcetonúria. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 9, n. 3, p. 106-110, jul./set. 1999.
- 74 STEINER, G, *et al.* Plasma glutathione peroxidase after selenium supplementation in patients with reduced selenium state. **European Journal of Pediatrics**, Berlin, v. 138, n. 2, p. 138-140, Mar. 1982.
- 75 SULLIVAN, J.E. CHANG, P. Review: Emotional and behavioral functioning in Phenylketonuria. **Journal of Pediatric Psychology**, Cary, v. 24, n. 3, p. 281-299, Jun.1999.
- 76 SURTEES, R.; BLAU, N. The neurochemistry of phenylketonuria. **European Journal of Pediatrics**, Berlin, v. 159, n. 2, p. 109-113, Oct. 2000.
- 77 TUCUNDUVA, Sonia Philippi. **Tabela de composição dos alimentos: suporte para decisão nutricional**. 2. ed. São Paulo: Coronário, 2002. 135 p.
- 78 VAN BAKEL, Marit M. E. *et al.* Antioxidant and thyroid hormone status in selenium-deficient phenylketonuric and hyperphenylalaninemic patients. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 72, n. 4, p. 976-981, Oct. 2000.

- 79 VANDERPAS, J. B. *et al.* Iodine and selenium deficiency associated with cretinism in Northern Zaire. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 52, p. 1087-1093, 1990.
- 80 WAIZTBERG, Dan Linetzky. **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica**. 3 ed. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 139-141.
- 81 WILKE, Berenice Cunha, *et al.* Selenium glutathione peroxidase (GSH-Px) and lipid peroxidation products before and after selenium supplementation. **Clinica Chimica Acta**, Amsterdam, v. 207, n. 1-2, p. 137-142, Apr. 1992.
- 82 WILKE, Berenice Cunha, *et al.* Equilibre des oligoelements chez l'enfant phenylcetonurique traite. Consequences de la carence en selenium sur la peroxidation lipidique. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**, Caracas, v. 43, n. 2, p. 119-122, June, 1993.
- 83 WILLET, W. **Nutritional Epidemiology**. 2nd ed. New York: Oxford University Press. 1998.
- 84 WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Trace Elements in Human Nutrition and health**. Geneva: World Health Organization, 1996. 361 p.
- 85 WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Vitamin and mineral requirements in human nutrition**. 2 ed. Geneva: World Health Organization, 2004. 20 p.
- 86 ZACHARA, B. A. *et al.* Red blood cell glutathione peroxidase as a function of selenium supplementation in dietary treated children with phenylketonuria. **Biomedica Biochimica Acta**, Berlin, v. 46, n. 2-3, p. 209-213, 1987.
- 87 ZIMMERMANN, Michael B.; KÖHRLE, Josef. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. **Thyroid**, New York, v. 12, n. 10, p. 867-878, Oct. 2002.

**ANEXOS**

## ANEXO A

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### Título do Projeto

Ingestão e estado nutricional de selênio de fenilcetonúricos – de 4 a 10 anos de idade – em tratamento no Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG

Esta carta de informação pode conter palavras que você não compreende. Por favor, pergunte ao responsável pelo estudo ou a um dos membros da equipe para que explique qualquer informação que você não compreenda com clareza.

#### **Propósito do estudo:**

Seu filho está sendo convidado a participar do estudo chamado “Ingestão e estado nutricional de selênio de fenilcetonúricos – de 4 a 10 anos de idade – em tratamento no Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG”.

Você conhece um pouco a fenilcetonúria e vem acompanhando o tratamento de seu filho. Ela é uma doença genética que causa uma alteração nas transformações que o aminoácido fenilalanina, sofre no organismo.

A fenilalanina é um aminoácido que está presente nas proteínas do leite, carnes, ovos queijos, feijão soja, e outros alimentos. Quando ele não se transforma corretamente, se acumula no organismo e pode causar retardo mental.

Quando diagnosticada, a criança tem uma dieta especial com alimentos contendo menores quantidades de fenilalanina e ainda utilizando uma mistura de aminoácidos, isenta em fenilalanina, como substituto da proteína necessária ao crescimento e ao desenvolvimento. Esta dieta, que é muito restritiva, deve ser supervisionada por médicos e nutricionistas, para que o crescimento, além do desenvolvimento, da criança seja monitorado e ocorra dentro dos limites da normalidade.

Entretanto, devido à limitação alimentar imposta pela dieta, alguns nutrientes podem ser ingeridos em quantidades consideradas inadequadas à uma boa nutrição, sendo o **selênio** considerado entre estes. O **selênio** é um mineral, necessário em pequenas quantidades e que tem várias atividades no organismo. Este mineral está ligado à enzima glutathione peroxidase (GPX) fundamental no sistema antioxidante, eliminando radicais livres e espécies reativas de oxigênio. Também está envolvido na síntese da enzima tiroxina deiodinase que torna os hormônios tireoidianos ativos, importantes para o crescimento e desenvolvimento normais, além da maturação no organismo.

A deficiência de selênio poderia causar uma doença chamada síndrome de Keshan caracterizada por uma súbita insuficiência da função cardíaca. Poderia ocasionar também a doença de Kashin-Beck, uma osteoartrite que ocorre durante a pré-adolescência ou adolescência.

No Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG os fenilcetonúricos utilizam como substituto protéico uma mistura de aminoácidos isenta em fenilalanina, em suas versões classificadas em 1, 2 e 3 (PKU<sup>®</sup> Milupa<sup>®</sup> AG, Friedrichsdorf, Germany) de acordo com a indicação para a idade.

Essa mistura de aminoácidos é enriquecida de vitaminas e sais minerais, mas não contém selênio em sua composição. Indivíduos com dieta vegetariana podem desenvolver um estado nutricional inadequado em relação ao selênio. Os fenilcetonúricos são vegetarianos estritos e com ingestão alimentar controlada – nem mesmo a ingestão dos alimentos vegetais é realizada de maneira livre.

Este estudo tem como objetivo avaliar a quantidade de selênio no sangue e na dieta dos pacientes com fenilcetonúria antes e após o uso de mistura de aminoácidos complementada com selênio.

#### **Procedimentos:**

Para realizar esta avaliação necessitaremos de duas coletas de sangue (aproximadamente 14 ml) a ser combinada previamente com os responsáveis pela criança. A coleta acontecerá no mesmo dia da consulta médica, o que significa que não existirá custo extra para os familiares.

#### **Duração da pesquisa:**

A pesquisa tem uma previsão de duração de dois anos, sendo que a participação da criança é feita duas vezes para a coleta do sangue. Assim que tivermos os resultados todos os participantes, bem como seus responsáveis, serão informados.

#### **Benefícios:**

Este trabalho é de grande relevância no acompanhamento dos pacientes fenilcetonúricos porque, por meio dele, será possível identificar uma possível deficiência de selênio. Além disso, será possível compreender como os nossos pacientes com fenilcetonúria estão respondendo ao tratamento e se será necessário alguma complementação de selênio.

#### **Desconfortos e Riscos:**

Este trabalho não envolve risco para a saúde do seu filho. Ele sofrerá duas coletas de sangue que será feita por pessoa treinada e capacitada para isto.

Se você tiver qualquer dúvida relacionada ao procedimento deve procurar a nutricionista Michelle Rosa Andrade Alves ou a Dra. Ana Lúcia Pimenta Starling, responsáveis por este estudo.

#### **Custos:**

Como foi dito anteriormente, não há despesas extras para o participante deste estudo. A coleta de sangue acontecerá somente em dias em que houver a consulta médica. Não será oferecida também nenhuma compensação financeira para que seu filho participe da pesquisa.

#### **Confidencialidade/ Participação:**

A identidade de seu filho e de todos os participantes, bem como de seus familiares e dos familiares de todos os participantes será mantida em sigilo, bem como os resultados dos exames. Só os responsáveis pela pesquisa, você e pessoas indicadas por você poderão ter acesso aos mesmos.

Por ocasião da publicação dos resultados obtidos na pesquisa não serão identificados os nomes daqueles que participaram da mesma.

A participação é voluntária e pode ser interrompida a qualquer momento sem acarretar prejuízos para o tratamento de seu filho. Ele continuará recebendo o mesmo tipo de atenção que sempre recebeu.

**Cuidados:**

Você tem o direito de ser mantido informado sobre os resultados parciais da pesquisa. Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimentos de eventuais dúvidas.

Se em qualquer momento da pesquisa você mudar de idéia e desejar que seu filho saia da pesquisa, não haverá qualquer impedimento. Ele poderá sair e continuará a receber de toda a equipe que o atende o mesmo tratamento que sempre recebeu.

Os pesquisadores responsáveis são a nutricionista Michelle Rosa Andrade Alves, que pode ser encontrada nos telefones (31) 3244-6402/6405, (31) 9663-1288, ou no endereço: Av. Francisco Sales, 1715, Santa Efigênia e a Dra. Ana Lúcia Pimenta Starling, telefones (31) 3273-9608 ramal 208, endereço: Avenida Alfredo Balena, 189, 10º andar, Santa Efigênia.

Caso tenha qualquer dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG:

Endereço: Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II, 2º andar. Campus Pampulha. BH-MG. Brasil – Tel.: (31)3499-4592

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### Título do Projeto

“Ingestão e estado nutricional de selênio de fenilcetonúricos – de 4 a 10 anos de idade – em tratamento no Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG”

Eu \_\_\_\_\_ responsável pelo menor, \_\_\_\_\_

Declaro que li (ou ouvi leitura) e entendi o que está explicando na carta informativa aos pais/responsáveis e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pessoalmente.

Assim, autorizo meu (a) filho (a) a participar da pesquisa “Ingestão e estado nutricional de selênio de fenilcetonúricos – de 4 a 10 anos de idade – em tratamento no Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG”. Autorizo a coleta de sangue para as dosagens de selênio sérico, GPX no eritrócito e T4 livre no soro de meu (minha) filho (a) e a utilização de dados nutricionais, para fins de pesquisa científica.

Eu discuti com a Nutricionista Michelle Rosa Andrade Alves sobre a minha decisão de permitir que meu (a) filho (a) participasse deste estudo. Ficaram claros para mim quais os propósitos da pesquisa, os procedimentos a serem realizados, seus benefícios e a garantia de confidencialidade. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Os resultados obtidos poderão ser publicados em eventos e revistas científicas e estou ciente que o nome do meu filho (a) (ou dependente) não será identificado.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento sem penalidades e prejuízos ao atendimento ambulatorial ao meu (a) filho (a).

---

Assinatura do responsável

---

Assinatura da criança

Belo Horizonte, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_\_\_.

Assinatura do (s) pesquisador(s) responsável(s): \_\_\_\_\_

Telefones de contato do pesquisador responsável:  
Michelle - (31)3244-6402/6405 ou (31) 9663-1288

## ANEXO B

### QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA ALIMENTAR QUANTITATIVO AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR

Nome da Criança: \_\_\_\_\_  
 Código: \_\_\_\_\_  
 Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_  
 Peso: \_\_\_\_\_ Kg Estatura: \_\_\_\_\_ m  
 Nome do Responsável: \_\_\_\_\_  
 Data do inquérito: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### QUESTIONÁRIO SEMI-QUANTITATIVO DE CONSUMO ALIMENTAR

#### I) MASSAS, TUBÉRCULOS, PÃES E BISCOITOS

ALIMENTO	N <sup>o</sup> VEZES	UNIDADE			PORÇÃO CONSUMIDA	Rasa (g)	Cheia (g)	Qtde / dia
		D	S	M				
Angu		D	S	M	( ) colher (sopa)	25,0 ( )	35,0 ( )	
Arroz cozido		D	S	M	( ) colher (sopa)	15,0 ( )	25,0 ( )	
Batata-baroa cozida		D	S	M	( ) colher (sopa)	25,0 ( )	35,0 ( )	
Batata-doce cozida		D	S	M	( ) colher (sopa)	30,0 ( )	42,0 ( )	
Batata inglesa cozida		D	S	M	( ) colher (sopa)	20,0 ( )	30,0 ( )	
Batata inglesa frita		D	S	M	( ) colher (sopa)	15,0 ( )	25,0 ( )	
Farinha de mandioca		D	S	M	( ) colher (sopa)	12,0 ( )	16,0 ( )	
Inhame cozido		D	S	M	( ) colher (sopa)	20,0 ( )	30,0 ( )	
Macarrão s/ ovos		D	S	M	( ) colher (sopa)	20,0 ( )	25,0 ( )	
Macarrão tipo "Rilla"		D	S	M	( ) colher (sopa)	20,0 ( )	25,0 ( )	
Mandioca cozida		D	S	M	( ) colher (sopa)	20,0 ( )	30,0 ( )	
Mandioca frita		D	S	M	( ) colher (sopa)	20,0 ( )	35,0 ( )	
Milho em conserva		D	S	M	( ) colher (sopa)	14,0 ( )	24,0 ( )	
Outro:		D	S	M	( ) colher (sopa)	( )	( )	

ALIMENTO	N <sup>o</sup> VEZES	UNIDADE			PORÇÃO CONSUMIDA	(g/und)	Qtde / dia
		D	S	M			
Bisc Polvilho s/ ovos		D	S	M	( ) unidade	6,0	
Bisc <i>cream cracker</i>		D	S	M	( ) unidade	5,0	
Bisc <i>maisena/maria</i>		D	S	M	( ) unidade	5,0	
Bisc <i>wafer</i>		D	S	M	( ) unidade	7,5	
Pão francês		D	S	M	( ) unidade	50,0	
Sequilhos		D	S	M	( ) unidade	3,4	
Outro:		D	S	M	( ) unidade		

## II) VERDURAS E LEGUMES

ALIMENTO	N <sup>o</sup> VEZES	UNIDADE			PORÇÃO CONSUMIDA	Rasa (g)	Cheia (g)	Qtde / dia
		D	S	M				
Abóbora cozida		D	S	M	( ) colher (sopa)	16,0 ( )	36,0 ( )	
Abobrinha cozida		D	S	M	( ) colher (sopa)	20,0 ( )	30,0 ( )	
Beterraba cozida		D	S	M	( ) colher (sopa)	14,0 ( )	20,0 ( )	
Beterraba crua		D	S	M	( ) colher (sopa)	10,0 ( )	16,0 ( )	
Cenoura cozida		D	S	M	( ) colher (sopa)	15,0 ( )	25,0 ( )	
Cenoura crua		D	S	M	( ) colher (sopa)	8,0 ( )	12,0 ( )	
Chuchu cozido		D	S	M	( ) colher (sopa)	15,0 ( )	20,0 ( )	
Folhosos crus		D	S	M	( ) colher (sopa)	7,0 ( )	8,0 ( )	
Folhosos refogados		D	S	M	( ) colher (sopa)	10,0 ( )	20,0 ( )	
Quiabo refogado		D	S	M	( ) colher (sopa)	20,0 ( )	40,0 ( )	
Tomate cru		D	S	M	( ) colher (sopa)	20,0 ( )	30,0 ( )	
Outro:		D	S	M	( ) colher (sopa)	( )	( )	

## III) FRUTAS

ALIMENTO	N <sup>o</sup> VEZES	UNIDADE			PORÇÃO CONSUMIDA	P (g)	M (g)	G (g)	Qtde / dia
		D	S	M					
Abacaxi		D	S	M	( ) unidade	50,0 ( )	75,0 ( )	100,0 ( )	
Banana-prata		D	S	M	( ) unidade	30,0 ( )	40,0 ( )	55,0 ( )	
Goiaba		D	S	M	( ) unidade	115,0 ( )	170,0 ( )	225,0 ( )	
Laranja pêra		D	S	M	( ) unidade	90,0 ( )	180,0 ( )	290,0 ( )	
Maçã		D	S	M	( ) unidade	90,0 ( )	150,0 ( )	230,0 ( )	
Mamão papaya		D	S	M	( ) unidade	270,0 ( )	310,0 ( )	530,0 ( )	
Manga		D	S	M	( ) unidade	60,0 ( )	140,0 ( )	120,0 ( )	
Melancia		D	S	M	( ) fatia	100,0 ( )	200,0 ( )	370,0 ( )	
Mexerica		D	S	M	( ) unidade	100,0 ( )	135,0 ( )	270,0 ( )	
Pêra		D	S	M	( ) unidade	80,0 ( )	130,0 ( )	225,0 ( )	
Outro:		D	S	M	( ) unidade	( )	( )	( )	

## IV) BEBIDAS

ALIMENTO	N <sup>o</sup> VEZES	UNIDADE			PORÇÃO CONSUMIDA	Pequeno (g)	Duplo (g)	Qtde / dia
		D	S	M				
Sucos artificiais pó		D	S	M	( ) copo	165,0 ( )	240,0 ( )	
Sucos concentrados		D	S	M	( ) copo	165,0 ( )	240,0 ( )	
Refrigerantes		D	S	M	( ) copo	165,0 ( )	240,0 ( )	
Outro:		D	S	M	( ) copo	165,0 ( )	240,0 ( )	

## V) AÇÚCARES, DOCES E SALGADINHOS

ALIMENTO	N <sup>o</sup> VEZES	UNIDADE			PORÇÃO CONSUMIDA	Rasa (g)	Cheia (g)	Qtde / dia
		D	S	M				
Achocolatado em pó		D	S	M	( ) colher (sopa)	10,0 ( )	15,0 ( )	
Açúcar		D	S	M	( ) medida	7,0		
Amido de milho		D	S	M	( ) medida	7,0		
Geléia tipo "gelita"		D	S	M	( ) unidade	14,5		
Mel de abelha		D	S	M	( ) colher (sopa)	10,0 ( )	15,0 ( )	
NAN® 1		D	S	M	( ) medida	4,4		
PKU® 2		D	S	M	( ) medida	5,0		

ALIMENTO	N <sup>o</sup> VEZES	UNIDADE			PORÇÃO CONSUMIDA	P (g)	M (g)	G (g)	Qtde / dia
		D	S	M					
Pipoca estourada sal		D	S	M	( ) saco	15,0 ( )	20,0 ( )	25,0 ( )	
Salgadinhos "chips"		D	S	M	( ) saco	30,0 ( )	84,0 ( )	170,0 ( )	
Outro:		D	S	M		( )	( )	( )	

## VI) GORDURAS

ALIMENTO	N <sup>o</sup> VEZES	UNIDADE			PORÇÃO CONSUMIDA	Rasa (g)	Cheia (g)	Qtde / dia
		D	S	M				
Creme de Leite		D	S	M	( ) colher (sopa)	15,0 ( )	25,0 ( )	
Maionese		D	S	M	( ) colher (chá)	3,0 ( )	6,0 ( )	
Margarina Tipo:		D	S	M	( ) colher (chá)	4,0 ( )	8,0 ( )	
Manteiga		D	S	M	( ) colher (chá)	4,0 ( )	8,0 ( )	
Óleo vegetal (comida)		D	S	M	( ) colher (sobr)	5,0 ( )		
					__ latas / __ adult + __ cc			
Óleo vegetal (mingau)		D	S	M	( ) medida	6,0 ( )		
Outro:		D	S	M		( )	( )	

## VII) ALIMENTOS ESPECIAIS

ALIMENTO	N <sup>o</sup> VEZES	UNIDADE			PORÇÃO CONSUMIDA	REND RECEITA/ TEMPO PARA CONSUMO	Qtde / dia
		D	S	M			
		D	S	M			
		D	S	M			
		D	S	M			

## ANEXO C

### COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL DA MISTURA DE AMINOÁCIDOS COMPLEMENTADA COM SELÊNIO

Nutrientes	Teor em 100g
Valor energético (kcal/KJ)	285/1212
Carboidratos (g)	4,5
Proteínas (g)	66,8
Fenilalanina (g)	0
Gorduras Totais (g)	0
Gorduras Saturadas (g)	0
Gorduras Trans (g)	0
Fibra Alimentar (g)	0
Sódio (mg)	598
Vitamina A (mcg)	1340
Vitamina D (mcg)	20
Vitamina B1 (mg)	2,2
Vitamina B2 (mg)	3
Niacina (mg)	30
Ácido Pantotênico (mg)	18
Vitamina B6 (mg)	2
Vitamina B 12 (mcg)	4
Vitamina C (mg)	180
Vitamina E (mg)	23
Biotina (mcg)	67
Ácido fólico (mcg)	334
Vitamina K (mcg)	74
Colina (mg)	868
Inositol (mg)	301
Potássio (mg)	1350
Cloreto (mg)	939
Cálcio (mg)	2219
Fósforo (mg)	1311
Flúor (mg)	0,4
Magnésio (mg)	325
Ferro (mg)	30
Zinco (mg)	20
Cobre (mcg)	2340
Iodo (mcg)	334
<b>Selênio (mcg)</b>	<b>80</b>
Molibdênio (mcg)	180
Cromo (mcg)	67
Manganês (mg)	4,7

Fonte: Rótulo do produto

## ANEXO D

### APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (COEP-UFMG)

UFMG

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

Parecer nº. ETIC 468/06

**Interessada: Profa. Ana Lúcia Pimenta Starling**  
**Departamento de Pediatria**  
**Faculdade de Medicina-UFMG**

#### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 14 de fevereiro de 2007, o projeto de pesquisa intitulado **"Avaliação da ingestão e do estado nutricional de selênio relacionados com a dieta de fenilcetonúricos – de 4 a 10 anos de idade – em tratamento no Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

  
**Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia**  
Presidente do COEP-UFMG

## ANEXO E

### APROVAÇÃO DA CÂMARA DO DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA DA FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG

#### CÂMARA DO DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA PARECER Nº 14/2006

##### TÍTULO DO PROJETO:

AValiação DA INGESTÃO E DO ESTADO NUTRICIONAL DE SELÊNIO RELACIONADOS COM A DIETA DE FENILCETONÚRICOS – DE 4 A 10 ANOS DE IDADE – EM TRATAMENTO NO SERVIÇO ESPECIAL DE GENÉTICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG

##### INTERESSADOS:

Michelle Rosa Andrade Alves  
Professora Ana Lúcia Pimenta Starling

##### HISTÓRICO:

A fenilcetonúria (PKU) é uma doença genética, causada pela deficiência da enzima hepática fenilalanina 4-hidroxilase (PAH). O tratamento consiste no uso de dieta com restrição da ingestão de fenilalanina e, portanto, de proteínas de origem vegetal e animal, complementada com uma mistura de aminoácidos que não contém selênio em sua composição. O selênio é um elemento-traço é essencial para o funcionamento da enzima glutatona peroxidase (GPX) e da enzima tiroxina deiodinase. As maiores fontes de selênio em uma dieta são as carnes, cereais, produtos lácteos e ovos. Na dieta dos fenilcetonúricos são proibidos alimentos de origem animal, leguminosas e outros grãos e produtos com alto teor de proteína.

O objetivo do trabalho é avaliar a ingestão alimentar de selênio na dieta mediante análise de recordatório alimentar e o estado nutricional de selênio nos fenilcetonúricos tratados no Ambulatório de Fenilcetonúria do Serviço Especial de Genética do HC-UFMG.

##### MÉRITO:

Trata-se de um estudo transversal que avaliará, por meio de dosagens bioquímicas, a concentração de fenilalanina, selênio plasmático, GPX-eritrócito, GPX-plasma e T4 livre, de 50 pacientes com diagnóstico de fenilcetonúria de 4 a 10 anos de idade. Paralelamente por meio de um recordatório alimentar, que não foi incluído projeto entregue para análise, será avaliada a dieta dessas crianças.

As autoras apresentam uma contextualização teórica que justifica a relevância da pesquisa e um plano para a análise estatística dos dados que parece adequado aos objetivos propostos.

Quanto à questão ética, o compromisso dos autores quanto ao sigilo, à divulgação dos resultados e à ausência de conflitos de interesse entre os pesquisadores e qualquer outra entidade está bem explicitado no projeto, que deverá ainda ser analisado pelo comitê de ética em pesquisa das instituições envolvidas. Quanto ao termo de consentimento livre e esclarecido a . nosso ver contém palavras de difícil entendimento para o público alvo e não consta os telefones de contato, conforme normatizado.

Quanto ao aspecto econômico-financeiro há uma declaração de que todos os investimentos para realização da pesquisa ocorrerão por conta das pesquisadoras.

##### CONCLUSÃO:

Diante do exposto, somos pela aprovação do projeto, após correção do termo de consentimento.

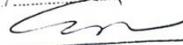
Belo Horizonte, 02/05/2006

Prof. Eduardo Carlos Tavares

Relator

Aprovado o parecer do relator

em 12/05/06

  
Prof. Eduardo Carlos Tavares  
Chefe do Departamento de Pediatria  
Faculdade de Medicina / UFMG

## ANEXO F

### APROVAÇÃO DO CONSELHO DIRETOR DO NUPAD-FM-UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
NÚCLEO DE PESQUISA EM APOIO DIAGNÓSTICO



#### DECLARAÇÃO DE APOIO INSTITUCIONAL

Declaramos que o projeto intitulado **Avaliação da ingestão e do estado nutricional de selênio relacionados com a dieta de fenilcetonúricos – de 4 a 10 anos de idade – em tratamento no Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG**, coordenado pela Profa. Ana Lúcia Pimenta Starling, foi considerado exequível no âmbito do Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG – Nupad.

Conforme normas regimentais, o projeto receberá, através da Central de Projetos do Nupad-FM/UFMG, o apoio logístico solicitado no corpo do mesmo para garantir sua plena viabilização.

Belo Horizonte, 08 de março de 2006.

Prof. José Nêlio Januario  
Diretor Geral do Nupad  
Faculdade de Medicina - UFMG