

Consumo alimentar de lactentes com fenilcetonúria em uso de aleitamento materno

Nutrient intake of breastfed infants with phenylketonuria

Jacqueline Siqueira SANTOS¹
Marcos José Burle de AGUIAR^{1,2}
Ana Lúcia Pimenta STARLING^{1,2}
Viviane de Cássia KANUFRE¹
Jacqueline Domingues TIBÚRCIO¹
Marília Oliveira Barbosa LIMA³

RESUMO

Objetivo

O objetivo deste estudo foi avaliar a ingestão de calorias, fenilalanina, tirosina e proteína de lactentes com fenilcetonúria em uso de aleitamento materno.

Métodos

Um grupo de 39 crianças, com até 6 meses de idade, que fazia uso de aleitamento materno (grupo amamentado) foi comparado a um grupo-controle que fazia uso de fórmula especial com baixo teor de fenilalanina, por meio de um estudo de coorte histórico concorrente. Os grupos foram pareados por sexo e duração da amamentação. Foram revistos 719 recordatórios alimentares de pacientes do grupo amamentado e 628 do grupo-controle. Foi realizada avaliação antropométrica no início e no final do estudo. A análise da ingestão de nutrientes foi feita com a utilização dos programas Minitab e LogXact 4.0, e a avaliação antropométrica foi feita com a utilização do programa Epi Info 6.0.

Resultados

O grupo amamentado apresentou ingestão adequada de fenilalanina e tirosina e maior adequação de ingestão proteica e energética. A maioria das crianças dos dois grupos apresentou escore-Z dentro dos limites normais ($Z \geq -2$), com evolução favorável dos indicadores estudados (peso/idade, estatura/idade, peso/estatura e perímetro cefálico).

¹ Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Núcleo de Ações em Pesquisa e Apoio Diagnóstico. Av. Prof. Alfredo Balena, 189, 5º andar, Santa Efigênia, 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: J.S. SANTOS. E-mail: <jsiqueirasantos0@gmail.com>.

² Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria. Belo Horizonte, MG, Brasil.

³ Universidade Federal de Belo Horizonte, Faculdade de Enfermagem, Curso de Nutrição. Belo Horizonte, MG, Brasil.

Conclusão

O aleitamento materno na fenilcetonúria proporcionou ingestão adequada de calorias, fenilalanina, tirosina e proteína. A chance de uma criança do grupo amamentado possuir recordatórios de 24h adequados de ingestão energética foi 10,64 vezes maior que a chance de uma criança do grupo-controle. Em relação à ingestão proteica a chance foi 5,34 vezes maior. O crescimento foi similar nos dois grupos.

Termos de indexação: Aleitamento materno. Fenilcetonúrias. Nutrição de grupos de risco. Nutrição do lactente.

ABSTRACT

Objective

This study aimed to assess energy, phenylalanine, tyrosine and protein intakes of breastfed infants with phenylketonuria (breastfed group).

Methods

A retrospective/prospective cohort study was used to compare a group of 39 breastfed infants aged 6 months or less (breastfed group) with a control group being fed a special low-phenylalanine formula. The groups were paired by gender and breastfeeding duration. A total of 719 dietary recalls of the breastfed group and 628 of the control group was reviewed. Anthropometric assessment was done at baseline and end of study. Nutrient intakes were calculated by the software Minitab and LogXact 4.0 and anthropometric assessment was done by the software Epi Info 6.0.

Results

The breastfed group presented adequate intake of phenylalanine and tyrosine and more adequate protein and energy intakes than the other group. Most infants, regardless of group, presented z-scores within the normal range ($Z \geq -2$), with good progression of the studied indicators (weight-for-age, height-for-age, weight-for-height and head circumference).

Conclusion

Breastfeeding of infants with phenylketonuria provided adequate energy, phenylalanine, tyrosine and protein intakes. The likelihood of a child in the breastfeed group to present adequate energy intake was 10.64 times higher than that of a child in the control group. In relation to protein intake, the chance was 5.34 times higher. Both groups presented similar growth.

Indexing terms: Breast feeding. Phenylketonurias. Risk groups nutrition. Infant nutrition.

INTRODUÇÃO

A Fenilcetonúria (PKU) é uma doença genética causada pela deficiência da enzima Fenilalanina Hidroxilase (PHA), responsável pela Hidroxilação de Fenilalanina (phe) em Tirosina (tyr). A deficiência dessa enzima leva ao aumento das concentrações sanguíneas de phe, que atravessa a barreira hematoencefálica e atinge o sistema nervoso central, causando retardo mental irreversível¹.

No estado de Minas Gerais, o Programa Estadual de Triagem Neonatal (PETN-MG) tem como centro de referência o Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de

Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (NUPAD-FM-UFMG), que realiza triagem e diagnóstico precoce da PKU. Crianças com níveis alterados de phe no teste de Triagem Neonatal são encaminhadas ao Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG (SEG-HC-UFMG) para diagnóstico e tratamento².

O tratamento da fenilcetonúria, realizado por equipe interdisciplinar, consiste em uma dieta restrita em phe e na utilização de um substituto proteico isento ou com pequenas quantidades de phe³⁻⁵.

Tradicionalmente, os pais ou responsáveis pelos pacientes eram instruídos a suspender o leite

materno e oferecer uma fórmula especial com baixo teor em phe. A partir da década de 80, entretanto, a utilização do leite materno associado a uma fórmula especial isenta em phe demonstrou ser efetiva na manutenção de níveis sanguíneos de phe e na promoção do crescimento e desenvolvimento adequados de lactentes com PKU em uso de leite materno^{4,6-11}.

Apesar disso, encontra-se na literatura apenas um trabalho que relata de forma individualizada a ingestão de nutrientes em lactentes com PKU em uso de aleitamento materno⁹.

O SEG-HC-UFMG introduziu o aleitamento materno no tratamento da PKU em 2000, e atualmente a maioria dos lactentes admitidos no Serviço faz uso do mesmo¹¹.

O objetivo deste estudo foi avaliar a ingestão alimentar de calorias, proteína, phe e tyr dos lactentes com PKU em uso de aleitamento materno e comparar a ingestão de calorias e desses nutrientes com a de lactentes em uso do tratamento tradicional.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte histórico, concorrente, do qual participaram 39 lactentes com PKU (22 do sexo masculino), regularmente alimentados com leite materno como fonte de phe (grupo amamentado). Essas crianças foram comparadas a um grupo-controle composto por outros 39 lactentes (22 do sexo masculino), com PKU, que fizeram uso de fórmula láctea comercial como fonte de phe.

Em ambos os grupos foram incluídos lactentes com até 6 meses completos de idade, nascidos a termo, com peso ao nascimento maior que 2.500g, idade ao diagnóstico inferior a 40 dias, que apresentavam níveis sanguíneos de phe $\leq 360 \mu\text{mol/L}$ durante o período do estudo. Para serem incluídas no grupo amamentado, as crianças deveriam ter sido amamentadas por pelo menos 30 dias após o início do tratamento. Os grupos foram pareados por sexo e idade de sus-

penção do leite materno, sendo considerado para o grupo-controle o mesmo tempo de aleitamento do grupo amamentado.

Dados referentes a peso, estatura, perímetro cefálico e ingestão de nutrientes foram coletados em prontuários médicos e protocolos de nutrição. Foram analisados todos os recordatórios de 24 horas (R24h) de cada criança, no período de até 6 meses, num total de 1 347 R24h (719 do grupo-amamentado e 628 do grupo-controle).

A estimativa do volume de leite materno ingerido foi baseada na média de ingestão de leite materno de crianças saudáveis (de acordo com a idade e percentil para peso), recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS)¹².

A média de ingestão de calorias e nutrientes de cada criança e de cada grupo foi comparada com as recomendações específicas para fenilcetonúricos^{5,13} e com as recomendações da *Recommended Dietary Allowances* (RDA)¹⁴. Foram utilizadas estas últimas recomendações por ter sido estabelecida a ingestão de calorias e nutrientes para cada criança individualmente, e também para facilitar a comparação com os estudos de ingestão de nutrientes por fenilcetonúricos, pois todos esses trabalhos utilizam a RDA¹⁴.

Como base de dados para cálculo da ingestão de calorias, proteínas e aminoácidos, foram utilizadas as tabelas inseridas no programa Dietpro 4.0¹⁵.

A avaliação antropométrica foi realizada no início (avaliação inicial) e no final do estudo (avaliação final) para os dois grupos. Foram analisados os índices antropométricos Estatura/Idade (E/I) Peso/Idade (P/I) e Peso/Estatura (P/E). Os valores de referência utilizados foram os do National Center of Health Statistics¹⁶. O ponto de corte utilizado para diferenciação entre eutrofia e desnutrição foi o score-Z > -2 . O *software* Epi Info 6.0¹⁷ foi utilizado para realização da avaliação antropométrica, e o *software* Minitab 14.0¹⁸ para a comparação dos índices antropométricos por meio do teste não-paramétrico de *Wilcoxon*. Foi

realizada também a evolução dos índices antropométricos (diferença entre avaliação final e inicial) nos dois grupos.

Cada R24h foi classificado como adequado ou inadequado de acordo com a recomendação da RDA¹⁴ e com as recomendações específicas para PKU^{5,14}, sendo considerados adequados os R24h com valores iguais ou superiores às recomendações utilizadas. Foi comparada a proporção de R24h adequados entre os dois grupos.

Foi realizada análise de regressão logística multivariada condicional para avaliar a diferença entre os dois grupos, em relação à chance de apresentar R24h com ingestão energética e proteica de acordo com recomendação específica para pacientes com PKU⁵. Essa análise não foi realizada para phe e tyr, pois o percentual de R24h adequados, quando comparados àquelas recomendações, era bastante similar nos dois grupos.

Nos modelos de ingestão energética e proteica, a variável resposta considerada foi “ter no mínimo 60% de R24h adequados” de ingestão energética e proteica, e as variáveis explicativas foram os grupos (amamentado e controle) e a evolução dos índices antropométricos P/E e E/I.

O *software* utilizado para a análise de regressão logística multivariada condicional foi o LogXact 4.0¹⁹.

O estudo foi pautado pelas normas éticas para pesquisa envolvendo seres humanos, constantes da Resolução 196 do Conselho Nacional de Saúde, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (Registro ETIC 136/00). Todos os pais ou responsáveis assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes da inclusão de seu filho(a) na amostra.

RESULTADOS

A Média (M) e o Desvio-Padrão (DP) de ingestão de leite materno durante o período do estudo foi de 468,11, DP=157,90mL, que corresponde a aproximadamente 50% do volume

total ingerido (leite materno mais fórmula infantil isenta em phe).

A média e o DP de ingestão de calorias durante todo o período do estudo foi de 128,54, desvio-padrão=20,45Kcal/kg/dia para o grupo-amamentado e de M=164,6, DP=66,70Kcal/kg/dia para o grupo-controle; a de phe foi de M=44,37, DP=17,68mg/kg/dia para o grupo-amamentado e de M=46,72, DP=15,60mg/kg/dia para o grupo-controle; a de proteína foi de M=3,09, DP=0,40g/kg/dia para o grupo-amamentado e de M=2,85, DP=0,43kcal/kg/dia para o grupo-controle e a de tyr foi de M=180,34, DP=28,50mg/kg/dia para o grupo-amamentado e de M=128,5, DP=420,45 mg/kg/dia para o grupo-controle.

O consumo médio de substituto proteico do grupo-amamentado foi de M=4,58, DP=1,64g/dia e do grupo-controle de M=3,57, DP=0,88g/dia.

As Figuras 1, 2, 3 e 4 mostram a comparação da média de ingestão de calorias e demais nutrientes - para cada lactente dos dois grupos, durante os 6 meses de tratamento - com as recomendações da RDA¹⁴ e com as recomendações específicas para fenilcetonúricos^{5,13}.

Em relação à evolução pôndero-estatural (diferença entre a avaliação final e a inicial dos índices antropométricos) do grupo-amamentado, não foi observada evolução significativa no índice P/E ($p=0,14$), mas foi constatada evolução positiva significativa dos índices P/I ($p=0,02$) e E/I ($p=0,002$). Resultados semelhantes foram encontrados no grupo-controle, com P/E: ($p=0,11$), P/I ($p=0,01$) e E/I ($p=0,01$). Na evolução do perímetro cefálico dos dois grupos, houve diferença estatística significativa tanto para o grupo-amamentado ($p=0,01$) quanto para o grupo-controle ($p=0,01$).

Na análise de regressão logística, o percentual de recordatórios adequados de ingestão de phe e tyr foi muito semelhante nos dois grupos, não havendo necessidade de comparação dos mesmos por análise de regressão logística. A

análise foi feita para calorias e proteína em conjunto com a evolução dos índices E/I e P/E.

Quando comparada a ingestão energética em relação às recomendações de Acosta &

Yanicelli⁵, a chance de um lactente amamentado possuir R24h com ingestão energética adequada foi 10,64 vezes maior que no grupo-controle. As variáveis explicativas E/I ($p=0,63$) e P/E ($p=0,56$)

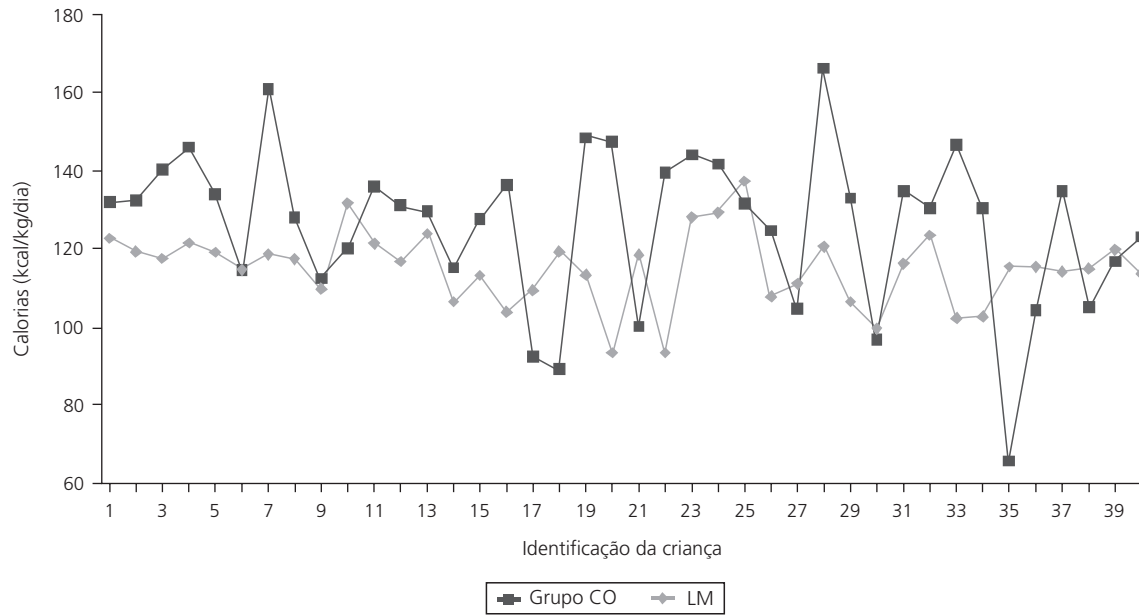


Figura 1. Ingestão energética de cada criança em relação às recomendações de Acosta & Yannicelli⁵ e da RDA¹⁴.

Nota: RDA: *recommended dietary allowances*.

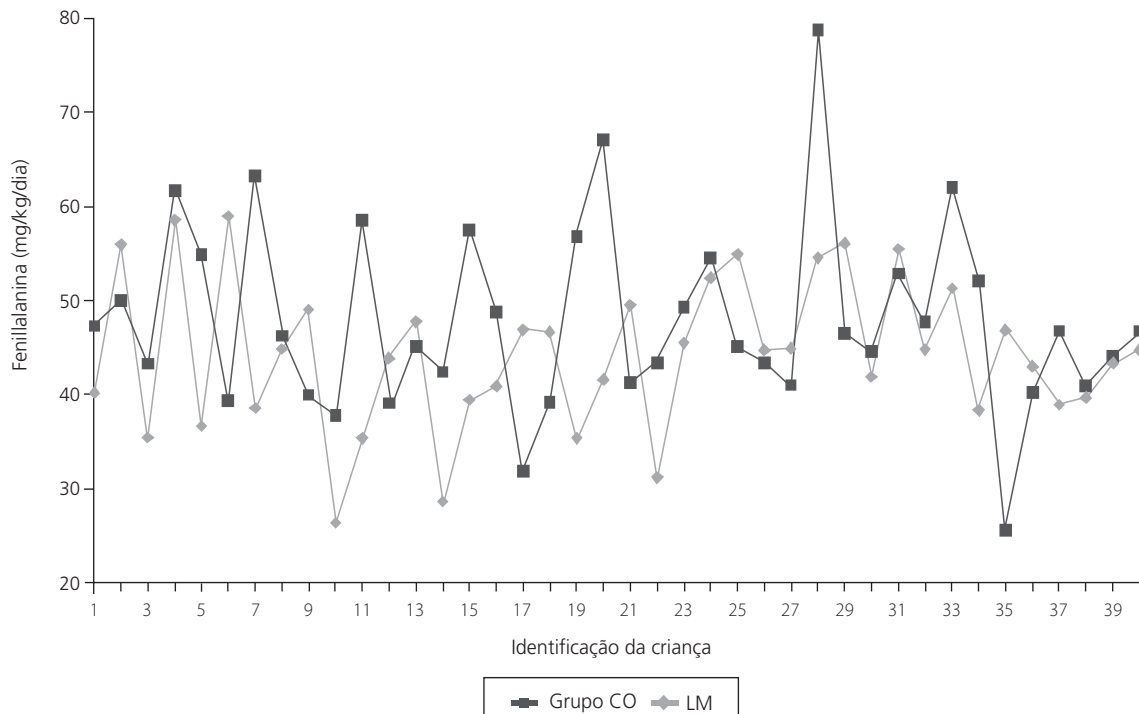


Figura 2. Ingestão de fenilalanina de cada criança em relação às recomendações de Acosta & Yannicelli⁵.

Nota: Acosta & Yannicelli⁵: 20-70mg/kg/dia.

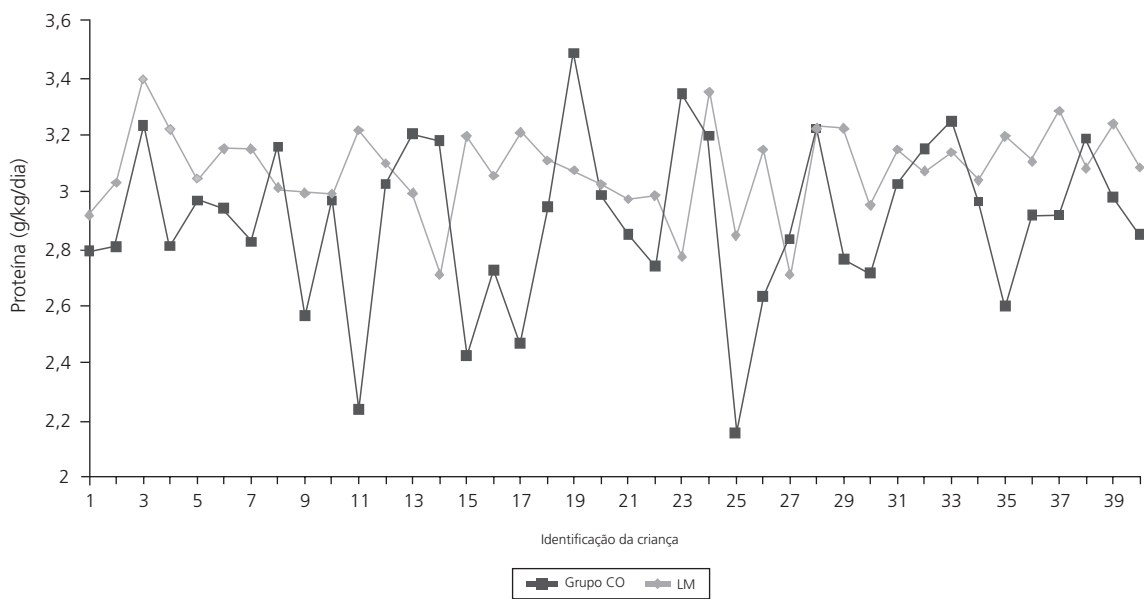


Figura 3. Ingestão proteica de cada criança em relação às recomendações de Acosta & Yannicelli⁵, Wappner *et al.*¹³ e RDA¹⁴.

Nota: RDA: *recommended dietary allowances*.

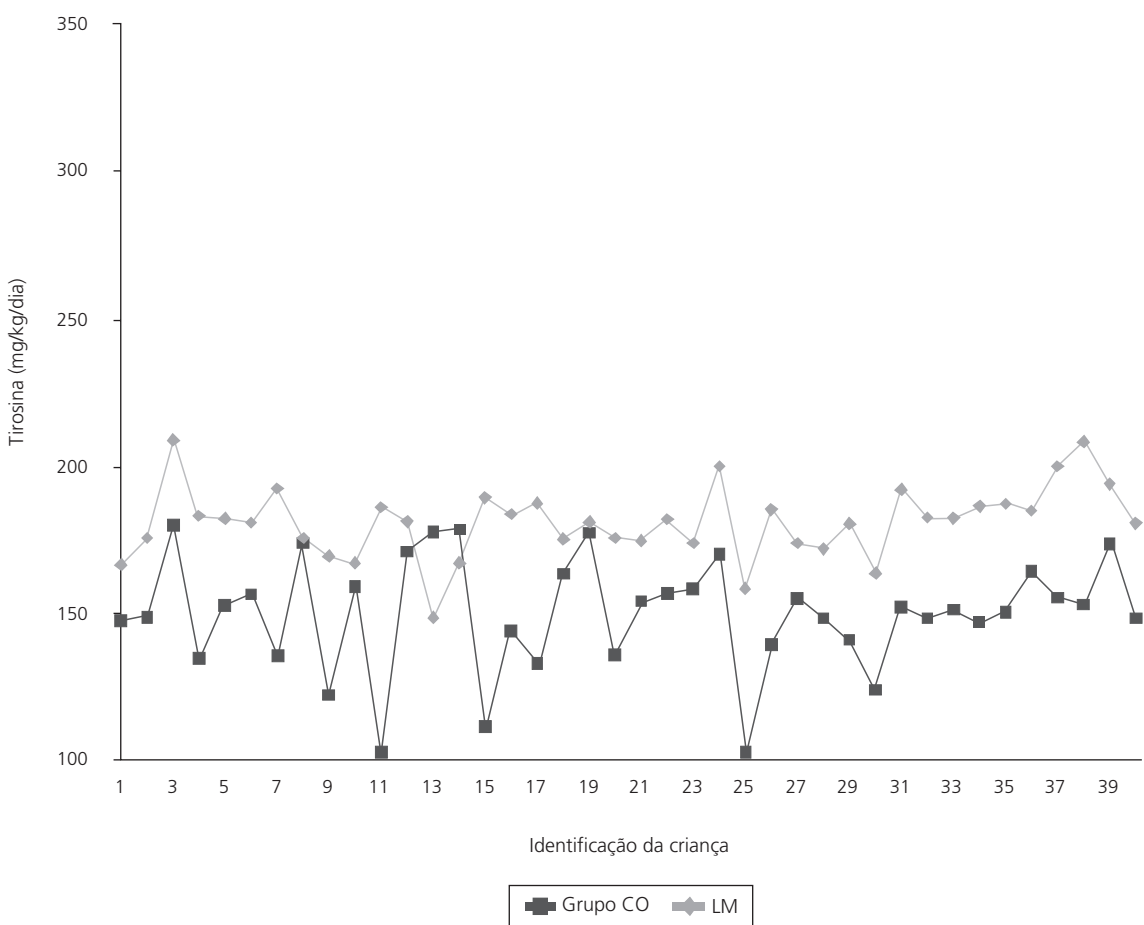


Figura 4. Ingestão de tirosina de cada criança em relação às recomendações de Acosta & Yannicelli⁵, Wappner *et al.*¹³ e RDA¹⁴.

Nota: RDA: *recommended dietary allowances*.

Tabela 1. Resultados da regressão logística multivariada, tendo como variável a resposta "ter no mínimo 60% de recordatórios adequados" de ingestão energética e proteica. Belo Horizonte (MG), 2007.

Variável	Odds ratio	p	Intervalo de confiança
<i>Ingestão energética</i>			
Grupo (LM/Controle)	10,64	0,0062	[1,96-57,87]
Evolução E/I (LM/Controle)	1,38	0,6343	[0,37-5,17]
Evolução P/E (LM/Controle)	1,40	0,5650	[0,45-4,35]
<i>Ingestão proteica</i>			
Grupo (LM/Controle)	5,34	0,0163	[1,36-20,90]
Evolução E/I (LM/Controle)	1,05	0,9175	[0,41-2,71]
Evolução P/E (LM/Controle)	1,16	0,7904	[0,38-3,57]

LM: leite materno; E/I: estatura/idade; P/E: peso/estatura.

não foram significativas. Quando comparada a ingestão proteica em relação às recomendações de Acosta & Yannicelli⁵, a chance de um lactente amamentado possuir R24h com ingestão proteica adequada foi 5,34 vezes maior que no grupo-controle. As variáveis explicativas E/I ($p=0,92$) e P/E ($p=0,69$) não foram significativas (Tabela 1).

DISCUSSÃO

Este estudo avaliou a ingestão alimentar de calorias e de alguns nutrientes fundamentais para o crescimento e desenvolvimento de lactentes com PKU em uso de aleitamento materno.

Em revisão da literatura encontra-se apenas um outro trabalho realizado em lactentes com PKU em aleitamento materno⁹, abrangendo população bem inferior (19 lactentes) à utilizada neste estudo.

A estimativa de ingestão de leite materno foi de aproximadamente 50% em relação ao volume total ingerido por um lactente sadio, de acordo com a estimativa da OMS¹², demonstrando que a amamentação foi capaz de oferecer aos lactentes com PKU, mesmo que parcialmente, os benefícios proporcionados por sua utilização.

Os dois grupos apresentaram média de ingestão energética de acordo com as recomendações da RDA¹⁴. Quando comparado às reco-

mendações de Acosta & Yannicelli⁵, o grupo amamentado apresentou média de ingestão energética de acordo com elas, e semelhante ao obtido por Cornejo *et al.*⁹ em lactentes com PKU em aleitamento materno. Por outro lado, o grupo-controle apresentou média de ingestão energética acima daquelas recomendações.

O crescimento pândero-estatural foi semelhante nos dois grupos, em acordo com o descrito na literatura, segundo a qual crianças em uso de leite materno apresentam crescimento adequado, apesar de seu consumo energético ser menor que o de crianças amamentadas com fórmulas artificiais^{20,21}. A utilização de dieta hiperenergética pelo grupo-controle não interferiu no crescimento pândero-estatural durante o período do estudo, mas, a longo prazo, pode contribuir para o surgimento da obesidade, a qual é observada entre fenilcetonúricos, cuja dieta rica em carboidratos simples e gordura pode se associar ao aumento da prevalência de sobrepeso²².

Apesar de o leite materno possuir menor conteúdo proteico que as fórmulas lácteas comerciais, o grupo amamentado apresentou ingestão proteica maior que o grupo-controle. Pode ter contribuído para isso a maior ingestão de substituto proteico pelo grupo de leite materno. Este grupo apresentou média de ingestão proteica de 140% da RDA¹⁴, e dentro do intervalo preconizado para fenilcetonúricos^{5,13}. Já o grupo-controle apresentou média de ingestão proteica de 130% da RDA¹⁴. Embora este último valor seja compatível com as recomendações europeias²³ para o tratamento da PKU, ele se situa ligeiramente abaixo das recomendações do protocolo britânico e de Acosta & Yanicelli⁵.

Embora Acosta & Yanicelli⁵ recomendem ingestão proteica entre 3,0g/kg/dia e 3,5g/kg/dia, em estudo com lactentes de até 6 meses de idade em uso do tratamento tradicional, eles obtiveram níveis levemente inferiores (2,7+g/kg/dia)²⁴ àquela recomendação, também inferiores ao do grupo-controle, e mais baixos ainda que a ingestão proteica do grupo em aleitamento do presente estudo.

Apenas Acosta & Yanicelli⁵ estabelecem valores para ingestão de phe nos primeiros 6 meses de idade (entre 20 e 70mg/kg/dia de phe). A média de ingestão de phe, durante o período do estudo, foi similar nos dois grupos, dentro dos limites propostos por esses autores, e garantiu níveis sanguíneos desse aminoácido de acordo com o recomendado para a faixa etária, ou seja, a quantidade ingerida foi segura e não ofereceu risco de danos cerebrais.

Os dois grupos apresentaram média de ingestão de tyr de acordo com as recomendações da RDA¹⁴ e do protocolo britânico para fenilcetonúricos¹³, mas inferiores ao recomendado por Acosta & Yannicelli⁵. No protocolo europeu não existe uma recomendação específica em relação a esse aminoácido. O grupo-amamentado apresentou uma ingestão de tyr superior à do grupo-controle, provavelmente pelo maior consumo do substituto proteico, de forma semelhante ao observado em relação à ingestão proteica.

Não foram encontrados na literatura estudos que avaliassem a ingestão de tyr em crianças com PKU em uso de aleitamento materno. Foi encontrado apenas um estudo sobre ingestão de tyr em lactentes com fenilcetonúria, realizado por Acosta *et al.*²⁴, que encontraram valores médios de ingestão de tyr equivalentes a M=219, DP=9mg/kg/dia, valor inferior à recomendação de Acosta & Yannicelli⁵ e pouco superior ao encontrado neste estudo. Spronzen *et al.*²⁵ e Bross *et al.*²⁶ consideram superestimada a recomendação de tyr de Acosta & Yannicelli⁵. Como a ingestão de tyr depende da ingestão do concentrado de aminoácidos oferecido, só seria possível atingir níveis tão elevados usando fórmulas comerciais específicas, enriquecidas com aquele aminoácido em quantidades elevadas, que não são disponíveis no país.

Como todas as crianças que participaram do estudo apresentaram níveis sanguíneos de tyr de acordo com as recomendações da RDA¹³ e do protocolo britânico para fenilcetonúricos¹⁸, parece que a recomendação da ingestão de tyr em fenilcetonúricos daqueles autores está superestimada e necessita ser reavaliada.

A evolução antropométrica demonstrou ganho ponderal, crescimento estatural e do perímetro cefálico adequados e similares nos dois grupos, o que sugere que, apesar de o grupo amamentado apresentar melhor ingestão proteico-energética que o grupo-controle, não houve diferença no crescimento dos dois grupos, no período de tempo avaliado.

As recomendações de Acosta & Yanicelli⁵ são as mais utilizadas no Brasil e também no serviço em que foi realizado este estudo. Na presente pesquisa, foram observadas diferenças significativas na adequação da ingestão de proteínas e calorias entre o grupo-amamentado e o controle, em relação a essas recomendações. Dessa forma, foi realizada a regressão logística multivariada, tendo como variáveis explicativas o grupo ao qual o lactente pertencia e a evolução dos índices antropométricos P/E e E/I. Essa análise multivariada demonstrou que a chance de um lactente apresentar no mínimo 60% de R24h de ingestão proteica de acordo com aquelas recomendações foi aproximadamente 5 vezes maior no grupo amamentado que no grupo-controle. Em relação à ingestão de calorias, a chance cresce para aproximadamente 10 vezes. Não foi observado efeito das variáveis P/E ou E/I na ingestão proteica ou energética.

Um fator limitante para que não pudesse ser avaliado um percentual maior que 60,0% de R24h adequados foi o fato de apenas aproximadamente 60,0% dos lactentes do grupo-controle apresentarem R24h com ingestão proteica de acordo com as recomendações de Acosta & Yanicelli⁵. Tais recomendações são de 136,4% a 159,1% maiores que as recomendações da RDA¹⁴.

Esses achados permitem concluir que, embora o grupo amamentado tenha apresentado ingestão energética e proteica superior à do grupo-controle, não é possível afirmar que a ingestão energética e proteica deste último seja inadequada. Além disso, a ingestão de calorias e proteína em ambos os grupos foram semelhantes aos trabalhos publicados sobre ingestão de nutrientes em lactentes com PKU^{9,24,27,28}.

CONCLUSÃO

Os resultados deste trabalho demonstraram que o aleitamento materno possibilitou ingestão adequada de calorias, proteínas, phe e tyr. Se os resultados obtidos com a fórmula láctea comercial tivessem sido semelhantes, já seria o suficiente para que se recomendasse o uso do aleitamento materno no tratamento da PKU, por suas vantagens adicionais, especialmente no aspecto emocional. No entanto, os resultados obtidos com o grupo amamentado foram melhores que aqueles do grupo-controle em relação à ingestão de calorias (10,64 vezes mais chance de ingestão adequada) e proteína (5,43 vezes mais chance de ingestão adequada), e semelhantes em relação à ingestão de phe e tyr, justificando a recomendação e a continuidade do uso do aleitamento materno no tratamento da PKU.

COLABORADORES

J.S. SANTOS concepção, desenho, análise e interpretação de dados. M.J.B. AGUIAR orientação na concepção, desenho, análise e interpretação de dados. A.L.P. STARLING coorientação na concepção, desenho, análise e interpretação dos dados. V.C. KANUFRE concepção e desenho. J.D. TIBÚRCIO análise de dados estatísticos. M.O.B. LIMA auxílio na coleta e interpretação de dados.

REFERÊNCIAS

1. Scriver CR, Kaufman S. Hiperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.1667-724.
2. Aguiar MJB. Genetic services and research in the State of Minas Gerais-Brazil. *Comm Genet*. 2004; 7(2-3):117-20.
3. Shaw V, Lawson M. Disorders of amino acid metabolism, organic acidemias and urea cycles defects. In: Shaw V, Lawson M, editors. *Clinical paediatric dietetics*. London: Blackwell Science; 1994. p.177-209.
4. Cornejo VE, Raimann B. Errores innatos del metabolismo de los aminoácidos. In: Colombo MC, Cornejo VE, Raimann B, editors. *Errores innatos en el metabolismo del niño*. Santiago do Chile: Universitária; 1999. p.59-66.
5. Acosta PB, Yannicelli S. Phenylketonuria (PKU). In: Acosta PB, Yannicelli S, editors. *The Ross metabolic formula system, nutrition support protocols*. 4th ed. Columbus: Ross Laboratories; 2001. p.1-49.
6. McCabe ERB, McCabe L. Issues in the dietary management of phenylketonuria: breast-feeding and trace-metal nutrition. *Ann N Y Acad Sci*. 1986; 477:215-22.
7. Greve LC, Wheeler MD, Green-Burgeson DK, Zorn EM. Breast-feeding in the management of the newborn with phenylketonuria: a practical approach to dietary therapy. *J Am Diet Assoc*. 1994; 94(3):305-9.
8. Motzfeldt K, Lilje R, Nylander G. Breastfeeding in phenylketonuria. *Acta Paediatr*. 1999; 88(12):25-7.
9. Cornejo VE, Manríquez VE, Colombo MC, Mabe OS. Fenilcetonuria de diagnóstico neonatal y lactancia materna. *Rev Méd Chile*. 2003; 131(11): 1280-87.
10. Rijn MV, Bekhof J, Dijkstra T, Smit PG, Moddermam P, Spronsen FJV. A different approach to breast-feeding of the infant with phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 2003; 162(5):323-6.
11. Kanufre VC, Starling ALP, Leão E, Aguiar MJB, Santos JS, Soares RDL, et al. O aleitamento materno no tratamento da fenilcetonúria. *J Pediatr*. 2007; 83(6):447-52.
12. Butte NF, Lopez-Alarcon MG, Garza C. Nutrient adequacy of exclusive breastfeeding for the term infant during the first six months of life. Geneva: WHO; 2002.
13. Wappner R, Cho S, Kronmal RA, Schuett V, Seashore MR. Management of phenylketonuria for optimal outcome: a review of guidelines for phenylketonuria management and report of surveys of parents, patients, and clinic directors. *Pediatrics [Internet]*. 1999 [cited 2006 Mar 5]; 104(6): e68. Available from: <<http://www.pediatrics.org.br>>.
14. Food and Nutrition Board. National Research Council. Recommended dietary allowances. Washington (DC): National Academy Press; 1989 [cited 2006 Feb 25]. Available from: <<http://www.nap.edu/catalog/1349.html>>.
15. Diet PRO 3 tecnologia para nutrição. Versão 4.0 [CD-Rom]. Viçosa: A.S. Sistemas; 2002.
16. National Center of Health Statistics. Growth curves for children, birth -18 years. Hyattsville: National Center of Health Statistics; 1977. Series 11, Number 165, DHS Publication.
17. Dean AG, Dean JA, Coulombier D, Brendel KA, Smith DC, Burton AH, et al. *Epi Info*, Version 6.

- Atlanta (Georgia): Centers of Disease Control and Prevention; 1996.
18. Minitab Statistical Software. Minitab StatGuide: release 14 for Windows. State College (PA): State College of Pennsylvania; ©2000-2003.
 19. Cytel Software. Logxact-4.0 Version 4.1. Cambridge (MA): Cytel Statistical Software & Services; ©2000.
 20. Euclides MP. Aleitamento materno. In: Euclides MP. Nutrição do lactente: bases científicas para uma alimentação adequada. Viçosa: Universidade Federal de Viçosa; 1997. p.245-335.
 21. Dewey KG. Growth characteristics of breast feeding compared to formula-fed infants. *Biol Neonate*. 1998; 74(2):94-105.
 22. Fisberg RM, Silva-Fernandes ME, Schmidt BSJ. Nutritional evaluation of children with phenilketonuria. *Rev Paul Med*. 1999; 117(5):185-91.
 23. British and European guidelines for the treatment of PKU. British guidelines for PKU management: report of Medical Research Council Working Party on PKU and recommendations of the European Society for PKU on dietary management of PKU. Seattle: National PKU News; 1998.
 24. Acosta PB, Yannicelli S, Marriage B, Steiner R, Gaffield B, Arnold G, *et al.* Protein status of infants with phenylketonuria undergoing nutrition management. *J Am Coll Nutr*. 1999; 18(2):102-7.
 25. Spronsen FJV, Rijn MV, Bekhof J, Koch R, Smit PG. Phenylketonuria: tyrosine supplementation in phenylalanine restrict diets. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73(2):153-7.
 26. Bross RO, Ball R, Clarke JTR, Pencharz PB. Tyrosine requirements in children with classical PKU determined by indicator amino acid oxidation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000; 278(2):195-201.
 27. Acosta PB, Wenz E, Williamson M. Nutrient intake of treated infants with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr*. 1977; 30(2):198-208.
 28. Acosta PB, Yannicelli S, Marriage B, Mantia C, Gaffield B, Porterfield M, *et al.* Nutrient intake and growth of infants with phenylketonuria undergoing therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998; 27(3): 287-91.

Recebido em: 5/1/2011

Versão final reapresentada em: 14/7/2011

Aprovado em: 25/8/2011