

Selenium intake and nutritional status of children with phenylketonuria in Minas Gerais, Brazil

Estado nutricional e ingestão de selênio em crianças com fenilcetonúria em Minas Gerais, Brasil

Michelle R. A. Alves¹, Ana L. P. Starling², Viviane C. Kanufre³, Rosângelis D. L. Soares⁴, Rocksane de C. Norton⁵, Marcos J. B. Aguiar⁶, José N. Januario⁷

Resumo

Objetivo: Avaliar a ingestão alimentar e o estado nutricional em selênio em pacientes com fenilcetonúria.

Métodos: Foram avaliados prospectivamente 54 crianças com fenilcetonúria, entre 4 e 10 anos de idade. O estudo foi realizado antes e após o uso de mistura de aminoácidos complementada com selênio. A segunda fase do estudo foi realizada com, no mínimo, 90 dias de utilização da mistura complementada. O estado nutricional em selênio foi avaliado por meio da análise de parâmetros bioquímicos: dosagens séricas de selênio e tiroxina livre e dosagem de glutathione peroxidase no eritrócito. A ingestão alimentar de selênio foi avaliada por aplicação de Questionário de Frequência Alimentar Quantitativo.

Resultados: A idade média 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, as concentrações médias de selênio sérico e de glutathione peroxidase no eritrócito apresentaram aumento significativo ($p < 0,05$). A ingestão média diária de selênio aumentou significativamente ($p < 0,001$), alcançando o recomendado pela Ingestão Dietética de Referência. A concentração de tiroxina livre, no soro, apresentou redução significativa ($p < 0,001$) em todos os pacientes na segunda fase do estudo, tendo retornado aos limites da normalidade naqueles em que estava alterada.

Conclusão: A complementação de selênio por meio de substituto proteico é eficaz para melhorar e adequar o estado nutricional de selênio em pacientes com fenilcetonúria.

J Pediatr (Rio J). 2012;88(5):396-400: Fenilcetonúria, selênio, glutathione peroxidase, hormônios tireoidianos.

Abstract

Objective: To evaluate selenium dietary intake and nutritional status of patients with phenylketonuria.

Methods: The study prospectively evaluated 54 children with phenylketonuria, from 4 to 10 years old. The study was performed before and after the use of a selenium-supplemented amino acid mixture. The second phase of the study was performed after, at least, 90 days of use of the supplementation. Selenium nutritional status was assessed through the analysis of biochemical parameters: serum free thyroxine and selenium and glutathione peroxidase in erythrocytes. Selenium dietary intake was evaluated by the administration of the Food Frequency Questionnaire.

Results: Mean age of the children was 7.0 ± 1.8 years, and 35.2% were female. Mean time of supplementation of selenium, on special formula, was 122.2 ± 25.1 days. The selenium-supplemented amino acid mixture represented 72.9% of the daily supply of the mineral. Upon supplementation, mean concentrations of serum selenium and glutathione peroxidase in erythrocytes increased significantly ($p < 0.05$). The average daily intake of selenium increased significantly ($p < 0.001$), reaching the levels recommended by the Dietary Reference Intakes. The concentration of free thyroxine, in serum, presented significant reduction ($p < 0.001$) in all patients during the second phase of the study, and returned to normal limits in those who had changed levels.

Conclusion: Selenium supplementation through protein replacement is effective to improve and adapt the nutritional status of selenium in patients with phenylketonuria.

J Pediatr (Rio J). 2012;88(5):396-400: Phenylketonuria, selenium, glutathione peroxidase, thyroid hormones.

1. Mestre, Saúde da Criança e do Adolescente. Nutricionista, Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD), Faculdade de Medicina (FM), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG. Professora adjunta, Faculdade de Nutrição, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUCMinas), Belo Horizonte, MG.
2. Doutora, Saúde da Criança e do Adolescente. Professora adjunta, Departamento de Pediatria, FM, UFMG, Belo Horizonte, MG. Pesquisadora associada, diretora acadêmica, NUPAD, FM, UFMG, Belo Horizonte, MG.
3. Mestre, Saúde da Criança e do Adolescente. Nutricionista clínica, Serviço de Nutrição, Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, MG. Nutricionista, NUPAD, FM, UFMG, Belo Horizonte, MG.
4. Doutoranda, Saúde da Criança e do Adolescente. Nutricionista clínica, Serviço de Nutrição, Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, MG. Nutricionista, NUPAD, FM, UFMG, Belo Horizonte, MG.
5. Doutora, Gastroenterologia. Nutróloga, Sociedade Brasileira de Pediatria. Professora associada, Departamento de Pediatria, FM, UFMG, Belo Horizonte, MG. Pesquisadora associada, NUPAD, FM, UFMG, Belo Horizonte, MG.
6. Doutor, Pediatria. Professor associado, Departamento de Pediatria, FM, UFMG, Belo Horizonte, MG. Genetista, pesquisador associado, vice-diretor, NUPAD, FM, UFMG, Belo Horizonte, MG.
7. Mestre, Saúde da Criança e do Adolescente. Professora assistente, Departamento de Clínica Médica, FM, UFMG, Belo Horizonte, MG. Diretor, pesquisador associado, NUPAD, FM, UFMG, Belo Horizonte, MG.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Alves MR, Starling AL, Kanufre VC, Soares RD, Norton RC, Aguiar MJ, et al. Selenium intake and nutritional status of children with phenylketonuria in Minas Gerais, Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(5):396-400.

Artigo submetido em 22.11.11, aceito em 30.05.12.

<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2217>

Introdução

A fenilcetonúria (PKU) é uma doença autossômica recessiva, caracterizada pela ausência ou deficiência de atividade da enzima fenilalanina hidroxilase, o que impede a hidroxilação da fenilalanina (phe) em tirosina (Tyr). Em consequência, há aumento de phe no sangue, ocasionando alterações do sistema nervoso central e retardo mental irreversível, entre outras manifestações¹.

O tratamento da PKU é feito mediante o uso de dieta restrita em phe, com diminuição importante da ingestão de proteínas naturais. Para completar a necessidade diária de proteínas da dieta, é fornecido um substituto proteico – hidrolisado de proteínas ou mistura de aminoácidos – isento ou com baixa concentração de phe, acrescido de Tyr, vitaminas e sais minerais²; muitos deles, entretanto, sem complementação de selênio.

Estudos têm relatado deficiência desse mineral em pacientes com PKU que usam esse tipo de produto, concluindo pela necessidade de suplementação, não só pela pequena quantidade contida nos alimentos ingeridos por esses pacientes, mas também por uma possível baixa biodisponibilidade do nutriente³. As principais fontes de selênio são os alimentos ricos em proteínas de alto valor biológico, como carnes, ovos, leite, cereais e oleaginosas, os quais são proibidos na dieta dos pacientes com PKU^{4,5}. Os alimentos vegetais, únicas fontes de proteína natural para as pessoas com PKU, possuem, em geral, concentrações inferiores a 5 mcg/100 g⁵.

A complementação é recomendada tanto pela utilização de produto específico quanto pelo acréscimo do mineral no substituto proteico ou mesmo pelo uso de alimento rico em selênio⁶.

O selênio é um cofator da enzima glutatona peroxidase (GPX), fundamental para o sistema antioxidante, e está envolvido na síntese da enzima iodotironina 5' deiodinase (selenoenzima)⁶. A baixa ingestão do mineral altera a função tireoidiana, diminuindo as concentrações séricas de triiodotironina (T3) e aumentando, simultaneamente, as de tiroxina livre (T4L)⁷. Portanto, a diminuição da concentração de selênio se acompanha de aumento na T4L por redução na atividade da enzima iodotironina 5' deiodinase.

A ingestão inadequada e as baixas concentrações de selênio no sangue, a longo prazo, foram relacionadas à síndrome de Keshan, caracterizada por miocardiopatia e hipertrofia cardíaca de diversos graus e, à doença de Kashin-Beck, caracterizada por osteoartrite endêmica que se apresenta por degeneração necrótica dos condrócitos, rigidez simétrica e dor nas articulações interfalangeanas das mãos, seguindo-se uma osteoartrite generalizada, tendo o nanismo e a deformação de articulações como resultados finais. Entretanto, a utilização dietética ou medicamentosa de selênio não reverte os quadros clínicos uma vez instalados. Essas síndromes foram descritas em algumas regiões da China^{8,9}. Sinais e sintomas relacionados à deficiência bioquímica do mineral, em pacientes com PKU, não foram descritos em outros países^{7,10}.

Este estudo teve como objetivo conhecer o estado nutricional em selênio de pacientes com PKU, com idades entre 4 e 10 anos, com diagnóstico e tratamento precoces, atendidos pelo Serviço Especial de Genética do Hospital das

Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Verificou-se, também, a eficiência do uso de uma mistura de aminoácidos contendo o mineral na recuperação das possíveis deficiências encontradas, garantindo-se, assim, tratamento mais adequado aos pacientes.

Métodos

Foi realizado estudo de coorte prospectivo, com 54 pacientes com PKU, de 4 a 10 anos de idade, diagnosticados e tratados precocemente. O estudo foi dividido em duas fases: a primeira, ou fase 1, aconteceu antes de a criança ingerir a mistura de aminoácidos complementada com selênio; a segunda, ou fase 2, ocorreu no mínimo 90 dias após o início da ingestão da mistura de aminoácidos complementada com o mineral.

A avaliação do consumo alimentar de selênio foi realizada por meio de Questionário de Frequência Alimentar Quantitativo (QFAQ) adaptado para pessoas com PKU. A elaboração da lista de alimentos presentes no QFAQ foi baseada nos recordatórios alimentares de 24 ou de 72 horas, obtidos das fichas de consulta nutricional de cada criança. O responsável pela criança, por meio de entrevista, respondeu ao QFAQ no dia da consulta. O cálculo da quantidade de selênio nos alimentos foi analisado pelo *software* Diet Pro® 4.0.

O teor de selênio da maioria dos alimentos foi obtido das tabelas contidas no estudo brasileiro de Ferreira et al.⁵ e da tabela do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos¹¹. O consumo alimentar de selênio foi comparado com a Ingestão Dietética de Referência/Recommended Dietary Allowances (IDR/RDA).

O teor de selênio da mistura de aminoácidos complementada com o mineral foi retirado do rótulo da embalagem do produto utilizado pelos pacientes. As crianças foram separadas de acordo com a faixa etária, para que fosse possível avaliar a ingestão de selênio, de acordo com a recomendação da IDR/RDA¹².

Na primeira fase do estudo, a quantidade ingerida de selênio se refere somente ao teor de selênio contido na dieta do paciente, já que a mistura de aminoácidos não era complementada. Na segunda fase, a quantidade de selênio se refere ao teor de selênio contido na dieta somado ao da mistura de aminoácidos complementada com o mineral.

Para a realização dos exames bioquímicos, foram coletados de cada criança: 3,0 mL de sangue total em tubo seco para obtenção de soro para dosagem de T4L; 4,0 mL de sangue total em tubo heparinizado para dosagem de GPX no eritrócito; 6,0 mL de sangue total em tubo *trace* (tubo especial, livre de metais) para dosagem de selênio sérico. As dosagens de selênio sérico foram feitas por espectrofotometria de absorção atômica (valor de referência [VR] = 46,0-143,0 mcg/L)¹³; as de GPX, no eritrócito por método enzimático (VR = 27,5-73,6 U/G Hb) (Randox Laboratories, Antrim, UK); e as de T4L, por quimioluminescência (VR = 0,54-1,24 nanog/dL) (Unicel DxI 800®, Beckman Coulter, Brea, EUA).

Os dados foram analisados pelo Statistical Package for the Social Sciences 10.0. 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). O teste do qui-quadrado foi empregado para o estudo da associação entre variáveis categóricas. Para comparação entre médias, foi empregado o teste t de Student. Foi considerado como limiar de significância estatística o valor de $p < 0,05$. O teste de McNemar foi empregado para avaliar se as crianças conseguiram atingir as faixas de referências dos exames bioquímicos, tendo-se o valor de $p \leq 0,05$ como limiar de significância estatística.

O responsável pela criança assinou o termo de consentimento livre e esclarecido, autorizando-a a participar do estudo, que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG, parecer nº ETIC 468/06.

Resultados

Das 54 crianças, 19 (35,2%) eram do sexo feminino, 43 (79,6%) tinham entre 4 e 8 anos de idade, e 11 (20,4%) entre 9 e 10 anos, com idade média de $7,0 \pm 1,8$ anos. O tempo médio de uso da mistura de aminoácidos complementada com selênio foi de $122,2 \pm 25,1$ dias.

Observou-se um percentual elevado (67,9%) de concentrações de GPX abaixo dos valores de referência na primeira fase, enquanto que na segunda fase, após a complementação, apenas 18,5% continuaram com valores abaixo do recomendado ($p < 0,001$).

Quanto ao selênio sérico, observou-se que 98,1% dos pacientes apresentaram valores abaixo do recomendado na fase 1, e após a complementação, 18,5% alcançaram concentrações adequadas. Houve, no entanto, elevação estatisticamente significativa das concentrações de selênio sérico, em todos os pacientes, quando as duas fases do estudo foram comparadas ($p = 0,0016$).

Na primeira fase, 16,7% ($n = 9$) dos pacientes tinham T4L acima do valor recomendado. Após a suplementação com o mineral, os valores de T4L, nesses casos, alcançaram valores normais. Observou-se, também, redução das concentrações do hormônio em todos os pacientes na fase 2 do estudo ($p = 0,004$).

As concentrações médias de GPX, de selênio e de T4L séricos, nas duas fases estudadas, estão demonstradas na Tabela 1. Observa-se que houve diferença, estatisticamente significativa, entre as duas fases em todos os parâmetros avaliados.

Observou-se um consumo médio de selênio muito abaixo do recomendado, apenas com a alimentação natural. A Tabela 2 apresenta a média dos teores de selênio (mcg/dia) fornecida apenas pela dieta (fase 1) e pela soma com a mistura de aminoácidos complementada com selênio (fase 2) nas duas faixas etárias estudadas. Houve aumento estatisticamente significativo no fornecimento de selênio entre as duas fases do estudo.

A mistura de aminoácidos complementada com selênio representou 72,9% da oferta diária total na ingestão do micronutriente. A Figura 1 mostra a contribuição da mistura de aminoácidos em relação ao teor médio de selênio (mcg/dia) da dieta das 54 crianças com PKU, nas faixas etárias estudadas, antes e após a complementação.

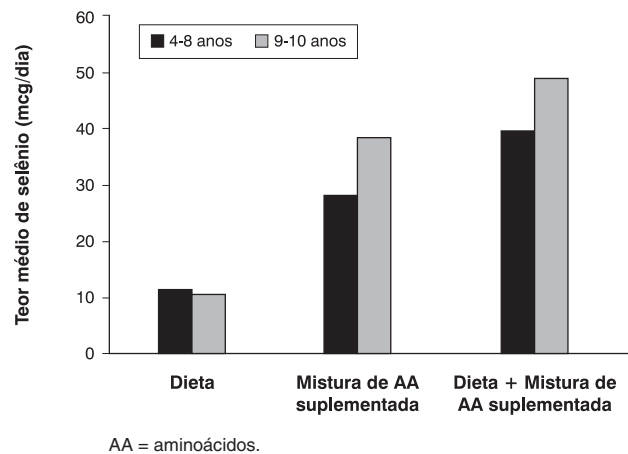


Figura 1 - Contribuição da mistura de aminoácidos em relação ao teor médio de selênio (mcg/dia) da dieta de 54 crianças com fenilcetonúria, nas faixas etárias estudadas

Tabela 1 - Média e desvio padrão das concentrações de glutatona peroxidase, selênio sérico e tiroxina livre de 54 crianças com fenilcetonúria, entre 4 e 10 anos de idade, antes e após o uso de mistura de aminoácidos complementada com selênio

Concentrações	Fase 1 Média ± DP	Fase 2 Média ± DP	p	Teste de McNemar
GPX (U/G Hb)	23,92±10,12	40,93±12,84	0,015*	< 0,001*
Selênio (mcg/L)	13,19±12,67	31,39±15,79	0,009*	0,016*
T4L (nanog/dL)	1,05±0,2	0,91±0,12	< 0,001*	0,004*

DP = desvio padrão; GPX = glutatona peroxidase; T4L = tiroxina livre.
* Significância estatística.

Tabela 2 - 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*	IDR/RDA	p
4-8 anos (n = 43)	11,5±6,7	28,3±6,2	39,8±8,8	30	< 0,001 [†]
9-10 anos (n = 11)	10,7±4,7	38,4±9,2	49,1±11,6	40	0,026 [†]

AA = aminoácidos; IDR/RDA = Ingestão Dietética de Referência/Recommended Dietary Allowances.

* Mistura de aminoácidos complementada com selênio.

† Significância estatística.

Não foram observados sinais e sintomas clínicos relacionados à deficiência de selênio.

Discussão

O número de crianças com PKU participantes deste estudo (n = 54) merece ser destacado, pois em nosso conhecimento, é a maior amostra de pacientes com PKU oriunda de um mesmo centro de referência para tratamento da doença, na qual se estudou o estado nutricional em selênio. Esse número representa 67% dos pacientes, com idades entre 4 e 10 anos, e 30% de todos aqueles com PKU diagnosticados e tratados precocemente no estado de Minas Gerais, desde 1993, quando o programa foi implantado. Importante salientar que o tratamento precoce, em estudo realizado neste mesmo centro de referência, preveniu o retardo mental em 90,5% dos pacientes¹⁴. É, portanto, uma amostra bastante representativa dessa população. Além disso, a utilização dos mesmos pacientes como grupo controle, nas duas fases do estudo, reduziu o viés da comparação interindivíduo.

Alguns estudos com crianças com PKU encontraram redução significativa da atividade de GPX no eritrócito, concentrações plasmáticas e eritrocitárias de selênio e aumento de estresse oxidativo relacionados à baixa ingestão do micronutriente em relação a controles. A complementação de selênio, na dieta, normalizou as concentrações de todos os parâmetros bioquímicos relacionados ao mineral^{15,16}, como encontrado no presente trabalho.

Como o substituto proteico utilizado é obtido por licitação, não foi possível aumentar o tempo de uso da mistura complementada com selênio, em virtude da mudança para novo produto. Estudos afirmam que 90 dias são suficientes para que as concentrações séricas do micronutriente, bem como as concentrações de GPX no eritrócito, aumentassem e até mesmo alcançassem os níveis da normalidade¹⁶. Embora se tenha verificado aumento significativo das concentrações de selênio e GPX nos eritrócitos, bem como diminuição significativa de T4L, as concentrações séricas de selênio não

chegaram a atingir a normalidade na maioria dos pacientes deste estudo. Talvez um tempo maior de complementação com o mineral fosse necessário. No entanto, foi possível verificar que esta complementação foi suficiente para reverter ou melhorar, de maneira significativa, o estado nutricional em selênio da maioria das crianças.

Este é o único estudo brasileiro que analisa o hormônio tireoidiano (T4L) sob o ponto de vista da deficiência de selênio, além de ser o único trabalho brasileiro relatando a complementação de selênio em crianças em tratamento para PKU. Concentrações de T4L acima dos valores de referência foram encontradas em alguns dos pacientes, o que pode ser explicado por um decréscimo na atividade da enzima 5' iodotironina deiodinase, em consequência de concentrações reduzidas de selênio no organismo¹⁷⁻¹⁹. Após a complementação com o mineral, as concentrações de T4L desses pacientes, bem como as de todo o grupo, reduziram-se significativamente, mantendo-se nos limites adequados, o que pode ser explicado pela maior disponibilidade de selênio, em decorrência da normalização da ingestão, semelhante ao que foi verificado em outros estudos^{7,19}.

O baixo consumo de selênio, por pacientes com PKU, também foi relatado em avaliações realizadas por outros autores^{20,21}. Em um dos estudos, foi observada deficiência do mineral mesmo com a sua presença na composição do substituto proteico²¹. A mistura de aminoácidos foi a principal fonte de selênio para os pacientes estudados.

Utilizar o teor de selênio dos alimentos do estudo brasileiro⁵ reduziu o viés que poderia ser provocado pela utilização de alimentos provenientes de tabelas de composição de alimentos de outros países. Apesar de os alimentos deste estudo não serem basicamente cultivados em Minas Gerais, várias amostras foram coletadas de produtos produzidos no estado, mas todos foram produzidos no Brasil.

Um dos aspectos positivos deste estudo está na complementação do micronutriente por adição do mesmo à mistura de aminoácidos, garantindo o acesso ao mineral a todos os pacientes, em todas as faixas etárias. Evita-se, ainda, a

manipulação inadequada e problemas na aquisição/compra da substância utilizada como complemento, sendo possível evitar, também, erros nos cálculos da dose a ser utilizada. O aumento dos parâmetros bioquímicos relacionados ao selênio reforça a necessidade de complementação contínua do mineral, justificada pela existência de correlação positiva entre as concentrações de selênio no soro e as dosagens de GPX nos eritrócitos²².

Como relatado na literatura^{16,22,23}, não foram encontradas manifestações clínicas da deficiência de selênio em nossos pacientes. Portanto, a deficiência de selênio nessa população também é apenas bioquímica. Como o sistema público não disponibiliza o acesso a esses exames diagnósticos, não é possível obter, de forma rotineira, a avaliação do estado nutricional em selênio em todos os pacientes. Há unanimidade na literatura em ressaltar a necessidade de complementação de selênio para fenilcetonúricos, uma vez que manifestações subclínicas podem ocorrer, como alterações da função miocárdica em ecocardiogramas de crianças com PKU²⁴.

Justifica-se, portanto, recomendar a complementação de selênio para os pacientes com PKU, de preferência pelo uso continuado de substitutos proteicos complementados com o mineral em todas as faixas etárias. 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, advindos da deficiência desse nutriente.

Referências

- Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Vogelstein B, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1667-724.
- Acosta PB, Yannicelli S. *The Ross metabolic formula system, nutrition support protocols*. 4th ed. Columbus: Ross Laboratories, Library of Congress; 2001. 432p.
- Mira NV, Marquez UM. Importance of the diagnoses and treatment of phenylketonuria. *Rev Saude Publica*. 2000;34:86-96.
- Kanufre VC, Santos JS, Soares RD, Starling AL, Aguiar MJ. Abordagem dietética para fenilcetonúria. *Rev Med Minas Gerais*. 2001;11:129-34.
- Ferreira KS, Gomes JC, Bellato CR, Jordão CP. [Selenium concentration in food consumed in Brazil](#). *Rev Panam Salud Publica*. 2002;11:172-7.
- Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet*. 2000;356:233-41.
- Köhrle J. [Selenium and the control of thyroid hormone metabolism](#). *Thyroid*. 2005;15:841-53.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), World Health Organization (WHO). *Vitamin and mineral requirements in human nutrition*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization. 2004.
- Brenneisen P, Steinbrenner H, Sies H. [Selenium, oxidative stress, and health aspects](#). *Mol Aspects Med*. 2005;26:256-67.
- Jochum F, Terwolbeck K, Meinhold H, Behne D, Menzel H, Lombeck I. Is there any health risk of low dietary selenium supply in PKU children? *Nutr Res*. 1999;19:349-60.
- U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2011. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 24. <https://www.ars.usda.gov/SP2UserFiles/Place/12354500/Data/SR24/nutrlst/sr24w317.pdf>. Acesso: 03/05/2011.
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies. *Dietary Reference Intakes (DRIs): Recommended Dietary Allowances and Adequate Intakes, Vitamins*. http://iom.edu/Activities/Nutrition/SummaryDRIs/~media/Files/Activity%20Files/Nutrition/DRIs/RDA%20and%20AIs_Vitamin%20and%20Elements.pdf. Acesso: 28/04/2011.
- Iyengar V, Woittiez J. [Trace elements in human clinical specimens: evaluation of literature data to identify reference values](#). *Clin Chem*. 1988;34:474-81.
- Castro IP, Borges JM, Chagas HA, Tibúrcio J, Starling AL, de Aguiar MJ. Relationships between phenylalanine levels, intelligence and socioeconomic status of patients with phenylketonuria. *J Pediatr (Rio J)*. 2012 Mar 28. [Epub ahead of print]
- Sitta A, Barschak AG, Deon M, Terroso T, Pires R, Giugliani R, et al. [Investigation of oxidative stress parameters in treated phenylketonuric patients](#). *Metab Brain Dis*. 2006;21:287-96.
- Wilke BC, Vidailhet M, Favier A, Guillemin C, Ducros V, Arnaud J, et al. Selenium, glutathione peroxidase (GSH-Px) and lipid peroxidation products before and after selenium supplementation. *Clin Chim Acta*. 1992;207:137-42.
- Arthur JR, Beckett GJ. [Thyroid function](#). *Br Med Bull*. 1999;55:658-68.
- Lombeck I, Jochum F, Terwolbeck K. [Selenium status in infants and children with phenylketonuria and in maternal phenylketonuria](#). *Eur J Pediatr*. 1996;155:S140-4.
- Zimmermann MB, Köhrle J. [The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health](#). *Thyroid*. 2002;12:867-78.
- Reilly C, Barrett JE, Patterson CM, Tinggi U, Latham SL, Murrain A. [Trace element nutrition status and dietary intake of children with phenylketonuria](#). *Am J Clin Nutr*. 1990;52:159-65.
- Dobbelaere D, Michaud L, Debrabander A, Vanderbecken S, Gottrand F, Turck D, et al. [Evaluation of nutritional status and pathophysiology of growth retardation in patients with phenylketonuria](#). *J Inher Metab Dis*. 2003;26:1-11.
- Artuch R, Colomé C, Sierra C, Brandi N, Lambruschini N, Campistol J, et al. [A longitudinal study of antioxidant status in phenylketonuric patients](#). *Clin Biochem*. 2004;37:198-203.
- Barretto JR, Silva LR, Leite ME, Boa-Sorte N, Pimentel H, Purificação AC, et al. [Poor zinc and selenium status in phenylketonuric children and adolescents in Brazil](#). *Nutr Res*. 2008;28:208-11.
- Gordon SJ, Latham SC, Spink JD, Galbraith AJ. [Assessment of cardiac function by M-mode echocardiography in selenium-deficient phenylketonuric children](#). *J Paediatr Child Health*. 1991;27:47-50.

Correspondência:
Michelle Rosa Andrade Alves
Rua Diametral, 116/13, bloco A, Sagrada Família
CEP 31030-350 - Belo Horizonte, MG
Tel.: (31) 3457.1382, (31) 9663.1288
E-mail: michellenutric@hotmail.com