

Informe Técnico N. 49, de 11 de abril de 2012.

Esclarecimentos sobre a Fenilcetonúria

1. Introdução

A fenilcetonúria é um erro inato no metabolismo de herança autossômica recessiva, resultante da deficiência da enzima hepática fenilalanina hidroxilase. Esta enzima catalisa a conversão da fenilalanina (FAL) em tirosina, cuja falta gera produção insuficiente dos neurotransmissores dopamina e noradrenalina. A deficiência da enzima hepática fenilalanina hidroxilase causa aumento de FAL no sangue e tecidos levando a um quadro clínico específico. Este quadro caracteriza-se por atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, hiperatividade, convulsões, alterações cutâneas tais como eczema e distúrbios da pigmentação, comportamento agressivo ou tipo autista, hipotonicidade muscular, tremores, microcefalia, descalcificação de ossos longos, retardo de crescimento, bem como odor característico na urina e suor. Internacionalmente, a fenilcetonúria é conhecida como PKU, correspondente ao nome da doença em inglês “phenylketonuria”.

O diagnóstico precoce da fenilcetonúria é realizado por triagem neonatal, “teste do pezinho”, que é obrigatório em todo território nacional e oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). É recomendado que o sangue do recém nascido seja colhido após 48 horas do seu nascimento para garantir que tenha sido alimentado, evitando assim resultados falso-negativos.

As hiperfenilalaninemias, ou seja, o aumento dos níveis plasmáticos de FAL acima de 4 mg/dL de sangue, podem ser classificadas em:

Fenilcetonúria clássica: níveis plasmáticos de FAL superiores a 20 mg/dL e atividade enzimática residual menor que 1%.

Fenilcetonúria leve: níveis plasmáticos de FAL entre 10 e 20 mg/dL e atividade enzimática residual de 1 a 3%.

Hiperfenilalaninemia: níveis de FAL entre 4 e 10 mg/dL e atividade residual maior que 5%.

Deficiência de tetrahidrobiopterina (BH₄): determinada pela deficiência do co-fator BH₄ necessário para a ativação da fenilalanina hidroxilase. Esta desordem não responde à dieta restrita em FAL.

A fenilcetonúria clássica tem uma incidência internacional média de um caso positivo para cada onze mil nascidos vivos triados (1: 11.000). No Brasil tem sido constatada uma incidência ao redor de um caso positivo para vinte e dois mil nascidos vivos triados (1: 22.000).

Pacientes com fenilcetonúria ou hiperfenilalaninemia do sexo feminino devem receber atenção especial, pois em uma possível gestação, valores de FAL acima de 4 mg/dL estão associados ao desenvolvimento de anomalias no feto, tais como: baixo peso ao nascimento, microcefalia, retardo mental, retardo de crescimento pós-natal e cardiopatia congênita de complexidade variável, entre outras. Assim é recomendado que estas pacientes mantenham níveis de FAL no sangue abaixo de 4 mg/dL, três meses antes da concepção e durante toda a gestação.

2. Tratamento

O tratamento consiste em uma dieta que ofereça alimentos com baixo teor em FAL. A dieta para fenilcetonúricos deve ser nutricionalmente completa, de fácil preparo, de sabor agradável e adaptada ao estilo de vida de cada paciente. Ao mesmo tempo, a dieta deve possibilitar a manutenção dos níveis de FAL sanguíneos aceitáveis de acordo com a tolerância individual de metabolização da FAL de cada paciente e proporcionar crescimento e desenvolvimento dentro da normalidade. Alimentos ricos em proteína de origem vegetal ou animal não devem fazer parte da dieta. Frutas, hortaliças e outros alimentos *in natura* ou industrializados com baixo teor de proteína podem ser consumidos em quantidades controladas.

A tabela de conteúdo de fenilalanina em alimentos da ANVISA (www.anvisa.gov.br – Alimentos – Fenilcetonúria) foi desenvolvida para ampliar

a oferta de produtos passíveis de serem consumidos pelos pacientes e servir de guia e referência para profissionais da saúde que prescrevem, elaboram dietas e monitoram a concentração de FAL no sangue desses pacientes.

Considerando que a ingestão de alimentos com reduzidos teores protéicos não atinge a ingestão protéica diária recomendada (IDR), sem que haja uma ingestão excessiva de FAL, a dieta deve ser suplementada com uma “fórmula de aminoácidos para dietas com restrição de FAL”. Estas fórmulas isentas de FAL, são capazes de suprir aproximadamente 75% da proteína necessária ao organismo. O restante corresponde a proteínas convencionais que devem fornecer ao organismo apenas a quantidade de FAL imprescindível para a síntese de proteínas, regeneração e crescimento normal da criança, por tratar-se de um aminoácido essencial.

A ingestão diária de aminoácidos por intermédio dessas “fórmulas” é superior à ingestão diária recomendada (IDR) de proteína, uma vez que o aproveitamento biológico de aminoácidos livres é menor do que o da proteína. A “fórmula” deve suprir a recomendação de tirosina em 100 a 120 mg/kg/dia e o total de aminoácidos deve ser no mínimo de 3 g/kg/dia para crianças menores de 2 anos e de 2 g/kg/dia para crianças acima de dois anos.

A recomendação de proteína é maior quando os aminoácidos livres, presentes nas fórmulas é a principal fonte protéica. Desta forma na dieta para fenilcetonúricos a recomendação protéica excede as IDR (Ingestão Diária Recomendada). Deficiência de proteína leva ao déficit de crescimento em crianças e perda de peso em adultos, osteopenia, diminuição na concentração de pré-albumina, perda de cabelo, diminuição da tolerância de fenilalanina.

Essas fórmulas devem ser oferecidas em pequenas porções ao longo do dia. Com isso, evitam-se aumentos repentinos de FAL no sangue, aumenta-se a biodisponibilidade dos aminoácidos e previnem-se sintomas gastrointestinais, como vômito e diarreia, relatados em crianças que tomam a fórmula apenas uma ou duas vezes ao dia.

As “fórmulas para dietas com restrição de fenilalanina”, substitutas de proteínas, podem ter diferentes composições: 1) fórmulas de aminoácidos isentas de fenilalanina, enriquecidas com vitaminas e minerais; 2) fórmulas de aminoácidos isentas de fenilalanina, mais carboidrato, gordura, enriquecida de vitaminas e minerais; 3) tabletes ou cápsulas de aminoácidos sem carboidrato, vitaminas e minerais; 4) barra de aminoácidos; e outros. As fórmulas são utilizadas de acordo com a faixa etária, sendo importante utilizar o produto que melhor atenda as necessidades do paciente.

As “fórmulas para dietas com restrição de fenilalanina” com mistura de aminoácidos enriquecidas com carboidratos, gorduras, vitaminas e minerais são normalmente utilizadas no início do tratamento associadas a fórmulas infantis ou leite materno, que fornecem FAL nas quantidades toleradas pelo lactente. O bebê com fenilcetonúria pode ser amamentado sob rigorosa orientação de nutricionista e acompanhamento médico. A proteína contida nestas fórmulas infantis ou no leite materno deve fornecer apenas a quantidade de fenilalanina necessária para o crescimento adequado da criança. A deficiência deste aminoácido pode levar a algumas conseqüências como menor crescimento de crianças, perda de peso em adultos, queda de cabelo, retardo mental a longo prazo, variação dos níveis plasmáticos de FAL.

A recomendação de FAL é individualizada e depende da atividade enzimática, idade, velocidade de crescimento e estado de saúde. A recomendação varia de acordo com a faixa etária, sendo maior nos primeiros meses de vida (20 a 50 mg/kg/dia), declinando posteriormente com a diminuição da velocidade de crescimento. Nos primeiros seis meses podem ser necessários ajustes semanais baseados no crescimento, desenvolvimento e níveis plasmáticos de FAL.

Os níveis séricos de FAL devem ser mantidos o mais próximo do nível considerado normal de até 4mg/dl, porém existem diferentes recomendações na literatura. Alguns autores sugerem níveis de até 6 mg/dl na infância e início da adolescência e após, 10mg/dl até a vida adulta. O tratamento deve ser mantido por toda a vida.

3. Programa Nacional de Triagem Neonatal

O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) foi uma iniciativa do Ministério da Saúde, com o objetivo de implementar e regulamentar a Triagem Neonatal no Brasil. A Portaria GM/MS nº 822, de 06 de junho de 2001, desencadeou este processo transformando o exame de Triagem Neonatal (TN) em um PROGRAMA com destaque para todas as etapas, desde a coleta da amostra, tratamento e seguimento dos pacientes por equipe multidisciplinar. O PNTN deu uma nova perspectiva para a TN no sistema público de saúde, que se mantém até o momento:

- Reforçou a triagem obrigatória para Fenilcetonúria (PKU) e Hipotireoidismo Congênito (HC), e incluiu a Triagem para Doenças Falciformes (DF) / outras Hemoglobinopatias e para Fibrose Cística (FC);
- Credenciou unidades de gerenciamento e assistência em cada estado, os Serviços de Referência em Triagem Neonatal (SRTN), que possuem equipe multidisciplinar que conta com nutricionista capacitado para o atendimento de fenilcetonúricos;
- Disponibilizou a fórmula de aminoácidos para fenilcetonúricos por meio das Secretarias de Estado da Saúde e os medicamentos essenciais ao tratamento dos pacientes detectados nas quatro doenças triadas no programa;
- Disponibilizou dados oficiais importantes podendo ser considerado um programa de saúde pública de sucesso. Em onze anos o PNTN realizou triagem em mais de 20 milhões de recém nascidos nas 27 Unidades da Federação e nos 30 SRTNs, alcançando uma taxa de cobertura de cerca de 80% dos nascidos vivos brasileiros.

Mais informações sobre a fenilcetonúria podem ser acessadas em:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Alimentos/Assuntos+de+Interesse/Fenilcetonuria>

4. Referências Bibliográficas

ACOSTA, P.B.; YANNICELLI, S.; SINGH, R.; MOFIDI, R.; STEINER, R.; DEVINCENTIS, E.; JURECKI, E.; BERNSTEIN, L.; GLEASON, S.; CHETTY, M.; ROUSE, B. Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy. **Journal of the American Dietetic Association**, v.103, n.9, p.1167-1173, 2003.

ACOSTA, P.B. Recommendations for protein and energy intakes by patients with phenylketonuria. **European Journal of Pediatrics**, v.155, n.1, p.S121-S124, 1996.

ACOSTA, P.B.; YANNICELLI, S.; MARRIAGE, B.; MANTIA, C.; GAFFIELD, B.; PORTERFIELD, M.; HUNT, M.; MCMASTER, N.; BERNSTEIN, L.; PARTON, P.; KUEHN, M.; LEWIS, V. Nutrient intake and growth of infants with phenylketonuria undergoing therapy. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v.27, p.287-291, 1998.

ACOSTA, P.B.; YANNICELLI, S.; MARRIAGE, B.; STEINER, R.; GAFFIELD, B.; ARNOLD, G.; LEWIS, V.; CHO, S.; BERNSTEIN, L.; PARTON, P.; LESLIE, N.; KORSON, M. Protein status of infants with phenylketonuria undergoing nutrition management. **Journal of the American College of Nutrition**, v.18, n.2, p.102-107, 1999.

ARMSTRONG, M.D.; TYLER, F.H. Phenylketonuria. I. Restricted phenylalanine intake in phenylketonuria. **Journal of Clinical Investigation**, v.34, p.565-580, 1955.

SMITH, I.; LEE, P. The hyperphenylalaninaemias. In: FERNANDES, J.; SAUDUBRAY, J.M.; VAN DEN BERGHE, G. (Eds.). **Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment**. 3.ed. Berlin: Springer-Verlag, 2000. p.171-183.

BREMER, H.J.; ANNINOS, A.; SCHULZ, B. Amino acid composition of food products used in the treatment of patients with disorders of the amino acid and metabolism. **European Journal of Pediatrics**, v.155, n.1, p.S108-S114, 1996.

CARVALHO, T.M.; SANTOS, H.P.; SANTOS, I.C.G.P.; VARGAS, P.R.; PEDROSA, J. A national public health programme in Brazil. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v.30, n.4, p.615, 2007.

COCKBURN, F.; CLARK, B.J. Recommendations for protein and acid intake in phenylketonuric patients. **European Journal of Pediatrics**, v.155, n.1, p.S125-S159, 1996.

DUNCAN, L.L.; ELDER, S.B. Breastfeeding the infant with PKU. **Journal of Human Lactation**, v.13, n.3, p.231-235, 1997.

ELSAS, L.J.; ACOSTA, P.B. Nutritional support of inherited metabolic disease. In: SHILS, M.E.; OLSON, J.A.; SHIKE, M.; ROSS, A.C. (Eds) **Modern nutrition in health and disease**. 9.ed. Baltimore: Lippincott Williams e Wilkins, 1999. p.1003–1056.

FRANÇOIS, B.; PONZONE, A.; LEVY, H.; KAUFMAN, E.; ROMANO, V. Classification of Hyperphenylalaninaemias and genotype-phenotype relationship. In: ROMANO, V. (Ed.) **Phenylketonuria: from biochemistry to treatment: proceedings of a roundtable organized by OASI Institute (I.R.C.C.S.)**. Troina, Italy May 12-14, 1997. [Journal of Inherited Metabolic Disease, v.21, (suppl.3), p.20-32, 1998].

GREVE, L.C.; WHEELER, M.D.; GREEN-BURGESSON, D.K.; ZOM, E.M. Breastfeeding in the management of the newborn with phenylketonuria: a practical approach to dietary therapy. **Journal of the American Dietetic Association**, v.94, p.305-309, 1994.

HERRMANN, M.E.; BRÖSICKE, H.G.; KELLER, M.; MÖNCH, E.; HELGE, H. Dependence of the utilization of a phenylalanine- free amino acid on different amounts of single dose ingested: a case report. **European Journal of Pediatrics**, v.153, p.501-503, 1996.

KRAUCH, G.; MÜLLER, E.; ANNINOS, A.; BREMER, H.J. Comparison of the protein quality of dietetically treated phenylketonuria patients with the recommendations of the WHO Expert Consultation. **European Journal of Pediatrics**, v.155, p.S153-S157, 1996.

MARTINS, A.M.; FRANGIPANI, B.J.; MICHELETTI, C.; BRUM, J.M.; JARDIM, L.B.; KYOSEN, S.O. Adrenoleucodistrofia ligada ao X. In: MARTINS, A.M.; FRANGIPANI, B.J.; MICHELETTI, C.; OLIVEIRA, R.B. (Coord.). **Protocolo brasileiro de dietas: erros inatos do metabolismo**. São Paulo: Segmento Farma, 2006. p.97-100.

MACDONALD, A. Diet and compliance in Phenylketonuria. **European Journal of Pediatrics**, v.159, p.S136-S141, 2000.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde Legis. **Portaria n.847 de 06 de Novembro de 2002**. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – fenilcetonúria – fórmula de aminoácidos isenta de fenilalanina. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/PORT2002/PT-847.htm>. Acesso em: 21 ago. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Média e Alta complexidade**. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/sas/mac/area.cfm?id_area=830. Acesso em: 21 ago. 2009.

MOTZFELDT, K.; LILJE, R.; NYLANDER, D. Breastfeeding in phenylketonuria. **Acta Paediatrica**, v.88, n.432, suppl., p.25-27, 1999.

UNITED STATES. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. NIH Consensus Development Program. **Phenylketonuria: screening and management**. 2000. [Consensus Development Conference Statement, October 16-18, 2000]. Disponível em: <http://consensus.nih.gov/2000/2000Phenylketonuria113html.htm>. Acesso em: 21 ago. 2009.

RECOMENDATIONS on the dietary management of Phenylketonuria: report of Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria. **Archives of Disease in Childhood**, v.68, n.3, p.426-427, 1993.

RUPP, A.; BURGARD, P. Comparison of different indices of dietary control in phenylketonuria. **Acta Paediatrica**, v.84, n.5, p.521-527, 1995.

SCHWEITZER-KRANTZ, S.; BURGARD, P. Survey of national guidelines for the treatment of phenylketonuria. **European Journal of Pediatrics**, v.159, p.S70-S73, 2000.

SCRIVER, C.R.; KAUFMAN, S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: SCRIVER, C.R.; CHILDS, B.; KINZLER, K.W.; VOGELSTEIN, B. (EDS). **The metabolic and molecular bases of inherited disease**. 8.ed. New York: McGraw Hill, 2001. p.1666-1724.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRIAGEM NEONATAL. Disponível em: <http://www.sbtn.org.br>. Acesso em: 21 ago. 2009.