

# Erro Inato do Metabolismo – Fenilcetonúria

**DRA. ANA RITA FERREIRA**

CRN3-19993

**DRA. BEATRIZ JURKIEWICZ FRANGIPANI**

CRN3-5494

Nutricionistas do ambulatório do Serviço de Referência em Triagem Neonatal da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo (APAESP)



O que os exames do Teste do Pezinho identificam:

**Teste do Pezinho Básico.**

Fenilcetonúria; Hipotireoidismo Congênito; Hemoglobinopatias.

**Teste do Pezinho MAIS.**

Fenilcetonúria; Hipotireoidismo Congênito; Hemoglobinopatias; Fibrose Cística; Galactosemia; Leucinose; Deficiência de Biotinidase; Hiperplasia Adrenal Congênita; Toxoplasmose Congênita; Deficiência de Glicose-6-fosfato.

**Fonte:** [www.apaesp.org.br](http://www.apaesp.org.br)

**F**enilcetonúria (FCN) é uma desordem metabólica, um erro inato do metabolismo, de herança autossômica recessiva, que resulta da deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase. Esta enzima catalisa a reação da fenilalanina em tirosina, e sua deficiência leva ao acúmulo da fenilalanina no sangue e outros tecidos.

A FCN não tratada leva a um quadro clínico de retardo mental, convulsões, eczemas, dificuldade na fala e distúrbio de comportamento. O diagnóstico neonatal e o início precoce do tratamento nutricional previnem danos neurológicos.

O diagnóstico da FCN é realizado por meio da Triagem Neonatal, que veio ganhando importância desde sua incorporação ao Sistema Único de Saúde, com a publicação da Portaria GM/MS nº 22, de 15 de janeiro de 1992, que determina, a obrigatoriedade do teste para diagnóstico de fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito em todos os recém-nascidos vivos.

Em 2001, o Ministério da Saúde reavaliou a Triagem Neonatal pelo SUS e publicou a Portaria GM/MS nº 822, de 6 de junho de 2001, criando o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Este programa criou mecanismos que normatizaram a realização do Teste do Pezinho\* em todo território nacional. O programa criou Serviços de Referência em Triagem Neonatal (SRTN), através do qual o paciente diagnosticado será acompanhado por equipe multidisciplinar composta por Nutricionista, médico pediatra, psicólogo e assistente social.

A FNC se classifica de acordo com o nível plasmático de fenilalanina (FAL), a tolerância à ingestão deste aminoácido e a atividade enzimática residual:

- FCN clássica: nível sérico de FAL acima de 20 mg/dl (valor no indivíduo sem FCN de 2 a 4 mg/dl), atividade enzimática inferior a 1% e tolerância de FAL menor que 20 mg/kg/dia.



- FCN moderada: nível sérico de 4 a 19 mg/dl, atividade enzimática de 3 a 5% e tolerância de FAL de 20 a 25 mg/kg/dia.
- FCN leve: nível sérico de FAL de 4 a 10 mg/dl e tolerância enzimática maior que 50 mg/kg/dia.
- Hiperfenilalaninemia leve: nível sérico de 4 a 10 mg/dl, atividade de FAL maior que 50 % e que se normaliza após os seis meses de idade. Não necessita de dieta.
- Na Triagem Neonatal, os valores de FAL considerados normais devem estar abaixo de 4 mg/dl. Na presença de hiperfenilalaninemia (valores acima de 4 mg/dl), o exame deverá ser repetido, e sendo acima de 10 mg/dl, com o paciente recebendo uma dieta normal, com ingestão de 2-3 gramas de proteína/kg/dia, o tratamento dietético deve ser iniciado.
- Segundo alguns autores, a opção em iniciar o tratamento com níveis inferiores a 10 mg/dl, seria garantir uma margem de segurança terapêutica para variações nos níveis de FAL.

Níveis séricos de FAL que não se normalizarem até o sexto mês devem ser monitorados frequentemente, principalmente nas meninas. O controle metabólico em mulheres que planejam engravidar é muito importante devido às sérias conseqüências dos níveis elevados de fenilalanina no feto, como microcefalia, deficiência mental e cardiopatia congênita. Recomenda-se manter níveis séricos até 6 mg/dl durante toda a gestação, porém algumas recomendações sugerem níveis até 4 mg/dl.<sup>2</sup>

As crianças cujos exames persistem entre 6-10 mg/dl, também devem iniciar o tratamento, que consiste em dieta com restrição de FAL, porém em quantidade suficiente, conforme recomendação específica, que permita o crescimento

e desenvolvimento normais e níveis de FAL sanguíneos adequados. A restrição dietética de FAL em excesso leva ao déficit de crescimento, alterações ósseas e retardo mental.

Retira-se da dieta alimentos ricos em proteínas de origem animal e vegetal, como carne bovina, aves, peixes, ovos, leguminosas, farinha de trigo, aspartame (por conter FAL), leite e derivados.

A adequação de proteína não pode ser obtida dos alimentos naturais, sem que haja uma ingestão excessiva de FAL.

A dieta, portanto, deve ser suplementada com substitutos de proteínas isento de FAL (fórmula metabólica) enriquecida de vitaminas, minerais e tirosina. A suplementação deve oferecer de 100-120 mg/kg/dia de tirosina e o total de aminoácidos deve ser de 3 g/kg/dia em crianças menores de 2 anos, e de 2 g/kg/dia em crianças maiores de 2 anos de idade.

A recomendação de proteína para fenilcetonúricos excede a DRIs, pois os requerimentos protéicos estão aumentados quando a primeira fonte de proteína provém de L-aminoácidos.

A deficiência de proteína pode levar ao déficit de crescimento em crianças, perda de peso em adultos, osteopenia, diminuição da concentração de pré-albumina, perda de cabelo e a diminuição na tolerância de fenilalanina.

As fórmulas metabólicas são divididas por faixa etária - 0-1 ano, 1-8 anos e acima de 8 anos - e podem ter diferentes composições, como aminoácidos, enriquecidas de vitaminas, minerais e tirosina; aminoácidos carboidratos, gorduras, vitaminas, minerais e tirosina, este último normalmente utilizado para os lactentes.

A dieta consiste em oferecer a fórmula de aminoácidos e alimentos naturais, que forneçam a quantidade de FAL recomendada a cada indivíduo. Exemplo: um lactente com FCN necessita de 20 a 70 mg/kg/dia de FAL.

A criança com FCN pode ser amamentada. O leite materno contém, em cada 100 ml, cerca de, 41 mg de FAL

em comparação ao leite de vaca, que contém em média 159 mg de FAL. A fórmula metabólica deve ser oferecida antes das mamadas em quantidade controlada, de acordo com os métodos para amamentação na FCN.

Não sendo possível o aleitamento materno, a fórmula metabólica deve ser oferecida junto com a fórmula infantil de partida, utilizada como fonte de FAL, juntamente com gordura vegetal e maltodextrina para que as necessidades de energia sejam atingidas.

Os demais alimentos como frutas, hortaliças e cereal (arroz) serão introduzidos gradativamente, após o quarto mês, por meio de controle quantitativo, de acordo com a tolerância de FAL de cada paciente.

Os níveis séricos de FAL devem ser constantemente controlados. Alguns autores sugerem níveis entre 2 a 6 mg/dl para pacientes até 12 anos e de 2 a 10 mg/dl para pacientes acima de 12 anos de idade.

O tratamento deve ser supervisionado por Nutricionista especializado e pediatra, monitorado periodicamente por métodos clínicos, bioquímicos e estado nutricional, observando principalmente mudanças fisiológicas e fisiopatológicas que induzam ao aumento ou redução dos níveis séricos de fenilalanina.

A dieta deve ser mantida por toda a vida, pois estudos mostram que há alterações no comportamento quando a dieta é suspensa.

Alguns estudos têm mostrado o benefício na redução de FAL sérica com a utilização de altas doses de tetrahydrobiopterina (BH4), co-fator do metabolismo de FAL, porém este medicamento não está disponível no Brasil. Outra perspectiva de tratamento, ainda em estudos animais, é a terapia enzimática, utilizando a enzima amoníase, que converte a fenilalanina em outros metabólitos, reduzindo assim o nível sérico deste aminoácido.

A Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo (APAESP) é um dos Serviços de Referência em Triagem Neonatal que acompanha aproximadamente 500 pacientes com FCN no ambulatório multidisciplinar.

Para proporcionar aos pacientes variedade no cardápio, adequação calórica da dieta e inclusão social, há na APAESP uma cozinha especial onde são desenvolvidos produtos alimentícios com baixo teor de proteína, que além de beneficiar os pacientes com FCN, também podem ser utilizados por outros erros inatos do metabolismo e patologias que necessitem de dieta com restrição de proteína.

## Referências Bibliográficas

- SCRIVER CR, KAUFMAN S. HYPERPHENYLALANINEMIAS: PHENYLALANINE HYDROXYLASE DEFICIENCY". IN SCRIVER CR. THE METABOLIC AND MOLECULAR BASES OF INHERITED DISEASE. NOVA YORK: MCGRAW HILL, 2001; pp. 1666-724.
- NACIONAL INSTITUTE OF HEALTH. PHENYLKETONURIA: SCREENING AND MANAGEMENT. NACIONAL INSTITUTE OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE STATEMENT 2000; 17 (3): 1-33.
- ELSA LJ, ACOSTA PB. NUTRITIONAL SUPPORT OF INHERITED METABOLIC DISEASE. IN: SHILS ME, OLSON JA ET AL. MODERN NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE. 4 ED. NOVA YORK: WILLIAMS AND WILKINS, 1999.
- MANUAL DE NORMAS TÉCNICAS E ROTINAS OPERACIONAIS DO PROGRAMA NACIONAL DE TRIAGEM NEONATAL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2º ED. AMPL; BRASÍLIA: EDITORA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005.
- CORNEJO VE, RAIMANN BE. "DIAGNÓSTICO, CLÍNICA Y TRATAMIENTO DE LA FENILQUETONURIA (PKU)". *Rev. Chil Nutr.* V.31, nº 1, ABRIL 2003, 25-30.
- MEDICAL RESEARCH COUNCIL WORKING PARTY ON PHENYLKETONURIA. RECOMMENDATION ON THE DIETARY MANAGEMENT OF PHENYLKETONURIA. *Arch Dis Child* 1993; 68; 426-7.
- KRANTZ S.S, BURGAR P. SURVEY OF NATIONAL GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF PHENYLKETONURIA. *Eur J Pediatr* 2000 159 (Suppl 2): S70-3.
- WAPPNER R ET AL. MANAGEMENT OF PHENYLKETONURIA FOR OPTIMAL OUTCOME: A REVIEW OF GUIDELINES FOR PHENYLKETONURIA MANAGEMENT AND A REPORT OF SURVEYS OF PARENTS, PATIENTS, AND CLINIC DIRECTORS. *Pediatrics* 1999; 104(6) 4-9.
- CORNEJO V, RAIMAN E. HIPERFENILALANINEMIAS EM ERRORES INNATOS EM EL METABOLISMO DEL NIÑO. 2 ED. SANTIAGO: EDITORIAL UNIVERSITARIA, 1999; pp. 71-9.
- ACOSTA PB, YANNICELLI S, SINGH M ET AL. NUTRIENT INTAKES AND PHYSICAL GROWTH OF CHILDREN WITH PHENYLKETONURIA UNDERGOING NUTRITION THERAPY. *J M Diet Assoc* 2003; 103; 1167-73.
- ACOSTA PB, YANNICELLI S ET AL. NUTRIENT INTAKES AND GROWTH OF INFANTS WITH PHENYLKETONURIA UNDERGOING THERAPY. *J. PEDIATRIC GASTROENTEROL NUTRITION.* 1998;27;287-291.
- SMITH I; LEE P. THE HYPERPHENYLALANINAEMIAS. IN: FERNANDES J, SAUDUBRAY JM, VAN DEN BERGHE G. INBORN METABOLIC DISEASES DIAGNOSIS AND TREATMENT. 3 ED. BERLIN: SPRINGER-VERLAG, 2000 CHAPTER 14; 171-83.
- ACOSTA PB, YANNICELLI S. PROTEIN INTAKE AFFECTS PHENYLALANINE REQUIREMENTS AND GROWTH OF INFANTS WITH PHENYLKETONURIA. *ACTA PEDIATR* 1994 SUPPL 407;66-7.
- BREMER H.J.; ANNINOS, A, ET AL. AMINO ACID COMPOSITION OF FOOD PRODUCTS USED IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DISORDERS OF THE AMINO ACID AND METABOLISM. *Eur J Pediatr* (1996) 155 (SUPPL 1): S 108-s 114.
- MAC DONALD A. ET AL. PROTEIN SUBSTITUTE DOSAGE IN PKU: HOW MUCH DO YOUNG PATIENTS NEED? *Arch Dis Child.* 2006 Jul;91 (7):588-93.
- ARNOLD GL ET AL. PROTEIN INSUFFICIENCY AND LINEAR GROWTH RESTRICTION IN PHENYLKETONURIA. *THE JOURNAL OF PEDIATRICS* 2002;141;243-6
- MAC DONALD, A, ASPLIN D. PHENYLKETONURIA; PRACTICAL DIETARY MANAGEMENT. *J Fam Health Care.* 2006; 16(3);83-5.
- RIJN M. ET AL. A DIFFERENT APPROACH TO BREAST-FEEDING OF THE INFANT WITH PHENYLKETONURIA. *Eur J Pediatr* 2003. 162;323-6.
- DUNCAN LI, ELDER, SB. BREASTFEEDING TH INFANT WITH PKU. *J Hum Lact* 1997; 13 (3); 231-5.
- GREVE LC, WHEELER MD. GREEN-BURGESSON DK ET AL. BREASTFEEDING IN THE MANAGEMENT OF THE NEWBORN WITH PHENYLKETONURIA; A PRACTICAL APPROACH TO DIETARY THERAPY. *JADA* 1994; 94:305-9.
- CORNEJO V. ET AL. FENILQUETONURIA DE DIAGNÓSTICO NEONATAL Y LACTANCIA MATERNA. *VER. MED CHILE* 2003; 131;1280-7.
- CERONE R. ET AL. LONG-TERM FOLLOW-UP OF A PATIENT WITH MILD TETRAHYDROBIOPTEIN-RESPONSIVE PHENYLKETONURIA. *MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM.* 2004 (81) 137- 9.
- SARKISSIAN CN., GAMEZ PHENYLALANINE AMMONIA LYASE, ENZYME SUBSTITUTION THERAPY. FOR PHENYLKETONURIA, WHERE ARE WE NOW? *MOL GENET METAB.* 2005 DEC;86 SUPPL 1:S22-6. Epub 2005 Sep 13.