

# Fenilcetonúria: aspectos genéticos, diagnóstico e tratamento

## *Phenylketonuria: genetic aspects, diagnosis and treatment*

Alessandra Bernadete Trovó de Marqui<sup>1</sup>

Recebido da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, MG, Brasil.

### RESUMO

A fenilcetonúria é uma doença genética e metabólica, com bom prognóstico caso seja detectada e tratada precocemente. É a mais frequente entre os distúrbios metabólicos com significativa implicação clínica. Ela é detectada precocemente pelo Teste do Pezinho na triagem neonatal, e o tratamento padrão consiste em dieta restritiva. Este estudo teve por finalidade informar e atualizar os profissionais da área da saúde sobre base genético-clínica da fenilcetonúria, com destaque para sua etiologia e aconselhamento genético; diagnóstico com enfoque no histórico da triagem neonatal; e tratamento – em especial o dietético. Foi utilizada como fonte a literatura científica especializada, publicada principalmente nos últimos 5 anos.

**Descritores:** Fenilcetonúrias/diagnóstico; Erros inatos do metabolismo; Dietoterapia; Triagem neonatal

### ABSTRACT

Phenylketonuria is a genetic and metabolic disease, with good prognosis if early detected and treated. It is the most frequent among metabolic disorders, with significant clinical implications. It is detected early by Guthrie test in the neonatal screening, and the standard treatment consists of a restrictive diet. This study is aimed at informing and updating healthcare professionals on: 1) genetic-clinical basis of phenylketonuria, highlighting its etiology and genetic counseling, 2) diagnosis focusing on the history of newborn screening, and 3) treatment, in particular the dietetic one. The specialized scientific literature, particularly that published in the last five years, was used as a source.

1. Instituto de Ciências Biológicas e Naturais da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil.

Data de submissão: 09/10/2016 – Data de aceite: 12/10/2016

Fontes de auxílio à pesquisa: nenhuma.

Conflito de interesses: não há.

#### Endereço para correspondência:

Alessandra Bernadete Trovó de Marqui

Instituto de Ciências Biológicas e Naturais da Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Campus I

Praça Manoel Terra, 330

CEP: 38015-050 – Uberaba, MG, Brasil

Tel.: (34) 3700-6434 – Fax: (34) 3700-6466

E-mail: alessandratrovo@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

**Keywords:** Phenylketonurias/diagnosis; Metabolism, inborn errors; Diet therapy; Neonatal screening

### INTRODUÇÃO

A fenilcetonúria (PKU, do inglês *phenylketonuria*) é uma doença genética, com bom prognóstico na maioria dos casos, se detectada e tratada precocemente. É a mais frequente entre os distúrbios metabólicos, com significativa implicação clínica. Ela é detectada precocemente pelo Teste do Pezinho na triagem neonatal, e o tratamento padrão consiste em uma dieta restritiva.

De nosso conhecimento, há dois artigos de revisão publicados recentemente sobre PKU, um deles destinado ao esclarecimento de dúvidas do pediatra,<sup>(1)</sup> e o outro com enfoque exclusivo no diagnóstico e no tratamento, com destaques para métodos laboratoriais e recomendações nutricionais, respectivamente.<sup>(2)</sup>

O presente estudo teve como objetivo informar e atualizar os profissionais da área da saúde sobre base genético-clínica da PKU, com destaque para sua etiologia e aconselhamento genético; diagnóstico com enfoque no histórico da triagem neonatal; e tratamento – em especial o dietético. Em sua elaboração, foi utilizada como fonte a literatura científica especializada, publicada principalmente nos últimos 5 anos.

### BASE GENÉTICO-CLÍNICA DA FENILCETONÚRIA

A PKU, um erro inato do metabolismo descrito em 1934 pelo químico norueguês Asbjorn Föllin, tem incidência que variou de 1/8.690 a 1/33.068 nos estados brasileiros realizado em Sergipe,<sup>(3)</sup> Tocantins,<sup>(4)</sup> Santa Catarina<sup>(5)</sup> e Mato Grosso.<sup>(6)</sup> É considerada uma doença rara, constando na relação daquelas referidas pela portaria 199, de 30 de janeiro de 2014, do Ministério da Saúde, ou seja, afeta até 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos (1,3:2.000). Esta portaria instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), e estabeleceu incentivos financeiros de custeio. As doenças raras de origem genética incluem anomalias congênitas ou de manifestação tardia, deficiência intelectual e doenças metabólicas ou erro inato do metabolismo.<sup>(7)</sup>

Possui herança autossômica recessiva, pois os indivíduos afetados são homocigotos (genótipo aa) e receberam os alelos mutantes de seus genitores, que são portadores obrigatórios (genótipos Aa). Filhos de um casal heterocigoto têm 25% de chance de serem afetados (aa), 50% heterocigotos (Aa) e 25% de serem homocigotos normais (AA). Assim, o risco de recorrência da PKU em uma próxima gestação é de 25%,<sup>(8)</sup> independente-

mente do sexo do afetado. Nas doenças genéticas com herança autossômica recessiva, é comum a consanguinidade, que foi descrita com frequência de 14%,<sup>(9)</sup> 17%<sup>(10)</sup> e 32%<sup>(11)</sup> nos Estados do Pará, Alagoas e Bahia, respectivamente.

Por se tratar de uma doença transmitida geneticamente, os pacientes com PKU e seus familiares deveriam realizar o aconselhamento genético. Este processo deve ser não diretivo, e seus objetivos incluem a definição do diagnóstico, a comunicação à família sobre diagnóstico e prognóstico, o manejo da doença, as opções reprodutivas e o apoio psicoterapêutico.<sup>(12)</sup> Estudo conduzido no Rio Grande do Sul<sup>(13)</sup> demonstrou falhas no aconselhamento genético. Foi avaliado o conhecimento dos pais sobre o risco de recorrência de hiperfenilalaninemia (HPA) para um futuro filho do casal, e os resultados mostraram que a maioria (72,2%) disse que não sabia, não lembrava ou deu respostas incorretas; apenas 27,8% dos pais responderam que este risco era de 25%<sup>(13)</sup>.

A PKU é decorrente de um defeito na enzima fenilalanina hidroxilase (PAH), sintetizada pelo fígado, que converte o aminoácido fenilalanina (PHE) em tirosina, este último imprescindível para a produção de neurotransmissores. Esta aminoacidopatia é caracterizada por mutações no gene da enzima PAH, localizado em 12q23.2, e um total de 567 mutações diferentes neste locus já foi descrita,<sup>(14)</sup> com predomínio de mutações tipo *missense* (60,14%). Outro banco de dados relatou número superior, ou seja, 957 variantes genéticas.<sup>(15)</sup> Vale ressaltar que 97% dos casos de PKU são resultantes de mutações no gene da PAH, e o restante envolve deficiência do cofator, a tetraidrobiopterina/BH<sub>4</sub>.<sup>(8,16)</sup>

A ampla heterogeneidade mutacional do locus PAH é apresentada no quadro 1. Esta heterogeneidade dificulta o diagnóstico molecular desta doença, a não ser que determinada mutação seja conhecida em uma família em particular.

Quanto ao quadro clínico, não há anomalias aparentes ao nascimento, pois o fígado materno protege o feto.<sup>(21)</sup> Os sintomas clínicos surgem dos 3 aos 6 meses de idade e incluem irritabilidade, dificuldades de aprendizagem, déficit de atenção, distúrbios comportamentais, hiperatividade, traço autista, cheiro característico de mofo na urina, hipopigmentação da pele e cabelos, eczemas, microcefalia, retardo de desenvolvimento e crescimento, crises convulsivas e, principalmente, acentuada deficiência intelectual.<sup>(16,21,22)</sup> As crianças acometidas por PKU, detectadas ao nascimento e tratadas imediatamente, na maioria dos casos, não exibem estas manifestações clínicas.<sup>(16,21)</sup>

Na PKU, o excesso de PHE é desviado para uma via metabólica alternativa, na qual são produzidos compostos secundários, como os ácidos fenilpirúvico, fenilático e fenilacético, que conferem à urina e outras secreções corpóreas um odor desagradável.<sup>(8)</sup>

Estudos têm demonstrado que pais de crianças com PKU<sup>(23,24)</sup> e pacientes com PKU<sup>(25)</sup> exibiram níveis elevados de ansiedade, depressão, estresse e redução na qualidade de vida. As explicações para estes dados incluem a presença de uma doença crônica no núcleo familiar e o risco potencial de atraso neurológico, que tornam a PKU um fardo para os pacientes e suas famílias, afetando sua qualidade de vida e o bem-estar psicos-

social.<sup>(24)</sup> Somado a isto, os genitores podem exibir sentimentos de culpa, devido à transmissão dos alelos mutantes e até mesmo dificuldade em aceitar a doença do filho. Estes achados reforçam a necessidade de suporte psicológico a estes indivíduos para superar tais dificuldades.<sup>(25)</sup>

Na PKU, ocorre o acúmulo do aminoácido PHE e de seus metabólitos tóxicos, principalmente no sistema nervoso central e, portanto, esta HPA pode ser classificada como PKU clássica, PKU leve ou HPA não PKU (Quadro 2). Esta última condição também recebe a denominação de HPA benigna. O nível normal de PHE no sangue deve estar abaixo de 4mg/dL.<sup>(11,22)</sup>

A PHU atípica é decorrente de deficiência do cofator (BH<sub>4</sub>), estando associada a uma deficiência intelectual grave, e não responde ao tratamento padrão. Um estudo transversal em 111 pacientes baianos com diagnóstico de HPA revelou que 53,8% exibiram PKU clássica, 22,5% PKU leve, 19,8% HPA não PKU e um deles apresentava PKU atípica.<sup>(11)</sup>

## DIAGNÓSTICO

A PKU é diagnosticada na triagem neonatal por meio do Teste do Pezinho. A triagem neonatal envolve uma série de testes, como dos olhos, da orelha, do coração e do Pezinho, que têm por finalidade a detecção precoce de doenças no recém-nascido. Erroneamente, a triagem neonatal é referenciada como sinônimo de Teste do Pezinho. Este teste constitui uma ação de pediatria preventiva e é a maior iniciativa do sistema público de saúde na área de genética.<sup>(26)</sup>

No Brasil, a triagem neonatal teve como precursor o pediatra Professor Benjamin Schmidt, diretor da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de São Paulo, na década de 1960. O rastreio para PKU teve início em 1976 e, em 1980, foi adicionada a triagem para hipotireoidismo congênito. Em 1990, a obrigatoriedade a triagem neonatal foi estabelecida no Estatuto da Criança e do Adolescente, inciso III do artigo 10 da lei 8.069, de 13 de julho. Em 1992, ocorreu sua incorporação ao SUS, por meio da portaria 22, que reafirmou a obrigatoriedade do teste em todos os recém-nascidos vivos e incluiu a avaliação para PKU e hipotireoidismo congênito. Apenas em 2001, foi criado o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) pelo Ministério da Saúde, por meio da portaria 822 de 6 de junho. Esta implantação ocorreu em três fases, de acordo com o nível de organização e cobertura de cada Estado. Na fase I, as doenças triadas foram PKU e hipotireoidismo congênito. Na fase 2, foi adicionada a triagem para hemoglobinopatias e, na fase 3, a fibrose cística. No final de 2012, o PNTN foi expandido, e a portaria 2.829 de 14 de dezembro incluiu a fase 4, com rastreio adicional de hiperplasia adrenal congênita e deficiência de biotinidase.<sup>(26-28)</sup> Vale ressaltar que, embora o programa esteja na fase 4, as doenças rastreadas variam conforme o Estado em nosso país.

O Teste do Pezinho é um exame de triagem, portanto, um resultado positivo não significa que o bebê tenha a doença, sendo necessária a coleta de uma segunda amostra para excluir (falso-positivo) ou confirmar (positivo) o diagnóstico. No teste confirmatório ou diagnóstico, diferenciam-se os resultados po-

**Quadro 1.** Caracterização molecular das mutações responsáveis pela fenilcetonúria (PKU)

Estudo	País	Pacientes com PKU estudados	Mutações – frequência ou número de pacientes com a mutação
Santos et al. <sup>(10)</sup>	Brasil	20	R261Q-homozigose – 2 pacientes V388M/I65T – 1 paciente R270K/V388M – 1 paciente I65T/L348V – 1 paciente IVS10nt11G>A-homozigose – 2 pacientes V388M/R252W – 1 paciente R261Q/I65T – 1 paciente IVS10nt11G>A/R252W – 1 paciente V388M/IVS10nt11G>A – 3 pacientes R261Q/R252W – 1 paciente R261Q/V388M – 1)
Santos et al. <sup>(17)</sup>	Brasil	78	V388M – 21,2% R261Q – 16% IVS10-11G>A – 15,3% I65T – 5,8% IVS2+5G>C – 5,8% R252W – 5,1% IVS2+5G>A – 4,5% P281L – 3,8% L348V – 3,2% Q267X – nova mutação identificada 30 mutações diferentes
Bayat et al. <sup>(18)</sup>	Dinamarca	376	c.1315+1G>A (IVS12+1G>A) – 25,5% c.1222C>T (p.R408W) – 16,76% c.1241A>G (p.Y414C) – 11,03 % 5 mutações não descritas previamente:c.532G>A (p.E178K) c.730C>T (p.P244S) c.925G>A (p.A309T) c.1228T>A (p.F410I) c.1199+4A>G (IVS11+4A>G) 82 mutações diferentes
Biglari et al. <sup>(19)</sup>	Irã	39	R176X – 10,25% p.P281L – 10,25% IVS2+5G>A – 2,56% IVS2+5G>C – 2,56% p.L48S – 2,56% p.R243Q – 2,56% p.R252Q – 5,12% p.R261Q – 7,69% p.R261X – 5,12% p.E280K – 2,56% p.I283N – 2,56% IVS9+5G>A – 2,56% IVS9+1G>A – 1,28% IVS11+1G>C – 1,28% p.C357R – 1,28% c.632delC – 2,56% 16 mutações diferentes
Li et al. <sup>(20)</sup>	China	796	Mutações com alta frequência p.R243Q, p.EX6-96A>G, p.V399V, p.R241C, p.R111*, p.Y356*, p.R413P, e IVS4-1G>A 76,33% das mutações localizadas nos éxons 3, 6, 7, 11 e 12 194 mutações diferentes, das quais 41 não tinham sido descritas anteriormente

sitivos dos falso-positivos. Um estudo de coorte no Rio Grande do Sul,<sup>(13)</sup> realizado em entre 1986 e 2003, identificou 418 crianças com teste positivo para PHE (PHE >4mg/dL) na tria-

gem neonatal. Destes, 84% apresentaram resultados normais na segunda amostra, e 13,9% crianças tiveram níveis de PHE acima de 4mg/dL, sendo diagnosticadas como HPA. Nove ca-

**Quadro 2.** Classificação bioquímica das hiperfenilalaninemia (HPA)

Fenótipo bioquímico	Concentração de PHE sérica (mg/dL)	Atividade enzimática (%)	Tratamento
PKU clássica	>20	<1	Sim
PKU leve	10-20	1-3	Sim
HPA não PKU	4-10	>3	Não

PHE: fenilalanina; PKU: fenilcetonúria. Fonte: adaptado de Martins et al.<sup>(22)</sup>

os não retornaram para a coleta da segunda amostra e foram considerados perdidos.<sup>(13)</sup>

Além do diagnóstico no período neonatal, a PKU pode ser diagnosticada tardiamente, porém menos frequentemente, pela sintomatologia. Este achado foi confirmado em estudo prévio na Bahia, com 111 indivíduos com PKU, dos quais 82% dos casos tiveram o diagnóstico pela triagem neonatal e 18% pela presença da doença clínica, sendo a principal manifestação a deficiência intelectual, variando de leve à grave.<sup>(11)</sup> Outro estudo recente conduzido no Pará mostrou que, em cerca de 3% dos casos, o diagnóstico foi tardio; em 17%, não foi informado se o diagnóstico foi precoce ou tardio; e, na maioria dos casos (80%), ele foi precoce.<sup>(9)</sup>

Ainda em relação ao Teste do Pezinho, o obstetra, o pediatra e a equipe de enfermagem desempenham papéis fundamentais na orientação. Tais profissionais de saúde precisam orientar previamente os pais sobre os benefícios da detecção precoce das doenças a serem triadas e quais são elas, os riscos existentes para o recém-nascido que não é submetido ao teste, a idade adequada para sua realização, a necessidade de exames confirmatórios posteriores para os que foram positivos na triagem, a possibilidade de falso-positivo (positivo na triagem e negativo no diagnóstico), a possibilidade de falso-negativo (deixar de identificar alguns/poucos recém-nascidos afetados), o processo de acompanhamento e recebimento dos resultados.<sup>(26)</sup>

## TRATAMENTO

Os principais tratamentos disponíveis para indivíduos com PKU incluem o uso da fórmula metabólica e a dieta restritiva.

A fórmula metabólica, um composto livre de PHE, mas rico em aminoácidos essenciais, é um componente fundamental no tratamento da PKU, fornecido pelas Secretarias Estaduais de Saúde. Um estudo conduzido no Rio Grande do Sul com 44 pacientes com PKU mostrou que, quando questionados sobre o fornecimento da fórmula metabólica, 16 deles responderam ter recebido de forma correta a quantidade prescrita e 25, receberam o tipo correto para sua idade.<sup>(29)</sup> Foi expressivo o número de pacientes que referiu não ter recebido a quantidade correta da fórmula metabólica prescrita no ano anterior, como também o tipo prescrito. As causas para o abastecimento irregular da fórmula metabólica foram problemas de fornecimento pelo Estado, tanto por falta de aquisição do produto, como também em sua distribuição.<sup>(29)</sup> Este achado foi confirmado em outro estudo, que revelou que a interrupção de fornecimento da fórmula metabólica foi a principal causa de judicialização para tratamento da PKU no Estado do Rio Grande do Sul.<sup>(30)</sup> Dezenove pacientes gaúchos com PKU, correspondente a 16,8% dos casos

de PKU do Estado, recorreram a ações judiciais para obter tratamento para PKU. Do total de pacientes, 12 tinham idade entre 3 a 11 anos e 18 solicitaram a fórmula metabólica. Nos 19 casos, o réu foi o Estado e, em 18 deles, os tribunais decidiram a favor dos desmandantes. Os principais motivos para que os pacientes com PKU recorressem aos tribunais foram violação do direito à saúde (n=16); interrupção no fornecimento de tratamento pelo Estado (n=16); falta de condições econômicas da família para a aquisição do produto (n=15); e risco para o desenvolvimento de deficiência intelectual no paciente (n=11). Os autores concluem que, diferente de outras doenças genéticas, os pacientes com PKU buscam o meio jurídico para obter um produto já incluso na política de assistência farmacêutica nacional, sugerindo que falhas de gestão são um dos fatores desencadeantes da judicialização no país.<sup>(30)</sup>

Os estudos apresentados previamente<sup>(29,30)</sup> contradizem os pressupostos estabelecidos pela portaria 199 de 30 de janeiro de 2014, que diz que o governo, por meio do SUS, deve ser responsável por disponibilizar às pessoas com doenças raras melhor acesso a todo medicamento que, comprovadamente, atue de forma positiva no tratamento dessas doenças.<sup>(7)</sup>

O tratamento dietético para PKU consiste em uma alimentação com baixo teor de PHE, pois este último pertence ao grupo dos aminoácidos nutricionalmente essenciais, não sendo produzidos pelo organismo humano, devendo ser supridos pela alimentação. Deste modo, a ausência deste aminoácido é fatal, e o tratamento desta condição genética é dietético, com restrição de alimentos que contenham tal aminoácido.<sup>(8,16)</sup>

O tratamento deve ser introduzido no primeiro mês de vida (idade ideal até os 21 dias) da criança afetada e prescrito por um nutricionista. Estudo recente com 17 indivíduos com diagnóstico de PKU clássica obtido até o sétimo dia do nascimento referiu que 23,53% deles iniciaram o tratamento após o primeiro mês de vida.<sup>(31)</sup> Outras pesquisas realizadas nos Estados de Tocantins<sup>(4)</sup> e Sergipe<sup>(3)</sup> mostraram que o tratamento para PKU teve início com 57±17,6 e 51±12 dias, respectivamente. Este atraso no início do tratamento para PKU pode comprometer sua eficácia na prevenção da deficiência intelectual nas crianças acometidas. Deste modo, são importantes o diagnóstico e o tratamento precoces, para evitar o atraso neurológico irreversível.

O tratamento dietético tem como objetivos principais manter os níveis sanguíneos de PHE de acordo com o recomendado para fenilcetonúricos e evitar as manifestações clínicas da doença. Deve ser mantido durante toda a vida, pois níveis elevados de PHE podem alterar as funções cognitivas e provocar hiperatividade, instabilidade emocional, entre outros sinais.<sup>(21)</sup>

Mulheres fenilcetonúricas grávidas ou em idade fértil devem realizar um controle minucioso dos níveis séricos de PHE, tan-

to antes, quanto no decorrer da gravidez, de modo a evitar a síndrome da PKU materna, a qual pode ocasionar uma série de anomalias no feto em desenvolvimento, como retardo de crescimento intrauterino, baixo peso ao nascimento, microcefalia, cardiopatia congênita, atraso neurológico e até mesmo a morte. O efeito teratogênico é intensificado na organogênese, ou seja, nas primeiras semanas gestacionais, período em que a mulher pode nem mesmo saber que está grávida. Portanto, a melhor prevenção é um controle dietético adequado e rigoroso. Assim, mulheres fenilcetonúricas que queiram engravidar devem receber orientação médica.<sup>(8,21)</sup>

A literatura e a prática clínica mostram que a dieta restritiva para o tratamento de PKU é de difícil adesão, principalmente na infância e adolescência, devido à integração social facilitada pelo compartilhamento de alimentos (notória na fase escolar) e aos eventos sociais.<sup>(32)</sup> Estes fatores contribuem para que o fenilcetonúrico consuma alimentos com alto teor proteico disponíveis na ocasião. Este achado foi comprovado por um estudo,<sup>(13)</sup> que mostrou que o controle dietético foi menor na adolescência, pois o número de dosagens de PHE alteradas chegou a 100% após os 10 anos de idade. Ainda, a restrição proteica favorece e até mesmo estimula o consumo de alimentos ricos em carboidratos (especialmente carboidratos simples) e lipídios, em particular, aumentando o risco de ganho de peso. Assim, pacientes com PKU e excesso de peso são potencialmente vulneráveis ao desenvolvimento da síndrome metabólica. Deste modo, é necessário o acompanhamento clínico-laboratorial que previna as alterações metabólicas, o ganho excessivo de peso e suas consequências – em especial o risco cardiovascular.<sup>(33)</sup> Pais de 17 indivíduos com PKU com idades entre 7 e 14 anos relataram dificuldade no controle da dieta dos filhos, principalmente após a entrada da criança na escola.<sup>(31)</sup> Esta mesma pesquisa mostrou que nenhum dos participantes conseguiu manter os níveis de PHE em índices normais ao longo da vida.<sup>(31)</sup>

Estudo recente avaliou a frequência da abandono do tratamento dos pacientes com PKU do Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Pará. Houve um caso de abandono de tratamento (2,77%) sem justificativa, confirmado entre os 36 pacientes que compuseram a amostra.<sup>(9)</sup>

Vale ainda ressaltar que, independentemente do momento do diagnóstico da PKU, o tratamento é recomendado. Mesmo tardiamente, a dieta deve ser instituída, a fim de minimizar a progressão contínua da doença, ainda que lesões irreversíveis já tenham se estabelecido. Tardiamente, a possibilidade de PKU

deve ser avaliada para todos os pacientes com deficiência intelectual de causa não esclarecida, especialmente se não passaram pela triagem neonatal. A existência de mais de um caso na família ou consanguinidade reforça a suspeita.<sup>(2,16)</sup> Estudo recente mostrou que o tratamento para PKU preveniu a deficiência intelectual em 90,5% dos pacientes com PKU. Além disto, o controle dos níveis de PHE e um melhor nível socioeconômico se associaram aos melhores desempenhos em quociente de inteligência.<sup>(34)</sup>

Em suma, a dietoterapia é eficaz na prevenção do atraso neurológico na PKU, mas é complexa, de longa duração, impõe severas restrições aos pacientes e seus familiares, e implica em mudanças nos hábitos alimentares.

Vale ainda destacar que os pacientes com PKU fazem acompanhamento em centros de tratamento especializado, denominados Serviço de Referência em Triagem Neonatal, composto por equipe multidisciplinar. No tratamento desta doença, os nutricionistas merecem destaque, pois são responsáveis pela elaboração da dieta para o paciente afetado. Assim, é imprescindível a informação quanto aos níveis de PHE nos alimentos.

Os alimentos permitidos na alimentação de fenilcetonúricos contêm baixos teores de PHE (zero a 20mg PHE/100g de alimento); aqueles proibidos exibem alto teor de PHE (>200mg PHE/100g de alimento); e os com médio teor de PHE (10ª 200mg PHE/100g do alimento) devem ser consumidos com cautela.<sup>(21)</sup> Segundo o guia dietético do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para PKU, os alimentos são classificados em grupos verde, amarelo e vermelho para aqueles permitidos, intermediários (alimentos com médio teor de PHE) e proibidos a pacientes com PKU, respectivamente<sup>(35)</sup> (Quadro 3).

Apesar de altos níveis de PHE, o leite materno pode ser utilizado na alimentação de lactentes com PKU, ou seja, a PKU não contraindica o aleitamento materno. Dois estudos investigaram os efeitos do aleitamento materno no desenvolvimento de crianças com PKU.<sup>(36,37)</sup> Um deles, realizado com 39 lactentes com PKU, com até 6 meses de idade, referiu que as crianças em uso de aleitamento materno apresentaram ingestão adequada de PHE e tirosina, além de maior adequação de ingestão proteica e energética.<sup>(36)</sup> O outro avaliou dez lactentes com PKU em tratamento inicial com fórmula láctea, seguida do AM em demanda livre, em todas as mamadas.<sup>(37)</sup> As mães foram orientadas da necessidade de controle rigoroso dos níveis de PHE em seus bebês com PKU, por meio de exames sanguíneos frequentes para prevenir efeitos deletérios para o sistema nervoso central e os reflexos deste no desenvolvimento infantil. Dos lactentes, 80%

**Quadro 3.** Descrição dos alimentos permitidos, proibidos e controlados no tratamento dietético da fenilcetonúria (PKU)

Permitidos/verde	Proibidos/vermelho	Controlados/amarelo
Mel, balas de frutas e de gomas, pirulitos de frutas, picolés de frutas, algodão-doce, geleias de frutas, goiabada, farinha de tapioca, polvilho de mandioca e sagu. Entre as bebidas estão os sucos de frutas artificiais, refrigerantes isentos de aspartame, groselha, café, chá, e alguns cremes e pudins nos sabores baunilha, morango e caramelo e pós para <i>milk-shake</i> isentos de PHE	Carnes e embutidos, feijão, ervilha, soja, grão-de-bico, lentilha, amendoim, leite e derivados, achocolatado, ovos, nozes, gelatinas, bolos, farinha de trigo, alimentos industrializados com altos teores de PHE, pães em geral, biscoitos, e alimentos para fins especiais contendo aspartame	Massas feitas sem ovos e com farinha de trigo de baixo teor de proteína, arroz, batata-inglesa, batata-doce, batata-salsa, mandioca, cará, abóbora, abobrinha, berinjela, beterraba, brócolis, cenoura, chuchu, couve-flor, jiló, quiabo, repolho, vagem, tomate, pepino, pimentão, cebola, folhosos e frutas em geral

PHE: fenilalanina. Fonte: adaptado de Monteiro e Cândido.<sup>(21)</sup>

conseguiram manter limites seguros de PHE e desenvolvimento nos índices normais. O tempo de amamentação variou de 1 mês e 5 dias a 14 meses. Este estudo evidenciou a viabilidade da continuidade do aleitamento materno no tratamento de crianças com PKU, desde que os níveis de PHE sejam rigorosamente controlados.<sup>(37)</sup>

Pacientes com PKU podem apresentar deficiência de cálcio como resultado da ingestão inadequada de alimentos fonte de cálcio e pela baixa disponibilidade deste nutriente proporcionada pela dieta. O cálcio está associado à formação óssea, sendo relevante compreender a necessidade de sua suplementação em fenilcetonúricos, a fim de favorecer o desenvolvimento ósseo esperado.<sup>(22)</sup>

O nutricionista pode também contribuir na elaboração de receitas aos fenilcetonúricos, tornando sua alimentação mais atrativa e saborosa. Nesta direção, duas pesquisas recentes descreveram receitas especiais para fenilcetonúricos.<sup>(32,38)</sup>

Uma delas, conduzida por nutricionistas da Universidade Federal de Minas Gerais, apresentou receitas de bolos (banana, chocolate, laranja e maçã), biscoitos (mel, casadinho de goiaba, *cookie* de uva passa e biscoito de polvilho com cenoura), panquecas (banana e legumes), *pizzas* (tomate e molho branco com couve-flor), pães (batata-baroa e pão de mandioca) e coberturas doces (creme de laranja e glacê de limão) com qualidade sensorial e nutricional.<sup>(32)</sup> O principal desafio do estudo foi desenvolver estes produtos sem o uso de leite, ovos e farinha de trigo, alimentos estes ricos em PHE. As receitas que apresentaram maior aceitação e maiores valores de intenção de compra foram pão de batata-baroa, pão de mandioquinha e panqueca de legumes. Tais preparações mostraram-se adequadas para o consumo de fenilcetonúricos, uma vez que o valor médio de PHE encontrado nas porções foi de 22,08mg.<sup>(32)</sup> Os autores sugerem que as receitas elaboradas sejam utilizadas como material didático a ser entregue às famílias dos pacientes, com o intuito de incentivar o preparo de receitas no domicílio e, assim, melhorar a adesão ao tratamento.<sup>(32)</sup>

Outro estudo descreveu a receita de um bolo de maracujá com calda de chocolate com 94% de intenção de compra.<sup>(38)</sup> Nestas duas pesquisas,<sup>(32,38)</sup> o grupo de provadores foi composto por indivíduos saudáveis acostumados a consumir receitas com os ingredientes padrão (leite, ovos e farinha de trigo).

As receitas apresentadas foram atrativas, saborosas, saudáveis, com baixos teores de PHE e boa aceitabilidade, podendo ser incluídas na dieta dos fenilcetonúricos com segurança. Isto pode contribuir para minimizar as transgressões alimentares, frequentes no tratamento dietético de pacientes com PKU. Além disto, o desenvolvimento de novas receitas pode melhorar a qualidade de vida e a alimentação destas pessoas e, conseqüentemente, de suas famílias, que convivem com a dificuldade de encontrar ou elaborar preparações restritas no aminoácido PHE.<sup>(38)</sup>

## CONCLUSÃO

O presente trabalho pode ser considerado do tipo revisão para aqueles iniciantes no tema e/ou uma atualização para aqueles que vivenciam a fenilcetonúria diariamente, na condição de paciente ou cuidador, em especial o médico, o nutricionista ou

os familiares. Espera-se que os dados aqui apresentados sirvam de referência e apoio aos profissionais de saúde no atendimento a pacientes acometidos por fenilcetonúria. Sabe-se que o empoderamento do conhecimento científico destes profissionais é responsável pela melhora da qualidade de assistência à saúde prestada a este grupo de indivíduos. Somado a isto, a compreensão sobre a doença pelo paciente é condição necessária para o sucesso terapêutico.

## REFERÊNCIAS

1. Bravo P, Raimann E, Cabello JF, Arias C, Peredo P, Castro G, et al. [What should the paediatrician know about hyperphenylalaninaemia?]. *Rev Chil Pediatr.* 2015;86(3):214-8. Spanish.
2. Santos MP dos, Haack A. Fenilcetonúria: diagnóstico e tratamento *Com Ciências Saúde.* 2012;23(4):263-70.
3. Ramalho AR, Ramalho RJ, Oliveira CR, Magalhães MM, Santos EG, Sarmento PM, et al. Evaluation of effectiveness and outcome of PKU screening and management in the State of Sergipe, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(1):62-7.
4. Mendes LC, Santos TT, Bringel F de A. [Evolution of the neonatal screening program in the state of Tocantins]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013;57(2):112-9. Portuguese.
5. Nunes AK, Wachholz RG, Rover MR, Souza LC. Prevalência de patologias detectadas pela triagem neonatal em Santa Catarina. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013;57(5):360-7.
6. Stranieri I, Takano OA. [Evaluation of the Neonatal Screening Program for congenital hypothyroidism and phenylketonuria in the State of Mato Grosso, Brazil]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(4):446-52. Portuguese.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria no. 199, de 30 de janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para atenção Integral às Pessoas com doenças raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio [Internet]. Brasília (DF): MS; 2014. [citado 2016 out 21]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199\\_30\\_01\\_2014.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html)
8. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson Genética Médica.* Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.
9. Ferreira e Silva L, Rodrigues GR, Cavalcante RH, Silva JA da. Fenilcetonúria: perfil e abandono de tratamento em centro de referência no Pará. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2016;14(1):13-7.
10. Santos ES, Rocha MA, Oliveira HM, Costa D, Amorim T, Acosta AX. Caracterização genético-clínica de pacientes com fenilcetonúria no Estado de Alagoas. *Scientia Medica.* (Porto Alegre). 2012;22(2):64-70.
11. Amorim T, Boa-Sorte N, Leite ME, Acosta AX. Aspectos clínicos e demográficos da fenilcetonúria no Estado da Bahia. *Rev Paul Pediatr.* 2011;29(4):612-7.
12. Bertollo EM, Castro R, Ruiz-Cintra MT, Pavarino EC. O processo de Aconselhamento Genético. *Arq Ciênc Saúde.* 2013;20(1):30-6.
13. Karam S de M, Jardim LB, Giugliani R, Horta BL. Triagem neonatal para hiperfenilalaninemia: um estudo de coorte. *Rev AMRIGS.* 2012;56(1):17-21.
14. PAHdb. Phenylalanine hydroxylase database[Internet]. Montreal, Quebec. Available from: <http://www.pahdb.mcgill.ca/>
15. PAHvdb: Phenylalanine hydroxylase gene locus-specific database. Oxford (UK). [cited 2015 jun 18], Available from: <http://www.biopku.org/home/pah.asp>

16. Borges-Osório MR, Robinson WM. *Genética Humana*. Porto Alegre: Artmed; 2013.
17. Santos LL, Castro-Magalhães M, Fonseca CG, Starling AL, Januário JN, Aguiar MJ, et al. PKU in Minas Gerais State, Brazil: mutation analysis. *Ann Hum Genet*. 2008;72(Pt 6):774-9.
18. Bayat A, Yasmeen S, Lund A, Nielsen JB, Møller LB. Mutational and phenotypical spectrum of phenylalanine hydroxylase deficiency in Denmark. *Clin Genet*. 2016;90(3):247-51.
19. Biglari A, Saffari F, Rashvand Z, Alizadeh S, Najafipour R, Sahmani M. Mutations of the phenylalanine hydroxylase gene in Iranian patients with phenylketonuria. *Springerplus*. 2015;4:542.
20. Li N, Jia H, Liu Z, Tao J, Chen S, Li X, et al. Molecular characterisation of phenylketonuria in a Chinese mainland population using next-generation sequencing. *Sci Rep*. 2015; 5:15769.
21. Monteiro LT, Cândido LM. Fenilcetonúria no Brasil: evolução e casos. *Rev Nutr*. 2006;19(3):381-7.
22. Martins FF, Mendes AB, Cruz WM de S, Boaventura GT. Metabolismo do cálcio na Fenilcetonúria. *Rev Nutr*. 2009;22(3): 419-28.
23. Mahmoudi-Gharaei J, Mostafavi S, Alirezaei N. Quality of Life and the Associated Psychological Factors in Caregivers of Children with PKU. *Iran J Psychiatry*. 2011 Spring; 6(2):66-9.
24. Gunduz M, Arslan N, Unal O, Cakar S, Kuyum P, Bulbul SF. Depression and anxiety among parents of phenylketonuria children. *Neurosciences (Riyadh)*. 2015;20(4):350-6.
25. Clacy A, Sharman R, McGill J. Depression, anxiety, and stress in young adults with phenylketonuria: associations with biochemistry. *J Dev Behav Pediatr*. 2014;35(6):388-91.
26. Leão LL, Aguiar MJ. Newborn screening: what pediatricians should know. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(4 Suppl):S80-90.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 822, de 06 de junho de 2001. Estabelece a obrigatoriedade de que os hospitais e demais estabelecimentos de atenção à saúde de gestantes, públicos e particulares, procedam a exames visando o diagnóstico e terapêutica de anormalidades no metabolismo do recém-nascido, bem como prestar orientação aos pais [Internet]. Brasília (DF): MS; 2001. [citado 2014 jun 23]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822\\_06\\_06\\_2001.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html)
28. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.829, de 14 de dezembro de 2012. Inclui a Fase IV no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), instituído pela Portaria n. 822/GM/MS, de 6 de junho de 2001 [Internet]. Brasília (DF): MS; 2012. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2829\\_14\\_12\\_2012.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2829_14_12_2012.html)
29. Nalin T, Perry I, Refosco LF, Oliveira Netto CB, Souza CF de, Vieira TA, et al. Fenilcetonúria no sistema único de saúde: avaliação de adesão ao tratamento em um centro de atendimento do Rio Grande do Sul. *Rev HCPA*. 2010;30(3):225-32.
30. Trevisan LM, Nalin T, Tonon T, Veiga LM, Vargas P, Krug BC, et al. Access to treatment for phenylketonuria by judicial means in Rio Grande do Sul, Brazil. *Cien Saude Colet*. 2015;20(5):1607-16.
31. Lamônica DA, Gejão MG, Anastácio-Pessan F da L. Fenilcetonúria e habilidades de leitura e escrita. *Rev CEFAC*. 2015;17(1): 143-50.
32. Ribeiro R de C, Araújo MN de, Alves MR. Desenvolvimento de receitas especiais para fenilcetonúricos. *Nutrire*. 2014;39(3):306-18.
33. Kanufre VC, Soares RD, Alves MR, Aguiar MJ, Starling AL, Norton RC. Metabolic syndrome in children and adolescents with phenylketonuria. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(1):98-103.
34. Castro IP, Borges JM, Chagas HA, Tibúrcio J, Starling AL, Aguiar MJ. Relationships between phenylalanine levels, intelligence and socioeconomic status of patients with phenylketonuria. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(4):353-6.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.307, de 22 de novembro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Fenilcetonúria [Internet]. Brasília (DF): MS; 2013. [citado 2015 abr 23]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1307\\_22\\_11\\_2013.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1307_22_11_2013.html)
36. Santos JS, Aguiar MJ de, Starling AL, Kanufre V de C, Tibúrcio JD, Lima MO. Consumo alimentar de lactentes com fenilcetonúria em uso de aleitamento materno. *Rev Nutr Campinas*. 2011;24(6):863-72.
37. Lamônica DA, Stump MV, Pedro KP, Rolim-Liporacci MC, Caldeira AC, Anastácio-Pessam F da L, et al. Acompanhamento do aleitamento materno no tratamento de crianças com fenilcetonúria. *J Soc Bras Fonoaudiol*. 2012;24(4):3816-9.
38. Vilar J dos S, Castro TC. Análise sensorial de bolo de maracujá com chocolate para fenilcetonúricos. *Vértices*. 2013;15(1):69-75.