ARTIGO DE REVISÃO

Recebido em: 6/2019 Aceito em: 7/2019 Publicado em: 7/2019

FENILCETONÚRIA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.

DIEGO ANDREAZZI DUARTE[1]

RESUMO

OBJETIVO: Reconhecer a fenilcetonúria, bem como suas possíveis causas, tratamentos e seus problemas relacionados. MÉTODOS: Trata-se de um estudo descritivo de revisão bibliográfica, realizada por meio de base de dados de artigos da literatura cientifica. CONCLUSÃO: Conclui-se que a fenilcetonúria é uma doença metabólica de caráter genético de grande incidência, como foi visto, 1 caso para cada 10.000 a 30.000 nascidos vivos, ou seja, é considerada uma doença genética de incidência múltipla, inda mais por ser uma disfunção geradora de inúmeras complicações, se não diagnosticada precocemente, assim o monitoramento através da triagem neonatal (teste do pézinho), tem sido de grande valia no diagnóstico e tratamento precoce dos indivíduos portadores, possibilitando um melhor prognóstico do mesmo.

PALAVRA-CHAVE: Fenilcetonúria; causas; tratamentos; problemas relacionados.

1. INTRODUÇÃO

A Fenilcetonúria ou PKU (abreviatura de Phenylketonuria em inglês) como é mundialmente conhecida, é uma doença metabólica, transmitida geneticamente de forma autossômica recessiva (cromossomo 12). É um erro inato do metabolismo protéico (NYM, MÁRQUEZ UML, 2000).

[1] PhD em Clínica Médica pela Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP.

A prevalecência da doença, de acordo com a população, varia em geral de 1 caso para cada 10.000 ou 30.000 nascidos vivos. É mais frequente em caucasianos e menos freqüente em judeus (Askenazi). Na Finlândia praticamente não existe, na Islândia tem uma incidência de 1:6.000, no Japão 1:60.000 e no Brasil 1:12.000 de recém-nascidos (FIGUERÓ-FILHO EA, LOPES AHA, SENEFONTE FRA, SOUZA-JUNIOR VG, BOTELHO CA, DUARTE G, 2004).

A fenilcetonúria foi descrita em 1934 por Folling após examinar a pedido da mãe, dois irmãos portadores de deficiência mental, que apresentaram reação positiva ao cloreto férrico na urina reação que demonstra a presença de ácido fenilpirúvico, metabólito da fenilalanina (CARMONA MSP, SILVA CF, 2007).

Em 1937, Penrose e Quastel sugeriram o nome de fenilcetonúria. Em 1947, Jervis demonstrou que a doença ocorria por dificuldade de hidroxilação da fenilalanina em tirosina. Em 1953, o mesmo autor demonstrou que os pacientes apresentavam uma inativação da enzima fenilalanina-hidroxilase no fígado (KANUFRE VC, STARLIG ALP, LEÃO E, AGUIAR MJB, SANTOS JS, SOARES RDL, SILVEIRA AM, 2007).

Em 1953, Bickel e colaboradores estudaram os efeitos de uma dieta pobre em fenilalanina em uma criança de 2 anos, portadora da doença. O tratamento de outros pacientes permitiu verificar que a restrição precoce deste aminoácido (fenilalanina), evitava o retardo mental (BARRIOS GB, 1988).

2. OBJETIVO

Reconhecer a fenilcetonúria, bem como suas possíveis causas, tratamentos e seus problemas relacionados.

3. MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo de revisão bibliográfica, realizada por meio de base de dados de artigos da literatura cientifica.

4. FENILCETONÚRIA

A doença é causada pela deficiência, em diferentes graus, a atividade da enzima fenilalanina-hidroxilase, que converte a fenilalanina em tirosina. Na ausência desta enzima, fenilalanina que é um aminoácido essencial, presente na maior parte dos alimentos protéicos, não é convertida em tirosina, aumentando seus catabólitos. Em conseqüência, a fenilalanina e os catabólitos se acumulam nos tecidos, em especial nos tecidos neurais, e são eliminados na forma de fenilcetonas (MONTEIRO LTB, CÂNDIDO LMB, 2006).

A fenilalanina em excesso, os seus catabólitos, têm efeito tóxico nas funções somáticas e do sistema nervoso central, interferem na síntese protéica cerebral e mielinização, diminuem a formação de serotonina e alteram a concentração de aminoácidos no lóquor. Estas alterações determinam perdas de funções, especialmente da capacidade intelectual do portador (NYM, MÁRQUEZ UML, 2000).

O diagnóstico precoce da fenilalanina só se tornou possível a partir dos estudos de Robert Guthrie, um médico dedicado aos estudos do câncer, que possuía um filho portador de deficiência mental, que desenvolveu em 1967 um método capaz de dosar fenilalanina em gotas de sangue coletadas em papel filtro. Este procedimento facilitou a coleta e o transporte das amostras, permitindo que mais tarde fosse implantada a triagem neonatal para diagnóstico e tratamento precoce da doença (FIGUERÓ-FILHO EA, LOPES AHA, SENEFONTE FRA, SOUZA-JUNIOR VG, BOTELHO CA, DUARTE G, 2004).

A lesão resultante do acúmulo de fenilalanina pode começar logo que o bebê nasce e, se não for detectada e tratada, acarreta retardo mental grave, ataques epiléticos e hiperatividade. Para nascer com fenilcetonúria, um bebê tem que ter herdado o gene da fenilcetonúria de ambos os pais. Freqüentemente, os pais não sabem que carregam o gene (NYM, MÁRQUEZ UML, 2000).

A fenilcetonúria Fenilalanina é um dos aminoácidos codificados pelo código genético, sendo portanto um dos componentes das proteínas dos seres vivos. É um composto natural que está presente em todas as proteínas (vegetais ou animais). O corpo humano necessita da fenilalanina, pois é uma parte integral de todas as proteínas do nosso corpo. Os humanos não conseguem sintetizar a fenilalanina, logo é um

componente essencial da nossa dieta diária, sem ela o corpo não consegue funcionar (CARMONA MSP, SILVA CF, 2007).

As crianças com fenilcetonúria não têm diferenças das outras nos primeiros meses de vida. No entanto, se não tratadas, começam a ficar menos ativas e apáticas, mostrando pequeno interesse em tudo ao seu redor, por volta do 3° ao 6° mês de vida, caracterizando o retardo mental. Ao final do 1° ano de vida, já se observa às alterações neurológicas e atrasos severos no desenvolvimento. A doença se manifesta, ainda, através de outros sintomas, tais como, irritabilidade, rigidez muscular, ansiedade e até ataques epiléticos, embora o retardo mental seja a consequência mais séria. Apesar de poder evoluir com cabeça pequena e estatura baixa, o desenvolvimento físico costuma ser normal nascidos (FIGUERÓ-FILHO EA, LOPES AHA, SENEFONTE FRA, SOUZA-JUNIOR VG, BOTELHO CA, DUARTE G, 2004).

As crianças com fenilcetonúria têm níveis mais baixos de melanina, a substância que dá cor a cabelo e à pele. Isso porque quando a fenilalanina é quebrado, um de seus produtos é usado para fazer melanina. Como resultado, crianças com fenilcetonúria terão frequentemente pele pálida, cabelos loiros e olhos azuis. Descamação da pele (pele seca); eczema; e um cheiro de mofo resultante da formação de fenilalanina no cabelo, pele e urina também são comuns (NYM, MÁRQUEZ UML, 2000).

Hoje em dia os recém-nascidos habitualmente fazem o exame para detecção da fenilcetonúria por volta do 7° ao 10° dia depois do nascimento. O programa de triagem foi considerado obrigatório em todo Brasil desde 1990 pela lei 8069 de 13/07/90 - Estatuto da Criança e do Adolescente, onde a fenilcetonúria pode ser diagnosticada e tratada, possibilitando às crianças ter um desenvolvimento normal, sem os problemas neurológicos causados pela doença. Uma quantidade muito pequena de sangue é tomada por uma picada no calcanhar do bebê (teste do pezinho). Se forem encontradas quantidades anormalmente altas de fenilalanina no sangue, exames complementares podem ser necessários para firmar o diagnóstico (CARMONA MSP, SILVA CF, 2007).

A fenilcetonúria acontece quando um bebê herda duas cópias do gene específico que causa a fenilcetonúria, uma do pai e outra da mãe. Cada pai normalmente tem só uma cópia do gene e então não tem fenilcetonúria. Como os pais não sabem que estão levando o gene, não há nada que eles possam fazer para impedir que seus bebês tenham

este problema (KANUFRE VC, STARLIG ALP, LEÃO E, AGUIAR MJB, SANTOS JS, SOARES RDL, SILVEIRA AM, 2007).

Uma mulher que tem fenilcetonúria e está grávida tem que controlar seus níveis de fenilalanina estritamente antes e durante a gravidez para evitar causar dano à criança. Níveis altos de fenilalanina em uma mulher grávida podem fazer com que seu filho tenha crescimento lento, demore a se desenvolver, tenha o tamanho da cabeça pequeno e outras desordens. Com o monitoramento e controle cuidadosos, as mulheres com fenilcetonúria podem dar à luz a crianças saudáveis. Uma mulher com fenilcetonúria pode passar o gene da fenilcetonúria para seu filho, mas a criança não desenvolverá fenilcetonúria a menos que outra cópia do gene seja herdada do pai (MONTEIRO LTB, CÂNDIDO LMB, 2006).

A única maneira de tratar a fenilcetonúria é evitar ingerir comidas que contenham fenilalanina. Os bebês deverão fazer uso de uma dieta especial que não contenha fenilalanina (CARMONA MSP, SILVA CF, 2007).

A fenilalanina se encontra na maioria dos alimentos que contém proteína, assim se aconselhada que pessoas com fenilcetonúria sigam uma dieta especial, evitando todas as comidas de alto teor em proteína como as carnes vermelhas, ovos, aves, peixe, leite e queijo, como também o aspartame, um adoçante artificial (NYM, MÁRQUEZ UML, 2000).

Como as necessidades de proteína de cada pessoa variam toda a vida, o seguimento contínuo é necessário para ter certeza que as pessoas com fenilcetonúria adquiram a quantidade certa de proteína que elas precisam para crescer e se desenvolver corretamente (KANUFRE VC, STARLIG ALP, LEÃO E, AGUIAR MJB, SANTOS JS, SOARES RDL, SILVEIRA AM, 2007).

Diversas pesquisas confirmam a necessidade de haver um controle rigoroso da dieta até o início da adolescência. Hoje, recomenda-se a manutenção do tratamento para a vida toda, baseado em evidências científicas, publicadas em outubro de 2000 pelo NIH (National Institute of Health) nascidos (FIGUERÓ-FILHO EA, LOPES AHA, SENEFONTE FRA, SOUZA-JUNIOR VG, BOTELHO CA, DUARTE G, 2004).

Neste artigo, os pesquisadores recomendam a manutenção dos níveis de fenilalanina entre 2 e 6 mg/100ml até a criança atingir 12 anos de idade. Após, baseado

nos resultados de inúmeras pesquisas científicas, sugere-se níveis de fenilalanina no sangue entre 2 e 10 mg/100ml para o resto da vida. A expectativa de vida sem tratamento é baixa, em torno de 30 anos (NYM, MÁRQUEZ UML, 2000).

Estudos mostram que os pacientes que voltam a uma dieta normal, apresentam uma diminuição da função cerebral, tal como da memória e concentração. Atualmente se preconiza que o tratamento deve ser mantido durante toda a vida. Intervir nos hábitos alimentares de uma pessoa com fenilcetonúria, cujo diagnóstico foi tardio (adolecência e/ou início da vida adulta), tem sido uma das maiores dificuldades para os profissionais, para os familiares, bem como para o próprio paciente (MONTEIRO LTB, CÂNDIDO LMB, 2006).

Hoje um novo tipo de tratamento está sendo proposto e que baseia-se na ingestão diária de um suplemento dietético: o PreKUnil. São comprimidos que contém uma quantidade elevada de triptofano e tirosina, precursores da serotonina, dopamina e norepinefrina. Mediante a inibição competitiva, combatem o aumento da fenilalanina que chega nas células nervosas, reduzindo deste modo, o efeito prejudicial na produção de neurotransmissores. Eles também contêm quantidades suplementares de sete aminoácidos essenciais (2). A dose adequada é calculada de acordo com o peso do paciente, sendo este multiplicado pelo fator 0.388. Afirmam seus idealizadores que esta forma de tratamento permite uma ação menos radical nos hábitos alimentares no início do tratamento, de tal modo, que determinada quantidades de alimentos ricos em proteínas, como a carne, podem ser mantidos nascidos (FIGUERÓ-FILHO EA, LOPES AHA, SENEFONTE FRA, SOUZA-JUNIOR VG, BOTELHO CA, DUARTE G, 2004).

Os comprimidos PreKUnil são utilizados na prática clínica na Dinamarca há 13 anos. Durante este período de tempo, 68 adolecentes foram tratados com êxito. Não desenvolveram sinais anormais próprios da doença, permitindo aos doentes uma vida social mais próxima do normal, sem necessidade, afirmam, de estar constantemente sujeitos a uma acentuada dieta restrita em proteínas (NYM, MÁRQUEZ UML, 2000).

No Brasil se iniciará um estudo objetivando analisar os benefícios do tratamento com PreKUnil, com adolecentes e/ou adultos já portadores da doença, diagnosticadas tardiamente, que apresentam deficiência mental e não aceitam fazer o tratamento dietético tradicional. O estudo será realizado no ambulatório com a Unidade de

Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas, da Universidade Federal do Paraná (KANUFRE VC, STARLIG ALP, LEÃO E, AGUIAR MJB, SANTOS JS, SOARES RDL, SILVEIRA AM, 2007).

Durante três meses, alguns poucos portadores de Fenilcetonúria serão acompanhados por uma equipe multidisciplinar (médica, nutricionista, psicóloga, enfermeira e assistente social). As consultas e as dosagens de Fenilalanina dos pacientes serão inicialmente semanais, passando depois para quinzenais. Entretanto, os pais deverão conversar com os profissionais uma vez por semana, para que se possa acompanhar todo o processo do tratamento e a adaptação do paciente ao novo tipo proposto de tratamento nascidos (FIGUERÓ-FILHO EA, LOPES AHA, SENEFONTE FRA, SOUZA-JUNIOR VG, BOTELHO CA, DUARTE G, 2004).

A fenilcetonúria é uma desordem genética que dura à vida toda. A perspectiva depende do quão precoce a criança com fenilcetonúria é diagnosticada e começa a dieta e também do quão estritamente e constantemente a dieta é seguida ao longo de vida. As crianças com fenilcetonúria identificada nos primeiros dias de vida e são postas em uma dieta rigorosa antes de 3 semanas de idade têm o melhor prognóstico e normalmente não têm atraso grave no desenvolvimento ou retardo mental (CARMONA MSP, SILVA CF, 2007).

5. CONCLUSÃO

Conclui-se que a fenilcetonúria é uma doença metabólica de caráter genético de grande incidência, como foi visto, 1 caso para cada 10.000 a 30.000 nascidos vivos, ou seja, é considerada uma doença genética de incidência múltipla, inda mais por ser uma disfunção geradora de inúmeras complicações, se não diagnosticada precocemente, assim o monitoramento através da triagem neonatal (teste do pézinho), tem sido de grande valia no diagnóstico e tratamento precoce dos indivíduos portadores, possibilitando um melhor prognóstico do mesmo.

Sendo assim este estudo nos permitiu maior compreensão sobre o tema, bem como as suas possíveis causas, tratamentos e seus problemas relacionados, além das necessidades em torno do indivíduo portador de fenilcetonúria.

REFERÊNCIAS

1. ROBINS stanley L,KUMAR, vinay, COTRAN, ramzi. **Patologia Básica** 6º ed. Edt. Guanabara Koogan S.A. Rio de Janeiro, 2000. 639-640.

2. STEVENS, alan, LOWE, james. **Patologia**. 2º ed. Edt. Manole. São Paulo, 2002. 128-132.

3. KUMAR, vinay, COTRAN, ramzi S, ROBBINS, stanley L. **Patologia Básica**. 5º ed. Edt. Guanabara Koogan S.A. Rio de Janeiro, 1994. 322-324.

4. NYM, MÁRQUEZ UML. **Importância do diagnóstico e tratamento da Fenilcetonúria.** Rev. Saúde Pública, 34 (1): 86-96, 2000.

5. FIGUERÓ-FILHO EA, LOPES AHA, SENEFONTE FRA, SOUZA-JUNIOR VG, BOTELHO CA, DUARTE G. **Fenilcetonúria Materna: Relato de Caso.** RBGO - v. 26, n_ 10, 2004.

6. CARMONA MSP, SILVA CF. **Fenilcetonúria clássica: aspectos psicológicos na abordagem de uma doença crônica.** Tese doutoramento em psicologia Clínica. 8-Fev-2007.

7. KANUFRE VC, STARLIG ALP, LEÃO E, AGUIAR MJB, SANTOS JS, SOARES RDL, SILVEIRA AM. **O aleitamento materno no tratamento de crianças com fenilcetonúria.** Jornal de Pediatria – Vol. 83, Nº5, 2007.

8. BARRIOS GB. **Programa de prevención de fenilcetonuria: papel del pediatra / Programme for the prevention of phenylketonuria: role of the pediatrician**. Rev. cuba. pediatr;61(1):146-7, ene.-feb. 1989.

9. MONTEIRO LTB, CÂNDIDO LMB. **Fenilcetonúria no Brasil: evolução e casos.** Rev. nutr;19(3):381-387, maio-jun. 2006.