

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Fenilcetonúria

Fórmula de aminoácidos isenta de fenilalanina

Portaria SAS/MS nº 847, de 31 de outubro 2002.

1. INTRODUÇÃO

Fenilcetonúria (FNC) é um erro inato do metabolismo, de herança autossômica recessiva, cujo defeito metabólico (geralmente na fenilalanina hidroxilase) leva a acúmulo de fenilalanina (FAL) no sangue e a aumento da excreção urinária de ácido fenilpirúvico e fenilalanina. Foi a primeira doença genética a ter um tratamento realizado a partir de terapêutica dietética específica¹.

Sem a instituição de diagnóstico e tratamento precoces (anterior aos 3 meses de vida através de programas de triagem neonatal), a criança portadora de fenilcetonúria apresenta um quadro clínico clássico caracterizado por atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência mental, comportamento agitado ou padrão autista, convulsões, alterações eletroencefalográficas e odor característico na urina². Pacientes que fazem o diagnóstico no período neonatal e recebem a terapia dietética adequada precocemente não apresentam o quadro clínico descrito³.

Três formas de apresentação metabólicas são reconhecidas e classificadas de acordo com o percentual de atividade enzimática encontrado:

- **fenilcetonúria clássica:** quando a atividade da enzima fenilalanina hidroxilase é praticamente inexistente (atividade inferior a 1%) e, conseqüentemente, os níveis plasmáticos encontrados de FAL são superiores a 20 mg/dl.
- **fenilcetonúria leve:** quando a atividade da enzima é de 1 a 3% e os níveis plasmáticos de FAL encontram-se entre 10 mg/dl e 20 mg/dl.
- **hiperfenilalaninemia transitória ou permanente:** quando a atividade enzimática é superior a 3% e os níveis de FAL encontram-se entre 4 mg/dl e 10 mg/dl; esta situação é considerada benigna, não ocasionando qualquer sintomatologia clínica¹.

Uma atenção especial deve ser dada às crianças do sexo feminino com quadros de hiperfenilalaninemia permanente porque, na gestação, as quantidades aumentadas da FAL materna (valores acima de 4 mg/dl) levam a uma maior incidência de deficiência mental (21%), microcefalia (24%) e baixo peso ao nascimento (13%). Estas meninas, na idade fértil, devem ser orientadas a iniciar a dieta para pacientes fenilcetonúricos e manter níveis iguais ou inferiores a 4 mg/dl antes da concepção, assim como durante toda a gestação⁴.

Tabela I - Classificação das deficiências da fenilalanina hidroxilase segundo a atividade enzimática⁵:

Forma	Atividade enzimática	FAL sanguínea	Tratamento
FNC clássica	< 1 %	>20 mg/dl	Sim
FNC leve	1 - 3 %	10 - 20 mg/dl	Sim
Hiperfenilalaninemia permanente	> 3 %	< 10 mg/dl	Não



Há casos de hiperfenilalaninemias atípicas, causadas por deficiência no co-fator da tetra-hidrobiopterina (BH4) - com incidência de 1% a 3% dos casos -, com pior prognóstico porque apresentam quadro clínico mais intenso, sendo o tratamento dietético de pouca valia na maioria das vezes¹.

O tratamento da fenilcetonúria consta de intervenção dietética com restrição de fenilalanina. Resultados de estudos não-randomizados demonstraram que a dieta é efetiva em reduzir níveis séricos de fenilalanina, melhorar o quociente de inteligência e desfechos neuropsicomotores⁶.

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

E70.0 Fenilcetonúria clássica

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico ideal é aquele realizado através de programas de triagem neonatal, pois permite tratamento precoce e prevenção do desenvolvimento do quadro clínico^{2,3,6}. A triagem neonatal é realizada através da dosagem quantitativa da FAL sangüínea, obtida de amostras colhidas em papel filtro (teste do pezinho). Para que o aumento da FAL possa ser detectado, é fundamental que a criança tenha tido ingesta protéica, portanto recomenda-se que a coleta seja feita após 48 horas do nascimento da criança. Neste momento, mesmo em crianças de risco que ainda não tiveram contato com o leite materno, pode ser colhido material desde que elas estejam sob dieta parenteral (rica em aminoácidos essenciais)⁷⁻⁹.

A triagem para fenilcetonúria através da análise de metabólitos na urina mostra-se inadequada para um programa de diagnóstico precoce^{8,9}. As alterações detectáveis na urina surgem apenas em fases posteriores às detectáveis no sangue e, muitas vezes, já com os primeiros sinais de lesão no sistema nervoso.

3.1. Diagnóstico Clínico

Idealmente o diagnóstico não deve aguardar até a fase de manifestações clínicas para que seja realizado, uma vez que lesões irreversíveis podem ocorrer. Para casos que não foram diagnosticados durante a triagem neonatal, os seguintes sintomas devem fazer com que se pesquise o diagnóstico de fenilcetonúria em crianças que não tenham realizado triagem neonatal (diagnóstico tardio):^{3,4}

- atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (de qualquer intensidade);
- deficiência mental;
- comportamento agitado, agressivo ou padrão autista;
- quadro convulsivo sem etiologia definida.

3.2. Diagnóstico Laboratorial

Várias metodologias podem ser utilizadas para dosagem da fenilalanina: fluorimetria, enzimático-colorimétrico ou espectrometria de massa. O valor de referência para a população normal é FAL igual ou inferior a 4 mg/dl.

O diagnóstico de fenilcetonúria (formas clássica ou leve) é feito pela dosagem de fenilalanina com valores superiores a 10 mg/dl, em pelo menos duas amostras laboratoriais distintas. Além disso, para descartar as formas variantes de fenilcetonúria, os co-fatores da biopterina (BH4) devem ser também determinados⁴.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo pacientes que apresentarem o diagnóstico de fenilcetonúria, forma leve ou clássica, através de duas medidas laboratoriais de fenilalanina com resultados superiores a 10 mg/dl.

5. COMITÊ TÉCNICO/CENTRO DE REFERÊNCIA

Conforme já definido em Portaria GM/MS nº 822 de 06 de junho de 2001, Serviços de Referência em Triagem Neonatal/Acompanhamento e Tratamento de Doenças Congênitas Tipo I, II ou III - onde se inclui a fenilcetonúria - devem ser definidos pelas Secretarias Estaduais para a realização da triagem dos pacientes assim como seu acompanhamento.

6. CASOS ESPECIAIS

Durante a gestação de uma paciente portadora de hiperfenilalaninemia permanente (níveis de FAL com resultados entre 4 mg/dl e 10 mg/dl), as quantidades aumentadas da FAL materna (valores acima de 4 mg/dl) levam a uma maior incidência de complicações fetais. Desta forma, meninas em idade fértil que planejem gestar devem ser orientadas a iniciar a dieta para pacientes fenilcetonúricos e a manter níveis iguais ou inferiores a 4 mg/dl antes da concepção, assim como durante toda a gestação^{4,8}.

7. TRATAMENTO

O tratamento consiste basicamente de uma dieta com baixo teor de FAL, porém com níveis suficientes deste aminoácido para promover crescimento e desenvolvimento adequados⁷. Uma dieta isenta de FAL poderia levar à síndrome da deficiência, caracterizada por eczema grave, prostração, ganho de peso insuficiente capaz de causar desnutrição, deficiência mental e crises convulsivas³.

Além da fórmula de aminoácidos são dadas as seguintes orientações:

- os lactentes recebem as fórmulas especiais e a elas pode ser adicionado leite integral modificado com a menor quantidade de FAL possível;
- amamentação materna pode ocorrer desde que exista controle semanal da FAL sangüínea;
- a introdução de outros alimentos deve ocorrer aos 4 meses de idade, utilizando-se alimentos que contenham baixos teores de FAL, tais como vegetais e frutas, sempre com controle diário da quantidade de ingesta permitida de FAL.

7.1. Produto terapêutico

Trata-se de uma fórmula láctea, ou solução que permite a formulação láctea, servindo para reposição dos aminoácidos essenciais (todos, com exceção da FAL) que serão retirados da dieta instituída no paciente. Alimentos fontes de proteína (ricos em FAL) são eliminados da dieta e a fonte de aminoácidos essenciais passa a ser controlada através do fornecimento desta fórmula especial de aminoácidos¹⁰. A reposição permite que o paciente mantenha o desenvolvimento somático e neurológico adequado apesar da importante restrição dietética que lhe será imposta.

O produto normalmente é liofilizado e deve ser reconstituído com água de acordo com a quantidade a ser consumida (cada consumo deve ser preparado conforme as orientações da nutricionista da equipe que acompanha o caso).

As fórmulas comerciais disponíveis podem ser divididas em três grupos:

- fórmulas para crianças de até um ano de idade;
- fórmulas para crianças com mais de um ano de idade;
- fórmulas que podem ser utilizadas tanto para menores quanto para maiores de um ano de idade.

A característica básica dos produtos é a muito baixa concentração de fenilalanina - não superior a 0,1 g por 100 g de produto.

7.2. Esquema de administração

A dieta é individualizada, sendo calculada para cada paciente, pois a tolerância à FAL varia de acordo com a idade, o peso e o grau da deficiência enzimática^{2,3,7}. O cálculo inicial baseia-se na quantidade de proteínas necessárias para a faixa etária, de acordo com tabela II.

Usualmente a dieta deve conter entre 250 e 500 mg de FAL/dia, quando o normal de ingesta para um paciente não portador de fenilcetonúria é de 2.500 mg de FAL/dia¹.



Tabela II - Recomendação diária de proteína e de fenilalanina na dieta⁴

Idade (anos)	Recomendação de proteína		Recomendação de FAL
	g/kg	g/dia	mg/kg
0 - 0,5	2,5	-	20 - 70
0,5 - 1	2,2	-	15 - 50
1 - 4	-	25	15 - 40
4 - 7	-	30	15 - 35
7 - 11	-	35	15 - 30
11 - 15	-	45 - 50	15 - 30
15 - 19	-	45 - 55	15 - 30

7.3. Tempo de tratamento - critérios de interrupção

O tratamento preconizado deverá ser mantido por toda a vida^{6,8,9}.

Estudos realizados sugerem que a suspensão da dieta pode resultar em deterioração intelectual e comportamental, sendo portanto aconselhável a manutenção da dieta por toda a vida.

7.4. Benefícios esperados com o tratamento

- Manutenção da normalização dos parâmetros neuropsicomotores nos pacientes com diagnóstico precoce (através da triagem neonatal) e instituição do tratamento adequado antes dos três meses de vida;
- Desenvolvimento pômbero-estatural adequado para a idade do paciente apesar da restrição dietética imposta;
- Melhoria gradual das alterações neuropsicológicas observadas nos pacientes cujo tratamento inicia-se à partir de três meses de idade (pacientes não submetidos à triagem neonatal).

8. MONITORIZAÇÃO

O acompanhamento da dieta dos pacientes portadores de fenilcetonúria deve ser feito por uma equipe multidisciplinar formada por no mínimo pediatra e nutricionista.

Logo após o diagnóstico, o acompanhamento clínico recomendado deve ser mensal até o primeiro ano de vida, para que a mãe seja esclarecida sobre a dieta e os riscos das transgressões para o desenvolvimento de seu filho. Após este período, o acompanhamento pode ser bimestral ou trimestral, dependendo da evolução da criança e das dificuldades da família. O acompanhamento laboratorial, com análise quantitativa de FAL, deve ser mensal nos primeiros 12 meses de tratamento e, após este período, dosagens a cada 2-3 meses são recomendadas. Conforme decisão da equipe multidisciplinar do Serviço de Referência que orienta o tratamento da fenilcetonúria, algumas situações especiais de dificuldade no seguimento podem definir uma rotina diferenciada de acompanhamento clínico e/ou laboratorial, com a redução dos prazos acima definidos.

9. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais benefícios e riscos deste tratamento que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scriver, CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. McGraw-Hill Inc: New York; 2001.
2. Mira NV & Marquez UM. Importance of the diagnoses and treatment of phenylketonuria. Rev Saude Publica 2000;34:86-96.
3. Martins AM. Temas em Pediatria 54 - Fenilcetonúria: abordagem terapêutica. Nestlé, 1993.
4. Levy HL. Phenylketonuria: old disease, new approach to treatment. Proc Natl Acad Sci USA. 1999;96:1811-3.
5. Trefz FK, Schmidt H, Bartholomé K, Mahle M, Matthis P, Pecht G. Differential diagnosis and significance of various hyperphenylalaninemias. In: Bickel H & Watchel U. Inherited diseases of amino acid metabolism. International Symposium. Heidelberg; 1984. Stuttgart. Georg Thieme Verlag; 1985:86.
6. Poustie VJ, Rutherford P. Dietary Interventions for phenylketonuria (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Issue 1, 2002. Oxford: Update Software.
7. Elsas LJ & Acosta PB. Nutrition support of Inherited metabolic diseases. In: Shils, ME & Young VR. Modern Nutrition in Health and Disease. Philadelphia, LEA & Febiges 7th ed. 1988:1337.

8. National Institute Of Health - Phenylketonuria: Screening and Management. In: NIH Consens Statement 2000; 17:1-28.
9. Seashore MR, Wappner R, Cho S, de La Cruz F. Development of guidelines for treatment of children with Phenylketonuria: report of a meeting at the National Institute Of Child Health and Human Development. Pediatrics 1999;104:e 67.
10. Tierney Jr. LM. Diagnóstico & Tratamento. Ed. Atheneu; 2001. p. 1537.

