

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Marcelle Bueno Prata de Jesus

Fenilcetonúria: apresentação clínica, fisiopatológica e tratamento

Duque de Caxias

2022

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Marcelle Bueno Prata de Jesus

Fenilcetonúria: apresentação clínica, fisiopatológica e tratamento

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II como um dos requisitos para a conclusão do Curso de Medicina.

Orientador: Professor Cícero Figueiredo Freitas

Duque de Caxias

2022

Ficha Catalográfica
(enviado pela Biblioteca)

Se não conseguir incluir aqui, pode enviar em separado
por e-mail.

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Marcelle Bueno Prata de Jesus

Fenilcetonúria: apresentação clínica, fisiopatológica e tratamento

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2022

Duque de Caxias

2022

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho, assim como toda minha trajetória até aqui, aos meus pais, minha irmã, e meus amigos que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus, que me guiou e sustentou para que concluísse mais essa etapa com tanto sucesso.

Ao meu professor orientador, Cícero Figueiredo, pela paciência, incentivo e disponibilidade para elaboração deste trabalho.

EPÍGRAFE

"Curar quando possível; aliviar quando necessário; consolar sempre."

Hipócrates

RESUMO

Introdução: A fenilcetonúria é uma das principais doenças metabólicas rastreadas através da triagem neonatal, suas principais consequências, quando não tratada, são retardo do cognitivo e do desenvolvimento. **Objetivos:** Ressaltar a importância da triagem neonatal em 100% dos nascidos vivos visando intervenção e tratamento precoces. **Métodos:** Foi realizado estudo quantitativo com elaboração de revisão não sistemática da literatura, reunindo e comparando informações, em diferentes contextos, que ressaltam a importância do Teste do Pezinho no diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria. **Resultados:** No Brasil, em 2001 foram triadas 1,251 milhões de crianças, constatando 79 casos positivos para fenilcetonúria, e prevalência de 1:15.839. Em 2002 foram triadas 1,382 milhões de crianças, constatando 56 casos positivos e prevalência de 1:24.780. Os dados de 2001 e 2002, levantados pela Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal, se referem a 18 dos 27 estados brasileiros. A maior dificuldade, em nosso país, encontra-se na obtenção dos dados de prevalência. **Conclusões:** Ainda há subnotificações e poucos dados acerca da fenilcetonúria em alguns lugares do Brasil, levando a consequências severas, como atraso global do desenvolvimento, nas crianças acometidas e não tratadas precocemente.

Palavras-chave: “fenilcetonúria”, “triagem neonatal”, “PKU”, “doença metabólica”, “teste do pezinho”

ABSTRACT

Background: Phenylketonuria is one of the main metabolic diseases screened through neonatal screening, its main consequences, when untreated, are cognitive and developmental delay. **Objectives:** To emphasize the importance of neonatal screening in 100% of live births, aiming at early intervention and treatment. **Methods:** A quantitative study was carried out with the elaboration of a non-systematic literature review, gathering and comparing information, in different contexts, that emphasize the importance of the Foot Test in the diagnosis and treatment of phenylketonuria. **Results:** In Brazil, in 2001, 1.251 million children were screened, finding 79 positive cases for phenylketonuria, and a prevalence of 1:15,839. In 2002, 1.382 million children were screened, with 56 positive cases and a prevalence of 1:24,780. Data from 2001 and 2002, collected by the Brazilian Society of Neonatal Screening, refer to 18 of the 27 Brazilian states. The greatest difficulty in our country is in obtaining prevalence data. **Conclusions:** There are still underreporting and little data about phenylketonuria in some parts of Brazil, leading to severe consequences, such as global developmental delay, in affected and non-affected children. treated early. **Keywords:** “phenylketonuria”, “neonatal screening”, “PKU”, “metabolic disease”, “heel test”

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BH₄ 6(R)-L-eritro-5,6,7,8-Tetrahidrobiopterina
BBB barreira hematoencefálica
HMG-CoA 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A
HPA hiperfenilalaninemia
hPAH fenilalanina hidroxilase humana
LAT 1 transportador de aminoácidos neutros grandes
L-Leu L-leucina
L-Ile L-isoleucina
L-Met L-metionina
LNAA aminoácidos neutros de maior massa molecular
L-Trp L-triptofano
L-Tyr tirosina
L-Val L-valina
PHE fenilalanina
PNTN Programa Nacional de Triagem Neonatal
PKU fenilcetonúria
TH tirosina hidroxilase

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1.1 – Esquema representativo do metabolismo da fenilalanina. A PHE presente no organismo humano é majoritariamente proveniente da ingestão dietética. Na presença de oxigênio molecular ocorre sua hidroxilação em tirosina pela fenilalanina hidroxilase humana (PAH), na presença de tetrahidrobiopterina (BH_4), o seu cofator natural. Essa via metabólica conduz posteriormnete a formação de CO_2 e H_2O . Por descarboxilação ou transaminação, há produção de vários metabólitos que são excretados na urina, constituindo a via alternativa ao catabolismo da PHE.

Figura 1.2 – Potenciais mecanismo responsáveis pela deficiência neurocognitiva observada nos doentes hiperfenilalaninêmicos (HPA).

Figura 1.3 - Pirâmide alimentar para tratamento dietético PKU.

Tabela 1 – Recomendações nutricionais gerais para pacientes portadores de PKU por faixa etária.

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	14
1. Fenilcetonúria	14
1.1 – Via Metabólica	14
1.2 – Incidência	16
1.3 – Patogênese	16
2. Diagnóstico	18
2.1 – Triagem Metabólica.....	18
3. Abordagens Terapêuticas	19
3.1 – Dieta	20
3.2 - Tetrahydrobiopterina (BH ₄ / Kuvan)	22
2 – REFERENCIAL TEÓRICO	23
3 – OBJETIVOS	26
4 – MATEIRAL E MÉTODOS	27
5 – RESULTADOS	28
6 – DISCUSSÃO	30
7 – CONCLUSÃO.....	31
8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32



1 – INTRODUÇÃO

1- Fenilcetonúria

A fenilcetonúria (PKU) é doença autossômica recessiva, entre as 300 doenças hereditárias causadas por desordens nos processos bioquímicos celulares, sendo clinicamente a mais encontrada dentro do grupo de doenças envolvendo erros congênitos no metabolismo de aminoácidos. A PKU é decorrente da mutação do gene PAH que codifica enzima fenilalanina hidroxilase humana (hPAH), sintetizada pelo fígado, que converte o aminoácido fenilalanina (PHE) em tirosina (L-Tyr), este último imprescindível para a produção de neurotransmissores L-dopa, dopamina, norepinefrina e epinefrina. Além disso, o excesso de fenilalanina compete com o transportador de aminoácidos neutros grandes (LAT1) que é responsável por levar esses aminoácidos através da barreira hematoencefálica, resultando em deficiência destes outros aminoácidos no cérebro (1).

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. “Há dados sólidos que sugerem que mais de 25% das mortes neonatais atribuídas a septicemia nas quais o agente infeccioso não pode ser identificado são, na verdade, devida aos EIMs não diagnosticados” (2).

Por se tratar de um aminoácido essencial (obtido através da dieta), a restrição da ingestão da fenilalanina nos pacientes portadores da PKU surgiu como um grande avanço no tratamento dessa patologia, diminuindo seus níveis no sangue e, conseqüentemente, melhorando sua clínica.

1.1 – Via Metabólica

A primeira etapa limitante da velocidade no catabolismo da PHE está relacionada a dependência de BH_4 em sua reação de hidroxilação. A obtenção de PHE é exclusiva da alimentação, já o seu consumo, se dá através de sua utilização para a

síntese de proteínas, que pode ser feita por catabolização total, com produção de CO₂, OU à formação de outros metabólitos.

A via de catabolismo da fenilalanina ocorre principalmente no fígado, onde primeiramente é hidroxilada à tirosina pela PAH. Após inúmeras etapas metabólicas, é convertido em fumarato, que é desviado para o ciclo de Krebs, onde é completamente catabolizado, dando origem a CO₂ e H₂O. Em outra via, esse aminoácido sofre uma transaminação, dando origem a fenilpiruvato, que irá originar outros metabólitos que irão ser excretados através da urina. Alternativamente, a PHE ainda pode ser descarboxilada a feniletilamina e, após, em fenilacetilglutamato. Essas vias alternativas apenas são relevantes quando a célula perde sua capacidade de hidroxilação.

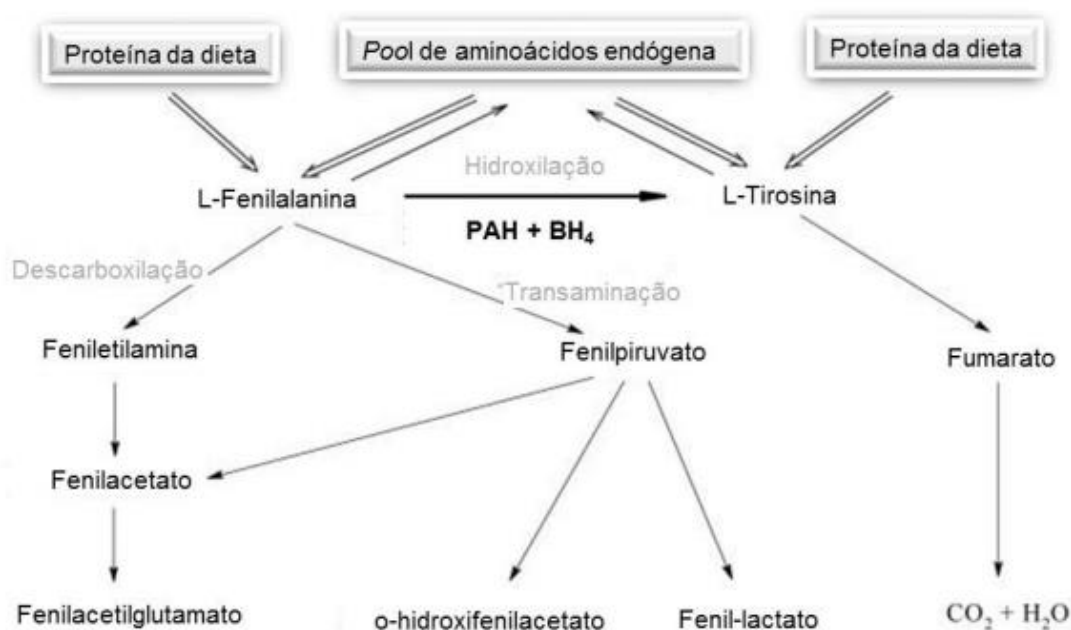


Figura 1.1 – Esquema representativo do metabolismo da fenilalanina. A PHE presente no organismo humano é maioritariamente proveniente da ingestão dietética. Na presença de oxigênio molecular ocorre sua hidroxilação em tirosina pela fenilalanina hidroxilase humana (PAH), na presença de tetrahydrobiopterina (BH₄), o seu cofator natural. Essa via metabólica conduz posteriormente a formação de CO₂ e H₂O. Por descarboxilação ou transaminação, há produção de vários metabólitos que são excretados na urina, constituindo a via alternativa ao catabolismo da PHE.

1.2 – Incidência

A incidência da PKU varia mundialmente em diferentes populações. Essa doença genética é prevalente na Europa e nos Estados Unidos, atingindo 1 em cada 15.000 recém-nascidos, segundo o Institute of Child Health and Human Development (11). A maior incidência ocorre na Turquia, 1 em cada 2.600 e raramente no continente africano. Países como Finlândia e Japão possuem baixas taxas, com menos de um caso em 100.000 recém-nascidos.

Esta diferença deve-se a fatores como a consanguinidade, no caso da Turquia, ou a um forte efeito fundador negativo na Finlândia e à deriva genética na fundação da população Japonesa.

1.3 – Patogênese

Apesar de atualmente já ser sabido que tanto doentes tratados como não tratados de PKU apresentam uma hipomielinização e desmielinização, ainda não se sabe ao certo o mecanismo o qual as altas concentrações de PHE levam ao déficit intelectual. Uma das hipóteses é que os elevados níveis de PHE ou de algum de seus metabólitos são responsáveis pela perda da capacidade de produção de mielina nos oligodendrócitos. Estudos recentes indicam que estas alterações estão diretamente relacionadas com o conteúdo de substância branca do SNC e o seu teor em mielina.

Por outro lado, já é estabelecido que um dos responsáveis pelo estabelecimento da deficiência cognitiva é a diminuição dos níveis de neurotransmissores, principalmente dopamina e serotonina. A teoria da “tirosina/dopamina” esclarece que pelo fato da tirosina ser precursor da dopamina, o desenvolvimento cognitivo é afetado. Num estudo desenvolvido por Diamond et al., em modelos experimentais de ratos PKU verificou-se que os baixos níveis de L-Tyr no SNC deviam-se provavelmente aos níveis sanguíneos elevados de L-Phe (12). Este aminoácido iria competir com a tirosina para o seu transporte ao longo da barreira hemato encefálica (BBB) . É de realçar que o transporte da PHE através da BBB é mediado pelo transportador de aminoácidos L do tipo I (LAT1), que também é responsável pelo transporte dos aminoácidos neutros de maior massa molecular (LNAA) onde estão incluídos a tirosina (precursor da dopamina e noradrenalina), o L-triptofano (L-Trp; precursor da serotonina), a L-leucina (L-Leu), a L-isoleucina (L-Ile), a L-metionina (L-Met) e a L-valina (L-Val). Isso indica que os

níveis de tirosina no SNC influenciam diretamente a síntese de dopamina pelos neurônios do córtex pré-frontal, o que significa que sua diminuição leva a deficiência cognitiva.

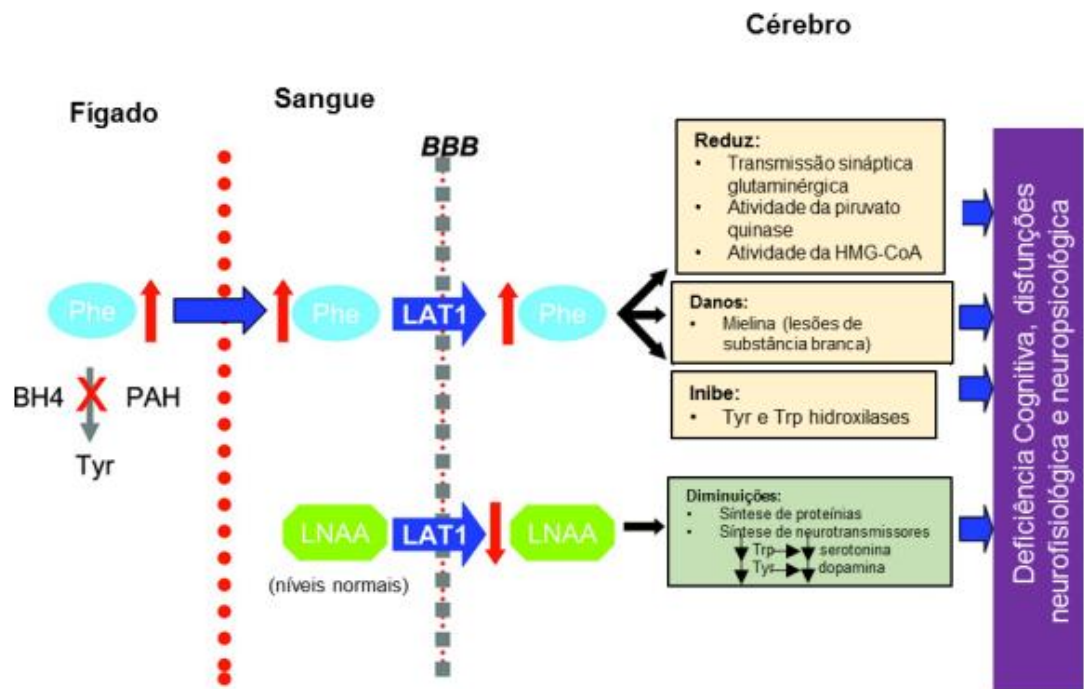


Figura 1.2 – Potenciais mecanismo responsáveis pela deficiência neurocognitiva observada nos doentes hiperfenilalaninêmicos (HPA)

Segundo a teoria “mielina/dopamina” a sobre-expressão de enzimas que participam da via biossintética da dopamina, especialmente a tirosina hidroxilase (TH), é condicionada pela interação entre a mielina e os axônios que, posteriormente, são responsáveis pela transdução dos sinais que regulam positivamente a expressão dos genes citados acima. Entretanto, ainda não conhecidos os mecanismos moleculares responsáveis pelo aumento da função axonal através de sinais provenientes da mielina. Tendo em consideração que a TH é responsável pelo primeiro passo da via de síntese da dopamina, é postulado que a hipomielinização observada nos doentes PKU conduzirá deste modo a uma sub-expressão da TH e consequentemente a níveis baixos de dopamina no SNC.

O prejuízo cognitivo pode estar também relacionado com mecanismos alternativos e que incluem alterações na transmissão sináptica glutaminérgica, inibição moderada da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) na via biossintética do

colesterol, inibição da piruvato quinase no metabolismo da glicose e função reduzida da monoamina oxidase B como resultado de genes modificados .

2- Diagnóstico

O diagnóstico é realizado através da Triagem Neonatal, que se trata de um rastreamento genético, ou seja, é realizado em todos os recém natos em busca de condições específicas que podem estar presentes em qualquer pessoa. 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. Dessa forma, as terapias podem ser instituídas antes do início dos sintomas graves (1).

A primeira doença a compor a triagem neonatal no Brasil foi a fenilcetonúria, em 1976, e em 1980 o país também passou a oferecer triagens para hipotireoidismo congênito. Em 1990, a triagem neonatal tornou-se obrigatória por lei para o diagnóstico precoce dessas duas doenças pelo sistema público de saúde. Atualmente seis doenças fazem parte do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN): fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doença falciforme e outras hemoglobinopatias, fibrose cística, hiperplasia adrenal congênita e deficiência de biotinidase (3).

Segundo dados do Ministério da saúde, uma média de 2,4 milhões de recém-nascidos são triados no programa. Entre 2012 e 2017, 14.546.968 de recém-nascidos foram triados através do Teste do Pezinho. No mesmo período foram diagnosticados 17.410 recém-nascidos com alguma das doenças detectáveis pelo teste.”

2.1 – Triagem metabólica

A doença é detectada pela triagem metabólica, o "teste do pezinho", cuja obrigatoriedade, para todo o território brasileiro, consta no Estatuto da Criança e do Adolescente, inciso III do Artigo 10 da Lei nº 8069, de 13/07/1990. A triagem é realizada através da dosagem quantitativa da Fenilalanina sanguínea, obtida de amostras colhidas em papel filtro. Para que o aumento da PHE possa ser detectado, é fundamental que a criança tenha tido ingestão proteica, portanto a idade da criança no momento da coleta é um fator restritivo na triagem da PKU. Crianças com menos de 48 horas de vida

ainda não ingeriram proteína suficiente para serem detectadas de forma segura na triagem da Fenilcetonúria. Nesses casos, poderíamos encontrar falsos resultados normais (5).

Na maioria dos países, a coleta de sangue é realizada em papel filtro nos primeiros dias de vida, idealmente entre o 3º e o 7º dia de vida, independentemente da história de prematuridade, alimentação recebida, uso de medicamentos ou internação hospitalar. A amostra é analisada, geralmente por métodos qualitativos, e, na presença de níveis elevados de fenilalanina, o resultado é confirmado em uma segunda amostra, normalmente através da dosagem quantitativa. Após o diagnóstico, os pacientes são encaminhados a um serviço de saúde especializado que irá iniciar o tratamento e realizar seguimento conforme protocolos bem estabelecidos.

As metodologias laboratoriais utilizadas na triagem e no diagnóstico da PKU são variáveis de um local para outro. Os métodos qualitativos (ou semiquantitativos são): o Teste de Guthrie, em que um pequeno disco de papel com sangue contendo excesso do aminoácido fenilalanina provoca a inibição do crescimento da bactéria *Bacillus subtilis* em um meio de cultura; e a cromatografia de aminoácidos em camada delgada, que permite identificar, além do aumento de fenilalanina, o aumento de outros aminoácidos (e assim detectar simultaneamente outros distúrbios metabólicos). Os métodos quantitativos são a análise fluorimétrica e a espectrometria de massa *in tandem*. As principais vantagens dos métodos qualitativos são o baixo custo e a simplicidade de realização. Já os métodos quantitativos possibilitam a automatização e têm a grande vantagem de ser mais sensíveis e específicos, ou seja, produzem menos casos falsos-positivos e negativos.

3 – Abordagens Terapêuticas

O tratamento da PKU tem como objetivo reduzir os níveis de L-Phe circulantes no organismo, por meio de uma dieta pobre deste aminoácido, de modo a evitar o desenvolvimento das alterações neurológicas e psicológicas características da doença. A restrição de L-Phe na dieta deve ser iniciada de forma precoce. Há relatos na literatura de crianças com apenas um de vida que já apresentam alterações neurológicas. A dieta

após iniciada deve ser continuada durante toda a infância, pois é nesta fase da vida que há maior desenvolvimento neurológico.

O tratamento dietético, apesar de ser muito eficaz na prevenção da deficiência mental, possui algumas lacunas. A principal falha a apontar são as deficiências nutricionais associadas à dieta muito restrita a que os doentes são submetidos, apesar de existirem fórmulas médicas que têm sido desenvolvidas ao longo dos anos, a fim de melhorarem a qualidade nutricional e a palatabilidade das mesmas. Têm sido descritos casos de doentes com deficiências nutricionais específicas, tais como cálcio, ferro, selênio, zinco ou deficiências de vitamina D e B12, além de atraso no crescimento. Adicionalmente, doentes com PKU, mesmo com tratamento precoce e contínuo, parecem não atingir completamente o seu potencial de desenvolvimento neurológico. Na realidade mesmo que os doentes PKU apresentem um QI normal, este não atinge os valores comparáveis a irmãos ou colegas não doentes.

Com base no referido anteriormente, torna-se evidente que é importante o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para o tratamento da PKU. Estas têm como objetivo principal diminuir os níveis sanguíneos de L-Phe. Além de um melhor neuro-desenvolvimento precoce e evolução neurológica a longo prazo, as novas terapias alternativas também objetivam um crescimento corporal normal, com ausência de deficiências nutricionais e o bem-estar psicossocial do paciente, que se tornou um ponto-chave nos propósitos do tratamento da PKU. Vale ressaltar que no presente trabalho será abordado apenas as terapêuticas que já são comprovadas e estão em utilização.

3.1 - Dieta

A base do tratamento para pessoas com PKU é a modificação da dieta. E recém natos e lactentes a dieta baseia-se no aporte de pequenas quantidades de PHE provenientes do leite materno ou através de fórmulas infantis comerciais. Quando se trata de crianças mais velhas, calcula-se a ingestão diária de proteína, atribuindo-se um determinado número de gramas ou unidades de proteína que a criança deve ingerir por dia, dependendo das concentrações plasmáticas longitudinais de PHE.

É de salientar que a redução na quantidade de L-Phe proveniente da dieta deverá ser ponderada de modo a atingir um nível que possibilite o crescimento e

desenvolvimento normais. As fórmulas médicas disponíveis para o tratamento da PKU são normalmente ricas em L-Tyr devendo apresentar uma quantidade mínima ou serem mesmo isentas de L-Phe e, juntamente com o leite materno, são consideradas as principais fontes de fornecimento de quantidades adequadas do aminoácido essencial L-Phe. À medida que a criança cresce o leite materno ou as fórmulas infantis comercializadas vão sendo substituídas por frutas, vegetais e alimentos à base de amido. Estas orientações devem ser completadas com recomendações dietéticas feitas por um nutricionista, geralmente baseadas no cálculo da ingestão diária de L-Phe permitida tendo em conta as concentrações sanguíneas de L-Phe que o indivíduo apresenta.



Figura 1.3 - Pirâmide alimentar para tratamento dietético PKU. Adaptado de (6)

Recomendações Nutricionais para Fenilcetonúria								
		< 6 meses	6-12 meses	1-4 ano	4-7 anos	7-11 anos	11-15 anos	15-19 anos
Energia	Kcal/kg/d	145-95	135-80	-	-	-	-	-
	Kcal/d	-	-	1300	1700	2400	2200-2700	1800-2100
Proteínas totais (intactas+ mistura de aa)	g/kg/d	3,0-3,5	2,5-3,0					
	g/d			30	35	40	50-55	50-65
Glicídios	g/d		30-35% VET			50-60% VET		
Lipídios	g/d		50% VET			35% VET		
Fenilalanina	mg/kg/d	20-70	15-50	15-40	15-35	15-30	15-30	10-30
Tirosina	mg/kg/d	300-350	250-300	230	175	140	110-120	110-120
Água	ml/kg/d	135-160	120-145	95	90	75	50-55	50-65

aa: aminoácidos; VET: Valor Energético Total; Fal: Fenilalanina

Tabela 1 – Recomendações nutricionais gerais para pacientes portadores de PKU por faixa etária.

Através do “Estudo Nacional Colaborativo sobre PKU” descobriu-se que, a longo prazo, para cada ano sem a dieta devida há perdas definitivas de pontos no QI. O mecanismo tem relação com o transporte de aminoácidos através da barreira hematencefálica, descrito anteriormente. Em conclusão, a dieta restrita em L-Phe apresenta vantagens claras e já descritas, melhora do desempenho neurológico e psicológico, evitando o desenvolvimento de alterações psico-motoras. No entanto, existem desafios inerentes ao tratamento dietético que devem ser levados em conta: risco de desequilíbrios de nutrientes dietéticos essenciais, o cumprimento da dieta e a exigência de apoio social.

3.2 - Tetrahydrobiopterina (BH4) / Cloridrato de sapropterina

Por ser cofator natural da hPAH, a tetrahydrobiopterina (BH4) quando ausente, origina não só a HPA, devido à disfunção da PAH, como também promove a disfunção da tirosina e triptofano hidroxilases que são os principais responsáveis pelas manifestações neurológicas graves provenientes dos défices de neurotransmissores, nos diferentes síndromes que envolvem a deficiência em BH₄.

Em 199 foi descrita mutações PKU associadas a um fenótipo sensível à BH₄. Esses doentes mostraram ser sensíveis à administração de doses farmacológicas exógenas de BH₄, as quais contribuíram para um aumento da atividade da hPAH e consequente redução da L-Phe circulante, uma medida terapeuticamente relevante.

O dicloridrato de sapropterina (Kuvan, Biomarin Pharma) é uma forma sintética da BH₄ ativa para administração por via oral que recebeu designação “Órfã” para o tratamento da PKU. O Kuvan mostrou ser uma terapia segura e eficaz em doentes portadores de HPA e PKU leve a moderada em ensaios clínicos de fase II e III.

O Kuvan, em doses farmacológicas, atua como um chaperone farmacológico, permitindo o folding das variantes proteicas contribuindo assim para um aumento da estabilidade da PAH. Porém, nem todos os doentes com deficiência em PAH respondem à BH₄ e entre aqueles que o fazem, existe uma vasta gama de extensão da resposta. Por esta razão, antes da instauração desta terapêutica deve ser efetuada uma avaliação por via oral, para averiguar se o doente é responsivo ou não ao tratamento. Esta avaliação consiste na administração de uma solução de 20 mg/kg/dia de BH₄, acompanhada de monitorização dos níveis sanguíneos de L-Phe às 0, 8, 16 e 24 horas, durante dois dias consecutivos. Ao iniciar estes ensaios recomenda-se que os níveis basais de L-Phe sejam superiores a 400 µmol/L e que os níveis sanguíneos de L-Phe sejam cuidadosamente monitorizados durante os dias anteriores, para que não haja resultados falsos-positivos ou -negativos. É considerado um resultado positivo (doente BH₄-responsivo) quando há um decréscimo de pelo menos 30% nos níveis sanguíneos de L-Phe, em relação ao valor basal. A resposta é negativa quando há uma redução de menos de 20% do basal. Se a redução for entre 20% e 30% deve-se aplicar um protocolo mais prolongado (1 a 3 semanas) e que inclua medições da concentração sanguínea de L-Phe diárias, a fim de estabelecer a capacidade de resposta da BH₄.

O uso da BH₄ durante a gravidez é também uma opção válida para alcançar os níveis sanguíneos desejados de L-Phe durante a gravidez de modo a evitar danos ao feto (PKU maternal) (72). Em suma, pode-se considerar que o tratamento com sapropterina proporciona não só reduções significativas e estáveis das concentrações séricas de L-Phe, mas também o aumento da tolerância dietética de L-Phe, nos doentes PKU que respondem a este tratamento. Apesar da monitorização contínua das concentrações sanguíneas de L-Phe requerida no tratamento com sapropterina, o sucesso do mesmo é inegável, já que permite um abrandamento na dieta altamente restritiva .

2 – REFERENCIAL TEÓRICO

A fenilcetonúria é um erro inato do metabolismo, mais especificamente no metabolismo de aminoácidos, sendo uma doença de herança genética autossômica. Aproximadamente 97% dos indivíduos afetados por hiperfenilalaninemias cursam com deficiência da enzima fenilalanina-hidroxilase. Defeitos de síntese e regeneração de BH₄ (coenzima tetrahydro-biopterina) abrangem os restantes 2% dos casos, que devem ser considerados como diagnóstico diferencial das hiperfenilalaninemias, pois o seu tratamento e prognóstico são diferentes, segundo o estudo de Haack A de 2012. Segundo a descrição de Nenad Blau, de 2014, há um espectro de mais de 850 variantes de hiperfenilalaninemia de muito leve, sem necessidade de intervenção, a PKU clássica grave, exigindo intervenção urgente.

Uma vez que a PKU pode ser considerada uma doença conformacional por loss of function (Blau N, 2014) nos últimos anos surgiu uma alternativa terapêutica que envolve administração do cofator enzimático BH₄ como chaperone farmacológico. No entanto, esta abordagem terapêutica está longe de abranger todo o espectro fenotípico da doença, em especial o fenótipo de PKU clássica, mais grave. Se não for tratada, a PKU resulta em aumento das concentrações de fenilalanina no sangue e no cérebro, o que causa deficiência intelectual grave, epilepsia e problemas comportamentais.

Os níveis sanguíneos de fenilalanina fornecem um método prático e confiável para o diagnóstico e monitoramento do estado metabólico em pacientes com fenilcetonúria. A revisão bibliográfica de Susan E Waisbren (2007) confirmou a correlação significativa entre o nível de Phe no sangue e o QI em pacientes com PKU e apoiam o uso de Phe como um biomarcador preditivo de QI em ensaios clínicos.

Como abordado por Kathryn M Camp, foi realizada uma Conferência de Estado da Ciência do NIH, em 2012, para discutir as novas descobertas, especialmente o uso do medicamento sapropterina para tratar alguns indivíduos com PKU e desenvolver uma agenda de pesquisa. Esse estudo reitera a importância da genotipagem no período neonatal, pois fornece informações valiosas sobre a gravidade da condição para bebês diagnosticados antes que os níveis máximos de Phe sejam alcançados.

É necessário ressaltar que a concentração de fenilalanina no sangue durante a infância é o principal determinante do resultado cognitivo, dessa forma é entendida a importância da restrição dietética principalmente nesse período da vida. Diversos estudos com crianças e adolescentes portadores de PKU têm sido realizados a fim de verificar a influência que a alimentação restrita em PHE exerce nestes doentes. Crianças com idade média de 10 anos e que iniciaram um rigoroso controle dietético logo nas primeiras semanas de vida, apresentaram grau normal de inteligência e de funções neurológicas, além de manter um baixo nível de fenilalanina sérica.

O tratamento padrão da PKU compreende duas estratégias conjuntas principais: a dieta restrita em PHE, e o uso de fórmula metabólica rica em aminoácidos, porém isenta desse aminoácido. Por meio deste tratamento, os níveis sanguíneos de PHE tendem a diminuir, evitando-se o dano neurológico nos pacientes que têm diagnóstico precoce, e mantém-se o consumo proteico satisfatório para atender as necessidades de crescimento do paciente

3 – OBJETIVOS

3.1 GERAL

O objetivo desse trabalho foi abordar a apresentação clínica, fisiopatológica e tratamento, ressaltando a importância da triagem neonatal em 100% dos nascidos vivos para intervenção dietética adequada nos casos de fenilcetonúria.

3.2 ESPECÍFICOS

Corroborar a importância do “Teste do Pezinho” para identificação e tratamento precoce de doenças metabólicas como a fenilcetonúria.

4 – MATERIAIS E MÉTODOS

No presente estudo foi realizado um estudo de cunho quantitativo com elaboração de revisão não sistemática da literatura, tendo como meios de fundamentação teórica as revistas acadêmicas e científicas assim como artigos científicos e livros disponíveis online, reunindo e comparando os diferentes dados encontrados para entender a importância do Teste do Pezinho no diagnóstico e tratamento precoce da fenilcetonúria e também seus efeitos caso não tratada.

5 – RESULTADOS

Título	Autores	Ano de publicação	Revista	Principais pontos
Molecular genetics and diagnosis of phenylketonuria: State of the art.	Nenad Blau, Nan Shen, Carla Carducci	2014	Expert Review of Molecular Diagnostics	Fisiopatologia e genotipagem da PKU
Phenylketonuria scientific review conference: State of the science and future research needs.	Kathryn M Camp, Phyllis B Acosta, Melissa A Parisi, Gerard T Berry, Deborah A Bilder	2014	Expert Review of Molecular Diagnostics	Avanço dos testes diagnósticos
Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: A systematic literature review and meta-analysis	Susan E Waisbren, Kay Noel, Kyle Fahrbach, Catarina Cela, Diana Quadro, Alex Dorenbaum, Harvey Levy	2007	Expert Review of Molecular Diagnostics	Relação entre nível sanguíneo de PHE e déficit cognitivo
Aspectos clínicos da fenilcetonúria em serviço de referência em triagem neonatal da Bahia.	Tatiana Amorim Sara P.P. Gatto, Ney Boasorte, Maria Efigênia Q. Leite, Maria Inês M. M. Fontes, Junaury Barretto, Angelina X. Acosta	2005	Revista brasileira saúde materno infantil	Clínica e manejo da PKU em estado brasileiro
PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines	A MacDonald, A M J van Wegberg, K Ahring, S Beblo, A Bélanger-Quintana	2020	Ophanet journal of rare diseases	Terapêutica dietética da PKU
Outcome of treatment in young adults with phenylketonuria detected by routine neonatal screening between 1964 and 1971	M G Beasley, P M Costello, I Smith	1994	The Quarterly journal of medicine	Tratamento da PKU entre 1964 e 1971

Título	Autores	Ano de publicação	Revista	Principais pontos
How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria?	J H Walter, F J White, S K Hall, A MacDonald, G Rylance	2002	Lancet	Discussão da aplicabilidade do manejo dietético da PKU
Fenilcetonúria: diagnóstico e tratamento	Mikaelly Pereira dos Santos, Adriana Haack	2013	Revista ESCS Vol 23	Testes diagnóstico e tratamento
The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment	A M J van Wegberg, A MacDonald, K Ahring, A Bélanger-Quintana, N Blau	2017	Ophanet journal of rare diseases	Diretriz europeia de manejo da PKU
Neurobehavioral problems associated with phenylketonuria	Tatiana Amorim Sara P.P. GattoNey Boa-SorteMaria Efigênia Q. LeiteMaria Inês M. M. FontesJunaury BarrettoAngelina X. Acosta	2010	Psychiatry (Edgmont)	Impacto neuropsiquiátrico da PKU não tratada
An animal model of early-treated PKU	A Diamond, V Ciaramitaro, E Donner, S Djali, M B Robinson	1994	The journal of neuroscience	Teste in vivo das terapêuticas da PKU

6 – DISCUSSÃO

Os números, em geral, vão de um caso para cada 10 mil ou 30 mil nascidos-vivos, sendo mais e mais frequente em caucasianos. Em levantamento feito no Brasil, em 2001 foram triadas 1,251 milhões de crianças, constatando 79 casos positivos para fenilcetonúria, e prevalência de 1:15.839 (1,2). Em 2002 foram triadas 1,382 milhões de crianças, constatando 56 casos positivos e prevalência de 1:24.780. Os dados de 2001 e 2002, levantados pela Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal, se referem a 18 dos 27 estados brasileiros.

A maior dificuldade, em nosso país, encontra-se na obtenção dos dados de prevalência. Para reunir as informações é necessário fazer uma pesquisa junto ao Ministério da Saúde (Brasília) e aos centros de tratamento de portadores de fenilcetonúria, em 11 estados brasileiros. Nos demais estados não foi constatado controle da doença. Considerando-se as informações divulgadas pelos órgãos oficiais e comparando-as com os resultados obtidos na pesquisa com os centros de tratamento para fenilcetonúria, conclui-se que não se tem conhecimento de todos os casos brasileiros, principalmente de portadores de mais de 15 anos de idade (1).

Por outro lado, a saúde da criança no Brasil, nas últimas duas décadas, apresenta notáveis avanços, com destaque para a redução da mortalidade na infância (< 5 anos), passando de 62 óbitos em 1990 a 14 óbitos em 2012, para cada 1.000 nascidos vivos. Uma redução de 77% na mortalidade infantil, segundo o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF), uma das maiores do mundo. Como um dos pilares para esse avanço está a Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança (PNAISC - PT GM/MS nº 1.130, de 5 de agosto de 2015), criada em dezembro de 2014. Essa política se estrutura em sete eixos, sendo um deles o eixo estratégico de Atenção Humanizada à Gestação, Parto-Nascimento e ao Recém-Nascido. Nesse eixo, entre outras ações está enfatizada a realização da triagem neonatal.

7 – CONCLUSÃO

Esta monografia deve servir de recurso prático visando ajudar os profissionais de saúde no, diagnóstico, apresentação clínica, fisiopatológica e tratamento (manejo dietético da PKU) que estão de acordo com as declarações publicadas pelas Diretrizes Europeias da PKU (10). O manejo dietético, com ou sem sapropterina, é complexo e requer atenção aos detalhes. Dicloridrato de SAPROPTERINA, referido como sapropterina, é uma formulação sintética do ativo 6R isomer de tetrahydrobiopterina, um cofator natural para fenilalanina hidroxilase. A sapropterina é um medicamento oral licenciado para o tratamento da PKU. Geralmente, na Europa ainda existem muitos países com número de médicos e nutricionistas treinados em manejo de PKU, e em alguns países, é o apoio ao paciente grupos que fornecem apoio prático considerável dependem de recursos baseados em evidências. As Diretrizes para o paciente com PKU não apenas considera sua responsabilidade desenvolver recomendações para a gestão mas também para apoiar os pais e pacientes com o fornecimento de informações práticas para ajudar implementação da diretriz.

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blau N, Shen N, Carducci C. Molecular genetics and diagnosis of phenylketonuria: State of the art. *Expert Rev Mol Diagn.* 2014;14(6):655–71.
2. Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, Berry GT, Bilder DA, Blau N, et al. Phenylketonuria scientific review conference: State of the science and future research needs. *Mol Genet Metab.* 2014;112(2):87–122.
3. Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: A systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab.* 2007;92(1–2):63–70.
4. Amorim T, Gatto SPP, Boa-Sorte N, Leite MEQ, Fontes MIMM, Barretto J, et al. Aspectos clínicos da fenilcetonúria em serviço de referência em triagem neonatal da Bahia. *Rev Bras Saúde Matern Infant.* 2005;5(4):457–62.
6. MacDonald A, Van Wegberg AMJ, Ahring K, Beblo S, Bélanger-Quintana A, Burlina A, et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):1–21.
7. Beasley MG, Costello PM, Smith I. Outcome of treatment in young adults with phenylketonuria detected by routine neonatal screening between 1964 and 1971. *Qjm.* 1994;87(3):155–60.
8. Walter JH, White FJ, Hall SK, MacDonald A, Rylance G, Boneh A, et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet.* 2002;360(9326):55–7.
9. Haack A. Fenilcetonúria: diagnóstico e tratamento. *Com Ciências Saúde.* 2012;23(4):263–70.
10. Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: Diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):1–56.
11. Targum SD, Lang W. Neurobehavioral problems associated with phenylketonuria. *Psychiatry (Edgmont)* [Internet]. 2010;7(12):29–32.

12. Diamond A, Ciaramitaro V, Donner E, Djali S, Robinson MB. An animal model of earlytreated PKU. *J Neurosci.* 1994;14(5 Pt 2):3072–82.