

INTERVENÇÃO ALIMENTAR E NUTRICIONAL NA PREVENÇÃO DE DEFICIÊNCIAS INTELECTUAIS E COGNITIVAS EM CRIANÇAS COM FENILCETONÚRIA

DIETARY AND NUTRITIONAL INTERVENTION IN THE PREVENTION OF INTELLECTUAL AND COGNITIVE DISABILITIES IN CHILDREN WITH PHENYLKETONURIA

A.R.
ARTIGO DE REVISÃO

¹ Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico de Leiria, Campus 2 – Morro do Lena – Alto do Vieiro, Apartado 4137, 2411-901 Leiria, Portugal

² ciTechCare - Center for Innovative Care and Health Technology, Hub de Inovação de Saúde, Politécnico de Leiria Campus 5, Rua das Olhalvas, 2414-016 Leiria, Portugal

*Endereço para correspondência:

Rui Jorge
Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico de Leiria, Campus 2 – Morro do Lena – Alto do Vieiro, Apartado 4137, 2411-901 Leiria – Portugal
rui.jorge@ipleiria.pt

Histórico do artigo:

Recebido a 3 de julho de 2023
Aceite a 18 de dezembro de 2024

Ana Figueiredo¹  ; Rui Jorge^{1,2*} 

RESUMO

A fenilcetonúria é uma doença que resulta de um erro congénito autossómico recessivo do metabolismo da fenilalanina. Este distúrbio provoca elevações nas concentrações plasmáticas deste aminoácido acarretando graves problemas ao nível do sistema nervoso. De acordo com a evidência encontrada, a introdução do recém-nascido em programas de rastreio neonatais específicos, parece melhorar e proporcionar nestas crianças uma vida relativamente normal. A necessidade de melhores opções de tratamento levou ao desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas capazes de promover uma melhor qualidade de vida aos portadores desta doença. Este artigo de revisão demonstra como a implementação nutricional e alimentar precoce é um fator determinante na gestão desta patologia, onde o intuito é avaliar a influência que a alimentação tem no desenvolvimento cognitivo em crianças com fenilcetonúria.

PALAVRAS-CHAVE

Desenvolvimento cognitivo infantil, Fenilcetonúria, Hidroxilase da fenilalanina, Intervenções dietéticas, Metabolismo, Sapropterina

ABSTRACT

Phenylketonuria is a disease that results from an autosomal recessive inborn error of phenylalanine metabolism. This disorder causes elevations in the plasma concentrations of this amino acid, causing serious problems in the nervous system. According to the evidence found, the introduction of newborns into specific neonatal screening programs seems to improve and provide these children with a relatively normal life. The need for better treatment options has led to the development of new therapeutic strategies capable of promoting a better quality of life for sufferers of this disease. This review article demonstrates how early dietary and nutritional implementation is a determining factor in the management of this pathology, with the aim of evaluating the influence that diet has on cognitive development in children with phenylketonuria.

KEYWORDS

Child cognitive development, Phenylketonuria, Phenylalanine hydroxylase, Dietary interventions, Metabolism, Sapropterin

INTRODUÇÃO

A fenilcetonúria é uma doença monogénica do metabolismo dos aminoácidos, caracterizada por uma deficiência parcial ou total da enzima hepática hidroxilase da fenilalanina que é necessária para a conversão do aminoácido fenilalanina no aminoácido tirosina (1, 2). A deficiência desta enzima, trata-se de um distúrbio autossómico recessivo que resulta numa acumulação de fenilalanina no sangue interferindo em vários processos a nível cerebral, com acentuadas reduções na transmissão sináptica glutamatergica, reduções na atividade da enzima piruvato cinase e na atividade da HMG-CoA; provoca ainda danos na mielina e inibe a tirosina e triptofano hidroxilase, enquanto é capaz de provocar uma diminuição da síntese proteica cerebral e da síntese de neurotransmissores. Este processo, estimula diversas alterações de gravidade

variável no sistema nervoso central podendo ocasionar neurotoxicidade, onde se observariam disfunções cognitivas, neurofisiológicas e neuropsicológicas (1, 3, 4). Na Europa, a incidência para esta doença estima-se ser de 1:10000 recém-nascidos (4, 5), enquanto, em Portugal a incidência é de 1:11247 recém-nascidos, no ano de 2022 (6). A identificação de fenilcetonúria é realizada mediante testes de rastreio e, deve ocorrer durante a primeira semana de vida do recém-nascido. A dieta restritiva no aminoácido essencial fenilalanina é o grande pilar do tratamento, isoladamente ou usada em combinação com medicamentos. A sua deteção precoce, permite um tratamento dietético adequado, com a conseqüente prevenção de diversas sequelas no desenvolvimento cognitivo infantil de um indivíduo. Contudo, e com um controlo metabólico adequado, nem

sempre estes indivíduos conseguem evitar as sequelas através de um controlo precoce, visto que, nem todos os doentes respondem da mesma maneira aos tratamentos propostos, devendo assim haver individualização e especificidade na intervenção nutricional (1, 7).

Perante o exposto, o objetivo desta revisão narrativa da literatura, centra-se no papel que a alimentação possui em crianças que manifestam fenilcetonúria e, nos aspetos que concernem o desenvolvimento de deficiências intelectuais e cognitivas destas.

METODOLOGIA

Do ponto de vista metodológico procedeu-se à pesquisa na base de dados *PubMed* e *Scielo* e, a pesquisa dos artigos realizou-se de março a abril de 2023, sendo apenas considerados artigos escritos em português ou em inglês, sem limite temporal. As palavras-chave utilizadas para esta revisão narrativa da literatura foram, “Child cognitive development”, “Phenylalanine hydroxylase”, “Phenylketonuria”, “Dietary interventions”, “Metabolism” e “Sapropterin”. Estas palavras foram posteriormente combinadas e, com recurso do operador booleano “AND” entre os termos foram empregues nesta revisão. Foram obtidos 212 artigos distintos em língua inglesa e, após a leitura dos títulos de todos eles e, quando necessário dos seus resumos, foram selecionados, lidos na íntegra e utilizados nesta revisão 11 desses artigos.

Foram ainda incluídos outros 14 artigos baseados nas referências bibliográficas dos artigos inicialmente incluídos nesta revisão, que permitissem uma melhor compreensão sobre o tema para fundamentar e completar este trabalho.

Hidroxilase da Fenilalanina

A fenilcetonúria é uma doença de transmissão autossómica recessiva, provocada essencialmente por mutações missense no gene codificante da enzima hidroxilase da fenilalanina, e que pode ser encontrado no cromossoma 12q23.2 (5). Esta enzima é um monómero que tem cerca de 50 kDa de tamanho e é composto por 452 aminoácidos em formato de tetrámeros e dímeros (8).

Esta patologia pertence a uma classe de aminoacidopatias denominadas de Doenças Hereditárias do Metabolismo, em que a acumulação de um aminoácido em elevada quantidade ou do seu metabolito é tóxico para o organismo (9).

As mais diversas mutações localizadas neste gene vão originar diferentes graus de gravidade na atividade desta enzima e conseqüentemente diferentes tipos de hiperfenilalaninemias (8, 10). O défice de hidroxilase da fenilalanina resulta em incapacidade metabólica do aminoácido essencial fenilalanina, produzindo um espectro alargado de distúrbios intelectuais profundos e irreversíveis, quando não cumprida a terapia (11). A fenilcetonúria revela-se na maioria das vezes como uma doença em que a perda da função enzimática é causada principalmente por defeitos que ocorrem na sua estrutura, levando a uma diminuição de estabilidade com perda parcial ou total da atividade da enzima (12). Atualmente, os défices na enzima hidroxilase da fenilalanina podem ser detetados nos primeiros dias de vida por meio de programas nacionais de rastreio neonatal, numa fase pré-sintomática. Ao longo dos anos foram utilizados vários métodos de rastreio como, o ensaio de inibição bacteriana de *Guthrie* ou “teste do pezinho”, cromatografia, método fluorimétrico, método enzimático e método de espectrometria de massa (13). O diagnóstico desta doença é baseado na deteção de níveis elevados de fenilalanina no plasma, obtidos a partir de uma dieta normal e de um resultado positivo no exame de confirmação, necessitando sempre de uma segunda análise para comprovação do diagnóstico (13, 14).

Metabolismo

A hidroxilase da fenilalanina é a enzima que catalisa a reação hepática, que converte fenilalanina em tirosina (5). Para que esta reação ocorra, é necessário hidroxilase da fenilalanina, tetrahydrobiopterina e enzimas que servem para regenerar a tetrahydrobiopterina, nomeadamente dihydropteridina redutase e 4 α -carbinolamina desidratase (8). Na fenilcetonúria e, aquando deficiências na enzima hidroxilase da fenilalanina vão verificar-se alterações, nomeadamente, uma elevação dos níveis plasmáticos de fenilalanina com uma eventual redução das concentrações de tirosina. A fenilcetonúria também se pode desenvolver devido a mutações que decorrem em genes envolvidos na reciclagem do cofator tetrahydrobiopterina, necessário para a hidroxilação do aminoácido indispensável fenilalanina em tirosina (15). De forma a contrariar estas concentrações elevadas de fenilalanina, desencadeiam-se vias de degradação alternativas em que o produto final são metabolitos tóxicos, como os ácidos fenilpirúvico, fenilático e fenilacético (5). Estes metabolitos originados são detetáveis na urina, sendo, por isso, mais uma via de confirmação de fenilcetonúria em recém-nascidos positivos (13, 16).

As elevadas concentrações de fenilalanina no sangue vão saturar um transportador, existente na barreira hematoencefálica e preferencial para o seu transporte, responsável pela passagem dos aminoácidos neutros de cadeia longa, como é o caso da tirosina e do triptofano. A diminuição das suas entradas, poderá potenciar uma disfunção nos neurotransmissores e a disponibilidade de vários aminoácidos essenciais para a síntese proteica. Assim, e, sendo estes aminoácidos precursores muito importantes em neurotransmissores, incluindo a dopamina e a serotonina, são suscetíveis de desempenhar um papel importante nas deficiências cognitivas observadas em doentes com fenilcetonúria (17).

Desenvolvimento Cognitivo Infantil

Após o nascimento dá-se um processo de maturação máxima no lactente, pelo que nessa altura é possível ser diagnosticada esta enfermidade. Por se tratar de uma doença transmitida geneticamente, os pacientes portadores de fenilcetonúria e os seus familiares devem receber aconselhamento genético, de forma a avaliar as possibilidades de desenvolvimento desta em gerações futuras. Apesar da interferência genética, via placentária, o bebé é capaz de receber todos os aminoácidos necessários ao seu crescimento, sem interferir com o desenvolvimento do seu sistema nervoso devido a hiperfenilalaninemias maternas. Estas atravessam a barreira placentária, atingindo níveis plasmáticos bastante mais elevados que no sangue materno, apresentando uma ação lesiva sobre o feto, principalmente a nível cerebral, acarretando diversas conseqüências (14, 18). Após o diagnóstico e, se não for começado o tratamento imediatamente após o nascimento, irá ocorrer um comprometimento progressivo das funções cerebrais com o aparecimento de diversos sintomas que levam a uma superior degradação do estado de saúde dos indivíduos fenilcetonúricos (19).

Num recém-nascido, o processo de amamentação fornece o alimento ideal que é capaz de garantir um ótimo crescimento e desenvolvimento do bebé, com diversas vantagens demonstradas. Crianças diagnosticadas com fenilcetonúria devem ser amamentadas, no entanto, há inúmeros cuidados que são necessários e que devem ser regularmente verificados. Eles precisam de ser frequentemente acompanhados por uma equipa multidisciplinar experiente em doenças hereditárias do metabolismo que irá quantificar e garantir que os níveis plasmáticos de fenilalanina não se encontram demasiado elevados, no que concerne a esta patologia. Não sendo ainda

relatadas recomendações específicas, diferentes abordagens são possíveis sobre o tema da amamentação podendo muitas mães ser encorajadas a utilizar uma mistura de leite materno e uma fórmula especial restritiva em fenilalanina para estes indivíduos (7, 16, 20, 21). O cérebro é um sistema muito sensível que regula e bloqueia a entrada de substâncias nocivas através da barreira hematoencefálica e, por sua vez, permite a entrada de substâncias que necessita para realizar as suas funções. Os aminoácidos são substâncias essenciais de que o cérebro carece para desempenhar a função de construção proteica e produção de neurotransmissores cerebrais. Neste sentido, e aquando de elevadas concentrações de fenilalanina sanguíneas, o cérebro não é capaz de filtrar a sua entrada, por este aminoácido não ser considerado nocivo, mas sim essencial e, portanto, é provocado um efeito neurotóxico a nível cerebral, por acumulação excessiva, com consequentes lesões (22).

Vários são os mecanismos fisiopatológicos descritos, atualmente, que se encontram por detrás das manifestações neurológicas. A Figura 1 esquematiza alguns dos possíveis mecanismos multifatoriais responsáveis pelas alterações neurológicas manifestadas por indivíduos com fenilcetonúria (23).

Na infância os défices cognitivos observados centram-se essencialmente nas funções executivas, como a memória e o raciocínio, atenção e velocidade de processamento (5, 19). O comprometimento progressivo das funções cerebrais numa criança manifestam-se a partir do momento em que não há um tratamento adequado num tempo apropriado desenvolvendo-se, por isso, diversos sintomas como, deficiências intelectuais, tremor, microcefalias, hiperatividade, crises convulsivas, atrasos no desenvolvimento, défices de atenção e, até mesmo comportamentos autísticos (5, 14). Além dos sintomas ditados anteriormente, uma criança que apresenta esta condição clínica, possui outras alterações no seu desenvolvimento, nomeadamente ao nível do crescimento caracterizando-se por ser mais reduzido que o esperado quando comparado com indivíduos isentos desta patologia (19). Podem apresentar também um odor característico da urina e tonalidades mais claras de cabelo, pele e íris, devido à inibição completa de

falta de pigmentação. Indivíduos que possuem esta patologia e não realizam a tratamento, poderão também apresentar uma expectativa de vida muito mais reduzida, podendo vir a falecer mais cedo, por volta dos 20/30 anos (19).

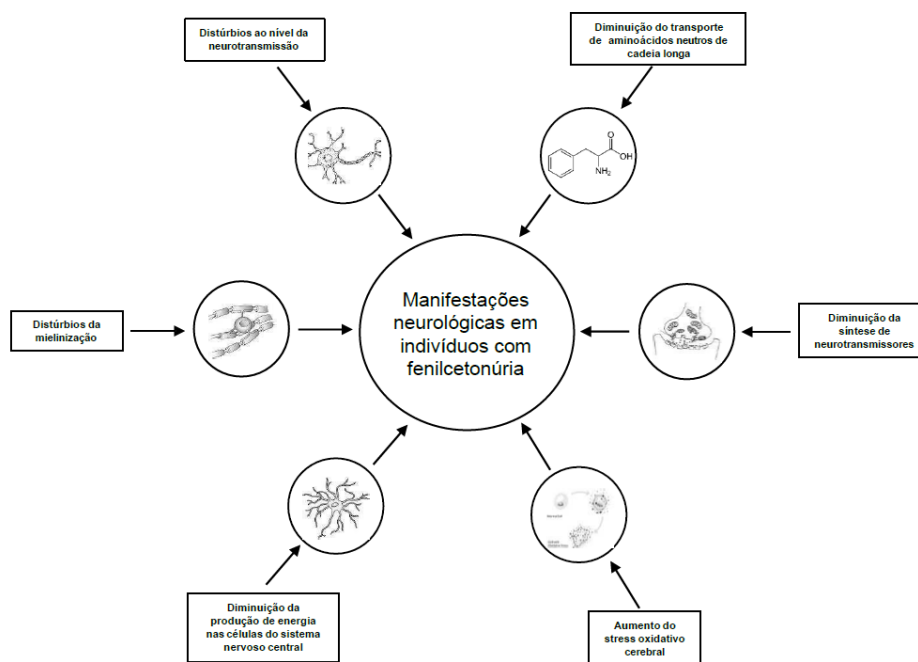
Em casos de tratamento tardio e, a partir da adolescência, são relatados défices semelhantes com os que ocorrem em crianças (24). Numa grande maioria dos indivíduos adultos portadores de fenilcetonúria não tratada precocemente, manifestam-se atrasos no desenvolvimento e deficiências intelectuais possuindo graves comprometimentos da comunicação expressiva, distúrbios de movimentos corporais, ataxia, comportamentos obsessivo-compulsivos e autolesivos, ansiedade, depressão, parkinsonismo neurodegenerativo e comportamentos compatíveis com transtorno do espectro autista (25).

Vários fatores têm sido sugeridos como principais contribuintes para a existência da prevalência de neurotoxicidade em fenilcetonúria. Entre os vários fatores, a deficiência no aminoácido não essencial tirosina, as concentrações elevadas de fenilalanina no transporte de metabolitos através da barreira hematoencefálica e o efeito da potencial deficiência em tirosina na neuro química e metabolismo, devido a ser um precursor muito importante de dopamina e outras catecolaminas (8).

No entanto, e em concordância com vários estudos, uma adesão precoce ao correto tratamento dietético melhora a gravidade dos sintomas descritos em indivíduos portadores de fenilcetonúria, podendo estes levar uma vida relativamente normal (25). Nos indivíduos fenilcetonúricos que não cumprem adequadamente o tratamento, conforme relatado por Carmona *et al.* foi demonstrado que apresentam desempenhos inferiores, suscitando um maior risco de apresentar défices cognitivos específicos (26). Neste sentido, foi descrito que o risco de apresentação de todos os sintomas ditados anteriormente, em indivíduos com fenilcetonúria, está relacionado com a idade de início da terapia, com os níveis plasmáticos de fenilalanina ao longo da vida e com a correta adesão ao tratamento. Deste modo, há necessidade constante de realização de testes neuropsicológicos como ferramentas de triagem para determinar que indivíduos necessitam de avaliações adicionais (27).

Figura 1

Mecanismos responsáveis pelas alterações neurológicas em indivíduos com fenilcetonúria



Intervenção Nutricional

Quando diagnosticada precocemente, a fenilcetonúria pode ser tratada por terapia dietética focada essencialmente na manutenção de baixos níveis de fenilalanina, de forma a evitar o desenvolvimento de alterações ao nível do desenvolvimento cognitivo. A dieta com restrição de fenilalanina é projetada de forma a garantir uma diminuição na concentração de fenilalanina plasmática e o fornecimento de tirosina e outros nutrientes, em quantidade necessária para o crescimento e desenvolvimento da criança (28).

A dietoterapia na fenilcetonúria é complexa e de longa duração sendo realizada exclusivamente por meio de uma alimentação restrita em fenilalanina (28). Este tratamento deve ser iniciado depois do nascimento e, imediatamente após o diagnóstico. A dieta deve ser rigorosa durante toda a infância, pois é a fase de vida onde há um maior desenvolvimento a nível neurológico e deverá ser mantida durante toda a vida (17). As recomendações nutricionais para o tratamento da fenilcetonúria para indivíduos em idade pediátrica visam assegurar o correto aporte nutricional para cada faixa etária. Em indivíduos com idade inferior a 6 meses, as recomendações nutricionais de fenilalanina, como guia para a instituição do tratamento, variam de 20 a 70 mg/kg/dia, entre os 6 e os 12 meses entre 15 a 50 mg/kg/dia. Na idade de 1 a 4 anos a recomendação é de 15 a 40 mg/kg/dia e entre os 4 e os 7 anos entre 15 a 35 mg/kg/dia. A partir dos 7 anos de idade e até aos 15 anos, para um indivíduo com fenilcetonúria a quantidade aconselhada deve encontrar-se entre 15 a 30 mg/kg/dia. As recomendações dos 15 aos 19 anos situam-se entre 10 a 30 mg/kg/dia (5).

Uma dieta equilibrada para um indivíduo com fenilcetonúria, deve consistir na restrição em fenilalanina, juntamente com suplementação de aminoácidos, vitaminas, minerais e ácidos gordos, caso as suas necessidades individuais não sejam supridas, bem como, devem ser incluídos alimentos hipoproteicos, providenciando uma maior fonte de energia (7). A dieta restrita em fenilalanina é utilizada para o tratamento inicial precoce, com recurso de pequenas quantidades de fenilalanina provenientes do leite materno ou da fórmula infantil comercial, tendo em conta ser uma ingestão suficiente em bebés. Em crianças, a ingestão diária de proteína é posteriormente calculada, através da qual se consegue definir a quantidade correta e necessária que poderá ser ingerida, dependendo das concentrações de fenilalanina plasmáticas. Os alimentos ricos em proteína como ovos, leite, queijo, carne, aves, peixe, feijão seco e outras leguminosas devem ser excluídos da dieta. No entanto, este regime alimentar restritivo não é suficiente para suprir as necessidades proteicas e de crescimento de uma criança, por isso, torna-se necessária a suplementação nutricional por meio da ingestão simultânea e diária de fórmulas comerciais infantis à base de misturas de aminoácidos, sendo o conteúdo de fenilalanina no leite materno inferior àquele encontrado nas fórmulas infantis (29). No entanto, estas formulações tornam a dieta pouco atrativa para uma criança, por isso, já é possível encontrar outros substitutos proteicos, diminuindo assim as dificuldades de adesão ao tratamento. Entre eles, estes podem ser encontrados sob a forma de saquetas, pequenas barras, comprimidos ou até mesmo na textura de gel/líquida com diferentes aromas, de forma a se tornarem mais aceitáveis para esta faixa etária (4, 5, 7, 14). O tratamento da fenilcetonúria pode também ser complementado com produtos hipoproteicos, que se caracterizam por serem alimentos especialmente formulados, pobres em fenilalanina, e que substituem os alimentos mais comuns da dieta, permitindo assim uma maior variedade alimentar e um superior aporte calórico (4, 14, 30).

Devido ao elevado custo das formulações de misturas de aminoácidos e dos produtos dietéticos hipoproteicos, em alguns países, este tratamento poderá ser compartilhado na sua totalidade, mediante

indicação médica dos centros de tratamento (14, 31).

O sucesso do tratamento vai depender principalmente da adesão do indivíduo às recomendações médicas e dietéticas prescritas (28). Um cumprimento estrito de uma dieta com restrição em fenilalanina, tem demonstrado a nível bioquímico uma superior normalidade, nomeadamente no que concerne às concentrações de fenilalanina, assim como, melhorias ao nível da prevenção de danos neurológicos e psicológicos (8).

De forma a contrariar os níveis elevados de fenilalanina no sangue, alguns doentes podem ser tratados com uma combinação de dieta e de um agente farmacológico, o dicloridrato de sapropterina, muito utilizado quando existem deficiências da enzima hidroxilase da fenilalanina, pois é uma forma sintética do cofator tetrahidrobiopterina, no entanto, e tal como em todos os fármacos existentes, pode não ter eficácia comprovada em todos os indivíduos (32). Este é um medicamento, administrado via oral, e utilizado no tratamento de níveis elevados de fenilalanina plasmáticas (33). Na fenilcetonúria, o medicamento atua ao nível do melhoramento da atividade da versão defeituosa da enzima, isto vai permitir o restauro da capacidade da enzima para converter fenilalanina em tirosina, reduzindo deste modo, os níveis plasmáticos de fenilalanina (33). De acordo com vários estudos e diante dos resultados, foi considerado um medicamento seguro e bem tolerado nas doses adequadas enquanto se manteve o controlo sanguíneo dos níveis de fenilalanina. No entanto, é de salientar que em alguns indivíduos existem também reações adversas leves a moderadas a este medicamento, pelo que não se adequa a todos os doentes (34). Os compostos que estabilizam a hidroxilase de fenilalanina, através do efeito *chaperone-like*, são pequenas moléculas que ajudam a corrigir ou melhorar a função da enzima mutada, promovendo uma maior atividade enzimática ou estabilidade proteica. Esta abordagem visa reduzir os níveis elevados de fenilalanina no corpo, característicos da fenilcetonúria, potencialmente mitigando os sintomas neurológicos associados à doença (17).

Posto isto, e embora o tratamento com tetrahidrobiopterina possa permitir um potencial relaxamento das restrições da dieta ou até mesmo substituir a intervenção dietética, é importante que o doente continue o tratamento dietético acompanhando com uma dieta pobre em fenilalanina e proteínas, de modo a garantir o controlo dos níveis deste aminoácido no sangue e o equilíbrio nutricional, com consequente prevenção de danos a nível neurológico (33). Vários estudos são concordantes, no que respeita ao cumprimento adequado e atempado do tratamento dietético para um desempenho superior a nível neurológico, no sentido em que, este controlo ao nível da dieta foi demonstrado como sendo um fator protetor de deterioração cognitiva manifestada em doentes fenilcetonúricos. Posto isto, destaca-se a importância do cumprimento da dieta a longo termo como um valor de segurança a partir do qual é possível prever um desenvolvimento cognitivo normal (35, 36).

Monitorização do Tratamento

Devido ao efeito neurotóxico da fenilalanina no organismo, a sua quantidade a nível sanguíneo deve ser monitorizada regularmente de acordo com as recomendações. Segundo as diretrizes europeias completas sobre fenilcetonúria, uma hiperfenilalaninemia é caracterizada por concentrações plasmáticas de fenilalanina superiores a 120 µmol/L (22).

A monitorização da quantidade de fenilalanina no sangue deve ser realizada semanalmente até se completar um ano de idade, quinzenalmente até aos 12 anos e, mensalmente a partir dos 12 anos de idade. Para mulheres antes da conceção e durante a gravidez,

a recomendação é de monitorizar duas vezes por mês. Para além da fenilalanina, um indicador que poderá ser importante em termos de monitorização, são os níveis séricos do aminoácido tirosina, na medida em que, nesta patologia se acaba por tornar um aminoácido essencial, onde cerca de 70 a 90% tem origem na fenilalanina, no entanto, não há evidência de valores consensuais relativamente às concentrações necessárias. Relativamente a este aminoácido e, para crianças com idade inferior a 1 ano, as recomendações nutricionais de tirosina variam entre 1100 a 3000 mg/dia, entre o primeiro ano de idade e o quarto varia entre 2800 a 3500 mg/dia e após esse quarto ano as recomendações são entre 4000 a 6000 mg/dia (21).

O horário de controlo metabólico deverá ser sempre o mesmo, devido às variações circadianas das concentrações ao longo do dia. Deste modo, é desejável que a monitorização seja efetuada logo pela manhã e num período de jejum. Para além de um controlo metabólico adequado, é importante que se efetue uma monitorização a nível analítico global com estudo hematológico, bioquímico e das funções renal e hepática, dadas todas as restrições alimentares implícitas ao tratamento, às quais podem colocar os doentes em risco nutricional. É necessário que se efetue uma análise variada a vários componentes, entre eles incluem-se a vitamina B12, o selénio, a carnitina, o colesterol, os triglicéridos, o cálcio, o fósforo, o ferro, a vitamina B6, o zinco, o ácido fólico, a IGF-1, a pré-albumina, a ureia e a creatinina. Estes exames deverão ser realizados com periodicidade anual, assumindo elevada importância dadas todas as restrições alimentares implícitas para o tratamento desta patologia, que podem colocar estes indivíduos em risco nutricional. Os resultados deverão ser posteriormente comparados com os valores de referência definidos para a idade (5). A avaliação da composição corporal é também bastante útil, de forma a monitorizar a evolução destes indivíduos devido à influência do seu padrão alimentar nos compartimentos corporais. Segundo Rocha *et al.*, pacientes fenilcetonúricos tratados adequadamente, precocemente e continuamente são capazes de atingir crescimento e composições corporais normais para a idade (37).

Nestas crianças tem sido descrito com grande frequência o risco de desenvolvimento de osteoporose, pelo que a avaliação da densidade mineral óssea é também um parâmetro que deverá ser avaliado regularmente. Esta avaliação é aconselhada realizar-se a partir dos seis anos de idade da criança e, após diagnóstico de patologia fenilcetonúrica (4, 5). Devido ao tratamento alimentar exigido, os portadores de fenilcetonúria têm também grande propensão ao desenvolvimento de anemia, por motivos de diminuição do consumo e, em alguns casos da completa restrição de alimentos proteicos e baixo consumo de ferro biodisponível. Posto isto, é essencial que se complemente a dieta restrita com o consumo de substitutos proteicos que são ricos em micronutrientes limitando assim, os riscos de desenvolvimento de anemias, sempre aliados de uma monitorização constante (4, 14).

Todas as restrições dietéticas a que um indivíduo com fenilcetonúria está sujeito devem ser cumpridas e monitorizadas ao longo do tempo, devido ao risco acrescido de desenvolvimento de deficiências tanto a nível nutricional como neuropsicológico (5).

ANÁLISE CRÍTICA

A presente revisão bibliográfica abordou a evolução da doença fenilcetonúria e em como uma alimentação desadequada pode comprometer o organismo de um indivíduo portador. Os doentes com estas perturbações não convertem o aminoácido fenilalanina da sua dieta em tirosina e, em consequência, este aminoácido acumula-se no sangue, atingindo níveis excessivamente elevados. Desta elevação

resultam diversas sequelas, destacando-se a extrema importância de um diagnóstico precoce. A base do tratamento desta patologia incide, como é consensual na literatura científica disponível, sobre o cumprimento estrito de uma dieta restrita no aminoácido essencial fenilalanina.

O cumprimento do controlo dietético, poderá ser complementado com novas modalidades de intervenções farmacológicas que atenuam ou eliminam as restrições alimentares impostas a estes indivíduos. Um exemplo disso, é a pegvaliase, caracterizando-se por uma terapia de substituição enzimática experimental projetada para reduzir as concentrações de fenilalanina no sangue em populações superiores a 16 anos de idade com fenilcetonúria. Vários estudos demonstraram eficácia significativa na diminuição de fenilalanina em comparação ao tratamento placebo, confirmando assim a eficácia deste tratamento (38). A implementação destas possibilidades para a maioria dos doentes ainda não foi possível, na medida em que a sua adesão envolve diversos desafios, nomeadamente em termos de limitações financeiras das famílias e do custo elevado dos alimentos especiais, apesar de em vários países já existir comparticipação, sendo o caso de Portugal, através da comparticipação a 100% pelo estado, mediante uma receita especial dos centros de tratamento e são fornecidos pelo Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães, no Porto (31). Além disso, um outro desafio para estes doentes é a sua integração social, assim como, o desconhecimento dos teores de fenilalanina dos alimentos, a escassez de produtos com teores reduzidos em fenilalanina e o conhecimento limitado quanto às implicações da doença, afetando assim negativamente o prognóstico.

Existe assim, uma necessidade crescente de se estudar e avaliar os indivíduos fenilcetonúricos, do ponto de vista clínico, metabólico, cognitivo e neuropsicológico o que poderá levar a uma maior compreensão dos mecanismos envolvidos nesta patologia.

É importante que todos os profissionais de saúde e principalmente os nutricionistas conheçam as particularidades da gestão nutricional e alimentar dos indivíduos com fenilcetonúria, por forma a garantir que apesar das restrições dietéticas usualmente implementadas, sejam garantidas todas as necessidades nutricionais em cada fase do ciclo de vida da pessoa com fenilcetonúria.

A fisiopatologia da fenilcetonúria e o facto de a deficiência enzimática estar localizada no fígado, torna discutível por vários autores tratamentos alternativos por meio de terapia génica, oferecendo esperança para o futuro. Estas novas vias terapêuticas em desenvolvimento, deverão permitir aos doentes escapar aos efeitos prejudiciais de um mau controlo metabólico. Porém, a realidade mais próxima até ao momento para a fenilcetonúria, centra-se na monitorização periódica dos níveis séricos de fenilalanina, de outros parâmetros de controlo metabólico relevantes e da implementação da terapêutica dietética, que serão fundamentais para a promoção da qualidade de vida destes indivíduos. Em suma, a implementação de uma intervenção nutricional e alimentar precoce em crianças com fenilcetonúria, é um fator determinante na gestão da patologia, devendo persistir para toda a vida, e que possibilita a prevenção de deficiências intelectuais e cognitivas com impacto a longo prazo.

FINANCIAMENTO

Este trabalho é financiado por fundos nacionais através da FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I.P., no âmbito do projeto FCT/UI/05704/2020.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum dos autores reportou conflito de interesses.

CONTRIBUIÇÃO DE CADA AUTOR PARA O ARTIGO

AF: Conceção, planeamento e elaboração do artigo na definição e execução da pesquisa bibliográfica inicial, na leitura e seleção da bibliografia obtida e na escrita das primeiras versões do manuscrito; RJ: Conceção, revisão e reformulação das versões iniciais do manuscrito, acompanhamento de todas as etapas da realização do artigo e revisão crítica e correção científica que deu origem à versão final do artigo. A versão final foi revista e aprovada por ambos os autores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lamônica DAC, Gejão MG, Ferreira AT, Silva GK da, Anastácio-Pessan F da L. Desenvolvimento infantil na fenilcetonúria: atuação fonoaudiológica. *Rev CEFAC*. 2009;12(2):326–330.
- Bone A, Kuehl AK, Angelino AF. A neuropsychiatric perspective of phenylketonuria I: Overview of phenylketonuria and its neuropsychiatric sequelae. *Psychosomatics*. 2012;53(6):517–523.
- Mitchell JJ, Trakadis YJ, Scriver CR. Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med*. 2011;13(8):697–707.
- 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.
- Rocha JC, Vilarinho L, Cabral A, Osório RV, Almeida MF. Consensus for the nutritional treatment of phenylketonuria. *Acta Pediatr Port*. 2007;38(1):44–54.
- Vilarinho L, Garcia P, Pinho Costa P. Programa nacional de Rastreo Neonatal: relatório 2022. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. 2023.
- 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.
- Williams RA, Mamotte CD, Burnett JR, Prof C, Burnett J. Phenylketonuria: An Inborn Error of Phenylalanine Metabolism. *Clin Biochem Rev*. 2008 Feb;29(1):31.
- Elhawary NA, AlJahdali IA, Abumansour IS, Elhawary EN, Gaboon N, Dandini M, et al. Genetic etiology and clinical challenges of phenylketonuria. *Hum Genomics*. 2022;16(1):1–17.
- Marcos AS, Faria AL, Mota LF. Fenilcetonúria - METIS. 2017.
- Regier DS, Greene CL. Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. *GeneReviews*®. 2017 Jan 5.
- Flydal MI, Martinez A. Phenylalanine hydroxylase: function, structure, and regulation. *IUBMB Life*. 2013 Apr ;65(4):341–349.
- Rodrigues CMD. A fenilcetonúria: doença monogénica de défice enzimático. Universidade Fernando Pessoa. 2015;1–37.
- Haack A. Fenilcetonúria : diagnóstico e tratamento. *Com Ciências Saúde*. 2012;23(4):263–270.
- Ney DM, Blank RD, Hansen KE. Advances in the nutritional and pharmacological management of phenylketonuria. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014 Jan;17(1):61.
- Vazquez-Agra N, Fernandez-Crespo S, Marques-Afonso AT, Cruces-Sande A, Barbosa-Gouveia S, Martinez-Olmos MA, et al. The correlation of lipid profile and waist circumference with phenylalanine levels in adult patients with classical phenylketonuria. *Med Clin (Barc)*. 2023;160(9):385–391.
- Lopes RR. Novas abordagens para o tratamento da fenilcetonúria : pequenas moléculas moduladoras da atividade e estabilidade da fenilalanina hidroxilase humana. Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa. 2017;1–98.
- Marqui ABT. Fenilcetonúria : aspectos genéticos , diagnóstico e tratamento. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2017 out-dez;15(4):282–288.
- Rosa RRPA. Fenilcetonúria: Uma Revisão De Literatura. *Rev electronica Farm*. 2014;XI(4):1808–80427.
- Zuvadelli J, Paci S, Salvatici E, Giorgetti F, Cefalo G, Re Dionigi A, et al. Breastfeeding in Phenylketonuria: Changing Modalities, Changing Perspectives. *Nutrients*. 2022;14(19).
- 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 Oct 12;12(1).
- Alliance NP. PKU and the Brain: New Research and Therapies. 2012. p. 1–48.
- Miguel F, Lemos P. Fenilcetonúria e Cérebro em Idade Pediátrica. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. 2021; 1–59.
- Hofman DL, Champ CL, Lawton CL, Henderson M, Dye L. A systematic review of cognitive functioning in early treated adults with phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):1–19.
- Mainka T, Fischer JF, Huebl J, Jung A, Lier D, Mosejova A, et al. The neurological and neuropsychiatric spectrum of adults with late-treated phenylketonuria. *Park Relat Disord*. 2021;89(November 2020):167–175.
- Carmona CM, Laúndes AF, Jorge DR. Défices Cognitivos em Crianças e Adolescentes com Fenilcetonúria Cognitive Deficits in Children and Adolescents with Phenylketonuria. *J Child Adolesc Psychol*. 2014;5(1):107–115.
- Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: Diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2014;16(2):188–200.
- De Mira NVM, Lanfer Marquez UM. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria. *Rev Saude Publica*. 2000;34(1):86–96.
- Krug BC, Gonçalves CBT, Gomes DF, Scherrer DZ, Junior HA de O, Schwartz IVD, et al. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria. Ministério da Saúde. 2020;1–44.
- Ramos PCPT, Almeida MF. Produtos Dietéticos Hipoproteicos Manual Serviço de Nutrição e Alimentação. Centro Hospitalar do Porto. 2014;1–66.
- Correia C, Ferreira AC. Fenilcetonúria: Tratamento dietético. Centro Hospitalar de Lisboa Central. 2021;1–8.
- Somaraju UR, Merrin M. Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 27;2015(3).
- European Medicine Agency. Kuvan sapropterin dihydrochloride. *Eur Public Assess Rep*. 2015;44(0):4–6.
- Raquel T, Andrade DM. KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) para o tratamento de fenilcetonúria: Parecer Técnico Científico, Custo- Efetividade e Impacto Orçamentário. 2020;195.
- Laúndes AFPP de S. Défices cognitivos específicos em crianças e adolescentes com fenilcetonúria diagnosticada e tratada precocemente. Universidade Lusíada. 2013;1–96.
- Araújo ABD, Dantas AHA, Vieira HRN, Xavier LB de S e B, Farias S de S, Souza AKP. Fenilcetonúria : fisiopatologia do dano neurológico e opções terapêuticas. *Brazilian J Heal Rev*. 2023;21193–21202.
- Rocha JC, van Spronsen FJ, Almeida MF, Ramos E, Guimarães JT, Borges N. Early dietary treated patients with phenylketonuria can achieve normal growth and body composition. *Mol Genet Metab*. 2013;110(SUPPL.):S40–3.
- Harding CO, Amato RS, Stuy M, Longo N, Burton BK, Posner J, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: A pivotal, double-blind randomized discontinuation Phase 3 clinical trial. *Mol Genet Metab*. 2018;124(1):20–6.