

ANÁLISE DA PATOLOGIA FENILCETONÚRIA (PKU) E SUAS IMPLICAÇÕES NA PROMOÇÃO DA SAÚDE: UMA REVISÃO

Livia Dena¹ Stéphanie Raquel Almeida Velande da Fonseca² Amanda Caroline Conteçotto³

RESUMO: A Fenilcetonúria (PKU), que inclusive foi a primeira doença metabólica hereditária conhecida por causa do retardo mental e a partir disso foi criado um programa de triagem neonatal. Assim, o objetivo do estudo foi realizar uma revisão para a análise da patologia fenilcetonúria (PKU) e suas implicações na promoção da saúde. O estudo caracteriza-se como estudo de revisão de literatura, de abordagem quantitativa, com coleta de dados primários e amostra não probabilística. que a fenilcetonúria pode ocasionar sequelas, dentre elas distúrbios mentais, crises convulsivas e perda progressiva da função cerebral, bem como problemas com o desenvolvimento, o autor ainda cita que a dieta ainda é a melhor recomendação para o tratamento, sendo realizada com recomendações dietéticas de forma adequada, permitindo assim o crescimento e desenvolvimento dos fenilcetonúricos.

Palavras-chave: Fenilcetonúria. Nutrição. Patologia.

Área Temática: Nutrição.

ABSTRACT: Phenylketonuria (PKU), which was the first known hereditary metabolic disease due to mental retardation, led to the creation of a neonatal screening program. Thus, the objective of the study was to carry out a review to analyze the pathology phenylketonuria (PKU) and its implications for health promotion. The study is characterized as a literature review study, with a quantitative approach, with primary data collection and a non-probabilistic sample. that phenylketonuria can cause sequelae, including mental disorders, seizures and progressive loss of brain function, as well as problems with development, the author also mentions that diet is still the best recommendation for treatment, being carried out with dietary recommendations of form, thus allowing the growth and development of phenylketonurics.

Keywords: Phenylketonuria. Nutrition. Pathology.

1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS), dispõe que doenças raras são aquelas que afetam até 65 pessoas a cada 100 mil indivíduos ou 1,3 a cada dois mil (COSTA et al., 2022). Essas patologias são caracterizadas por uma ampla diversidade de sinais e sintomas, que

¹ Centro Universitário Cidade Verde (UNICV) Maringá, Paraná.

² Centro Universitário Cidade Verde (UNICV) Maringá, Paraná.

³ Centro Universitário Cidade Verde (UNICV) Maringá, Paraná.

variam de doença para doença, assim como de pessoa para pessoa afetada pela mesma condição (SILVEIRA et al., 2022).

Dentre essas doenças temos a fenilcetonúria (PKU), que inclusive foi a primeira doença metabólica hereditária conhecida por causa do retardo mental e a partir disso foi criado um programa de triagem neonatal (SINGH et al., 2016). A fenilcetonúria é uma patologia recessiva com índice em populações caucasianas (SENA et al., 2020), que resulta de mais de 500 mutações diferentes do gene da fenilalanina hidroxilase localizado no cromossomo, essas mutações causam a conversão da enzima e a deficiência de fenilalanina (aminoácidos) em tirosina, causando um acúmulo de níveis neurotóxicos do substrato de fenilalanina, e tem a sua eliminação feita pelo urina do ácido fenilpirúvico (NOGUEIRA et al., 2021).

Durante décadas a triagem precoce da doença e uma dieta pobre em Phe (o aminoácido fenilalanina) melhoram as consequências da patologia, apesar disso, estudos apontam que as crianças apresentam comprometimento cognitivo, enquanto adolescentes e adultos podem desenvolver retardo nas funções executivas, atenção e habilidades sociais (MELO et al., 2020).

A melhor alternativa de ganhar qualidade de vida é a realização de um tratamento dietético vitalício, restringindo a ingestão de proteína de alimentos, para manter os níveis de Phe no sangue dentro da faixa estabelecida pela diretriz que recomenda os níveis de Phe entre 2 e 6 mg/dl até aos 12 anos e entre 2 e 8 mg/dl a partir os 12 anos de idade (COSTA et al., 2020). Assim, o objetivo do estudo foi realizar uma revisão para a análise da patologia fenilcetonúria (PKU) e suas implicações na Promoção da Saúde.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

O estudo caracteriza-se como estudo de revisão de literatura, de abordagem quantitativa, com coleta de dados primários e amostra não probabilística.

2.2 COLETA DE DADOS

Foi utilizada a base de dados teórico científica Pubmed que possui variedades de revistas científicas para pesquisa de dados. Serão usados como Mesh terms as palavras PKU,

fenilcetonúria, doenças raras e doenças autoimunes. Em relação à composição do trabalho serão utilizados artigos científicos atuais sobre a temática.

2.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Para realizar este estudo as informações não pertinentes com o tema foram excluídas, bem como artigos com conflitos de interesses e com informações desatualizadas, além disso, não foram considerados monografias de caráter de mestrado e doutorado.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apesar de comprovado os efeitos da fenilcetonúria, na literatura pesquisada encontram-se poucos estudos científicos, quando consultado no PubMed o termo “Fenilcetonúria” encontramos 08 trabalhos dos últimos 5 anos (2018-2023), descritos no quadro 1 a seguir:

Quadro 1. Revisão de artigos na PubMed com o termo “Fenilcetonúria”.

Título	Objetivo	Metodologia	Resultados	Referência
Extraction optimization of bioactive compounds from ora-pro-nobis (<i>Pereskia aculeata</i> Miller) leaves and their in vitro antioxidant and antihemolytic activities	Optimizar a extração de compostos fenólicos bioativos das folhas de ora-pro-nobis empregando misturas de solventes.	Dez extratos foram obtidos com água, etanol, acetona e suas misturas binárias e ternárias, avaliando-se a composição química, atividade antioxidante e bioatividades in vitro	O extrato otimizado é rico em compostos fenólicos (64 mg GAE/g) e proteínas (823 mg/g) e apresenta atividade antioxidante (também no meio intracelular) e inibe a peroxidação lipídica (32%) com hemólise hipotônica (H ₅₀ = 0,339%), não apresenta toxicidade in vitro contra o câncer e células normais.	PLANA, Jaume Campistol. Early diagnosis of phenylketonuria. <i>Physiopathology of the neuronal damage and therapeutic options. Medicina</i> , v. 79, p. 2-5, 2019..
Fórmulas metabólicas para pacientes fenilcetonúricas disponíveis no México	Verificar fórmulas metabólicas para pacientes fenilcetonúricos disponíveis no México	Efeitos da «fórmula médica» ou «fórmula metabólica sem fenilalanina», a qual foi concebida desde o primeiro terço do século XX. Posteriormente, vários estudos e modificações foram realizados para melhorar o	O presente trabalho descreve as principais características e diferenças entre as fórmulas livres de fenilalanina de acompanhamento disponíveis no México, para que o pessoal de saúde cuente com	LÓPEZ-MEJÍA, Lizbeth; GUILLÉN-LÓPEZ, Sara; VELA-AMIEVA, Marcela. Metabolic formulas for phenylketonuric patients available in Mexico. <i>Boletín médico del Hospital Infantil</i>

		prognóstico dos pacientes	elementos para sua prescrição correta.	de México , v. 78, n. 6, p. 612-620, 2021.
Dificuldades alimentares em pacientes com Fenilcetonúria	analisar os resultados de um instrumento que visa auxiliar na identificação de dificuldades alimentares em crianças com Fenilcetonúria (PKU), em comparação com crianças sem a doença.	estudo transversal, controlado, com amostra de conveniência composta por pacientes com PKU e indivíduos saudáveis, pareados por idade e sexo.	O estudo constatou que os pacientes com PKU tinham menos autonomia alimentar (p = 0,005), eram menos amamentados (p = 0,002) e usavam mais mamadeira do que os controles (p = 0,028).	ROCHA, Alexia Diovana Fernandes da et al. Feeding difficulties in patients with Phenylketonuria. In: CoDAS . Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia, 2023. p. e20210292.
Peptídeos derivados de caseína como ingrediente alternativo para dietas com baixo teor de fenilalanina	Avaliar os Peptídeos derivados de caseína como ingrediente alternativo para dietas com baixo teor de fenilalanina	os peptídeos foram produzidos por hidrólise triptica de caseinato de sódio e precipitação ácida com HCl, seguida de precipitação com etanol ou agregação de CaCl ₂ ou ZnSO ₄ . Resultado s: a análise de aminoácidos revelou uma redução significativa na quantidade de fenilalanina da proteína original.	os peptídeos derivados da caseína podem ser uma alternativa futura dos peptídeos de cadeia curta às formulações com baixo teor de fenilalanina.	KRÜGER, Claudia CH et al. Trabajo Original Otros. Nutr Hosp , v. 36, n. 3, p. 718-722, 2019.
Consumo alimentar em indivíduos com fenilcetonúria: uma revisão integrativa	Analisar Consumo alimentar em indivíduos com fenilcetonúria: uma revisão integrativa	foi realizada uma revisão integrativa da literatura sobre o consumo alimentar de indivíduos com PKU nas bases de dados PUBMED, BIREME e Science Direct.	evidências sobre a composição nutricional de sua dieta mostraram que indivíduos com PKU consomem entre 1.160-2.721 kcal de energia -7,2-17,4% (32,4-76,9 g) de energia como proteína, 45,9-69,2% de energia como carboidratos, 16,6-39% da energia na forma de lipídios - e entre 7,6 e 20 g de fibra.	MEZZOMO, Thais Regina et al. Dietary intake in individuals with phenylketonuria: an integrative review. Nutricion Hospitalaria , 2023.
Deficiência de BH ₄ identificada em programa de triagem neonatal para hiperfenilalaninemia	Analisar a Deficiência de BH ₄ identificada em programa de triagem neonatal para hiperfenilalaninemia	Estudo descritivo de pacientes com deficiência de BH ₄ identificados pelo Programa de Triagem Neonatal do Estado de Minas Gerais.	A prevalência encontrada foi de 2,1 para 1.000.000 de nascidos vivos, com frequência de 1,71% entre as hiperfenilalaninemias. Houve quatro casos (40%) com deficiência de 6-	SOUZA, Cezar Antonio Abreu de et al. BH ₄ deficiency identified in a neonatal screening program for hyperphenylalaninemia. Jornal de

			piruvil-tetrahydropterina sintase, três com deficiência de GTP ciclohidrolase I - forma autossômica recessiva e três com deficiência de dihidropteridina redutase (30% cada).	pediatria , v. 94, p. 170-176, 2018.
Resultados materno-fetais de gestações em mulheres atendidas em uma unidade de erros congênitos do metabolismo	Avaliar os Resultados materno-fetais de gestações em mulheres atendidas em uma unidade de erros congênitos do metabolismo	Estudo descritivo retrospectivo. Foram incluídas gestações de mulheres com EIM atendidas na unidade de referência de IEM adulto do Hospital Universitario Virgen del Rocío. As variáveis qualitativas foram descritas como n(%) e as quantitativas como P50 (P25-P75).	foram registradas 24 gestações: 12 recém-nascidos eram saudáveis, 1 herdou doença da mãe, 2 tiveram síndrome de fenilcetonúria materna, 1 nasceu morto (semana gestacional 31 + 5), 5 foram abortos espontâneos e 3 foram interrompidos voluntariamente. As gestações foram divididas em controladas e não controladas metabolicamente.	PIÑAR-GUTIÉRREZ, Ana et al. Maternal-fetal outcomes of pregnancies in women treated at an inborn errors of metabolism unit. Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.) , v. 70, n. 2, p. 98-106, 2023.
O valor da circunferência da cintura como preditor de risco cardiovascular em pacientes adultos com fenilcetonúria clássica	Quantificar o valor da circunferência da cintura como preditor de risco cardiovascular em pacientes adultos com fenilcetonúria clássica	Este foi um estudo observacional de caso-controle que incluiu pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de PKU clássica.	Não encontramos nenhuma tendência entre CC e níveis de ácido úrico, TG e HDL-c que alcançassem significância estatística (P<0,05) em pacientes sem PKU.	FERNANDEZ-CRESPO, Silvia et al. The value of waist circumference as a predictor of cardiovascular risk in adult patients with classic phenylketonuria. Medicina Clínica (English Edition) , v. 161, n. 11, p. 470-475, 2023.

Fonte: Dados da pesquisa.

Poucos estudos demonstram as consequências da patologia, Marquioti et al., (2018), relatam que a fenilcetonúria pode ocasionar sequelas, dentre elas distúrbios mentais, crises convulsivas e perda progressiva da função cerebral, bem como problemas com o desenvolvimento, os autores relatam que a dieta ainda é a melhor via para o tratamento, sendo realizada com recomendações dietéticas de forma adequada, permitindo assim o crescimento e desenvolvimento dos fenilcetonúricos.

Além disso, a baixa atividade da fenilalanina hidroxilase acarreta alterações em várias vias metabólicas, produzindo substâncias tóxicas. O quadro clínico do indivíduo com essa patologia compreende também graves alterações neurológicas, como, retardo mental, epilepsia, dificuldade de andar, distúrbios de comportamento, entre outros. Esses sintomas, são principalmente decorrentes do acúmulo de substâncias tóxicas no cérebro e no bloqueio no metabolismo da tirosina (MARTINS et al., 2009).

Vale ressaltar a patologia em mulheres grávidas, o não controle na gravidez pode gerar problemas no feto, atravessa a barreira placentária, atingindo níveis plasmáticos fetais até 1,9 mg/dl mais elevados que o sangue materno, o sistema hepático fetal tem dificuldades em metabolizar a fenilalanina, gerando a hiper fenilalaninemia, causando lesões severas ao feto, principalmente cerebral (SANTOS et al., 2012).

Por fim, destacamos que a fenilcetonúria é uma patologia tratada tanto no setor público como no privado. O diagnóstico correto e o tratamento são essenciais na prevenção das manifestações neurológicas e do acometimento funcional que caracterizam esta doença. Portanto, é de extrema importância que médicos e profissionais da saúde, inclusive os envolvidos na atenção a esses pacientes conheçam, compreendam e implementem o manejo nutricional de maneira correta (LOPEZ et al., 2021).

4. CONCLUSÃO

Concluimos com o estudo que apesar de conhecidos na literatura os efeitos da patologia fenilcetonúria e suas implicações para a saúde humana, o assunto ainda é pouco explorado em vista da quantidade pequena de artigos encontrados em nossas buscas dos últimos anos. Portanto, faz-se necessários novos estudos para que possamos compreender melhor a patologia e formas de prevenção e tratamento da mesma, garantindo a qualidade de vida para os pacientes que são acometidos pela doença.

5. REFERÊNCIAS

COSTA, Bruna Nunes et al. Fenilcetonúria: aspectos clínicos e epidemiológicos no Pará, Brasil. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 2, p. 7987-7999, 2022.

COSTA, Roseli Divino et al. Identificação de mutações no gene da PAH em pacientes com fenilcetonúria do estado de Mato Grosso. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 38, 2020.

FERNANDEZ-CRESPO, Silvia et al. The value of waist circumference as a predictor of cardiovascular risk in adult patients with classic phenylketonuria. **Medicina Clínica (English Edition)**, v. 161, n. 11, p. 470-475, 2023.

KRÜGER, Claudia CH et al. Trabajo Original Otros. **Nutr Hosp**, v. 36, n. 3, p. 718-722, 2019.

LÓPEZ-MEJÍA, Lizbeth; GUILLÉN-LÓPEZ, Sara; VELA-AMIEVA, Marcela. Metabolic formulas for phenylketonuric patients available in Mexico. **Boletín médico del Hospital Infantil de México**, v. 78, n. 6, p. 612-620, 2021.

MARQUIOTI, F. M. C. et al. Fenilcetonúria: uma revisão literária atualizada apresentando as principais complicações e melhores opções de tratamento. In: **Congresso Médico Acadêmico UniFOA**. 2018.

MARTINS, Fabiana Ferreira et al. Metabolismo do cálcio na fenilcetonúria. **Revista de Nutrição**, v. 22, p. 419-428, 2009.

MEZZOMO, Thais Regina et al. Dietary intake in individuals with phenylketonuria: an integrative review. **Nutricion Hospitalaria**, 2023.

NOGUEIRA, Zeni Drubi et al. Controle metabólico e composição corporal de crianças e adolescentes com diagnóstico neonatal de fenilcetonúria. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 39, 2021.

PLANA, Jaume Campistol. Early diagnosis of phenylketonuria. Physiopathology of the neuronal damage and therapeutic options. **Medicina**, v. 79, p. 2-5, 2019.

ROCHA, Alexia Diovana Fernandes da et al. Feeding difficulties in patients with Phenylketonuria. In: **CoDAS**. Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia, 2023. p. e20210292.

SANTOS, Mikaelly Pereira dos; HAACK, Adriana. Fenilcetonúria: diagnóstico e tratamento. **Com. Ciências Saúde**, v. 23, n. 4, p. 263-270, 2012.

SENA, Berilany dos Santos et al. EXCESSO DE PESO E FATORES ASSOCIADOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FENILCETONÚRIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 38, 2020.

SILVEIRA, Adriana Márcia et al. Overweight/obesity in adolescents with phenylketonuria: protective and predisposing factors. **Jornal de pediatria**, v. 98, p. 104-110, 2022.

SINGH, Rani H. et al. Updated, web-based nutrition management guideline for PKU: an evidence and consensus based approach. **Molecular genetics and metabolism**, v. 118, n. 2, p. 72-83, 2016.

SOUZA, Cezar Antonio Abreu de et al. BH₄ deficiency identified in a neonatal screening program for hyperphenylalaninemia. **Jornal de pediatria**, v. 94, p. 170-176, 2018.