

DESAFIOS E AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE FENILCETONÚRIA (PKU)

CHALLENGES AND ADVANCES IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PHENYLKOTUNURIA (PKU)

RETOS Y AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA FENILCOTUNURIA (PKU)

Ana Heloísa Nogueira Oliveira¹
Ianne Brasil Lins²
Ítalo Miguel Langbehn Rocha³
Jessica Alves Moreira⁴
Hirisleide Bezerra Alves⁵
Francisco Eduardo Ferreira Alves⁶

RESUMO: **Introdução:** A Fenilcetonúria (PKU) é um distúrbio metabólico hereditário causado pela deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase (PAH), resultando no acúmulo de fenilalanina e seus metabólitos tóxicos no organismo (Stone, 2021). Este acúmulo leva a complicações neurológicas e cognitivas significativas, afetando a qualidade de vida dos pacientes (Camilliani, 2019). O diagnóstico precoce é essencial e é realizado através do teste do pezinho, permitindo a implementação imediata da terapia dietética, que consiste na restrição da fenilalanina na dieta e na substituição por fontes proteicas alternativas (Camilliani, 2019). A falta de tratamento adequado pode resultar em danos neurológicos irreversíveis, incluindo retardo mental e distúrbios de comportamento (Rocha, 2023). Este trabalho busca identificar estratégias para melhorar a detecção e tratamento da PKU, observando fatores de neurotoxicidade (Lemos, 2021) e fornecendo orientações nutricionais específicas para pacientes com a doença (CodAS, 2023). O objetivo é promover um desenvolvimento neurológico saudável e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com PKU, através de uma abordagem integrada que considera tanto os aspectos clínicos quanto os psicossociais da condição (Van Spronsen, 2021). **Objetivo:** O objetivo do presente estudo é descrever a doença de fenilcetonúria de forma que exprima a importância do diagnóstico precoce e da realização do tratamento aos pacientes. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura, descritiva e informativa, as informações passadas todas retiradas de artigos científicos publicados de forma mais recente, trazendo conteúdo atualizado e bem evidenciado. **Resultados esperados:** Espera-se que a pesquisa, além do enriquecimento acadêmico e científico quanto a temática trabalhada, sejam fornecidas informações relevantes para à população sobre a importância de se conhecer a doença de fenilcetonúria, seu diagnóstico, e tratamento.

2513

Palavras-chave: Fenilcetonúria.. Diagnóstico. Tratamento. Dieta.

¹Graduanda em Biomedicina no centro Universitário Santa Maria.

²Graduanda em Biomedicina no centro Universitário Santa Maria.

³Graduando em Biomedicina no centro Universitário Santa Maria.

⁴Orientadora - Biomédica, Mestre, e professora no Centro Universitário Santa Maria.

⁵Coorientadora - Mestre e Professora no Centro Universitário Santa Maria.

⁶Coorientador - Biomédico, Mestre e professor no Centro Universitário Santa Maria.

ABSTRACT: Introduction: Phenylketonuria (PKU) is a hereditary metabolic disorder caused by a deficiency of the enzyme phenylalanine hydroxylase (PAH), resulting in the accumulation of phenylalanine and its toxic metabolites in the body (Stone, 2021). This accumulation leads to significant neurological and cognitive complications, affecting patients' quality of life (Camilliani, 2019). Early diagnosis is essential and is carried out through the heel prick test, allowing the immediate implementation of dietary therapy, which consists of restricting phenylalanine in the diet and replacing it with alternative protein sources (Camilliani, 2019). Lack of adequate treatment can result in irreversible neurological damage, including mental retardation and behavioral disorders (Rocha, 2023). This work seeks to identify strategies to improve the detection and treatment of PKU, observing neurotoxicity factors (Lemos, 2021) and providing specific nutritional guidance for patients with the disease (CodAS, 2023). The goal is to promote healthy neurological development and improve the quality of life of patients with PKU, through an integrated approach that considers both the clinical and psychosocial aspects of the condition (Van Spronsen, 2021). **Objective:** The objective of the present study is to describe the disease of phenylketonuria in a way that expresses the importance of early diagnosis and treatment for patients. **Methodology:** This is a descriptive and informative literature review, the information provided is all taken from scientific articles published more recently, bringing updated and well-evidenced content. **Expected results:** It is expected that the research, in addition to academic and scientific enrichment regarding the topic covered, will provide relevant information to the population about the importance of knowing the disease phenylketonuria, its diagnosis, and treatment.

Keywords: Phenylketonuria. Diagnosis. Treatment. Diet.

RESUMEN: Introducción: La fenilcetonuria (PKU) es un trastorno metabólico hereditario causado por una deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH), que resulta en la acumulación de fenilalanina y sus metabolitos tóxicos en el cuerpo (Stone, 2021). Esta acumulación conduce a importantes complicaciones neurológicas y cognitivas, que afectan la calidad de vida de los pacientes (Camilliani, 2019). El diagnóstico precoz es fundamental y se realiza mediante la prueba del talón, permitiendo la implementación inmediata de una terapia dietética, que consiste en restringir la fenilalanina en la dieta y sustituirla por fuentes alternativas de proteínas (Camilliani, 2019). La falta de un tratamiento adecuado puede provocar daños neurológicos irreversibles, incluidos retraso mental y trastornos del comportamiento (Rocha, 2023). Este trabajo busca identificar estrategias para mejorar la detección y el tratamiento de la PKU, observando factores de neurotoxicidad (Lemos, 2021) y brindando orientación nutricional específica para los pacientes con la enfermedad (CodAS, 2023). El objetivo es promover un desarrollo neurológico saludable y mejorar la calidad de vida de los pacientes con PKU, a través de un enfoque integrado que considera los aspectos clínicos y psicosociales de la afección (Van Spronsen, 2021). **Objetivo:** El objetivo del presente estudio es describir la enfermedad de fenilcetonuria de una manera que exprese la importancia del diagnóstico y tratamiento tempranos para los pacientes. **Metodología:** Se trata de una revisión descriptiva e informativa de la literatura, la información proporcionada es toda extraída de artículos científicos publicados más recientemente, trayendo contenidos actualizados y bien evidenciados. **Resultados esperados:** Se espera que la investigación, además del enriquecimiento académico y científico respecto al tema tratado, brinde información relevante a la población sobre la importancia de conocer la enfermedad fenilcetonuria, su diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: Fenilcetonuria. Diagnóstico. Tratamiento. Dieta.

INTRODUÇÃO

Fenilcetonúria (PKU) é uma doença genética, caracterizada pela incapacidade do organismo em metabolizar a fenilalanina adequadamente, o que causa um acúmulo desse aminoácido no corpo. As dificuldades desses pacientes abrangem desde desordens neurológicas, como retardo mental e convulsões, até problemas comportamentais e de desenvolvimento. (CodAS, 2023)

A necessidade de uma regulamentação nutricional com dieta restrita é enfatizada por Alexia Rocha em seu artigo no qual ela afirma a que a terapia dietética de pacientes com PKU consiste na restrição de Phe (fenilalanina) reduzindo ingestão de proteínas naturais e substituindo por outra fonte proteica (CodAS, 2023) Buscando prevenir os danos neurológicos irreversíveis e garantir um desenvolvimento saudável.

O acúmulo de fenilalanina pode causar neurotoxicidade, afetando diretamente a qualidade de vida dos pacientes. Danos cognitivos, dificuldades de aprendizado, distúrbios comportamentais e deficiências motoras são algumas das consequências observadas. O protocolo clínico lançado pelo Ministério da Saúde em 2020 destaca a importância de intervenções terapêuticas para mitigar esses efeitos. (Camilliani, 2019)

A deficiência de PAH (fenilalanina hidroxilase) também pode desencadear a diminuição de noradrenalina e dopamina, importantes neurotransmissores que com produção insuficiente podem levar a um quadro de hiperatividade, convulsões, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, comportamento agressivo ou tipo autista, microcefalia, tremores, e entre outros (Camilliani, 2019)

A interrupção ou negligência de seus cuidados podem impactar e afetar negativamente na qualidade de vida e relações sociais, portanto, compreender e tratar as implicações neurológicas e a importância da intervenção nutricional torna-se crucial para garantir o bem-estar dos pacientes. De acordo com o estudo de Wegberg et al. (2019), "a gestão eficaz da PKU requer uma abordagem multidisciplinar que integre cuidados médicos, dietéticos e psicossociais para otimizar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes".

A dieta restrita em fenilalanina é o pilar do tratamento da PKU, mas sua implementação pode ser complexa. Como observado por Thomas et al. (2020), "a adesão à dieta é um desafio contínuo para muitos pacientes com PKU, destacando a necessidade de estratégias de suporte nutricional e comportamental mais eficazes".

No Brasil, a PKU é incluída no Programa Nacional de Triagem Neonatal, sendo o primeiro erro inato do metabolismo a ser abordado nesse programa em todo o mundo. O diagnóstico precoce é oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) através do teste do pezinho, recomendando-se a coleta de sangue logo após 48 horas de vida para evitar falsos-negativos. A rigidez na dieta desde os primeiros meses de vida é fundamental para evitar complicações graves da doença. (Camilliani, 2019).

Vendo a importância da tirosina como aminoácido precursor de neurotransmissores monoaminérgicos, e seu déficit juntamente com o acúmulo de fenilalanina no organismo acarretarem consequências no desenvolvimento neurológico. Quais seriam as dificuldades encontradas na PKU? Qual a necessidade de manter a regulamentação nutricional? como a neurotoxicidade desse acúmulo afeta a qualidade de vida desses pacientes? (Lemos 2021).

MÉTODOS

Este artigo caracteriza-se como uma revisão da literatura do tipo integrativa que menciona uma síntese do assunto que está sendo desenvolvido teoricamente para ofertar melhor compreensão e elucidação, traçando uma análise de conhecimentos já construídos em pesquisas anteriores, isto é, um apanhado de informações de vários trabalhos referente ao tema já publicados, ampliando novos entendimentos a partir dessas pesquisas (BOTELHO et al., 2011).

2516

A revisão integrativa da literatura é sintetizada através de seis fases que são: 1- Construção do tema, hipóteses e pergunta norteadora; 2- Estabelecer os critérios de inclusão e exclusão da pesquisa a ser estudada; 3- Seleção das bases de dados e atribuição aos estudos; 4- Verificação dos estudos incluídos na revisão; 5- Interpretação dos resultados das pesquisas; 6- Apresentação da revisão com a síntese de conhecimentos (MENDES et al., 2008).

A pergunta norteadora da revisão integrativa em que o estudo será baseada é: Quais as dificuldades encontradas com pacientes de PKU e como melhorar sua qualidade de vida?

Nesse estudo, serão utilizados às bases de dados de artigos científicos: Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), e Google acadêmico. Os descritores selecionados foram: Fenilcetonúria, neurotoxicidade, qualidade de vida, todos cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DECS).

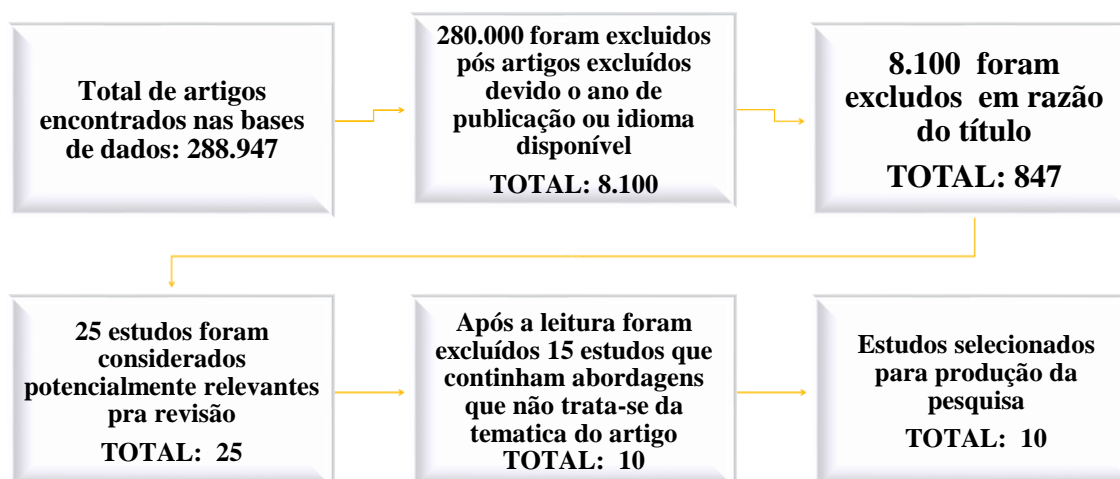
Os critérios de inclusão que foram utilizados para a seleção dos artigos científicos serão: artigos disponíveis e completos; artigos nacionais e internacionais com publicação em idiomas

português, inglês e espanhol estes traduzidos para a língua vernácula; e publicados no período de 2019 a 2021. Os critérios de exclusão serão: artigos inferiores a 2019, artigos que não condizem com a temática do estudo e publicações de artigos repetidos nas bases de dados.

Tabela 1 - Apresentação da quantidade de artigos encontrados nas bases de dados

SCIELO		GOOGLE ACADÊMICO
Fenilcetonúria	8	3.210
Neurotoxicidade	7	4.810
Qualidade de vida	1.912	279.000

Figura 01- Seleção de artigos através dos critérios de inclusão e exclusão.



Fonte: Oliveira, 2024

RESULTADOS E DISSCUSSÃO

Tabela 2- Apresentação de dados dos artigos selecionados, como o ano de publicação e a base de dados onde foram encontrados.

TITULO	ANO	BASE DE DADOS
1 Fenilcetonúria: fisiopatologia do dano neurológico e opções terapêuticas	2023	GOOGLE ACADÊMICO
2 Gestão e sociedade	2011	GOOGLE ACADÊMICO
3 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.	2002	GOOGLE ACADÊMICO
4 Estudo da inflamação, dano oxidativo e neurodegeneração em pacientes portadores de	2023	GOOGLE ACADÊMICO

Fenilcetonúria e em modelo animal de hiperfenilalaninemia: efeito da L-carnitina.		
5 Teste do Pezinho: mecanismos genéticos e aplicações	2023	GOOGLE ACADÊMICO
6 Aspectos psicossociais e qualidade de vida na população com diagnóstico de fenilcetonúria e seus cuidadores	2023	GOOGLE ACADÊMICO
7 Fenilcetonúria e cérebro em idade pediátrica	2021	GOOGLE ACADÊMICO
8 A importância do diagnóstico e do aspecto bioquímico para o tratamento.	2021	GOOGLE ACADÊMICO
9 Método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. Texto & contexto-enfermagem	2008	SCIELO
10 Anais de iniciação científica	2022	GOOGLE ACADÊMICO

3.1 IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO

A PKU é uma doença genética que ocorre através da mutação de um gene codificador de fenilalanina hidroxilase, que é responsável por codificar o aminoácido fenilalanina (Phe) em tirosina, gerando deficiência nos neurotransmissores dopamina e serotonina. Logo o acúmulo de Phe no sangue permite que metabólitos passem pelo Sistema Nervoso Central, tendo efeitos nocivos, como alterações nas vias dopaminérgicas devido a lesões cerebrais difusas. (Carvalho et. al; 2021)

2518

O teste é realizado através da triagem neonatal e os recém nascidos devem ter ao menos 48h de vida e já ter sido amamentado, onde é feito a análise do sangue onde é detectado a quantidade de fenilalanina no plasma, têm como objetivo diagnosticar a doença o mais cedo possível para tratar e evitar sequelas. O SUS oferece tratamento gratuito afim de garantir o desenvolvimento neurológico correto durante a vida. (Carvalho et. al; 2021)

3.2 TRATAMENTO

O tratamento da fenilcetonúria consiste em uma dieta livre de fenilalanina, visto que diminui seus metabólitos, eliminando assim os possíveis distúrbios do Sistema nervoso central, já que seus portadores não sofreriam com hiperfenilalanemia. Porém a exclusão dos alimentos com esse aminoácido (carnes, ovos, leites e derivados) acarreta na exclusão de outros nutrientes de capacidade antioxidante, como o selênio, L-carnitina, coenzima Q₁₀. (Gonçalves et. al; 2020)

A dieta deve ser introduzida logo após o primeiro mês de nascimento e seu tratamento restritivo tem menos suscetibilidade à toxicidade dos metabólitos e estimulação de enzimas residuais, porém mesmo com a adesão ao tratamento ainda pode ocorrer estresse oxidativo, causando aumento de radicais livres que são nocivos as membranas das células que aumentam pela carência nutricional. (Gonçalves et. al; 2020)

A dieta consiste na em classificações de alimentos em três grupos referentes ao teor de fenilalanina, seriam eles: O grupo verde, que consiste em alimentos permitidos, que não precisam ser calculadas a concentração de Phe, seriam açúcares, manteiga e margarina, bebidas sem aspartame, e algumas frutas e vegetais. O grupo amarelo, que seriam os alimentos que precisam de um controle, sendo necessário cálculo de quantidade de ingestão dos alimentos, como frutas vegetais e grãos com baixo teor de fenilalanina. E o grupo vermelho, proibidos para pacientes com PKU que seriam carne, leites e derivados, ovos e entre outros. (Gabe, 2023)

A rigorosa dieta e a falta de selênio, L-carnitina e Q₁₀ podem causar ainda a diminuição da adenosina trifosfato (ATP) interferindo na capacidade de regeneração celular, que pode ser explicado pela carência nutricional e estresse oxidativo, visto que apesar de diminuir metabólitos, ainda há uma necessidade do corpo de suprir a falta de nutrientes, o que necessita de um rigoroso acompanhamento. (Gonçalves et. al; 2020)

3.3 QUALIDADE DE VIDA E ASPECTOS PSICOSSOCIAIS

Quanto mais precoce o tratamento de fenilcetonúria melhor será a proteção do paciente de PKU que faz manutenção ao longo da vida se encontra de quaisquer agravamentos na sua condição, o que melhora significativamente sua qualidade de vida e bem-estar. Porém os índices de adesão ao tratamento são baixos principalmente na vida adulta, sendo o custo e disponibilidade grandes barreiras nessa adesão. (Gabe, 2023).

O receio de exclusão e estigmatização também são fatores que levam os pacientes a esconderem seus diagnósticos, como em refeições públicas, o consumo de alimentos considerados proibidos para os mesmos, flexibilizando a dieta ou até mesmo o padrão socioeconômico que dificulta a adaptação na dieta, também como o não reconhecimento da PKU como doença, com pouco conhecimento em relação a mesma também são fatores influentes (Gabe, 2023).

Os principais prejuízos cognitivos são de pacientes diagnosticados e tratados tardiamente, tendo como principais manifestações neuro-cognitivas deficiências intelectuais,

epilepsias, distúrbios comportamentais e psiquiátricos. PKU pode ser considerada a primeira doença na qual as alterações bioquímicas explicariam o desenvolvimento de deficiências intelectuais graves. (Gabe, 2023; van Spronsen et.al, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da revisão integrativa realizada sobre a fenilcetonúria (PKU), foi possível identificar uma série de desafios enfrentados por pacientes, desde o diagnóstico precoce até o tratamento e a manutenção da qualidade de vida ao longo do tempo.

A PKU, sendo uma doença genética decorrente da deficiência na atividade da enzima fenilalanina hidroxilase (PAH), demanda uma abordagem multidisciplinar e integrada desde o diagnóstico precoce até o acompanhamento ao longo da vida. A importância da terapia dietética, através da restrição da fenilalanina na dieta e da substituição por outras fontes proteicas, é fundamental para prevenir danos neurológicos irreversíveis e garantir um desenvolvimento saudável.

A neurotoxicidade resultante do acúmulo de fenilalanina afeta significativamente a qualidade de vida dos pacientes, impactando não apenas aspectos cognitivos, mas também comportamentais e psicossociais. A adesão ao tratamento, principalmente na vida adulta, é desafiadora, sendo influenciada por fatores como custo, disponibilidade, estigma social e falta de compreensão da doença.

É fundamental reconhecer que a intervenção nutricional desempenha um papel crucial no manejo da PKU, porém, a exclusão de alimentos ricos em fenilalanina pode acarretar em deficiências de outros nutrientes importantes, como selênio, L-carnitina e coenzima Q10. Portanto, uma abordagem individualizada e monitoramento rigoroso são essenciais para garantir o equilíbrio nutricional e prevenir potenciais complicações.

Em suma, para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com PKU, é necessário um esforço conjunto que envolva profissionais de saúde, políticas públicas eficazes, apoio psicossocial e conscientização da sociedade. Através de uma abordagem integrada e holística, é possível minimizar os desafios enfrentados por esses pacientes e proporcionar-lhes uma vida plena e saudável.

"O tratamento da fenilcetonúria não se resume apenas à dieta restrita em fenilalanina, mas sim a uma abordagem abrangente que considera aspectos biológicos, clínicos e

psicossociais, visando o bem-estar e a qualidade de vida dos pacientes." (Adaptado de Lemos, 2021; Gabe, 2023)

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, Ana Beatriz Diniz et al. Fenilcetonúria: fisiopatologia do dano neurológico e opções terapêuticas. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 5, p. 21193-21202, 2023.

BOTELHO, Louise Lira Roedel; DE ALMEIDA CUNHA, Cristiano Castro; MACEDO, Marcelo. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e sociedade**, v. 5, n. 11, p. 121-136, 2011.

COSTA, Andry Fiterman; PICON, Paulo D.; AMARAL, Karine Medeiros. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

FAVERZANI, Jéssica Lamberty. Estudo da inflamação, dano oxidativo e neurodegeneração em pacientes portadores de Fenilcetonúria e em modelo animal de hiperfenilalaninemia: efeito da L-carnitina. 2023.

FERREIRA, Fernando Rodrigues. Teste do Pezinho: mecanismos genéticos e aplicações.

GABE, Kamilla Mueller. Aspectos psicossociais e qualidade de vida na população com diagnóstico de fenilcetonúria e seus cuidadores. 2023.

JIMENEZ, SARAH et al. IMPLICAÇÕES CLÍNICAS NO TRATAMENTO TARDIO DA FENILCETONÚRIA. **ANAIS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA**, v. 19, n. 19, 2022.

2521

LEMOS, Francisco Miguel Pinto. **Fenilcetonúria e cérebro em idade pediátrica**. 2021. Dissertação de Mestrado.

LOPES, Layla Oliveira et al. FENILCETONÚRIA CLÁSSICA: A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO E DO ASPECTO BIOQUÍMICO PARA O TRATAMENTO. **Cadernos Camilliani e-ISSN: 2594-9640**, v. 16, n. 3, p. 1410-1427, 2021.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & contexto-enfermagem**, v. 17, p. 758-764, 2008