

**MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE ATENÇÃO SAÚDE**

**PORTARIA Nº 1.307, DE 22 DE NOVEMBRO DE 2013**

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,  
Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a fenilcetonúria no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;  
Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;  
Considerando as atualizações bibliográficas feitas após a Consulta Pública nº 41/SAS/MS, de 10 de novembro de 2010, e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas consequentemente publicado em portaria; e  
Considerando a avaliação técnica do Departamento de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e da Assessoria Técnica da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS/MS), resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Fenilcetonúria. Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da fenilcetonúria, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou do seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da fenilcetonúria.

Art. 3º Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 712/SAS/MS, de 17 de dezembro de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 244, de 22 de dezembro de 2010, Seção 1, página 107.

HELVÉLCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

**ANEXO**  
**PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS FENILCETONÚRIA**  
1 Metodologia de busca e avaliação da literatura  
Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane.  
Na base de dados Medline/Pubmed, a busca foi realizada em 26/05/2010 com os unitermos "Phenylketonurias" [Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh], restringindo-se a artigos em humanos e a tipos ensaio clínico, ensaio clínico randomizado, meta-análise, revisão e consenso, o que resultou em 108 artigos.  
Na base de dados Embase, a busca foi realizada em 05/07/2010 com os unitermos 'Phenylketonuria'/exp AND 'Therapy'/ex, restringindo-se a artigos em humanos e a tipos ensaio clínico controlado, meta-análise e revisão sistemática, o que resultou em 60 artigos.  
Na Cochrane, foi realizada busca em 27/07/2010. Foram identificadas 14 revisões sistemáticas com o termo "Phenylketonuria".  
Destas, apenas 2 abordavam a doença e foram incluídas neste Protocolo.  
As demais eram sobre outras doenças não relacionadas.  
Foram também consultados livros-texto de Genética, Endocrinologia Pediátrica e erros inatos do metabolismo, além do Up-ToDate, versão 18.1, disponível em [www.uptodateonline.com](http://www.uptodateonline.com). Outros artigos não indexados também foram incluídos na elaboração deste Protocolo.

Em 10/07/2013 foi feita atualização da busca a partir de 20/07/2010, data da revisão bibliográfica da versão anterior do presente Protocolo e foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos Mesh "Phenylketonurias" e "Therapeutics" e restringindo-se os limites a "Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial" a busca resultou em 5 artigos. Todos os resumos foram avaliados:

apenas 1 estudo avaliou a utilização de suplemento pobre em fenilalanina.

Na base de dados Embase foram utilizados os termos "Phenylketonuria" e "therapy" utilizando as mesmas restrições e limites da pesquisa no Pubmed. Das 7 publicações encontradas, 3 foram excluídas por não avaliarem terapia, 1 avaliou o consumo de alguns alimentos e 2 avaliaram medicamentos não disponíveis no país.

Ao final, a atualização da revisão da literatura resultou em 1 artigo, que foi avaliado na íntegra e incluído na presente versão do Protocolo.

## 2 Introdução

Fenilcetonúria (FNC) é uma doença genética, autossômica recessiva, causada por mutações no gene localizado no cromossomo 12q22-q24, o qual codifica a enzima hepática fenilalanina-hidroxilase (FAH). A ausência ou deficiência desta enzima impede a conversão hepática de fenilalanina (FAL), um dos aminoácidos essenciais e mais comuns do organismo, em tirosina, causando acúmulo de FAL no sangue e em outros tecidos(1-7).

É uma doença metabólica rara, com prevalência global média estimada de 1:10.000 recém-nascidos(8). A incidência varia entre as diferentes nações do mundo e os diferentes grupos étnicos. As maiores taxas são encontradas na Irlanda (1:4.500) e na Turquia (1:2.600), e as menores, na Finlândia, no Japão e na Tailândia (1:200.000, 1:143.000 e 1:212.000, respectivamente)(9,10).

Em 2001, Carvalho(11), em levantamento feito no Brasil por meio do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) do Ministério da Saúde, encontrou uma prevalência de FNC de 1:15.839.

Em 2002, a prevalência foi de 1:24.780. Este levantamento referia-se a 18 estados brasileiros(12). Desde a descoberta deste transtorno metabólico, houve enorme progresso em relação a seu diagnóstico precoce, tratamento e seguimento(13, 14).

Mais de 500 mutações foram identificadas no gene responsável pela doença, o que corresponde a uma gama enorme de fenótipos e, portanto, a uma grande variedade de manifestações clínicas e diversidade de gravidade. Níveis variados e crescentes de FAL podem ocorrer. O excesso é neurotóxico e leva a defeitos no desenvolvimento neuromotor e neurocognitivo(1-7). O retardo mental é irreversível se não diagnosticado e tratado em idade precoce(7).

A FNC é o mais frequente erro inato do metabolismo dos aminoácidos(15). O alto nível sanguíneo leva à excreção urinária aumentada de FAL e de seus metabólitos, as fenilcetonas(16) – fenilacetato e fenilactato(1). Aproximadamente 75% do catabolismo da FAL da dieta é realizado via FAH, que catalisa sua conversão em tirosina. Na FNC, os níveis de FAL estão aumentados enquanto os de tirosina são praticamente normais ou baixos. O cofator enzimático tetra-hidrobiopterina (BH4) é necessário para a atividade da FAH e defeitos no seu metabolismo são responsáveis por aproximadamente 2% dos casos de hiperfenilalaninemia (HFA), definida pelo valor sanguíneo de FAL maior que 2 mg/dl(1, 4).

Os indivíduos com deficiência de FAH apresentam níveis plasmáticos de FAL persistentemente inferiores a 2 mg/dl (120 micromol/l) sem tratamento(9).

Existem algumas classificações para as HFAs, que se baseiam nas concentrações plasmáticas da FAL ao diagnóstico (paciente ainda sem tratamento), na tolerância à FAL e no grau de deficiência da FAH(1,7,10,16-18). Entretanto, apenas os graus de HFA mais elevados são prejudiciais para o desenvolvimento cognitivo(19).

Muitas vezes, níveis inferiores a 10 mg/dl podem significar HFA transitória, por imaturidade hepática ou enzimática. Nas formas transitórias, os pacientes não necessitam de dieta isenta de FAL porque os níveis tendem a diminuir nos primeiros meses de vida, nunca se elevam acima de 10 mg/dl e os pacientes têm desenvolvimento psicomotor normal(2).

O mecanismo fisiológico responsável pelo retardo mental na HFA não está ainda bem entendido, mas a FAL por si só parece ser o agente tóxico maior(3, 16). O excesso de FAL interferiria no crescimento cerebral, no processo de mielinização, na síntese dos neurotransmissores e no desenvolvimento sináptico e dendrítico(1,3). O excesso de FAL inibe competitivamente o transporte e a captação neuronal de outros aminoácidos cerebrais através da barreira hematoencefálica, causando diminuição da concentração cerebral intracelular de tirosina e de 5-hidroxitriptofano, limitando a produção de serotonina e das catecolaminas dopamina, noradrenalina e adrenalina, além da melatonina(3).

A variabilidade entre os fenilcetonúricos não depende apenas dos fatores genéticos; fatores ambientais e estilos de vida diferentes, como a idade do início do tratamento e o grau de controle da dieta, também contribuem para estas variações(16).

Os recém-nascidos portadores de HFA são assintomáticos antes de passarem a receber alimentos que contenham FAL (leite materno ou fórmulas infantis próprias da idade). Se a doença não for detectada pelo rastreamento metabólico, seu início é insidioso e só se manifestará clinicamente em torno do 3o ou 4o mês de vida(1,20).

Nessa época, a criança começa a apresentar atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor, podendo mostrar irritabilidade ou apatia, perda de interesse pelo que a rodeia, convulsões, eczema crônico, hipopigmentação cutânea, cheiro característico da urina, da pele e dos cabelos (odor de rato pela presença do ácido fenilacético) e padrão errático do sono(1,3,12,20).

A principal característica da doença não tratada é retardo mental, que vai piorando durante a fase de desenvolvimento do cérebro e que se estabilizaria com a maturação completa deste órgão. O quociente de inteligência (QI) mede a extensão deste retardo e varia de leve a gravemente prejudicado(1). A HFA não tratada resulta em progressivo retardo mental, com QI abaixo de 50. A piora está relacionada aos níveis sanguíneos de FAL(6).

Com o passar do tempo, a criança pode apresentar problemas de postura para sentar, anormalidade da marcha, hiperatividade e distúrbios comportamentais(1). A fala e o desenvolvimento intelectual vão se tornando bastante afetados(3). Pode haver também comprometimento emocional, como depressão, e complicações neurológicas, como tremores, espasticidade, ataxia e epilepsia que iniciam na infância e progridem na adolescência(6).

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Se a doença for diagnosticada logo após o nascimento e o paciente for mantido em dieta restrita em FAL, os sintomas podem ser prevenidos e a criança pode ter desenvolvimento e expectativa de vidas normais(3,7).

O acompanhamento de meninas com FNC ou com HFA não FNC(9) merece atenção especial em caso de gravidez. A dieta isenta de FAL deve ser orientada antes e durante toda a gestação com o objetivo de evitar a embriopatia por FAL ou síndrome da FNC materna, visto que pode ocasionar malformações cardíacas, microcefalia, anomalias vertebrais, estrabismo e retardo mental mesmo que o feto não tenha FNC(1, 2).

O rastreamento no Brasil é realizado pelo "teste do pezinho", no âmbito do Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde.

### 3 Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10)

- E 70.0 Fenilcetonúria clássica

- E 70.1 Outras hiperfenilalaninemias (por deficiência de fenilalanina-hidroxilase)

### 4 Diagnóstico

#### 4.1 Clínico

Níveis elevados de FAL causam dano neurológico às crianças em desenvolvimento, resultando em retardo mental, microcefalia, retardo da fala, convulsões, distúrbios do comportamento, irritabilidade, hipopigmentação cutânea, eczemas e odor de rato na urina(2,21). É imperativo acompanhar o desenvolvimento cognitivo e social das crianças e dos adultos afetados(2). Mesmo com o controle dietético precoce, ocorrem deficits de processamento da informação, de execução e de abstração em qualquer idade(15).

#### 4.2 Laboratorial

O rastreamento neonatal é o modo mais eficaz de diagnosticar FNC. A coleta de sangue deve ser feita a partir de 48 horas até o 5o dia do nascimento após exposição a dieta protéica. Recém-nascidos com níveis elevados devem ser encaminhados para avaliação diagnóstica, conforme recomenda o Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde(16). O teste se tornou rotina devido ao excelente prognóstico para crianças com deficiência de FAH tratadas precocemente pelo alto risco de dano cerebral grave e irreversível para as que não eram tratadas(9).

Os métodos laboratoriais utilizados para medir FAL são espectrometria de massa em tandem, cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), cromatografia gasosa e testes enzimáticos e fluorimétricos(1). Resultado positivo de rastreamento para HFA ocorre quando os níveis de FAL estão acima do ponto de corte, ou seja, maior que 2 mg/dl (120 micromol/l) e devem ser confirmados por uma segunda análise dos aminoácidos FAL e tirosina (quantitativa).

Nos casos confirmados, geralmente a razão FAL/tirosina é 3 ou mais.

Nos pacientes com FNC, a tirosina está diminuída, e a análise da urina mostra excreção aumentada de fenilpiruvato, fenilactato e fenilacetato(3).

O diagnóstico de FNC é feito quando os níveis séricos de FAL encontram-se persistentemente elevados e os níveis de tirosina estão normais ou diminuídos, tendo sido excluída a deficiência de BH4(3,16,22). Excluir a deficiência de BH4 é importante para o processo diagnóstico(16). A BH4 é um cofator essencial para as enzimas fenilalanina-hidroxilase, tirosina-hidroxilase e triptofano-hidroxilase.

Defeitos no seu metabolismo seriam responsáveis por 2% dos pacientes com HFA. Clinicamente há aumento dos níveis de FAL séricos ou progressiva piora neurológica por diminuição da produção dos neurotransmissores dopamina, epinefrina, norepinefrina e serotonina.

O diagnóstico diferencial é feito pela dosagem de biopterina ou neopterina no sangue, na urina ou no líquor(1).

Inexiste consenso internacional quanto ao ponto de corte para o tratamento, variando entre 6,7 mg/dl (400 micromol/l) no Reino Unido, 10 mg/dl (600 micromol/l) na Alemanha e França e 6 a 10 mg/dl (360 a 600 micromol/l) nos EUA(3).

Crianças com níveis maior ou igual a 10 mg/dl (600 micromol/l) devem começar com dieta logo que possível, idealmente com 7 a 10 dias de vida(16, 22). Níveis entre 8 e 10 mg/dl (480-600 micromol/l) persistentes (pelo menos em 3 dosagens consecutivas, semanais, em dieta normal) também indicam tratamento(16).

A análise molecular que avalia as mutações da FAH não é obrigatória para o diagnóstico, podendo auxiliar na detecção de heterozigotos, diagnóstico pré-natal, aconselhamento genético, acompanhamento e prognóstico da gravidade clínica a longo prazo(1,7,16).

### 5 Critérios de inclusão

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com nível de FAL maior ou igual a 10 mg/dl (600 micromol/l) em dieta normal(1,16) e todos os que apresentarem níveis de FAL entre 8 e 10 mg/dl persistentes (pelo menos em 3 dosagens consecutivas, semanais, em dieta normal)(10).

#### 6 Critérios de exclusão

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem as seguintes condições:

- aumento de FAL secundário a tirosinemia (caracterizado pelo aumento concomitante de FAL e tirosina);
- hiperfenilalaninemia transitória (caracterizada pela normalização espontânea dos níveis de FAL durante os 6 primeiros meses de vida);
- hiperfenilalaninemia por defeito de BH4 (os defeitos no metabolismo do BH4 são responsáveis por 2% dos casos com níveis aumentados de FAL).

#### 7 Casos especiais

##### Gestação

Meninas portadoras de FNC e de HFA não FNC(9) em idade fértil deve receber orientação especial quanto aos métodos anticoncepcionais e ao planejamento da gravidez. A dieta isenta de FAL deve ser estabelecida antes e durante toda a gestação com o objetivo de evitar embriopatia por FAL ou síndrome da FNC materna(1, 2, 12, 23).

A exposição intraútero ao excesso de FAL, potente agente teratogênico(9), no início da vida fetal gera efeitos graves. A concentração de FAL é maior no feto do que no plasma materno(1), pois a placenta naturalmente concentra altos níveis de aminoácidos, entre eles FAL. Retardo mental ocorrerá em 90% destas crianças e malformações congênitas em 25%, dentre as quais malformações cardíacas, microcefalia, anomalias vertebrais e estrabismo(1,2). O período crítico para o sistema nervoso central, crânio e coração ocorre entre a 5ª e a 8ª semana após a última menstruação. Portanto, se uma grávida com FNC não estiver metabolicamente controlada antes da 5ª semana de gestação, os níveis altos de FAL passam para o feto através da placenta e vão exercer efeitos teratogênicos irreversíveis no seu desenvolvimento(2).

O controle metabólico é atingido com níveis de FAL menor que 6 mg/dl antes da concepção e durante toda a gestação(2). As normas britânicas e alemãs recomendam manter estes níveis entre 1 e 4 mg/dl (60-240 micromol/l) antes e durante a gestação, enquanto o Estudo Colaborativo Materno de FNC, baseado em mais de 500 gestações, recomenda mantê-los entre 2-6 mg/dl (120-360 micromol/l)(16).

#### 8 Centro de referência

O tratamento dos pacientes com FNC, conforme definido pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde, deve ser realizado em centros de atendimento estaduais especializados (Serviço de Referência em Triagem Neonatal - SRTN), incluindo, também, o aconselhamento genético(9). O acompanhamento dos pacientes deve ser feito por equipe multidisciplinar com composição mínima de médico e nutricionista especializados, podendo agregar outros profissionais na dependência da estrutura do serviço(22).

#### 9 Tratamento

Dieta restrita em FAL é eficaz em reduzir os níveis sanguíneos de FAL e melhorar o QI e o prognóstico neuropsicológico dos pacientes com HFA(24).

O tratamento deve ser iniciado tão cedo quanto possível, idealmente até o 10º dia de vida. O aleitamento materno deve ser encorajado e associado ao uso de fórmula isenta de FAL. Os níveis de FAL devem ser diminuídos rapidamente(1,3,5,16,24).

Estudos randomizados controlados são necessários, mas a tendência atual é recomendar tratamento dietético para toda a vida(1 6,12,16,20, 24-26). O conceito de que, devido à maturidade cerebral, o QI estabilizaria após os 10 anos de idade(27) não foi confirmado em recente meta-análise que mostrou associação inversa entre os níveis de FAL e QI. Nesta meta-análise, para cada aumento de 1,7 mg/dl nos níveis sanguíneos de FAL, houve redução de 1,3 a 3,9 pontos no QI em pacientes com FNC tratados precocemente, com níveis de FAL acima 6,5 a 12,5 mg/dl, mostrando que o cérebro continua susceptível à neurotoxicidade da FAL(10). Ensaio clínico randomizado cruzado demonstrou que, em adultos, o tratamento não só afetou níveis de FAL, mas também que testagens neuropsiquiátricas demonstraram benefício do tratamento (28).

O suporte principal para o controle metabólico dos pacientes é dieta restrita em alimentos que contenham FAL combinada com um substituto proteico isento ou com taxas muito baixas de FAL. Geralmente são misturas de aminoácidos ou hidrolisados de proteínas que suprem as necessidades para crescimento e desenvolvimento normais(1,3,5,8,29,30), evitando níveis neurotóxicos de FAL, mas ao mesmo tempo oferecendo-o em quantidades mínimas necessárias. Estas quantidades podem vir das fórmulas industrializadas ou do próprio leite materno, que possui menor teor de FAL do que as fórmulas e maiores benefícios imunológicos e psicológicos(2,13,22,29,31,32). As fórmulas são medicamentos que devem conter as quantidades recomendadas de vitaminas e sais minerais adequadas à faixa etária do paciente, ou seja, devem seguir as recomendações vigentes da ANVISA, para pessoas normais. A fórmula isenta de fenilalanina é recomendada para todos os pacientes em todas as idades, sendo que a quantidade e qualidade (tipo de fórmula) varia conforme a idade e peso.

O tratamento é sempre acompanhado de monitoramento rigoroso dos níveis séricos da FAL(1,16,22,29,31,33,34). O tratamento dietético restritivo é bem sucedido, requerendo adesão contínua dos pacientes e de suas famílias(22-24). Os maiores benefícios do manejo dietético ocorrem no recém-nascido e na criança, mas, conforme comentado anteriormente, o controle por toda a vida dos níveis da FAL sérica é recomendado para prevenir manifestações neurológicas, comportamentais e cutâneas na vida adulta(22,35,36). Para crianças com FNC, visando não incorrer em prejuízo do seu crescimento, recomenda-se ingestão de proteínas acima (em torno de 113% a 129%) do preconizado para crianças não fenilcetonúricas da mesma faixa etária(37). A ingestão de fórmula deve ser dividida em 3 porções junto às refeições principais(38).

Quanto à população de adultos nascidos antes dos testes de rastreamento, portadores de incapacidades intelectuais, problemas de comportamento e dependentes, há estudo que sugere que a dieta restrita em FAL melhora o comportamento, o que, conseqüentemente, propicia melhor qualidade de vida aos pacientes e a seus cuidadores(39). Outros estudos sugerem que diagnosticar adultos com retardo mental portadores de FNC é importante, já que o tratamento dietético específico é benéfico mesmo numa fase tardia(13, 40). Os efeitos deletérios do excesso de FAL sobre o sistema nervoso central ocorridos nos primeiros anos de vida são irreversíveis, no entanto certos efeitos tóxicos sobre distúrbios comportamentais parecem ser reversíveis, como a melhora da agitação e da agressividade(41). A composição da dieta para FNC mudou muito pouco desde que foi instituída nos anos 1950. Basicamente, é uma dieta pobre em proteínas suplementada por uma mistura de aminoácidos isenta de FAL e acrescida de minerais, vitaminas e outros nutrientes(21). A Tabela 1 traz um Guia Dietético para FNC.

Tabela 1 - Guia Dietético para FNC - Alimentos(1)

| GRUPO VERDE  |
|--|
| Permitidos - Alimentos deste grupo não precisam de cálculo do conteúdo de FAL para serem consumidos                              |
| Frutas: maioria das frutas, com exceção de figos secos   |
| Vegetais: maioria dos vegetais, pickles em vinagre   |
| Gorduras: manteiga, margarina, toucinho, óleos e gorduras vegetais   |
| Bebidas: limonada, café, chá, água mineral, sucos de frutas e refrigerante sem aspartame   |
| Açúcares: refinados, balas de frutas e gomas, mel, pirulitos, geleias de frutas, manjar, tapioca, sagu                           |
| GRUPO AMARELO  |
| Alimentos deste grupo contêm níveis médios de FAL, devendo seu conteúdo ser calculado acuradamente. Pesem a comida após cozinhar |
| Vegetais: batatas, aipim, batata doce  |
| Frutas: banana (uma pequena porção por dia), abacate, maracujá, frutas secas   |
| Alimentos especiais com baixo teor de proteína   |
| Arroz  |
| GRUPO VERMELHO   |
| Alimentos deste grupo contêm altos níveis de FAL e não devem ser consumidos por pacientes com FNC                                |
| Todos os tipos de carne, peixe, ovos   |
| Nozes, soja, lentilha, ervilha, feijão, leite e produtos feitos destes alimentos   |
| Laticínios: leite, queijos, sorvete, cremes  |
| Grãos, mingau de leite, cereais, pão, massas, aveia  |
| Chocolate e achocolatados  |
| Aspartame  |

MacDonald e colaboradores(42) demonstraram que o uso livre de frutas e vegetais contendo 51 a 100 mg/100 g de FAL não descompensa crianças com FNC e aumenta a tolerabilidade da dieta.

São permitidos livremente cogumelos, alho-poró, abacate e passas de uvas secas.

#### Complementos

Os aminoácidos essenciais, as vitaminas e os sais minerais são administrados por meio de fórmulas alimentares, normalmente apresentadas em forma de pó e consumidas após dissolução em líquidos.

São misturas de aminoácidos sintéticos isentas de FAL e acrescidas dos elementos acima citados mais gorduras e carboidratos para suprir as necessidades das diferentes faixas etárias. Estas misturas possuem odor e paladar desagradáveis, e sua ingestão, contrariando as orientações, geralmente é feita de uma vez só, prejudicando sua utilização biológica e aumentando os efeitos adversos (náuseas, vômitos, tonturas, diarreia). A qualidade de vida sob esta dieta fica comprometida, e a adesão ao tratamento diminui à medida que o paciente cresce(20,21).

No mercado estão disponíveis várias formulações que se diferenciam pelo teor calórico, pela adição de gordura e carboidratos e, principalmente, pela especificação etária. Embora sejam de fácil prescrição, são produtos caros e resultam numa dieta pouco palatável e monótona(20). Um primeiro estudo randomizado controlado cruzado foi realizado com um substituto proteico líquido pronto para ser ingerido. Sua resposta foi eficaz, melhorando a adesão e a independência de adolescentes e adultos(43).

Alguns substitutos proteicos em cápsulas, pequenas barras e sachês com gosto e cheiro de frutas mais palatáveis já são oferecidos em lojas especializadas, com melhor aceitação do que as fórmulas tradicionais(44). No entanto, a restrição dietética, que é o grande problema da adesão, continua.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o complemento alimentar.

#### 9.1 Esquemas de administração

As quantidades de aminoácidos, proteínas e FAL recomendadas estão detalhadas nas tabelas 2 e 3. Para crianças de até 2 anos de idade, recomenda-se que o consumo da fórmula isenta de FAL seja distribuído igualmente ao longo das 24 horas do dia para minimizar as flutuações nas concentrações plasmáticas de FAL e dos aminoácidos.

A administração deve ser feita em 6 porções iguais, divididas durante o dia e a noite, reproduzindo o padrão fisiológico dos indivíduos normais(45).

Para adolescentes e adultos, as orientações variam e são mais ou menos liberais, mas o consenso é que a dieta deve ser seguida por toda a vida, sem restrição quanto ao número de refeições ao dia(9).

Tabela 2 - Recomendações Diárias de Ingestão de Aminoácidos e Proteína Totais para Lactentes, Crianças e Adultos com FNC

| Idade (anos) | Proteína da fórmula metabólica (g/kg de peso/dia) | Proteína total (g/kg de peso/dia) |
|--------------|---|-----------------------------------|
| 0 a 2        | 2,5 (mínimo)                                      | 3                                 |
| 3 a 10       | 1,7   | 2 a 2,5                           |
| 11 a 14      | 1,25  | 1,5                               |
| Acima de 14  | 0,8   | 1                                 |

Adaptado de MacDonald e colaboradores 2006(32); Acosta e colaboradores 2003(37); Cockburn e cols 1993(46).

Tabela 3 - Orientação Inicial para o Uso de FAL

| Idade (anos) | Necessidade aproximada de FAL (mg/kg de peso/dia) |
|--------------|---|
| 0 a 0,5      | 20 - 70   |
| 0,5 a 1      | 15 - 50   |
| 1 a 4        | 15 - 40   |
| 4 a 7        | 15 - 35   |
| 7 a 15       | 15 - 30   |
| 15 a 19      | 10 - 30   |

Fonte: Acosta e colaboradores 2003(37).

#### 9.2 Tempo de tratamento

O tratamento dietético restritivo em alimentos que contenham FAL deve ser mantido por toda a vida(1,2,6,12,16,22,25,26). Desta maneira, a adesão à dieta é um dos fatores mais críticos a serem abordados pelas equipes multidisciplinares e gestores de saúde pública que lidam com esta doença.

#### 9.3 Benefícios esperados

A FNC é uma das poucas doenças genéticas em que o retardo mental pode ser prevenido com diagnóstico e tratamento precoces(21). Com o aumento da experiência e dos dados da literatura especializada, é consenso que a maior adesão ao tratamento e a manutenção da dieta por toda a vida promovem melhor resultado a longo prazo no que diz respeito ao crescimento, desenvolvimento, comportamento e cognição dos portadores de fenilcetonúria(22, 32).

São pessoas que passam a conviver em sociedade sem desvios comportamentais, vislumbrando o pleno exercício de sua cidadania, como indivíduos inclusos e produtivos(22,47).

## 10 Monitorização

Recomenda-se que a monitorização dos níveis séricos de FAL seja feita a cada 15 dias nos pacientes fenilcetonúricos de até 1 ano de idade e nas mulheres grávidas e mensalmente nos demais ao longo da vida. Esta recomendação poderá ser adaptada às necessidades dos pacientes e às condições do centro de tratamento.

As concentrações de FAL recomendadas e associadas a um ótimo neuro-desenvolvimento são incertas. Não há consenso entre os diferentes centros americanos ou países. O Consenso do Instituto Nacional de Saúde Americano (NIH) de outubro de 2000 recomenda(48):

- 0 a 12 anos - manter entre 2 a 6 mg/dl ou 120 a 360 micromol/l;

- Acima de 12 anos - manter entre 2 e 15 mg/dl ou 120 a 900 micromol/l.

Níveis mais baixos (entre 2 a 10 mg/dl ou 120 a 600 micromol/l) são fortemente encorajados, já que o desenvolvimento cerebral continua durante a adolescência e pouco se sabe sobre níveis mais altos de FAL após os 12 anos de idade. Os guias enfatizam os fatores individuais na tomada de decisões em cada caso(8,16).

Neste Protocolo, a recomendação para os níveis-alvo de FAL estão contidos na Tabela 4(49).

Tabela 4 - Níveis-Alvo de FAL Preconizados

| Idade            | FAL alvo (micromol/l) | FAL alvo (mg/dl) |
|------------------|-----------------------|------------------|
| 0 - 12 meses     | 120 - 360             | 2 - 6            |
| 1 - 13 anos      | 120 - 360             | 2 - 6            |
| Acima de 13 anos | 120 - 900             |                  |
| - permitido      | 120 - 600             | 2 - 15           |
| - desejável      | 120 - 360             | 2 - 10           |
| - gestação       |                       | 2-6              |

Fonte: Blau e Blaskovics (1996)(49).

Estudos indicam alta incidência de osteopenia nestes pacientes, assim como deficiências nutricionais naqueles que não aderem à dieta ou que não consomem adequadamente a fórmula metabólica.

A deficiência de vitamina B12 é comum. Portanto, o controle de vitamina B12, ferritina, hemoglobina e cálcio deve ser realizado uma vez ao ano, e os pacientes, tratados conforme o caso.

A radiografia simples para avaliar a idade óssea deve ser feito em crianças e adolescentes, e a densitometria óssea, a cada 2 anos, para avaliação da densidade mineral óssea nos pacientes com mais de 18 anos(9, 22, 25).

Nesta rotina de cuidados, monitorar o crescimento e o desenvolvimento nutricional, intelectual e neuropsicológico é mandatório.

#### 11 Referências bibliográficas

- 1.A BO. Overview of Phenylketonuria.2010.
- 2.Gambol PJ. Maternal phenylketonuria syndrome and case management implications. J Pediatr Nurs. 2007;22(2):129-38.
- 3.Burgard P, Luo X, GF H. Phenylketonuria. In Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism. Kyriakie Sarafoglou2009.
- 4.Brosco JP, Sanders LM, Seider MI, Dunn AC. Adverse medical outcomes of early newborn screening programs for phenylketonuria. Pediatrics. 2008;122(1):192-7.
- 5.Burton BK, Grange DK, Milanowski A, Vockley G, Feillet F, Crombez EA, et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. J Inher Metab Dis. 2007;30(5):700-7.
- 6.Kalkanoglu HS, Ahring KK, Sertkaya D, Møller LB, Romstad A, Mikkelsen I, et al. Behavioural effects of phenylalaninefree amino acid tablet supplementation in intellectually disabled adults with untreated phenylketonuria. Acta Paediatr. 2005;94(9):1218-22.
- 7.Vallian S, Barahimi E, Moeini H. Phenylketonuria in Iranian population: a study in institutions for mentally retarded in Isfahan. Mutat Res. 2003;526(1-2):45-52.
- 8.Albrecht J, Garbade SF, Burgard P. Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: a meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2009;33(3):414-21.
- 9.Mitchell JJ, CR. S. Phenylalanine Hydroxylase Deficienc y.2009.
- 10.Waisbren SE, Noel K, Fahrback 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.
- 11.M. CT. Resultados do Levantamento Epidemiológico da Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal (SBTN). Rev Med Minas Gerais. 2003:109-35.
- 12.Monteiro L T B, B CLM. Fenilcetonúria no Brasil: evolução e casos. 2006.
- 13.Campistol Plana J, Alvarez Dominguez L, Riverola de Veciana AT, Castillo Rivera P, P. GS. Hiperfenilalaninemia y fenilcetonuria. Interés del diagnóstico precoz y seguimiento de la enfermedad en un centro de referencial1991:[51-6 pp.].
- 14.Güttler F. Phenylketonuria: 50 years since Følling's discovery and still expanding our clinical and biochemical knowledge. Acta Paediatr Scand. 1984;73(6):705-16.
- 15.Peng S S-F, Tseng W-Y I, Chien Y-H, Hwu W-L LH-M. Diffusion Tensor Images in Children with Early-Treated, Chronic, Malignant Phenylketonuria: Correlation with Intelligence Assessment. Am J Neuroradiol. 2004:1569-74.
- 16.U.S. SV. FNC Screening and Treatment Guidelines. 2003.
- 17.Kayaalp E, Treacy E, Waters PJ, Byck S, Nowacki P, Scriver CR. Human phenylalanine hydroxylase mutations and hyperphenylalaninemia phenotypes: a metanalysis of genotype-phenotype correlations. Am J Hum Genet. 1997;61(6):1309-17.
- 18.Guldborg P, Rey F, Zschocke J, Romano V, François B, Michiels L, et al. A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype. Am J Hum Genet. 1998;63(1):71-9.
- 19.Scriver C, Kaufmann S. Hyperphenylalaninemia: Phenilalanine hydroxylase deficiency.2001:[1667-707 pp.].

20. Mira NV M, L MUM. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria - Diagnoses and treatment of phenylketonuria. *Revista de Saúde Pública*. 2000.
21. Santos LL, Magalhães MeC, Januário JN, Aguiar MJ, Carvalho MR. The time has come: a new scene for PKU treatment. *Genet Mol Res*. 2006;5(1):33-44.
22. Osmo HG, Silva IW, R. F. Fenilcetonúria: da restrição dietética à inclusão socioeconômica. *Phenylketonuria: from the dietary restriction to social-economic inclusion. Rev Bras Nutr Clin*. 2008;104-10.
23. Yu JS. Phenylketonuria: a review. *Postgrad Med J*. 1970;46(537):430-6.
24. Poustie VJ, J W. Dietary interventions for phenylketonuria. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2010.
25. van Spronsen FJ, Burgard P. The truth of treating patients with phenylketonuria after childhood: the need for a new guideline. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31(6):673-9.
26. R. SC. The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum Mutation*. 2007:[831-45 pp.].
27. P B. Development of intelligence in early treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 2000.
28. ten Hoedt AE, de Sonnevile LM, Francois B, ter Horst NM, Janssen MC, Rubio-Gozalbo ME, et al. High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(1):165-71.
29. Yi SHL SR. Protein substitute for children and adults with phenylketonuria. *The Cochrane Library [Internet]*. 2010; (4).
30. Lindner M, Gramer G, Garbade SF, Burgard P. Blood phenylalanine concentrations in patients with PAH-deficient hyperphenylalaninaemia off diet without and with three different single oral doses of tetrahydrobiopterin: assessing responsiveness in a model of statistical process control. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32(4):514-22.
31. Management of FNC. A consensus document for the diagnosis and management of children, adolescents and adults with phenylketonuria. *The National Society for Phenylketonuria (<country-region>United Kingdom</country-region>)*, 2004.
32. MacDonald A, Asplin D. Phenylketonuria: practical dietary management. *J Fam Health Care*. 2006;16(3):83-5.
33. Cornejo V, Manriquez V, Colombo M, Mabe P, Jiménez M, De la Parra A, et al. [Phenylketonuria diagnosed during the neonatal period and breast feeding]. *Rev Med Chil*. 2003;131(11):1280-7.
34. Kanufre VC, Starling AL, Leão E, Aguiar MJ, Santos JS, Soares RD, et al. Breastfeeding in the treatment of children with phenylketonuria. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5):447-52.
35. Feillet F, Clarke L, Meli C, Lipson M, Morris AA, Harmatz P, et al. Pharmacokinetics of sapropterin in patients with phenylketonuria. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(12):817-25.
36. Koch R, Burton B, Hoganson G, Peterson R, Rhead W, Rouse B, et al. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inherit Metab Dis*. 2002;25(5):333-46.
37. Acosta PB, Yannicelli S, Singh R, Mofidi S, Steiner R, DeVincentis E, et al. Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy. *J Am Diet Assoc*. 2003;103(9):1167-73.
38. Huemer M, Huemer C, Möslinger D, Huter D, Stöckler-Ipsiroglu S. Growth and body composition in children with classical phenylketonuria: results in 34 patients and review of the literature. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(5):694-9.
39. Lee PJ, Amos A, Robertson L, Fitzgerald B, Hoskin R, Lilburn M, et al. Adults with late diagnosed PKU and severe challenging behaviour: a randomised placebo-controlled trial of a phenylalanine-restricted diet. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(6):631-5.
40. Murphy GH, Johnson SM, Amos A, Weetch E, Hoskin R, Fitzgerald B, et al. Adults with untreated phenylketonuria: out of sight, out of mind. *Br J Psychiatry*. 2008;193(6):501-2.
41. Dion E, Prévost MJ, Carrière S, C B, J G. Phenylalanine restricted diet treatment of the aggressive behaviours of a person with mental retardation. *The British Journal of Development Disabilities*. 2001:526-31.
42. MacDonald A, Rylance G, Davies P, Asplin D, Hall SK, Booth IW. Free use of fruits and vegetables in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2003;26(4):327-38.
43. MacDonald A, Lilburn M, Davies P, Evans S, Daly A, Hall SK, et al. 'Ready to drink' protein substitute is easier for people with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(4):526-31.
44. Rohr FJ, Munier AW, Levy HL. Acceptability of a new modular protein substitute for the dietary treatment of phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24(6):623-30.
45. MacDonald A, Rylance G, Davies P, Asplin D, Hall SK, Booth IW. Administration of protein substitute and quality of control in phenylketonuria: a randomized study. *J Inherit Metab Dis*. 2003;26(4):319-26.
46. Cockburn F, Barwell B, D B. Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. 1993:[426-7 pp.].
47. Durham-Shearer SJ, Judd PA, Whelan K, Thomas JE. Knowledge, compliance and serum phenylalanine concentrations in adolescents and adults with phenylketonuria and the effect of a patient-focused educational resource. *J Hum Nutr Diet*. 2008;21(5):474-85.
48. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: screening and management. *Pediatrics*. 2000.
49. Blau N, M B. Hyperphenylalaninemia. In: Blau N, Duran M, Blaskovics M, eds. *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*. 1996.