



A RELAÇÃO ENTRE A SÍNTESE PROTEÍCA ALTERADA E A DOENÇA GENÉTICA RARA QUE ACOMETE RECÉM-NASCIDOS

Victória Vieira Viana¹
Gabriela Meira de Moura Rodrigues²
Karla Daniela Ferreira³

Resumo

Introdução: A fenilcetonúria é uma doença rara de incidência genética e caráter autossômico recessivo, causada pela ausência parcial ou total da enzima fenilalanina-hidroxilase, tal que, é responsável por transformar a fenilalanina em tirosina. A doença é descoberta logo após o nascimento, através do chamado “teste do pezinho”. **Objetivos:** Explicar a relação entre a síntese proteica alterada e a doença genética que acomete recém-nascidos que não possuem a enzima fenilalanina hidroxilase; indicar as principais dificuldades do bebê que nasce com a deficiência enzimática; mostrar como a doença é descoberta; explicar como é adquirido o gene defeituoso e indicar a importância do tratamento para os acometidos pela doença. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura que utilizou textos científicos relacionados ao tema para responder aos objetivos propostos. Foram excluídos documentos desatualizados. **Conclusão:** Com a descoberta precoce, as ações preventivas já são iniciadas, com isso, a deficiência intelectual, entre outros sintomas da doença, podem ser evitados. Portadores da doença devem consumir apenas alimentos com baixo teor de fenilcetonúria, alguns alimentos, inclusive, necessitam de cálculo de ingestão, por isso, a dietoterapia deve ser seguida à risca para a prevenção dos efeitos adversos.

Palavras-chave: Fenilcetonúria, tratamento dietético, triagem neonatal, dietoterapia.

Abstract

Introduction: Phenylketonuria is a rare disease with a genetic incidence and an autosomal recessive character, caused by the partial or total absence of the enzyme phenylalanine hydroxylase, such that it is responsible for transforming phenylalanine into tyrosine. The disease is discovered shortly after birth, through the so-called “little foot test”. **Objectives:** To explain the relationship between altered protein synthesis and the genetic disease that affects newborns who do not have the enzyme phenylalanine hydroxylase; indicate the main difficulties of the baby born with enzyme deficiency;

¹ Graduanda do curso de Nutrição. Unidesc, Luziânia, Brasil. E-mail: victoriabsbvieira@hotmail.com

² Biomédica. Docente do curso de Fisiot Graduação do curso de Nutrição. Unidesc, Luziânia, Brasil. E-mail erapia, Educação Física, Enfermagem, Farmácia e Nutrição. Mestre em Engenharia Biomédica pela Universidade De Brasília (Unb). Unidesc, Luziânia, Brasil. E-mail: gabriela.moura@unidesc.edu.br

³ Nutricionista. Coordenadora do curso de Nutrição. Unidesc, Luziânia, Brasil. E-mail: kadani.0503@gmail.com



*show how the disease is discovered; explain how the defective gene is acquired and indicate the importance of treatment for those affected by the disease. **Methodology:** This is a literature review that used scientific texts related to the theme to answer the proposed objectives. Outdated documents were excluded. **Conclusion:** With the early discovery, preventive actions are already initiated, thus, intellectual disability, among other symptoms of the disease, can be avoided. People with the disease should consume only foods with low phenylketonuria content, some foods even need to calculate their intake, so diet therapy should be followed strictly to prevent adverse effects.*

Keywords: Phenylketonuria, Dietary treatment, Neonatal screening, Dietotherapy.

Introdução

A fenilcetonúria é uma doença rara de incidência genética e caráter autossômico recessivo, causada pela ausência parcial ou total da enzima fenilalanina-hidroxilase, tal que, é responsável por transformar a fenilalanina em tirosina.

A deficiência dessa enzima faz com que a fenilalanina se acumule no sangue, cérebro e tecido do portador, sendo essa alta concentração que está acumulada, tóxica para o sistema nervoso, podendo causar sérios problemas cognitivos e neurológicos [1].

A doença é descoberta logo após o nascimento, através do chamado “teste do pezinho”. Com a descoberta precoce, as ações preventivas já são iniciadas, e o intuito da intervenção nutricional, nos indivíduos acometidos pela doença, se resume em moderar a ingestão de fenilalanina (Phe), por meio de uma dieta restrita em alimentos proteicos e em Phe, o que assegura o crescimento e desenvolvimento cognitivo dos doentes [2].

O presente estudo teve como objetivo principal explicar a relação entre a síntese proteica alterada e a doença genética que acomete recém-nascidos que não possuem a fenilalanina-hidroxilase, como também, como a doença é descoberta, como o gene defeituoso é adquirido e ressaltar a importância do tratamento dietético para os portadores.

Metodologia

O presente artigo trata-se de uma revisão de literatura por reunir textos científicos relevantes para responder aos objetivos propostos. Está focada nos aspectos relacionados com o estudo da fenilcetonúria, como a incidência genética e o tratamento focado na dietoterapia.

Como estratégia de busca foram utilizadas a plataforma Scielo e artigos encontrados no Google Acadêmico. A busca limitou-se a textos científicos atuais, excluindo os que estavam desatualizados ou sem relevância.

Fenilcetonúria



A fenilcetonúria (PKU) é uma doença hereditária do metabolismo proteico, de caráter autossômico recessivo, que resulta da mutação do gene localizado no cromossomo 12 [3]. É doença considerada altamente importante para história médica, por ter sido o primeiro erro inato do metabolismo de aminoácidos identificado por meio de triagem [4].

Esse erro foi descrito por Asbjorn Follin, em 1934, quando recebeu em seu laboratório duas amostras de urina de irmãos que apresentavam um odor fora do comum e atraso mental. Após estudos, ele verificou que havia ácido fenilpirúvico nas amostras, o que esclarecia o odor e, posteriormente, associou o atraso mental à um defeito congênito do metabolismo [5].

O portador de PKU tem a produção da enzima fenilalanina hidroxilase (PAH) afetada parcialmente ou totalmente. Essa enzima é responsável pela conversão da fenilalanina (Phe) em tirosina (Tyr). Com a deficiência enzimática da PAH, a Phe acaba se acumulando no sangue, cérebro e tecidos. Esse acúmulo acontece quando a hidroxilação da Tyr é inibida, a Phe aglomerada no organismo é transaminada com o piruvato, o que leva à produção do metabólito fenilpiruvato, uma fenilcetona que é tóxica ao cérebro [4]. Tal toxicidade é ruim para o sistema nervoso central, podendo causar graves déficits cognitivos e neurológicos [1].

Apesar da deficiência intelectual ser a seqüela mais importante dessa doença, outras manifestações clínicas são descritas, tais como: hiperatividade, tremores, falhas no crescimento, comportamentos autísticos e transtornos de conduta [3].

Entretanto, não há relatos de anormalidades visíveis ao nascimento, pelo fato do fígado da mãe proteger o feto. Geralmente, os sintomas clínicos surgem dos 3 aos 6 meses de idade do bebê, onde podem ser inclusos também o traço autista, cheiro de mofo na urina, crises convulsivas, irritabilidade, distúrbios comportamentais, microcefalia, entre outros [6].

Vale ressaltar que, a sintomatologia da PKU pode variar devido a mudança de fatores ambientais e genéticos, visto que, em pacientes com a mesma mutação, porém, com abordagem diagnóstica e terapêutica distintas, pode acabar ocorrendo evoluções diferentes [7].

Diagnóstico

O diagnóstico da PKU é dado pelo, popularmente conhecido, “Teste do Pezinho” na triagem neonatal. Essa triagem envolve vários testes que tem a finalidade de detectar precocemente doenças que possam vir a acometer os recém-nascidos [6].

O diagnóstico precoce é essencial para o fenilcetonúrico conseguir alcançar um bom prognóstico, minimizar seqüelas e melhorar a qualidade de vida do portador [1].

O teste ocorre da seguinte forma: uma gota de sangue é coletada do calcanhar do recém nascido, em papel filtro, após o aleitamento materno. Isso deve ser feito a partir das 48 horas de vida até, no



máximo, o 5º dia de vida do bebê [4].

O pediatra Professor Benjamin Schmidt, diretor da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) foi o precursor da triagem neonatal no Brasil, na década de 1960 [6].

Em 1922, o Ministério da Saúde, com a portaria GM/MS nº 22, tornou o teste de pezinho obrigatório e, em 6 de junho de 2011, por meio da Portaria nº 822/GM/MS, o mesmo foi instituído no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) [1]. Sendo assim, o programa ficou responsável por detectar, confirmar, diagnosticar, acompanhar e tratar os casos de algumas doenças, entre elas a PKU [5].

Como já visto, o teste do pezinho é um exame de triagem, portanto, um resultado positivo não quer dizer que o recém-nascido possua a doença, fazendo com que seja necessária a coleta de uma segunda amostra que exclua (falso-positivo) ou confirme (positivo) o diagnóstico. Sua herança é autossômica recessiva, ou seja, os indivíduos afetados serão, necessariamente, homocigotos (aa) e receberão alelos que sofreram mutação genética de seus genitores, que são portadores obrigatórios da doença (Aa) [6].

Em outras palavras, a patologia que é nomeada recessiva, indica que, para o indivíduo ser acometido pela anormalidade genética, ele precisa herdar os genes mutados do pai e da mãe, num caso adverso à esse, ele será apenas um portador da mutação [1].

Sendo assim, o filho de um casal heterocigoto (Aa) tem 50% de chance de também ser heterocigoto, 25% de ser homocigoto normal (AA) e 25% de ser afetado pela doença sendo um homocigoto recessivo (aa) [6].

A PKU materna compromete o embrião ou o feto de mães que possuem a doença e não tem um controle dela. A Phe acaba atravessando a placenta durante a gestação e alcança a criança de forma violenta. Por isso, a gravidez de uma mãe fenilcetonúrica deve ser planejada juntamente de uma dietoterapia cauta, tempos antes da concepção [5].

Por se tratar de uma doença transmitida geneticamente, o aconselhamento genético seria uma medida interessante, onde o paciente e a família são esclarecidas acerca das possibilidades de prevenção primária, secundária ou terciária. Através desse aconselhamento se identifica os indivíduos em risco clínico e reprodutivo, além disso, o paciente e a família passam a entender como a herança genética contribui para a doença e para os riscos de recorrência [8].

Tratamento

Dentre os principais tratamentos para fenilcetonúricos estão o uso da fórmula metabólica e dieta restritiva.

A fórmula metabólica é um composto livre de Phe, porém, rico em AA essenciais. Componente imprescindível no tratamento da PKU que é fornecido pelas Secretarias Estaduais de Saúde [6].



Mas o tratamento de maior eficácia segue sendo a dieta restrita em Phe, tal que deve ser seguida por toda a vida. Não muito diferente de qualquer aplicação nutricional, a restrição deve ser feita de acordo com as características do paciente, além disso, o acompanhamento profissional é feito em todas as fases da vida do doente [9]. Quanto mais cedo se iniciar esse tratamento, de preferência até o décimo dia de vida do paciente, melhor. O encorajamento da associação do leite materno e o uso do substituto proteico isento ou com pouca quantidade de Phe também é de grande validade [10].

O tratamento é feito com baixo teor de Phe, devido a esse AA ser do grupo de essenciais ao organismo, devendo ser suprido a partir da alimentação. Sendo assim, a ausência deste aminoácido é fatal, mas essa condição genética é tratada com a restrição de alimentos que contenham o mesmo [6].

Apesar do tratamento nutricional ser seguido a vida toda, é após o nascimento e na infância que os maiores benefícios da dieta são obtidos. A recomendação de ingestão de proteínas para crianças fenilcetonúricas é acima do que se preconiza para crianças híginas, buscando a prevenção de possíveis alterações no crescimento e desenvolvimento infantil [10].

Como já se sabe, o tratamento dietético possibilita uma ótima qualidade de vida ao portador de PKU e diminui os riscos de sequelas e complicações, porém, o apoio familiar e a atenção da equipe de médicos, nutricionistas, enfermeiros e afins, é essencial para o sucesso completo do acompanhamento, levando em conta as inúmeras dificuldades que são vividas pelo paciente, como a condição financeira para adquirir a fórmula, sabores, inúmeras restrições alimentares e outros [1].

Os alimentos recomendados durante a dietoterapia são, principalmente, os que contém baixos teores de Phe (zero a 20mg Phe/100gm), tais são do grupo A, o grupo de alimentos permitidos que são: frutas (com exceção de figos secos), vegetais, gorduras. Bebidas: água, café, chá, suco de frutas e refrigerantes sem aspartame. Açúcares: refinados, balas de fruta e gomas, mel, geléia de frutas, tapioca, sagu [5, 9].

O grupo B é o de alimentos controlados (10 – 200mg Phe/100g) que incluem alimentos como batata inglesa, batata doce, brócolis e cenoura. E por último, o grupo C que contém os alimentos proibidos (>200mg Phe/100g) que são as carnes, feijão, ovos, farinha de trigo e derivados [9].

Estudos confirmaram que, a não continuidade do tratamento nutricional na fase da adolescência e adulta pode ocasionar graves consequências, colocando em risco o rendimento escolar e profissional, por exemplo [5].

Conclusão

Conclui-se, portanto, que, a PKU é uma doença genética rara onde existe a falha da enzima fenilalanina hidroxilase, tal que é responsável por transformar a fenilalanina em tirosina. Com essa enzima defeituosa, a Phe se acumula no organismo levando à graves sequelas.



A PKU é descoberta através de um exame de triagem, conhecido popularmente como “Teste do Pezinho”, que é feito em recém nascidos e dá o diagnóstico de doenças genéticas.

Por se tratar de uma doença autossômica recessiva, para o bebê manifestar a doença é necessário que o pai e a mãe sejam também portadores, caso contrário, o recém-nascido apenas terá o gene da doença, mas não a manifestará.

O tratamento da doença é uma dieta com a restrição de alimentos com alto teor de fenilalanina e deve ser seguida por toda vida, pois se houver a descontinuação do tratamento nutricional dietético, o portador da doença virá a adquirir sequelas.

O estudo presente pode ser considerado do tipo introdutório ou de atualização, tanto para os iniciantes no tema, quanto para pessoas que já convivem com a Fenilcetonúria, seja um paciente, cuidador, médico ou nutricionista.

O empoderamento do conhecimento é de suma importância, portanto, espera-se que, o que foi aqui apresentado sirva de contribuição à todos, mas principalmente, aos profissionais da área de saúde e aos próprios acometidos pela doença.

Referências

- [1] Figueira VB. Perfil clínico e epidemiológico de pacientes portadores de fenilcetonúria no estado de Goiás [dissertação]. Goiás: Universidade Federal de Goiás; 2018.
- [2] Marqui ABT. Fenilcetonúria: aspectos genéticos, diagnóstico e tratamento. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2017;15(4):282-8.
- [3] Lamônica DAC, Gejão MG, Anastácio-Pessan FL. Fenilcetonúria e habilidades de leitura e escrita. *Revista CEFAC.* 2019; 17:143-148.
- [4] Tonon T. Fenilcetonúria, no ambulatório de tratamento de erros inatos do metabolismo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *LUME UFRGS.* 2019;13-35.
- [5] Bueno CF, Ribeiro CNM, Stroparo E. Diagnóstico da Fenilcetonúria Materna e Assessoramento Nutricional durante a Gestação-Revisão de Literatura. *Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde.* 2016;1(16):2-7.
- [6] Martins FF, Mendes AB, Cruz WMS, Boaventura GT. Metabolismo do cálcio na fenilcetonúria. *Revista de Nutrição.* 2009; 22(3): 419-428.
- [7] Silva LF, Rodrigues GRB, Cavalcante RH, Silva JAC. Fenilcetonúria: perfil e abandono de tratamento em centro de referência no Pará. *Revista da Sociedade Brasileira Clínica Médica.*



2016. 14(1):13-17.

[8] Brunoni D. Aconselhamento Genético. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2002. 7(1):101-107.

[9] Scortegagna ML, Oliveira VRD, Divair. Preparações alimentares para pacientes com fenilcetonúria. 2018. 2-5.