

Fenilcetonúria e a dieta especial: um desafio para a manutenção do peso corporal

Special diet and phenylketonuria: a challenge of body weight maintenance

Viviane Kanufre¹, Ana Lúcia Pimenta Starling², Rocksane de Carvalho Norton², Marcos José Burle Aguiar³

RESUMO

A fenilcetonúria (PKU), a mais frequente das doenças genético-metabólicas, pode ser encontrada em diversos grupos étnicos, com incidência estimada em 1/21.175 nascidos vivos no estado de Minas Gerais. O tratamento da PKU é dietético e caracterizado pela restrição de fenilalanina (phe) associada ao uso de um substituto proteico – mistura de L-aminoácidos ou hidrolisado proteico – isento ou com traços de phe. No aporte calórico da dieta dos fenilcetonúricos predominam alimentos ricos em carboidratos simples e gorduras. A dieta hipercalórica durante a infância e a adolescência pode conduzir a distúrbios como sobrepeso e obesidade. Estudos indicam, ainda, que crianças com PKU podem ser predispostas à obesidade por apresentarem modificações na composição corporal, levando a alterações no metabolismo basal. Nessa breve revisão são apresentados estudos que demonstram a associação entre fenilcetonúria e excesso de peso.

Palavras-chave: Fenilcetonúrias; Dieta; Obesidade.

ABSTRACT

Phenylketonuria (PKU), the most frequent genetic metabolic diseases can be found in various ethnic groups, with an estimated incidence of 1/21.175 births in the state of Minas Gerais. The treatment of PKU is dietetic and made by phenylalanine (phe) restriction associated with the use of a protein substitute - a combination of L-amino acids or hydrolyzed protein - free or with traces of phe. Calorie intake from the diet in PKU is complemented by foods rich in simple carbohydrates and fats. The high calorie diet during childhood and adolescence may lead to disorders like overweight and obesity. Studies also indicate that children with PKU may be predisposed to obesity because they have changes in body composition, leading to changes in basal metabolism. In this brief review we discuss studies that demonstrate the association between overweight and phenylketonuria.

Key words: Phenylketonurias; Diet; Obesity.

INTRODUÇÃO

Programas de triagem neonatal tiveram início na década de 1960 em alguns países desenvolvidos. No Brasil, apenas em 1976, numa ação da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de São Paulo, foram feitos os primeiros testes de triagem, inicialmente para fenilcetonúria e alguns anos depois para hipotireoidismo congênito. Em 1990, o Estatuto da Criança e do Adolescente tornou a triagem neonatal obrigatória em todo o território nacional e em 1992 uma lei complementar de-

Instituição:

Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico,
Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas,
Belo Horizonte-MG, Brasil.

Endereço para correspondência:

Viviane Kanufre
Avenida Alfredo Balena, nº110
Serviço de Nutrição e Dietética
E-mail: vikanufre@gmail.com

terminou a obrigatoriedade de triagem neonatal para a fenilcetonúria e para o hipotireoidismo congênito.¹

O Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PETN-MG) foi criado em 1993, tendo o Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (NUPAD-FM-UFMG) como referência técnica.² Na atualidade, o PETN-MG contempla mais de 95% dos nascidos vivos no estado, abrangendo 100% dos municípios mineiros. Mensalmente, são realizados 23.000 testes de triagem enviados de cerca de 5.000 postos de coletas municipais para diagnóstico de fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, anemia falciforme e fibrose cística.³ A fenilcetonúria (PKU), a mais frequente das doenças genético-metabólicas, pode ser encontrada em diversos grupos étnicos, com incidência estimada em 1/21.175 nascidos vivos no estado de Minas Gerais.⁴ Decorre de erro inato do metabolismo de aminoácidos de caráter autossômico recessivo resultante de perda ou diminuição da atividade da enzima fenilalanina hidroxilase, o que impede a hidroxilação da fenilalanina (phe) em tirosina (tyr).⁵ Na PKU, quando os níveis de phe no sangue estão elevados, uma segunda via do metabolismo, fisiológica, mas pouco eficiente, é acionada na tentativa de excretar a phe excessiva. Neste caso, são produzidos os ácidos fenilpirúvico, fenilacético e fenil-lático. As elevações sanguíneas persistentes de phe e de seus metabólitos ácidos ocasionam lesões neurológicas que se manifestam clinicamente, e de forma mais grave, como retardo mental irreversível.^{6,7} Níveis elevados de phe no sangue podem também inibir, por competição, o transporte de outros aminoácidos, notadamente para o cérebro, especialmente a tirosina e o triptofano, tanto através da barreira hemoencefálica quanto da membrana citoplasmática neuronal, resultando, também, reduzida síntese de proteína e de neurotransmissores.⁷

O tratamento da PKU deve ser instituído precocemente, antes do 21º dia de vida, e tem como objetivo diminuir a quantidade de phe no sangue, garantindo concentrações sanguíneas seguras que impeçam o aparecimento de manifestações clínicas da doença.⁶ Consiste na restrição dietética de phe associada ao uso de um substituto proteico – mistura de L-aminoácidos ou hidrolisado proteico – isento ou com traços de phe^{5,8,9}, fundamental para completar o aporte proteico indispensável ao crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor e para manter as concentrações

de phe adequadas no sangue.^{10,11} Por ser um aminoácido essencial, a phe não pode ser completamente removida da dieta, sendo imprescindível à síntese e à regeneração das proteínas endógenas.¹² A tirosina, cuja produção é comprometida nos indivíduos fenilcetonúricos, deve ser suplementada mediante a utilização do substituto proteico.

OBJETIVO

O presente estudo tem como objetivo discutir a ocorrência de excesso de peso e os seus prováveis fatores determinantes em pacientes com fenilcetonúria.

MÉTODO

A partir da consulta às bases Medline e Scielo e tendo como palavras-chave fenilcetonúria, dieta e obesidade, foram selecionadas publicações relacionadas aos temas alimentação e excesso de peso em fenilcetonúricos. Secundariamente, foram determinadas as prevalências de excesso de peso entre as crianças e adolescentes fenilcetonúricos acompanhados pelo Serviço Especial de Genética no ambulatório de fenilcetonúria do Hospital das Clínicas da UFMG em dois períodos.

FENILCETONÚRIA E EXCESSO DE PESO

Os fenilcetonúricos, pelas particularidades de sua alimentação, bem como possíveis alterações na composição corporal, são considerados grupo vulnerável ao excesso de peso.

A dieta prescrita aos fenilcetonúricos tem como objetivo manter as concentrações sanguíneas de fenilalanina consideradas seguras para o sistema nervoso central. As proteínas naturais, com altos teores de phe, são proibidas na dieta dos fenilcetonúricos, pois ainda que oferecidas em reduzidas quantidades, ultrapassam cotas diárias de fenilalanina toleráveis para esses pacientes. Desse modo, a ingestão de carnes, leite e derivados, ovos, leguminosas, alguns cereais (aveia, centeio, milho, trigo) e todas as preparações ou produtos que os contêm é proibida. Frutas, verduras, legumes e produtos especiais para fenilcetonúricos, que possuem entre moderada e baixa concentração proteica, têm sua ingestão controlada. En-

tre os alimentos que podem ser ingeridos livremente estão os ricos em carboidratos simples (açúcar, mel, geleias, balas, picolés, pirulitos, refrigerante comum, suco artificial) e as gorduras (óleo vegetal, margarina).¹³ Por tudo isso, as proporções de proteínas, gorduras e carboidratos na dieta desses pacientes não correspondem ao recomendado para a alimentação de crianças saudáveis. Lactentes pequenos podem manter o aleitamento natural sob rígido controle e uso concomitante do substituto proteico e, em geral, toleram bem a alimentação prescrita. Pré-escolares com alimentação supervisionada pelos pais também se mantêm controlados, entretanto, escolares e adolescentes têm dificuldades para aderir adequadamente à dieta. Atualmente, preconiza-se o tratamento por toda a vida.¹⁴⁻¹⁵

O aporte calórico da dieta dos fenilcetonúricos, complementado com alimentos ricos em carboidratos simples e gorduras, é fundamental, sobretudo nos primeiros anos de vida, para a promoção do crescimento e do desenvolvimento adequados.¹⁶ Com o avançar da idade, aumenta a variedade de alimentos consumidos, inclusive os industrializados (ricos em açúcares e gordura vegetal hidrogenada) e os alimentos especiais com baixo teor de phe, muitas vezes, em preparações com alto teor calórico.¹⁷ Nas consultas ambulatoriais, os pacientes e seus familiares são orientados a controlar a ingestão desses alimentos, pois o consumo de uma dieta hipercalórica durante a infância e a adolescência pode conduzir a distúrbios como sobrepeso e obesidade.¹⁶ Diante de tantas restrições necessárias ao tratamento dos fenilcetonúricos, os familiares têm resistência em restringir, ou mesmo reduzir, esses alimentos na rotina diária.

A complementação de proteínas na dieta é realizada com a mistura de aminoácidos, responsável por cerca de 80% da proteína dietética diária dos fenilcetonúricos. Há recomendação de ingestão proteica de até 150% daquela indicada para indivíduos sem a doença. Estudos têm demonstrado que os fenilcetonúricos apresentam crescimento adequado, mesmo quando esse limite não é atingido.¹⁸ O excesso de proteínas, além do acentuado consumo de carboidratos, pode ser mais um fator na gênese do excesso de peso nessa população.

Allen *et al.*¹⁹ avaliaram, na Austrália, o gasto energético de repouso (GER) de 30 fenilcetonúricos (4,6-17,0 anos de idade) e de 76 controles normais (4,3-18,4 anos de idade) e não encontraram diferenças signifi-

cativas de gasto energético entre os dois grupos, após ajuste do IMC. Os fenilcetonúricos australianos consumiam dieta hipolipídica (< 25% da energia proveniente de gorduras) em comparação com as crianças saudáveis de idade similar (< 36% da energia proveniente de gorduras). Os autores compararam, ainda, a população de fenilcetonúricos dos Estados Unidos com a australianos e concluíram que a norte-americana tem peso aumentado em relação à da Austrália, possivelmente por apresentar mais ingestão dietética de lipídios. Os autores concluem que é provável que a composição da dieta seja o fator mais importante na determinação da gordura corporal.

Scaglioni *et al.*²⁰ realizaram um estudo com 97 crianças italianas com hiperfenilalaninemia diagnosticadas precocemente, das quais 19,6 e 24,7% tinham sobrepeso e 4,1 e 6,0% tinham obesidade aos dois e oito anos de idade, respectivamente. Detectaram que o IMC no primeiro ano de idade estava positivamente associado ao sobrepeso aos oito anos. Entretanto, não encontraram associação significativa entre sobrepeso aos oito anos de idade e ingestão de macronutrientes nos primeiros anos.

Vanja *et al.*²¹ avaliaram o crescimento e excesso de peso de 124 crianças fenilcetonúricas aos quatro anos de idade e compararam ao de crianças norte-americanas sem PKU. Observaram tendência a aumento de peso nos fenilcetonúricos de ambos os sexos, principalmente nas meninas, na medida em que envelheciam, em comparação com as crianças norte-americanas não afetadas.

White *et al.*²² estudaram os fatores fortemente associados ao sobrepeso em fenilcetonúricos com quatro anos de idade, em comparação com crianças PKU eutróficas. Avaliaram que o sobrepeso aos dois anos foi o melhor preditor do excesso de peso aos quatro anos de idade. Ressaltaram, ainda, a baixa condição socioeconômica (para ambos os sexos) e o sobrepeso dos pais (somente para o sexo feminino) como outros prováveis fatores de risco de excesso de peso aos quatro anos.

Mcburnie *et al.*²³ compararam o crescimento de 133 fenilcetonúricos norte-americanos (dois a 10 anos de idade) e verificaram que, em média, crianças PKU pesam mais que as sem a doença; e que níveis sanguíneos de phe aumentados associavam-se a altos níveis de peso corporal, principalmente com relação às meninas ($p < 0,001$). Especularam que a adesão à dieta pode ser fator importante na determinação da tendência ao sobrepeso.

Dados brasileiros relativos à obesidade infantil são ainda limitados, especialmente entre os pacientes com fenilcetonúria. Abrantes *et al.*²⁴ avaliaram a prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes do Nordeste e Sudeste brasileiros. Foram utilizados dados da pesquisa sobre padrões de vida coletados em 1997 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e a amostra foi composta de 3.317 crianças e 3.943 adolescentes, com idade média de 122,9 meses. Foram consideradas obesas as crianças com escore z (peso/altura) superior a dois. A prevalência média de obesidade entre as crianças de dois a 10 anos foi mais alta na região Sudeste (11,2%). Esse resultado representa valor mais baixo que os obtidos em crianças com PKU, com a mesma idade, avaliadas no SEG-HC-UFGM.

No ano de 2007 foi realizado um estudo transversal no SEG-HC-UFGM com avaliação de 125 pacientes de dois a 12 anos de idade com fenilcetonúria, diagnosticados precocemente. Para a análise do estado nutricional das crianças e adolescentes foi utilizado o índice de massa corporal (IMC), segundo o padrão de referência do *Center for Disease Control* (CDC, 2000), com pontos de corte estabelecidos pelo grupo de estudo em obesidade infantil da Força Tarefa Internacional para Obesidade.²⁵ A prevalência de obesidade encontrada nesse estudo foi de 11 (8,8%) e com sobrepeso 21 (16,8%). Quando foram acompanhadas as crianças com idades entre dois e 10 anos de idade, classificadas de acordo com o parâmetro peso/altura (> 95), apurou-se prevalência de obesidade de 18 (18,4%) e 3 (3,4%) com risco de obesidade. Em 2009, foram avaliadas 144 crianças e adolescentes fenilcetonúricos com idades de quatro a 15 anos, que estavam em acompanhamento no ambulatório especializado SEG-HC-UFGM. Os critérios utilizados para a avaliação antropométrica foram os mesmos do estudo do ano de 2007. Foram identificados 101 pacientes eutróficos (70,1%), dois com baixo peso (1,4%), 25 com sobrepeso (17,4%) e 16 (11,1%) com obesidade. Essas avaliações, realizadas no SEG-HC-UFGM, demonstram a frequência do excesso de peso entre pacientes com fenilcetonúria. Possivelmente resultante da oferta de alimentação com altas concentrações de carboidratos simples e gorduras associada a determinantes metabólicos dessa população, o excesso de peso deve ser monitorado e controlado, de forma a evitar comorbidades que promovam ainda mais restrições na vida desses pacientes.

CONCLUSÃO

Morbidades relacionadas ao excesso de peso são menos frequentes na infância. Entretanto, a perspectiva de dieta com alto teor calórico por toda a vida torna o grupo de pacientes fenilcetonúricos mais vulnerável aos danos causados pela obesidade. Desse modo, o acompanhamento do estado nutricional desses pacientes merece atenção redobrada por parte dos profissionais envolvidos no seu atendimento.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.
2. Januário JN, Mourão OG. Manual de organização e normas técnicas para triagem neonatal. Belo Horizonte: Coopmed; 1998.
3. Aguiar MJB. Genetic services and research in the State of Minas Gerais-Brazil. *Comm Genet.* 2004; 7(2-3): 117-20.
4. Martins SRR. Incidência de fenilcetonúria e outras hiperfenilalaninemias no Estado de Minas Gerais: dados do Programa Estadual de Triagem Neonatal [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina; 2005.
5. Acosta PB, Yanicelli S. The Ross metabolic formula system: nutrition support protocols. 4th ed. Columbus: Ross Laboratories; 2001.
6. Scriver CR, Kaufman S. Hiperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1667-724.
7. Smith I, Lee P. The hyperphenylalaninaemias. In: Fernandes J, editor. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment.* 3th ed. Berlin: Springer; 2000. p. 171-84.
8. Cornejo VE, Raimann B. Errores innatos del metabolismo de los aminoácidos. In: Colombo MC, Cornejo VE, Raimann B, editors. *Errores innatos en el metabolismo del niño.* Santiago do Chile: Editora Universitaria; 1999. p. 59-66.
9. Shaw V, Lawson M. Disorders of amino acid metabolism, organic acidaemias and urea cycles defects. In: Shaw V, Lawson M, editors. *Clinical paediatric dietetics.* London: Blackwell Science; 1994. p. 177-209.
10. Martins AM, Fisberg RM, Schmidt BJ. Fenilcetonúria: uma abordagem terapêutica. *Temas Pediatr Nestlé.* 1993; 54:1-12.
11. Starling ALP, Aguiar MJB, Ferraz MHC. Triagem neonatal: fenilcetonúria. In: Leão E, *et al.* *Pediatria Ambulatorial.* 4ª ed. Belo Horizonte: Coopmed; 2005. p. 66-70.
12. Marquez UML. Fenilcetonúria: Aspectos bioquímicos, nutricionais e importância da alimentação. *Cad Nutr.* 1996; 11:51-68.
13. Starling ALP, Aguiar MJB, Kanufre VC, Soares SF. Fenilcetonúria. *Rev Med Minas Gerais.* 1999; 9(3):106-10.

14. Ullrich K, Möller H, Weglage J, Schuierer G, Bick U, Ludolph A, *et al*. White matter abnormalities in phenylketonuria: results of magnetic resonance measurements. *Acta Paediatr*. 1994; 407:78-82.
15. Villasana D. Neurological deterioration in adult phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 1989; 12(4):451-7.
16. Fisberg RM, Silva-Fernandes ME, Schmidt BJ, Fisberg M. Nutritional evaluation of children with phenylketonuria. *Rev Paul Med*. 1999; 117(5):185-91.
17. Kanufre VC, Santos JS, Soares RD, Starling ALP, Aguiar MJB. Abordagem dietética para fenilcetonúria. *Rev Med Minas Gerais*. 2001; 11(3):129-34.
18. Santos JS. Avaliação do consumo alimentar de lactentes com fenilcetonúria em uso de aleitamento materno [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina; 2007.
19. Allen JR, McCauley JC, Waters DL, O'Connor J, Roberts DC, Gaskin KJ. Resting energy expenditure in children with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr*. 2004; 62:1596-600.
20. Scaglioni S, Verduci E, Fiori L, Lammardo AM, Rossi S, Radaelli G, *et al*. Body mass index rebound and overweight at 8 years of age in hiperphenylalaninaemic children. *Acta Paediatr*. 2004; 93:1596-600.
21. Holm VA, Kronmal RA, Williamson M, Roche AF. Physical Growth in Phenylketonuria: II. Growth of Treated Children in the PKU Collaborative Study From Birth to 4 Years of Age. *Pediatrics*. 1979; 63(5):700-7.
22. White JE, Kronmal RA, Acosta PB. Excess weight among children with phenylketonuria. *J Am Coll Nutr*. 1982; 1(3):293-303.
23. McBurnie MA, Kronmal RA, Schuett VE, Koch R, Azeng CG. Physical growth of children treated for phenylketonuria. *Ann Hum Biol*. 1991; 18(4):357-68.
24. Abrantes MM, Lamounier JA, Colosimo EA. Índice de massa corporal para identificar obesidade na infância e adolescência: indicações e controvérsias. *Rev Med Minas Gerais*. 2002; 12(3):150-4.
25. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000; 320(1240):1-6.