



PAPEL DA SUPLEMENTAÇÃO DE ANTIOXIDANTES NO ESTRESSE OXIDATIVO PRESENTE NA FENILCETONÚRIA

RESUMO

A fenilcetonúria, conhecida como PKU, é uma doença metabólica específica para o metabolismo do aminoácido fenilalanina, a qual deve ser diagnosticada logo após o nascimento através do teste do pezinho, para que o tratamento seja feito de forma precoce a fim de evitar as possíveis complicações neurológicas que podem ocorrer caso não seja tratada. O tratamento se baseia em uma dieta restrita, evitando alimentos ricos em fenilalanina, o que pode gerar problemas de deficiências nutricionais, principalmente de agentes antioxidantes, permitindo que o estresse oxidativo que já é presente nesse quadro piore. O presente artigo visa trazer, a partir de uma revisão bibliográfica, a importância que se faz a suplementação de nutrientes como selênio, L-carnitina e Coenzima Q10, principais antioxidantes que normalmente estão em baixa concentração em pacientes fenilcetonúricos. Essa suplementação se mostra eficaz na redução do estresse oxidativo e na redução de risco de desenvolvimento de doenças relacionadas à ele, como as cardiovasculares. A metodologia aplicada foi uma revisão da bibliografia obtida no sistemas Scielo e PubMed que se encaixavam dentro do tema. A partir da análise dos artigos obtidos, vê-se a importância de um acompanhamento adequado de pacientes portadores da fenilcetonúria a fim de se realizar o tratamento da melhor forma, suplementando os nutrientes necessários para funcionamento adequado de todo o corpo e evitar perdas ou redução de determinadas funções, principalmente os antioxidantes que normalmente possuem carência nos mesmos devido à extrema restrição dietética que precisam seguir. Além disso é importante o acompanhamento das mães portadoras de PKU para ter uma gravidez segura e manter a saúde do feto durante e após o parto.

Palavras-chave: fenilalanina; pku; genética; gravidez; glutathione.

1 INTRODUÇÃO

A fenilcetonúria, também conhecida como PKU, é uma doença metabólica autossômica recessiva específica para o aminoácido fenilalanina (PHE), onde aproximadamente 97% dos pacientes que possuem a hiperfenilalaninemia tem deficiência da enzima fenilalanina-hidroxilase (PHA), produzida no fígado, enquanto o restante possui problemas na síntese e regeneração da coenzima tetra-hidro-biopterina (BH4), de acordo com Santos e Haack (2012).

A PKU, segundo Gonçalves et al (2020), é uma doença que está relacionada com o estresse oxidativo, pois com o acúmulo de fenilalanina e seus metabólitos na corrente sanguínea ocorrem processos degenerativos que podem dar início a transtornos neurológicos. Além disso, a deficiência da enzima PHA faz com que haja um problema na hidroxilação da fenilalanina em tirosina, prejudicando a produção de neurotransmissores como melanina, serotonina, catecolaminas, entre outros. A forma mais grave da doença é quando esse acúmulo de PHE

produz metabólitos como o ácido fenilpirúvico que se concentra na urina, a qual adquire um cheiro forte e estranho (Santos e Haack, 2012).

O diagnóstico é feito a partir de testes no recém-nascido, como o teste do pezinho, pois como o fígado materno protege o feto, não há anomalias aparentes ao nascimento. Os sintomas iniciam-se dos 3 aos 6 meses de idade, sendo irritabilidade, dificuldade de aprendizagem, hiperatividade, traços autistas, cheiro característico na urina (mofo) entre outros, de acordo com Marqui (2017). Sendo que as crianças testadas e tratadas ao nascer, não apresentam os sintomas citados. Marqui (2017) ainda diz que as mães que possuem PKU devem controlar de perto os níveis séricos de fenilalanina ao longo da gravidez para evitar complicações que afetem o desenvolvimento do feto.

O tratamento principal e mais comum para a fenilcetonúria engloba uma dieta restrita em fenilalanina e uso de fórmulas ricas em aminoácidos isenta deste, mantendo níveis baixos de PHE e ainda mantendo um aporte proteico ideal, sendo importante o acompanhamento com nutricionista, monitorando sinais clínicos e bioquímicos, estado nutricional e mudanças fisiológicas e fisiopatológicas que possam alterar os níveis séricos de PHE (SANTOS, 2012).

O estudo visa mostrar que uma dieta restrita em proteínas naturais com alto valor biológico, gera também deficiências nutricionais importantes, principalmente de compostos antioxidantes, como selênio e L-carnitina, podendo impactar ainda mais no estresse oxidativo já presente na doença, fazendo-se necessário a suplementação desses e outros nutrientes importantes que possam estar em concentração inferior à recomendada.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente artigo é uma revisão da literatura acerca da fenilcetonúria (PKU) e sua relação com antioxidantes, assim como possível deficiência.

Foram revisados artigos referentes ao tema, obtidos de sites referências como PUBMED e Scielo, nas línguas português e inglês nos últimos 10 anos (2012 até 2022) de acordo com as expressões “pku”, “fenilcetonúria” AND “antioxidantes”, “pku” AND “deficiências nutricionais”.

No total obteve-se 16 artigos (4 provenientes do PUBMED, e 9 do Scielo), visto que é um tema pouco explorado, principalmente em relação às deficiências nutricionais que o cercam. A partir do resumo apresentado foram excluídos artigos em que o tema fugia do objetivo aqui apresentado, restando-se 11 artigos para serem revisados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A fenilcetonúria (PKU) é uma doença genética autossômica recessiva, caracterizada por um erro inato do metabolismo de um aminoácido específico (fenilalanina), onde 97% dos pacientes possuem deficiência da enzima fenilalanina-hidroxilase e 3% possuem problemas na síntese e regeneração da coenzima tetra-hidro-biopterina (BH4) (SANTOS e HAACK, 2012).

Assim como diversas doenças, a PKU também se relaciona com o estresse oxidativo, a qual leva a um aumento de fenilalanina e seus metabólitos no sangue devido à falta da enzima capaz

de metabolizar esse aminoácido, como já mencionado. Dessa forma, são desencadeados processos degenerativos que podem iniciar transtornos neurológicos, como cita Gonçalves et al. (2020). Vale ressaltar que a enzima é produzida pelo fígado, que tem a função de transformar a fenilalanina em tirosina, de suma importância para a produção de outros neurotransmissores. Marqui (2017) diz que devido a proteção que o fígado materno oferece ao feto, não há anomalias aparentes ao nascimento, ao passo que os sintomas clínicos começam a surgir a partir dos 3 aos 6 meses de idade (irritabilidade, dificuldade de aprendizagem, déficit de atenção, traços autistas, cheiro característico na urina - mofo - em casos mais graves, entre outros sintomas), sendo necessário o diagnóstico rapidamente a fim de se evitar que desenvolvam transtornos neurológicos futuramente.

O tratamento consiste em uma dieta que ofereça alimentos com baixo teor em fenilalanina, excluindo alimentos ricos em proteína de origem vegetal ou animal, evitando que os indivíduos apresentem consequências da hiperfenilalanemia, onde a fenilalanina se encontra acima de 10mg/dL no sangue (MENEZES et al., 2019).

Segundo Gonçalves et al. (2020), o estresse oxidativo é um dos fatores que está relacionado com a fisiopatologia dessa doença, e devido à grande exclusão de alimentos da dieta dos indivíduos, tem-se automaticamente o malefício da diminuição de nutrientes essenciais que apresentam uma capacidade antioxidante, como selênio - precursor da glutathione peroxidase (GPx), coenzima Q10 e L-carnitina, os quais reduzem a energia celular e interferem na sua capacidade de regeneração diante de efeitos nocivos de radicais livres, ocorrendo o aumento da lipoperoxidação e seus metabólitos, como malondialdeído (MDA), que podem causar danos do material genético, elevação sérica de ácidos graxos de cadeia longa, cardiomiopatias e outras complicações. Para completar a necessidade diários da dieta é fornecido um substituto proteico hidrolisado de proteínas e com baixo teor de fenilalanina, com vitaminas e minerais adicionados.

Diagnóstico

O diagnóstico da PKU é feito a partir de exames laboratoriais que quantificam a fenilalanina sanguínea, aperfeiçoando e diferenciando o mesmo para seguir o tratamento adequado, o qual se trata principalmente da dieta. De acordo com Santos e Haack (2012), normalmente aplica-se a espectrometria de massa em tandem, cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), cromatografia gasosa e testes enzimáticos e fluorimétricos, mas tais métodos não são do escopo do presente trabalho. Caso os níveis de fenilalanina sejam maiores de 2 mg/dL, o mesmo deve seguir para uma segunda análise de fenilalanina e tirosina, e se a relação entre elas for 3, a PKU deve ser confirmada. Nesses casos, exames de urina também podem apresentar maior excreção de fenilpiruvato, fenilactato e fenilacetato. Na maioria das vezes, a partir do teste do pezinho, triagem obrigatória no Brasil desde 1992, o diagnóstico já é realizado juntamente com outras doenças também testadas para obter um diagnóstico precoce.

Visto que na PKU, há uma acúmulo do aminoácido fenilalanina e seus metabólitos tóxicos principalmente para o sistema nervoso central, ela pode ser classificada como PKU clássica, leve ou não PKU (benigna). Os níveis de fenilalanina (FAL) devem estar abaixo de 4 mg/dL. Tem-se também, de acordo com Marqui (2017) a PKU atípica ou hiperfenilalanina não-PKU, devido à deficiência do cofator BH₄, associando-se a deficiência intelectual grave e não respondendo ao tratamento padrão (dieta).

Tabela 1 – Classificação bioquímica da fenilcetonúria. Fonte: Santos e Haack, 2012.

Tipo	FAL clássica (mg%)	Atividade enzimática (%)	Tratamento
PKU Clássica	> 20	< 1	Sim
PKU Leve	10 - 20	1 - 3	Sim
Hiperfenilalanina não-PKU	3,5 - 10	> 3	Não

Existe ainda, de acordo com Lyon et al. (1996), a síndrome Fenilcetonúria materna, quando as mães fenilcetonúria apresentam níveis plasmáticos elevados de fenilalanina durante a gravidez, o que pode levar a criança a ter retardo mental, dismorfias e microcefalia, visto que este aminoácido possui efeitos teratogênicos.

Tratamento

O tratamento da PKU baseia-se principalmente em uma dieta restrita em fenilalanina (PHE) e na aplicação de fórmula metabólica rica em aminoácidos, com exceção de PHE, reduzindo os danos neurológicos nos pacientes diagnosticados precocemente, e ainda mantendo um consumo adequado de proteínas para atender suas necessidades de crescimento (SANTOS e HAACK, 2012). Segundo os autores, alguns fatores podem influenciar na adesão imediata à dieta e/ou continuidade do tratamento, como questões emocionais, cognitivas, fisiológicas e culturais, além da questão financeira, visto que os alimentos específicos possuem um alto custo.

Os autores Santos e Haack (2012) ainda citam a importância do acompanhamento por nutricionista, onde deve ser individualizado periodicamente de acordo com a idade, sendo alterado mensalmente até os 6 meses de idade, bimestralmente entre 6 e 12 meses, trimestralmente do 1º ao 3º ano, trianual dos 3 aos 12 anos e bianual após os 12 anos de idade. Ademais, o aleitamento materno não apresenta nenhuma contraindicação, e o lactente portador de PKU tem todas suas vantagens além de fortalecer o vínculo com a mãe, sendo recomendado também, um acompanhamento frequente.

Gonçalves et al. (20020) mostra que o tratamento com objetivo de reduzir o acúmulo de fenilalanina e seus metabólitos para evitar distúrbios no sistema nervoso central, engloba uma dieta livre de carnes, ovos, leites e derivados, o que acaba excluindo componentes essenciais como L-carnitina, coenzima Q10, selênio, e outros compostos antioxidantes importantes. Outra deficiência, segundo Marqui (2017), é a deficiência de cálcio, pela ingestão inadequada de alimentos fontes desse mineral, ligado à formação óssea. Os alimentos permitidos possuem baixo teor de PHE (0 a 20mg PHE/100g), enquanto os proibidos possuem alto teor (>200mg PHE/100g). Aqueles que possuem um teor médio, de 10 a 20 mg PHE/100g, devem ser consumidos com cuidado.

Santos e Haack (2017) diz que a dieta vegana pode ser comparada com a natural restrita em proteínas com relação aos alimentos permitidos, porém cereais e nozes são restritos aos fenilcetonúricos pelo alto valor proteico. Logo, faz-se necessário a suplementação nutricional por meio de fórmulas especiais, por em alguns casos essa restrição proteica pode levar ao

desenvolvimento de anemia pelo baixo consumo de ferro biodisponível, assim como alguns minerais como zinco, selênio, cobre e cálcio, também com ingestão reduzida.

Apesar do tratamento, ainda ocorre o estresse oxidativo devido ao aumento de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), visto que a capacidade antioxidante do paciente está prejudicada e permite que os radicais livres nocivos aumentem, assim como radicais de hidroxila (OH) e superóxido (O₂), os quais se relacionam com a deficiência de selênio, que altera atividades enzimáticas, como a redução da GPx, levando à um aumento da lipoperoxidação. De forma semelhante, a redução da coenzima Q10 (ubiquinol) que protege as células e lipoproteínas da oxidação induzida, e atua na produção de energia (ATP), concomitantemente com a menor quantidade de L-carnitina, tem-se menos ATP e piora na capacidade regenerativa celular, mencionado pelos mesmos autores.

Estresse Oxidativos e suplementação de antioxidantes

Gonçalves et al. (2020) diz que os pacientes que apresentam fenilcetonúria e não aderem ao tratamento acabam apresentando maiores níveis de espécies reativas ao ácido triobarbitúrico (TBARS), uma deficiência da capacidade antioxidante e redução da GPx, como já mencionado. Porém, é um perfil similar aos pacientes que aderem ao tratamento, ou seja, mesmo seguindo dietas restritivas o estresse oxidativo ainda está presente, e pode ser explicado pela carência nutricional provenientes da mesma, visto que muitos alimentos que oferecem nutrientes essenciais são proibidos.

Como mencionado por Maxwell (1995) apud Faverzani (2020), radicais livres são estruturas altamente reativas e instáveis, que podem ou não ser formados endogenamente por diversas vias (endógenos como fagocitose ou cadeia de transporte de elétrons, ou exógenos como cigarro, poluentes, radiação, etc). Esses compostos, assim como alguns derivados, se formam em condições normais e em processos patológicos, mas caso haja um desequilíbrio entre a produção e remoção dessas substâncias, pode causar doenças devido a oxidação de proteínas, lipídios e DNA. Porém, quando há um processo patológico instalado, a formação desses radicais pode ser maior, causando danos maiores como doenças neurodegenerativas ou até complicações da própria doença.

A fim de se contornar esses danos, nosso corpo tem uma defesa formada por substâncias e enzimas antioxidantes, sintetizadas no próprio organismo, como bilirrubina, ácido úrico, melatonina e glutathione, ou por compostos vindos da alimentação como vitaminas A, C e E, flavonóides, carotenóides, polifenóis, L-carnitina e selênio (Faverzani, 2020).

A restrição de diversos alimentos na rotina dos pacientes fenilcetonúricos leva à uma redução dessa defesa, fazendo-se necessário a suplementação de misturas contendo selênio, L-carnitina e outras substâncias capazes de corrigir o dano oxidativo lipídico e proteico que acontece nesse quadro, assim como restaurar a atividade da GPx (selênio dependente). Faverzani (2020) ainda diz que estudos demonstraram aumento de citocinas inflamatórias (IL-6 e IL-1β), evidenciando o estado pró-inflamatório em que se encontram, e que parecem estar ligado à oxidação proteica induzida pela fenilalanina em pacientes com PKU.

Gonçalves et al. (2020) compara os níveis séricos de selênio, L-carnitina e coenzima Q10 em grupos de pessoas saudáveis e portadores de fenilcetonúria tratados, juntamente com a análise de

níveis da enzima GPx, onde pode-se perceber que com a adição de selênio em misturas de aminoácidos houve uma melhora na capacidade antioxidante, pois aumentou os níveis de GPx. Quando foram suplementadas com selênio e L-carnitina também foi observada tal melhora, enfatizando a redução de lipoperoxidação, devido a capacidade da L-carnitina reduzir os ácidos graxos de cadeia longa. Dito isso, observa-se uma melhora no perfil cardíaco e neurológico em resposta à diminuição do estresse oxidativo.

Alves et al. (2012) enfatiza que o selênio é um cofator da enzima glutathione peroxidase (GPx), que exerce papel fundamental no sistema antioxidante e além disso, está envolvido na síntese da enzima iodotironina 5' deiodinase, presente no metabolismo da tireóide, ou seja, uma baixa concentração de selênio afeta diretamente o funcionamento tireoidiano, reduzindo as concentrações de T3 (triiodotironina) e aumentando a tiroxina livre (T4), além do sistema antioxidante. Ademais, a baixa ingestão desse mineral também é fator de uma miocardiopatia e hipertrofia cardíaca de diferentes graus, conhecida como síndrome de Keshan, assim como a doença de Kashin-Beck, uma osteoartrite endêmica onde ocorre a degeneração necrótica dos condrócitos, rigidez simétrica e dor nas articulações interfalangeanas das mãos, podendo resultar em nanismo ou deformações em articulações (porém, essas condições específicas foram observadas apenas em algumas localidades da China, e a longo prazo).

A deficiência de L-carnitina contribui também para o estresse oxidativo, como mencionado anteriormente, essa amina quaternária tem como função fundamental o transporte mitocondrial de ácidos graxos, além de apresentar ação antioxidante, sequestrando radicais livres e protegendo as células do estresse peroxidativo. (BARDEN et al., 2008). Os indivíduos portadores da doença PKU, são suscetíveis ao estresse oxidativo, pelo fato da depleção da atividade oxidante e do acúmulo da produção dos radicais livres. De acordo com o estudo proposto, mencionado no artigo, foi observado a importância da suplementação com selênio e L-carnitina, mostrando resultados positivos do qual foram capazes de corrigir o dano oxidativo a proteínas e lipídeos e restaurar a atividade da GSH-Px. (RODRIGUES et al., 2010).

A redução da CoQ10, tem como resultado a diminuição da produção de adenosina trifosfato (ATP), assim irá comprometer a capacidade regenerativa da célula, diante aos efeitos nocivos dos radicais livres. Por isso é importante ressaltar que é explícito a necessidade de uma suplementação nutricional, como tratamento coadjuvante a dieta restritiva, com o intuito de evitar danos às membranas celulares e ao material genético. (GONÇALVES et al., 2020).

A deficiência de vitamina B12 resulta nas desordens neurológicas como paraparesias espásticas, tremores, fala arrastada e febre e/ou anemia megaloblástica (MIRA e MARQUEZ, 1999). De acordo com os autores, o zinco é fundamental para a função de mais de 70 enzimas diferentes. De modo que haverá o crescimento do esqueleto e do tecido muscular durante a adolescência, é recomendado o aumento do uso durante essa etapa. O Zn é resultado da dieta rica em ácido fítico e fibras, contendo hemiceluloses que facilitam a excreção de Zn fecal, em dietas ricas em ácidos graxos polinsaturados, pela sobrecarga de aminoácidos livres e pela relação entre Zn/Fe, Zn/Ca e Zn/P.

4 CONCLUSÃO

A fenilcetonúria deve ser diagnosticada e tratada o mais precocemente possível. O diagnóstico antecipado pode ocasionar o tratamento adequado, permitindo assim o crescimento e desenvolvimento adequados aos pacientes portadores da fenilcetonúria, além de evitar manifestações clínicas da doença. O tratamento tardio pode ocasionar sequelas, como distúrbios comportamentais, crises convulsivas e perda progressiva da função cerebral, como déficit de desenvolvimento. O principal fator dessa patologia inclui a orientação dietética do qual deve ser realizada de forma adequada e o acompanhamento do estado nutricional de portadores de fenilcetonúria deve persistir por toda vida. Além dos profissionais de saúde, a família também deve compreender a importância da terapia no desenvolvimento do fenilcetonúrico.

REFERÊNCIAS

ALVES, M. R. A. et al. "Selenium intake and nutritional status of children with phenylketonuria in Minas Gerais, Brazil". **Jornal de Pediatria**, 2012; vol. 88, nº 5: 396 - 400, Rio de Janeiro, Brasil.

BARDEN, A.; SITTA, A. et al. A deficiência de L-carnitina contribui para o estresse oxidativo em pacientes fenilcetonúricos tratados. **[Resumo] Salão de Iniciação Científica UFRGS**, Porto Alegre, 2008. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/33041>, acesso em: 14 de nov de 2022.

FAVERZANI, J. L. Dano oxidativo induzido por fenilalanina, ácido fenilacético, ácido fenilático e ácido fenilpirúvico em células gliais e em leucócitos: o efeito da L-carnitina. **Dissertação de mestrado em Ciências Farmacêuticas**, UFRGS, Porto Alegre, 2019.

GONÇALVES, L. C. et al. Fenilcetonúria: dieta restritiva e carência nutricional. **Revista Brasileira Militar de Ciências (RBM)**, vol. 6, n. 14, 2020.

MARQUI, A. B. T. "Fenilcetonúria: aspectos genéticos, diagnóstico e tratamento". **Rev. Sociedade Brasileira de Clínica Médica**. Out-dez, 2017. Uberaba, Brasil.

MAXWELL, S.R. Prospects for the use of antioxidant therapies. *Drugs*. 49: 345-361. 1995 apud FAVERZANI, J. L. Dano oxidativo induzido por fenilalanina, ácido fenilacético, ácido fenilático e ácido fenilpirúvico em células gliais e em leucócitos: o efeito da L-carnitina. **Dissertação de mestrado em Ciências Farmacêuticas**, UFRGS, Porto Alegre, 2019.

MIRA, N. VM. E MARQUEZ, U. M. L. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria – Diagnoses and treatment of phenylketonuria. **Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP**, São Paulo, 1999. Disponível em: <https://scielosp.org/article/rsp/2000.v34n1/86-96/pt/>, acesso em 14 de nov de 2022.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Fenilcetonúria - Fórmula de aminoácidos isenta de fenilalanina. **Portaria SAS/MS nº 847**, de 31 de outubro de 2002. Disponível em: <https://www.saudeDireta.com.br/docsupload/1332008878Fenilceton.pdf>, acesso em 14 de nov de 2022.

RODRIGUES, D. G.B. et al. Avaliação do efeito da suplementação com L-carnitina e selênio sobre o estresse oxidativo em pacientes fenilcetonúricos. **[Resumo] Salão de Iniciação Científica UFRGS**, Porto Alegre, 2010. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/46204>, acesso em 14 de nov de 2022.

SANTOS, M. P. e HAACK, A. Fenilcetonúria: diagnóstico e tratamento. **Com. Ciências da Saúde**. UNIP – Brasília – DF, 2012.

SPDM - SOCIEDADE PORTUGUESA DE DOENÇAS METABÓLICAS. Consenso para o tratamento nutricional de fenilcetonúria. **Acta Pediatria Portuguesa** 2007;38(1):44-54. Disponível em: https://www.spdm.org.pt/media/1118/app_vol_38_n1_cr_tratamento_nutricional_fenilcetonuria.pdf, acesso em 13 de nov de 2022.