

MINISTÉRIO DA SAÚDE

FENILCETONÚRIA

PORTARIA CONJUNTA SCTIE/SAES/MS
Nº 12, DE 10 DE SETEMBRO DE 2019

DIAGNÓSTICO

AVALIAÇÃO CLÍNICA

A fenilcetonúria possui uma grande variedade de manifestações clínicas e espectro de gravidade cujo fenótipo depende de fatores genéticos e ambientais.

As crianças com FNC detectadas pela triagem neonatal são assintomáticas antes de receberem alimentos que contenham fenilalanina (leite materno ou fórmulas infantis próprias da idade). Entretanto, níveis elevados de fenilalanina causam dano neurológico às crianças em desenvolvimento, resultando em deficiência intelectual, microcefalia, retardo da fala, irritabilidade, convulsões, distúrbios do comportamento e outras complicações neurológicas e psiquiátricas, hipopigmentação cutânea, eczemas e odor de rato na urina. Mesmo com o controle dietético precoce, podem ocorrer déficits de processamento da informação, de execução e de abstração em qualquer idade, cuja gravidade depende da adesão ao tratamento.

Avaliação laboratorial

Testes	Diagnóstico
<ul style="list-style-type: none"> • Triagem neonatal* (Os recém nascidos com níveis elevados devem ser encaminhados para avaliação diagnóstica); • Medição de fenilalanina (Espectrometria de massa em tandem, Cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC)); • Testes enzimáticos e fluorimétricos); • Medição de Tirosina; • Análise do gene PAH.** 	<p>O diagnóstico de FNC é feito quando os níveis séricos de fenilalanina encontram-se elevados (maiores que 2 mg/dL a 4 mg/dL, na dependência do método utilizado) pelo menos em duas amostras diferentes, na ausência de tratamento, e os níveis de tirosina estão normais ou diminuídos, tendo sido excluídas hiperfenilalaninemia transitória, deficiências de BH4 e hiperfenilalaninemia causadas por mutações no gene DNAJC12.</p>

*A triagem neonatal é o modo mais eficaz de diagnosticar FNC. A coleta de sangue deve ser feita a partir de 48 horas até o quinto dia do nascimento após exposição à dieta proteica. Os RN com níveis elevados devem ser encaminhados para avaliação diagnóstica, conforme recomenda o PNTN do MS.

**Não é obrigatória para o diagnóstico, podendo auxiliar na detecção de heterozigotos, no aconselhamento genético, na determinação da responsividade ao dicloridrato de sapropterina, no acompanhamento e prognóstico da gravidade clínica em longo prazo e na exclusão de outras causas de hiperfenilalaninemia

CLASSIFICAÇÃO ADOTADA NO PROTOCOLO

FNC clássica: o paciente apresenta níveis plasmáticos de fenilalanina acima de 20 mg/dL no diagnóstico (sem tratamento);

FNC leve: o paciente apresenta níveis plasmáticos de fenilalanina entre 8 mg/dL e 20 mg/dL no diagnóstico (sem tratamento);

Hiperfenilalaninemia não-FNC: o paciente apresenta níveis plasmáticos de fenilalanina entre 2 mg/dL e 8 mg/dL no diagnóstico (sem tratamento);

Hiperfenilalaninemia transitória: Valores inferiores aos da FNC clássica em ausência de mutações do PAH

INTRODUÇÃO

A fenilcetonúria (FNC) é uma doença autossômica recessiva, causada por mutações no gene PAH que codifica a enzima hepática fenilalanina-hidroxilase (FAH) e atinge 1:10.000 recém-nascidos no mundo.

A ausência (ou atividade deficiente) dessa enzima impede a conversão de fenilalanina em tirosina, causando o acúmulo de fenilalanina no sangue e no líquido. Esse quadro pode gerar um efeito neurotóxico, levando a problemas no desenvolvimento neuromotor e neurocognitivo. A triagem neonatal no Brasil é feita através do teste do pezinho na primeira semana de vida.

CID-10

E 70.0 Fenilcetonúria clássica

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

CASOS ESPECIAIS

Indivíduos do sexo feminino com FNC ou hiperfenilalaninemia não-FNC devem receber, após a menarca, orientação especial quanto aos métodos anticoncepcionais e ao planejamento da gravidez. A dieta restrita em fenilalanina, associada ao uso de fórmula metabólica, no caso de pacientes responsivas ao dicloridrato de sapropterina, deve ser estabelecida antes e durante a gestação com o objetivo de evitar embriopatia por FNC ou síndrome da FNC materna.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com hiperfenilalaninemia não-FNC, FNC Leve e FNC Clássica.

Aqueles que apresentarem nível de fenilalanina entre 4 mg/dL e 8 mg/dL (hiperfenilalaninemia não-FNC) serão acompanhados pelos serviços de referência para monitoramento semestral da fenilalanina até os 2 anos de idade. Posteriormente, a periodicidade do monitoramento é anual. No caso de indivíduos do sexo feminino, realiza-se também o teste de responsividade ao dicloridrato de sapropterina e orientação sobre prevenção da embriopatia por FNC materna.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DIETA RESTRITA EM FENILALANINA

Deverão fazer uso de dieta restrita em fenilalanina todos os pacientes com nível de fenilalanina maior ou igual a 10 mg/dL em dieta normal e todos os que apresentarem níveis de fenilalanina entre 8 mg/dL e 10 mg/dL persistentes (pelo menos em três dosagens consecutivas, semanais, em dieta normal).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA DICLORIDRATO DE SAPROPTERINA

Poderão fazer uso do dicloridrato de sapropterina todos os indivíduos do sexo feminino com diagnóstico de FNC (clássica ou leve) ou hiperfenilalaninemia não-FNC, desde que em período periconcepcional (definido como os três primeiros meses que antecedem as primeiras tentativas de concepção) ou durante a gestação (independentemente da idade gestacional de início, haja vista a possibilidade de gestação não planejada), e que tenham sido consideradas responsivas de acordo com teste de responsividade preconizado por este Protocolo.

O teste de responsividade pode ser realizado em todas as pacientes com FNC (clássica ou leve) ou hiperfenilalaninemia não-FNC, a partir da menarca e, preferencialmente, em período não-gestacional.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem as seguintes condições

Aumento de fenilalanina secundário à tirosinemia ou a dano hepático (caracterizado pelo aumento concomitante de fenilalanina e tirosina)

Hiperfenilalaninemia transitória (caracterizada pela normalização espontânea, em vigência de dieta normal, dos níveis de fenilalanina durante os 6 primeiros meses de vida)

Hiperfenilalaninemia por defeito na síntese ou reciclagem tetrahydrobiopterina (BH4) ou por mutações em *DNAJC12*

Em relação ao **dicloridrato de sapropterina**, estarão excluídos do seu uso os pacientes com FNC que apresentarem as seguintes características:

Indivíduos do sexo masculino

Indivíduos do sexo feminino não responsivos no teste de responsividade ao dicloridrato de sapropterina

Indivíduos do sexo feminino que não estejam grávidas ou que não estejam em período periconcepcional

A interrupção do tratamento com **dicloridrato de sapropterina** deverá ocorrer:

Não adesão ao tratamento, aqui definida como o não seguimento da prescrição dietética por período superior a 30 dias, ou a não ingestão de pelo menos 80% da dose prescrita do medicamento, após terem sido tomadas as medidas educacionais cabíveis

Falha terapêutica, aqui definida como a ausência, em três meses de tratamento regular com dicloridrato de sapropterina, de pelo menos 50% de aumento da tolerância à fenilalanina, ou de diminuição dos níveis de fenilalanina em pelo menos 30% sem alteração na dieta

Ocorrência de evento adverso grave relacionado ao medicamento

TRATAMENTO

O tratamento consiste na dieta, fórmula isenta de fenilalanina e dicloridrato de sapropterina (se indicado).

BENEFÍCIOS ESPERADOS

diagnóstico precoce; a maior adesão ao tratamento e a manutenção da dieta por toda a vida promovem melhor resultado em longo prazo no que diz respeito ao crescimento, desenvolvimento, comportamento e cognição dos portadores de FNC. O tratamento com a dieta deve ser iniciado o mais breve possível, idealmente entre 7 a 10 dias de vida.

FÁRMACOS E FÓRMULA

Fórmula de aminoácidos isenta de fenilalanina

Dicloridrato de sapropterina: comprimidos de 100 mg

ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

DIETA RESTRITA EM FENILALANINA*	FÓRMULA DE AMINOÁCIDO ISENTA DE FENILALANINA**	DICLORIDRATO DE SAPROPTERINA
Baseia-se na restrição precoce de proteínas naturais da dieta, que são fontes naturais de fenilalanina. Usualmente é isenta de alimentos de origem animal e restrita em alimentos de origem vegetal que contenham alto teor proteico. A fenilalanina é um aminoácido essencial e é fundamental que o aporte mínimo para a faixa etária seja garantido pela dieta.	A dieta deve ser complementada por uma fórmula metabólica isenta de fenilalanina. É de uso contínuo, recomendada para todos os pacientes com FNC e em todas as idades fracionada em no mínimo 3 porções ao dia após as refeições. A quantidade prescrita varia conforme a idade, peso e tolerância à fenilalanina.	Forma sintética do BH4 cofactor no metabolismo da fenilalanina. Dirigido ao grupo de pacientes com maior necessidade e urgência clínica, e maiores riscos de efeitos adversos relacionados ao não uso desse medicamento, aqui definidos como as pacientes responsivas e que estejam em período periconcepcional ou gestando. (Ver critérios de inclusão e teste de respondividade). Apresentação: Comprimidos de 100 mg. Dose: 10 mg/Kg/dia

*Ver Quadro 1, tabela de conteúdo de fenilalanina nos alimentos

<http://portal.anvisa.gov.br/fenilalanina-em-alimentos> e

** pode suprir até 85% do consumo proteico diário. Pela menor biodisponibilidade dos aminoácidos provenientes da fórmula, a ingestão proteica deve ser maior do que as recomendações vigentes para a população: um adicional proteico de pelo menos 40% deve ser considerado na prescrição dietética. As quantidades de aminoácidos, proteínas e fenilalanina recomendadas estão detalhadas nos quadros 2 e 3 do PCDT PT Nº 12 de 10/09/2019.

QUADRO 1 - GUIA DIETÉTICO PARA PACIENTES COM FENILCETONÚRIA

GRUPO VERDE (permitidos)
Não é necessário cálculo do conteúdo de fenilalanina para consumo de alimentos deste grupo
Frutas: todas, exceto as descritas no grupo amarelo
Vegetais: todos, exceto os descritos no grupo amarelo ou vermelho
Gorduras: manteiga, margarina, 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, tapioca, sagu, polvilho
GRUPO AMARELO (controlados)
Alimentos deste grupo contêm níveis médios de fenilalanina, devendo seu conteúdo ser calculado acuradamente conforme orientação do nutricionista. Pesar a comida ou utilizar medida caseira após cozinhar
Vegetais: batatas, aipim, batata doce, vagem, couve manteiga
Frutas: maracujá, frutas secas, tamarindo
Grãos: arroz
GRUPO VERMELHO (proibidos)
Alimentos deste grupo contêm altos níveis de fenilalanina e não devem ser consumidos por pacientes com Fenilcetonúria
Todos os tipos de carne, peixe, ovos e frutos do mar
Oleaginosas, soja, lentilha, ervilha, feijão, grão de bico e produtos feitos destes alimentos
Laticínios animais e subprodutos: leite, queijos, sorvete, cremes, leite condensado, etc
Leites vegetais e subprodutos à base de soja, amêndoas, amendoim, aveia, castanhas, nozes e demais oleaginosas
Cereais como trigo, aveia, cevada, centeio, sorgo, milho e produtos feitos destes alimentos, como pães, massas, bolos, biscoitos
Chocolate e achocolatados
Aspartame

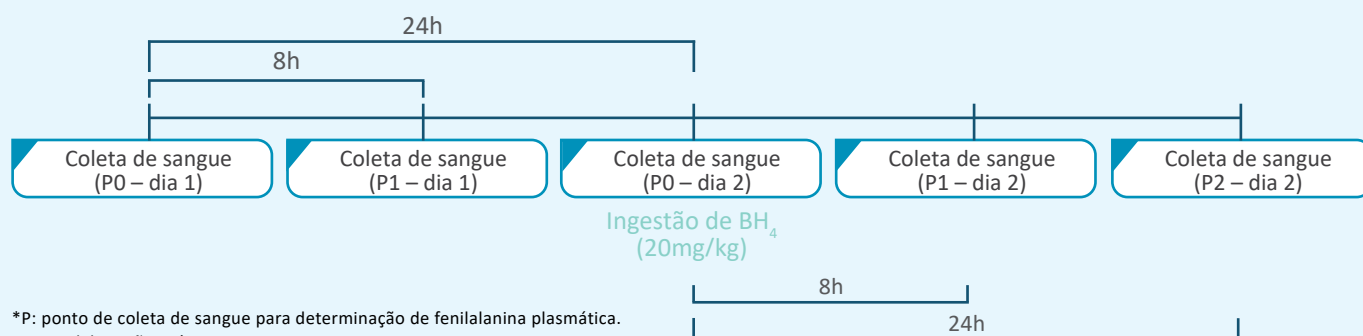
Frutas e vegetais contendo até 100 mg de fenilalanina por 100g de alimento segundo valores disponíveis na tabela da Anvisa foram considerados de ingestão livre (grupo verde). No grupo verde foram incluídos também frutas e vegetais cujo teor ultrapassava >100 mg fenilalanina/100g de alimento porém o consumo diário de 100g não é plausível ou usual: coentro, alho roxo, rúcula hidropônica, salsinha fresca.

As quantidades de aminoácidos, proteínas e fenilalanina recomendadas estão detalhadas nos quadros do protocolo completo. A prescrição de fenilalanina sempre será individualizada, uma vez que a tolerância varia para cada indivíduo, assim como de acordo com a faixa etária e a gravidade da FNC.

A dose indicada de dicloridrato de sapropterina é de 10 mg/kg de peso corporal, em dose única diária. Os comprimidos solúveis em água devem ser administrados com uma refeição – para aumentar a absorção – à mesma hora todos os dias, de preferência pela manhã. A dose deve ser calculada com base no peso pré gestacional da paciente, e não deve ser corrigida de acordo com a variação do peso gestacional.

Obs: ver doses, faixa etária, quantitativos no PCDT completo

Modelo de logística para teste de responsividade ao BH4



Serão considerados responsivos os pacientes que apresentarem uma redução de fenilalanina plasmática maior ou igual a 30% após 8 ou 24 horas a partir da ingestão do dicloridrato de sapropterina em relação ao ponto basal no dia dois, subtraindo a variação de fenilalanina plasmática apresentada no primeiro dia do teste.

TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento dietético restritivo em alimentos que contenham fenilalanina e uso de fórmula de aminoácidos isenta de fenilalanina deve ser mantido por toda a vida. Dessa 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.

O dicloridrato de sapropterina deverá ser utilizado até o parto, ou suspenso em caso de a paciente apresentar algum evento adverso grave durante a gestação. A interrupção do tratamento com o dicloridrato de sapropterina deverá ocorrer nos casos abaixo relacionados:

Não adesão ao tratamento, aqui definida como o não seguimento da prescrição dietética por período superior a 30 dias, ou a não ingestão de pelo menos 80% da dose prescrita do medicamento, após terem sido tomadas as medidas educacionais cabíveis

Falha terapêutica, aqui definida como a ausência, em três meses de tratamento regular com dicloridrato de sapropterina, de pelo menos 50% de aumento da tolerância à fenilalanina, ou de diminuição dos níveis de fenilalanina em pelo menos 30% sem alteração na dieta

Ocorrência de evento adverso grave relacionado ao medicamento

MONITORIZAÇÃO

Níveis séricos de fenilalanina seja feita a cada 15 dias nos pacientes fenilcetonúricos de até 1 ano de idade e em gestantes. Para os demais pacientes mensalmente ao longo da vida. Esta recomendação poderá ser adaptada às necessidades dos pacientes e às condições do centro de tratamento.

O nível alvo de fenilalanina é de 2 a 6 mg/dl entre 0 e 12 anos e gestantes e entre 2 e 10 mg/dl acima de 12 anos.

Avaliação nutricional periódica

Densitometria a cada 2 anos

Dosagem anual de todos os aminoácido

O acompanhamento dos pacientes deve ser feito por equipe multidisciplinar, idealmente em centros de referência.

REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Os pacientes de fenilcetonúria devem ser atendidos em serviços especializados, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento, observando a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de fórmula e medicamento prescritos e dispensados.

As informações inseridas neste material tem a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta nº 12, de 10 de setembro de 2019 e pode ser acessada em <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>.