

Fenilcetonúria: dieta restritiva e carência nutricional

Phenylketonuria: restrictive diet and nutritional deficiency

Lucas Cândido Gonçalves¹, Raphael Ladislau de Alcântara¹, Milton Camplesi Júnior¹, Xisto Sena Passos¹, Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva^{2,3} Arisneide Kasue Ikeda Rede¹

¹ Universidade Paulista – UNIP

² Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás

³ Faculdade da Polícia Militar – FPM

Resumo

A fenilcetonúria é uma doença autossômica recessiva e indivíduos portadores de tal doença apresentam carência nutricional devido a dieta restritiva. O trabalho teve por objetivo, apontar as principais carências nutricionais em portadores de fenilcetonúria aderentes a dieta restritiva e verificar se há relação com o estresse oxidativo. Trata-se de revisão da literatura de aspecto descritivo, onde por meio dos descritores foram a priori selecionadas referências, que, após a leitura resultou em 27 utilizadas neste trabalho. Foram extraídos dados de 11 artigos referentes às seguintes comparações séricas entre fenilcetonúricos e indivíduos sadios: selênio, L-carnitina, coenzima Q10 e glutatona peroxidase (GPx). Dados de artigos referentes ao selênio, demonstraram diminuição em fenilcetonúricos, da mesma forma com L-carnitina e GPx, os quais em todos estudos houve redução sérica. Apenas a coenzima Q10 demonstrou uma divergência, com maior média em fenilcetonúricos aderentes a dieta. A exclusão de alimentos ricos em fenilalanina tem como consequência a carência nutricional, reduzindo a capacidade antioxidante, evidenciando a importância da adição destes nutrientes nas fórmulas alimentares de fenilcetonúricos ou a suplementação como tratamento coadjuvante à dieta restritiva.

Palavras-Chave: Acetilcarnitina, Fenilcetonúrias, Glutathione Peroxidase, Selênio, Ubiquinona.

Abstract

Phenylketonuria is an autosomal recessive disease and individuals with such disease have nutritional deficiency due to restrictive diet. To point out the nutritive deficiency in phenylketonuria carriers adhering to a restrictive diet, and to verify its relation to oxidative stress. It is a descriptive literature review, through which the references were chosen a priori, and after thorough analysis, resulted in the use of 27 of said references. Data was extracted from 11 articles regarding the following serum comparisons between phenylketonurics and healthy individuals: selenium, L-carnitine, Coenzyme Q10 and glutathione peroxidase (GPx). Data regarding selenium showed a phenylketonurics decrease, as well as L-carnitine and GPx, which showed a serum decrease in all studies. Only Coenzyme Q10 exhibited a divergence, with a higher average in phenylketonurics adhering to a restrictive diet. Eliminating foods containing high amounts of phenylalanine causes nutritional deficiency, reducing the antioxidant power, which highlights the importance of adding these nutrients in dietary formulas of phenylketonurics or supplementing it as treatment supporting a restrictive diet.

Keywords: Acetylcarnitine, Phenylketonurias, Glutathione Peroxidase, Selenium, Ubiquinone.

Contato para correspondência:

Lucas Cândido Gonçalves

E-mail:

lucascandidogoncalves46@gmail.com

Conflito de interesse: Não

Financiamento: Recursos próprios

Recebido: 02/01/2020

Aprovado: 29/01/2020



Introdução

O estresse oxidativo está relacionado com a fisiologia de diversas doenças, dentre elas a fenilcetonúria, que tem por consequência da deficiência da fenilalanina hidroxilase, o aumento de fenilalanina e seus metabólitos. O aumento destes metabólitos desencadeia processos degenerativos e consequentemente transtornos neurológicos¹.

O tratamento adotado para evitar transtornos neurológicos é a adesão dietética livre de fenilalanina, com o objetivo de redução dos seus metabólitos, consequentemente evitando os distúrbios associados ao sistema nervoso central (SNC). Com isso, há uma exclusão de alimentos como: carnes, ovos, leite e derivados do mesmo².

Ao excluir alimentos ricos em fenilalanina, os portadores não sofrem com as consequências da hiperfenilalanemia. No entanto, a exclusão de alimentos que contém este aminoácido, tem como malefício automático, a exclusão de nutrientes essenciais, como por exemplo: L-carnitina, coenzima Q10 (CoQ10), selênio e outros minerais, os quais são de suma importância para a capacidade antioxidante, de forma direta ou indireta^{3,4}.

Fenilcetonúricos aderentes à dieta restritiva são menos suscetíveis a toxicidade causada pelos metabólitos da fenilalanina, no entanto, estudos indicam que o estresse oxidativo ocorre mesmo em condições de adesão ao tratamento, com aumento das espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS)⁵.

Estudos demonstraram deficiência na capacidade antioxidante, relacionando com a carência nutricional^{3,4}, no entanto, divergências de resultados ocorreram referentes aos perfis de CoQ10, selênio^{7,8} e glutathione peroxidase (GPx)^{8,9}, surgindo a necessidade de responder através de um levantamento bibliográfico, se a carência nutricional realmente interfere de modo a comprometer a capacidade antioxidante.

Este estudo é de grande importância, pois fornece informações e esclarecimento sobre os aspectos nutricionais de fenilcetonúricos, enfatizando as consequências de uma dieta restritiva, com base em parâmetros bioquímicos, associando a deficiência antioxidante a dieta restritiva.

O objetivo deste trabalho foi realizar, por meio de uma revisão bibliográfica, um levantamento das principais carências nutricionais em fenilcetonúricos que aderem ao tratamento dietético e relacionar com a diminuição da capacidade antioxidante e redução da energia celular.

Métodos

Este estudo constituiu-se de revisão bibliográfica de aspecto descritivo, sobre a capacidade antioxidante em portadores de fenilcetonúria aderentes à dieta restritiva. Para

iniciar a busca das referências foi realizada a consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), identificaram-se os descritores: fenilcetonúrias, selênio, glutathione, acetilcarnitina e ubiquinona. Foram então acessados no período de junho de 2017 a dezembro de 2019, nos bancos de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e na base de dados PubMed / MEDLINE, utilizando-se dos mesmos descritores. Nas bases de dados foram utilizados os termos booleanos "AND", "OR" e "NOT".

No LILACS foi encontrada 1 referência, na SciELO 2 referências e no PubMed 57 referências. Todas com disponibilidade do título, ano e local de publicação e resumo. Foram excluídas as repetições e publicações que não eram relacionadas ao tema, resultando em 27 referências. As referências obtidas que constituíram esta amostra, foram primeiramente catalogadas e analisadas. A seleção foi realizada através da análise dos resumos e metodologias. Os critérios para exclusão foram: revisões de literatura, livros, dissertações de mestrado e teses de doutorado. Da mesma forma foi adotado o seguinte critério para inclusão: Artigos originais que discorriam a relação entre estresse oxidativo, dieta restritiva e carência nutricional em fenilcetonúricos.

Foram segregadas referências da amostra total para extração de dados, com o intuito de demonstrar a redução de nutrientes e da capacidade enzimática em fenilcetonúricos, quando comparados a indivíduos saudáveis. A confecção dos gráficos foi realizada com o auxílio da ferramenta Excel 2013. As análises estatísticas foram destacadas em porcentagem e tiveram como base 100% a amostra controle (indivíduos saudáveis) de cada estudo de forma isolada. Após determinadas as reduções em porcentagens em cada estudo, foi possível confrontar os resultados das pesquisas estabelecendo a discussão.

Resultados

Estresse Oxidativo

O estresse oxidativo é ocasionado pela capacidade prejudicada do perfil antioxidante, e, consequentemente o aumento de radicais livres nocivos às membranas das células e ao material genético². Dentre os principais radicais livres, podemos citar: radicais de hidroxila (OH) e superóxido (O₂⁻), os quais aumentam com a redução da capacidade enzimática, ocasionada pela carência nutricional, como por exemplo: selênio¹⁰.

Doença e Tratamento

A fenilcetonúria é uma doença autossômica recessiva, caracterizada pela ausência ou disfunção da enzima fenilal-

anina hidroxilase (FHA), consequência de alterações no braço longo do cromossomo 12¹¹. A FHA em indivíduos saudáveis exerce a conversão da fenilalanina em tirosina, no entanto, em fenilcetonúricos esta função está comprometida, ocasionando hiperfenilalanemia, que, posteriormente é convertida em metabólitos¹².

O aumento exacerbado de fenilalanina e seus metabólitos no plasma sanguíneo, leva a consequências neurológicas irreversíveis, pois apresentam neurotoxicidade¹³. O meio de evitar as consequências ocasionadas pela deficiência enzimática, consiste em excluir alimentos ricos em fenilalanina onde se destacam: carnes, ovos, leite e derivados do mesmo², adotando fórmulas alimentares, afim de reduzir os níveis séricos deste aminoácido⁴.

Carência Nutricional

Com a exclusão de alimentos ricos em fenilalanina, o desenvolvimento do sistema nervoso central não é prejudicado, atingindo assim o objetivo do tratamento. No entanto, a exclusão de certos alimentos como: carnes, ovos, leite e derivados², resulta também na exclusão de nutrientes essenciais para o perfil antioxidante, culminando na redução funcional da GPx e carência de nutrientes essenciais: selênio, L-carnitina e CoQ10¹¹. A lipoperoxidação em fenilcetonúricos é oriunda da diminuição dos níveis séricos do selênio, culminando na posterior redução funcional da selenoproteína GPx. O aumento de peróxido de hidrogênio, substância considerada uma espécie reativa de oxigênio, é a consequência da diminuição funcional da GPx, uma vez que a função desta selenoproteína é eliminar o peróxido de hidrogênio, que em aumento exacerbado é nocivo às células, reagindo com a membrana plasmática, causando a lipoperoxidação¹⁴. Da mesma forma a CoQ10, exerce a função antioxidante quando na sua forma reduzida, denominada ubiquinol, protegendo membranas e lipoproteínas através da oxidação induzida. Outras funções a serem destacadas são: transporte de elétrons da cadeia respiratória, determinando a sua grande importância na produção de adenosina trifosfato (ATP), sinalização celular e expressão genica¹⁵.

A diminuição de L-carnitina e CoQ10, resulta na diminuição da produção de adenosina trifosfato (ATP), consequentemente interfere na capacidade regenerativa da célula após efeitos nocivos dos radicais livres^{3,4,16,17}.

Dos artigos selecionados para obtenção de resultados de pesquisas comparativas, entre fenilcetonúricos e indivíduos saudáveis, oito continham comparação do nível sérico de selênio, entre grupos casos e controles. Em 100% das comparações, o nível sérico de selênio em fenilcetonúricos tratados, demonstrou redução significativa quando comparados a indivíduos

saudáveis. Quatro estudos demonstraram depleção de mais de 50% em fenilcetonúricos em relação a indivíduos saudáveis^{8,18-20}. O estudo de Artuch et al.⁹, demonstrou maior divergência de resultado, com médias semelhantes entre grupo caso e controle (Figura 1).

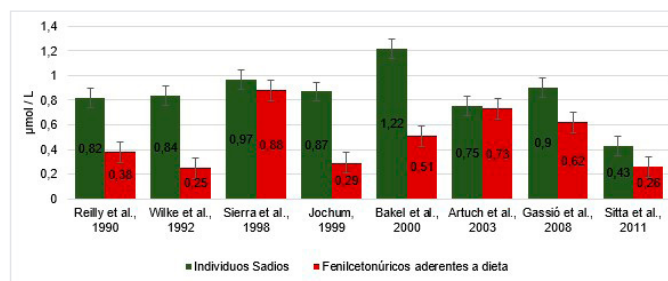


Figura 1. Média do nível sérico de selênio: comparações entre grupos fenilcetonúricos tratados e grupos indivíduos saudáveis, segundo estudos.

Quatro pesquisas visaram a comparação da média sérica de L-carnitina. Em 100% dos resultados, o nível em portadores de fenilcetonúria constou redução quando comparados a indivíduos saudáveis, dando ênfase ao estudo de Sitta et al.²¹, onde demonstrou diminuição superior a 50% em fenilcetonúricos, divergindo com um estudo de mesma autoria, onde Sitta et al.²³ obteve uma redução de apenas 24% em portadores da doença em relação a indivíduos saudáveis. Os estudos de Kumru et al.^{3,4} demonstraram resultados semelhantes (Figura 2).

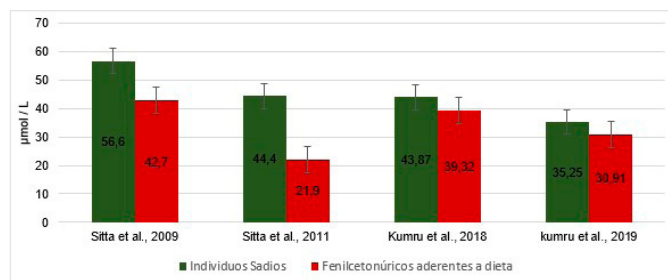


Figura 2. Média do nível sérico de L-carnitina: comparações entre grupos fenilcetonúricos tratados e grupos de indivíduos saudáveis, segundo estudos.

Comparando as médias de CoQ10, 80% dos estudos demonstraram diminuição através dos resultados. Artuch et al.⁹ e Gassió et al.²⁴, obtiveram resultados semelhantes. Mikoluc et al.⁶ divergiu dos demais estudos, evidenciando em seu resultado uma média de CoQ10 superior em portadores da doença (Figura 3).

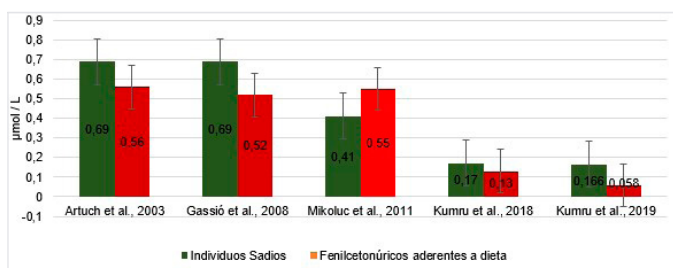


Figura 3. Média do nível sérico de Coenzima Q10: comparações entre grupos fenilcetonúricos tratados e grupos indivíduos sadios, segundo estudos.

Sete estudos constituíram a amostra com comparação de GPx entre fenilcetonúricos e indivíduos sadios. Todas as pesquisas demonstraram uma redução de GPx em portadores de fenilcetonúria que seguem a dieta restritiva. No entanto, alguns pesquisadores obtiveram resultados de médias semelhantes entre grupos caso e controle. Nos resultados de Artuch et al.⁹, Gassió et al.²⁴ e Ekin et al.⁷, a diferença das médias entre caso e controle não demonstraram relevância, divergindo com o estudo de Bakel et al.⁸, onde a redução foi de aproximadamente 50% e Reilly et al.¹⁸, com diminuição de 37% em fenilcetonúricos (Figura 4).

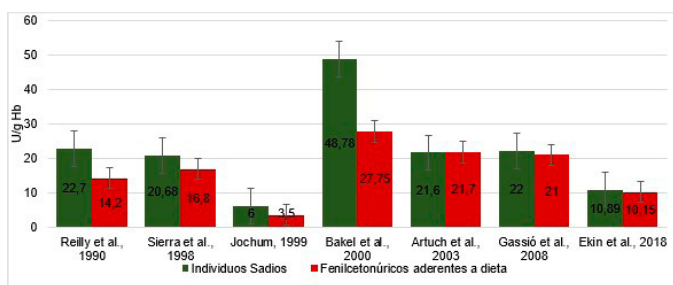


Figura 4. Média do nível sérico de GPx: comparações entre grupos fenilcetonúricos tratados e grupos indivíduos sadios, segundo estudos.

Discussão

Pacientes fenilcetonúricos que não aderem ao tratamento apresentam níveis elevados das espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), deficiência da capacidade antioxidante e redução da GPx²⁵. Contudo, segundo Sitta et al.⁵, o perfil analítico é semelhante em pacientes com aderência ao tratamento, o que revela o estresse oxidativo mesmo em indivíduos que seguem a dieta restritiva. Isto pode ser explicado pela carência nutricional ocasionada pela dieta restritiva, pois, a redução do nível sérico de selênio compromete a função da GPx, ocasionando o aumento de radicais livres.

O selênio é um nutriente essencial na dieta, pois atua

como cofator da enzima GPx, justificando assim a depleção funcional desta enzima. A exclusão de alimentos na dieta de fenilcetonúricos, resulta também na carência sérica de CoQ₁₀ e L-carnitina⁴.

A CoQ10 impede a lipoperoxidação nos tecidos, é de suma importância no transporte de elétrons na cadeia respiratória, via responsável pela maior produção de ATP. De acordo com Artuch et al.⁹, a redução de CoQ₁₀ aumenta o risco ao estresse oxidativo, e tem relação com os níveis séricos de fenilalanina, que inibe a síntese de ubiquinona ou CoQ₁₀. O déficit de energia celular se torna ainda maior com a carência de L-carnitina, principalmente em tecidos musculares. Este nutriente exerce importante função no transporte de ácidos graxos de cadeia longa para β oxidação mitocondrial Sitta et al.²¹, em sua pesquisa, destaca a importância de L-carnitina na redução de malondialdeído (MDA)²¹, analito oriundo da lipoperoxidação, reduzindo o estresse oxidativo e melhorando a atividade sináptica²⁶.

A adição de Selênio em mistura de aminoácidos demonstrou-se eficaz no aumento da capacidade antioxidante. No estudo de Alves et al.²⁷, o acréscimo do nível sérico de selênio resultou em aumento de GPx²⁷. Da mesma forma, num estudo de Sitta et al.²¹, comprovou a melhoria da capacidade antioxidante em fenilcetonúricos após a suplementação com selênio e L-carnitina, dando ênfase à redução de MDA após a suplementação com L-carnitina, indicando que a adição destes nutrientes reduz a lipoperoxidação²¹. A L-carnitina exerce função na redução sérica de ácidos graxos de cadeia longa, explicando assim a redução de MDA, levando em consideração que o aumento deste analito se dá pela lipoperoxidação. A melhora no perfil cardíaco e neurológico também é resposta a diminuição do estresse oxidativo devido à redução lipídica sérica.

As divergências encontradas podem estar relacionadas a fatores ambientais, uma vez que a amostra revisada se refere a junção de pesquisas de diversos países.

Conclusão

A dieta restritiva é ainda o meio de evitar os danos neurológicos ocasionados pelos metabólitos da fenilalanina em fenilcetonúricos. No entanto, a exclusão de alimentos ricos em fenilalanina resulta à carência de nutrientes essenciais para o perfil antioxidante. Dentre as deficiências nutricionais se destacam: selênio, L-carnitina, CoQ₁₀ ou ubiquinona, resultando na redução da capacidade antioxidante, com o aumento de lipoperoxidação e consequentemente de MDA, danos ao material genético, elevação sérica de ácidos graxos de cadeia grande, cardiomiopatias e outras complicações oriundas destas carências. A deficiência de selênio resulta na

diminuição da capacidade funcional da GPx, o que leva a um aumento de radicais livres nocivos à membrana plasmática e ácido desoxirribonucleico (DNA), nocividade aumentada com a deficiência em L-carnitina e CoQ₁₀, que são de extrema importância para a produção de ATP, considerando que a resposta celular diante de danos, necessita de energia para a regeneração. Em pesquisas anteriores, a suplementação com selênio resultou em aumento de GPx, aumentando a capacidade antioxidante e redução de radicais livres, da mesma forma a adição de L-carnitina em mistura de aminoácidos, teve por benefício redução de MDA, redução sérica de lipídeos, melhora no perfil cardíaco e aumento da atividade sináptica.

Diante de todo levantamento bibliográfico, conclui-se que, a promoção a pesquisas visando a melhora nas fórmulas dietéticas ou a suplementação como tratamento coadjuvante a dieta restritiva para fenilcetonúricos, é de importância inquestionável.

Referências

1. Keshavarzi F, Vessal M, Ganjkarimi AH, Takhshid MA, Rafiei Dehbidi G, Rastegar M, et al. Serum ischemia modified albumin is a possible new marker of oxidative stress in phenylketonuria. *Metab Brain Dis.* 2017;33(3):675–80.
2. Preissler T, Bristot IJ, Costa BML, Fernandes EK, Rieger E, Wannmacher CMD, et al. Phenylalanine induces oxidative stress and decreases the viability of rat astrocytes: possible relevance for the pathophysiology of neurodegeneration in phenylketonuria. *Metab Brain Dis.* 2015;31(3):529–37.
3. Kumru B, Ozturk Hismi B, Kaplan DS, Celik H. Studying the effect of large neutral amino acid supplements on oxidative stress in phenylketonuric patients. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32(3):269–74.
4. Kumru B, Kaplan DS, Oztürk Hismi B, Celik H. Effect of Blood Phenylalanine Levels on Oxidative Stress in Classical Phenylketonuric Patients. *Cell Mol Neurobiol.* 2018;38(5):1033–8.
5. Sitta A, Barschak AG, Deon M, Terroso T, Wajner M, Terroso T, et al. Investigation of oxidative stress parameters in treated phenylketonuric patients. *Metab Brain Dis.* 2006;21(4):287–96.
6. Mikoluc B, Motkowski R, Karpinska J, Amilkiewicz J, Didycz B, Gizewska M, et al. Impact of Lipophilic Antioxidants and Level of Antibodies Against Oxidized Low-Density Lipoprotein in Polish Children with Phenylketonuria. *Antioxid Redox Signal.* 2011;16(2):179–82.
7. Ekin S, Dogan M, Gok F, Karakus Y. Assessment of an-

8. tioxidant enzymes, total sialic acid, lipid bound sialic acid, vitamins and selected amino acids in children with phenylketonuria. *Pediatr Res.* 2018;84(6):821–8.
8. Van Bakel MME, Printzen G, Wermuth B, Wiesmann UN. Antioxidant and thyroid hormone status in selenium-deficient phenylketonuric and hyperphenylalaninemic patients. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(4):976–81.
9. Artuch R, Colomé C, Sierra C, Brandi N, Lambruschini N, Campistol J, et al. A longitudinal study of antioxidant status in phenylketonuric patients. *Clin Biochem.* 2003;37(3):198–203.
10. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J Neurochem.* 2006;97(6):1634–58.
11. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: Diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2014;16(2):188–200.
12. Durebex C V., Debeissat C, Blasco H, Patin F, Henique H, Emond P, et al. Hyperphenylalaninemia Correlated with Global Decrease of Antioxidant Genes Expression in White Blood Cells of Adult Patients with Phenylketonuria. 2017;s/n(s/n):73–83.
13. Deon M, Sitta A, Faverzani JL, Guerreiro GB, Wajner M, Guerreiro GB, et al. Urinary biomarkers of oxidative stress and plasmatic inflammatory profile in phenylketonuric treated patients. *Int J Dev Neurosci.* 2015;47(s/n):259–65.
14. Wang N, Tan HY, Li S, Xu Y, Guo W, Feng Y. Supplementation of micronutrient selenium in metabolic diseases: Its role as an antioxidant. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;1–13.
15. Hargreaves IP. Coenzyme Q10 in phenylketonuria and mevalonic aciduria. *Mitochondrion.* 2007;7(.):175–80.
16. Vilaseca MA, Briones P, Ferrer I, Campistol J, Riverola A, Castillo P, et al. Controlled diet in phenylketonuria may cause serum carnitine deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 1993;16(1):101–4.
17. Andrade F, Suarez OL, Llarena M, Couce ML, Echevarria LA. Influence of phenylketonuria's diet on dimethylated arginines and methylation cycle. *Medicine (Baltimore).* 2017;s/n(s/n):1–7.
18. Reilly C, Barrett JE, Patterson CM, Tinggi U, Latham SL, Marrinan A. Trace element nutrition status and dietary intake of children with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr.* 1990;52(1):159–65.
19. Wilke BC, Vidailhet M, Favier A, Guillemin C, Ducros V, Arnaud J, et al. Selenium, glutathione peroxidase (GSH-Px) and lipid peroxidation products before and

- after selenium supplementation. *Clin Chim Acta*. 1992;207(1-2):137-42.
20. Jochum F et al. Is there any health risk of low dietary selenium supply in PKU-children? *Nutr Res*. 1999;19(3):349-60.
 21. Sitta A, Vanzin CS, Biancini GB, Manfredini V, De Oliveira AB, Wayhs CAY, et al. Evidence that L-carnitine and selenium supplementation reduces oxidative stress in phenylketonuric patients. *Cell Mol Neurobiol*. 2011;31(3):429-36.
 22. Sitta A, Barschak AG, Deon M, De Mari JF, Barden AT, Vanzin CS, et al. L-carnitine blood levels and oxidative stress in treated phenylketonuric patients. *Cell Mol Neurobiol*. 2009;29(2):211-8.
 23. Sitta A, Barschak AG, Deon M, De Mari JF, Barden AT, Vanzin CS, et al. L-carnitine blood levels and oxidative stress in treated phenylketonuric patients. *Cell Mol Neurobiol*. 2009;29(2):211-8.
 24. Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, Fusté E, Colome R, Campistol J. Cognitive Functions and the Antioxidant System in Phenylketonuric Patients. *Neuropsychology*. 2008;22(4):426-31.
 25. Sanayama Y, Nagasaka H, Takayanagi M, Ohura T, Sakamoto O, Ito T, et al. Experimental evidence that phenylalanine is strongly associated to oxidative stress in adolescents and adults with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2011;103(3):220-5.
 26. Ferreira GC, McKenna MC. L-Carnitine and Acetyl-L-carnitine Roles and Neuroprotection in Developing Brain. *Neurochem Res*. 2017;42(6):1661-75.
 27. Alves MRA, Starling ALP, Kanufre VC, Soares RDL, Aguiar MJB, Januario JN, et al. Selenium intake and nutritional status of children with phenylketonuria in Minas Gerais, Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(5):396-400.