

Aleitamento materno e Fenilcetonúria: Desafios e Benefícios

Palavras-chave: Fenilcetonúria, Amamentação, Desenvolvimento infantil, Dietoterapia

Lamônica, DAC¹; Stump, MV²; Pedro, KP³; Rolim-Liporacci, MC⁴; Caldeira ACG⁵,
Anastácio-Pessan, FL⁶

¹Fonoaudióloga, Livre Docente, professora Associada do Departamento de Fonoaudiologia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo; ²Médica Pediatra e Gastroenterologista do Laboratório de *Screening* Neonatal APAE-Bauru. ³Mestre em Biotecnologia Médica pela UNESP, Botucatu; Doutoranda em Biologia Oral pela USC e Responsável técnica pelo Laboratório de *Screening* Neonatal APAE-Bauru. ⁴Psicóloga, do Laboratório de *Screening* Neonatal APAE-Bauru. Mestre em Psicologia Escolar pela PUC-Campinas. ⁵Nutricionista do Laboratório de *Screening* Neonatal APAE-Bauru. ⁶Fonoaudióloga do Laboratório de *Screening* Neonatal APAE-Bauru Mestranda em Psicologia do Desenvolvimento e Aprendizagem pela UNESP, Bauru.

Introdução

Fenilcetonúria (PKU) é uma desordem autossômica recessiva, resultante da mutação do gene localizado no cromossomo 12q22-24.1. Este defeito metabólico consiste na incapacidade para transformar fenilalanina em tirosina por ausência da enzima que catalisa esta reação, trazendo efeitos tóxicos para o sistema nervoso central (SNC), de caráter irreversível, provocando comprometimento cerebral difuso⁽¹⁾. As crianças não tratadas apresentam comprometimento progressivo das funções cerebrais, desenvolvendo deficiência intelectual, hiperatividade, déficit de atenção e comportamentos autísticos⁽²⁾.

Tradicionalmente no tratamento da PKU suspende-se o aleitamento materno (AM) e a fenilalanina necessária é fornecida pelo uso de fórmula láctea comercial, cuja concentração do aminoácido é conhecida. A quantidade de fórmula é determinada pelos níveis sanguíneos de fenilalanina e varia para cada indivíduo, de acordo com a tolerância à ingestão do aminoácido⁽³⁻⁵⁾. A suspensão do AM seria necessária devido à dificuldade de quantificar a ingestão de fenilalanina durante a mamada ao seio, o que poderia ocasionar ampla variação nos níveis sanguíneos e/ou sua manutenção em patamares acima dos recomendados, incompatíveis com o tratamento adequado^(6,7). O Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde⁽⁸⁾ não inclui a atuação fonoaudiológica como parte da rotina de acompanhamento de crianças com distúrbios do metabolismo. Este é o primeiro trabalho brasileiro que conta com a fonoaudiologia nesta equipe. Considerando os estudos acumulados sobre os benefícios do AM⁽⁹⁾ para a criança do ponto de vista biológico e psicossocial, este estudo teve o objetivo de

verificar os efeitos do AM como fonte de fenilalanina nos níveis sanguíneos deste aminoácido para o desenvolvimento infantil.

Método

Cumpriram-se os princípios éticos.

Participaram 10 lactentes com PKU diagnosticados pelo “Teste do pezinho” por meio de dosagens sanguíneas, coletado por punção venosa. Os valores de referência da fenilalanina no plasma correspondem a $>2\text{mg/dL}$ e $<6\text{mg/dL}^{(3)}$. A dosagem da fenilalanina foi realizada por ultramicrofluorimetria após eluição. As mães recebiam orientações semanais quanto à importância do AM e da necessidade do controle dos níveis plasmáticos da fenilalanina para prevenir efeitos deletérios para o SNC e os reflexos deste no desenvolvimento infantil.

Critérios de inclusão: crianças com PKU, sem doenças crônicas, que iniciaram o tratamento antes dos 30 dias de vida e que mantiveram o AM até 30 dias após o início do procedimento.

A caracterização da casuística, quanto ao sexo, nível de fenilalanina no diagnóstico comprobatório, início do tratamento com dieta composta por AM e fórmula (mista) e tempo de AM encontram-se no quadro abaixo

Participante	Sexo	fenilalanina mg/dL	Início dieta mista	Tempo de AM
P1	F	10.4	8d	4m
P2	F	22.0	10d	4m15d
P3	M	28.4	18d	4m
P4	M	10.0	26d	9m
P5	F	17.5	24d	4m20d
P6	M	38.2	18d	4m
P7	M	16.5	23d	1m20d
P8	F	24.5	7d	1m5d
P9	M	10.4	14d	6m
P10	M	26.8	30d	14m

M=masculino; F= feminino; m=meses; d=dias.

Quadro 1: Caracterização da casuística

O procedimento baseou-se em estimar a ingestão de leite materno de acordo com faixa etária com margem segura da concentração da fenilalanina, calculando o volume gástrico e oferecendo inicialmente a fórmula láctea e após o peito em demanda livre em todas as mamadas.

Os controles sanguíneos de fenilalanina foram semanais e, se o nível sérico da fenilalanina estivesse entre $>2\text{mg/dL}$ e $<6\text{mg/dL}$ mantinha-se a prescrição; se estivesse $<2\text{mg/dL}$, diminuía-se a fórmula metabólica em 25%, aumentando indiretamente o AM; se estivesse $>6\text{mg/dL}$, aumentava-se a fórmula em 50%. Nos retornos semanais avaliavam-se os níveis de fenilalanina, e aplicavam-se a Early Language Milestone Scale⁽¹⁰⁾ (ELM) e Passos Básicos do Desenvolvimento⁽¹¹⁾(PBD). Foram considerados adequados quanto ao desenvolvimento àqueles que apresentaram índices normativos em todas as avaliações.

Resultados

A tabela 1 apresenta os valores mínimos, máximos, mediana e desvio padrão (dp) dos resultados dos níveis sanguíneos de fenilalanina e os resultados do acompanhamento do desenvolvimento pelas escalas ELM e PBD.

Tabela 1: Valores mínimos, máximos, mediana, DP dos níveis sanguíneos de fenilalanina e resultados da ELM e PBD.

Participante	Mínimo	Máximo	Mediana	DP	ELM/PBD
P1	2.2	10.4	4.6	3.8	A
P2	0.9	22.0	6.1	4.2	A
P3	1.6	28.4	7.6	7.8*	I*
P4	1.9	10.0	3,2	2.8	A
P5	2.1	17.5	3.5	3.5	A
P6	2.9	38.2	7.7	7.9*	I*
P7	2.0	16.5	5.4	5.3	A
P8	2.7	24.5	5,2	5.7	A
P9	1.5	10.4	4.5	2.5	A
P10	1.2	26.8	5.2	5.2	A

Discussão:

A manutenção AM na PKU, apesar de ser um grande desafio é de extrema relevância, pois há vantagens na amamentação que não podem ser descartadas^(4,6,7). São inúmeros os benefícios que a prática do AM oferece do ponto de vista biológico e psicossocial. Dentre os benefícios está o fortalecimento do vínculo afetivo entre mãe e bebê, a estimulação funcional necessária para a maturação e desenvolvimento neuromuscular das funções orais e respiração nasal os quais, juntos, auxiliarão no crescimento e desenvolvimento harmônico do sistema estomatognático e estético da face. Ao ser amamentada a criança recebe estímulos térmicos, olfativos, visuais, auditivos e motores que favorecem seu desenvolvimento global, sendo de extrema relevância para o desenvolvimento da linguagem e fortalecimento das relações afetivas⁽⁹⁾. A fenilalanina é um aminoácido essencial também para fenilcetonúricos e a dieta deve contê-la em quantidade adequada, possibilitando o desenvolvimento nos parâmetros da normalidade^(1,5).

Por outro lado, o AM na PKU⁽⁴⁻⁷⁾ necessita ser bem orientado com o compromisso materno de cumprir as exigências dos controles dos níveis de fenilalanina, por meio de exames sanguíneos frequentes. Este é um grande desafio e um dos fatores interferentes no tempo de amamentação. Neste estudo, conforme quadro 1, o tempo de amamentação variou de 1 mês e cinco dias a catorze meses. Um estudo⁽⁷⁾ apresentou que a duração do AM em fenilcetonúricos foi de apenas 2,5 meses e em outro⁽⁴⁾ a duração variou de 35 dias a 1 ano.

Na tabela 1, observa-se que P3 e P6 apresentaram dificuldade no controle dos níveis plasmáticos em algumas das amostras, com mediana e DP acima de >6mg/dL. Os demais participantes conseguiram manter, em sua maioria, limites seguros da fenilalanina. A literatura⁽⁶⁾ apresentou que 78% dos fenilcetonúricos tratados com AM e fórmula láctea conseguiram manter controle metabólico em níveis seguros, durante os seis meses de duração deste estudo. O controle metabólico também sofre influências das mutações genéticas nos mecanismos envolvendo o nível de fenilalanina no sangue⁽³⁾, ou seja, na PKU, combinações nas mutações do gene podem significar diferenças na tolerância da fenilalanina e controle precoce metabólico, que afeta o tratamento, daí a importância dos exames sanguíneos frequentes e do estudo genético para a compreensão desses casos no gerenciamento do tratamento desses indivíduos. Deste modo, há crianças que mesmo com diagnóstico e tratamento iniciados precocemente, com rigoroso controle de dieta, não conseguem manter níveis seguros de fenilalanina no plasma e, desta forma, apresentar alterações do desenvolvimento.

Quanto ao acompanhamento do desenvolvimento, P3 e P6 apresentaram-se fora dos padrões de normalidade nas escalas de desenvolvimento. As habilidades avaliadas nos procedimentos experimentais foram relativas ao desempenho nas atividades motoras, linguísticas e cognitivas. Estes achados corroboram com outro estudo⁽⁶⁾ no qual 20% da casuística também apresentou alterações.

O distúrbio metabólico da fenilalanina interfere na síntese protéica cerebral, na formação da mielina, nos neurotransmissores, prejudicando, particularmente, as vias dopaminérgicas das regiões do córtex pré-frontal e podem trazer disfunções para o hemisfério esquerdo⁽⁵⁾, particularmente na substância branca, com reflexos nas funções neuropsicológicas, linguagem e aprendizagem⁽²⁾.

O tratamento da PKU é complexo, de longa duração e requer mudanças nas ações por parte do paciente e sua família para prevenção das alterações do desenvolvimento, visando sua integração social, familiar e escolar. O sucesso do tratamento, como em qualquer doença crônica, depende da disponibilidade para seguir as recomendações prescritas e apoio de equipe interdisciplinar, incluindo o fonoaudiólogo, que atualmente não faz parte dos programas de triagem neonatal para erros inatos do metabolismo, do Ministério da Saúde, mas que tem papel fundamental nesta equipe.

Referências

1. Alderete MS, Mendez RM, Mónzon MF. Avances terapéuticos en fenilcetonúria. Rev Posgrado Catedra Med. 2006;(154):21-3.
2. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-Analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. Neuropsychol Rev. 2007;17(2):91-101.
3. Giovannini M, Verduci E, Salvatici E, Fiori L, Riva E. Phenylketonuria: Dietary and therapeutic challenges. J Inherit Metab Dis. 2007;30:145-152.
4. Kanufre VC, Starling APL, Leão E, et al., Breastfeeding in the treatment of children with phenylketonuria. Jornal de Pediatria. 83(5):447-452, 2007.
5. Acosta PB, Yannicelli S. The Ross metabolic formula system: nutrition support protocols. 4th ed. Columbus: Ross Laboratories;2001.
6. Cornejo V, Manríquez EA, Colombo MC. Fenilcetonúria de diagnóstico neonatal y lactancia materna. Rev Méd Chile. 2003;13(1):1280-1287
7. Rijn M, Bekhof J, Dijkstra T, Smit PG PA. A different approach to breast-feeding of the infant with phenylketonuria. European J. Pediatrics. 2003;162(5):323-326,

8. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Normas Técnicas e Rotinas do Programa Nacional de Triagem Neonatal. Brasília: Ministério da Saúde; 2002 [acesso 2007 jul]. Disponível em:

<http://www.saúde.gov.br/sas>.

9. Marques R, Lopez F, Braga J. O crescimento de crianças alimentadas com leite materno exclusivo nos primeiros 6 meses de vida. J Pediatr. 2004;80(1):99-105.

10. Coplan J. Early Language Milestone Scale. 2nd ed. Texas: Pro-ed;1993.

11. Perez-Ramos AMQ. Passos Básicos do Desenvolvimento Infantil. Projeto Multinacional de Educação. MEC/OEA. Brasília 1975.