

Novo Tratamento da Fenilcetonúria em Adolescentes e Adultos

AGUINALDO CABRAL, TERESA TASSO, FILOMENA EUSÉBIO, ANA GASPAR

Unidade de Doenças Metabólicas. Serviço de Pediatria. Hospital de Santa Maria (Lisboa)

Resumo

Os adolescentes e adultos PKU têm grande dificuldade em cumprir com rigor a dieta restritiva convencional, e em tomar as misturas de aminoácidos em pó, de péssimo gosto e odor. Este tratamento é fortemente limitativo da vida social, escolar e profissional podendo levar ao abandono da dieta ou à má compliance da terapêutica. Para evitar as consequências desta atitude surgiram tratamentos alternativos que permitem uma dieta mais liberal, melhor socialização e melhor auto-estima.

Apresenta-se a experiência do tratamento de 5 doentes PKU, com idades compreendidas entre os 16 anos e 6 meses e 27 anos e 4 meses (média: 21,15), com o produto PreKunil, durante 8 semanas. Os resultados da avaliação bioquímica e nutricional, a ausência de efeitos secundários significativos e a opinião muito favorável dos doentes e progenitores apontam este tratamento como uma solução muito válida para este grupo etário. Recomenda-se, em tratamento continuado, vigilância dos aportes proteicos e de Vit B12.

Palavras-chave: Fenilcetonúria, PreKunil, Mistura de Aminoácidos.

Summary

New Treatment of Phenylketonuria in Adolescents and Adults

PKU adolescents and adults have great difficulty in complying with a conventional strict restrictive diet and in taking the powder mixtures of aminoacids which have an unpleasant taste and smell. This treatment brings strong limitations to social, school and professional life and may lead to the abandoning of diet or to poor compliance to therapy. To avoid the consequences of such an attitude, alternative treatments appeared allowing a more liberal diet, a better social life and a greater self-esteem.

The authors present their experience with the treatment of 5 PKU patients, aged between 16 years and 6 months and 27 years and 4 months (mean:21.15 years), with the product PreKunil, during 8 weeks. Results of biochemical and nutritional assessment, absence of significant side-effects and the very favourable opinion of patients and parents indicate that this alternative treatment may be a very valid solution for this age group. In prolonged treatments, monitoring of protein inport and vitamin B12 is recommended.

Key-words: Phenylketonuria, PreKunil, Aminoacid Mixtures.

Introdução

A Fenilcetonúria (PKU, OMIM 261600), e outras formas relacionadas de hiperfenilalaninémia, são devidas à deficiência da enzima hepática fenilalanina-hidroxilase (PAH, EC 1.14.16.1) ⁽¹⁾. A PKU é causada por mutações patogénicas no gene da PAH, conhecendo-se actualmente mais de 400 mutações ⁽²⁾. Cada mutação tem um efeito quantitativo particular sobre a actividade enzimática, com distintas consequências fenotípicas dependentes da combinação dos alelos mutantes ⁽³⁻⁶⁾.

O tratamento dietético convencional da PKU, baseado numa dieta semi-sintética fortemente restritiva em feni-

Correspondência: Aguinaldo Cabral
Unidade de Doenças Metabólicas
Serviço de Pediatria Piso 6
Hospital de Santa Maria

lalanina (Phe) e proteínas naturais, suplementada com misturas de aminoácidos em pó e produtos hipoproteicos variados, mostrou todo o seu valor na prevenção do atraso mental^(2,7,8,12,14). Trata-se, aliás, de um êxito incontornável da Medicina Preventiva^(2,15). O cumprimento rigoroso da referida dieta, desde que iniciada precocemente (antes dos 21 dias de vida) e mantida até aos 10 anos, previne o atraso mental; a manutenção da dieta para lá dessa idade pode evitar perturbações neuropsicológicas mais ou menos significativas, e o surgimento ou agravamento de alterações na substância branca cerebral^(2,8,10,11,13,16). Os riscos de alteração da função e estrutura cerebral, devido aos níveis elevados de Phe no sangue e, principalmente, no cérebro⁽¹⁷⁾, persistem para além da infância existindo, provavelmente, durante toda a vida^(16,18). Assim, o conceito de "dieta para toda a vida" foi-se impondo nos anos 80 e 90, face aos benefícios comprovados de um regime dietético bem controlado e continuado⁽⁹⁾. Os níveis séricos de Phe permitidos durante o tratamento convencional foram, entretanto, baixando sucessivamente estando, actualmente, entre 3 e 6 mg/dl, a manter idealmente durante toda a vida.

É experiência unânime, em todo o Mundo, que a manutenção de uma dieta tão restritiva, necessitando de complicadas manipulações dietéticas e de frequente controlo bioquímico, limita fortemente a vida social dos pacientes e a compliance do tratamento. A realidade dos factos impôs a procura de terapêuticas alternativas que evitassem o abandono puro e simples da dieta ou o seu incorrecto cumprimento.

No homem, o sistema de transporte da Phe e de outros aminoácidos neutros (AAN), através da barreira hematoencefálica, é um sistema saturável comum, com maior afinidade para a Phe⁽¹⁹⁾. Quando existe hiperfenilalaninémia, a Phe impede por competição o influxo de outros AAN, particularmente da tirosina e triptofano, para as células neuronais, originando uma diminuição da síntese dos neurotransmissores dopamina e serotonina, com nefastas consequências para o cortex pré-frontal^(16,20).

De acordo com estes conhecimentos, Kauffman (1977) e, posteriormente, outros autores, propuseram tratamentos alternativos baseados na suplementação com AAN, em variadas combinações, na tentativa de limitar a competição da Phe ao nível da barreira hematoencefálica e de bloquear a entrada deste aminoácido no cérebro⁽²¹⁻²⁶⁾.

Em 1985 iniciou-se na Dinamarca um novo tratamento para a PKU que consiste na administração de 9 L-aminoácidos, entre os quais a tirosina e o triptofano em altas doses, em comprimidos (PreKunil)^(27,28). Esta terapêutica permite uma dieta mais livre e melhor compliance⁽²⁹⁾. Muitas dezenas de adolescentes e adultos PKU dinamarqueses foram tratados com este produto, com relevantes efeitos positivos na área psicossocial e melhoria da qualidade de vida^(18,27-29).

Apresenta-se a experiência da Unidade de Doenças Metabólicas do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria (Lisboa) sobre a terapêutica com PreKunil em 5

adolescentes e adultos jovens PKU, e as repercussões do tratamento em termos bioquímicos, nutricionais e neuropsicológicos.

Doentes

São apresentados 5 doentes PKU, três do sexo masculino e dois do feminino, com idades compreendidas entre 16 anos e 6 meses e 27 anos e 4 meses (média: 21,15 anos) (Quadro I). O diagnóstico da doença ocorreu entre os 28 dias e os 33 meses de vida (média: 9,22 meses). Dois pacientes, um de cada sexo, foram diagnosticados aos 28 dias e 2 meses de idade após rastreio neonatal realizado em 1984; os restantes não fizeram o "teste do pézinho".

Todos os doentes foram tratados, até ao momento, com o regime dietético convencional, ou seja com restrição de Phe e proteínas naturais e suplementação com mistura de aminoácidos em pó, vitaminas, minerais e oligoelementos. Todos manifestaram, desde a adolescência, dificuldades crescentes em tolerar a mistura de aminoácidos nas doses recomendadas, e de cumprir a dieta devido ao constrangimento que o cálculo, preparação e toma das refeições trazia à sua vida escolar, profissional e social.

À data do estudo os doentes tinham um QI entre 76 e 99,65 (média: 92,94), quatro tinham QI superior a 93 (Quadro I).

Quadro I
Doentes PKU

Nome / Sexo	Data Nasc.	Idade Actual	Idade Diag.	Início Dieta	Q.I.	Escolarid	Trabalho
CMFB - m	VI - 73	27A 4M	1 M	1 M 13D	99,05	11 ° ano	camionista
FESM - m	XII - 80	19A 10M	9 M	9 M	97	10° ano	gráfico
NMDR - f	V - 84	16A 6M	28 D	29 D	99,65	10° ano	estudante
PAMQ - f	II - 76	24A 11 M	33 M	35 M	76	9° ano	vigilante
DPA - m	II - 84	17A 2M	2 M	2 M	93	9° ano	estudante

A escolaridade alcançada variou entre o 9° ano e o 11 ° ano; dois doentes são ainda estudantes, os restantes têm alguma ocupação remunerada. A mulher que teve o diagnóstico mais tardio, aos 33 meses, e mais baixo QI (76), tem tido muitas dificuldades em arranjar e ou manter um emprego estável.

Nenhuma mulher do estudo estava grávida.

Obteve-se o consentimento informado dos pacientes e seus pais para a efectivação do novo tratamento, após se ter assegurado uma total compreensão dos objectivos do estudo e a garantia do retorno ao tratamento convencional anterior.

Método

O novo tratamento consistiu na administração oral de PreKunil, produto preparado pelos Laboratórios Nilab, em colaboração com o Instituto John F. Kennedy, da

Dinamarca^(18,27). Cada comprimido, de 500 mg, contém 9 L-aminoácidos: tirosina e triptofano (no total de 256 mg), e arginina, leucina, isoleucina, valina, histidina, metionina e treonina (no total de 244 mg). A dose administrada foi calculada pela fórmula: n° de comprimidos = Peso (Kg) x 0,388, no máximo de 30 comprimidos por dia (Quadro II). A dose diária foi repartida, o mais equilibradamente possível, pelas três refeições principais: pequeno almoço, almoço e jantar⁽²⁷⁾.

Quadro II
Tratamento com PreKunil

Nome / Sexo	PreKunil dose dia	Aporte Tyr + Tript	Aporte outros 7 AA	Duração semanas
CMFB - m	25 comp.	6,4 g	6,1 g	8
FESM - m	20 comp.	5,12 g	4,88 g	8
NMDR - f	18 comp.	4,6 g	4,39 g	8
PAMQ - f	17 comp.	4,35 g	4,14 g	8
DPA - m	30 comp	7,68 g	7,32 g	8

Tyr: tirosina Tript: triptofano AA: aminoácidos

Com esta terapêutica ficou suspensa a administração da mistura de aminoácidos em pó^(18,27,29), e foi permitida uma dieta mais liberal: pão, arroz e massas naturais na quantidade desejada; batata com moderação; frango, fiambre ou salsicha duas vezes por semana (cerca de metade a um terço de uma "ração normal"); cereais, cornflakes e muesli (sem nozes); legumes, verduras e fruta fresca à vontade; o leite só hipoproteico.

Esta dieta foi suplementada com vitaminas e cálcio. Foi recomendado aos doentes para fazerem, ao longo do dia, pequenos lanches intercalares ricos em calorias⁽²⁷⁾.

O tratamento com PreKunil teve uma duração de 8 semanas.

Os doentes foram estudados do ponto de vista bioquímico (níveis séricos de Phe, tirosina, proteínas totais, albumina, hemograma, hematócrito, cálcio, fósforo, Vit. B 12, folatos, ferro e ferritina) e nutricional (determinação do peso, altura, perímetro braquial, prega tricípital, índice de massa corporal e índice nutricional), no início e no fim do tratamento. Os níveis séricos de Phe e tirosina foram também determinados na 2ª e 4ª semana de terapêutica. O valor máximo permitido de Phe no sangue foi de 1500 µmol/L (25 mg/dl)⁽²⁷⁾.

A tolerância ao produto foi vigiada criteriosamente, assim como as eventuais repercussões neuropsicológicas do tratamento (PreKunil e dieta mais liberal). Foi pedido aos doentes e progenitores que formalizassem uma opinião final sobre a nova terapêutica.

Resultados

Os cinco doentes PKU iniciaram o tratamento oral com PreKunil tomando entre 17 e 30 comprimidos por dia, ou seja entre 5 e 10 comprimidos a cada refeição (Quadro II).

O aporte de tirosina e triptofano variou entre 4,35g e 7,68 g por dia; o aporte somado dos restantes 7 aminoácidos oscilou entre 4,14g e 7,32g por dia (Quadro II).

O nível sérico de Phe e tirosina aumentou em todos os doentes após o início do tratamento, excepto no adulto CMFB na 8ª e última semana do estudo, por ter falhado três tomas de PreKunil antes da colheita de sangue (Quadro III). Em nenhum momento o nível de Phe no sangue dos doentes ultrapassou o valor limite de 25 mg/dl.

O aumento da concentração sérica de tirosina foi, pelo contrário, muito significativo em 4 pacientes, com aumentos entre 17,5% e mais de 100%.

Registou-se uma diminuição das proteínas totais no final do tratamento em 4 casos, e da albumina em 2; quanto à hemoglobina e hematócrito verificou-se uma ligeira descida destes parâmetros em 3 doentes. Os valores da calcémia foram mais elevados no final do estudo, em 4 casos, e da fosforémia em 3.

Os níveis séricos da vit.B12, tiveram uma quebra em 3 pacientes de 131, 219 e 398 pg/ml, respectivamente; a variação dos folatos foi insignificante.

A siderémia desceu em 2 casos, a ferritina aumentou em 4 pacientes.

O adolescente DPA não efectuou a última avaliação bioquímica (8ª semana) referente ao cálcio, fósforo, vit.B12, folatos, ferro e ferritina.

Quadro III
Avaliação Bioquímica

Doente sexo	Phe mg/dl	Tyr µM	Prot.T. g/L	Album. g/L	Hb g/L	Ht %	Ca mg/dl	P mg/dl	vit B12 pg/ml	Folatos ng/ml	Siderémia µg/dl	Ferritina ng/ml
CMFB - m												
AT	10,5	38,6	70	47	14,4	43,1	10,2	2,9	835	10,6	93	155,9
DT	9,9	28,8	74	50	15,2	45,2	10,3	2,9	704	9,6	46	178
FESM - m												
AT	4,4	28,7	76	43	14,7	43,2	9,7	3	2000	20,5	109	69,5
DT	17,4	40,8	74	44	14,2	40,2	10,3	3,1	1781	19,9	138	126,2
NMDR - f												
AT	8,5	46,9	71	41	13,7	41,1	9,9	4	1211	20	104	24,4
DT	16,8	55,2	69	40	12,9	37,9	10,1	4,1	813	20	80	25,7
PAMQ - f												
AT	9,8	31,9	77	39	11,9	36,8	8,6	4	964	20,9	40	9,8
DT	14	67,6	72	42	12,4	38,1	9,6	4,7	1014	20	44	12,7
DPA - m												
AT	15,2	59	77	46	15,7	46	10,8	4,1	633	20,1	95	70,6
DT	17,1	125,9	76	45	15,5	43,5	-	-	-	-	-	-

AT: antes do tratamento DT: depois do tratamento

Quanto à avaliação nutricional, registou-se uma perda ponderal em 3 doentes de 300, 800 e 1400g, respectivamente, e um ganho de peso de 200 e 700g nos restantes. A determinação do perímetro braquial (PB) e da prega tricípital (PT) que apenas 3 doentes efectuaram no início e no final do estudo, mostrou uma descida ligeira em 2 deles, de 0,6 cm e 0,8 cm (no PB) sem mudança do canal de percentil e, nos mesmos pacientes, uma quebra no PT de 1,6 mm e 0,8 mm com descida do canal de percentil no primeiro caso

(Quadro IV). O índice de massa corporal (IMC) desceu ligeiramente em 3 doentes sem alteração do respectivo percentil; o aumento registado nos restantes não influenciou igualmente o percentil. O cálculo do índice nutricional permitiu classificar o estado de nutrição no início do tratamento em : normal (1 caso), malnutrição moderada (2), malnutrição ligeira (1) e obesidade (1); no final do tratamento o estado nutricional manteve-se excepto na adulta PAMQ que passou de malnutrição ligeira a estado de nutrição normal (Quadro IV).

Quadro IV
Avaliação Nutricional. Tolerância

Doentes Sexo	Peso Kg	Altura m	PB cm centil	PT mm centil	IMC centil	I. Nutric. %	Tolerânc.	Efeitos Neur.Psic	Opinião
CMFB - m									
AT	66	1,73	26,2 P>25	9,8 P>25	22,07 P>50	96,9 N	-	-	-
DT	66,2	1,73	27,2 P>25	9,8 P>25	22,14 P>50	97,3 N	boa	calmo	+++
FESM - m									
AT	52,8	1,67	24,2 P>10	8,6 P=25	18,93 P>10	83,15 MM	boa	-	-
DT	52	1,67	23,6 P=10	7 P=10	18,65 P>10	81,84 MM	diarreia	nervoso	++
NMDR - f									
AT	45,3	1,60	22 P>10	10 P>3	17,7 P>3	84,67 MM	-	-	-
DT	43,9	1,60	21,2 P>10	9,2 P=3	17,14 P>3	81,79 MM	boa	sonolência	++
PAMQ - f									
AT	45,5	1,54	-	-	19,19 P=25	88,6 ML	-	-	-
DT	46,2	1,54	-	-	19,49 P>25	90 N	boa	ansioso	+++
DPA - m									
AT	81	1,75	-	-	26,47 P>90	122,7 O	-	-	-
DT	80,7	1,75	-	-	26,37 P=90	122,3 O	boa	(o)	+++

AT: antes do tratamento, DT: depois do tratamento, PB: perímetro braquial
PT: prega tricipital, IMC: índice massa corporal, I. Nutric : índice nutricional, N: normal, MM: malnutrição moderada, ML: malnutrição ligeira, O: obesidade, ++: boa, +++: muito boa, (0): sem efeitos significativos

A tolerância ao produto administrado foi classificada pelos intervenientes no estudo e seus progenitores de boa (Quadro IV). Apenas o doente FESM referiu, na 2ª semana, dois dias de diarreia sem outras queixas, que não mais repetiu.

Os efeitos neuropsicológicos relacionáveis com o novo regime de tratamento (PreKunil e dieta mais liberal) variaram entre a ausência de quaisquer efeitos até nervosismo, sonolência e dificuldade de fixação da atenção, ansiedade; o adulto CM, que é actualmente camionista, referiu "sensação de calma". Os efeitos apontados foram transitórios.

A opinião final dos doentes e dos seus progenitores sobre o novo tratamento foi : boa (2 casos) e muito boa (3 casos). Todos realçaram tratar-se de um esquema terapêutico muito mais prático e cómodo, que faz perder menos tempo na confecção das dietas, e facilita a vida social, escolar e profissional. A toma de um número elevado de comprimidos às refeições, ainda que sublinhado por todos, não constituiu constrangimento significativo para os doentes

Discussão

São apresentados 5 doentes PKU, adolescentes e adultos, dois com diagnóstico relativamente precoce (28 e 30

dias de vida), e três tardio (2, 9 e 33 meses). Os nascidos antes de 1980 não tiveram acesso ao rastreio neonatal que só foi implementado em Portugal em 1979-80⁽³⁰⁾. O doente FESM nascido no final de 1980 "escapou" ao rastreio devido à baixa taxa de cobertura do "teste do pézinho", na época.

Todos os pacientes mantiveram continuamente o tratamento dietético convencional referindo, contudo, desde a adolescência precoce dificuldades em tolerar as doses crescentes da mistura de aminoácidos em pó, e de cumprir rigorosamente a dieta restritiva. Acusam este tratamento de ser fortemente limitativo da vida social, escolar e profissional, e negativo para a sua imagem e auto-estima. Nos últimos anos ganhou relevância a discussão dos problemas relacionados com o tratamento dos adolescentes e adultos PKU, particularmente no que respeita à compliance e qualidade de vida^(21,31). O impacto deste tipo de dieta na vida quotidiana é muito significativo levando, frequentemente, à diminuição da compliance ou mesmo ao abandono do regime⁽³¹⁾. O péssimo cheiro e gosto da mistura de aminoácidos, aliado à alteração do sentido gustativo que os doentes desenvolvem com o tempo, fá-los rejeitar e detestar os alimentos adocicados, as fórmulas e as misturas de aminoácidos em pó⁽³¹⁾; estas queixas foram concordantes com as dos nossos doentes.

O conceito de "dieta para toda a vida" torna-se, assim, difícil de concretizar ao se atingir a idade adulta; a compliance diminui à medida que a idade avança⁽³¹⁾.

Os níveis séricos de Phe, anteriores ao início do tratamento com PreKunil, estavam em 4 casos acima de 6 mg/dl, em 2 mesmo superiores a 10 mg/dl: 10,5 e 15,2 mg/dl, indiciando cumprimento incorrecto da dieta restritiva. Com fenilalaninémias mantidas acima de 600 µmol/L (10 mg/dl) as alterações da substância branca cerebral são mais frequentes, e maior o risco de disfunção cerebral⁽³²⁾. Para evitar ou minimizar os efeitos nefastos da má compliance ou do abandono da dieta surgiram terapêuticas alternativas baseadas na suplementação com aminoácidos neutros (AAN) e/ou aminoácidos de cadeia ramificada^(18,21-29,33). O mecanismo de competição entre a Phe e os AAN, para o mesmo sistema de transporte da barreira hematoencefálica, é uma das causas da disfunção cerebral⁽¹⁶⁾. O dano cerebral resultaria da inibição do influxo de outros AAN, que não a Phe, particularmente da tirosina e do triptofano, para as células neuronais, com conseqüente diminuição da síntese dos neurotransmissores dopamina e serotonina, e níveis baixos de tirosina e dopamina no cortex pré-frontal^(16,19,20).

Demonstrou-se, entretanto, no homem e nos animais, que após uma sobrecarga oral com Phe, a administração de AAN bloqueia a entrada da Phe no cérebro; nos doentes com dieta normal a suplementação com AAN faz baixar a concentração de Phe no cérebro^(22,23,26,28,33). Baseado nestes dados, o tratamento alternativo mais utilizado e testado consiste na administração de 9 L-aminoácidos, neutros e de cadeia ramificada, em comprimidos, com forte dosagem de tirosina e triptofano (PreKunil). Este produto, utilizado na

Dinamarca desde 1985⁽²⁷⁾, está reservado, para tratamento continuado, a doentes maiores de 18 anos, e interdito a mulheres grávidas. Entre os 15 e os 18 anos é permitida a sua utilização por períodos de curta duração⁽²⁷⁾. Dois dos nossos doentes tinham idade inferior aos 18 anos, mas superior a 15, e nenhuma das mulheres estava grávida.

Com o novo tratamento (PreKunil e dieta mais liberal), os níveis séricos de Phe tendem a aumentar, não devendo nunca exceder os 1500 $\mu\text{mol/L}$ (25 mg/dl), e os níveis de tirosinemia aumentam significativamente^(18,27,28).

Em 4 doentes a Phe aumentou ao longo do tratamento, mas nunca ultrapassou o valor limite referido; nos mesmos pacientes a tirosinemia registou um acréscimo de 17,5% e mais de 100%. O único caso em que no final do estudo se detectaram níveis séricos mais baixos destes dois aminoácidos, foi no doente CMFB que não tomou 3 doses do produto antes da colheita de sangue. A determinação regular da tirosinemia é, aliás, fundamental na vigilância terapêutica dos doentes PKU; a tirosina cerebral é maioritariamente derivada da tirosina sanguínea e é essencial para a síntese da dopamina, noradrenalina, adrenalina e tiroxina^(18,25,34,35). A suplementação *isolada* com tirosina parece, contudo, não trazer benefícios evidentes a longo prazo⁽²⁴⁾.

As variações observadas nos níveis séricos dos parâmetros bioquímicos estudados não parecem ser significativas, pese embora o curto período de tratamento. A diminuição da concentração da Vit B12 no final do estudo, em 3 doentes, merece algumas considerações. É frequente detectar-se nos doentes PKU, particularmente nos adolescentes e adultos, níveis baixos desta vitamina⁽³⁶⁾. O aporte diário nos humanos é da ordem dos 4-7 $\mu\text{g}/\text{dia}$; nos vegetarianos é drasticamente reduzido a 0,25-0,5 $\mu\text{g}/\text{dia}$. A fonte dietética major de Vit B12 é a carne, fígado, peixe, ovos, leite e derivados, precisamente alimentos interditos aos doentes PKU; os vegetais, fruta e cereais não contêm Vit B12⁽³⁶⁾. Sugere-se que no tratamento prolongado com PreKunil se faça a suplementação com esta vitamina, para além da do cálcio recomendada no Protocolo do produto⁽²⁷⁾.

No tratamento convencional, as altas doses de mistura de aminoácidos em pó possibilita um aporte elevado de proteínas (ex: 100g de PKU3-Milupa = 68g de proteínas), que não é contrabalançado pela toma do PreKunil (1 comprimido = 0,4g de proteínas; 30 comprimidos = 12g de proteínas). A dieta mais liberal e rica em proteínas, permitida no novo tratamento, equilibra um pouco os aportes proteicos, mas sugere-se uma vigilância cuidada em tratamentos prolongados. Quanto ao aporte somado de tirosina e triptofano existe maior equilíbrio nos dois esquemas terapêuticos: 100 g PKU3 = 7,4g; 30 comprimidos de PreKunil = 7,68 g, podendo em certos casos a administração destes dois aminoácidos ser mais elevada com a mistura em pó. Para os doentes que deixaram, no todo ou em parte, de tomar as quantidades de mistura em pó prescritas, a toma dos comprimidos é uma alternativa muito mais tolerável e cómoda.

No final da 8ª semana do estudo verificou-se uma pequena baixa do valor das proteínas totais, em 4 doentes,

e da albumina em 2. Nos mesmos pacientes (excepto num) registou-se uma perda ponderal e diminuição dos valores de PB, PT, IMC e I. Nutricional. São variações quantitativamente pouco significativas, mas que poderão indiciar uma tendência. Tratamentos mais prolongados e com maior número de doentes são necessários para se retirar conclusões a este respeito.

Regista-se a boa tolerância ao produto, e os efeitos neuropsicológicos mínimos e transitórios observados nos nossos doentes. O produto é apresentado como seguro e sem efeitos secundários⁽²⁷⁾.

No final do tratamento a opinião geral dos doentes e progenitores foi muito favorável. O novo regime terapêutico permite bem estar subjectivo, maior liberdade, melhor socialização, melhor auto-estima maior confiança, e economia de tempo e dinheiro. Na Dinamarca o custo total do novo tratamento é 25% mais barato do que o tratamento dietético convencional com a mistura de aminoácidos em pó, gastando-se ainda menos dinheiro em produtos hipoproteicos^(18,27).

Em conclusão: a curta experiência relatada, e seus resultados, levam-nos a considerar o uso do PreKunil como um esquema terapêutico muito válido para os adolescentes e adultos PKU *com má compliance ou em risco de abandonar a dieta restritiva*, em concordância, aliás, com os dados da literatura^(16,18,23,27,29,37).

Bibliografia

1. Scriver CR, Kauffman S, Eisensmith RC, Woo SLC. The Hyperphenylalaninemias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Diseases*. seven ed. McGraw-Hill 1995:1015-75.
2. Scriver CR, Kauffman S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Diseases* 2001:1667-1724.
3. Guldberg P, Levy HL, Koch R, Berlingr CM, François B, Henriksen KF, Guttler F. Mutation analysis in families with discordant phenotypes of phenylalanine hydroxylase deficiency. Inheritance and Expression of the hyperphenylalaninaemias. *J Inher Metab Dis* 1994;17:645-51.
4. Rivera I, Cabral A, Almeida M, Leandro P, Carmona C, Eusébio F, Tasso T, Vilarinho L, Martins E, Lechner MC, Tavares Almeida I, Konecki DS, LichterKonecki U. *Molecular Genetics and Metabolism* 2000;69:195-203.
5. Guttler F, Guldberg P. The influence of mutations in enzyme activity and phenylalanine tolerance in phenylalanine hydroxylase deficiency. *Eur J Pediatr* 1996;155: S6-S 10.
6. Burgard P, Rupp A, Konecki DS, Trefz FK, Schmidt H, Lichter-Konecki U. Phenylalanine hydroxylase genotypes, predicted residual enzyme activity and phenotyping parameters of diagnosis and treatment of phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996: S 11-S 15.
7. Kaufman S. Some facts relevant to a consideration of a possible alternative treatment for classical Phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 1998;21:3-4.

8. Cabral A, Portela R, Tasso T, Eusébio F, Celeste MFM, Almeida IT, Silveira C. Tratamento de crianças fenilcetonúricas (27 anos de experiência do Serviço de Pediatria do HSM). *Rev Port Pediatr* 1993;24:55-9.
9. Enders W. The reasons for a "Diet-for-life". *Eur PKU News-1996*;10;2:5-8.
10. Thompson AJ, Tillotson S, Smith I, Kendall B, Moore SG, Brenton DP. Brain MRI changes in Phenylketonuric-associations with dietary status. *Brain* 1993;116:811-21.
11. Thompson AY, Smith I, Brenton D, Youl BD, Rylance G, Davidon DC, Kendale B, Lees AJ. Neurological deterioration in young adults with Phenylketonuria. *Lancet* 1990;336:602-5.
12. Smith I, Beasley MG, Ades AE. Effect on intelligence of relaxing the low phenylalanine diet in phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1990;65:311-6.
13. Pietz J, Meyding-Lamadé UK, Schmidt H. Magnetic Resonance imaging of the brain in adolescents with phenylketonuria and in one case of 6-pyruvoyltetrahydropteridine synthase deficiency. *Eur J Pediatr* 1996: S69-S73 .
14. Smith I, Beasley MG, Ades AE. Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1990;65:472-8.
15. Scriver CR. Science, medicine and phenylketonuria. *Arch Paediatr Suppl* 1994;407 :11-8 .
16. Guttler F, Lou H. Dietary problems of Phenylketonuria: effects on CNS transmitters and their possible role in behaviour and neuropsychological function. *J Inher Metab Dis* 1986;9;2:169-177.
17. Weglage J, Feldmann R, Denecke J, Koch HG, Ullrich K, Moller HE. Individual blood-brain barrier phenylalanine transport determines clinical outcome in Phenylketonuria (PKU): investigation in siblings. *J Inher Metab Dis* 2001;24:1:18.
18. Ahring KK, Andreasen J, Mikkelsen I, Olsen BP, Petersen BH, Lou H. Benefits of rising PreKunil tablets as treatment for adults with Phenylketonuria (PKU) in Denmark. Abstract from the 4th meeting of The International Society of Neonatal Screening. Stockholm. Sweden 1999.
19. Pardridge WM. Brain metabolism: a perspective from the blood-brain barrier. *Physiol Rev* 1983;63:1481-1535.
20. Burlina AB, Bonafé L, Ferrar V, Suppiej A, Zacchello F, Burlina AP. Measurement of neurotransmitter metabolites in the cerebrospinal fluid of phenylketonuria patients under dietary treatment. *J Inher Metab Dis* 2000; 23: 313-6.
21. Kaufman S. Some facts relevant to a consideration of a possible alternative treatment for classical phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 1998; 21;3:4-19.
22. Berry HK, Bofinger MK, Hunt MM, Phillips PP, Guilfoile MB. Reduction of cerebrospinal fluid phenylalanine after oral administration of valine, isoleucine and leucine. *Pediatr Res* 1982;16: 751-5 .
23. Berry HK, Brunner RL, Hunt MM, White PP. Valine, isoleucine and leucine: a new treatment for phenylketonuria. *Am J Dis Child* 1990;144:539-43.
24. Levy HL. Increasing brain tyrosine in treated phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 1998;21:3:5.
25. Lou H. Large doses of tryptophan and tyrosine as potential therapeutic alternative to dietary phenylalanine restriction in Phenylketonuria. *Lancet II* 1985:150-1.
26. Anderson AE, Arings L. Lowering brain phenylalanine levels by giving other large neutral aminoacids. *Arch Neurol* 1976;33:684-6.
27. A new Pku treatment. Monografia PreKunil 1999. BioGaia Biologics AB. Sweden.
28. Moseley K, Koch R, Yano S, Moats R. Large Neutral Aminoacids therapy for Phenylketonuria. 027- P. *J Inher Metab Dis* 2002;25;1:14.
29. Giewska M, Cyryowski L, Jówiak I, Bich W, Romanowska H, Remigolska M, Bilar A, Bartkowiak E, Wałazak M. A diet with Large-Neutral-Aminoacids supplementation as a combined treatment for difficult to control or late diagnosed patients with PKU- preliminary data. *J Inher Metab Dis* 2001;24:1:22.
30. Programa Nacional do Diagnóstico Precoce - Centro de Diagnóstico Pré-natal. Relatório de Atividades em 1988. *Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães (Porto)* 1988:34.
31. François B. Which restricted diet shall we propose in PKU as we approach the year 2000 ? *J Inher Metab Dis* 1998;21;3:6.
32. Bouckaert K, François B, Diels M, Raes M. Home monitoring of phenylalanine/tyrosine in the treatment of Phenylketonuria. *Abstracts of SSIEM Meeting* 1995. Toledo. Spain. E5.
33. Cleary MA, Chakrapani A, Hawesa H, Williams S. Large Neutral Aminoacids supplementation reduces Brain Phe in PKU Patients on normal diet. 026-P. *J Inher Metab Dis* 2002;25;1:13 .
34. Buttler IJ, O'Flynn ME, Seifert WE, Howell RR. Neurotransmitter defects and treatment of disorders of hyperphenylalaninemia. *J Pediatr* 1981;98:729-33.
35. Lou HC, Guttler F, Lykkelund C, Bruhn P, Niewieser A. A decreased vigilance and neurotransmitter synthesis after discontinuation of dietary treatment for Phenylketonuria in adolescents. *Eur J Pediatr* 1985;144:17-20.
36. Hanley WB, Feigenbaum ASJ, Clarke TR, Schoonheydt WE, Austin VJ. Vitamine B12 deficiency in adolescents and young adults with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996;155;1: S 145-S 147.
37. Baumeister AA. Dietary treatment of destruction behavior associated with hyperphenylalaninemia. *Clin Neuropharmacology* 1998;21;1:18-27.