

## Deficiência de fenilalanina hidroxilase: diagnóstico e diretriz de manejo

Dr. Jerry Vockley, Ph.D.<sup>1,2</sup>, Dr. Hans C. Andersson<sup>3</sup>, Kevin M. Antshel, Ph.D.<sup>4</sup>, Dra. Nancy E. Braverman<sup>5</sup>, Dra. Barbara K. Burton<sup>6</sup>, Dra. Dianne M. Frazier, Ph.D., Mestre em Saúde Pública<sup>7</sup>, Dr. John Mitchell<sup>5</sup>, Dra. Wendy E. Smith<sup>8</sup>, Dr. Barry H. Thompson<sup>9</sup> e Dra. Susan A. Berry<sup>10</sup>; em nome do Comitê de Terapêutica do American College of Medical Genetics and Genomics (Colégio Americano de Genética Médica e Genômica)

**Aviso legal:** Esta diretriz foi concebida como um recurso educativo para ajudar os médicos a prestarem assistência médica de qualidade. O cumprimento desta diretriz é inteiramente voluntário e não garante um desfecho clínico favorável. Não se deve considerar que esta diretriz inclua todos os procedimentos e exames adequados nem que exclua outros procedimentos e exames razoáveis que busquem os mesmos resultados. O clínico deve usar seu próprio julgamento profissional em relação à situação clínica específica de cada paciente ou espécime para estabelecer se um determinado procedimento ou exame específico é adequado.

Os médicos são encorajados a documentar os motivos que os levaram a usar um determinado procedimento ou exame, estejam ou não seguindo esta diretriz. Os médicos também são orientados a observar a data em que esta diretriz foi adotada e levar em consideração outras informações médicas e científicas que tenham sido disponibilizadas após aquela data. Também é prudente levar em consideração a possibilidade de interesses de propriedade intelectual restringirem a realização de determinados exames e outros procedimentos.

A deficiência de fenilalanina hidroxilase, tradicionalmente conhecida como fenilcetonúria, resulta no acúmulo de fenilalanina no sangue dos indivíduos afetados. Este foi o primeiro erro inato do metabolismo a ser identificado por meio de triagem da população. A identificação e o tratamento precoces evitam as sequelas clínicas mais drásticas da doença, porém novos problemas psicológicos e de neurodesenvolvimento têm surgido em indivíduos tratados desde o nascimento. Além disso, a identificação inesperada de um efeito tóxico da concentração materna elevada de fenilalanina sobre o desenvolvimento fetal contribuiu para um apelo geral entre profissionais da área para que o tratamento seja feito por toda a vida. Duas conferências de grande porte patrocinadas pelos National Institutes of Health (Institutos Nacionais de Saúde) e separadas por um período de mais de 10 anos examinaram o estado atual do conhecimento sobre a deficiência de fenilalanina hidroxilase, mas não existem recomendações de terapia que sejam amplamente aceitas. A finalidade desta diretriz é examinar a extensão da literatura médica sobre o tratamento da deficiência de fenilalanina hidroxilase e desenvolver recomendações para o diagnóstico e a terapia dessa doença. As evidências oriundas da conferência de consenso original dos National Institutes of Health e de uma recente atualização feita pela Agency for Healthcare Research and Quality (Agência de Pesquisa e Qualidade em Serviços de Saúde) foram revisadas por um grupo de trabalho criado pelo American College of Medical Genetics and Genomics (Colégio Americano de Genética Médica e Genômica) para discutir questões fundamentais sobre o diagnóstico e tratamento da deficiência de fenilalanina hidroxilase. O grupo se reuniu pessoalmente e por meio de chamadas telefônicas durante um ano para analisar esses relatórios, desenvolver recomendações e identificar lacunas essenciais no conhecimento sobre essa doença.

A deficiência de fenilalanina hidroxilase (PAH), tradicionalmente chamada de fenilcetonúria (PKU) devido ao acúmulo característico de fenilcetonas na urina de indivíduos afetados, tem um papel significativo na história por ter sido o primeiro erro inato de metabolismo a ser identificado

O tratamento da deficiência de fenilalanina hidroxilase precisa, sobretudo, ser feito por toda a vida, com o objetivo de manter a concentração sanguínea de fenilalanina dentro da faixa de 120 a 360  $\mu\text{mol/l}$ . A manipulação dietética é o tratamento predominante, e o uso de alimentos medicinais com baixo teor de proteína e fenilalanina deve continuar a ser o principal componente da terapia no futuro imediato. A farmacoterapia para tratar a deficiência de fenilalanina hidroxilase ainda se encontra na fase inicial, contando com um medicamento aprovado (a sapropterina, um derivado do cofator natural da fenilalanina hidroxilase) e outros em vias de desenvolvimento. No futuro, o tratamento da deficiência de fenilalanina hidroxilase será individualizado, e diversos medicamentos e alimentos medicinais alternativos estarão à disposição para personalizar a terapia. O objetivo primário da terapia deve ser a redução da concentração de fenilalanina no sangue. Qualquer intervenção que ajude a alcançar esse objetivo em um indivíduo, incluindo medicamentos ou uma combinação de terapias, sem que ocorram outras consequências negativas, deve ser considerada uma terapia adequada. Ainda existem lacunas significativas de conhecimento sobre as terapias ideais para deficiência de fenilalanina hidroxilase, os efeitos destas terapias que não estão relacionados à fenilalanina e as sequelas de longo prazo, mesmo em casos em que a doença é bem tratada, em crianças e adultos.

*Genet Med* publicação eletrônica avançada, 2 de janeiro de 2014

**Palavras chave:** PKU materna; deficiência de fenilalanina hidroxilase; fenilcetonúria; sapropterina; terapia

por meio de triagens populacionais, iniciando uma nova era no diagnóstico e tratamento de doenças genéticas. A PKU foi descrita pela primeira vez em 1934 pelo médico norueguês Asbjörn Fölling, mas foi apenas em meados dos anos 1950 que o primeiro paciente com deficiência de PAH foi tratado com uma

Tanto J.V. como S.A.B. contribuíram igualmente para este trabalho.

<sup>1</sup>Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade de Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, EUA; <sup>2</sup>Departamento de Genética Humana, Escola de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade de Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, EUA; <sup>3</sup>Centro de Genética Hayward, Faculdade de Medicina da Universidade de Tulane, Nova Orleans, Louisiana, EUA; <sup>4</sup>Departamento de Psicologia, Universidade de Syracuse, Syracuse, New York, EUA; <sup>5</sup>Departamento de Genética Humana e Pediatria, Universidade McGill, Montreal, Quebec, Canadá; <sup>6</sup>Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade Northwestern, Chicago, Illinois, EUA; <sup>7</sup>Departamento de Pediatria, Universidade da Carolina do Norte-Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, EUA; <sup>8</sup>Departamento de Pediatria, Centro Médico do Maine, Portland, Maine, EUA; <sup>9</sup>Colégio Americano de Genética Médica e Genômica, Bethesda, Maryland, EUA; <sup>10</sup>Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade de Minnesota, Minneapolis, Minnesota, EUA. Autor para correspondência: Jerry Vockley ([gerard.vockley@chp.edu](mailto:gerard.vockley@chp.edu))

Enviado em 29 de agosto de 2013; aceito em 29 de agosto de 2013; publicação eletrônica avançada em 2 de janeiro de 2014. doi:[10.1038/gim.2013.157](https://doi.org/10.1038/gim.2013.157)

dieta com baixo teor de fenilalanina (Phe). Embora esse paciente já apresentasse distúrbios de desenvolvimento irreversíveis, houve melhora clínica e redução da concentração de Phe no sangue. Aproximadamente na mesma época identificou-se o defeito bioquímico por trás da doença: uma atividade reduzida da PAH hepática. O termo deficiência de PAH descreve com mais exatidão a gama de fenótipos clínicos, que vão desde a PKU até a hiperfenilalaninemia, e por isso será usado nesta diretriz. A tetra-hidrobipterina (BH<sub>4</sub>) é um cofator necessário para a atividade da PAH. Defeitos genéticos raros nas vias da síntese ou reciclagem de BH<sub>4</sub> podem dar origem a uma deficiência secundária de PAH e a um aumento na concentração de Phe no sangue. O tratamento desses defeitos, que se apresentam de maneira diferente da deficiência de PAH e requerem uma terapia bastante diferente, não será abordado pela presente diretriz.

A deficiência de PAH possui um espectro de gravidade, e diversos esquemas de classificação foram propostos para auxiliar no manejo clínico. Indivíduos com deficiência enzimática total, cujos níveis de Phe no sangue sem tratamento são >1.200 µmol/l (valor médio de referência: 60 µmol/l), constituem o quadro mais grave. Esse fenótipo é consistentemente denominado “PKU clássica”. Bebês diagnosticados e tratados no início da vida podem ter um nível máximo de Phe <1.200 µmol/l e ainda assim terem deficiência total de PAH. Em 2000, a Conferência para Desenvolvimento de Consenso dos National Institutes of Health (NIH, Institutos Nacionais de Saúde) classificou todos os pacientes cuja concentração de Phe no sangue sem tratamento era superior ao valor de referência mas inferior a 1.200 µmol/l como portadores de hiperfenilalaninemia.<sup>1</sup> A presente diretriz recomenda o uso de uma nomenclatura unificada e, portanto, refere-se ao espectro de deficiência de PAH, ao invés de basear-se especificamente na concentração de Phe no sangue. No entanto, também se reconhece que, em muitos casos, é provável que a forma mais grave seja denominada “PKU clássica”.

A triagem neonatal para detecção da deficiência de PAH se tornou amplamente utilizada na América do Norte e no Reino Unido entre meados e fins dos anos 1960, e nos demais países desenvolvidos no início dos anos 1970. Desde o início da triagem neonatal, quase todos os casos de deficiência de PAH foram diagnosticados após um resultado positivo nessa triagem, resultando em grandes economias financeiras para a sociedade, além de benefícios inquestionáveis para os indivíduos afetados.<sup>2,3</sup> A terapia dietética, que envolve a restrição dietética de Phe e a suplementação com misturas de aminoácidos com baixo teor ou sem Phe (alimentos medicinais ou “fórmulas”) é eficaz na prevenção de retardo mental grave associado à deficiência clássica de PAH sem tratamento. Com o passar do tempo, problemas intelectuais e neuropsiquiátricos sutis podem se manifestar, apesar do tratamento. Além disso, pacientes tratados a partir das primeiras semanas de vida e com bom controle metabólico inicial, mas que perdem esse controle posteriormente na infância ou na idade adulta, podem vir a apresentar consequências neuropsiquiátricas, tanto reversíveis quanto irreversíveis. Mesmo adultos com deficiência mental grave diagnosticados tardiamente com deficiência de PAH têm uma melhora do comportamento desafiador após a redução dos níveis de Phe no sangue.<sup>4</sup> A gravidez é especialmente problemática em mulheres com deficiência de PAH, uma vez que níveis elevados de Phe são tóxicos ao cérebro do feto em desenvolvimento e, juntamente com outros efeitos teratogênicos, caracterizam a síndrome de PKU materna.

A deficiência de PAH é uma doença autossômica recessiva. O gene está localizado no cromossomo 12q23.1. Mais de 500

mutações diferentes foram descritas no gene da PAH;<sup>5</sup> a maioria delas são mutações pontuais, embora deleções, duplicações e inserções também tenham sido observadas. A maioria das mutações missense resulta em enovelamento anormal da proteína PAH, aumento da renovação proteica e/ou redução da atividade. Embora as correlações entre genótipo e fenótipo sejam imperfeitas, o genótipo é claramente o melhor instrumento clinicamente disponível para prever a gravidade da deficiência de PAH; irmãos tendem a ter graus similares de deficiência enzimática e tolerância à Phe dietética. Em heterozigotos compostos, a mutação menos grave tende a determinar a gravidade clínica da doença.<sup>6</sup> A deficiência de PAH é comum em caucasianos, que apresentam uma incidência global de 1 por 10.000 nascidos vivos,<sup>7</sup> e é particularmente comum na Irlanda e na Turquia, onde a incidência é de 1 por 4.500 e 1 por 2.600 nascidos vivos, respectivamente.

## MÉTODOS E PROCESSO

A revisão da evidência para esta diretriz se baseia em dois processos independentes de revisão descritos anteriormente. O primeiro foi a conferência para desenvolvimento de consenso dos NIH realizada em 2000.<sup>1</sup> A segunda revisão foi realizada pela Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, Agência de Pesquisa e Qualidade em Serviços de Saúde) como precursora de uma conferência mais recente dos NIH em março de 2012.<sup>8</sup> Consulte os **Materiais Suplementares** on-line para mais informações. As perguntas fundamentais abordadas pela AHRQ são comparadas às da revisão dos NIH na **Tabela Suplementar 1**, on-line. Para completar a revisão da literatura, buscaram-se referências a PKU ou a fenilcetonúria em artigos publicados na MEDLINE entre a data da revisão mais recente da AHRQ e a data da reunião do grupo de trabalho (setembro de 2012). Oitenta referências adicionais foram encontradas e analisadas em pessoa pelo grupo de trabalho. O grupo de trabalho fez reuniões semanais por teleconferência para preparar o esboço da diretriz, discutir níveis de evidência e fazer recomendações iniciais. Para elaborar a diretriz final, os integrantes do grupo de trabalho se reuniram pessoalmente para examinar as duas revisões de evidência anteriores e a literatura mais recente compilada após a revisão da AHRQ. Para formular as recomendações, cada componente da diretriz foi discutido individualmente e uma recomendação de consenso sobre essas diretrizes foi feita após a aprovação por 75% do grupo de trabalho.

Atribuíram-se níveis de evidência e recomendações de acordo com a Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN, Rede de Diretrizes Interuniversitárias Escocesas; <http://www.sign.ac.uk/>), um protocolo baseado em evidência para avaliar a literatura médica sobre terapia clínica e ensaios clínicos e ranquear as recomendações de tratamento com base nessa literatura. Com exceção do uso de sapropterina (que tem nível de evidência 1, sendo possível atribuir uma recomendação SIGN de grau A), as evidências disponíveis são majoritariamente de nível 3 ou 4, e todas as recomendações são de grau C ou D. Como uma escala de classificação tão assimétrico teria pouco valor para nossos objetivos, esses graus não serão mais enfatizados no restante deste documento.<sup>9</sup>

## TRIAGEM NEONATAL E EXAMES DIAGNÓSTICOS

### Triagem neonatal

Com o desenvolvimento de ensaios de inibição bacteriana para Phe usando amostras de sangue coletadas em papel-filtro para a obtenção e transporte de amostras, foi possível estabelecer

programas de triagem neonatal para detecção da deficiência de PAH.<sup>10</sup> Atualmente, a triagem é feita por espectrometria de massas em tandem (MS/MS).<sup>11</sup> Concentrações elevadas de Phe em gotas de sangue podem ser quantificadas já a partir de 24 horas após o nascimento e é possível usar concentrações de tirosina (Tyr) para calcular a razão Phe:Tyr. A diferenciação entre a deficiência de PAH e a aminoacidemia generalizada é feita por meio da detecção e quantificação de outros aminoácidos pelo painel de triagem. A utilização de MS/MS para detectar deficiência de PAH como parte da triagem neonatal para detecção de vários erros inatos do metabolismo tem uma boa relação custo/benefício, como demonstrado no passado.<sup>12</sup>

Embora a triagem neonatal baseada em MS/MS seja muito mais precisa para determinar a concentração de Phe no sangue que métodos de triagem mais antigos, a observação de uma concentração elevada de Phe não é específica e não indica de maneira conclusiva a presença da deficiência de PAH. A maioria dos laboratórios de triagem neonatal estabelecem seus próprios valores de corte, acima dos quais um exame é considerado positivo e requer mais análises. Um banco de dados internacional com dados de 133 laboratórios indica que o valor médio de corte para Phe é de 130  $\mu\text{mol/l}$  (com valores entre 65  $\mu\text{mol/l}$  e 234  $\mu\text{mol/l}$ ) e que uma razão Phe:Tyr  $>3$  é considerada um resultado alterado.<sup>13</sup> Níveis elevados devem desencadear análises adicionais, e essa avaliação deve incluir exames que identifiquem defeitos na síntese ou regeneração de  $\text{BH}_4$ . É possível obter mais orientações sobre o acompanhamento de um resultado alterado na triagem neonatal para detecção de Phe na lista de ações (ACT Sheets) para recém-nascidos do ACMG, juntamente com algoritmos de exames confirmatórios ([www.acmg.net](http://www.acmg.net)).

### Exames diagnósticos

A análise de aminoácidos plasmáticos é o método padrão para confirmar níveis elevados de Phe em recém-nascidos com triagem neonatal positiva. Geralmente, as amostras são coletadas antes do início da restrição dietética de Phe. A análise deve quantificar a concentração de Phe, a razão Phe:Tyr e um perfil completo de aminoácidos. Uma vez que o resultado da triagem neonatal pode demorar vários dias, nos exames confirmatórios os recém-nascidos com deficiência de PAH geralmente apresentam concentrações plasmáticas de Phe aumentadas em relação à amostra original e superiores ao limite máximo normal de concentração plasmática em recém-nascidos sem sinais de aminoacidemia generalizada.<sup>14</sup>

### Exames de deficiência do cofator

Desordens na síntese ou regeneração de  $\text{BH}_4$  devem ser avaliadas em todos os recém-nascidos que tiverem concentração elevada de Phe na triagem neonatal.<sup>15</sup> As pterinas devem ser dosadas na urina ou no sangue.<sup>16</sup> Como esse método não detecta todos os defeitos de metabolismo da tetra-hidrobiopterina, a di-hidropterina redutase eritrocitária deve ser dosada em sangue total colhido em papel-filtro. Um ensaio quantitativo para detecção de neopterinina e biopterina na urina pode confirmar o resultado obtido a partir das amostras coletadas no papel-filtro.<sup>15</sup> Valores de referência estão disponíveis para diferentes faixas etárias.<sup>17</sup> Se houver resultados alterados de níveis de pterina e de razões, exames de enzimas devem ser feitos para detectar possíveis deficiências de GTP ciclo-hidrolase, 1,6-piruvil-tetra-hidrobiopterina sintase, di-hidropteridina redutase ou pterina-4 $\alpha$ -carbinolamina-desidratase. Além disso, existem outros defeitos nas vias de geração e regeneração de pterina que não se manifestam com concentrações elevadas de Phe e não são detectados por meio da triagem neonatal da maneira como é feita atualmente.

### Atividade da PAH

A atividade enzimática da PAH é detectável apenas em tecidos hepáticos e renais e não é adequada nem para exames preventivos nem para exames diagnósticos.

### Genotipagem

O gene humano da PAH está localizado no cromossomo 12q23.1, mede ~100 kb e é formado por 13 exons. Apenas cerca de 25% dos genótipos humanos da PAH são homialélicos, o que dificulta correlações entre genótipo e fenótipo. Foram descritas mais de 600 mutações (consulte <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/>). A deficiência de PAH é uma doença multifatorial que exige exposição à Phe pela dieta combinada a uma deficiência genética da atividade de PAH. Indivíduos com genótipos mutantes similares de PAH podem ter fenótipos díspares. Mesmo assim, o genótipo específico de PAH de um indivíduo ainda é o principal fator determinante do fenótipo metabólico.<sup>18,19</sup> Uma análise da mutação deve ser obtida para todos os bebês com concentrações elevadas de Phe para fornecer informações que podem afetar a abrangência da restrição dietética de Phe e a probabilidade de uma resposta à suplementação do cofator ( $\text{BH}_4$ ; sapropterina) pelo envio desses resultados aos bancos de dados de PAH.<sup>20-23</sup>

### PONTOS FUNDAMENTAIS

- Atualmente, a triagem neonatal para detectar a deficiência de PAH nos Estados Unidos é realizada principalmente por espectrometria de massas em tandem.

### RECOMENDAÇÕES

- A análise quantitativa de aminoácidos no sangue deve ser parte dos exames diagnósticos para o acompanhamento de uma triagem neonatal positiva;
- Exames adicionais são necessários para definir a causa de uma concentração sanguínea elevada de Phe e devem incluir uma análise do metabolismo da pterina;
- A genotipagem da PAH é indicada para um melhor planejamento da terapia.

### INÍCIO DA TERAPIA

O tratamento da PKU deve ser iniciado assim que for possível, preferivelmente na primeira semana de vida, com o objetivo de fazer com que o nível de Phe no sangue fique dentro da faixa terapêutica nas duas primeiras semanas de vida. Após o diagnóstico, o nível de Phe no sangue deve ser reduzido o mais rápido possível até a faixa terapêutica desejada. Dependendo dos níveis iniciais de Phe no sangue, a Phe pode ser excluída da dieta até que seu nível se aproxime da faixa terapêutica. A seguir, uma dieta restrita em Phe pode ser iniciada e titulada<sup>1</sup>. Muitas vezes o aleitamento materno é possível, combinado com uma fórmula médica. Para que o tratamento se inicie precocemente é preciso triagem neonatal, acompanhamento e exames diagnósticos imediatos; comunicação aberta entre a família e o médico; e acesso a assistência especializada adequada.

Os bebês com concentrações de Phe no sangue superiores a 600  $\mu\text{mol/l}$  precisam de tratamento.<sup>24</sup> Atualmente, muitos centros de tratamento da América do Norte iniciam o tratamento quando os níveis Phe são de 360  $\mu\text{mol/l}$  ou mais. No entanto, a evidência relacionada a desfechos clínicos em pacientes com concentrações de Phe no sangue entre 360  $\mu\text{mol/l}$  e 600  $\mu\text{mol/l}$  e que não receberam tratamento é heterogênea: alguns estudos tiveram desfechos normais, outros demonstraram comprometimentos neurocognitivos sutis.<sup>25-28</sup> Mais pesquisas são necessárias para informar a tomada de decisões relacionadas ao tratamento de indivíduos cujos níveis de Phe se enquadram nesta categoria.



Em vista do potencial de consequências neurocognitivas, recomenda-se o tratamento de bebês com níveis sustentados de Phe no sangue >360 µmol/l, após uma análise apropriada dessa controvérsia com os pais. Embora o limiar para efeitos adversos de concentrações elevadas de Phe no sangue não tenha sido comprovado, o tratamento de bebês com concentrações de Phe entre 120 e 360 µmol/l não é recomendado. Porém, esses indivíduos devem ser acompanhados durante os primeiros dois anos de vida (no mínimo) para garantir que a concentração não se eleva com o aumento da ingestão de proteína. Se o tratamento não for necessário antes dos dois anos de idade, o monitoramento anual ou bienal é adequado para avaliação posterior.

## TERAPIA DIETÉTICA

### Requerimentos nutricionais na deficiência de PAH

A terapia dietética com restrição dietética da ingestão de Phe continua a ser o pilar da terapia para deficiência de PAH, exigindo uma redução no consumo de proteína natural, que é substituída por uma fonte de proteína (mistura de aminoácidos) desprovida de Phe. Essa terapia deve ser manejada por uma equipe experiente formada por um médico especializado em metabolismo e um nutricionista. Os bebês recém-diagnosticados com deficiência de PAH devem ser acompanhados na clínica, e suas concentrações sanguíneas devem ser monitoradas com frequência até que a concentração de Phe tenha se estabilizado. Uma vez que os alimentos normalmente consumidos como fonte de proteína contêm outros nutrientes essenciais, é importante que uma dieta modificada para deficiência de PAH forneça todos os outros nutrientes necessários ao crescimento normal e manutenção da saúde. O manejo dietético da deficiência de PAH está descrito em detalhes nas recomendações de nutrição que acompanham este documento, redigidas pela Genetic Metabolic Dietitians International e Southeast Regional Newborn Screening and Genetics Collaborative.<sup>29</sup> As ingestões dietéticas de referência para a população em geral foram modificadas para indivíduos com deficiência de PAH pelo acréscimo de recomendações específicas para Phe, Tyr e proteína (**Tabela 1**; consulte o artigo paralelo do Genetic Metabolic Dietitians International/Southeast Regional Newborn Screening and Genetics Collaborative para obter referências). As amplas faixas de ingestão de Phe apresentadas refletem a influência de muitos fatores sobre os valores recomendados de Phe, incluindo a atividade residual da deficiência de PAH, a idade do paciente, a taxa de crescimento, a responsividade à sapropterina, etc. Em todos os casos, a concentração de Phe no sangue é o fator determinante final da modificação de ingestão dietética de Phe.

### Alimentos medicinais para a deficiência de PAH

Exceto nas formas mais leves de deficiência de PAH, o grau de restrição de Phe (e de proteína) em uma dieta natural alterada de modo a diminuir os níveis de Phe no sangue resultará em um consumo inadequado de proteínas que promovem crescimento e saúde normais, a menos que alimentos medicinais à base de aminoácidos sem Phe sejam consumidos para suplementar proteínas, calorias e outros nutrientes. Alimentos modificados com baixo teor de proteína e bebidas alimentares médicas sem Phe são clinicamente necessários para pacientes com deficiência de PAH e devem ser considerados medicamentos. Produtos contendo uma mistura de aminoácidos sem Phe formam há muito tempo o pilar da terapia dietética para a deficiência de PAH e foram desenvolvidos para atender a requerimentos nutricionais estabelecidos e a necessidades e preferências individuais (ou seja, sabor e consistência). O glicomacropéptido, um derivado natural da produção de queijos, tem um teor muito baixo de Phe. Por isso,

**Tabela 1** Valores de ingestão de Phe, Tyr e proteína recomendados pela GMDI/SERC para indivíduos com deficiência de PAH

Idade	Phe (mg/dia)	Tyr (mg/dia)	Proteína <sup>a</sup> (g/kg)
Bebês até <4 anos <sup>b</sup>			
0 a <3 meses <sup>c</sup>	130 a 430	1.100 a 1.300	3 a 3,5
3 a <6 meses	135 a 400	1.400 a 2.100	3 a 3,5
6 a <9 meses	145 a 370	2.500 a 3.000	2,5 a 3
9 a <12 meses	135 a 330	2.500 a 3.000	2,5 a 3
1 a <4 anos <sup>d</sup>	200 a 320	2.800 a 3.500	≥30
4 anos a adulto <sup>e</sup>			
4 anos a adulto	200 a 1.100 <sup>e</sup>	4.000 a 6.000	120 a 140% da IDR para a idade <sup>f</sup>
Gravidez/aleitamento <sup>g</sup>			
1º trimestre	265 a 770	6.000 a 7.600	≥70
2º trimestre	400 a 1.650	6.000 a 7.600	≥70
3º trimestre	700 a 2.275	6.000 a 7.600	≥70
Aleitamento <sup>h</sup>	700 a 2.275	6.000 a 7.600	≥70

DRI: dietary reference intakes (ingestões dietéticas de referência); GMDI: Genetic Metabolic Dietitians International [Organização Internacional de Nutricionistas para Doenças Metabólicas Genéticas]; PAH: fenilalanina hidroxilase; Phe: fenilalanina; PKU: fenilcetonúria; IDR: ingestão diária recomendada; SERC: Southeast Regional Newborn Screening and Genetics Collaborative [Grupo Colaborador para Triagem Neonatal e Genética da Região Sudeste dos EUA].

<sup>a</sup>Recomendações proteicas para indivíduos consumindo alimentos medicinais à base de aminoácidos sem Phe como parte de sua fonte de proteínas. <sup>b</sup>A ingestão recomendada para bebês e crianças com menos de 4 anos de idade se destina a indivíduos com uma forma grave de deficiência de PAH que sejam tratados apenas com dieta de restrição de Phe. As recomendações de consumo energético e de líquidos não diferem da população normal. <sup>c</sup>Os valores de Phe recomendados para bebês prematuros com deficiência de PAH podem ser mais elevados. <sup>d</sup>A tolerância à Phe costuma se estabilizar entre os 2 a 5 anos de idade, uma vez que valores recomendados de Phe se baseiam tanto no tamanho (aumentando com a idade) quanto na taxa de crescimento (diminuindo com a idade). Para cada indivíduo, a ingestão de Phe é ajustada com base no monitoramento frequente da concentração de Phe no sangue. <sup>e</sup>A faixa de ingestão de Phe diz respeito a todo o espectro da deficiência de PAH (de leve a grave). <sup>f</sup>É necessário que a ingestão recomendada de proteína seja superior à IDR para ajudar indivíduos com deficiência de PAH a terem crescimento normal. <sup>g</sup>As recomendações são ligeiramente mais elevadas para gestantes com ≤19 anos de idade. <sup>h</sup>As DRI recomendam que a ingestão de nutrientes durante o período de aleitamento seja igual à ingestão recomendada para o terceiro trimestre de gravidez, em todas as mulheres.

Fonte: Ref. 29.

foram desenvolvidos recentemente vários produtos alimentares medicinais com glicomacropéptido como fonte de proteínas.<sup>30</sup> A disponibilidade de diversos produtos alimentares medicinais propicia aos pacientes e à sua equipe médica muitas opções, o que facilita a adesão à restrição dietética de Phe. Contudo, a escolha de um alimento medicinal também pode afetar o estado nutricional, reforçando a necessidade de um monitoramento cuidadoso.

Alimentos modificados com baixo teor de proteína são outra categoria importante de alimentos medicinais para o manejo da dieta para deficiência de PAH, por serem uma boa fonte de calorias e proporcionarem saciedade aos pacientes que consomem refeições com baixo teor de proteína e restrição de Phe. Muitos desses alimentos, como produtos de panificação e massas, são preparados com amidos provenientes do trigo e de outros grãos para reduzir o teor de proteína (e de Phe) que se deriva normalmente da farinha. Os alimentos modificados com baixo teor de proteína que imitam alimentos com alto teor de

proteína ajudam a diversificar a dieta e a normalizar o aspecto visual da dieta com baixo teor de Phe. O acesso a esses alimentos com baixo teor de proteína é problemático porque eles costumam mais caro que seus equivalentes não modificados e com maior teor de proteína, e esse custo nem sempre é coberto por terceiros.

### Objetivos e monitoramento da terapia

A manipulação dietética exigida para manter os níveis de Phe no sangue em níveis adequados precisa ser frequentemente modificada para responder ao crescimento, etapas da vida, doença concomitante e comorbidades. É importante monitorar os níveis de Phe e de Tyr no sangue e garantir que outras necessidades nutricionais também estejam sendo atendidas.<sup>31</sup> Os níveis de ácidos graxos essenciais e de vitaminas/minerais são especialmente importantes para pacientes que consomem alimentos medicinais que podem não conter teores adequados para atender às suas circunstâncias individuais.

Os níveis de Phe no sangue de todos os pacientes devem ser mantidos dentro da faixa de 120 a 360  $\mu\text{mol/l}$ . No momento, não existe nenhuma evidência de que a normalização da concentração de Phe no sangue seja necessária, mas níveis na faixa de 60 a 120  $\mu\text{mol/l}$  não devem ser considerados “baixos demais”, particularmente em pacientes cuja ingestão de Phe não seja significativamente restrita. O monitoramento adequado dos níveis de Phe no sangue desses pacientes deve eliminar qualquer risco em potencial associado a níveis baixos (<30  $\mu\text{mol/l}$ ) prolongados de Phe no sangue. A dosagem da concentração de Phe no sangue varia dependendo do método analítico utilizado; portanto, a consistência da metodologia dos exames é importante para comparações ao longo do tempo.<sup>32</sup> Bebês recém-diagnosticados devem receber consultas frequentes, e seus níveis de Phe e Tyr devem ser quantificados até que os níveis de Phe estejam estabilizados. Depois disso, os níveis de Phe no sangue devem ser monitorados pelo menos uma vez por semana até um ano de idade, com maior vigilância durante períodos de crescimento rápido e de transições da dieta como, por exemplo, durante a introdução de alimentos sólidos. Entre 1 e 12 anos de idade, a coleta quinzenal ou mensal para exames costuma ser adequada. Em adolescentes e adultos estáveis e bem controlados, a realização de exames mensais pode ser adequada. Além disso, se uma avaliação nutricional formal sugerir um consumo dietético abaixo do ideal ou dependência excessiva em alimentos medicinais que não atendem a todas as necessidades nutricionais, deve-se considerar a realização de exames de concentração plasmática de aminoácidos (painel completo), transtirretina, albumina, hemograma completo, ferritina, 25-OH vitamina D, vitamina B<sub>12</sub>, ácidos graxos essenciais nos eritrócitos, minerais-traço (zinco, cobre e selênio), vitamina A, painel metabólico completo e ácido fólico. A mineralização óssea poderá ficar abaixo do abaixo do nível ideal devido ao baixo consumo de cálcio proveniente de laticínios naturais em uma dieta com restrição de proteína. A utilidade de exames rotineiros de densitometria óssea de corpo total (DEXA) para monitorar a densidade óssea ainda não foi estabelecida.<sup>33</sup>

### FARMACOTERAPIA

Em 2007, o primeiro agente farmacológico para o tratamento da deficiência de PAH, o dicloridrato de sapropterina, foi aprovado pela US Food and Drug Administration (Agência de Medicamentos e Alimentos dos EUA). A sapropterina (Kuvan, BioMarin Pharmaceutical, Novato, CA) é uma forma sintética do cofator natural, a tetra-hidrobiopterina.<sup>19,34</sup> Alguns pacientes com deficiência de PAH que têm alguma atividade enzimática residual respondem à administração da sapropterina, ainda que não tenham deficiência de tetra-hidrobiopterina endógena,

observando-se um aumento do metabolismo de Phe para Tyr. Não se conhece o mecanismo pelo qual a atividade residual de PAH é reforçada, mas é possível que a BH<sub>4</sub> aja como um acompanhante farmacológico que melhora o enovelamento e aumenta a estabilidade da proteína mutante. Aproximadamente 25 a 50% dos pacientes com deficiência de PAH são responsivos à sapropterina.<sup>19,35-37</sup> Os pacientes com deficiência leve de PAH são os mais propensos a apresentarem resposta, já que é preciso um pouco de proteína estável para que a sapropterina funcione. Apesar disso, foram identificados pacientes responsivos mesmo entre aqueles com deficiência total de PAH. O genótipo pode prever a resposta à sapropterina, mas até o momento as correlações entre genótipo e fenótipo são imperfeitas.<sup>19</sup> Portanto, deve-se oferecer a oportunidade de experimentar a terapia com sapropterina a todos os pacientes com deficiência de PAH, exceto àqueles com duas mutações nulas em *trans*, para avaliar a responsividade.

Tradicionalmente, a sapropterina é administrada uma vez por dia com uma dose de 5 a 20 mg/kg. A dose mais frequente para início e manutenção é de 20 mg/kg.<sup>38,39</sup> Nenhum efeito colateral grave foi identificado para a sapropterina durante ensaios clínicos.<sup>19,34</sup> Um exame deve ser realizado para determinar a responsividade do paciente antes de se iniciar o tratamento rotineiro com sapropterina.<sup>39</sup> Embora na Europa esse exame costume ser feito na época do diagnóstico inicial, essa não é uma prática comum nos Estados Unidos. Caso o exame seja feito no início da infância, recomenda-se que os níveis de Phe no sangue sejam reduzidos inicialmente para 480–600  $\mu\text{mol/l}$ .<sup>16</sup> A sapropterina tem sido usada em crianças menores de quatro anos de idade com deficiência de PAH e em pacientes com defeitos de síntese da biópterina.<sup>36,40</sup> Frequentemente, a responsividade à sapropterina é determinada pela obtenção do nível basal de Phe no sangue no dia em que o medicamento é iniciado (valor de referência), e o paciente inicia o tratamento com uma única dose diária de sapropterina a 20 mg/kg. Dosagens adicionais dos níveis de Phe no sangue são então obtidas a intervalos regulares, geralmente 24 horas, uma semana, duas semanas e, em alguns casos, três ou quatro semanas. A realização de exames com doses <20 mg/kg subestima a taxa de resposta e não é recomendada. Uma redução significativa da concentração sanguínea de Phe após o início do tratamento é esperada em indivíduos responsivos, com a presunção de que a dieta continuará estável durante todo o período de exames. É necessário bom senso clínico para determinar o que é uma redução significativa ou benéfica para cada paciente, mas a literatura frequentemente cita o valor de 30% como evidência de uma redução eficaz de Phe. A maioria dos pacientes responsivos à sapropterina tem uma redução rápida do nível de Phe no sangue, mas ocasionalmente essa resposta demora de duas a quatro semanas. Os pacientes com um valor de referência de Phe no limite inferior da faixa terapêutica (180  $\mu\text{mol/l}$  ou menos) raramente mostram uma redução significativa do nível de Phe no sangue, mesmo quando são responsivos à sapropterina. Nesses pacientes, a responsividade deve ser determinada pelo acréscimo gradativo de Phe à dieta, para determinar se foi atingido um aumento da tolerância à Phe, ou seja, se os níveis de Phe no sangue se mantêm baixos mediante o aumento da Phe dietética.<sup>41</sup> Uma melhora dos sintomas neuropsiquiátricos ou um aumento da tolerância à Phe sem redução na concentração sanguínea de Phe em um paciente representam uma justificativa suficiente para continuar a terapia. Para pacientes que conseguem manter os níveis de Phe no sangue dentro da faixa desejada usando apenas o tratamento dietético, o principal benefício do tratamento com sapropterina é o aumento da tolerância à proteína e Phe dietéticas nos pacientes responsivos, o que permite a inclusão de proteínas mais naturais na dieta. Em alguns pacientes, o aumento da concentração dietética de Phe pode ser significativo (duas a três vezes o valor de referência), o que

afeta a qualidade de vida. Na maioria dos pacientes responsivos à sapropterina, os benefícios do tratamento são tais que a terapia de longo prazo com sapropterina deve ser mantida.

O uso de aminoácidos neutros grandes (LNAA, do inglês large neutral amino acids) foi proposto como terapia para deficiência de PAH com base na sua capacidade de bloquear a captação da Phe (um aminoácido neutro grande) do intestino e na barreira hematoencefálica. Um único ensaio clínico demonstrou uma redução de ~40% na concentração sanguínea de Phe depois da substituição de um alimento médico padrão com baixo teor de Phe por um alimento suplementado com LNAA na dose de 0,5 ou 1,0 g/kg de peso corporal.<sup>42</sup> Ensaio clínico de maior porte são necessários para comprovar esse achado, demonstrar um efeito sobre sintomas não relacionados à concentração de Phe e determinar a segurança a longo prazo. Atualmente, o tratamento com LNAA está limitado a pacientes mais velhos (adolescentes e adultos) e deve ser evitado por gestantes devido ao conhecimento limitado dos seus efeitos sobre o crescimento fetal e o desenvolvimento do sistema nervoso central do feto. Além disso, os LNAA são contraindicados como monoterapia em gestantes porque a terapia com LNAA não reduz suficientemente a concentração sanguínea de Phe até a faixa segura para o desenvolvimento fetal.

É provável que outros agentes farmacológicos sejam disponibilizados para tratar a PKU. O composto mais próximo de ser usado clinicamente é a fenilalanina amônia-liase conjugada com polietilenoglicol (PEG-PAL), que entrou na fase III de ensaios clínicos em 2013. Ela parece ser eficaz na redução dos níveis de Phe no sangue, mesmo em pacientes em uma dieta sem nenhuma restrição. Ela é administrada na forma de uma injeção subcutânea diária e metaboliza a concentração sanguínea de Phe por meio de um mecanismo independente da PAH. Assim, teoricamente, deve ser eficaz em qualquer paciente com deficiência de PAH.<sup>43</sup> Foram relatadas reações imunológicas no ensaio clínico de fase II. A fenilalanina amônia-liase é uma enzima bacteriana que decompõe a Phe e forma o ácido *trans*-cinâmico; o ácido *trans*-cinâmico e seu produto final, o ácido benzoico, são conjugados com glicina e excretados na urina.

No futuro, o tratamento da deficiência de PAH será individualizado, com vários medicamentos e alimentos medicinais alternativos disponíveis para personalizar a terapia. O objetivo primário da terapia deve ser a redução da concentração de Phe no sangue. Qualquer intervenção que ajude a alcançar esse objetivo em um indivíduo, incluindo medicamentos ou uma combinação de terapias, sem que ocorram outras consequências negativas, deve ser considerada uma terapia adequada. Os objetivos secundários devem incluir o aumento da tolerância à Phe dietética, atenuação dos sintomas e melhoria da qualidade de vida. Os efeitos das terapias adjuvantes sobre a tolerância à Phe exigem um monitoramento clínico e laboratorial rigoroso e contínuo.

### PONTOS FUNDAMENTAIS

- A sapropterina é o único medicamento atualmente aprovado pela FDA para o tratamento da deficiência de PAH e pode ser útil para reduzir a concentração de Phe em pacientes responsivos;
- A experiência com o uso de sapropterina em indivíduos menores de quatro anos é limitada;
- A resposta à sapropterina não é prevista com exatidão pelo genótipo e, portanto, deve ser documentada por meio de exames formais.

### RECOMENDAÇÕES

- Qualquer combinação de terapias que ajude os níveis de Phe no sangue a se tornarem melhores em um indivíduo é adequada; as terapias podem ser combinadas e devem ser individualizadas;
- A redução da concentração sanguínea de Phe, o aumento da tolerância à Phe dietética ou a melhora dos sintomas clínicos são todos indicadores válidos para a continuidade da terapia.

### TRATAMENTO VITALÍCIO

Existem fortes evidências respaldando o posicionamento de que o tratamento e a manutenção do controle metabólico por toda a vida é essencial para um funcionamento adequado de indivíduos com deficiência de PAH. Embora a deficiência mental não ocorra em pacientes bem controlados na infância, diversos desfechos neurocognitivos e psiquiátricos adversos, incluindo comprometimentos do funcionamento executivo e sintomas psiquiátricos como ansiedade, depressão e fobias, podem se desenvolver mais tarde quando o controle da Phe é relaxado.<sup>44-49</sup> Estes efeitos tardios podem ser incapacitantes e podem resultar em um nível mais baixo de educação e situação socioeconômica.<sup>50,51</sup> Estes sintomas também podem fazer com que o retorno ao controle metabólico se torne cada vez mais difícil para um paciente com deficiência de PAH, uma vez que a aderência ao tratamento depende de tarefas como planejamento e organização, as quais dependem de habilidades executivas intactas. Portanto, recomenda-se que os pacientes sejam mantidos sob controle metabólico conforme avançam para a idade adulta. Uma vez que o espectro clínico da deficiência de PAH é amplo e as necessidades dos pacientes variam consideravelmente durante a vida, é essencial que o tratamento seja individualizado para cada paciente.

Historicamente, a liberalização da dieta com restrição de Phe e o relaxamento do controle da Phe eram permitidos. Dado o acúmulo de mais informações sobre os efeitos de concentrações elevadas de Phe sobre a função cerebral, contudo, esta prática não é mais admissível.<sup>52</sup> Esta diretriz recomenda que os níveis de Phe no sangue sejam mantidos dentro da faixa de 120 a 360  $\mu\text{mol/l}$  em pacientes de todas as idades. Embora a evidência publicada sobre os danos associados a níveis de Phe sem tratamento na faixa de 360 a 600  $\mu\text{mol/l}$  seja inconsistente, não há evidência convincente de que essas concentrações não têm efeito clínico. Também não se sabe se adultos com concentração de Phe de 360 a 600  $\mu\text{mol/l}$  sem restrição de Phe precisam de terapia. Com o aprimoramento do tratamento da deficiência de PAH e o surgimento de mais opções terapêuticas para facilitar a redução dos níveis de Phe no sangue, a meta para a próxima geração de pacientes com este problema de saúde deve ser um controle sustentado da concentração sanguínea de Phe.

Os pacientes com deficiência de PAH tratados no início da vida mas que pararam de receber tratamento representam um desafio terapêutico significativo. Muitos desses pacientes não têm mais contato com uma clínica de tratamento e alguns deles não sabem que têm uma doença para a qual se recomenda o tratamento por toda a vida. Os indivíduos afetados podem ter uma compreensão limitada da natureza da deficiência de PAH e podem não conhecer os avanços no tratamento dietético e na disponibilidade de terapia farmacológica. Eles podem também ter comprometimentos neurocognitivos significativos e não terem ciência de que estes problemas estão relacionados ao diagnóstico de deficiência de PAH. Esta diretriz recomenda que as clínicas façam todo o possível para entrar em contato com esses pacientes “afastados da clínica” e os incentive a retornar ao tratamento.

Os pacientes com deficiência de PAH tratada tardiamente e comprometimento cognitivo grave também representam um desafio em especial. Embora seja improvável que a capacidade cognitiva melhore, mesmo que o tratamento dietético seja bem sucedido em reduzir a concentração sanguínea de Phe, alguns relatos sugerem que os pacientes podem apresentar melhoras de comportamento, sintomatologia psiquiátrica e controle de convulsões.<sup>4</sup> Portanto, justifica-se o tratamento desses pacientes de forma experimental. Caso necessário, um exame de resposta à sapropterina pode ser realizado enquanto o paciente está em



uma dieta sem restrições. Caso não haja resposta alguma, ou se houver preferência por intervenções dietéticas, a dieta deve ser modificada gradativamente até que os níveis de Phe no sangue fiquem sob controle. Recomenda-se um período mínimo de seis meses de tratamento, com monitoramento da concentração sanguínea de Phe e observação atenta pelos familiares ou cuidadores. A descontinuação pode ser cogitada se não houver benefícios positivos depois desse período.

As meninas e mulheres sem tratamento iniciado mas com níveis persistentes de Phe no sangue entre 360 e 600  $\mu\text{mol/l}$  devem receber monitoramento e educação contínuos, já que precisarão de tratamento antes e durante a gravidez. Recomenda-se um relação contínua com as clínicas para reduzir abandonos e facilitar o início da dieta e o consumo de alimentos medicinais em antecipação à gravidez.

#### PONTOS FUNDAMENTAIS

- Os pacientes que interromperam a terapia provavelmente apresentarão melhoras neuropsicológicas com a retomada da terapia;
- É possível que os pacientes com deficiência de PAH sem tratamento ou de tratamento tardio se beneficiem da instituição da terapia.

#### RECOMENDAÇÕES

- A deficiência de PAH deve ser tratada pelo resto da vida em pacientes que tenham níveis de Phe  $>360 \mu\text{mol/l}$  sem tratamento;
- Recomenda-se que o nível de Phe com tratamento seja mantida entre 120 a 360  $\mu\text{mol/l}$  em pacientes de todas as idades.

#### DEFICIÊNCIA MATERNA DE PAH

O sucesso da triagem neonatal na detecção de deficiência de PAH, que levou a desfechos melhores, fez com que um número cada vez maior de mulheres com esta doença tenham filhos. Os efeitos teratogênicos da Phe sobre o feto em desenvolvimento, conhecidos como síndrome da PKU materna, dizem respeito aos efeitos físicos e cognitivos sobre o feto quando exposto a concentrações elevadas de Phe *in utero*, incluindo microcefalia, crescimento fetal reduzido, defeitos cardíacos congênitos (DCC), características faciais não familiares e deficiência mental.<sup>53</sup> Desde que a síndrome da PKU materna foi identificada, houve questionamentos sobre até que ponto um tratamento materno inadequado poderia cancelar os efeitos sociais e econômicos positivos da identificação precoce pela triagem neonatal.<sup>53</sup> Aproximadamente 65% das mães com deficiência de PAH têm Phe mal controlada antes da 8ª semana de gestação.<sup>54</sup>

#### Características clínicas

A incapacidade intelectual é a característica mais consistente da síndrome de PKU materna, ocorrendo em mais de 90% das crianças nascidas de mães que nunca alcançaram controle da Phe durante a gravidez. Dados compilados pela AHRQ em um estudo sobre a síndrome de PKU materna identificaram um limiar de Phe materna de 360  $\mu\text{mol/l}$ , acima do qual existe uma relação linear entre a concentração de Phe materna e a piora dos desfechos cognitivos na prole. Há evidências recentes de desfechos comportamentais adversos, incluindo a comportamentos de externalização em crianças nascidas de mulheres com controle precário da Phe durante a gravidez.<sup>55</sup> A microcefalia é a malformação fetal mais comum associada a níveis elevados de Phe materna durante a gestação. A incidência de microcefalia aumenta de 5 a 18% quando o controle é alcançado até a 10ª

semana de gestação e aumenta continuamente, até chegar a 67%, se o controle da Phe não for alcançado até a 30ª semana de gestação.<sup>56</sup> O aumento do risco de DCC está relacionado à época em que o desenvolvimento cardíaco fetal ocorre e o controle da Phe materna. Uma vez que o desenvolvimento do coração do feto ocorre antes da 8ª–10ª semanas de gestação, níveis consistentemente elevados de Phe materna ( $>600 \mu\text{mol/l}$ ) no início da gestação estão associados a um aumento de 8 a 12% no risco de malformações. O risco de DCC em indivíduos também pode aumentar devido ao baixo consumo de proteína e à deficiência de vitamina B<sub>12</sub>.<sup>56</sup> A incidência de retardo do crescimento intrauterino não aumenta se o controle da Phe for alcançado até a 10ª semana de gestação; contudo, ela aumenta se o controle da Phe for iniciado tardiamente.<sup>57</sup>

É preciso dar mais atenção às mulheres com deficiência de PAH que tiveram, elas mesmas, um controle precário da Phe durante a vida. Um QI materno baixo ( $<85$ ) está associado a um alcance tardio do controle da Phe gestacional e a desfechos fetais piores, embora os desfechos fetais sejam melhores quando o controle adequado da Phe é atingido nas gestantes, independentemente de seus QIs.<sup>57</sup>

#### PONTOS FUNDAMENTAIS

- O desenvolvimento fetal é adequado quando os níveis de Phe materna estão  $<360 \mu\text{mol/l}$  antes da concepção;
- Existe uma relação linear entre níveis  $>360 \mu\text{mol/l}$  de Phe materna durante a gestação e um QI mais baixo no feto em desenvolvimento;
- Níveis elevados de Phe no sangue nas primeiras 8 a 10 semanas de gestação estão associados ao aumento do risco de DCC e crescimento fetal reduzido.

#### RECOMENDAÇÕES

- Recomenda-se que os níveis maternos de Phe atinjam  $<360 \mu\text{mol/l}$  antes da concepção.

#### Manejo durante a gravidez

A Phe é transportada através da placenta e resulta em níveis fetais superiores aos níveis no sangue materno. Dados atuais respaldam uma meta de níveis de Phe materna de 60 a 360  $\mu\text{mol/l}$ , embora as recomendações internacionais aconselhem a manutenção de Phe  $<240 \mu\text{mol/l}$ .<sup>58</sup> Embora alguns estudos tenham demonstrado que mesmo de níveis de Phe tão baixos quanto 100  $\mu\text{mol/l}$  sejam seguros durante gestação, existem receios de que níveis de Phe materna consistentemente baixos, especialmente durante o segundo e o terceiro trimestres, estejam associados a um maior risco de retardo do crescimento intrauterino.<sup>57</sup> Os efeitos adversos de concentrações elevadas de Phe sobre o feto em desenvolvimento justificam um maior cuidado e a intervenção durante a gestação, com ênfase no controle antes da concepção. Mulheres que engravidam sem um controle apropriado da Phe precisarão de assistência significativa para atingir níveis de Phe dentro da faixa terapêutica recomendada no tempo adequado. Uma intervenção intensiva, incluindo hospitalização, pode ser necessária para iniciar o controle dietético. Nem todos os medicamentos e suplementos dietéticos à disposição dos indivíduos com deficiência de PAH são adequados durante a gravidez. Especificamente, os LNAA não deve ser usados durante a gravidez, uma vez que não alteram de maneira consistente os níveis de Phe no sangue materno. A sapropterina é um medicamento de classe C (segundo a classificação da FDA).

Ela pode ser usada durante a gravidez se os efeitos de não usá-la forem piores que os possíveis efeitos adversos. Não há evidência de teratogenicidade associada à sapropterina nem de efeitos adversos na gravidez, e há cada vez mais relatos de gestações com desfechos bem sucedidos com o uso desse medicamento. Levando em consideração os efeitos adversos conhecidos de concentrações elevadas de Phe materna sobre os desfechos da gestação, a presente diretriz recomenda que as mulheres que estejam tomando sapropterina ao engravidarem tenham a opção de continuar usando o medicamento e que mulheres que poderiam se beneficiar da sapropterina tenham a opção de usá-la durante a gravidez. Idealmente, a resposta à sapropterina deve ser determinada antes da gravidez para evitar flutuações na concentração de Phe ou dificuldades em interpretar a responsividade. Dados longitudinais sobre desfechos de gestações com e sem o uso da sapropterina devem ser coletados (Relatório AHRQ).<sup>8</sup>

Todos os cuidados pré-natais rotineiros são recomendados para mulheres com deficiência de PAH. Níveis elevados de Phe materna não afetam os resultados de exames séricos rotineiros de triagem materna para detectar outros problemas de saúde. O crescimento fetal deve ser monitorado durante toda a gestação. Recomenda-se a determinação precoce da idade gestacional por meio de ultrassonografia, devido a preocupações em relação a uma desaceleração posterior do crescimento intrauterino e à possibilidade de microcefalia. Também se recomendam exames preventivos por ultrassonografia para detecção de anomalias fetais. Uma ecocardiografia fetal deve ser realizada entre a 18<sup>a</sup> e a 22<sup>a</sup> semana da gestação. Os valores recomendados de Phe materna mudam significativamente durante a gestação, requerendo exames frequentes e ajustes na dieta. Uma restrição excessiva da dieta deve ser evitada, uma vez que um consumo inadequado de proteína e calorias pode contribuir para um aumento dos níveis de Phe materna. Níveis alterados de Tyr não foram associados a desfechos adversos no bebê.<sup>59</sup> A ingestão de vitaminas e minerais deve ser monitorada, porque as vitaminas pré-natais tradicionais, se consumidas junto com alimentos medicinais para o tratamento da deficiência de PAH, podem causar excesso de vitamina A, associado a defeitos congênitos. Uma redução na ingestão de vitamina B<sub>12</sub> pode contribuir para um aumento do risco de DCC.<sup>56</sup> Consulte o documento paralelo do Genetic Metabolic Dietitians International para obter mais informações sobre os suplementos disponíveis e as recomendações de monitoramento.<sup>29</sup>

Os valores pós-parto recomendados para a Phe materna serão menores que valores anabólicos aumentados recomendados no terceiro trimestre, e o monitoramento metabólico e nutricional cauteloso deve continuar. O uso de alimentos medicinais pode fornecer os níveis aumentados de calorias e proteínas que são necessários para viabilizar a amamentação (640 Kcal/dia e 25 g proteína/dia). Não há contraindicações ao aleitamento, uma vez que bebês não afetados pela deficiência de PAH conseguem metabolizar a concentração ligeiramente mais elevada de Phe no leite da mãe sem dificuldades.<sup>60,61</sup>

## RECOMENDAÇÕES

- Não se recomenda o uso de LNAA durante a gravidez;
- A sapropterina é um medicamento de classe C e pode ser usada durante a gravidez depois que os benefícios e riscos para a mãe e o feto forem discutidos;
- Cuidados pré-natais e monitoramento rotineiros devem ser suplementados por um monitoramento reforçado do crescimento fetal e uma avaliação de DCC fetais por uma clínica obstétrica especializada em gestações de alto risco;
- As mães com deficiência de PAH podem amamentar sem riscos;
- As mães com deficiência de PAH devem manter uma dieta com restrição de Phe, incluindo o uso de alimentos medicinais, durante o pós-parto, para que os desfechos sejam adequados para mãe e bebê.

## ACONSELHAMENTO GENÉTICO

A deficiência de PAH é herdada de forma autossômica recessiva; os indivíduos afetados herdam duas mutações no gene da PAH, uma do pai e uma da mãe. O risco de recorrência para a prole de pais portadores é de 25% e cada irmão germano (mesmo pai e mãe) não afetado tem um risco de 2/3 de ser portador. Existem diferenças étnicas na frequência populacional da deficiência de PAH e há estimativas calculadas do risco de ser portador disponíveis para várias populações específicas.<sup>7</sup> Devido à natureza dinâmica das famílias e aos problemas emocionais, psicológicos e de desenvolvimento que ocorrem com frequência em indivíduos com deficiência de PAH, o aconselhamento genético deve ser um processo contínuo durante a vida.

### Teste de portadores

A identificação de portadores da deficiência de PAH (diagnóstico genético) é mais precisa quando o genótipo do familiar afetado já é conhecido e se realiza um exame direcionado para a detecção dessa mutação familiar. Isto pode oferecer aos parentes próximos um indício claro da probabilidade de terem ou não um risco aumentado de serem portadores. Uma análise direcionada de mutações não detectará outras mutações na PAH. A triagem populacional de portadores não está amplamente disponível, embora vários dos alelos mais comuns da deficiência de PAH estejam incluídos em pelo menos um dos painéis recentes do Teste Genético Universal que estão disponíveis no mercado.<sup>62</sup> O aconselhamento genético é importante para informar adequadamente os casais sobre seu risco residual.

### Exames pré-natais

O diagnóstico pré-natal da deficiência de PAH está disponível apenas com o uso de metodologias baseadas em DNA. É preciso cogitar a realização de exames antes da concepção e pré-natal para detectar a deficiência de PAH (obtenção do nível de Phe no sangue) em mulheres que já tiveram um ou mais filhos com características sugestivas de síndrome de PKU materna, que imigraram de países sem triagem neonatal universal ou que nasceram antes de a triagem neonatal universal ser iniciada em seus países, ou em mulheres com deficiência mental inexplicada. A determinação das concentrações de Phe e Tyr em jejum no plasma ou em sangue total está disponível em muitos lugares. A interpretação dos resultados pode depender de fatores maternos como a época do ciclo menstrual, o uso de medicamentos contraceptivos e a idade gestacional.<sup>63</sup>



**PONTOS FUNDAMENTAIS**

- A deficiência de PAH é herdada de maneira autossômica recessiva;
- O exame à base de DNA está disponível para todos os familiares em risco para determinar se são portadores;
- Existem diferenças étnicas na incidência populacional e na frequência de portadores da deficiência de PAH;
- O diagnóstico pré-natal da deficiência de PAH está disponível apenas com o uso de metodologias baseadas em DNA.

**RECOMENDAÇÕES**

- O aconselhamento genético deve ser feito continuamente para os indivíduos com deficiência de PAH e suas famílias.

**DESFECHOS NEUROCOGNITIVOS E PSICOLÓGICOS****Inteligência**

A deficiência de PAH não tratada está associada à deficiência mental;<sup>64</sup> contudo, com os avanços na triagem neonatal e no tratamento, a deficiência de PAH não tratada é rara. Apesar disso, muitos dados publicados indicam uma relação inversa entre a concentração de Phe e o QI.<sup>64</sup> As pontuações de QI em indivíduos com deficiência de PAH são relacionadas principalmente à idade do indivíduo na época em que a dieta foi iniciada e interrompida.<sup>65</sup> Nos últimos cinquenta anos, o QI tem sido uma das variáveis de desfecho primário em indivíduos com deficiência de PAH, não apenas para o monitoramento do desenvolvimento cognitivo, como também para avaliar a resposta ao tratamento.<sup>65</sup> Uma relação inversa entre o QI e a concentração de Phe foi descrita na Conferência para Desenvolvimento de Consenso para PKU dos NIH em 2000. Contudo, não foi feita nenhuma recomendação específica sobre o uso do QI para monitorar o desenvolvimento ou avaliar a resposta ao tratamento.<sup>1</sup> Apesar disso, a recomendação do controle metabólico por toda a vida feita pelo Painel de Consenso de 2000 se baseou nos dados que demonstravam um declínio nas pontuações de QI com o relaxamento do manejo da dieta.<sup>66-68</sup>

Grande parte da literatura sobre a deficiência de PAH com tratamento precoce e contínuo documenta pontuações de QI dentro da faixa média. No entanto, dados pediátricos sugerem que, mesmo nessas circunstâncias, as crianças com deficiência de PAH têm QIs seis a nove pontos abaixo dos QIs dos seus irmãos e pais.<sup>69,70</sup> Mesmo em uma população sem deficiência de PAH, as pontuações de QI têm correlação apenas parcial com as notas escolares e o grau de escolaridade alcançado;<sup>71</sup> portanto, são necessárias outras avaliações além dos testes de QI para definir os desfechos funcionais do manejo e tratamento de forma completa.<sup>69</sup> Deve-se notar que, embora os estudos não tenham sido homogêneos, os comprometimentos da função executiva em indivíduos com deficiência de PAH são consistentes o suficiente para justificar uma atenção especial.<sup>27,72-83</sup>

**Problemas psicológicos**

Embora muitos indivíduos com deficiência de PAH não sejam diagnosticados com transtornos psiquiátricos, é comum a ocorrência de índices elevados de sintomas psiquiátricos, especialmente ansiedade e depressão.<sup>65,66,70,84-86</sup> A gravidade dos sintomas está correlacionada a um aumento da Phe, e de modo geral a redução da Phe resulta na melhora dos sintomas. Diversos estudos sugerem um aumento da prevalência de problemas de atenção e do transtorno do déficit de atenção/hiperatividade na deficiência de PAH; 25% das crianças com deficiência de PAH com tratamento precoce recebem medicamentos estimulantes para tratar o transtorno do déficit de atenção/hiperatividade, comparado a 7% das crianças com diabetes. É preciso

caracterizar melhor a prevalência do transtorno do déficit de atenção/hiperatividade e outros transtornos psiquiátricos com a deficiência de PAH e avaliar a resposta de pacientes com PAH a intervenções farmacológicas ou comportamentais padrão.<sup>87-89</sup> Efeitos negativos adicionais surgiram em indivíduos afetados pela deficiência de PAH e suas famílias que foram acompanhados a longo prazo. Esses efeitos incluem consequências de um estilo mais rígido de criação dos filhos, autonomia atrasada nos adultos afetados e dificuldades em formar relacionamentos adultos.<sup>64,90</sup> Apesar destas preocupações, os pacientes com deficiência de PAH com tratamento precoce e contínuo podem ter uma qualidade de vida normal em relação à saúde.<sup>24</sup>

**Recomendações para exames psicológicos**

O monitoramento regular da saúde mental é justificado pelo aumento do risco de problemas neurocognitivos e psicológicos em pacientes com deficiência de PAH. Com base em um painel de consenso de psicólogos, diversos exames psicológicos são recomendados como ferramentas de triagem para identificar quem precisa de outras avaliações.<sup>91</sup> Os exames de acompanhamento devem ser guiados pelos resultados dos exames de triagem. Consulte a [Tabela 2](#) para ver as recomendações.

**PONTOS FUNDAMENTAIS**

- A inteligência de pacientes com deficiência de PAH que recebem tratamento ideal está dentro da faixa normal, mas é inferior ao controle formado pelos irmãos;
- A incidência de sintomas psicológicos não intelectuais, e o comprometimento da função executiva em particular, aumenta na deficiência de PAH.

**RECOMENDAÇÕES**

- O risco de sintomas neurocognitivos ou psicológicos na deficiência de PAH está relacionado à idade do início da terapia, aos níveis de Phe ao longo da vida e à aderência ao tratamento. São necessários exames neuropsiquiátricos e cognitivos específicos para cada faixa etária para avaliar adequadamente as necessidades clínicas;
- Avaliações intelectuais e de saúde mental adequadas são um componente importante do cuidado dos indivíduos com PKU.

**TRANSIÇÃO PARA A IDADE ADULTA**

A transição para a idade adulta é um período de alto risco para indivíduos com deficiência de PAH. Como todos os adolescentes, os adolescentes com deficiência de PAH enfrentam desafios durante o amadurecimento, incluindo um desejo de mais independência, pressão de grupo e comportamento rebelde. Estas dificuldades são ampliadas pela necessidade de seguir uma terapia dietética para sua doença. Quando o indivíduo precisa então deixar seu ambiente médico pediátrico de confiança e ingressar em um contexto adulto, há risco de perder o controle metabólico. Estes pacientes também têm um risco elevado de desistirem do acompanhamento por causa de lacunas na transição e da escassez de centros de tratamento para adultos. Assim, muitos centros pediátricos continuam a acompanhar pacientes adultos (muitas vezes em hospitais pediátricos), o que não fomenta sua independência. Outra preocupação vem do custo da terapia. Adultos jovens são uma das faixas etárias mais subseguradas dos Estados Unidos.<sup>92</sup> Além disso, o custo dos alimentos medicinais pode não ser coberto por todos os planos de saúde ou por outros pagadores, o que acrescenta um ônus financeiro significativo aos pacientes, que podem já ter dificuldades de funcionamento cognitivo ou executivo,

**Tabela 2** Recomendações para exames psicológicos

Tipo de exame	Faixa etária	Exame recomendado	Intervalo
De desenvolvimento e intelectual	<2,5 anos	Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil, terceira edição	Conforme clinicamente indicado
	2,5 a 6 anos	Escala Wechsler de Inteligência para Crianças, terceira edição (WPPSI-III) <sup>97,98</sup>	A cada 3 anos ou conforme clinicamente indicado
	>6 anos	Escala Wechsler Abreviada de Inteligência, segunda edição (WASI-II) <sup>99</sup>	Conforme clinicamente indicado
Funcionamento executivo	>3 anos	Inventário de Classificação Comportamental das Funções Executivas (Behavior Rating Inventory of Executive Functioning, BRIEF) <sup>100</sup> ; versões pessoal (11 anos de idade ou mais), pais e professores	No mínimo a cada 2 ou 3 anos ou conforme clinicamente indicado
Comportamental/emocional	3 a 18 anos	Escala de Avaliação Comportamental para Crianças, segunda edição (BASC-2) <sup>101</sup> ; autoaplicada (8 anos de idade ou acima), pais e relato de professores	No mínimo a cada 2 ou 3 anos ou conforme clinicamente indicado
	Adultos	Inventário de Depressão de Beck, segunda edição (BDI-II) e/ou Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) <sup>102,103</sup>	No mínimo a cada 2 ou 3 anos ou conforme clinicamente indicado
Habilidade de adaptação	>3 anos	Sistema de Avaliação de Comportamento Adaptativo, segunda edição (ABAS-II) <sup>104</sup>	No mínimo a cada 2 ou 3 anos ou conforme clinicamente indicado
	Adultos	Sistema de Avaliação de Comportamento Adaptativo, segunda edição (ABAS-II)	Conforme clinicamente indicado

comprometendo sua capacidade de navegar o sistema de saúde. Dada a recomendação de tratamento por toda a vida, é essencial que os custos com alimentos medicinais seja coberta por terceiros.

Em outras doenças, protocolos já estabelecidos de transferência a centros de tratamento de adultos reduz efetivamente a morbidez; um conjunto de ferramentas para a transição de indivíduos com deficiência de PAH está disponível (<http://newenglandconsortium.org/toolkit/>). A transição deve ser um processo gradual, que se inicia na infância e termina no início da idade adulta, permitindo uma transferência gradual da responsabilidade aos pacientes e fomentando o desenvolvimento da autonomia.<sup>93</sup> A criação de clínicas para adultos jovens ou de clínicas de transição com médicos para pacientes adultos e pediátricos podem auxiliar este processo.<sup>94,95</sup> Durante a transição, os problemas relacionados à gravidez devem ser enfatizados às mulheres. Isto deve ser discutido antes da adolescência e discutido novamente todos os anos. Sem uma assistência eficaz de transição, muitas das vantagens do tratamento precoce da deficiência de PAH podem ser perdidas.

### PONTOS FUNDAMENTAIS

- Centros de tratamento voltados para adultos são ideais para pacientes mais velhos, mas em muitos lugares eles não estão disponíveis;
- Os programas de transição para adolescentes com deficiência de PAH devem incentivar a independência.

### RECOMENDAÇÕES

- O tratamento vitalício exige que o seguro de saúde cubra os medicamentos e alimentos medicinais, independentemente da idade.

### DIREÇÕES FUTURAS

Por ser um dos erros inatos do metabolismo estudados há mais tempo, a deficiência de PAH é um paradigma para o manejo de condições similares. Houve um enorme progresso na compreensão desta doença e no seu tratamento nas últimas décadas. Atualmente, recém-nascidos assintomáticos são diagnosticados e tratados com sucesso, e as modalidades de tratamento estão se ampliando de modo a incluir intervenções farmacológicas. Além disso, um grande número de crianças já

passou para a idade adulta, com carreiras e famílias. Contudo, uma vez que a coorte inicial de adultos tratados apenas agora está chegando à casa dos 50 anos, ainda há muito o que aprender sobre a deficiência de PAH em indivíduos mais velhos.

Atualmente, sabe-se que a deficiência de PAH possui um espectro de gravidade e que diversos fatores contribuem para o desfecho final. Esta “mudança de paradigma” da nossa perspectiva sobre doenças genéticas e seu tratamento teve início com a deficiência de PAH, mas a jornada está longe de terminar.<sup>96</sup> No futuro, serão necessárias ferramentas e estratégias melhores para otimizar a assistência ao indivíduo e melhorar os desfechos de longo prazo. Além disso, são necessários biomarcadores melhores para monitorar a terapia e prever o desfecho. Terapias atuais e futuras devem ser avaliadas não apenas quanto à sua capacidade de reduzir a Phe, como também quanto à sua capacidade de melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados e de suas famílias. Estudos adicionais sobre o tratamento de indivíduos na extremidade mais leve do espectro da deficiência de PAH são necessários para definir os riscos de níveis de Phe no sangue dentro da faixa de 360 a 600  $\mu\text{mol/l}$ . É essencial que clínicos, cientistas, empresas de seguro e órgãos normativos reconheçam os desafios ímpares de avaliar novas terapias para doenças raras, como a deficiência de PAH, e desenvolvam novos métodos de avaliação destas intervenções. Um enfoque mais acentuado no entendimento das relações entre genótipo e fenótipo e dos modificadores da deficiência de PAH permitirá a individualização da terapia. Terapias novas, incluindo a terapia genética e o transplante de hepatócitos, tiveram alguma eficácia em ensaios clínicos limitados em humanos ou em animais, mas precisam ser melhor desenvolvidos e validados para utilização clínica rotineira. A terapia combinada, incluindo agentes dietéticos e farmacológicos, deve se tornar norma para a deficiência de PAH. A concentração sanguínea de Phe é atualmente o “padrão de ouro” para monitorar o tratamento, mas está longe do órgão de interesse primário, o cérebro. O monitoramento da Phe em tempo real e no local de atendimento dos pacientes ofereceria mais oportunidades para que eles assumissem seus próprios cuidados. É preciso fazer um esforço para compreender melhor o mecanismo da neurotoxicidade de níveis elevados de Phe. São necessários dados sobre o controle ideal para evitar sequelas indesejadas na idade adulta. A faixa-

alvo de Phe <360 µmol/l na adolescência e idade adulta precisa ser confirmada por meio da coleta contínua de dados clínicos e desfechos de pacientes a longo prazo.

## MATERIAL SUPLEMENTAR

O material suplementar está vinculado à versão on-line do artigo em <http://www.nature.com/gim>

## AGRADECIMENTOS

É com gratidão que o Guideline Working Group (Grupo de Trabalho da diretriz) reconhece a ajuda do Dr. Paul Coates e Kathryn Camp da Office of Dietary Supplements (Secretaria de Suplementos Dietéticos) dos National Institutes of Health e agradece ao apoio logístico do American College of Medical Genetics and Genomics.

## DECLARAÇÕES

J.V., H.C.A., J.M. e B.K.B. participaram de ensaios clínicos relacionados à deficiência de PAH e receberam financiamento para pesquisa. H.C.A. atua no conselho consultivo do registro pós-comercialização de pacientes de sapropterina PKUDOS. B.K.B. atua como consultor e participa em comitês de aconselhamento da BioMarin Pharmaceuticals. K.M.A., N.E.B., D.M.F., W.E.S., B.H.T. e S.A.B. não têm conflitos a declarar relacionados a esta diretriz.

## REFERÊNCIAS

- Howell RR. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16–18, 2000. *Pediatrics* 2001;108(4):972–982.
- Lord J, Thomason MJ, Littlejohns P, et al. Secondary analysis of economic data: a review of cost-benefit studies of neonatal screening for phenylketonuria. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:179–186.
- Dhondt JL, Farriaux JP, Saily JC, Lebrun T. Economic evaluation of cost-benefit ratio of neonatal screening procedure for phenylketonuria and hypothyroidism. *J Inherit Metab Dis* 1991;14:633–639.
- Lee PJ, Amos A, Robertson L, et al. Adults with late diagnosed phenylketonuria and severe challenging behavior: a randomized placebo-controlled trial of phenylalanine-restricted diet. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(6):631–635.
- Mitchell JJ. Phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al. (eds). *GeneReviews™* [Internet]. University of Washington, Seattle: Seattle, WA, 2000:1993-2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/>.
- Kayaalp E, Treacy E, Waters PJ, Byck S, Nowacki P, Scriver CR. Human phenylalanine hydroxylase mutations and hyperphenylalaninemia phenotypes: a meta-analysis of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet* 1997;61:1309–1317.
- Scriver CL, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver C, Beaudet AL, Sly WS (eds). *The Metabolic And Molecular Bases Of Inherited Disease. 8th ed.* McGraw Hill: New York, NY, 2001:1667–1724.
- Lindegren M, Krishnaswami S, Fonnesbeck C, et al. *Adjuvant Treatment for Phenylketonuria (PKU)*. Comparative Effectiveness Review No. 56. AHRQ Publication: Rockville, MD, 2012:1–343.
- Vockley J, Chapman KA, Arnold GL. Development of clinical guidelines for inborn errors of metabolism: commentary. *Mol Genet Metab* 2013;108:203–205.
- Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963;32:338–343.
- Chace DH, Millington DS, Terada N, Kahler SG, Roe CR, Hofman LF. Rapid diagnosis of phenylketonuria by quantitative analysis for phenylalanine and tyrosine in neonatal blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1993;39:66–71.
- Shapira EBM, Miller J, Africk D. Plasma Amino Acid Analysis. *Biochemical Genetics: A Laboratory Manual*. Oxford Press: New York, NY; 1989.
- McHugh D. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med* 2011;13:230–254.
- Marquardt G, Rinaldo P. Enhanced interpretation of newborn screening results without analyte cutoff values. *Genet Med* 2012;14:648–655.
- Norman R, Haas M, Wilcken B. International perspectives on the cost-effectiveness of tandem mass spectrometry for rare metabolic conditions. *Health Policy* 2009;89:252–260.
- Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab* 2011;104:S2–S9.
- Blau N, Burgard P. *Disorders of Phenylalanine and Tetrahydrobiopterin. Physicians' Guide to the Treatment and Follow-up of Metabolic Diseases*. Springer: Heidelberg; 2005:89–105.
- Scriver CR, Waters PJ. Monogenic traits are not simple: lessons from phenylketonuria. *Trends Genet* 1999;15:267–272.
- Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, et al.; Sapropterin Research Group. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2007;370: 504–510.
- Güttler F, Guldberg P. Mutation analysis anticipates dietary requirements in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 2):S150–S153.
- Zschocke J, Hoffmann GF. PAH gene mutation analysis in clinical practice— comments on mutation analysis anticipates dietary requirements in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 2): S154–S155.
- Greeves LG, Patterson CC, Carson DJ, et al. Effect of genotype on changes in intelligence quotient after dietary relaxation in phenylketonuria and hyperphenylalaninaemia. *Arch Dis Child* 2000;82:216–221.
- Trefz FK, Scheible D, Götz H, Frauendienst-Egger G. Significance of genotype in tetrahydrobiopterin-responsive phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:22–26.
- Weglage J, Ullrich K, Pietsch M, Fünders B, Zass R, Koch HG. No fine motor deficits in patients with untreated non-phenylketonuria hyperphenylalaninaemia. *Acta Paediatr* 1996;85:320–323.
- Costello PM, Beasley MG, Tillotson SL, Smith I. Intelligence in mild atypical phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1994;153:260–263.
- Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, et al. Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninaemia: experience in a paediatric population. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:443–448.
- Diamond A, Prevor M, Callender G, Druin DP. Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monographs Soc Res Child Dev* 1977;62(4):1–206.
- Weglage J, Pietsch M, Feldmann R, et al. Normal clinical outcome in untreated subjects with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatr Res* 2001;49:532–536.
- Singh RH, Rohr F, Frazier D, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med*, e-pub ahead of print 2 January 2014.
- Ney DM, Gleason ST, vanCalcar SC, et al. Nutrition management of PKU with glycomacropeptide from cheese whey. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:1:32–39.
- Singh R, Acosta P, Burton B, et al. *Tracking Long-term Outcomes: Development of Care Data Elements (CDE) for Phenylketonuria*. 4th GMDI Education Conference: New Orleans, LA, 2012.
- Gregory CO, Yu C, Singh RH. Blood phenylalanine monitoring for dietary compliance among patients with phenylketonuria: comparison of methods. *Genet Med* 2007;9:761–765.
- Modan-Moses D, Vered I, Schwartz G, et al. Peak bone mass in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:202–208.
- Burton BK, Grange DK, Milanowski A, et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. *J Inherit Metab Dis* 2007;30: 700–707.
- Ziesch B, Weigel J, Thiele A, et al. Tetrahydrobiopterin (BH4) in PKU: effect on dietary treatment, metabolic control, and quality of life. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(6):983–992.
- Leuret O, Barth M, Kuster A, et al. Efficacy and safety of BH4 before the age of 4 years in patients with mild phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:975–981.
- Utz JR, Lorentz CP, Markowitz D, et al. START, a double blind, placebo-controlled pharmacogenetic test of responsiveness to sapropterin dihydrochloride in phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab* 2012;105:193–197.



38. Gordon P, Thomas JA, Suter R, Jurecki E. Evolving patient selection and clinical benefit criteria for sapropterin dihydrochloride (Kuvan®) treatment of PKU patients. *Mol Genet Metab* 2012;105:672–676.
39. Cunningham A, Bausell H, Brown M, et al. Recommendations for the use of sapropterin in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2012;106:269–276.
40. Shintaku H, Ohwada M. Long-term follow-up of tetrahydrobiopterin therapy in patients with tetrahydrobiopterin deficiency in Japan. *Brain Dev* 2012;35(5):406–410.
41. Trefz FK, Burton BK, Longo N, et al.; Sapropterin Study Group. Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* 2009;154:700–707.
42. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, et al. Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU). *J Inherit Metab Dis* 2006;29:732–738.
43. Longo N, Burton B, Harding C, et al. *A Phase 2, Open-Label, Dose-Finding and the Long Term Extension Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Tolerability of Multiple Subcutaneous Doses of rAvPAL-PEG in Patients With Phenylketonuria*. American College of Medical Genetics and Genomics 2012 Annual Meeting: Charlotte, NC, 2012.
44. Brumm VL, Bilder D, Waisbren SE. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1):S59–S63.
45. Smith I, Beasley MG, Wolff OH, Ades AE. Behavior disturbance in 8-year-old children with early treated phenylketonuria. Report from the MRC/DHSS Phenylketonuria Register. *J Pediatr* 1988;112:403–408.
46. Smith I, Knowles J. Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 2):S89–S93.
47. Sullivan JE, Chang P. Review: emotional and behavioral functioning in phenylketonuria. *J Pediatr Psychol* 1999;24:281–299.
48. Waisbren SE, Levy HL. Agoraphobia in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 1991;14:755–764.
49. Burton BK, Leviton L, Vespa H, et al. A diversified approach for PKU treatment: routine screening yields high incidence of psychiatric distress in phenylketonuria clinics. *Mol Genet Metab* 2013;108:8–12.
50. Simon E, Schwarz M, Roos J, et al. Evaluation of quality of life and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria (PKU). *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:25.
51. Bosch AM, Tybout W, van Spronsen FJ, de Valk HW, Wijburg FA, Grootenhuis MA. The course of life and quality of life of early and continuously treated Dutch patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:29–34.
52. Demirkol M, Gizewska M, Giovannini M, Walter J. Follow up of phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab* 2011;104:S31–S39.
53. Rohr FJ, Doherty LB, Waisbren SE, et al. New England Maternal PKU Project: prospective study of untreated and treated pregnancies and their outcomes. *J Pediatr* 1987;110:391–398.
54. Brown AS, Fernhoff PM, Waisbren SE, et al. Barriers to successful dietary control among pregnant women with phenylketonuria. *Genet Med* 2002;4:84–89.
55. Ng TW, Rae A, Wright H, Gurry D, Wray J. Maternal phenylketonuria in Western Australia: pregnancy outcomes and developmental outcomes in offspring. *J Paediatr Child Health* 2003;39:358–363.
56. Matalon KM, Acosta PB, Azen C. Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and birth defects. *Pediatrics* 2003;112(6 Pt 2):1534–1536.
57. Tessier R, Nowak E, Assoun M, et al. Maternal phenylketonuria: low phenylalanine might increase the risk of intra uterine growth retardation. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35:993–999.
58. Lee PJ, Ridout D, Walter JH, Cockburn F. Maternal phenylketonuria: report from the United Kingdom Registry 1978–97. *Arch Dis Child* 2005;90:143–146.
59. Koch R, Hanley W, Levy H, et al. Maternal phenylketonuria: an international study. *Mol Genet Metab* 2000;71:233–239.
60. Bradburn NC, Wappner RS, Lemons JA, Meyer BA, Roberts RS. Lactation and phenylketonuria. *Am J Perinatol* 1985;2:138–141.
61. Fox-Bacon C, McCamman S, Therou L, Moore W, Kipp DE. Maternal PKU and breastfeeding: case report of identical twin mothers. *Clin Pediatr (Phila)* 1997;36:539–542.
62. Srinivasan BS, Evans EA, Flannick J, et al. A universal carrier test for the long tail of Mendelian disease. *Reprod Biomed Online* 2010;21:537–551.
63. Mallolas J, Milà M, Lambruschini N, Cambra FJ, Campistol J, Vilaseca MA. Biochemical phenotype and its relationship with genotype in hyperphenylalaninemia heterozygotes. *Mol Genet Metab* 1999;67:156–161.
64. Pietz J, Dunckelmann R, Rupp A, et al. Neurological outcome in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1998;157:824–830.
65. Burgard P. Development of intelligence in early treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 2):S74–S79.
66. Koch R, Burton B, Hoganson G, et al. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:333–346.
67. Waisbren SE, Schnell RR, Levy HL. Diet termination in children with phenylketonuria: a review of psychological assessments used to determine outcome. *J Inherit Metab Dis* 1980;3:149–153.
68. Azen C, Koch R, Friedman E, Wenz E, Fishler K. Summary of findings from the United States Collaborative Study of children treated for phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996;155 Suppl 1:S29–S32.
69. Fishler K, Azen CG, Henderson R, Friedman EG, Koch R. Psychoeducational findings among children treated for phenylketonuria. *Am J Ment Defic* 1987;92:65–73.
70. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev* 2007;17:91–101.
71. Sternberg RJ, Grigorenko EL. Intelligence and culture: how culture shapes what intelligence means, and the implications for a science of well-being. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci* 2004;359:1427–1434.
72. Pennington BF, van Doorninck WJ, McCabe LL, McCabe ER. Neuropsychological deficits in early treated phenylketonuric children. *Am J Ment Defic* 1985;89:467–474.
73. Welsh MC, Pennington BF, Ozonoff S, Rouse B, McCabe ER. Neuropsychology of early-treated phenylketonuria: specific executive function deficits. *Child Dev* 1990;61:1697–1713.
74. Weglage J, Ullrich K, Pietsch M, Fünders B, Zass R, Koch HG. Untreated non-phenylketonuric-hyperphenylalaninaemia: intellectual and neurological outcome. *Eur J Pediatr* 1996;155 Suppl 1:S26–S28.
75. Huijbregts SC, de Sonnevile LM, van Spronsen FJ, Licht R, Sergeant JA. The neuropsychological profile of early and continuously treated phenylketonuria: orienting, vigilance, and maintenance versus manipulation-functions of working memory. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26:697–712.
76. Stermerdink BA, van der Meere JJ, van der Molen MW, et al. Information processing in patients with early and continuously-treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1995;154:739–746.
77. Ris MD, Williams SE, Hunt MM, Berry HK, Leslie N. Early-treated phenylketonuria: adult neuropsychologic outcome. *J Pediatr* 1994;124:388–392.
78. Christ SE, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, White DA. Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1):S22–S32.
79. Sharman R, Sullivan K, Young R, McGill J. Biochemical markers associated with executive function in adolescents with early and continuously treated phenylketonuria. *Clin Genet* 2009;75:169–174.
80. Brumm VL, Grant ML. The role of intelligence in phenylketonuria: a review of research and management. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1):S18–S21.
81. Gassió R, Fusté E, López-Sala A, Artuch R, Vilaseca MA, Campistol J. School performance in early and continuously treated phenylketonuria. *Pediatr Neurol* 2005;33:267–271.
82. Antshel KM, Waisbren SE. Timing is everything: executive functions in children exposed to elevated levels of phenylalanine. *Neuropsychology* 2003;17:458–468.
83. Channon S, German E, Cassina C, Lee P. Executive functioning, memory, and learning in phenylketonuria. *Neuropsychology* 2004;18:613–620.
84. Smith I, Beasley MG, Ades AE. Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1990;65:472–478.
85. DeRoche K, Welsh M. Twenty-five years of research on neurocognitive outcomes in early-treated phenylketonuria: intelligence and executive function. *Dev Neuropsychol* 2008;33:474–504.
86. Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab* 2007;92:63–70.
87. Antshel KM, Waisbren SE. Developmental timing of exposure to elevated levels of phenylalanine is associated with ADHD symptom expression. *J Abnorm Child Psychol* 2003;31:565–574.
88. Arnold GL, Vladutiu CJ, Orlowski CC, Blakely EM, DeLuca J. Prevalence of stimulant use for attentional dysfunction in children with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:137–143.
89. Gentile JK, Ten Hoedt AE, Bosch AM. Psychosocial aspects of PKU: hidden disabilities—a review. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1):S64–S67.

90. Kazak AE, Reber M, Snitzer L. Childhood chronic disease and family functioning: a study of phenylketonuria. *Pediatrics* 1988;81:224–230.
91. Waisbren S, White DA. Screening for cognitive and social-emotional problems in individuals with PKU: tools for use in the metabolic clinic. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1):S96–S99.
92. DeNavas-Walt C, Proctor BD, Smith JC. U.S. Census Bureau, Current Population Reports, P60-239. *Income, Poverty, and Health Insurance Coverage in the United States: 2010*. U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 2011.
93. American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians, Transitions Clinical Report Authoring Group, Cooley WC, Sagerman PJ. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. *Pediatrics* 2011;128:182–200.
94. Crowley R, Wolfe I, Lock K, McKee M. Improving the transition between paediatric and adult healthcare: a systematic review. *Arch Dis Child* 2011;96:548–553.
95. Harden PN, Walsh G, Bandler N, et al. Bridging the gap: an integrated paediatric to adult clinical service for young adults with kidney failure. *BMJ* 2012;344:e3718.
96. Scriver CR. The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum Mutat* 2007;28:831–845.
97. Bayley N. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition (Bayley-III)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 2005.
98. Wechsler D. *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - Third Edition (WPPSI-III)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 2002.
99. Wechsler D. *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence – 2nd edition (WASI-II)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 2011.
100. Gioia GA, Peter K, Guy S, Kenworthy L. *Behavior Rating Inventory of Executive Functioning (BRIEF)*. PAR: Lutz, FL; 2000.
101. Kamphaus RW. *The Behavioral Assessment System for Children - Second edition*. American Guidance Service: Circle Pines, MN; 2005.
102. Beck AT, Steer RA, Brown G. *Beck Depression Inventory - 2nd edition (BDI-II)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 1996.
103. Beck A. *Beck Anxiety Inventory (BAI)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 1993.
104. Harrison P, Oakland T. *Adaptive Behavior Assessment System-Second Edition (ABAS-II)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 2003.

## **Material Suplementar On-line**

### **MÉTODOS E PROCESSO**

A análise da evidência para esta diretriz se baseia em dois processos detalhados de revisão anteriores. O primeiro foi a conferência de consenso dos National Institutes of Health (NIH, Institutos Nacionais de Saúde) realizada em 2000.<sup>1</sup> Para essa conferência, foi feita uma busca estratégica da literatura na MEDLINE, incluindo literatura de janeiro de 1980 a julho de 2000. Foram analisadas 3394 referências e cinco perguntas fundamentais foram examinadas (Tabela 1). A segunda revisão foi realizada pela Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, Agência de Pesquisa e Qualidade na Saúde) como precursora de uma conferência mais recente dos NIH (março de 2012).<sup>8</sup> Uma busca completa na literatura foi realizada para a revisão da AHRQ, e as fontes de dados incluíram MEDLINE, PsycINFO, Embase Drugs and Pharmacology, Cumulative Index of Nursing e Allied Health Literature (CINAHL, Registro Cumulativo de Literatura em Enfermagem e Apoio à Saúde), National Agricultural Library (AGRICOLA, Biblioteca Agrícola Nacional) e as referências bibliográficas dos estudos incluídos. A “literatura cinzenta” (documentos de divulgação restrita como dissertações e comunicações em eventos) também foi levada em consideração. Os estudos publicados em inglês antes de agosto de 2011 foram incluídos, mas estudos incluindo menos de dez indivíduos, relatos de caso individuais e estudos sem relevância para o tratamento da deficiência de PAH ou níveis de Phe e medidas de cognição (quociente de inteligência [QI] ou domínios fundamentais da função executiva) foram excluídos. As perguntas fundamentais abordadas pela AHRQ são comparadas àquelas da revisão dos NIH na Tabela Suplementar 1.

Para completar a análise da literatura, foram pesquisados artigos publicados na



MEDLINE entre a época da análise da AHRQ mais recente e a data da reunião do grupo de trabalho (setembro de 2012), em busca de qualquer referência a PKU ou fenilcetonúria. Oitenta referências adicionais foram encontradas e analisadas em pessoa pelo grupo de trabalho.

Os integrantes do grupo de trabalho foram automeados e registraram informações completas sobre conflitos de interesse junto à secretaria do American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG, Colégio Americano de Genética Médica e Genômica). O grupo de trabalho se reuniu semanalmente por teleconferência para preparar o esboço da diretriz, discutir níveis de evidência e fazer recomendações iniciais. Para elaborar a diretriz final, os integrantes do grupo de trabalho se reuniram pessoalmente para examinar as duas revisões anteriores de evidências e a literatura mais recente, compilada após a revisão da AHRQ. Para formular as recomendações, cada componente da diretriz foi discutido individualmente e uma recomendação de consenso sobre essas diretrizes foi feita após a aprovação de 75% do grupo de trabalho.

Atribuíram-se níveis de evidência e recomendações de acordo com a Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN, Rede de Diretrizes Interuniversitárias Escocesas; <http://www.sign.ac.uk/>), um protocolo baseado em evidência para avaliar a literatura médica sobre terapia clínica e ensaios clínicos e ranquear as recomendações de tratamento com base naquela literatura. Este processo funciona bem para o exame de estudos de grande porte de doenças relativamente comuns em que há uma população suficiente de pacientes à disposição para realizar ensaios clínicos randomizados controlados por placebo (ECRs). A metodologia da rede SIGN não é útil para a análise de doenças raras e ultrarraras como erros inatos de metabolismo

(incluindo a deficiência de PAH), devido à escassez de pacientes e a dificuldades éticas relacionadas aos ECRs.<sup>9</sup> Salvo o uso de sopropterina (que tem nível de evidência 1, sendo possível atribuir uma recomendação SIGN de grau A), as evidências disponíveis são majoritariamente de nível 3 ou 4, e todas as recomendações são de grau C ou D. Como uma escala de classificação tão assimétrica teria pouco valor para nossos objetivos, estes graus não serão mais enfatizados no restante deste documento.

**Tabela Suplementar 1. Comparação de perguntas fundamentais para revisões de literatura**

Conferência de consenso de 2000 dos NIH <sup>1</sup>	Revisão da AHRQ de 2012 <sup>8</sup>
<p>1a. Qual é a incidência e a prevalência da deficiência de PAH e de outras formas de hiperfenilalaninemia?</p> <p>1b. O que se sabe sobre a variabilidade genética e clínica?</p>	<p>Introdução</p>
<p>2a. Quais as estratégias de triagem neonatal disponíveis para o diagnóstico?</p> <p>2b. Qual é a efetividade dessas estratégias?</p> <p>2c. Qual é a economia de custos gerada por exames preventivos e tratamento?</p>	<p>1a. Qual é a evidência de que qualquer nível específico de Phe é ideal para minimizar ou evitar o comprometimento cognitivo em indivíduos com deficiência de PAH?</p> <p>1b. Qual é a evidência de que diferentes alvos para os níveis de Phe são adequados para minimizar ou evitar o comprometimento cognitivo em diferentes faixas etárias?</p>
<p>3a. Quais são os esquemas de tratamento utilizados para evitar as consequências adversas da deficiência de PAH?</p> <p>3b. O que se sabe, de modo geral, sobre a efetividade dessas estratégias de tratamento e manejo?</p> <p>3c. O que se sabe o impacto de diferentes variáveis sobre a efetividade, tais como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• data de início da terapia de nutrição médica;</li> <li>• concentração da Phe em diversas idades;</li> <li>• métodos para melhorar o cumprimento da dieta;</li> <li>• duração do manejo da dieta; e</li> <li>• esquemas dietéticos para mulheres em idade fértil e outros adultos?</li> </ul>	<p>2. Qual é a efetividade da suplementação de sapropterina associada à intervenção dietética comparada à intervenção dietética sem outros tratamentos sobre os seguintes desfechos?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medidas de cognição (incluindo a função executiva)?</li> <li>• Qualidade de vida?</li> <li>• Estado nutricional?</li> </ul> <p>3. Em mulheres grávidas com PKU, qual é a efetividade da BH<sub>4</sub> associada à intervenção dietética, comparada à intervenção dietética sem outros tratamentos, em determinar os desfechos de seus bebês, incluindo a prevenção do comprometimento neurológico, da microcefalia e de defeitos cardíacos?</p>
<p>Com base nessa informação:</p> <p>4a. Quais são as estratégias recomendadas para triagem neonatal e diagnóstico para recém-nascidos ideais?</p> <p>4b. Quais são as estratégias recomendadas para o manejo e acompanhamento da deficiência de PAH ao longo da vida?</p>	<p>4a. Qual é a efetividade dos LNAA associados à intervenção dietética, comparados à intervenção dietética sem outros tratamentos, sobre os seguintes desfechos?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medidas de cognição (incluindo a função executiva)?</li> <li>• Qualidade de vida?</li> <li>• Estado nutricional?</li> </ul>



	<p>4b. Como varia a efetividade comparativa entres os seguintes subgrupos com deficiência de PAH?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bebês</li> <li>• Crianças com 2 a 12 anos de idade</li> <li>• Adolescentes com 13 a 21 anos de idade</li> <li>• Adultos com mais de 21 anos de idade</li> </ul>
	<p>5. Em mulheres grávidas com deficiência de PAH, qual é a efetividade dos LNAA associados à intervenção dietética, em comparação à intervenção dietética sem outros tratamentos, sobre os seguintes desfechos em seus bebês:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prevenção de comprometimento neurológico</li> <li>• microcefalia</li> <li>• defeitos cardíacos?</li> </ul>
	<p>6. Quais são os danos, incluindo eventos adversos, associados ao uso de BH<sub>4</sub> ou LNAA em indivíduos com deficiência de PAH?</p>
	<p>7. Qual é a evidência da efetividade de acrescentar sapropterina ou LNAA à intervenção dietética sobre os desfechos em subgrupos de pacientes?</p>