

Protocolo Clínico e Diretrizes
Terapêuticas de Fenilcetonúria

Nº 465
Agosto/2019



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2019 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contraindicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.

Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.



O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da Conitec – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



APRESENTAÇÃO

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da Conitec e apresentada aos membros do Plenário da Conitec, em sua 75ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da Conitec presentes na 75ª reunião do plenário, realizada nos dias 13 e 14 de março de 2019, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável ao PCDT.

CONSULTA PÚBLICA

O PCDT de Fenilcetonúria foi disponibilizado em consulta pública (CP) no período de 27/03 a 15/04/2019. Foram 287 manifestações, sendo que 169 responderam “sim” à pergunta “Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto?” e 158 responderam à pergunta “Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?”.

Das 287 contribuições, 283 (98,6%) foram de pessoa física e 4 (1,4%) de pessoa jurídica. Em relação ao perfil de participantes da CP, das contribuições feitas por pessoa física, 77% foram de familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, 12% foram de profissionais de saúde, 5% de interessados no tema, 5% de pacientes e menos de 1% das contribuições foram de especialista no tema do protocolo. As regiões Sudeste e Sul foram as regiões com maior número de contribuições (40% e 35%, respectivamente). Na avaliação geral, 36% das contribuições avaliaram o PCDT como muito bom, 9% como bom, 24% como regular, 10% como ruim e 20% muito ruim.

Segue abaixo o compilado das respostas por temas abordados:



	Tema	Resposta
1	Necessidade de regularidade na distribuição da fórmula de aminoácidos necessária no tratamento pelos Estados.	O PCDT é um documento que estabelece critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. A distribuição dos medicamentos será definida em outras instâncias conforme pactuação na Comissão Intergestores Tripartite.
2	Inclusão pelo SUS de alimentos hipoproteicos uma vez que eles são essenciais para o tratamento e para manter as taxas de fenilalanina sob controle como existe nos Estados europeus	Fornecimento de fórmulas alimentícias devem ser discutidas em outras instâncias, visto que foge do escopo deste PCDT.
3	Sapropterina para todos (meninos e meninas) desde que responsivos.	A inclusão e indicação do dicloridrato de sapropterina foi avaliada em plenária da Conitec, sendo decidido pelo uso somente em mulheres gestantes responsivas, a fim de ser evitada a embriopatia por fenilcetonúria materna. Mais informações podem ser consultadas no relatório 402 da Conitec.
4	Erros de ortografia e de digitação	Texto revisado e corrigido.
5	Diminuição do ponto de corte da fenilalanina de 8 mg/dL para início do tratamento para 6, pois este é o ponto de corte adotado pela maioria dos guias europeus e americanos.	<p>O texto das versões anteriores do PCDT de Fenilcetonúria (2013) foi revisado no seguinte trecho: <i>“deverão ser tratados todos os pacientes com nível de fenilalanina maior ou igual a 10 mg/dL em dieta normal, e todos os que apresentarem níveis entre 8 mg/dL e 10mg/dL persistentes, em dieta normal.”</i></p> <p>No guia europeu (Wegbert et al., 2017), é dito: <i>“Existe unanimidade que os indivíduos com nível de fenilalanina >10mg/dL devem ser tratados, e que aqueles com níveis <6mg/dL devem permanecer sem tratamento. A evidência para o início do tratamento entre 6-10 mg/dL é inconsistente. “ O guia europeu indica tratamento entre 6-10 mg/dL somente até 12 anos de idade”.</i></p> <p>No guia americano (Camp et al., 2014): <i>“Nos EUA, é prática comum iniciar a terapia quando o nível de fenilalanina é >6mg/dL... No entanto, alguns indivíduos que possuem níveis plasmáticos de fenilalanina <10 mg / dL podem não estar em maior risco de desenvolver comprometimento intelectual e neurológico....”</i></p> <p>Desta forma, não foi identificada evidência para alterar a recomendação do PCDT 2017.</p>



6	<p>Uso de outro protocolo para avaliação da responsividade ao BH4 - sugere-se a utilização de protocolo de 48 h. O PCDT recomenda o de 24h (com medidas de fenilalanina basal, 8h e 24h após sobrecarga).</p>	<p>O teste de 48 horas pressupõe mais exames e uma dose adicional de BH4 (20 mg/kg no período basal, e mais 20/mg/kg 24 h após). O de 24 horas pressupõe somente 20mg/kg no período basal.</p> <p>Além disso (Muntau et al., 2019): <i>“..Há uma grande variedade nos protocolos usados para estabelecer capacidade de resposta entre os países e mesmo dentro deles ... Um teste de 8 horas é muito curto para identificar todos os respondedores ... a maioria, mas não todos, os pacientes respondem à BH4 em 24 horas ... Um teste de resposta neonatal positivo de 8 h também prediz a responsividade a longo prazo ... um teste de 48 h é um bom preditor de responsividade a longo prazo, embora pacientes que respondem apenas > 24h após a primeira dosagem de BH4 sejam mais propensos a ser respondedores falsos”(tradução nossa).</i> MUNTAU, Ania C. et al. International best practice for the evaluation of responsiveness to sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria. <i>Molecular genetics and metabolism</i>, 2019.</p>
7	<p>A única análise de aminoácidos disponibilizada pelos serviços de referência em triagem neonatal (SRTN) é a medida da fenilalanina em papel-filtro, e o PCDT 2019 inclui medida de tirosina em papel-filtro e de outros aminoácidos em sangue/plasma; médicos geneticistas não fazem parte da equipe mínima obrigatória dos SRTN – como fazer aconselhamento genético?</p>	<p>A Fenilcetonúria é uma doença rara, os pacientes podem ser acompanhados em diversos serviços, inclusive nos centros de referência para doenças raras.</p>
8	<p>Sugere-se a possibilidade de realização do teste de responsividade durante o período gestacional, naquelas gestantes não testadas</p>	<p>Sugestão incluída.</p>
9	<p>“No PCDT 2013 a tabela de cores para os alimentos já estava inadequada desta mesma forma, mas esta não é a conduta que as nutricionistas dos SRTN, que atendem pacientes bebês preconizam. Frutas e Vegetais, devem ficar na lista amarela, pois são incluídas na dieta e liberadas em quantidades controladas. Esta liberalidade de uma quantidade livre de frutas e verduras só ocorre em pacientes adultos em dieta qualitativa. “</p>	<p>As evidências disponíveis suportam a recomendação de liberar frutas e vegetais com <100 mg Phe/100g de alimento como alimento livre, uma vez que simplifica a dieta, melhora a qualidade da alimentação e não prejudica o controle metabólico. A tabela de conteúdo de fenilalanina da ANVISA para frutas e vegetais foi revisada e alimentos deste grupo que contém >100 mg Phe/100g de alimento foram incluídos na lista amarela. Mantendo o mesmo critério, algumas frutas e vegetais que constavam na lista amarela mas que continham <100 mg Phe/100g de alimento foram excluídos.</p>



10	A previsão de fornecimento de fórmula diminuiu em comparação do PCDT de 2013. No PCDT de 2019 está sugerido que a mesma deve fornecer de 50 a 85% do consumo protéico total, sem indicar referência bibliográfica neste trecho. Geralmente a fórmula fornece entre 75 e 90% do consumo protéico total. “	As recomendações de proteína vêm sendo gradualmente reduzidas nas últimas décadas (para a população em geral e também para pacientes com fenilcetonúria), em vistas das evidências atuais de efeitos adversos do excesso de proteína, tanto na infância quanto na vida adulta. As recomendações propostas aqui são mais conservadoras que as próprias diretrizes europeias, que recomendam um adicional de 40% às recomendações da FAO/WHO 2007. Para uma criança <1 ano, por exemplo, isso equivaleria a 1,8 g/kg/dia de proteína total. Salienta-se ainda que as recomendações deverão ser sempre individualizadas e guiadas pelo crescimento e exames laboratoriais, assim como consta no texto do PCDT.
----	--	---

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da Conitec presentes na reunião do plenário realizada nos dias 05 e 06 de junho de 2019, deliberaram, por unanimidade, recomendar a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes de Fenilcetonúria. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 454/2019.



DECISÃO

PORTARIA CONJUNTA Nº 12, DE 10 DE SETEMBRO DE 2019.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a fenilcetonúria no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação no 454/2019 e o Relatório de Recomendação no 465 – Junho de 2019 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Fenilcetonúria.

Parágrafo único. O Protocolo, objeto deste artigo, que contém o conceito geral da fenilcetonúria, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da fenilcetonúria.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas na Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 1.307/SAS/MS, de 22 de novembro de 2013, publicada no Diário Oficial da União nº 228, de 25 de novembro de 2013, seção 1, páginas 61 a 63.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

DENIZAR VIANNA



ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

FENILCETONÚRIA

1 INTRODUÇÃO

A fenilcetonúria (FNC) é uma doença genética, autossômica recessiva, causada por mutações bialélicas no gene *PAH*, o qual codifica a enzima hepática fenilalanina-hidroxilase (FAH). A ausência (ou atividade deficiente) dessa enzima impede a conversão de fenilalanina, um dos aminoácidos essenciais e mais comuns do organismo, em tirosina, causando acúmulo de fenilalanina no sangue (hiperfenilalaninemia) e, conseqüentemente, no líquido⁽¹⁻⁷⁾.

É uma doença metabólica cuja média de prevalência global é estimada em 1:10.000 recém-nascidos (RN)⁽⁸⁾. A incidência varia entre os países e os diferentes grupos étnicos. As maiores taxas são encontradas na Irlanda (1:4.500) e na Turquia (1:2.600), e as menores, na Finlândia, no Japão e na Tailândia (1:200.000, 1:143.000 e 1:212.000 RN, respectivamente)^(9, 10).

Segundo estudo de 2005 incluindo informações referentes aos serviços de referência em triagem neonatal dos 27 estados brasileiros, foi encontrada uma incidência de 1:25.326 RN⁽¹¹⁾. Segundo o Ministério da Saúde (MS), 94 novos casos de FNC foram diagnosticados em 2016, o que corresponde a uma incidência de 1:30.402 RN, considerando que houve 2.857.800 nascimentos no Brasil naquele ano. Desde a descoberta desse transtorno metabólico, houve enorme progresso em relação a seu diagnóstico precoce, tratamento e seguimento⁽¹²⁻¹⁵⁾.

Mais de mil mutações já foram identificadas no gene *PAH*⁽¹⁶⁾, o que corresponde a uma gama de fenótipos e, portanto, a uma grande variedade de manifestações clínicas e espectro de gravidade. Assim, níveis variados e crescentes de fenilalanina podem ocorrer, sendo o excesso neurotóxico e levando a defeitos no desenvolvimento neuromotor e neurocognitivo⁽¹⁻⁷⁾. A deficiência intelectual é irreversível se a FNC não for diagnosticada e tratada em idade precoce⁽⁷⁾.

A FNC é o mais frequente erro inato do metabolismo dos aminoácidos⁽¹⁵⁾. O alto nível sanguíneo de fenilalanina leva à excreção urinária aumentada desta e de seus metabólitos, as fenilcetonas⁽¹⁵⁾ – fenilacetato e fenilactato⁽¹⁾. Enquanto os níveis de fenilalanina estão aumentados, os de tirosina são praticamente normais ou baixos. O cofator tetrahydrobiopterina (BH4) é necessário para a atividade da FAH, e defeitos no seu metabolismo são responsáveis por aproximadamente 2% dos casos de hiperfenilalaninemia, definida pelo valor sanguíneo de fenilalanina maior que 2 mg/dL^(1, 4). Mutações no gene *DNAJC12* também foram associadas, recentemente, à ocorrência de hiperfenilalaninemia⁽¹⁷⁾. Os indivíduos com FNC apresentam níveis plasmáticos de fenilalanina persistentemente superiores a 2 - 4 mg/dL sem tratamento⁽⁹⁾.



Existem várias formas de classificação da FNC. Os critérios geralmente incluem as concentrações plasmáticas da fenilalanina no diagnóstico (paciente ainda sem tratamento), na tolerância à fenilalanina e no grau de deficiência da FAH ^(1, 7, 10, 18-20). Entretanto, apenas os graus de hiperfenilalaninemia mais elevados são prejudiciais para o desenvolvimento cognitivo do paciente, aqui definidos como níveis superiores a 8 mg/dL ⁽¹⁹⁾.

Para este protocolo, a seguinte classificação foi adotada:

- FNC clássica: o paciente apresenta níveis plasmáticos de fenilalanina acima de 20 mg/dL no diagnóstico (sem tratamento);
- FNC leve: o paciente apresenta níveis plasmáticos de fenilalanina entre 8 mg/dL e 20 mg/dL no diagnóstico (sem tratamento);
- Hiperfenilalaninemia não-FNC: o paciente apresenta níveis plasmáticos de fenilalanina entre 2 mg/dL e 8 mg/dL no diagnóstico (sem tratamento).

Níveis inferiores àqueles encontrados na FNC Clássica podem significar, nos primeiros seis meses de vida, hiperfenilalaninemia transitória devido à imaturidade hepática ou enzimática. Nas formas transitórias, os pacientes não possuem mutações patogênicas no gene *PAH*. Dieta restrita em fenilalanina pode ser necessária nos primeiros meses de vida somente, uma vez que, com o decorrer do tempo, a atividade da enzima aumenta, e os níveis de fenilalanina tornam-se normais em vigência de dieta normal ⁽²⁾.

Ainda não há grande compreensão acerca do mecanismo fisiológico responsável pela deficiência intelectual nas hiperfenilalaninemias, mas a fenilalanina por si só parece ser o agente tóxico maior ^(1, 3). O excesso de fenilalanina interfere no crescimento cerebral, no processo de mielinização, na síntese dos neurotransmissores e no desenvolvimento sináptico e dendrítico ^(1, 3). Além disso, níveis elevados desse aminoácido inibem competitivamente o transporte e a captação neuronal de outros aminoácidos cerebrais através da barreira hematoencefálica, causando diminuição da concentração cerebral intracelular de tirosina e de 5-hidroxitriptofano, limitando a produção de serotonina e das catecolaminas dopamina, noradrenalina e adrenalina, além da melatonina ⁽³⁾.

A variabilidade entre os pacientes com FNC não depende apenas dos fatores genéticos ⁽²¹⁾. Fatores ambientais, como a idade do início do tratamento e o grau de controle da dieta, também contribuem para as variações fenotípicas ⁽²²⁾.

Os recém-nascidos com FNC são assintomáticos antes de receberem alimentos que contenham fenilalanina (leite materno ou fórmulas infantis próprias da idade, sendo o conteúdo de fenilalanina no leite materno inferior àquele encontrado nas fórmulas infantis). Se a doença não for detectada pela triagem neonatal e tratada precocemente, seu início é insidioso e só se manifestará clinicamente em torno do terceiro ou quarto mês de vida ^(1, 23). Nessa época, a criança começa a apresentar atraso global do desenvolvimento, podendo mostrar irritabilidade ou apatia, perda de interesse pelo que a rodeia, convulsões, eczema crônico, hipopigmentação cutânea, cheiro característico da urina, da pele e dos cabelos (odor de rato devido à presença do ácido fenilacético) e padrão errático do sono ^(1, 3, 23). No Brasil, a



possibilidade de não detecção pela triagem neonatal deve sempre ser aventada, uma vez que o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) do MS foi instituído em 2001, e que a sua taxa média de cobertura, segundo dados do MS, é em média de 80%, variando em cada estado⁽²⁴⁾.

A principal característica da doença não tratada é deficiência intelectual, com quociente de inteligência (QI) abaixo de 50, estando a piora relacionada aos níveis sanguíneos de fenilalanina⁽⁶⁾. Pode haver também comprometimento emocional, como depressão, e complicações neurológicas, como tremores, espasticidade, ataxia e epilepsia, que iniciam na infância e progridem na adolescência⁽⁶⁾.

Se a doença for diagnosticada logo após o nascimento e o paciente for mantido em dieta restrita em fenilalanina e com fórmula metabólica, os sintomas podem ser prevenidos e a criança pode ter desenvolvimento e expectativa de vidas normais^(3, 7).

O acompanhamento de pacientes com FNC⁽⁹⁾ merece atenção especial em caso de gravidez. A dieta restrita em fenilalanina deve ser orientada antes e durante a gestação com o objetivo de evitar a embriopatia por fenilalanina ou síndrome da FNC materna, visto que esta pode ocasionar malformações cardíacas, microcefalia, anomalias vertebrais, estrabismo e deficiência mental no feto^(1, 2). Durante o período periconcepcional e toda a gestação, os níveis de fenilalanina devem ser mantidos inferiores a 6 mg/dL.

A triagem neonatal da FNC no Brasil é realizada por meio do teste do pezinho, no âmbito do PNTN. A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E 70.0 Fenilcetonúria clássica
- E 70.1 Outras hiperfenilalaninemias (por deficiência de fenilalanina-hidroxilase).

3 DIAGNÓSTICO

3.1 CLÍNICO

As crianças com FNC detectada pela triagem neonatal são assintomáticas. Entretanto, níveis elevados de fenilalanina causam dano neurológico às crianças em desenvolvimento, resultando em deficiência intelectual, microcefalia, retardo da fala, convulsões, distúrbios do comportamento, irritabilidade, hipopigmentação cutânea, eczemas e odor de rato na urina^(2, 25). É imperativo acompanhar o



desenvolvimento cognitivo e social das crianças e dos adultos afetados⁽²⁾. Mesmo com o controle dietético precoce, podem ocorrer déficits de processamento da informação, de execução e de abstração em qualquer idade, cuja gravidade depende da adesão ao tratamento⁽¹⁹⁾.

3.2 LABORATORIAL

A triagem neonatal é o modo mais eficaz de diagnosticar FNC. A coleta de sangue deve ser feita a partir de 48 horas até o quinto dia do nascimento após exposição à dieta proteica. Os RN com níveis elevados devem ser encaminhados para avaliação diagnóstica, conforme recomenda o PNTN do MS⁽²⁶⁾. O teste tornou-se rotina devido ao excelente prognóstico para crianças com FNC tratadas precocemente e ao alto risco de dano cerebral grave e irreversível para as que não recebem tratamento⁽⁹⁾.

Os métodos laboratoriais utilizados para medir fenilalanina incluem, por exemplo, espectrometria de massa em *tandem*, cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), testes enzimáticos e fluorimétricos⁽¹⁾, podendo, a depender do método, ser utilizado sangue coletado em papel-filtro e/ou plasma para as análises. Frisa-se que as coletas em papel-filtro são consideradas métodos de triagem, e não de diagnóstico.

São considerados resultados positivos de triagem para hiperfenilalaninemia os níveis de fenilalanina acima do ponto de corte, ou seja, maiores que 2 mg/dL a 4 mg/dL, na dependência do método utilizado. Estes devem ser confirmados por uma segunda análise que inclua os aminoácidos fenilalanina e tirosina, idealmente em amostra de plasma ou soro. Nos pacientes com FNC, a tirosina costuma estar diminuída⁽³⁾. Nos casos confirmados, geralmente a razão fenilalanina/tirosina é três ou mais (o normal é aproximadamente 1:1).

O diagnóstico de FNC é feito quando os níveis séricos de fenilalanina encontram-se elevados, pelo menos em duas amostras diferentes, na ausência de tratamento, e os níveis de tirosina estão normais ou diminuídos, tendo sido excluídas hiperfenilalaninemia transitória, deficiências de BH4 e hiperfenilalaninemia causadas por mutações no gene *DNAJC12*^(3, 25). Como a maioria dos casos de hiperfenilalaninemia é secundária à FNC, recomenda-se o início do tratamento mesmo que as outras causas não tenham sido, ainda, excluídas. O diagnóstico de hiperfenilalaninemia transitória é feito geralmente a partir do sexto mês de vida em pacientes com diagnóstico prévio de FNC e que, gradualmente, tiveram aumento da tolerância à ingestão de fenilalanina até níveis considerados normais para a faixa etária (em vigência de dieta normal).

No caso de pacientes com suspeita clínica de FNC fora do período neonatal, e que não tenham realizado a triagem neonatal (ou que a tenham realizado, mas com resultados normais), a investigação diagnóstica deve ser realizada em serviços de referência, por meio da medida de fenilalanina e de tirosina no soro.



Não existe consenso quanto ao ponto de corte para o tratamento da FNC. Em consenso europeu⁽¹²⁾ por exemplo, é dito: *“É unânime que os indivíduos com nível de fenilalanina superior a 10mg/dL devem ser tratados, e que aqueles com níveis inferiores 6mg/dL devem permanecer sem tratamento. A evidência para o início do tratamento entre 6-10 mg/dL é inconsistente.”* De acordo com este PCDT, crianças com níveis maiores ou iguais a 10 mg/dL devem começar a dieta logo que possível, idealmente entre 7 a 10 dias de vida⁽²⁵⁾. Níveis entre 8 mg/dL e 10 mg/dL persistentes (pelo menos em três dosagens consecutivas, semanais, em dieta normal) também indicam necessidade de tratamento.

A análise do gene *PAH* não é obrigatória para o diagnóstico, podendo auxiliar na detecção de heterozigotos, no aconselhamento genético, na determinação da responsividade ao dicloridrato de sapropterina, no acompanhamento e prognóstico da gravidade clínica em longo prazo e na exclusão de outras causas de hiperfenilalaninemia^(1, 7).

4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA DIETA RESTRITA EM FENILALANINA

Deverão fazer uso de dieta restrita em fenilalanina todos os pacientes com nível de fenilalanina maior ou igual a 10 mg/dL em dieta normal^(1, 18) e todos os que apresentarem níveis de fenilalanina entre 8 mg/dL e 10 mg/dL persistentes (pelo menos em três dosagens consecutivas, semanais, em dieta normal)⁽¹⁰⁾.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA O DICLORIDRATO DE SAPROPTERINA

Poderão fazer uso do dicloridrato de sapropterina todos os indivíduos do sexo feminino com diagnóstico de FNC (clássica ou leve) ou hiperfenilalaninemia não-FNC, desde que em período periconcepcional (definido como os três primeiros meses que antecedem as primeiras tentativas de concepção) ou durante a gestação (independentemente da idade gestacional de início, haja vista a possibilidade de gestação não planejada), e que tenham sido consideradas responsivas de acordo com teste de responsividade preconizado por este protocolo (item 8.4).

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



5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo os pacientes que apresentarem as seguintes condições:

- aumento de fenilalanina secundário à tirosinemia ou a dano hepático (caracterizado pelo aumento concomitante de fenilalanina e tirosina);
- hiperfenilalaninemia transitória (caracterizada pela normalização espontânea, em vigência de dieta normal, dos níveis de fenilalanina durante os 6 primeiros meses de vida);
- hiperfenilalaninemia por defeito na síntese ou reciclagem tetrahydrobiopterina (BH4) ou por mutações em *DNAJC12*.

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

- indivíduos do sexo masculino;
- indivíduos do sexo feminino não responsivos no teste de responsividade ao dicloridrato de sapropterina;
- indivíduos do sexo feminino que não estejam grávidas ou que não estejam em período periconcepcional.

A interrupção do tratamento com dicloridrato de sapropterina deverá ocorrer nos casos abaixo relacionados:

- não adesão ao tratamento, aqui definida como o não seguimento da prescrição dietética por período superior a 30 dias, ou a não ingestão de pelo menos 80% da dose prescrita do medicamento, após terem sido tomadas as medidas educacionais cabíveis;
- falha terapêutica, aqui definida como a ausência, em três meses de tratamento regular com dicloridrato de sapropterina, de pelo menos 50% de aumento da tolerância à fenilalanina, ou de diminuição dos níveis de fenilalanina em pelo menos 30% sem alteração na dieta;
- ocorrência de evento adverso grave relacionado ao medicamento.

6 CASOS ESPECIAIS

Indivíduos do sexo feminino com FNC ou hiperfenilalaninemia não-FNC⁽⁹⁾ devem receber, após a menarca, orientação especial quanto aos métodos anticoncepcionais e ao planejamento da gravidez. A dieta restrita em fenilalanina, associada ao uso de fórmula metabólica, no caso de pacientes



responsivas ao dicloridrato de soproterina, deve ser estabelecida antes e durante a gestação com o objetivo de evitar embriopatia por FNC ou síndrome da FNC materna^(1, 2, 22, 27).

A exposição intraútero ao excesso de fenilalanina, potente agente teratogênico⁽⁹⁾, no início da vida fetal gera efeitos graves. A concentração de fenilalanina é maior no feto do que no plasma materno⁽¹⁾, pois a placenta naturalmente concentra altos níveis de aminoácidos, entre eles a fenilalanina. Assim, a deficiência intelectual ocorrerá em 90% destas crianças, e malformações congênitas, em 25%, dentre as quais malformações cardíacas, microcefalia, anomalias vertebrais e estrabismo^(1, 2). O período crítico para sistema nervoso central, crânio e coração ocorre entre a quinta e a oitava semana após a última menstruação. Portanto, se uma grávida com FNC não estiver metabolicamente controlada antes da quinta semana de gestação, os níveis altos de fenilalanina passam para o feto através da placenta e podem exercer efeitos teratogênicos irreversíveis no seu desenvolvimento⁽²⁾.

Neste PCDT o controle metabólico é atingido com níveis de fenilalanina menores que 6 mg/dL antes da concepção e durante toda a gestação⁽²⁾. As normas britânicas e alemãs recomendam manter estes níveis entre 1 mg/dL e 4 mg/dL antes e durante a gestação, enquanto o Estudo Colaborativo Materno de FNC, baseado em mais de 500 gestações, recomenda mantê-los entre 2 mg/dL e 6 mg/dL⁽¹⁸⁾. Os protocolos americano e europeu recomendam a manutenção dos níveis de fenilalanina entre 2 mg/dL e 6 mg/dL na preconcepção e durante a gravidez^(28, 29).

7 SERVIÇO DE REFERÊNCIA

O tratamento dos pacientes com FNC identificados pela triagem neonatal, conforme definido pelo PNTN do MS, deve ser realizado em centros de atendimento estaduais especializados – Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) –, incluindo, também, o aconselhamento genético⁽⁹⁾. O acompanhamento dos pacientes deve ser feito por equipe multidisciplinar com composição mínima de médico e nutricionista especializados, podendo agregar outros profissionais a depender da estrutura do serviço⁽²⁵⁾. Os pacientes identificados tardiamente (em fase sintomática, e não pela triagem neonatal) também devem ser encaminhados com urgência para serviços de referência, não obrigatoriamente para SRTN, a fim de que o tratamento seja iniciado na menor brevidade de tempo possível.

8 TRATAMENTO

8.1 DIETA RESTRITA EM FENILALANINA

A dieta restrita em fenilalanina é eficaz na redução dos níveis sanguíneos de fenilalanina e na melhora do QI e do prognóstico neuropsicológico dos pacientes com FNC^(28, 30). O tratamento dietético restritivo é bem-sucedido, desde que haja adesão contínua dos pacientes e de suas famílias e fornecimento



regular da fórmula^(12, 27). O tratamento dietético deve ser iniciado tão cedo quanto possível, idealmente até o décimo dia de vida⁽¹²⁾.

A dieta para FNC baseia-se na restrição de proteínas naturais da dieta, as quais são fontes naturais de fenilalanina. Usualmente é isenta de alimentos de origem animal e restrita em alimentos de origem vegetal que contenham alto teor proteico. Além disso, a dieta deve ser complementada por uma fórmula metabólica isenta de fenilalanina⁽³¹⁾.

A fenilalanina é um aminoácido essencial e é fundamental que o aporte mínimo para a faixa etária⁽³²⁾ seja garantido pela dieta. A hiperrestrição de fenilalanina pode levar à prejuízo de crescimento, osteopenia e pior controle metabólico^(33, 34). Nos primeiros meses de vida, o aporte de fenilalanina será proveniente das fórmulas lácteas infantis ou do leite materno, o qual possui menor teor de fenilalanina e inúmeros benefícios imunológicos e psicológicos^(2, 12, 35-37). A manutenção do aleitamento materno deve ser encorajada, associada ao uso de fórmula isenta de fenilalanina^(12, 38). Em crianças maiores e em adultos, o aporte de fenilalanina será suprido através da ingestão de proteínas naturais. O Quadro 1 traz um guia dietético simplificado de alimentos para FNC. Além disso, a ANVISA disponibiliza uma tabela de conteúdo de fenilalanina nos alimentos, com o propósito de servir de guia e referência para profissionais de saúde que prescrevem, elaboram dietas e realizam o acompanhamento clínico dos fenilcetonúricos (a referida tabela encontra-se disponível através do *link*: <http://portal.anvisa.gov.br/fenilalanina-em-alimentos>). O uso livre de frutas e vegetais contendo até 100 mg de fenilalanina por 100 g de alimento simplifica a dieta, melhora a qualidade da alimentação e não prejudica o controle metabólico^(12, 38-40).

Considerando as evidências atuais, é recomendada a manutenção do tratamento dietético para toda a vida^(12, 29, 31, 38, 41). O conceito de que, devido à maturidade cerebral, o QI estabilizaria após os 10 anos de idade⁽³⁰⁾ não foi confirmado em metanálise que demonstrou associação inversa entre os níveis de fenilalanina e QI ao longo da vida⁽¹⁰⁾. O tratamento nutricional deve ser sempre acompanhado de monitoramento rigoroso dos níveis séricos da fenilalanina^(12, 29, 31, 38, 41).

Os maiores benefícios do manejo dietético ocorrem com o início precoce do tratamento, ainda no primeiro mês de vida⁽¹²⁾. No entanto, conforme citado anteriormente, o controle por toda a vida dos níveis da fenilalanina sérica é recomendado para melhores desfechos neurológicos na vida adulta^(10, 30). Para a população de adultos nascidos antes dos testes de triagem, usualmente portadores de incapacidades intelectuais, problemas de comportamento e dependentes, estudos sugerem que a dieta restrita em fenilalanina e o uso de fórmula metabólica melhoram o comportamento e qualidade de vida dos pacientes e dos seus cuidadores^(10, 42-44). Os efeitos deletérios do excesso de fenilalanina sobre o sistema nervoso central ocorridos nos primeiros anos de vida são irreversíveis; no entanto, certos efeitos tóxicos sobre distúrbios comportamentais parecem ser reversíveis, como a melhora da agitação e da agressividade⁽⁴²⁾.



Quadro 1. Guia Dietético para pacientes com Fenilcetonúria

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

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

8.2 FÓRMULA DE AMINOÁCIDO ISENTA DE FENILALANINA

As fórmulas metabólicas são misturas de aminoácidos que suprem as necessidades proteicas para crescimento e desenvolvimento normais^(12, 31, 38, 45, 46), devendo conter ainda todas as vitaminas, minerais e ácidos graxos essenciais que são deficientes na dieta para FNC em quantidades adequadas à faixa etária do paciente^(32, 47-49). A fórmula metabólica é de uso contínuo, recomendada para todos os pacientes com FNC e em todas as idades. A quantidade prescrita varia conforme a idade, peso e tolerância à fenilalanina, podendo suprir até 85% do consumo proteico diário^(12, 50). Devido à menor biodisponibilidade dos aminoácidos provenientes da fórmula, a ingestão proteica deve ser maior do que as recomendações vigentes para a população: um adicional proteico de pelo menos 40% deve ser considerado na prescrição dietética^(12, 31, 51). Para otimizar o balanço nitrogenado na FNC, a fórmula metabólica deve ser fracionada em no mínimo três porções ao dia, e ingerida preferencialmente após as refeições^(31, 52).



Devido à sua composição, as fórmulas metabólicas são pouco palatáveis, o que dificulta a adesão ao tratamento dietético. Isto é particularmente relevante em adultos e adolescentes, que apresentam menores taxas de adesão ao tratamento e podem até mesmo interromper o uso por dificuldades de ingerir a fórmula metabólica^(31, 52).

8.3 DICLORIDRATO DE SAPROPTERINA

Alguns pacientes com FNC que possuem atividade enzimática residual respondem à administração de dicloridrato de sapropterina (forma sintética do BH4) com aumento do metabolismo de fenilalanina para tirosina. O mecanismo pelo qual a atividade de FAH residual aumenta não está claro, mas supõe-se que o dicloridrato de sapropterina pode atuar como chaperona farmacológica, levando a uma melhora no dobramento e aumento da estabilidade da proteína mutante⁽⁵³⁾.

Os avanços nas pesquisas sugerem que o tratamento com doses farmacológicas de BH4 na forma de dicloridrato de sapropterina aumenta a tolerância à fenilalanina e diminui o nível desse aminoácido no sangue, especialmente naqueles pacientes com FNC leve. Pacientes com FNC clássica, todavia, também podem ser responsivos⁽⁵³⁾.

Entretanto, o uso do dicloridrato de sapropterina deve ser dirigido ao grupo de pacientes com maior necessidade e urgência clínica, bem como com os maiores riscos de efeitos adversos relacionados ao não uso desse medicamento, aqui definidos como as pacientes responsivas e que estejam em período periconcepcional ou gestando. Isso ocorre devido ao fato de: a) a dieta e o uso de fórmula metabólica serem, para a maioria dos pacientes com FNC, mais efetivos e de menor custo que o dicloridrato de sapropterina; b) os estudos com dicloridrato de sapropterina possuírem um tamanho amostral pequeno e apresentarem potenciais vieses, que variam desde dificuldades no controle da dieta a flutuações na ingestão de fenilalanina; c) a escolha de 30% de redução nos níveis de fenilalanina, em relação ao *baseline*, como critério para definir responsividade e indicação ao uso de dicloridrato sapropterina ser arbitrária; e d) a síndrome da FNC materna ser bem conhecida, e o controle estrito dos níveis de fenilalanina durante a gestação pode prevenir a ocorrência de defeitos congênitos e de desenvolvimento no feto⁽⁵⁴⁾.

Caso sejam conhecidas ambas mutações do gene *PAH* da paciente, e ambas forem do tipo sem sentido, a paciente será considerada não responsiva, e nenhuma avaliação adicional será necessária – caso em que a paciente não terá indicação de uso de dicloridrato de sapropterina.

A identificação das demais pacientes que poderão se beneficiar do uso do dicloridrato de sapropterina será feita por meio de um teste de responsividade. Durante o período da realização do teste, a dieta e outras características do estilo de vida (nível de sedentarismo, por exemplo) devem permanecer inalteradas. Além disso, a tolerância à fenilalanina dietética do paciente deve estar estabelecida anteriormente à realização do teste⁽²⁸⁾. A tolerância à fenilalanina é considerada a quantidade de fenilalanina alimentar que o paciente consegue ingerir mantendo os níveis de fenilalanina plasmática



dentro dos valores-alvo de tratamento. De acordo com este protocolo, a tolerância à fenilalanina será determinada com o aumento gradual de consumo de fenilalanina de alimentos (preferencialmente alimentos controlados) e dosagens periódicas de fenilalanina plasmática. Será considerada a tolerância máxima do paciente o valor máximo de consumo de fenilalanina alimentar diário que mantém nível de fenilalanina plasmático no limite superior do valor-alvo de tratamento.

8.4 ORIENTAÇÕES PARA A REALIZAÇÃO DO TESTE DE RESPONSABILIDADE

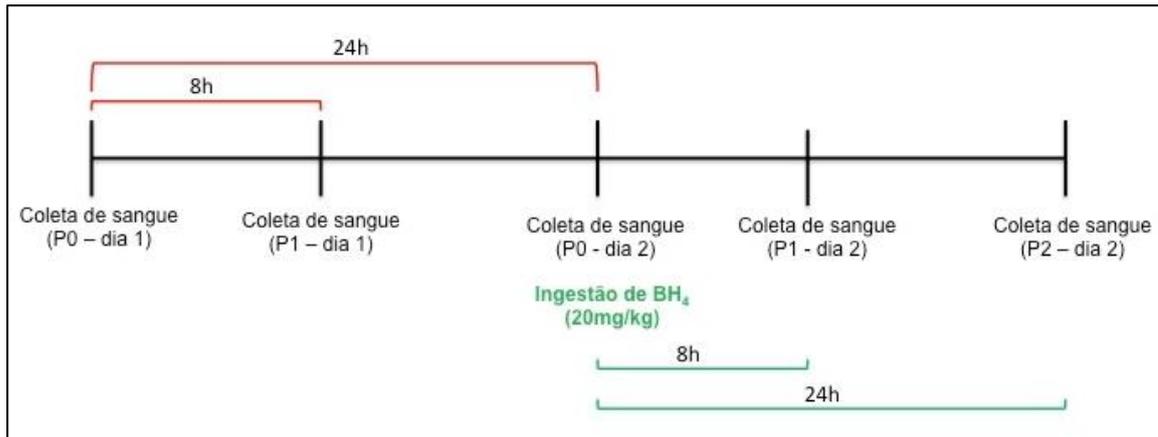
De acordo com este PCDT, a responsividade ao BH4 será avaliada por meio de um teste por um teste ambulatorial, conduzido no período de dois dias (48 horas de teste, das quais 24 horas ocorrem após sobrecarga com dicloridrato de sapropterina), conforme figura 1. No primeiro dia (dia 1) são realizadas coletas de sangue para avaliar a flutuação de fenilalanina plasmática do paciente⁽⁵⁵⁾. Para isso, é coletada uma amostra de sangue no ponto basal ou hora 0 (P0dia1) e realizada uma nova coleta após 8 horas (P1dia1).

No segundo dia é feita a sobrecarga com dicloridrato de sapropterina. Primeiramente, é realizada uma coleta de sangue considerada o ponto basal em relação à ingestão do dicloridrato de sapropterina e também o valor de fenilalanina de 24 horas para avaliação da flutuação (P0dia2 ou P2dia1) e, logo após, o paciente ingere uma dose única de 20 mg/kg juntamente com água. Novas coletas de sangue são realizadas após 8 horas (P1dia2) e 24 horas (P2dia2) em relação à ingestão do medicamento. Para realização do teste, a fenilalanina plasmática basal não pode ser inferior a 3 mg/dL⁽²⁸⁾.

Por exemplo, um paciente chega ao centro de atendimento e no primeiro dia fará coletas de sangue às 8h da manhã (P0dia1) e às 16h (P1dia1). No segundo dia, ele coletará sangue às 8h da manhã (P0dia2 ou P2dia1), fará a ingestão de dicloridrato de sapropterina e uma nova coleta de sangue às 16h (P1dia2). No dia seguinte ele fará uma nova coleta de sangue às 8h da manhã (P2dia2), completando então 24 horas de uso do medicamento, conforme ilustrado na Figura 1. Cabe salientar a importância de realização de períodos de jejum iguais antes da coleta de sangue, e de que não haja diferença significativa da ingestão de fenilalanina durante o período de realização dos testes. Por isto, o paciente deve anotar o seu consumo alimentar nos dois dias de realização do teste, e o nutricionista deve calcular quanto foi ingerido de fenilalanina. Se houver uma diferença de ingestão superior a 30%, o resultado do teste não pode ser considerado, e o mesmo deverá ser repetido.



Figura 1. Modelo de logística para teste de responsividade ao BH₄. Fonte: Elaboração própria.



*P: ponto de coleta de sangue para determinação de fenilalanina plasmática.

Para calcular a responsividade são considerados os valores de fenilalanina plasmáticos relativos aos dois dias de teste. Serão considerados responsivos os pacientes que apresentarem uma redução de fenilalanina plasmática maior ou igual a 30% após 8 ou 24 horas a partir da ingestão do dicloridrato de sapropterina em relação ao ponto basal no dia dois, subtraindo a variação de fenilalanina plasmática apresentada no primeiro dia do teste^(41, 44).

Por exemplo, uma paciente realiza o teste e apresenta os seguintes valores de fenilalanina plasmática:

- P0dia1: 9 mg/dL;
- P1dia1: 10 mg/dL;
- P0dia2 (=P2dia1): 8 mg/dL;
- P1dia2: 7 mg/dL;
- P2dia2: 4 mg/dL.

Para avaliar a responsividade de 8 e 24 horas os seguintes cálculos deve ser utilizados:

Para a responsividade de 8 horas:

$$[(P1dia2 - P0dia2/P0dia2 \times 100) - (P1dia1 - P0dia1/P0dia1 \times 100)]$$
$$[(7 - 8 \text{ mg/dL} = -12,5\%) - (10 - 9 \text{ mg/dL} = 11,1\%)] = [-12,5\% - (11,1\%)] = -23,6\% \text{ (não responsivo)}$$

Para a responsividade de 24 horas:

$$[(P2dia2 - P0dia2/P0dia2 \times 100) - (P2dia1 - P0dia1/P0dia1 \times 100)]$$
$$[(4 - 8 \text{ mg/dL} = -50\%) - (8 - 9 \text{ mg/dL} = -11,1\%)] = [-50\% - (-11,1\%)] = -38,9\% \text{ (responsivo)}$$

Caso a paciente seja considerada responsiva no teste de sobrecarga, o uso de dicloridrato de sapropterina poderá ser iniciado, no período periconcepcional ou durante a gestação, em uma dose de 10 mg/kg de peso corporal. Após o início da medicação, a ingestão de proteína natural será aumentada (por



prescrição do nutricionista), e a fórmula metabólica será diminuída em conformidade, enquanto que as concentrações de sangue de fenilalanina serão mantidas dentro dos níveis-alvo de tratamento (entre 2 mg/dL e 6 mg/dL).

8.5 FÁRMACO E FÓRMULA

- Fórmula de aminoácidos isenta de fenilalanina
- Dicloridrato de sapropterina: comprimidos de 100 mg.

Em pacientes responsivas ao dicloridrato de sapropterina, a fórmula metabólica e o medicamento são, na maioria das vezes, utilizados de forma conjunta. Com o início do uso do medicamento, a prescrição de fenilalanina dietética e a fórmula metabólica passam a ser ajustadas conforme valores de fenilalanina plasmática, de modo que sejam mantidos dentro dos valores de faixa-alvo e que sejam oferecidas as quantidades adequadas de recomendação de consumo diário de proteínas e micronutrientes.

A diminuição da fórmula metabólica deve ser gradual; contudo, é recomendado manter uma quantidade diária, mesmo que mínima, para situações especiais (gravidez, infecção, etc.)^(28, 53).

8.6 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

As quantidades de aminoácidos, proteínas e fenilalanina recomendadas estão detalhadas nas tabelas 2 e 3. A prescrição de fenilalanina sempre será individualizada, uma vez que a tolerância varia para cada indivíduo, assim como de acordo com a faixa etária e a gravidade da FNC. Para crianças de até 2 anos de idade, recomenda-se que o consumo da fórmula isenta de fenilalanina seja distribuído igualmente ao longo das 24 horas do dia para minimizar as flutuações nas concentrações plasmáticas de fenilalanina e dos aminoácidos. Idealmente, administração deve ser feita em seis porções iguais, divididas durante o dia e a noite, reproduzindo o padrão fisiológico dos indivíduos normais⁽⁵⁶⁾.

Para adolescentes e adultos, as orientações variam, mas o consenso é que a dieta deve ser seguida por toda a vida, sem restrição quanto ao número de refeições ao dia⁽⁹⁾, e que sua ingestão seja distribuída em pelo menos três vezes ao dia, com intuito de minimizar as flutuações de fenilalanina sanguínea.

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



Quadro 2. Recomendação para a ingestão de fenilalanina, tirosina e proteínas em pacientes com fenilcetonúria

CRIANÇAS E ADULTOS				
Idade	Fenilalanina (mg/dia)	Tirosina (mg/dia)	Proteína total* (g/kg/dia)	Proteína da fórmula** (g/kg/dia)
0-3 meses	130-430	1100-1300	2.5-3.0	1.25-2.5
3-6 meses	135-400	1400-2100	2.0-3.0	1.0-2.5
6-9 meses	145-370	2500-3000	2.0-2.5	1.0-2.1
9-12 meses	135-330	2500-3000	2.0-2.5	1.0-2.1
1-4 anos	200-320	2800-3500	1.5-2.1	0.75-1.8
>4 anos	200-1100	4000-6000	120%-140% das necessidades para idade ⁽⁴¹⁾	60%-120% das necessidades para idade ⁽⁴¹⁾
GRAVIDEZ E LACTAÇÃO				
Idade	Fenilalanina (mg/dia)	Tirosina (mg/dia)	Proteína total* (g/dia)	Proteína da fórmula** (g/dia)
Trimestre 1	265-770	6000-7600	≥70	≥35-60
Trimestre 2	400-1650	6000-7600	≥70	≥35-60
Trimestre 3	700-2275	6000-7600	≥70	≥35-60
Lactação	700-2275	6000-7600	≥70	≥35-60

*Recomendações de proteína para indivíduos que consomem fórmula metabólica como principal fonte proteica, considerando a menor biodisponibilidade de aminoácidos desta fonte, já considerando perdas de aminoácidos. **Considerando 50% a 85% do consumo proteico total.

Fonte: Adaptado de World Health Organization; Food and Agriculture Organization of the United Nations; United Nations University⁽³²⁾ e Southeast Regional Genetics Network⁽³⁸⁾

Quadro 3. Orientação inicial para prescrição de fenilalanina

Idade (anos)	Necessidade aproximada de fenilalanina (mg/kg de peso/dia)
0 a 0,5	20 – 70
0,5 a 1	15 – 50
1 a 4	15 – 40
4 a 7	15 – 35
7 a 15	15 – 30
15 a 19	10 – 30

Fonte: Acosta et al.⁽⁵¹⁾

8.7 TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento dietético restritivo em alimentos que contenham fenilalanina e uso de fórmula de aminoácidos isenta de fenilalanina deve ser mantido por toda a vida^(1, 2, 6, 22, 25, 29, 53, 57). Dessa maneira, a adesão à dieta é um dos fatores mais críticos a serem abordados pelas equipes multidisciplinares e gestores de saúde pública que lidam com esta doença. O dicloridrato de sapropterina deverá ser utilizado até o parto, ou suspenso em caso de a paciente apresentar algum evento adverso grave durante a gestação.



8.8 BENEFÍCIOS ESPERADOS

A FNC é uma das poucas doenças genéticas em que a deficiência intelectual pode ser prevenida com diagnóstico e tratamento precoces⁽²⁴⁾. Com o aumento da experiência e dos dados da literatura especializada, é consenso que a maior adesão ao tratamento e a manutenção da dieta por toda a vida promovem melhor resultado em longo prazo no que diz respeito ao crescimento, desenvolvimento, comportamento e cognição dos portadores de FNC^(25, 58). Essas pessoas passam a conviver em sociedade sem desvios comportamentais, vislumbrando o pleno exercício de sua cidadania, como indivíduos inclusos e produtivos^(25, 59). Quanto ao uso de dicloridrato de sapropterina durante a gestação, espera-se que este esteja associado a um melhor controle metabólico e à diminuição da incidência de síndrome da FNC materna.

9 MONITORIZAÇÃO

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

As concentrações de fenilalanina recomendadas e associadas a um ótimo neurodesenvolvimento são incertas. O consenso americano recomenda manter níveis de fenilalanina em tratamento de 2 mg/dL a 6 mg/dL em todas as idades⁽²⁹⁾. Níveis mais baixos são fortemente encorajados durante toda a vida, já que o desenvolvimento cerebral continua durante a adolescência e pouco se sabe sobre níveis mais altos de fenilalanina após os 12 anos de idade. Os guias enfatizam os fatores individuais na tomada de decisões em cada caso^(8, 60). Devido aos riscos da FNC materna, os níveis de fenilalanina devem ser diminuídos na periconcepção e durante a gravidez⁽⁶¹⁾. Neste protocolo, a recomendação para os níveis-alvo de fenilalanina está contida no quadro 4, baseada no consenso europeu de tratamento para FNC⁽²⁸⁾.

Quadro 4. Níveis-alvo de fenilalanina preconizados

Paciente	Fenilalanina alvo (micromol/L)	Fenilalanina alvo (mg/dL)
Entre 0 e 12 anos	120-360	2-6
Acima de 12 anos	120-600	2-10
Gestantes	120-360	2-6

Fonte: Van Spronsen et al⁽²⁸⁾.

Estudos indicam maior incidência de osteopenia nestes pacientes, assim como deficiências nutricionais naqueles que não aderem à dieta ou que não consomem adequadamente a fórmula metabólica. Assim, é importante a avaliação periódica do consumo alimentar e do estado nutricional para



que déficits nutricionais sejam detectados precocemente. As deficiências de cálcio, ferro, vitamina B12 e DHA são comuns, portanto recomenda-se que haja controle de vitamina B12, ferritina, hemoglobina, cálcio, vitamina D e PTH anualmente, e que os pacientes sejam tratados conforme o caso⁽¹²⁾.

Recomenda-se também a realização da densitometria óssea a cada dois anos para avaliação da densidade mineral óssea nos pacientes com mais de 10 anos^(9, 25, 29), bem como a realização anual de dosagem de todos aminoácidos, não somente de fenilalanina, para monitoramento da concentração plasmática destes^(28, 61). Em caso de osteoporose, deve-se seguir o PCDT de osteoporose do MS. Nessa rotina de cuidados, monitorar o crescimento e o desenvolvimento nutricional, intelectual e neuropsicológico é mandatório^(28, 62).

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Overview of phenylketonuria [Internet]. 2019. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-phenylketonuria>. Acesso em 18 fev 2019.
2. Gambol PJ. Maternal phenylketonuria syndrome and case management implications. *J Pediatr Nurs*. 2007;22(2):129-38.
3. Burgard, P, X L, HL L, GF H. Phenylketonuria. In: Sarafoglou, K, GF H, KS R, editors. *Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism*. New York: McGraw Hill Education; 2009.
4. Brosco JP, Sanders LM, Seider MI, Dunn AC. Adverse medical outcomes of early newborn screening programs for phenylketonuria. *Pediatrics*. 2008;122(1):192-7.
5. Burton BK, Grange DK, Milanowski A, Vockley G, Feillet F, Crombez EA, 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 Inher Metab Dis*. 2007;30(5):700-7.
6. Kalkanoglu HS, Ahring KK, Sertkaya D, Moller LB, Romstad A, Mikkelsen I, et al. Behavioural effects of phenylalanine-free amino acid tablet supplementation in intellectually disabled adults with untreated phenylketonuria. *Acta Paediatr*. 2005;94(9):1218-22.
7. Vallian S, Barahimi E, Moeini H. Phenylketonuria in Iranian population: a study in institutions for mentally retarded in Isfahan. *Mutat Res*. 2003;526(1-2):45-52.
8. Albrecht J, Garbade SF, Burgard P. Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33(3):414-21.
9. Mitchell JJ, Trakadis YJ, Scriver CR. Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med*. 2011;13(8):697-707.
10. Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab*. 2007;92(1-2):63-70.
11. de Carvalho TM, dos Santos HP, dos Santos IC, Vargas PR, Pedrosa J. Newborn screening: a national public health programme in Brazil. *J Inher Metab Dis*. 2007;30(4):615.
12. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):162.
13. Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, Berry GT, Bilder DA, Blau N, et al. Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Mol Genet Metab*. 2014;112(2):87-122.
14. Campistol Plana J, Alvarez Dominguez L, Riverola de Veciana AT, Castillo Rivera P, Giner Soria P. [Hyperphenylalaninemia and phenylketonuria. The importance of early diagnosis and follow up at a health center]. *An Esp Pediatr*. 1991;34(1):51-6.
15. Guttler F. Phenylketonuria: 50 years since Folling's discovery and still expanding our clinical and biochemical knowledge. *Acta Paediatr Scand*. 1984;73(6):705-16.



16. The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff [homepage na internet]. [Acesso em 24 julho 2019]. Disponível em: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>.
17. Anikster Y, Haack TB, Vilboux T, Pode-Shakked B, Thony B, Shen N, et al. Biallelic Mutations in DNAJC12 Cause Hyperphenylalaninemia, Dystonia, and Intellectual Disability. *Am J Hum Genet.* 2017;100(2):257-66.
18. The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff [homepage na internet]. [Acesso em 24 julho 2019]. Disponível em: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>.
19. Peng SS, Tseng WY, Chien YH, Hwu WL, Liu HM. Diffusion tensor images in children with early-treated, chronic, malignant phenylketonuric: correlation with intelligence assessment. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25(9):1569-74.
20. U.S. SV. FNC Screening and Treatment Guidelines. 2003.
21. Kayaalp E, Treacy E, Waters PJ, Byck S, Nowacki P, Scriver CR. Human phenylalanine hydroxylase mutations and hyperphenylalaninemia phenotypes: a metanalysis of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet.* 1997;61(6):1309-17.
22. Guldberg P, Rey F, Zschocke J, Romano V, Francois B, Michiels L, et al. A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype. *Am J Hum Genet.* 1998;63(1):71-9.
23. Scriver, CR, S K. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver, CR, AL B, SW S, D V, editors. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* New York, NY: McGraw-Hill. p. 1667-724.
24. Borrajo GJ. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(4):466-81.
25. Mira NV, Marquez UM. [Importance of the diagnoses and treatment of phenylketonuria]. *Rev Saude Publica.* 2000;34(1):86-96.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. *Triagem neonatal biológica: manual técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção a Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.80 p. : il.*
27. Monteiro L, Cândido L. Fenilcetonúria no Brasil: evolução e casos. *Rev Nutr.* 2006;19(3):381-7.
28. van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(9):743-56.
29. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2014;16(2):188-200.
30. Burgard P. Development of intelligence in early treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 2000;159 Suppl 2:S74-9.
31. Rocha JC, MacDonald A. Dietary intervention in the management of phenylketonuria: current perspectives. *Pediatric Health Med Ther.* 2016;7:155-63.
32. Protein and amino acid requirements in human nutrition. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2007(935):1-265, back cover.
33. MacLeod EL, Gleason ST, van Calcar SC, Ney DM. Reassessment of phenylalanine tolerance in adults with phenylketonuria is needed as body mass changes. *Mol Genet Metab.* 2009;98(4):331-7.
34. Pinto A, Almeida MF, MacDonald A, Ramos PC, Rocha S, Guimas A, et al. Over Restriction of Dietary Protein Allowance: The Importance of Ongoing Reassessment of Natural Protein Tolerance in Phenylketonuria. *Nutrients.* 2019;11(5).
35. Kanufre VC, Starling AL, Leao E, Aguiar MJ, Santos JS, Soares RD, et al. Breastfeeding in the treatment of children with phenylketonuria. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(5):447-52.
36. Cornejo V, Manriquez V, Colombo M, Mabe P, Jimenez M, De la Parra A, et al. [Phenylketonuria diagnosed during the neonatal period and breast feeding]. *Rev Med Chil.* 2003;131(11):1280-7.
37. Banta-Wright SA, Shelton KC, Lowe ND, Knafel KA, Houck GM. Breast-feeding success among infants with phenylketonuria. *J Pediatr Nurs.* 2012;27(4):319-27.



38. Southeast Regional Genetics Network. Nutrition Management Guidelines for PKU [homepage na internet]. [Atualizada em ago 2016; acesso em 7 fev 2019]. Disponível em: <https://southeastgenetics.org/ngp/guidelines.php/90/PKU%20Nutrition%20Guidelines/Version%201.12>.
39. Zimmermann M, Jacobs P, Fingerhut R, Torresani T, Thony B, Blau N, et al. Positive effect of a simplified diet on blood phenylalanine control in different phenylketonuria variants, characterized by newborn BH4 loading test and PAH analysis. *Mol Genet Metab*. 2012;106(3):264-8.
40. Rohde C, Mutze U, Weigel JF, Ceglarek U, Thiery J, Kiess W, et al. Unrestricted consumption of fruits and vegetables in phenylketonuria: no major impact on metabolic control. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(5):633-8.
41. Murphy GH, Johnson SM, Amos A, Weetch E, Hoskin R, Fitzgerald B, et al. Adults with untreated phenylketonuria: out of sight, out of mind. *Br J Psychiatry*. 2008;193(6):501-2.
42. Lee PJ, Amos A, Robertson L, Fitzgerald B, Hoskin R, Lilburn M, et al. Adults with late diagnosed PKU and severe challenging behaviour: a randomised placebo-controlled trial of a phenylalanine-restricted diet. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(6):631-5.
43. Yannicelli S, Ryan A. Improvements in behaviour and physical manifestations in previously untreated adults with phenylketonuria using a phenylalanine-restricted diet: a national survey. *J Inher Metab Dis*. 1995;18(2):131-4.
44. Dion E, Prévost M-J, Carrière S, Babin C, Goisneau J. Phenylalanine Restricted Diet Treatment of the Aggressive Behaviours of a Person with Mental Retardation. *The British Journal of Development Disabilities*. 2001;47.
45. MacDonald A, Rylance G, Davies P, Asplin D, Hall SK, Booth IW. Administration of protein substitute and quality of control in phenylketonuria: a randomized study. *J Inher Metab Dis*. 2003;26(4):319-26.
46. Yi SH, Singh RH. Protein substitute for children and adults with phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(2):Cd004731.
47. Demirdas S, van Spronsen FJ, Hollak CEM, van der Lee JH, Bisschop PH, Vaz FM, et al. Micronutrients, Essential Fatty Acids and Bone Health in Phenylketonuria. *Ann Nutr Metab*. 2017;70(2):111-21.
48. Montoya Parra GA, Singh RH, Cetinyurek-Yavuz A, Kuhn M, MacDonald A. Status of nutrients important in brain function in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):101.
49. ANVISA. RDC 269/2005: Regulamento Técnico sobre a ingestão diária recomendada (IDR) de proteína, vitaminas e minerais. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2005.
50. Singh RH, Rohr F, Frazier D, Cunningham A, Mofidi S, Ogata B, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med*. 2014;16(2):121-31.
51. Acosta PB, Yannicelli S, Singh R, Mofidi S, Steiner R, DeVincentis E, et al. Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy. *J Am Diet Assoc*. 2003;103(9):1167-73.
52. MacDonald A, Singh RH, Rocha JC, van Spronsen FJ. Optimising amino acid absorption: essential to improve nitrogen balance and metabolic control in phenylketonuria. *Nutr Res Rev*. 2019;32(1):70-8.
53. BK B. Pharmacologic management of PKU. In: N B, AB B, BK B, HL L, N L, MacDonald A ea, editors. *Phenylketonuria and BH4 Deficiencies*. Bremen: UNI-MED2016. p. 78-86.
54. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Sapropterina para o tratamento da fenilcetonúria. Brasília (DF): Conitec; 2018 [acesso em 14 fev 2019]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Sapropterina_Fenilcetonuria.pdf.
55. Nalin T, Perry ID, Sitta A, Vargas CR, Saraiva-Pereira ML, Giugliani R, et al. Optimized loading test to evaluate responsiveness to tetrahydrobiopterin (BH4) in Brazilian patients with phenylalanine hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2011;104 Suppl:S80-5.
56. MacDonald A, Lilburn M, Davies P, Evans S, Daly A, Hall SK, et al. 'Ready to drink' protein substitute is easier for people with phenylketonuria. *J Inher Metab Dis*. 2006;29(4):526-31.
57. Poustie VJ, Wildgoose J. Dietary interventions for phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):Cd001304.
58. Lindner M, Gramer G, Garbade SF, Burgard P. Blood phenylalanine concentrations in patients with PAH-deficient hyperphenylalaninaemia off diet without and with three different single oral doses of



- tetrahydrobiopterin: assessing responsiveness in a model of statistical process control. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(4):514-22.
59. Singh RH, Cunningham AC, Mofidi S, Douglas TD, Frazier DM, Hook DG, et al. Updated, web-based nutrition management guideline for PKU: An evidence and consensus based approach. *Mol Genet Metab.* 2016;118(2):72-83.
60. Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. Report of Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria. *Arch Dis Child.* 1993;68(3):426-7.
61. Santos LL, Magalhaes Mde C, Januario JN, Aguiar MJ, Carvalho MR. The time has come: a new scene for PKU treatment. *Genet Mol Res.* 2006;5(1):33-44.
62. Demirdas S, Coakley KE, Bisschop PH, Hollak CE, Bosch AM, Singh RH. Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:17.



**TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
FÓRMULA DE AMINOÁCIDO ISENTA DE FENILALANINA**

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **fórmula de aminoácido isenta de fenilalanina** indicada para o tratamento da **fenilcetonúria**.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que a fórmula que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- controle dos níveis do de fenilalanina no sangue;
- prevenção de sintomas clínicos, como dificuldade de aprendizagem.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- contraindicação em casos de hipersensibilidade (alergia) à fórmula metabólica ou aos seus componentes.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato:

() Sim () Não.

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional do SUS:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico:	CRM:	RS:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data:		



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
DICLORIDRATO DE SAPROPTERINA

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **dicloridrato de sapropterina** indicado para o tratamento da **fenilcetonúria**.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- melhora dos sintomas da doença, como diminuição da fenilalanina no sangue e aumento da tolerância da fenilalanina consumida por via alimentar.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- os efeitos adversos mais relatados foram dor de cabeça, vômito, diarreia e gastroenterite;
- o medicamento somente poderá ser utilizado em gestantes se a responsividade da paciente já for conhecida anteriormente;
- contraindicação em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco ou aos componentes da fórmula.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive se desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato:

() Sim () Não.

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional do SUS:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal:		
Médico:	CRM:	RS:
_____ Assinatura e carimbo do médico		
Data:		



APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

A) LEVANTAMENTO DE INFORMAÇÕES PARA PLANEJAMENTO DA REUNIÃO COM OS ESPECIALISTAS

Na enquete da Conitec nº 03/2016 sobre os PCDT foram levantadas as seguintes questões:

1. reclamação sobre fornecimento da formula metabólica;
2. inclusão de HPLC de aminoácidos para monitoramento da fenilalanina;
3. necessidade de alimentos especiais com baixo teor de proteína;
4. melhora dos rótulos dos alimentos no país;
5. revisão dos níveis-alvo de fenilalanina em tratamento;
6. falta de médicos geneticistas e nutricionistas treinados.

Todas as questões pertinentes ao PCDT foram revisadas e incorporadas.

B) REUNIÃO DE ESCOPO

A fim de dar continuidade ao processo de revisão do PCDT, foi realizada uma reunião de escopo com o comitê gestor e elaborador do protocolo no dia 10 de abril de 2017, no Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC). Nessa reunião foram estabelecidas as seguintes perguntas de pesquisa para atualização deste PCDT:

- Em quais situações será necessário realizar diagnóstico genético?
- Qual a melhor maneira de determinar a responsividade ao BH4: genótipo, teste de sobrecarga ou ambos?
- O BH4 é eficaz e seguro para os seguintes desfechos: tolerância a fenilalanina, qualidade de vida, inclusão na sociedade, tratamento na gestação, desenvolvimento neuropsicomotor, nível de fenilalanina?
- Quais micronutrientes devem ser suplementados? Quando iniciar suplementação?
- Quais são os níveis de fenilalanina para início de tratamento e a serem atingidos durante a monitorização?
- Populações especiais: como será realizado tratamento/acompanhamento em gestantes?

Após a reunião de escopo, ficou estabelecido que o PCDT se destina a crianças e adultos com FNC, de ambos os sexos, e tem por objetivo revisar práticas diagnósticas e terapêuticas visando incorporar as recomendações referentes ao tratamento medicamentoso com dicloridrato de sapropterina.

C) ELABORAÇÃO DE PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO (PTC) DE DICLORIDRATO DE SAPROPTERINA

A fim de revisar a literatura sobre a eficácia, efetividade e segurança do dicloridrato de sapropterina, foi elaborado um PTC, o qual foi avaliado pela Conitec e recomendada a sua incorporação conforme relatório de recomendação nº402⁽⁵⁴⁾.

D) BUSCAS NA LITERATURA

Em 19 de novembro de 2017 foi feita atualização da busca a partir de 10 de julho de 2013, data da revisão bibliográfica da versão anterior do PCDT; foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE/PubMed e Embase. Na base de dados MEDLINE/PubMed, utilizando-se os termos Mesh “Phenylketonurias” e “Therapeutics” e restringindo-se os limites a “Humans, Meta-Analysis, Systematic-



review, Guideline, Randomized Controlled Trial” a busca resultou em dois artigos, sendo ambos incluídos nesta revisão.

Na base de dados Embase foram utilizados os termos “Phenylketonuria” e “therapy”, utilizando as mesmas restrições e limites da pesquisa no PubMed. Das 21 publicações encontradas, 8 foram excluídas por não avaliarem terapia específica para FNC, 5 avaliaram medicamentos não disponíveis no país, 3 avaliaram o uso de BH4 e foram incluídas no PTC deste e 1 abordava outra condição.

Além disso, foi adicionado um artigo por busca manual, por se tratar de uma diretriz de diagnóstico e tratamento para FNC.

Desta forma, os seguintes artigos foram incluídos e estão detalhados na tabela D1.

- Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. *Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline*. *Genet Med*. 2014;16(2):188-200.
- Singh RH, Rohr F, Frazier D, Cunningham A, Mofidi S, Ogata B, et al. *Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency*. *Genet Med*. 2014 feb;16(2):121-31.
- Yi SH, Singh RH. *Protein substitute for children and adults with phenylketonuria*. *Cochrane Database Syst ver [periódico na internet]*. 2015 Feb 27 [acesso em 7 fev. 2019];(2):CD004731. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25723866>.
- van der Vaart T, Overwater IE, Oostenbrink R, Moll HA, Elgersma Y. *Treatment of Cognitive Deficits in Genetic Disorders: A Systematic Review of Clinical Trials of Diet and Drug Treatments*. *JAMA Neurol*. 2015;72(9):1052-60.
- Singh RH, Cunningham AC, Mofidi S, Douglas TD, Frazier DM, Hook DG, et al. *Updated, web-based nutrition management guideline for PKU: An evidence and consensus based approach*. *Mol Genet Metab*. 2016;118(2):72-83.
- van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. *Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria*. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(9):743-56.
- van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. *The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment*. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):162.

Para a elaboração dos demais itens do PCDT foram utilizadas as buscas, resultados de recomendações e referências constantes no relatório de recomendação do dicloridrato de sapropterina no tratamento da FNC⁽⁵⁴⁾.



Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<i>Protein substitute for children and adults with phenylketonuria, (Review), 2015.</i>	<p>- Metanálise.</p> <p>- Período da busca: até 3 de abril de 2014.</p> <p>- Bases consultadas: <i>Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group Trials Register</i> (contém dados da Central, MEDLINE e do <i>The Journal of Inherited Metabolic Disease</i>).</p> <p>- Critérios de elegibilidade: todos os ensaios clínicos randomizados ou quasi-randomizados, publicados ou não, que comparam qualquer dose de substituto de proteína com o não uso do substituto de proteína, uma dosagem alternativa ou com a mesma dose do substituto de proteína, mas administrado em</p>	<p>- Número de estudos incluídos: três estudos (um ensaio investigou o uso de substituto de proteínas em 16 participantes, enquanto outros dois ensaios investigaram a dosagem de proteína substituta em um total de 53 participantes).</p> <p>- Número de participantes: 69.</p>	<p>- Indivíduos de qualquer idade com FNC e outras formas de deficiência de FAH diagnosticada pelo teste de Guthrie ou outro teste de triagem reconhecido e validado, em quem o tratamento dietético foi iniciado na infância e persistiu na vida adulta.</p>	<p>- Intervenção: suplementação de uma dieta de baixa FAL com qualquer dose de substituto de proteína, com uma dose alternativa do substituto de proteína ou com a mesma dose de substituição de proteínas, mas administrada em doses pequenas e frequentes ao longo do dia.</p> <p>- Controle: dieta com baixa FAL associada ao não uso de substituto de proteína, uso de uma dose alternativa ou uso de uma dose diária total igual, porém administrada em menores frequências.</p> <p>- Tempo de tratamento: não relatado.</p>	<p>- Desfechos primários: ganho de peso, índice de massa corporal, pontuação z, percentis, outros índices de estado nutricional ou crescimento, medidas de desempenho neuropsicológico.</p> <p>- Desfechos secundários: concentrações de FAL no sangue, concentrações de aminoácidos além da FAL no sangue, ingestão de nutrientes, concentrações de aminoácidos cerebrais, medidas de comportamento alimentar, medidas de qualidade de vida, morte.</p>	<p>- Devido a problemas com a apresentação de dados em cada estudo, as análises estatísticas formais dos dados foram impossíveis de serem feitas.</p> <p>- Suplementação de uma dieta de baixa FAL com qualquer dose de substituto de proteína</p> <p>- Desfechos primários: quanto às medidas de desempenho neuropsicológico, foram avaliados a atenção, o tempo de reação, a inibição da resposta, a generatividade, o automonitoramento, a flexibilidade cognitiva, o planejamento, a extensão imediata e a memória funcional. As medidas de atenção foram melhoradas quando se tomaram substituições de proteínas em comparação com a não substituição de proteínas.</p> <p>- Desfechos secundários: as concentrações medianas de FAL plasmática foram significativamente maiores quando os participantes não tomaram substitutos de proteína (19,5 (10,6 a 28,8) mg/dL) em comparação com quando eles tomaram o substituto de proteína (12,1 (0,3 a 20,3) mg/dL) (P = 0,001) (Schindeler 2007). Os aminoácidos plasmáticos com exceção da FAL foram medidos; no entanto, apenas os dados da relação FAL/ TIR foram apresentados. A proporção mediana de FAL plasmática/TIR foi significativamente maior ao não tomar proteína substituta (30 (11,9 a 52,1))</p>	<p>- Não se pode tirar conclusões sobre o uso de substituto de proteínas na FNC no curto ou no longo prazo devido à falta de dados de avaliação adequados ou analisáveis.</p> <p>- São necessários dados adicionais e ensaios clínicos randomizados para investigar o uso de substituto de proteínas na FNC. Até que haja mais evidências disponíveis, a prática atual do uso de substitutos de proteínas deve continuar sendo monitorada com cuidado.</p>



	<p>pequenas doses frequentes ao longo do dia em comparação com a mesma dose diária total dada com menos frequência.</p> <p>- Objetivo: avaliar os benefícios e efeitos adversos do tratamento com substitutos de proteína em crianças e adultos com FNC que aderiram a uma dieta com baixa FAL.</p>			<p>- Tempo de seguimento: não relatado.</p>		<p>em comparação com a substituição de proteína (14 (0,2 a 27,5)) (P <0,001). As ingestões medianas de proteína total foram maiores (1,43 (0,88 a 1,85) g / kg / dia versus 0,51 (0,17 a 0,62) g / kg / dia). As concentrações de FAL no cérebro entre todos os braços do estudo variaram entre 3 mg/dL e 6 mg/dL Não foram avaliadas as medidas de comportamento alimentar, medidas de qualidade de vida e morte.</p>	
<p><i>Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline, 2014.</i></p>	<p>- Diretriz.</p> <p>- Período da busca: até setembro de 2012.</p> <p>- Bases consultadas: revisões da <i>National Institutes of Health consensus conference</i> e da <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>, MEDLINE.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: não relatado.</p>	<p>- Número de estudos incluídos: não relatado.</p> <p>- Número de participantes: não relatado.</p>	<p>- Indivíduos com FNC.</p>	<p>- Intervenção: tratamento dietético e farmacoterapia.</p> <p>- Controle: não relatado.</p> <p>- Tempo de tratamento: não relatado.</p> <p>- Tempo de seguimento: não relatado.</p>	<p>- Eficácia: manter os níveis de FAL sérica na faixa de 2 mg/dL a 6 mg/dL para permitir melhores desfechos aos portadores de FNC.</p> <p>- Segurança: - deficiências mentais graves são associadas à FNC clássica não tratada; - ao longo do tempo, problemas sutis de inteligência e</p>	<p>- O tratamento da FNC deve ser vitalício, com o objetivo de manter a FAL sérica na faixa de 2 mg/dL a 6 mg/dL. O tratamento tem sido principalmente manipulação dietética, e o uso de fórmulas proteicas e isenta de FAL provavelmente continuará sendo um dos componentes predominantes da terapia para o futuro imediato.</p> <p>- A farmacoterapia para FNC por deficiência de FAH está em estágios iniciais, com uma medicação aprovada (sapropterina, um derivado do cofator natural de FAH) e outros em desenvolvimento.</p> <p>- Recém-nascidos: análise quantitativa dos aminoácidos</p>	<p>- Falhas significativas de evidências permanecem, limitando a compreensão das terapias ótimas para a FNC, dos efeitos dessas terapias não relacionados com a FAL e das sequelas de longo prazo até das doenças bem tratadas em crianças e adultos.</p> <p>- No futuro, são necessárias melhores ferramentas e estratégias para otimizar os cuidados para o indivíduo e</p>



	<p>- Objetivo: revisar a literatura médica em relação ao tratamento da deficiência de FAH e desenvolver recomendações para o diagnóstico e a terapia desse transtorno.</p>				<p>neuropsiquiatria podem se manifestar, mesmo com o tratamento;</p> <ul style="list-style-type: none">- os pacientes tratados desde as primeiras semanas de vida com bom controle metabólico inicial, mas que perdem esse controle na última infância ou na vida adulta, podem sofrer consequências neuropsiquiátricas reversíveis e irreversíveis;- mesmo os adultos com deficiências intelectuais graves diagnosticados tardiamente com FNC mostram melhorias no comportamento com redução dos níveis de FAL no sangue;- a gravidez representa um problema particular em mulheres com FNC (níveis elevados de FAL	<p>sanguíneos deve ser realizada como parte do teste diagnóstico para o seguimento de um recém-nascido positivo; testes adicionais são necessários para definir a causa da FAL sérica elevada e devem incluir a análise do metabolismo da pterina; a genotipagem de FAH é indicada para um melhor planejamento terapêutico.</p> <p>- Iniciação da terapia: deve ser realizada o mais cedo possível, de preferência dentro da primeira semana de vida. Após o diagnóstico, o nível de FAL no sangue deve ser reduzido rapidamente até o intervalo desejado. Os bebês com FAL sérica que excedem 10 mg/dL requerem tratamento.</p> <p>- Terapia dietética: a terapia dietética com restrição da ingestão de FAL continua a ser a base do tratamento para a FNC, exigindo uma diminuição na ingestão de proteína natural e a substituição por uma fonte de proteína (mistura de aminoácidos) desprovida de FAL. Alimentos modificados com níveis baixos de proteínas e fórmulas livres de FAL são necessários para pacientes com FNC e devem ser considerados medicamentos. É importante monitorizar os níveis sanguíneos de FAL e TIR para assegurar que outros requisitos nutricionais também estejam sendo atendidos. Os níveis de FAL no sangue em todos os pacientes devem ser mantidos na faixa de 2 mg/dL a 6 mg/dL. Atualmente, não há evidências que sugerem que a</p>	<p>melhorar os resultados em longo prazo. Também são necessários biomarcadores melhores para monitorar a terapia e prever resultados. As terapias atuais e futuras devem ser avaliadas não só por sua capacidade de baixar a FAL, mas também por efeitos na melhoria da qualidade de vida para os indivíduos afetados e suas famílias. Estudos adicionais sobre o tratamento de indivíduos no limite mais leve do espectro de FNC são necessários para definir os riscos de níveis de FAL no sangue na faixa de 6 mg/dL a 10 mg/dL.</p>
--	--	--	--	--	--	--	---



				<p>são tóxicos para o cérebro do feto em desenvolvimento e, juntamente com outros efeitos teratogênicos, resulta na síndrome da FNC materna).</p>	<p>normalização dos níveis de FAL no sangue seja necessária, mas os níveis na faixa de 1 mg/dL a 2 mg/dL não devem ser considerados "muito baixos", particularmente no paciente cuja ingestão de FAL não é severamente restrita.</p> <p>- Farmacoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none">- a sapropterina é atualmente o único medicamento aprovado pela FDA para o tratamento da FNC e pode ser útil na redução dos níveis de FAL em pacientes responsivos;- a sapropterina é administrada tipicamente uma vez por dia, em uma dose de 5 mg/kg a 20 mg/kg (a dose mais usada para a indução e a manutenção é de 20 mg/kg);- a experiência com sapropterina envolvendo crianças com menos de 4 anos é limitada. <p>- Tratamento vitalício:</p> <ul style="list-style-type: none">- recomenda-se que os pacientes sejam mantidos no controle metabólico à medida que chegam à idade adulta. O tratamento para FNC deve ser vitalício para pacientes não tratados com níveis de FAL > 6 mg/dL;- a manutenção de um nível de FAL tratado de 2 mg/dL a 6 mg/dL é recomendada para pacientes de todas as idades;- os pacientes que descontinuaram a terapia provavelmente experimentarão melhorias neuropsicológicas com a reinstituição desta;- pacientes com FNC tardia ou não	
--	--	--	--	---	--	--



						<p>tratada podem se beneficiar da instituição da terapia.</p> <p>- FNC materna:</p> <ul style="list-style-type: none">- o desenvolvimento fetal é ideal quando os níveis maternos de FAL são < 6 mg/dL antes da concepção;- existe uma relação linear entre os níveis maternos de FAL > 6 mg/dL durante a gestação e menor QI do feto em desenvolvimento;- os níveis elevados de FAL no sangue nas primeiras 8-10 semanas de gestação estão associados a um crescimento fetal diminuído. <p>- Cuidados durante a gestação: a sapropterina é uma medicação da classe C e pode ser usada durante a gravidez após a discussão sobre o benefício e os riscos para a mãe e o feto. Mães com FNC podem amamentar com segurança.</p> <p>- Desfechos neurocognitivos e psicológicos: a inteligência em pacientes com FNC tratada otimamente está no intervalo normal, mas é menor do que a dos controles. Já a incidência de sintomas psicológicos não-intelectuais, especialmente o comprometimento da função executiva, é aumentada na FNC. O risco de sintomas neurocognitivos ou psicológicos na FNC está relacionado à idade do início da terapia, aos níveis de FAL ao longo da vida e à adesão ao tratamento.</p>	
<i>Recommendati</i>	- Revisão	- Número de	- Indivíduos com	- Intervenção:	- Eficácia: garantir	- Controle da FAL e da TIR séricas:	- Muitos aspectos da



<p><i>ons for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency, 2014.</i></p>	<p>sistemática.</p> <p>- Período da busca: não relatado.</p> <p>- Bases consultadas: <i>PubMed</i>, revisões da <i>National Institutes of Health 2000</i> e da <i>Agency for Healthcare Research and Quality 2012</i>. A revisão da literatura foi completada pelos grupos de trabalho da <i>National Institutes of Health Phenylketonuria Scientific Review Conference</i>.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: não relatado.</p> <p>- Objetivo: traduzir o conhecimento atual para o atendimento ao paciente, fomentar práticas clínicas mais harmoniosas e promover uma alimentação saudável, com o objetivo final de</p>	<p>estudos incluídos: não relatado.</p> <p>- Número de participantes: não relatado.</p>	<p>FNC.</p>	<p>tratamento dietético e farmacológico.</p> <p>- Tempo de tratamento: não relatado.</p> <p>- Tempo de seguimento: não relatado.</p>	<p>melhores desfechos para as pessoas com FNC. Os objetivos da terapia de nutrição ao longo da vida incluem crescimento físico e desenvolvimento neurocognitivo normais, manutenção da saúde do adulto e desfechos normais de gestação em indivíduos com FNC.</p> <p>- Segurança: os achados físicos associados à FNC mal controlada incluem osteopenia e problemas dermatológicos. Asma, dor de cabeça recorrente, eczema, sinais neurológicos, hiperatividade e/ou letargia foram relatados em adultos com FNC que descontinuaram o tratamento</p>	<p>- manter a FAL de sangue entre 2 mg/dL e 6 mg/dL ao longo da vida para o melhor resultado;</p> <p>- monitorar a FAL sanguínea com maior frequência durante períodos de aumento do anabolismo (infância e gravidez);</p> <p>- monitorar a FAL sérica de preferência entre 2 e 3 horas após refeições;</p> <p>- manter a TIR sérica no intervalo normal. A TIR é condicionalmente essencial na FNC e deve ser adicionada à dieta para manter as concentrações sanguíneas no intervalo normal (por si só, a suplementação de TIR não melhora os resultados neurológicos).</p> <p>- Exigências nutricionais, fontes e monitorização:</p> <p>- fornecer as mesmas ingestões de nutrientes que as da população em geral, com exceção de FAL, TIR e proteínas;</p> <p>- avaliar a necessidade de suplementação de vitaminas e minerais quando uma fórmula sem vitaminas e minerais completos é usada ou quando há uma adesão insuficiente à ingestão das fórmulas;</p> <p>- monitorar o estado nutricional, avaliando antropometria, sinais e sintomas clínicos, ingestão de nutrientes e índices laboratoriais de controle metabólico e adequação nutricional.</p> <p>- Estratégias de nutrição para a gestão de indivíduos com FNC:</p> <p>- avaliar as necessidades nutricionais</p>	<p>dieta e da saúde em indivíduos com FNC requerem uma investigação mais aprofundada, incluindo questões como a adequação da absorção de nutrientes dos alimentos médicos, densidade óssea, estado de peso, resultados neurocognitivos em longo prazo e estresse oxidativo, bem como os papéis de nutrientes menos disponíveis.</p>
---	---	---	-------------	--	---	---	---



	garantir melhores resultados para indivíduos com FNC.				<p>dietético. Os sintomas psicológicos incluem fobias e depressão. Recomenda-se que o tratamento seja vitalício devido à associação negativa entre a FAL sérica elevada e a neurocognição. A não adesão ao consumo de fórmulas ou a dependência de fórmulas incompletas aumenta o risco de múltiplas deficiências nutricionais. A insuficiência proteica leve, indicada por uma concentração de pré-albumina <20 mg/dL, tem sido associada à diminuição do crescimento linear.</p>	<p>individuais, a capacidade de aderir às recomendações e o acesso às opções de tratamento ao escolher as intervenções apropriadas para atingir a FAL sanguínea recomendada;</p> <ul style="list-style-type: none">- fornecer aconselhamento e educação específica para as necessidades do indivíduo com FNC (e/ou seus cuidadores) para ajudar a manter a FAL sérica adequada ao longo da vida;- recomendar que a fórmula seja consumida ao longo do dia para o controle metabólico ideal;- incluir leite materno e/ou fórmula infantil como fontes de FAL na dieta de um bebê com FNC;- individualizar as dietas dos respondedores à sapropterina com a FAL apropriada, fórmulas ou ingestão de alimentos modificados com baixos níveis de proteína e/ou suplementos vitamínicos/minerais para garantir a ingestão adequada de nutrientes. <p>- Tratamento em situações específicas:</p> <ul style="list-style-type: none">- manter FAL sérica entre 2 mg/dL e 6 mg/dL antes da concepção e durante a gravidez;- monitorar a dieta de pacientes grávidas com FNC para garantir a adequação dos nutrientes;- considerar o uso de sapropterina caso a caso para gestantes que têm dificuldade em aderir à dieta; <p>- Suporte psicossocial:</p> <ul style="list-style-type: none">- garantir o acesso a fórmulas e alimentos modificados com baixa proteína;	
--	---	--	--	--	---	---	--



						- fornecer conexões para fontes de apoio social, como acampamentos, programas de orientação e outros grupos de apoio.	
<i>Treatment of Cognitive Deficits in Genetic Disorders: A Systematic Review of Clinical Trials of Diet and Drug Treatments, 2015.</i>	<ul style="list-style-type: none">- Revisão sistemática.- Período da busca: até 26 de janeiro de 2014.- Bases consultadas: MEDLINE, Embase, PsycINFO, e base de dados da Cochrane.- Critérios de elegibilidade: ECRs usando medidas de desfechos cognitivos em desordens genéticas bem conhecidas (isto é, causada por um único gene, aneuploidia).- Objetivo: avaliar impacto clínico, forças e fraquezas dos estudos de tratamentos dietéticos ou com drogas para melhorar a função cognitiva em	<ul style="list-style-type: none">- Número de estudos incluídos: 169 ECRs reportando 80 tratamentos de 32 desordens genéticas.- Número de participantes: a média de participantes nos 107 ECRs recuperados foi de 25. Nos outros estudos, o número de participantes não foi relatado.	Síndrome de Down, FNC e Síndrome do X frágil constituíram 120 dos 169 <i>trials</i> reportados. Em 48 dos 169 artigos, os dados foram predominantemente oriundos de modelos animais.	<ul style="list-style-type: none">- Intervenção: não relatada.- Controle: não relatado.- Tempo de uso: não relatado.- Tempo de seguimento pós tratamento: não relatado.	<ul style="list-style-type: none">- A eficácia ou possível eficácia dos tratamentos na função cognitiva estava implícita em no <i>abstract</i> de 75 dos 169 artigos.- A distinção entre desfechos primários e secundários foi feita em 41 dos 107 ECRs, porém esses desfechos não foram descritos na revisão. A extrema variabilidade no uso de medidas de desfechos cognitivos exclui uma análise aprofundada nessa revisão. Nem todos os trabalhos registraram os desfechos antes do término dos estudos.	<ul style="list-style-type: none">Setenta e sete ensaios clínicos (44.4%) reportaram potencial eficácia, dos quais apenas duas terapias são agora tratamentos estabelecidos, nomeadamente, restrição dietética para FNC e mglustat para doença de Niemann-Pick tipo C.- O tamanho médio da amostra para ECRs foi de 25 (variando de 2 a 537). Apenas 30 dos 107 ECRs (28%) tinham escore Jadad aceitável, excedendo 3.- Relatórios dos itens das chaves CONSORT foram pobres.- Relatos coincidem medidas de desfecho pré-registradas em apenas 5 dos 107 <i>trials</i>.	<ul style="list-style-type: none">- O poder da maior parte dos estudos, nesta revisão, parece inadequado para detectar significado clínico e efeitos científicos razoáveis.



	pacientes com desordens genéticas.						
<i>Updated, web-based nutrition management guideline for PKU: An evidence and consensus based approach, 2016.</i>	<p>- Diretriz.</p> <p>- Período da busca: de 1980 ao final de 2000 e de 2011 a fevereiro de 2014.</p> <p>- Bases consultadas: PubMed, literatura cinzenta, artigos revisados por pares. Síntese da literatura do <i>Phenylketonuria Scientific Review Conference</i> foi incorporada.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: estudos em humanos, publicados em inglês, que respondessem às perguntas sobre ingestão nutricional, concentrações sanguíneas de FAL, intervenções nutricionais, terapias recentes e adjuvantes, gravidez e lactação para pacientes com</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 229 artigos revisados por pares e 25 fontes da literatura cinzenta (40 de ingestão de nutrientes, 26 para concentração sanguínea de BHE, 121 para intervenção nutricional, 65 para monitorização, 59 para terapias adjuvantes e 30 para gestação).</p> <p>- Número de participantes: não relatado.</p>	<p>- Pacientes com FNC.</p>	<p>- Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none">- ingestão nutricional; concentrações sanguíneas de FAL;- estratégias para intervenção nutricional;- monitorização da intervenção nutricional;- intervenção nutricional com terapia alternativa ou adjuvante;- intervenção nutricional antes, durante e após gestação; <p>- Controle: não relatado.</p> <p>- Tempo de seguimento pós tratamento: Não relatado.</p>	<p>- Desfechos cognitivos;</p>	<p>- Ingestão nutricional: a recomendação da diretriz assume uma abordagem moderada, com maiores requisitos de proteína total, quando menos proteína intacta é tolerada e comida médica deve ser confiada como a principal fonte de proteínas para atender às necessidades anabólicas e de crescimento. Revisões de subseqüentes evidências levaram a recomendações mais alinhadas. Uma revisão da Cochrane concluiu que existe evidência insuficiente para estabelecer uma recomendação de consumo de TIR para indivíduos com fenilcetonúria.</p> <p>- Concentrações sanguíneas de FAL: Desfechos cognitivos são inversamente relacionados às concentrações sanguíneas de FAL com forte associação encontrada durante períodos críticos de desenvolvimento (<6 anos) e em níveis excedendo 6,6 mg/dL. Muitos centros iniciam tratamento quando os níveis são de 6 mg/dL ou mais. No entanto, os dados ainda são inconsistentes. A concentração de FAL no sangue pode não ser a única determinante da dieta com restrição de FAL, visto que a concentração pode variar dependendo do estado de saúde ou ingestão dietética.</p> <p>- Estratégias para intervenção nutricional:</p> <ul style="list-style-type: none">- recomendações: escolher os alimentos médicos para alcançar o	<p>Não relatadas.</p>



	<p>FNC e desfechos positivos.</p> <p>- Objetivo: a proposta dessa diretriz de FNC é estabelecer uma harmonização no tratamento e monitorização, guiar a integração da terapia nutricional no manejo médico da doença e melhorar desfechos (nutricional, cognitivos e de desenvolvimento) para indivíduos com FNC em todos os estágios da vida, reduzindo custos médicos, sociais e educacionais.</p>					<p>consumo recomendado de nutrientes e ter ótima aderência; planejar o consumo desses alimentos, em intervalos espaçados durante o dia; encorajar o uso de leite materno; gradualmente introduzir sólidos; minimizar a elevação sanguínea de FAL; assegurar o consumo adequado de FAL em indivíduos com FNC; encorajar todos a seguirem os tratamentos.</p> <p>- Monitorização da intervenção nutricional:</p> <ul style="list-style-type: none">- monitorar registros alimentares;- monitorar antropometria específica por idade;- monitorar marcadores bioquímicos para excesso ou falta de algum nutriente;- monitorar indicadores clínicos e bioquímicos em situações como gestação ou rápido crescimento;- monitorar desenvolvimento neurocognitivo;- avaliar qualidade de vida. <p>- Intervenção nutricional com terapia alternativa ou adjuvante: quando o tratamento com sapropterina é indicado para suplementar dieta com FAL.</p> <p>- Modificar a terapia alimentar em indivíduos sensíveis a sapropterina para acomodar a tolerância aumentada de FAL.</p> <p>- Intervenção nutricional antes, durante e após gestação:</p> <ul style="list-style-type: none">- manter concentração sanguínea de FAL entre 2 mg/dL e 6 mg/dL;- monitorar ganho de peso, consumo	
--	--	--	--	--	--	---	--



						dietético, parâmetros bioquímicos; - dieta adequada para gestação; - uso de sapropterina deve ser avaliado caso a caso; - facilitar o acesso a apoio psicológico; encorajar pacientes com FNC a manter terapia dietética depois da gestação.	
<i>Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria, 2017.</i>	<ul style="list-style-type: none">- Revisão.- Período da busca: publicações de até 31 de dezembro de 2015.- Bases consultadas: PubMed (MEDLINE), Embase, NHS Economic Evaluations Database (NEED), Cochrane Library e listas de referências para publicações relevantes em inglês.- Critérios de elegibilidade: não relatados.- Objetivo: Otimizar o cuidado da FNC.	<ul style="list-style-type: none">- Número de estudos incluídos: 975 publicações foram revisadas.- Número de participantes: não relatado.	Nas publicações incluídas que avaliaram alvos dos tratamentos, a população em estudo eram crianças, adolescentes e adultos com FNC.	<ul style="list-style-type: none">- Intervenção: não relatada.- Controle: não relatado.- Tempo de uso: não relatado.- Tempo de seguimento pós tratamento: não relatado.	<ul style="list-style-type: none">- Foram avaliadas questões sobre diagnóstico, tratamento inicial e sua duração.- Alvos dos tratamentos.- Questões práticas no tratamento dietético e BH4.- Seguimento e aderência.- Condições especiais.- Alguns desfechos descritos:<ul style="list-style-type: none">- alteração na matéria branca vista pela RNM;- QI;- probabilidade de QI baixo (<85);- função executiva;	<ul style="list-style-type: none">- A dieta é o pilar do tratamento, embora alguns pacientes possam se beneficiar de tetrahydrobiopterina (BH4).- Concentrações sanguíneas de FAL não tratadas determinam o gerenciamento dos pacientes com FNC.- Nenhuma intervenção é necessária se a concentração de FAL no sangue for menor que 6 mg/dL.- O tratamento é recomendado até os 12 anos de idade caso essas concentrações estiverem entre 6 mg/dL e 10 mg/dL, e o tratamento para a vida inteira é recomendado se a concentração for maior que 10 mg/dL. Para mulheres que estão tentando engravidar ou durante a gestação, concentrações de FAL maiores que 360, não tratadas, precisam ser reduzidas.- Alvos de concentrações dos tratamentos são: 2 mg/dL a 6 mg/dL para indivíduos entre 0 e 12 anos e mães com FNC, e 2 mg/dL a 10 mg/dL para não grávidas e maiores de 12 anos.- Requerimentos mínimos de manejo e seguimento de pacientes com FNC são programados de acordo com a idade, aderência ao tratamento e estado clínico.	<ul style="list-style-type: none">- Não relatadas.



					<ul style="list-style-type: none">- testes de velocidade neuropsicológica;- taxa de síntese de proteína cerebral por PET-CT;- marcadores de estresse oxidativo e atividade de enzimas em eritrócitos.	<ul style="list-style-type: none">- Seguimento clínico, bioquímico e nutricional é necessário para todos os pacientes, independentemente da terapia.	
<p><i>The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment, 2017.</i></p>	<ul style="list-style-type: none">- Diretriz europeia.- Período da busca: publicações até 31 de dezembro de 2015.- Bases consultadas: PubMed (MEDLINE), Embase, <i>NHS Economic Evaluations Database</i> e <i>The Cochrane Library</i>; listas de referências foram checadas.- Critérios de elegibilidade: Foram aceitos todos os tipos de <i>design</i> de estudos, desde que fossem relevantes em	<ul style="list-style-type: none">- Número de estudos incluídos: 975 publicações foram revisadas.- Número de participantes: não relatado.	<ul style="list-style-type: none">- Adultos, crianças e gestantes com FNC.	<ul style="list-style-type: none">- Intervenção: não relatada.- Controle: não relatado.- Tempo de uso: não relatado.- Tempo de seguimento pós tratamento: não relatado.	<p>Foram analisados artigos relevantes para as seguintes questões:</p> <ol style="list-style-type: none">1) tratamento nutricional e seguimento bioquímico/nutricional;2) desfechos neurocognitivos, incluindo imagens, desfecho psicossocial e aderência;3) FNC adulto e materno;4) diagnóstico tardio e FNC não tratada;5) diagnóstico de FNC incluindo	<p>Recomendações:</p> <ol style="list-style-type: none">1) No diagnóstico diferencial de hiperfenilalaninemia, de qualquer grau, as deficiências de BH4 devem ser excluídas pela medida de pterinas no sangue ou na urina e a atividade da dihydropteridina redutase no sangue. Nível C.2) De maneira a manter os níveis de FAL no sangue dentro dos níveis recomendados, pacientes com FNCb podem ser classificados como: não necessitando de tratamento ou necessitando de dieta, BH4c ou ambos.3) Todos os pacientes com níveis sanguíneos de FAL não tratados >6 mg/dL devem ser tratados. Pacientes com níveis de FAL não tratados entre 6 mg/dL e 10 mg/dL devem ser tratados até os 12 anos de idade. Nível D.4) Seguimento por toda a vida é recomendado a todos os pacientes com FNC. Nível C.5) Todos os adultos com FNC devem ter um seguimento sistemático, por toda a	<ul style="list-style-type: none">- Nível de evidência da maior parte das recomendações é C ou D.- <i>Design</i> dos estudos e número de pacientes foi subótimo; no entanto, isso não pareceu interferir nas recomendações.



	<p>relação às seguintes questões formuladas:</p> <ol style="list-style-type: none">1) tratamento nutricional e seguimento bioquímico/nutricional;2) desfechos neurocognitivos, incluindo imagens, desfecho psicossocial e aderência;3) FNC adulto e materno;4) diagnóstico tardio e FNC não tratada;5) diagnóstico de FNC incluindo iniciação do tratamento;6) tratamento farmacológico para FNC. <p>Todos os artigos deveriam ser publicados em inglês.</p> <p>- Objetivo: Otimizar e padronizar o cuidado dos pacientes com FNC.</p>				<p>iniciação do tratamento;</p> <p>6) tratamento farmacológico para FNC.</p>	<p>vida, em centros metabólicos especializados, devido aos riscos específicos que podem ocorrer durante a vida adulta. Nível C.</p> <p>6) Em pacientes com FNC não tratada até os 12 anos, o nível-alvo de FAL deve ser de 2 mg/dL a 6 mg/dL. Nível B. Nível B. Nível B</p> <p>7) Em pacientes com FNC não tratada de 12 anos ou mais, o nível alvo de FAL deve ser de 2 mg/dL a 10 mg/dL. Nível D.</p> <p>8) Uma revisão nutricional anual é necessária para qualquer paciente com prescrição de dieta com baixa FAL ou em restrição própria de alimentos com proteínas. Nível C.</p> <p>9) Mulheres com níveis de FAL não tratados <6 mg/dL não necessitam de tratamento para baixar os níveis antes ou durante a gestação. Nível B.</p> <p>10) Em gestantes tratadas com FNC, os níveis-alvo de FAL devem estar entre 2 mg/dL e 6 mg/dL. Nível B.</p> <p>11) Em pacientes com menos de 12 anos, quando 50% dos níveis de FAL estão fora do alvo por um período maior que 6 meses, considerar: aumento da frequência de monitoramento de FAL sanguínea; consultoria psicológica; admissão hospitalar. Quando 100% dos níveis de FAL estão fora do alvo por um período de mais de 6 meses e existem outros sinais de não aderência ao tratamento, considerar ajuda social.</p>	
--	---	--	--	--	--	--	--

Legenda: BH4: tetrahydrobiopterina; FAH: fenilalanina hidroxilase; FAL: fenilalanina; FNC: Fenilcetonúria; TIR: tirosina. Para melhor compreensão dos dados apresentados nesse parecer, os valores de FAL apresentados na literatura em mmol/L foram transformados para mg/dL através da divisão pela constante 60,5.