

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE
MESTRADO PROFISSIONAL EM GENÉTICA APLICADA À MEDICINA

**PREVALÊNCIA DE TRANSTORNO DE DÉFICIT DE
ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE E OUTRAS
ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS EM
FENILCETONÚRICOS DE UM CENTRO DO SUL DO
PAÍS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

FERNANDA GABRIEL SANTOS DA SILVA

PORTO ALEGRE, BRASIL

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE
MESTRADO PROFISSIONAL EM GENÉTICA APLICADA À MEDICINA

**PREVALÊNCIA DE TRANSTORNO DE DÉFICIT DE
ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE E OUTRAS
ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS EM
FENILCETONÚRICOS DE UM CENTRO DO SUL DO
PAÍS**

FERNANDA GABRIEL SANTOS DA SILVA

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Ida Vanessa Doederlein Schwartz

PORTO ALEGRE, BRASIL

2018

CIP - Catalogação na Publicação

Silva, Fernanda Gabriel Santos da
PREVALÊNCIA DE TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E
HIPERATIVIDADE E OUTRAS ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS EM
FENILCETONÚRICOS DE UM CENTRO DO SUL DO PAÍS /
Fernanda Gabriel Santos da Silva. -- 2018.
139 f.
Orientador: Ida Vanessa Doederlein Schwartz.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Erro Inato do Metabolismo. 2. Fenilcetonúria.
3. Fenilalanina. 4. Transtorno do Deficit de Atenção
com Hiperatividade. I. Schwartz, Ida Vanessa
Doederlein, orient. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE**

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

17/01/2018

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dr. Rudimar dos Santos Riesgo

Departamento de Pediatria e Puericultura/PPGSCA
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Clarissa Guitierrez Carvalho

Departamento de Pediatria e Puericultura/PPGSCA
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dra. Carolina Fischinger Moura de Souza

Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**A meus pais e família pela compreensão, carinho, incentivo e por torcerem
pela realização dos meus sonhos.**

**Ao meu esposo Alexandre pelo amor, suporte, inspiração e companheirismo,
sem os quais essa trajetória seria muito mais árdua e exaustiva.**

AGRADECIMENTOS

Com carinho e admiração, agradeço primeiramente a minha orientadora Profa. Ida Vanessa Doerdelein Schwartz. Muito obrigada pela sua confiança, incentivo e dedicação.

Ao Filippo Pinto e Vairo pelo respeito, atenção, seriedade, ajuda e pela confiança em mim depositada.

Aos meus amigos, em especial a Alícia Dornelles, pelo incentivo e inspiração nesta caminhada.

À equipe do ambulatório de tratamento de distúrbios metabólicos do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Carolina Fischinger Moura de Souza, Lilia Farret Refosco, Solanger Graciana Paulao Perrone, Karina Carvalho Dias pela amizade, ajuda e disponibilidade em todos os momentos.

Ao Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela oportunidade e a todos que contribuíram para a realização desse estudo, em especial a Bibiana Mello de Oliveira, Felipe de Siqueira Toledo Kahl, Tatiele Nalin, Tássia Tonon, Katia Teruya.

Aos meus preceptores da neurologia infantil e pediatria e aos meus colegas de residência pelos ensinamentos, conselhos, orientações e por me ajudarem a nunca me esquecer de valorizar o ser humano na sua universalidade, exercendo o manejo de crianças enfermas e de seus cuidadores com carinho e atenção às suas fragilidades.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente pelos ensinamentos e vivências compartilhados.

A todos os pacientes e familiares entrevistados, meus sinceros agradecimentos.

***Renda-se, como eu me rendi. Mergulhe no que você não conhece como eu
mergulhei. Não se preocupe em entender, viver
ultrapassa qualquer entendimento.***

Clarice Lispector

RESUMO

Introdução: Estudos recentes têm demonstrado que pacientes com fenilcetonúria (PKU), mesmo com diagnóstico precoce e tratamento contínuo, podem apresentar sintomas de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e que a prevalência de TDAH nesta população seria maior que a população geral. Além desse relato de aumento de prevalência de TDAH, há também relatos de outras alterações neurológicas nestes pacientes.

Objetivo: Determinar a prevalência de TDAH e outras alterações neurológicas em uma população de fenilcetonúricos de um centro do sul do Brasil.

Métodos: Participaram do estudo pacientes com PKU e idade ≥ 5 anos, que não apresentavam diagnóstico clínico de déficit intelectual. Foram realizadas entrevistas clínicas e aplicação das escalas MTA-SNAP-IV para os pacientes com idade entre 5 a 17 anos, preenchido pelos pais e professores, e Adult Self-Report Scale (ASRS) para os pacientes com mais de 17 anos. Foram revisados valores de fenilalanina (Phe) e tirosina (Try), assim como resultados de Ressonância Magnética (RNM) e Eletroencefalograma (EEG). Foi utilizado o teste de Mann-Whitney para variáveis com distribuição assimétrica e Teste de Qui-quadrado para variáveis categóricas. Foi realizada mediana dos valores séricos de Phe para cada indivíduo e comparado esses valores ao longo do tempo com o diagnóstico de TDAH por meio de Equações de Estimativas Generalizadas e teste post hoc de Bonferroni.

Resultados: Participaram do estudo 31 pacientes, sendo 16 com PKU Clássica e 15 pacientes com PKU Leve. A média de idade foi de 17,4 anos $\pm 7,7$. O tratamento foi iniciado de forma precoce em 22 (71,0%) dos pacientes. Observou-se que 8 de 14 pacientes (57,1%) possuíam RNM alterada, todas com hipersinal em T2 e Flair na substância branca periventricular, enquanto que 15 (88,3%) dos pacientes possuíam reflexos vivos ao exame físico. Cinco pacientes (16,1%) apresentaram diagnóstico de TDAH, sendo 4 com TDAH

hiperativo e 1 com TDAH misto. Os pacientes com menos de 17 anos e diagnóstico de TDAH possuíam uma mediana de Phe nos primeiros 6 meses de vida maior que os pacientes sem o diagnóstico de TDAH ($p=0,03$), assim como a mediana da Phe dos últimos 6 meses ($p=0,03$). Quando considerada mediana dos níveis de Phe por indivíduo com a modificação ao longo do tempo, observou-se aumento nos níveis de Phe com o aumento da idade em todos os pacientes ($p=0,02$).

Conclusão: A prevalência de TDAH encontrada em pacientes com PKU foi 2,8 vezes maior que a da população brasileira, com um maior diagnóstico de TDAH hiperativo. Os níveis de Phe elevados estão associados ao diagnóstico de TDAH. São necessários mais estudos para compreender a fisiopatologia do TDAH na PKU e seu o comportamento clínico.

Palavras-chave: Erro Inato do Metabolismo. Fenilcetonúria. Fenilalanina. Transtorno do Deficit de Atenção com Hiperatividade.

ABSTRACT

Introduction: Recent studies have shown that patients with phenylketonuria (PKU), even with early diagnosis and continuous treatment, may present symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and that the prevalence of ADHD in the PKU population is higher than the general population. In addition, there are reports of other neurological findings in PKU patients.

Objective: To determine the prevalence of ADHD and other neurological findings in a population of phenylketonuric patients in a center of Southern Brazil.

Methods: Patients with PKU and age ≥ 5 years, who had no clinical diagnosis of intellectual deficit, participated in the study. Clinical interviews and application of the MTA-SNAP-IV scales were performed for patients aged 5 to 17 years, completed by parents and teachers, and Adult Self-Report Scale (ASRS) for patients over 17 years of age. Phenylalanine (Phe) and tyrosine (Try) values were reviewed, as well as magnetic resonance images (MRI) and electroencephalogram (EEG) results. The Mann-Whitney test was used for variables with asymmetric distribution and Chi-square test for categorical variables. Median serum Phe values were analyzed for each individual and these values were compared over time with diagnosis of ADHD using Generalized Equation Estimates and Bonferroni Post Hoc Test.

Results: Thirty-one patients were included in the study, sixteen with classical PKU and 15 patients with mild PKU. The mean age was 17.4 years \pm 7.7. Treatment was started early in 22 (71.0%) of the patients. It was observed that 8 of 14 patients (57.1%) had altered MRI, all with hypersignal in T2 and Flair in the periventricular white matter, while 15 (88.3%) of the patients had brisk I reflexes at physical examination. There were 5 (16.1%) patients diagnosed with ADHD, 4 with hyperactive ADHD and 1 with combined ADHD. Patients under 17 years of age and diagnosed with ADHD had a median Phe in the first 6 months of life higher than patients without ADHD ($p=0.03$), as well as the Phe median of the last 6 months ($p=0.03$).

When considered median Phe levels per individual with the change over time, there was an increase in Phe levels with increasing age in all patients ($p=0.02$).

Conclusion: The prevalence of ADHD found in patients with PKU was 2.8 times higher than that of the Brazilian population, with a higher diagnosis of hyperactive ADHD. High levels of Phe are associated with the diagnosis of ADHD. Further studies are needed to understand the pathophysiology of ADHD in PKU and its clinical behavior.

Keywords: Inborn Error of Metabolism. Phenylketonuria. Phenylalanine. Attention Deficit Disorder with Hyperactivity.

LISTA DE FIGURAS

DISSERTAÇÃO

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Representação do sistema fenilalanina hidroxilase..... | 26 |
| Figura 2 – Estrutura do modelo da fenilalanina hidroxilase..... | 27 |
| Figura 3 - Representação do cromossomo 12 e sítio do gene da fenilalanina hidroxilase..... | 28 |
| Figura 4 – Representação esquemática da síntese da serotonina e dopamina e dos seus metabólitos | 36 |
| Figura 5 – Fisiopatologia da lesão cerebral na fenilcetonúria..... | 37 |
| Figura 6 – Valores de ingestão de Phe, Try e proteína para indivíduos com deficiência de fenilalanina hidroxilase..... | 43 |
| Figura 7 – Diagnóstico diferencial de hiperfenilalaninemia e teste com BH4..... | 50 |

ARTIGO

| | |
|---|-----|
| Figure 1 – The relationship between phenylalanine concentration and age..... | 121 |
|---|-----|

LISTA DE TABELAS

DISSERTAÇÃO

| | |
|---|----|
| Tabela 1 – Terapêutica dietética na fenilcetonúria | 41 |
| Tabela 2 – Níveis séricos recomendados de fenilalanina | 45 |
| Tabela 3 – Critérios diagnósticos do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, segundo o DSM-5..... | 60 |
| Tabela 4 – Comparação entre os critérios diagnósticos do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade | 63 |

ARTIGO

| | |
|---|-----|
| Table 1 – Demographic and clinical characteristics of patients with phenylketonuria..... | 118 |
| Table 2 – Phenylalanine and tyrosine levels..... | 118 |
| Table 3 – Clinical data of patients..... | 119 |
| Table 4 – ADHD cases and phenylalanine levels..... | 121 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------|--|
| AADC | Descarboxilase dos aminoácidos aromáticos tipo L |
| ADHD | <i>Attention deficit hyperactivity disorder</i> |
| ADHD RS | <i>ADHD Rating Scale</i> |
| AGMO | Monoxigenase de alquil glicerol |
| APF | Amostra em papel filtro |
| ASRS | <i>Adult Self-Report Scale</i> |
| BHE | Barreira hematoencefálica |
| BH2 | Dihidrobiopterina |
| BH4 | Tetrahidrobiopterina |
| Bio | Biopterina |
| BR | <i>Brisk reflex</i> |
| CID | Classificação Internacional de Doenças |
| CID-10 | Classificação Internacional de Doenças 10ª edição |
| DSM | Manual de Diagnóstico Estatístico de Transtornos Mentais |
| DHPR | Dihidropteridina redutase |
| DP | Desvio padrão |
| EEG | Eletroencefalograma |
| EMT | Espectrometria de massa em tandem |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| FAL | Fenilalanina amônia-liase |
| GEE | Generalized estimating equations |
| GMP | Glicomacropéptido |
| GTP | Trifosfato de guanósina |
| GTPCH | Trifosfato de guanósina ciclodrolase |
| HCPA | Hospital de Clínicas de Porto Alegre |
| HMG-CoA | 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A |
| HVA | Ácido homovanílico |
| IDR | Ingestão diária recomendada |
| IQR | <i>Interquartile range</i> |
| LAT1 | Transportador de aminoácidos do tipo L1 |
| L-DOPA | L-3,4-di-hidroxifenilalanina |

| | |
|-------------|---|
| LNAA | Aminoácidos neutros de cadeia longa |
| MRI | <i>Magnetic resonance image</i> |
| MTA-SNAP-IV | <i>Multimodality Treatment Study</i> – SNAP-IV |
| N | Normal |
| Neo | Neopterinina |
| NE | <i>Neurological examination</i> |
| ON | Óxido nítrico |
| ONS | Óxido nítrico sintase |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| P | Fosfato |
| PAH | Fenilalanina hidroxilase |
| PCD | Pterina-4 α -carbinolamina desidratase |
| PHA | Hiperfenilalaninemia |
| Phe | Fenilalanina |
| PKU | Fenilcetonúria |
| PNTN | Programa Nacional de Triagem Neonatal |
| Pri | Primapterina |
| PS | <i>Pyramidal syndrome</i> |
| PTPS | 6 piruvil-tetra-hidrobiopterina sintase |
| QI | Quociente de inteligência |
| RN | Recém-nascido |
| RNM | Ressonância magnética |
| RT | <i>Resting tremor</i> |
| SD | <i>Standard deviation</i> |
| SNAP-IV | Escala de Swanson, Nolan e Pelham IV |
| SR | Sepiapterina redutase |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TDAH | Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| TN | Triagem neonatal |
| TOD | Transtorno Opositor Desafiador |
| Trp | Triptofano |
| TrpH | Triptofano hidroxilase |

| | |
|-------|---------------------------|
| Tyr | Tirosina |
| TyrH | Tirosina hidroxilase |
| VLA | Ácido vanilláctico |
| VMA | Ácido vanilmandélico |
| 5HT | 5-hidroxitriptofano |
| 5HIAA | Ácido hidroxindoleacético |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 19 |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA | 22 |
| 2.1 FENILCETONÚRIA | 22 |
| 2.1.1 Aspectos históricos..... | 22 |
| 2.1.2 Aspectos epidemiológicos | 23 |
| 2.1.3 Aspectos bioquímicos e genéticos | 25 |
| 2.1.4 Classificação | 29 |
| 2.1.5 Diagnóstico | 30 |
| 2.1.6 Manifestações clínicas | 33 |
| 2.1.7 Neurobiologia | 35 |
| 2.1.8 Tratamento | 39 |
| 2.2 TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE | 53 |
| 2.2.1 Aspectos históricos..... | 53 |
| 2.2.2 Aspectos epidemiológicos | 55 |
| 2.2.3 Manifestações clínicas | 56 |
| 2.2.4 Diagnóstico | 59 |
| 2.2.5 Etiologia..... | 65 |
| 2.2.6 Tratamento..... | 67 |
| 2.3 INTERFACES ENTRE PKU E TDAH | 69 |
| 3. JUSTIFICATIVA | 73 |
| 4. OBJETIVOS | 74 |
| 4.1 OBJETIVO GERAL | 74 |
| 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 74 |
| 5. METODOLOGIA | 75 |
| 5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO..... | 75 |
| 5.2 POPULAÇÃO EM ESTUDO | 75 |
| 5.2.1 Critérios de inclusão | 75 |
| 5.2.2 Critérios de exclusão..... | 76 |
| 5.3 VARIÁVEIS EM ESTUDO E FERRAMENTAS DE PESQUISA | 76 |
| 6. ASPECTOS ESTATÍSTICOS | 79 |
| 7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO | 80 |

| | |
|--|------------|
| 8. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS | 81 |
| 9. REFERÊNCIAS | 82 |
| 10. ARTIGO | 103 |
| 11. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 122 |
| 12. APÊNDICES | 124 |
| 12.1 APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS | 124 |
| 12.2 APÊNDICE B – ESCALA NA VERSÃO BRASILEIRA DO INSTRUMENTO MTA-SNAP-IV | 126 |
| 12.3 APÊNDICE C – ESCALA NA VERSÃO BRASILEIRA DO ADULT SELF-REPORT SCALE (ASRS)..... | 128 |
| 12.4 APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PACIENTES MAIORES DE 18 ANOS | 131 |
| 12.5 APÊNDICE E – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PACIENTES MENORES DE 18 ANOS | 133 |
| 12.6 APÊNDICE F – PRODUTO EDUCACIONAL..... | 135 |

1 INTRODUÇÃO

A fenilcetonúria (PKU) é um erro inato do metabolismo de aminoácidos causado por mutações no gene da enzima fenilalanina hidroxilase (PAH) que afeta a via catabólica da fenilalanina (Phe) (BLAU, Nenad; SPRONSEN, Francjan J Van; LEVY, Harvey L, 2010). A deficiência da PAH resulta em incapacidade total ou parcial de converter Phe em tirosina (Tyr), o que pode levar a altas concentrações séricas de Phe que atravessam a barreira hematoencefálica (BHE) causando efeitos prejudiciais no desenvolvimento e função do cérebro (SPRONSEN, Francjan J Van *et al.*, 2017).

A PKU é considerada o erro inato do metabolismo autossômico recessivo mais comum e a principal causa de hiperfenilalaninemia (PHA) (SOUZA; SCHWARTZ, I. V.; GIUGLIANI, R., 2002). A deficiência de PAH em caucasianos possui uma incidência global de 1 em 10.000 nascidos vivos e é particularmente comum na Irlanda e na Turquia onde a incidência é 1 em 4.500 e 1 em 2.600, respectivamente (VOCKLEY *et al.*, 2014).

O tratamento da PKU se baseia na redução dos níveis plasmáticos de Phe de forma a evitar os efeitos neuropatológicos da doença. Para isso é adotada uma dieta pobre em Phe e suplementada com substitutos proteicos e Tyr (SANTOS, L. L. Dos *et al.*, 2006). Contudo, existe uma incerteza a respeito de quando é seguro encerrar o tratamento dietético. Sabe-se que o controle dietético ao longo dos primeiros 12 anos de vida é um forte preditor de desfecho neuropsicológico (GRIFFITHS *et al.*, 1998; WAISBREN, Susan E. *et al.*, 2007), enquanto que já se observou que o encerramento da dieta na adolescência pode produzir déficits significativos ou sutis (CHANNON *et al.*, 2007), fato este que ocorre devido às diferenças individuais no metabolismo e na BHE (STEVENSON, M.; MCNAUGHTON, 2013).

Quando não tratada, a PKU está associada a atrasos significativos nos marcos do desenvolvimento e outras alterações neurológicas como microcefalia e epilepsia (WILLIAMS; MAMOTTE; BURNETT, John R, 2008). Aproximadamente 98% dos indivíduos com PKU não tratados estão entre a população mundial com deficiência intelectual (HAFID, AL; CHRISTODOULOU, 2015). Outras características clínicas associadas a PKU não tratada podem incluir comportamento do espectro autista e déficits motores (BLAU, Nenad; SPRONSEN, Francjan J Van; LEVY, Harvey L, 2010). Contudo, mesmo quando a PKU é tratada, pode ser observado déficits sutis residuais como redução do quociente de inteligência, redução da velocidade de processamento e inibição (STEVENSON, M.; MCNAUGHTON, 2013) e sintomas do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) (SAAD *et al.*, 2015).

O TDAH é um distúrbio neurológico definido por níveis de desenvolvimento inadequados de desatenção, hiperatividade ou impulsividade. Um número significativo de crianças afetadas (60-65%) continua a manifestar sintomas na vida adulta (FARAONE, STEPHEN V.; BIEDERMAN; MICK, 2005; WILENS, T. E., 2004) e estão associados ao comprometimento funcional e aumento do risco de depressão, abuso de substâncias e comportamento antisocial (BRAHMBHATT *et al.*, 2016). Sua prevalência foi de 5,9 a 9,5% na infância (POLANCZYK *et al.*, 2014; WILLCUTT, 2012) e de 2 a 5% na vida adulta (RAMOS-QUIROGA *et al.*, 2014).

Embora melhor fundamentado no TDAH, sugere-se que ambos os indivíduos com TDAH e PKU possuem níveis baixos de dopamina, especialmente no córtex pré-frontal e no estriado (ARNSTEN, 2006; LANDVOGT *et al.*, 2008). A dopamina é fundamental em três vias: mesolímbica, nigrostriatal e mesocortical (GOLDMAN-RAKIC, 1997; MIDDLETON; STRICK, 1994). Projetando-se da área tegmental ventral ao córtex motor, pré-motor e pré-frontal, o sistema mesocortical influencia uma variedade de processos cognitivos, incluindo

memória de trabalho e regulação da atenção (MARK WILLIAMS; GOLDMAN-RAKIC, 1998). Uma disfunção do sistema mesocortical vincularia a PKU e o déficit de regulação da atenção (DIAMOND *et al.*, 1997).

Há poucos estudos que indicam aumento do risco ou prevalência de TDAH na PKU. No entanto, tem havido muita especulação na literatura médica, bem como algumas descrições de que o TDAH pode estar presente em indivíduos com PKU a uma taxa acima o que se espera na população em geral (ANTSHEL, 2010; ANTSHELL; WAISBREN, Susan E., 2003). Estudo recente encontrou prevalência de 20,6% de TDAH em pacientes fenilcetonúricos em tratamento precoce (SAAD *et al.*, 2015), contudo não há estudos na população brasileira sobre essa associação.

No presente estudo foi avaliada a prevalência de TDAH, assim como de outras alterações neurológicas, nos pacientes com PKU em acompanhamento no Ambulatório de Tratamento de Distúrbios Metabólicos do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período de outubro de 2016 a outubro de 2017.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 FENILCETONÚRIA

2.1.1 Aspectos históricos

O nascimento de uma menina, Liv, e um menino, Dag, em uma família na Noruega, em meados de 1920, levou ao descobrimento da PKU. Conforme Liv e Dag foram ficando mais velhos seus pais perceberam atraso cognitivo e nos marcos do desenvolvimento e um odor peculiar na urina. Então levaram as crianças para consultar com médico norueguês Abjörn Følling, que era interessado em doenças metabólicas, principalmente na cetoacidose diabética. Følling realizou um teste de colocar solução de cloreto férrico na urina desses irmãos, o que resultou em mudança da coloração da urina para cor verde escura, reação nunca previamente descrita, identificando o ácido fenilpirúvico como responsável por produzir mudança na coloração da urina. Assim, em 1934 Følling designou a condição de “oligofrenia fenilpirúvica” (CENTERWALL, S. A.; CENTERWALL, W. R., 2000; CHRIST, 2003).

Anos mais tarde, em 1935, foi renomeada para fenilcetonúria por Lionel Penrose. Penrose visitou instituições de pacientes com retardo mental e identificou indivíduos com PKU pelo odor característico da urina e fez a primeira tentativa de tratamento por meio de dieta, baseado na redução da ingestão proteica, contudo este tratamento foi abandonado devido à desnutrição (PENROSE, L.; QUASTEL, 1937). Além disso, Penrose identificou o padrão de herança autossômica recessiva da PKU (PENROSE, L. S., 1935). Em 1950, a famosa romancista Pearl S. Buck (1892-1973) publicou o livro "A criança que nunca cresceu". Neste livro autobiográfico, Buck descreve sobre sua filha Caroline que, embora tendo nascido normal em 1921, por volta dos quatro anos de idade sofria de grave déficit cognitivo e revelou

sua busca desesperada para respostas e bons cuidados clínicos. Mas, somente na década de 1960, os médicos confirmaram que o severo atraso de Caroline foi causado pela PKU (FINGER; CHRIST, 2004).

A primeira intervenção dietética com sucesso para tratamento da PKU ocorreu em 1950 por Horst Bickel (BICKEL; GERRARD; HICKMANS, 1953). Mas, infelizmente, nesta época muitas crianças só eram diagnosticadas com PKU quando algum grau de atraso cognitivo permitia o diagnóstico. Em 1953, George Jervis identificou que a atividade hepática da PAH estava deficiente em doentes fenilcetonúricos e demonstrou que a doença ocorria por bloqueio da hidroxilação da Phe em Tyr (CENTERWALL, S. A.; CENTERWALL, W. R., 2000). Contudo, foi somente na década de 60, que a descoberta de um teste para diagnóstico de PKU por Robert Guthrie mudou essa história dramaticamente. Esse teste analisava os níveis de Phe no sangue de Recém-Nascidos (RN) coletados em papel filtro através da inibição do crescimento da bactéria *Bacillus subtilis* (MALATON, 2001). A descoberta de Guthrie permitiu a realização de uma Triagem Neonatal (TN) para fenilcetonúricos permitindo que uma dieta com restrição de Phe iniciasse a tempo de prevenir consequências graves da doença.

Nos anos 80, foi localizado o gene da PAH no cromossomo 12 (LIDKSY *et al.*, 1984). Após duas décadas, mais de 500 mutações no gene PAH foram associadas à PKU (SCRIVER, Charles R. *et al.*, 2000) e até o momento estão descritas 1040 mutações (BLAU, Nenad; YUE; PEREZ, 2017).

2.1.2 Aspectos epidemiológicos

Mundialmente, a prevalência da doença varia conforme a população analisada. A prevalência da PKU é geralmente maior nos caucasianos ou no leste asiático, sendo de 1: 10 a

15 mil nascidos (LOEBER, 2007; WILLIAMS; MAMOTTE; BURNETT, John R, 2008). Entretanto, o número de casos de PKU varia ao redor do mundo. A prevalência é de 1: 4 mil nascidos na Irlanda do Norte (ZSCHOCKE *et al.*, 1997), enquanto que na Ásia varia de 1: 11,5 mil na China (ZHAN; QIN; ZHAO, 2009), menos de 1: 212 mil na Tailândia (PANGKANON *et al.*, 2009) e 1:70 mil no Japão (AOKI, 2003). Nos Estados Unidos a prevalência é de 1: 13,5 a 19 mil nascimentos (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL, 2001). Na América Latina varia de 1: 12.473 a 1: 51.989 (BORRAJO, 2007).

No Brasil, a maior dificuldade na obtenção dos dados de prevalência é que não há informações centralizadas. Em levantamento feito em 2001 a prevalência foi de 1: 15.839 e em 2002 foi de 1:24.780. Contudo, esses dados se referem a 18 dos 27 estados brasileiros, não incluindo os estados do Amazonas, Amapá, Mato Grosso, Pará, Piauí, Rio Grande do Norte, Roraima, Sergipe e Tocantins (CARVALHO, T. M. De, 2003).

Grandes variações na incidência de PKU foram verificadas em diferentes estados brasileiros. Relatos de incidência em Mato Grosso de 1:33.068 (STRANIERI; TAKANO, 2009), na Bahia de 1:16.334 (AMORIM *et al.*, 2011), em Sergipe de 1:8.690 (RAMALHO, A. R. O. *et al.*, 2014) e no Rio de Janeiro de 1:25.025 (BOTLER; CAMACHO; CRUZ, 2012). No sul do Brasil a incidência foi de 1:12.500 em meados da década de 90 (JARDIM *et al.*, 1992) e 1:16.229 em 2005 (PINTO, A. *et al.*, 2005).

A PKU é uma doença crônica que exige cuidados diários no controle da dieta com baixo teor de Phe e que está associada a graves encargos financeiros para as famílias dos pacientes. O serviço nacional de saúde do Reino Unido, baseado em análises de banco de dados retrospectivos, estimou os custos do manejo nos primeiros 36 anos de um paciente com PKU entre 21 a 149 mil libras. A fórmula metabólica e os alimentos de baixo teor proteico foram responsáveis por cerca de 60% e 10%, respectivamente, dos custos totais para gerenciar

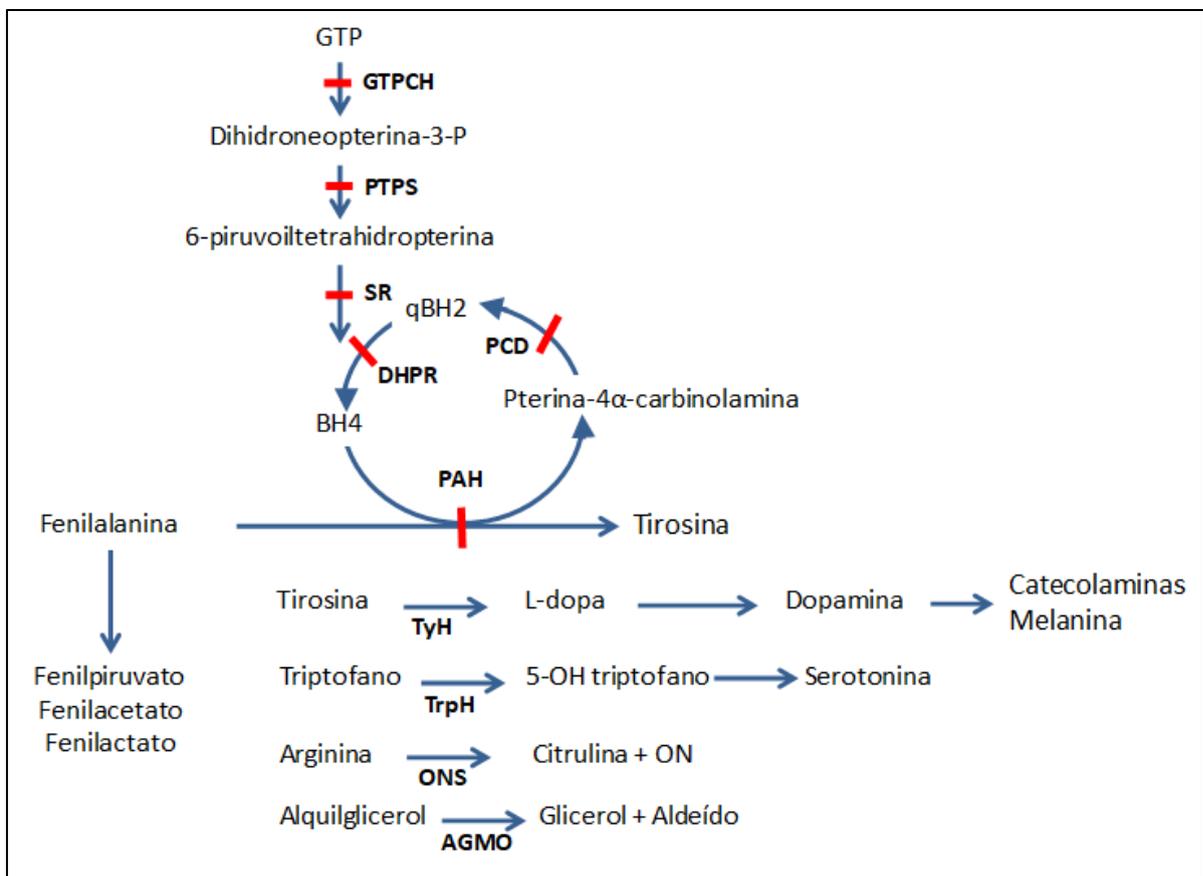
um paciente com essa patologia (GUEST *et al.*, 2013). Outro estudo no Reino Unido quantificou o tempo pessoal e carga monetária para os cuidadores de fenilcetonúricos com idade menor que 18 anos e estimou que o gerenciamento dietético da PKU causou uma carga de tempo mediana de 19 h por semana para os cuidadores, sendo que 21% destes reduziram sua carga horária no trabalho para cuidar de seus filhos (mediana 18,5 h/semana) e mais de 24% deixaram seus trabalhos remunerados completamente (MACDONALD, Anita *et al.*, 2016). Em outro estudo europeu, o custo mensal considerando os gastos somente com a fórmula metabólica insenta de Phe foi estimado recentemente em 130 euros, totalizando 1560 euros por ano (MLCOCH *et al.*, 2017). Por outro lado, nos EUA os custos, após a subtração de despesas que foram reembolsadas pelos governos locais ou centros de triagem de RN, foi estimado, por faixa etária, em US\$ 3766,10 (menores de 1 ano de idade), US\$ 3795,20 (entre 1-2 anos de idade), US\$ 4657,70 (entre 3-4 anos de idade), US\$ 5979,9 (entre 5-8 anos de idade) e US\$ 5588,70 (para mais de 9 anos de idade). O fardo econômico médio da PKU clássica foi de 75% da renda familiar anual total (WANG, L. *et al.*, 2017).

2.1.3 Aspectos bioquímicos e genéticos

A Phe, um aminoácido essencial aromático, é principalmente metabolizada no fígado pela PAH (Figura 1). O primeiro passo no catabolismo irreversível da Phe é a hidroxilação para Tyr pela PAH. Esta enzima requer a ação da tetrahydrobiopterina (BH4). Duas enzimas são necessárias para a regeneração de BH4, a pterina-4 α -carbinolamina desidratase e dihydrobiopterina redutase (SCRIVER, Charles R.; CLOW, 1980). BH4 também é um cofator obrigatório para a Tyr hidroxilase e triptofano hidroxilase, e assim necessário para a produção de dopamina, catecolaminas, melanina e serotonina. Defeitos tanto na PAH ou na produção ou reciclagem de BH4 podem resultar em hiperfenilalaninemia (HPA), bem como em

deficiência de Tyr, L-dopa, dopamina, melanina, catecolaminas e 5-hidroxitriptofano (5HT). Quando a hidroxilação para Tyr é impedida, elevam-se as concentrações de Phe e são desencadeadas vias de degradação alternativas com a produção de metabólitos como os ácidos fenilpirúvico (uma cetona excretada na urina), fenilático e fenilacético (BURGARD; LACHMANN, Robin H.; WALTER, John, 2016).

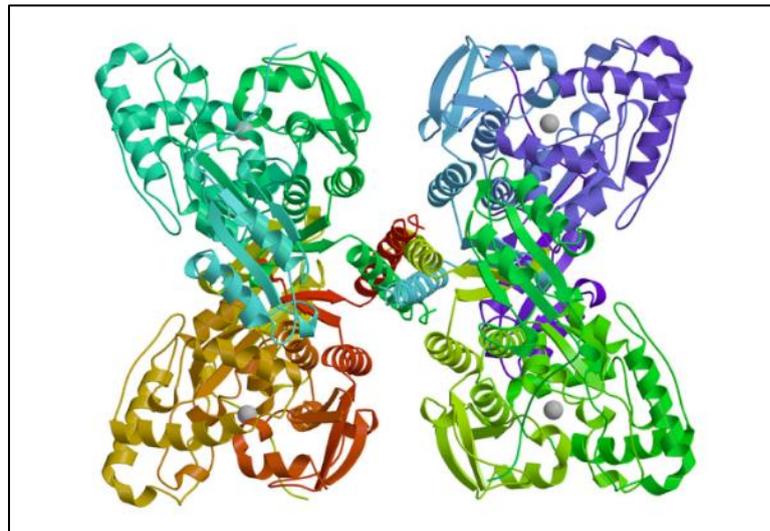
Figura1 – Representação do sistema fenilalanina hidroxilase



AGMO: monoxigenase de alquil glicerol, BH2: dihidrobiopterina, BH4: tetrahydrobiopterina, DHPR: dihidropteridina redutase, GTP: trifosfato de guanosina, GTPCH: trifosfato de guanosina ciclohidrolase; ON: óxido nítrico, ONS: óxido nítrico sintase, P: fosfato, PAH: fenilalanina hidroxilase, PCD: pterina-4α-carbinolamina desidratase, PTPS: 6 piruvoil-tetrahydrobiopterina sintase, SR: sepiapterina redutase, TrpH: triptofano hidroxilase, TyrH: tirosina hidroxilase. Os defeitos da enzima são representados por barras sólidas vermelhas nas setas. Fonte: adaptado de BURGARD; LACHMANN, Robin H.; WALTER, J., 2016.

A função de PAH nos mamíferos tem sido estudada desde o final da década de 1950. A PAH está presentes principalmente no fígado, onde a remoção do excesso de Phe impede o efeito neurotóxico da HPA (FLYDAL; MARTINEZ, 2013). A PAH é uma enzima tetramérica montada como um dímero de dímeros (Figura 2). Cada monômero consiste em 452 aminoácidos (cerca de 52 kDa), adota uma estrutura α/β e é construído de um domínio regulatório N-terminal (resíduos 1-117 em a enzima humana), um domínio catalítico (resíduos 118-410), que inclui locais de ligação para ferro, substrato e cofator, e um domínio da tetramerização (resíduos 411-452) (CARLUCCIO *et al.*, 2013; ERLANDSEN; STEVENS, 1999; FLYDAL; MARTINEZ, 2013).

Figura 2 – Estrutura do modelo da fenilalanina hidroxilase

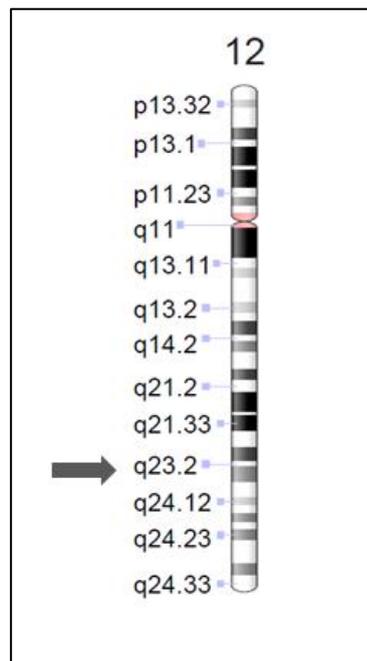


Fonte: adaptado de ERLANDSEN; STEVENS, 1999.

A deficiência de PAH é uma doença autossômica recessiva, o que significa um risco de recorrência para a prole de 25% a cada gestação de um casal de heterozigotos. A frequência de portadores de PKU em populações brancas é de 1 em 50. Várias evidências mostram que heterozigotos, embora assintomáticos, diferem de normozigotos na sua

capacidade de hidroxilação da Phe (GULDBERG, P. *et al.*, 1998). O gene está localizado no cromossomo 12q23.2 (Figura 3), consiste de 13 exons e 12 introns e abrange cerca de 100Kb de dados genéticos (WEGBERG, A. M. J. VAN *et al.*, 2017).

Figura 3 - Representação do cromossomo 12 e sítio do gene da fenilalanina hidroxilase



Fonte: adaptado de Genome Decoration Page/NCBI (“Genome Decoration Page”, 2017).

A variação interindividual na gravidade da doença observada entre PKU é o resultado da heterogeneidade alélica extensa no locus da PAH (WILLIAMS; MAMOTTE; BURNETT, John R, 2008). Mais de 1040 mutações diferentes no gene PAH já foram descritas (BLAU, Nenad; YUE; PEREZ, 2017). Essas mutações podem ser de vários tipos (“PAH: Phenylalanine hydroxylase locus knowledgebase”, 2017):

- a) Mutações *missense*: 60,14% dos alelos da PAH;
- b) Deleções pequenas ou grandes: 13,40% dos alelos da PAH;
- c) Mutações em sítio de *splicing*: 10,93% dos alelos da PAH;

- d) Mutações silenciosas: 5,64% dos alelos da PAH;
- e) Mutações *nonsense*: 4,94% dos alelos da PAH;
- f) Inserções: 1,76% dos alelos da PAH.

Embora as correlações genótipo-fenótipo sejam imperfeitas, o genótipo é claramente o melhor preditor clinicamente disponível de gravidade da deficiência de PAH (VOCKLEY *et al.*, 2014). As cinco mutações descritas como mais frequentes são p.R408W (6,67%), IVS10-11G>A (5,24%), p.I65T (4,05%), p.R261Q (3,56%) e p.P281L (2,90%) (“PAH: Phenylalanine hydroxylase locus knowledgebase”, 2017). As mutações V388M, R261Q, R252W e IVS10nt11 foram as mais frequentes entre os pacientes brasileiros com PKU dos estados de Minas Gerais, Alagoas e São Paulo (MARQUI, 2016). Já no Rio Grande do Sul foi descrita alta frequência da mutação I65T nessa população (19,5%), seguido por V388M, R408W, R261X, R261Q (9,8% cada) (SILVA, L. C. S. Da *et al.*, 2003).

2.1.4 Classificação

Dependendo do defeito enzimático, o genótipo e a gravidade de a doença, diferentes formas de PKU com diferentes fenótipos clínicos foram descritos. Assim, diferentes classificações para fenótipos de PKU foram estabelecidos e esta definição pode ser essencial no estabelecimento para estratégias terapêuticas e aconselhamento genético (BLAU, Nenad *et al.*, 2011).

Previamente a PKU era classificada com base no nível sérico mais elevado de Phe antes de iniciar o tratamento. Pacientes com nível sérico de Phe de 2-10mg/dL eram classificados como HPA transitória ou permanente (não-PKU), níveis séricos de 10-20mg/dL eram classificados como PKU leve (atividade da PAH estimada de 1 a 3%) e níveis acima de 20mg/dL como PKU clássica (atividade da PAH estimada em < 1%) (FEILLET, François *et*

al., 2010; WAISBREN, Susan E. *et al.*, 2007). Entretanto isso só pode ser aplicado quando a Phe atinge seu potencial máximo de valor biológico após um longo período sem tratamento. Dessa forma, essa classificação não era acurada quando o nível de Phe usado era obtido através da TN e podia não ter tido tempo suficiente para atingir níveis mais elevados. Então, sugere-se que a classificação deve considerar a tolerância de Phe na dieta do paciente, o que define PKU clássica com uma tolerância de Phe < 20mg/Kg/dia (inferior a 350mg/dia), PKU leve com uma tolerância de 25-50mg/Kg/dia (350-600mg/dia) e HPA leve para pacientes fora de restrição dietética (BLAU, Nenad; SPRONSEN, Francjan J Van; LEVY, Harvey L, 2010; GULDBERG, Per *et al.*, 1998). Dessa forma o nível sérico de Phe no pré-tratamento, a tolerância individual de Phe, e o curso clínico da doença podem ajudar a discriminar os diferentes fenótipos da PKU (BLAU, Nenad *et al.*, 2011).

2.1.5 Diagnóstico

A TN para PKU foi introduzida no passado através do “teste da fralda” em que se adicionava ácido férrico à urina buscando a existência de ácido fenilpirúvico, metabólito final da Phe, que dava à urina um odor característico de “urina de rato” (CHRIST, 2003). Entretanto, este teste demonstrou baixa sensibilidade, além de enormes dificuldades operacionais. A partir do desenvolvimento do ensaio para Phe por inibição bacteriana, proposto por Robert Guthrie (1962-1963), foi possível a obtenção de um teste mais sensível e factível. O advento do papel-filtro foi o fator-chave para a disseminação da TN como programa de saúde pública em larga escala (GUTHRIE; SUSI, 1963). Posteriormente, diversas metodologias, como a cromatografia, a fluorimetria e, mais recentemente, a espectrometria de massa tornaram a TN mais sensível e ágil, fatores fundamentais para o êxito dos programas. A TN como rotina foi introduzida primeiramente nos estados do Oregon e

Massachusetts (EUA) em 1961, inicialmente para PKU (BUIST; TUERCK, 1992). No Canadá, o programa iniciou em 1969, sendo que em 1971 teve início o rastreamento voluntário na urina que, 15 anos depois, havia triado 1.000.000 de crianças (LEMIEUX *et al.*, 1988).

Já no Brasil, o programa de TN iniciou em 1976, sem direções governamentais ou políticas, a partir de um trabalho pioneiro da APAE/SP, sendo a PKU a primeira doença a ser triada. Contudo, só foi incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS) no ano de 1992 (Portaria GM/MS n.º 22, de 15 de Janeiro de 1992) com uma legislação que determinava a obrigatoriedade do teste em todos os RN vivos e incluía a avaliação para PKU e Hipotireoidismo Congênito (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002). De acordo com dados do Ministério da Saúde, em 2000, a cobertura do PNTN foi de 55% e distribuído de forma desigual, já que apenas 17 em 27 estados brasileiros tinham cobertura de mais de 30% dos RN. No ano de 2001, o Ministério da Saúde, através da Secretaria de Assistência à Saúde, empenhou-se na reavaliação da TN no SUS, o que culminou na publicação da portaria ministerial (Portaria GM/MS n.º 822, de 6 de junho de 2001) que criou o PNTN, fornecendo uma nova perspectiva para rastreio RN no sistema de saúde pública. Tal programa estabeleceu os serviços de referência em TN em todos os estados brasileiros e teve como metas a cobertura universal e a garantia de realização de todas as etapas, desde a coleta até o tratamento e o acompanhamento dos casos confirmados (CARVALHO, T. M. De *et al.*, 2007; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

As metodologias laboratoriais utilizadas na triagem e no diagnóstico da PKU são variáveis de um local para outro. Os métodos qualitativos (ou semiquantitativos são): o Teste de Guthrie, em que um pequeno disco de papel com sangue contendo excesso do aminoácido Phe provoca a inibição do crescimento da bactéria *Bacillus subtilis* em um meio de cultura; e a cromatografia de aminoácidos em camada delgada, que permite identificar, além do

aumento de Phe, o aumento de outros aminoácidos (e assim detectar simultaneamente outros distúrbios metabólicos). Os métodos quantitativos são a análise fluorimétrica e a espectrometria de massa em tandem. Preconiza-se que testes de triagem de HPA, sejam eles qualitativos ou quantitativos, sejam realizados a partir de amostras de sangue em papel filtro colhidas entre o 3º e 7º dias de vida do RN (SOUZA; SCHWARTZ, I. V.; GIUGLIANI, R., 2002). A análise enzimática não é realizada para confirmar o diagnóstico, porque a atividade de PAH é expressa apenas no fígado. A análise molecular pode ser utilizada para confirmar o diagnóstico de PKU através da identificação de duas mutações patogênicas no gene PAH. Alguns centros recomendam para diagnóstico inicial a análise de mutação e determinação de genótipos em todos os pacientes afetados (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL, 2001).

Resultado positivo de rastreamento para HPA ocorre quando os níveis de Phe estão acima de 2 mg/dL e devem ser confirmados por uma segunda análise de Phe e Try (quantitativa). Nos casos confirmados, geralmente a concentração de Tyr é normal ou reduzida, com uma razão Phe/Tyr maior que 3, e com concentrações normais dos demais aminoácidos. Este costuma ser o padrão de todas as formas de PKU. Nestes pacientes, diagnósticos diferenciais devem ser feitos, devendo ser excluído defeito na síntese de BH4 (deficiência de trifosfato de guanosina ciclodrolase, 6-piruviltetrahidrobiopterina sintase) ou reciclagem de BH4 (deficiência de pterina-4 α -carbinolamina-desidratase e dihidropteridina redutase) (SANTAGATA *et al.*, 2017), conforme Figura 1. Estes defeitos estão presentes em 1-2% dos casos de HPA (BLAU, Nenad; SPRONSEN, Francjan J Van; LEVY, Harvey L, 2010; VOCKLEY *et al.*, 2014) e devem ser considerados em qualquer criança com problemas neurológicos de origem desconhecida e com apenas um aumento discreto das concentrações séricas de Phe (SPRONSEN, Francjan J Van *et al.*, 2017), sendo que alguns pacientes com

deficiência de trifosfato de guanosina ciclohidrolase podem ter concentrações normais de Phe durante período neonatal (WEGBERG, A. M. J. VAN *et al.*, 2017).

Com a exceção da deficiência de dihidropteridina redutase que pode ser diagnosticada pela atividade da dihidropteridina redutase por papel filtro, as outras formas de deficiência de BH4 podem ser diagnosticadas por padrões específicos de pterinas na urina ou no papel filtro (VOCKLEY *et al.*, 2014; WEGBERG, A. M. J. VAN *et al.*, 2017).

2.1.6 Manifestações clínicas

Os RN são assintomáticos antes do início da introdução dos alimentos contendo Phe (leite materno ou fórmula infantil padrão) e se não for detectada pela triagem do RN, o início da PKU é insidioso e pode não causar sintomas até a infância precoce. Nos pacientes com PKU não tratados a doença inicia nos primeiros meses de vida por hipotonia e atraso neuropsicomotor, crises convulsivas, irritabilidade e odor característico de urina de rato (SANTOS, L. L. Dos *et al.*, 2006). As crianças não tratadas não conseguem atingir os marcos necessários iniciais de desenvolvimento, podendo apresentar comprometimento progressivo na função cerebral, apresentando dificuldades na aprendizagem que evolui para deficiência intelectual de grau variável (leve a grave), distúrbios comportamentais (déficit de atenção, hiperatividade, sintomas autísticos) e possuem pele clara com cabelos aloirados e hipopigmentação da íris, em consequência da reduzida síntese de melanina. Além disso, possuem lesões eczematóides na pele exposta ao sol e sinais de liberação piramidal (espasticidade, hiperreflexia, sinal de Babinski).

A deficiência intelectual pode ser considerada a manifestação clínica mais grave associada à PKU e piora durante a mielinização na primeira infância com o aumento da exposição dietética (BLAU, Nenad; SPRONSEN, Francjan J Van; LEVY, Harvey L, 2010).

Os mecanismos fisiopatológicos que levam ao atraso mental são complexos e existem ainda muitos aspectos desconhecidos, mas já é estabelecido que a Phe excessiva interfere com a mielinização e síntese de neurotransmissores (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL, 2001).

As pontuações de quociente de inteligência (QI) em indivíduos com deficiência de PAH são relacionadas principalmente a idade do indivíduo na época em que a dieta foi iniciada e interrompida. Nos últimos cinquenta anos, o QI tem sido uma das variáveis de desfecho primário em indivíduos com deficiência de PAH, não apenas para o monitoramento do desenvolvimento cognitivo, como também para avaliar a resposta ao tratamento (BURGARD, 2000). Uma relação inversa entre o QI e a concentração de Phe já foi descrita e a recomendação do controle metabólico por toda a vida se baseou nos dados que demonstravam um declínio nas pontuações de QI com o relaxamento do manejo da dieta (AZEN *et al.*, 1996; KOCH, R. *et al.*, 2002; WAISBREN, S. E.; SCHNELL; LEVY, H. L., 1980). Uma meta-análise de cinco estudos de 113 pacientes com PKU e 107 controles encontrou um QI substancialmente menor no grupo PKU do que no grupo controle (MOYLE *et al.*, 2007). Outra meta-análise com quarenta estudos mostrou que fenilcetonúricos de 0-12 anos de idade, cujo tratamento foi iniciado no período neonatal, tiveram uma redução no QI de 1,3 a 3,1 para cada aumento de 100 micromol/L nas concentrações médias de Phe e mostrou uma redução no QI de 1,9 a 4,1 pontos por cada aumento de 100 micromol/L nas concentrações médias de Phe ao longo da vida de pacientes tratados precocemente (WAISBREN, Susan E. *et al.*, 2007).

Embora muitos indivíduos com deficiência de PAH não sejam diagnosticados com transtornos psiquiátricos, é comum a ocorrência de índices elevados de sintomas psiquiátricos, especialmente ansiedade e depressão. A gravidade dos sintomas está correlacionada a um aumento da Phe, e de modo geral, a redução da Phe resulta na melhora dos sintomas

(BURGARD, 2000; DEROCHE; WELSH, 2008; MOYLE *et al.*, 2007; WAISBREN, Susan E. *et al.*, 2007).

Os pacientes tratados com intervenção dietética contínua após o diagnóstico de rastreio de RN ainda podem apresentar algumas sequelas neurológicas, embora muito menos significativas do que os pacientes não tratados. Uma área de cognição particularmente afetada é a função executiva (lobo frontal). Uma deficiência leve nesta área é observada mesmo em pacientes com bom controle dietético dos níveis de Phe (CHRIST *et al.*, 2009; LEUZZI, Vincenzo *et al.*, 2004).

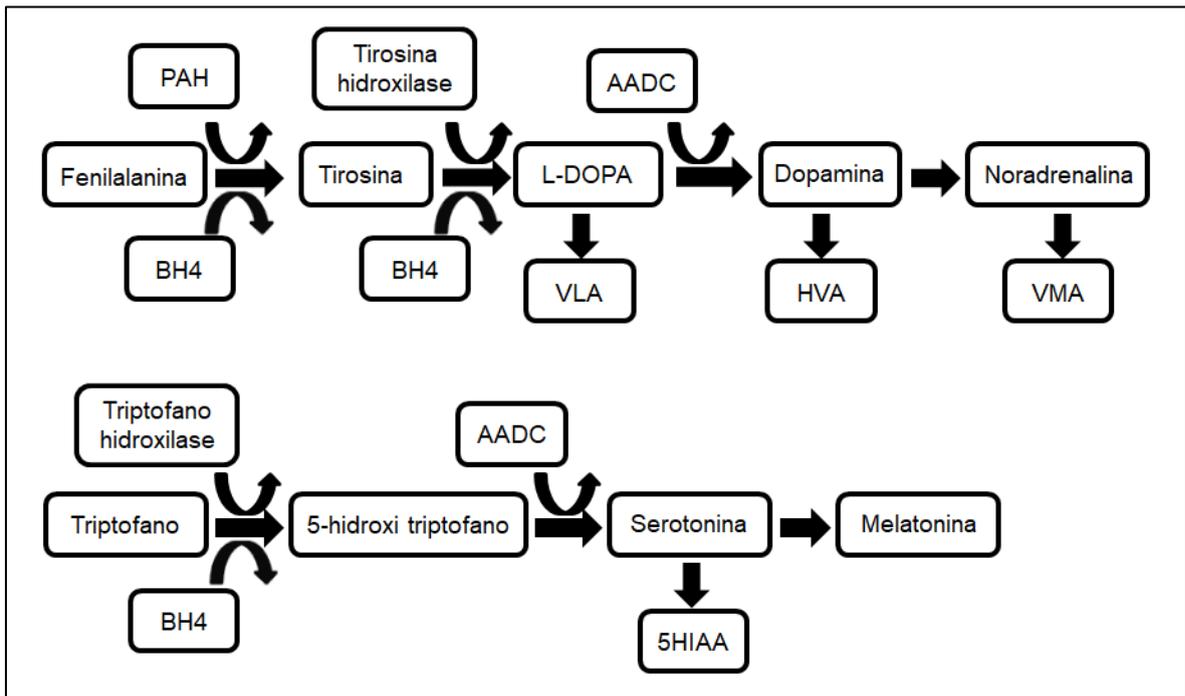
O excesso de Phe também pode levar a embriopatia nas gestantes com PKU, visto que pode ocasionar malformações cardíacas, microcefalia, anomalias vertebrais, estrabismo e retardo mental mesmo que o feto não tenha PKU (GAMBOL, 2007).

2.1.7 Neurobiologia

A Phe é um aminoácido aromático essencial metabolizado principalmente no fígado. A Phe que não é necessária para o anabolismo proteico é hidroxilada em Tyr pela PAH. Esta tem uma estrutura quaternária possuindo quatro cadeias polipeptídicas. Para a conversão de Phe a Tyr, a enzima requer a presença do cofator BH₄ (SURTEES; BLAU, N, 2000). A Tyr é metabolizada em L-3,4-di-hidroxifenilalanina (L-DOPA) por ação da tirosina hidroxilase. A descarboxilase dos aminoácidos aromáticos tipo L, um enzima piridoxina dependente, é responsável pela conversão da L-dopa em dopamina, que posteriormente é convertida em noradrenalina (Figura 4). Essas catecolaminas têm papéis em muitas funções cerebrais como atenção, memória, cognição e emoção (DAUBNER; LE; WANG, S., 2012). Já o triptofano (Figura 4) é hidroxilado em 5 hidroxitriptofano, por meio da triptofano hidroxilase e seu

cofator BH₄, que após é convertido em serotonina pela descarboxilase dos aminoácidos aromáticos tipo L (GONZÁLEZ *et al.*, 2016).

Figura 4 – Representação esquemática da síntese da serotonina e dopamina e dos seus metabólitos

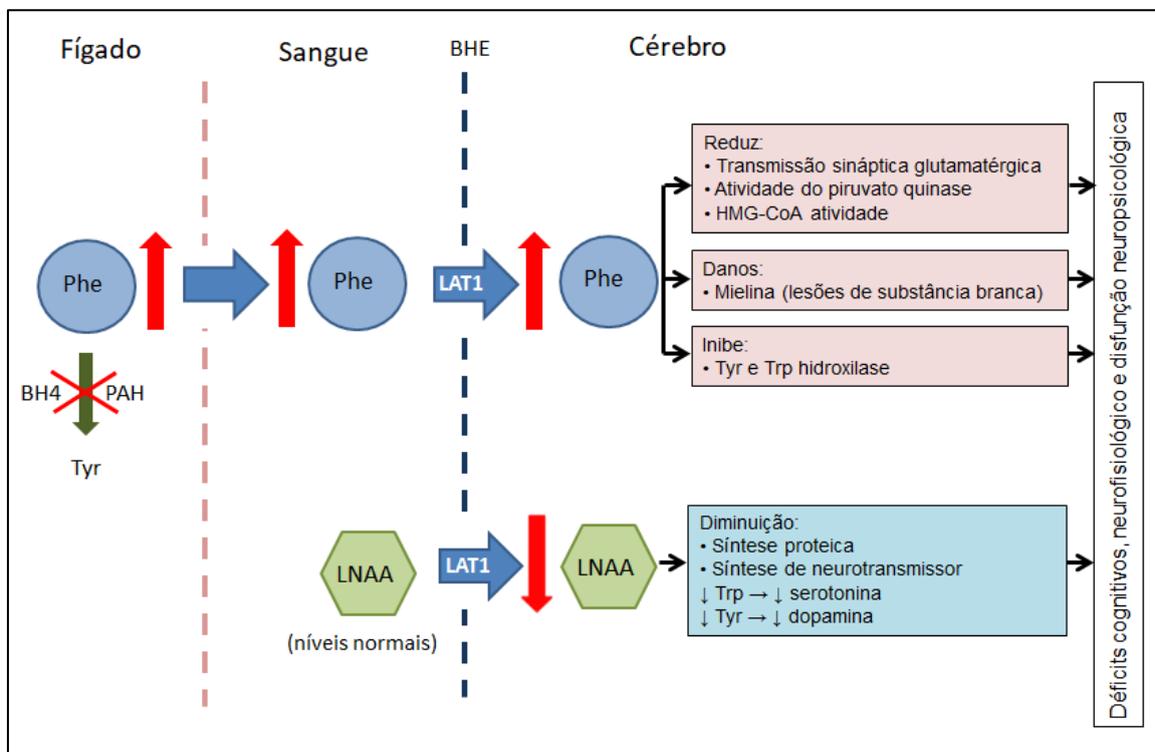


AADC: descarboxilase dos aminoácidos aromáticos tipo L, BH₄: tetrahydrobiopterina, L-DOPA: L-3,4-di-hidroxifenilalanina, 5HIAA: ácido hidroxindoleacético, HVA: ácido homovanílico, PAH: fenilalanina hidroxilase, VLA: ácido vanilláctico, VMA: ácido vanilmandélico. Fonte: adaptado de GONZÁLEZ *et al.*, 2016.

Tem sido postulado que a neurotoxicidade relacionada aos níveis elevados de Phe pode ser explicada em parte pelo fato da Phe dividir o mesmo transportador aminoácido do tipo-L1 (LAT1) com LNAA (principalmente Try e triptofano) e competir com este na passagem através da BHE (PARDRIDGE, 1998), fato este que causaria inibição da síntese de proteínas e de neurotransmissores, levando a níveis deficientes de dopamina e serotonina (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL, 2001). Esse mecanismo é ilustrado na Figura 5, que mostra os efeitos negativos de altas

concentrações de Phe no cérebro, bem como os efeitos de concentrações muito baixas de LNAA. Essas baixas concentrações de LNAA são o resultado do efeito da Phe elevada no transporte de LNAA do sangue para cérebro, mesmo quando as concentrações sanguíneas de LNAA estão dentro da normalidade. Além disso, os altos níveis de Phe no cérebro podem produzir uma inibição da atividade tirosina hidroxilase e triptofano hidroxilase, causando uma redução na biossíntese da dopamina e serotonina (GONZÁLEZ *et al.*, 2016). Outros possíveis mecanismos de lesão cerebral causados pela PKU incluem atividade reduzida de piruvato quinase, neurotransmissão glutamatérgica perturbada, atividade reduzida da enzima 3-hidroxi-3 -metilglutaril coenzima A redutase (BLAU, Nenad; SPRONSEN, Francjan J Van; LEVY, Harvey L, 2010; SPRONSEN, Francjan J Van *et al.*, 2017).

Figura 5 – Fisiopatologia da lesão cerebral na fenilcetonúria



Phe: fenilalanina, BHE: barreira hematoencefálica, LNAA: aminoácidos neutros de cadeia longa, LAT1: transportador de aminoácidos do tipo L1, BH4: tetrahydrobiopterina, HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A, Tyr: tirosina, Trp: triptofano. Fonte: adaptado de FEILLET *et al.*, 2010.

As concentrações elevadas de Phe no cérebro podem prejudicar a função neuropsicológica através de vários mecanismos (SURTEES; BLAU, N, 2000). O acúmulo de Phe pode causar, também, redução de mielina, perda neuronal e diminuição dos níveis de ligações interneuronais (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL, 2001; PIETZ *et al.*, 1999). Estudos de imagem descreveram lesões da substância branca associadas à formação reduzida de mielina e já foi descrito uma relação entre anormalidades da substância branca e comprometimento neuropsicológico (ANDERSON, P. J. *et al.*, 2007). Dessa forma, a exposição ao excesso Phe pode resultar em uma redução do volume da substância branca em indivíduos com PKU, sem intervenção dietética (STEVENSON, M.; MCNAUGHTON, 2013) e lesão da substância branca na ressonância magnética (RNM) pode estar presente em muitos dos pacientes com PKU, principalmente a partir da segunda década de vida, inclusive naqueles que receberam diagnóstico e tratamento dietético precoce (ANDERSON, P. J.; LEUZZI, Vincenzo, 2010; BICK *et al.*, 1993; LEUZZI, V. *et al.*, 1995; MASTRANGELO *et al.*, 2015; THOMPSON, A. J. *et al.*, 1993). Um achado comum é um aumento simétrico do sinal ponderado em T2 na substância branca periventricular (LEUZZI, V. *et al.*, 1995), que já foram descritas em até 90% dos pacientes. Difusão restrita na substância branca de fenilcetonúricos mal controlados também é frequentemente relatada (ANDERSON, P. J.; LEUZZI, Vincenzo, 2010).

O mecanismo envolvido na patogênese e impacto clínico dessas lesões ainda é desconhecido. Acredita-se que essas alterações representem um aumento do volume na bainha de mielina causada pelo aumento da concentração de Phe (BICK *et al.*, 1993; THOMPSON, A. J. *et al.*, 1993) e dois estudos controlados mostraram melhora das lesões na substância branca, em 3 a 6 meses, após a diminuição dos níveis séricos de Phe (CLEARY, M. A. *et al.*, 1995; WHITE, Desirée A. *et al.*, 2013). A gravidade das anormalidades parece estar relacionada à concentração sérica de Phe (MASTRANGELO *et al.*, 2015), sendo que

nenhuma lesão na substância branca de pacientes com níveis de Phe menores que 5 a 10mg/dL foi relatada (WEGBERG, A. M. J. VAN *et al.*, 2017).

2.1.8 Tratamento

Por muitos anos, a PKU foi considerada uma doença com déficit cognitivo grave para o qual nada poderia ser feito. Mas, em meados da década de 1950, uma dieta especial para fenilcetonúricos foi desenvolvida (BICKEL; GERRARD; HICKMANS, 1953) e logo crianças tratadas podiam evitar a deficiência intelectual (HORNER; STREAMER, 1956).

O tratamento da PKU deve ser iniciado assim que for possível, preferivelmente na primeira semana de vida, com o objetivo de fazer com que o nível sérico de Phe fique dentro da faixa terapêutica nas duas primeiras semanas de vida. Cada 4 semanas de atraso no início do tratamento pode resultar em um declínio de aproximadamente quatro pontos de QI, o que ressalta o conhecimento de que o dano neurológico começa cedo, logo após o nascimento (SMITH, I; BEASLEY; ADES, 1990). Assim, logo após o diagnóstico, o nível sérico de Phe deve ser reduzido o mais rápido possível até a faixa terapêutica de 2 a 6 mg/dl (SPRONSEN, Francjan J Van *et al.*, 2017). Dependendo dos níveis iniciais de Phe, a mesma pode ser excluída da dieta até que seu nível se aproxime da faixa terapêutica. A seguir, uma dieta restrita em Phe pode ser iniciada e titulada. Muitas vezes o aleitamento materno é possível, combinado com uma fórmula metabólica isenta de Phe, mas geralmente é limitado a aproximadamente 25% da dieta do lactente, dependendo da gravidade da doença. A ingestão de Phe através do leite materno deve levar em conta a dose diária de Phe. A restrição da dieta materna não tem impacto na composição de aminoácidos do leite materno (VOCKLEY *et al.*, 2014).

A terapia com restrição dietética da ingestão de Phe continua a ser o pilar da terapia para a PKU, de forma a evitar os efeitos neuropatológicos da doença (CAMP *et al.*, 2014). A dieta baixa em Phe inclui alimentos que possuem baixo teor proteico como frutas, alguns vegetais, gorduras e óleos, bem como produtos especialmente formulados de baixo teor proteico como farinha, massas e pão. Adesão à dieta é essencial para o tratamento, por isso é necessário monitorar a ingestão alimentar, realizando com um planejamento cuidadoso sob supervisão de profissionais capacitados (BLAU, Nenad; SPRONSEN, Francjan J Van; LEVY, Harvey L, 2010; VOCKLEY *et al.*, 2014).

A composição da dieta para PKU mudou muito pouco desde que foi instituída nos anos 1950. Basicamente, é uma dieta pobre em proteínas suplementada por uma mistura de aminoácidos isenta de Phe e acrescida de minerais, vitaminas e outros nutrientes (fórmula metabólica), contudo a baixa palatabilidade dos substitutos da proteína, descrita por alguns pacientes, afeta negativamente a adesão ao tratamento, especialmente em crianças mais velhas (MACDONALD, Anita *et al.*, 2010). A Tabela 1 traz um breve sumário da terapêutica dietética utilizada na PKU (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Tabela1 – Terapêutica dietética na fenilcetonúria

| FÓRMULA METABÓLICA | DIETA |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Fornece proteína (isenta de Phe); • Substitui alimentos ricos em proteínas, como carne e produtos lácteos; | <ul style="list-style-type: none"> • A dieta inclui alimentos com pouca proteína (baixa em Phe); • Contém a proteína dos alimentos usando as diretrizes abaixo; • A quantidade de gramas é determinada individualmente para cada paciente; |
| ALIMENTOS COM POUCA PROTEÍNA - SEM LIMITE | |
| <p>Alimentos deste grupo não precisam de cálculo de níveis de Phe para serem consumidos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frutas: maioria das frutas, com exceção de figos secos; • Vegetais: maioria dos vegetais, pickles em vinagre; • Gorduras: manteiga, margarina, toucinho, 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, manjar, tapioca, sagu; | |
| ALIMENTOS DE MÉDIO TEOR DE PROTEÍNA - PRECISA CONTAR PROTEÍNA | |
| <p>Alimentos deste grupo contêm níveis médios de Phe, devendo seu conteúdo ser calculado acuradamente. Pesar a comida após cozinhar.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vegetais: batatas, aipim, batata doce; • Frutas: banana (uma pequena porção por dia), abacate, maracujá, frutas secas; • Alimentos especiais com baixo teor de proteína; • Arroz; | |
| ALIMENTOS RICOS EM PROTEÍNAS - NÃO COMER | |
| <p>Alimentos deste grupo contêm altos níveis de Phe e não devem ser consumidos por pacientes com PKU.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Todos os tipos de carne, peixe, ovos; • Nozes, soja, lentilha, ervilha, feijão, leite e produtos feitos destes alimentos; • Laticínios: leite, queijos, sorvete, cremes; • Grãos, mingau de leite, cereais, pão, massas, aveia; • Chocolate e achocolatados; • Aspartame. | |

Fonte: adaptado de MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013.

Dificuldade em manter níveis séricos de Phe na faixa recomendada em adolescentes foi documentado (FISCH *et al.*, 1997; WALTER, J H *et al.*, 2002). Estudo recente demonstrou que o conhecimento dos pais e crianças sobre as recomendações de tratamento e os produtos alimentares não têm impacto direto na atitude com a dieta PKU. Limitar a independência das crianças na seleção de refeição, desamparo para aderência e vergonha resultante da necessidade de seguir uma dieta diferente observada nas famílias da PKU é

responsável por moldar e perpetuar uma atitude consistentemente negativa para a dieta. O atendimento de pacientes pediátricos com PKU requer uma terapia familiar e individual consistente a longo prazo. Em relação ao esforço educacional, uma boa relação entre pais e filho bem como o ensino de comportamentos que motivam pacientes para cumprir a dieta são de grande importância (WITALIS *et al.*, 2017).

Os requisitos de nutrientes para indivíduos com deficiência de PAH não é diferente da população geral, exceto as quantidades de Phe, Tyr e proteína (SINGH, R. H. *et al.*, 2014), e estão representados na FIGURA 6. Pacientes com deficiência mais grave de PAH geralmente toleram uma ingestão diária de menos de 350 mg de Phe e, portanto, a qualidade dos suplementos de aminoácidos é importante. Se doses inadequadas de aminoácidos são ofertadas, ocorre prejuízo na síntese protéica e catabolismo (SPRONSEN, Francjan J Van *et al.*, 2017). A quantidade de ingestão de Phe, Try e proteína recomendados pela Organização Internacional de Nutricionistas para Doenças Metabólicas Genéticas está demonstrada na Figura 6.

Figura 6 – Valores de ingestão de Phe, Tyr e proteína para indivíduos com deficiência de fenilalanina hidroxilase

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

IDR: ingestão diária recomendada, Phe: fenilalanina, Tyr: tirosina. ^a Recomendações proteicas para indivíduos consumindo alimentos medicinais a base de aminoácidos sem Phe como parte de sua fonte de proteínas. ^b A ingestão recomendada para bebês e crianças com menos de 4 anos de idade se destina a indivíduos com uma forma grave de deficiência de PAH que sejam tratados apenas com dieta de restrição de Phe. As recomendações de consumo energético e de líquidos não diferem da população normal. ^c Os valores de Phe recomendados para bebês prematuros com deficiência de PAH podem ser mais elevados. ^d A tolerância a Phe costuma se estabilizar entre os 2 a 5 anos de idade, uma vez que valores recomendados de Phe se baseiam tanto no tamanho (aumentando com a idade) quanto na taxa de crescimento (diminuindo com a idade). Para cada indivíduo a ingestão de Phe é ajustada com base no monitoramento frequente da concentração sérica de Phe. ^e A faixa de ingestão de Phe diz respeito a todo o espectro da deficiência de PAH (de leve a grave). ^f É necessário que a ingestão recomendada de proteína seja superior a IDR para ajudar indivíduos com deficiência de PAH a terem crescimento normal. ^g As recomendações são ligeiramente mais elevadas para gestantes com ≤19 anos de idade. ^h A ingestão de nutrientes durante o período de aleitamento deve ser igual à ingestão recomendada para o terceiro trimestre de gravidez em todas as mulheres. Fonte: adaptado de SINGH *et al.*, 2014.

Historicamente, a liberalização da dieta com restrição de Phe e o relaxamento do controle da Phe eram permitidos. Dado o acúmulo de mais informações sobre os efeitos de concentrações elevadas de Phe sobre a função cerebral, contudo, esta prática não é mais admissível e o tratamento dietético restritivo em Phe deve ser mantido por toda a vida (SPRONSEN, Francjan J Van *et al.*, 2017; VOCKLEY *et al.*, 2014). Existem fortes evidências respaldando o posicionamento de que o tratamento e a manutenção do controle metabólico por toda a vida é essencial para um funcionamento adequado de indivíduos com PKU. Embora o déficit intelectual não ocorra em pacientes bem controlados na infância, diversos desfechos adversos neurocognitivos e psiquiátricos, incluindo comprometimentos do funcionamento executivo e sintomas psiquiátricos como ansiedade, depressão e fobias, podem se desenvolver mais tarde quando o controle da Phe é abandonado (BRUMM; BILDER, D.; WAISBREN, S. E., 2010; BURTON, B. K. *et al.*, 2013; SMITH, Isabel; KNOWLES, 2000; SULLIVAN; CHANG, P., 1999). Estes sintomas também podem fazer com que o retorno ao controle metabólico se torne cada vez mais difícil, uma vez que a adesão ao tratamento depende de tarefas como planejamento e organização, as quais dependem de habilidades executivas intactas. Portanto, recomenda-se que os pacientes sejam mantidos sob controle metabólico conforme avançam para a idade adulta (DEMIRKOL, M. *et al.*, 2011; VOCKLEY *et al.*, 2014).

A manutenção da dieta para toda a vida também foi apoiada por descobertas em um estudo de acompanhamento a longo prazo de fenilcetonúricos que participaram de um ensaio randomizado de manejo dietético. Nesse estudo foram acompanhadas crianças que foram tratadas desde o nascimento com uma dieta restrita em Phe até chegarem aos 6 anos de idade e após os 6 anos foram aleatoriamente randomizados para permanecer em uma dieta restrita Phe ou terminar a terapia dietética. Com aproximadamente 25 anos de idade, 70 dos 125 pacientes foram reavaliados e o grupo que permaneceu na dieta restrita de Phe teve

menos sintomas (como eczema, asma, cefaléia, hiperatividade, depressão, fobias) do que o grupo que descontinuou a dieta. A continuação da dieta também foi associada a melhores resultados de testes de avaliação intelectual e menos alterações na RNM (KOCH, R. *et al.*, 2002).

Não somente a duração do tratamento da PKU, mas também os níveis séricos de Phe recomendados como meta terapêutica, têm sofrido modificações ao longo da história (Tabela 2). Na década de 90, era considerado como alvo terapêutico níveis de Phe de 2 a 6 mg/dL para fenilcetonúricos com até 13 anos de vida ou gestantes e para maiores de 13 anos, era permitido nível de 2 a 15 mg/dL (BLAU, Nenad; BLASKOVICS, 1996). Contudo, recente diretriz europeia recomenda para fenilcetonúricos com menos de 12 anos ou gestantes, um alvo de 2 a 6mg/dL e para maiores de 12 anos um alvo de 2 a 10 mg/dL (WEGBERG, A. M. J. VAN *et al.*, 2017), enquanto que diretriz americana orienta um alvo de níveis de Phe de 2 a 6 mg/dL para todas as idades (VOCKLEY *et al.*, 2014).

Tabela 2 – Níveis séricos recomendados de fenilalanina

| Década de 90 ^a | | Diretriz europeia ^b | | Diretriz americana ^c | |
|---------------------------|-----------------------|--------------------------------|-----------------------|---------------------------------|-----------------------|
| Idade | Phe alvo ^d | Idade | Phe alvo ^d | Idade | Phe alvo ^d |
| 0 – 13 anos | 2 – 6 | 0 – 12 anos | 2 – 6 | 0 – 12 anos | 2 – 6 |
| > 13 anos | | > 12 anos | 2 – 10 | > 12 anos | 2 – 6 |
| - permitido | 2 – 15 | | | | |
| - desejável | 2 – 10 | | | | |
| Gestação | 2 – 6 | Gestação | 2 – 6 | Gestação | 2 – 6 |

Phe: fenilalanina. Fontes: ^aBLAU, BLASKOVICS, 1996. ^bWEGBERG *et al.*, 2017. ^cVOCKLEY *et al.*, 2014.

^dPhe alvo em mg/dL.

As mulheres com PKU devem receber aconselhamento genético sobre os efeitos teratogênicos das altas concentrações de Phe no plasma durante a gravidez. Uma dieta

rigorosa restrita em Phe deve iniciar alguns meses antes da concepção, a fim de manter concentrações normais de Phe entre 2 a 6 mg/dL. Após a concepção, a orientação nutricional e médica é essencial, assegurando, assim, o aporte adequado de energia com a proporção apropriada de proteína, gordura e hidratos de carbono (TREFZ, Friedrich K; BLAU, Nenad, 2003). Caso o início do tratamento seja tardio, a partir do segundo ou terceiro trimestre de gestação, a criança pode vir a apresentar baixo peso, microcefalia e déficit cognitivo, que costumam ser irreversíveis (WILLIAMS; MAMOTTE; BURNETT, John R, 2008).

Existem duas outras intervenções dietéticas que podem ser utilizadas na PKU, o glicomacropéptido (GMP) e os LNAA. GMP ou caseinomacropéptido é uma proteína derivada do soro do queijo que é rica em aminoácidos essenciais específicos, mas não contém Try, triptofano ou Phe. Esta proteína pode ser um complemento útil para a dieta com restrição de Phe, quando fabricada com uma pureza suficiente para garantir que seja livre de Phe e que possa conter vestígios de outras proteínas de soro e suplementada com aminoácidos aromáticos que estejam ausentes (BLAU, Nenad; SPRONSEN, Francjan J Van; LEVY, Harvey L, 2010). Estudo controlado duplo-cego mostrou que a frequência de ingestão de alimentos foi maior com GMP do que com a fórmula metabólica tradicional e o GMP foi considerado mais palatável e foi observado melhora de sintomas gastrointestinais e menos fome quando comparado com a fórmula padrão (NEY *et al.*, 2016). Outro estudo sugere que o GMP pode ser usado para substituir 50% da ingestão de proteína, de forma a melhorar o valor nutritivo e palatabilidade da dieta e para fornecer uma dieta mais satisfatória (ZAKI *et al.*, 2016).

Já os LNAA podem ser adicionados à dieta para competir com a Phe pelo mesmo transportador no trato gastrointestinal e na BHE (CONCOLINO *et al.*, 2017). Os LNAA podem ser usados em conjunto com o tratamento dietético convencional, com uma quantidade calculada de proteína natural, e tipicamente fornecem 20 a 30% do requerimento de proteína

total, com 70-80% de proteína fornecida por fontes naturais (SPRONSEN, Francjan J. VAN *et al.*, 2010). Em pacientes fenilcetonúricos, estudo duplo-cego mostrou que a concentração sérica de Phe diminuiu significativamente quando pacientes foram tratados com LNAA (MATALON, R. *et al.*, 2007). Outro estudo duplo cego, controlado por placebo, também mostrou uma redução nos níveis séricos de Phe durante tratamento de curto prazo com LNAA e também observou efeito benéfico no funcionamento executivo (SCHINDELER *et al.*, 2007). Além disso, alguns estudos sugerem que o uso de LNAA pode ser benéfico em adolescentes e adultos com níveis séricos elevados de Phe que relaxaram ou não seguem recomendações de tratamento dietético convencional ou que foram diagnosticados tardiamente e não foram previamente tratados (KALKANOĞLU *et al.*, 2005; SCHINDELER *et al.*, 2007).

Os LNAA estão contraindicados na gravidez e em crianças pequenas, já que os níveis séricos maternos de Phe podem não ser suficientemente reduzidos durante a gravidez para prevenir a síndrome da PKU materna e não há dados sobre segurança e eficácia dos LNAA em crianças pequenas. Precaução deve ser tomada ao usar LNAA em indivíduos que estão em medicamentos psicotrópicos, pois podem afetar neurotransmissores cerebrais. A maioria dos produtos LNAA atualmente disponíveis não contém minerais e vitaminas, e seu uso requer monitoramento freqüente de biomarcadores relevantes (CAMP *et al.*, 2014).

Em 2007, o primeiro agente farmacológico para o tratamento da deficiência de PAH, o dicloridrato de sapropterina, foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA). Em 2015, sua aprovação foi estendida a crianças menores de 4 anos na Europa (PORTA; SPADA; PONZONE, 2017). A sapropterina é uma forma sintética do cofator natural BH4. A primeira descrição na literatura de pacientes que responderam à administração de BH4 por via oral com uma diminuição acentuada da concentração sérica de Phe, abrindo novas possibilidades terapêuticas para os indivíduos afetados, foi realizada em 1999 (KURE, Shigeo *et al.*, 1999) e

desde então se observou que alguns pacientes com PKU, que tem alguma atividade enzimática residual de PAH, respondem a administração da sapropterina, ainda que não tenham deficiência endógena de BH4 (VOCKLEY *et al.*, 2014). Não se conhece o mecanismo pelo qual a atividade residual de PAH é reforçada, mas sabe-se que a BH4 funciona como uma chaperona farmacológica que melhora a estabilidade da proteína mutante, levando a uma potencialização da hidroxilação da Phe em Tyr (WEGBERG, A. M. J. VAN *et al.*, 2017).

Aproximadamente 25 a 50% dos pacientes com deficiência de PAH são responsivos a sapropterina (UTZ *et al.*, 2012; ZIESCH *et al.*, 2012). Os pacientes com deficiência leve de PAH são os mais propensos a apresentarem resposta, já que é preciso um pouco de proteína estável para que a sapropterina funcione. Apesar disso, foram identificados pacientes responsivos mesmo entre aqueles com deficiência total de PAH. O genótipo pode prever a resposta a sapropterina, mas por vezes as correlações entre genótipo e fenótipo podem ser imperfeitas (LEVY, Harvey L. *et al.*, 2007; MUNTAU, Ania C. *et al.*, 2002). Portanto, sugere-se que um teste deve ser realizado para determinar a responsividade do paciente a terapia com sapropterina antes de se iniciar o tratamento rotineiro (VOCKLEY *et al.*, 2014) e vários testes de responsividade ao BH4 já foram propostos com doses de 5 a 20 mg/kg de BH4 (ANJEMA *et al.*, 2013; BLAU, Nenad *et al.*, 2009; LEE, Phillip *et al.*, 2008; TREFZ, Friedrich K. *et al.*, 2009). Políticas para testar a resposta ao BH4 diferem entre a Europa e os EUA (Figura 7).

Na Europa, após do diagnóstico de HPA, devem ser coletadas amostras de sangue em papel filtro ou urina para exclusão de deficiências de BH4. Após, um teste de responsividade ao BH4 pode ser realizado com 20 mg/kg de peso corporal de sapropterina por via oral. Esse teste era descrito sendo realizado em 3 dias (BLAU, Nenad; SPRONSEN, Francjan J Van; LEVY, Harvey L, 2010), mas diretriz recente recomenda teste em 24 horas para RN e 48 horas para pacientes que não foram testados no período neonatal (SPRONSEN, Francjan J

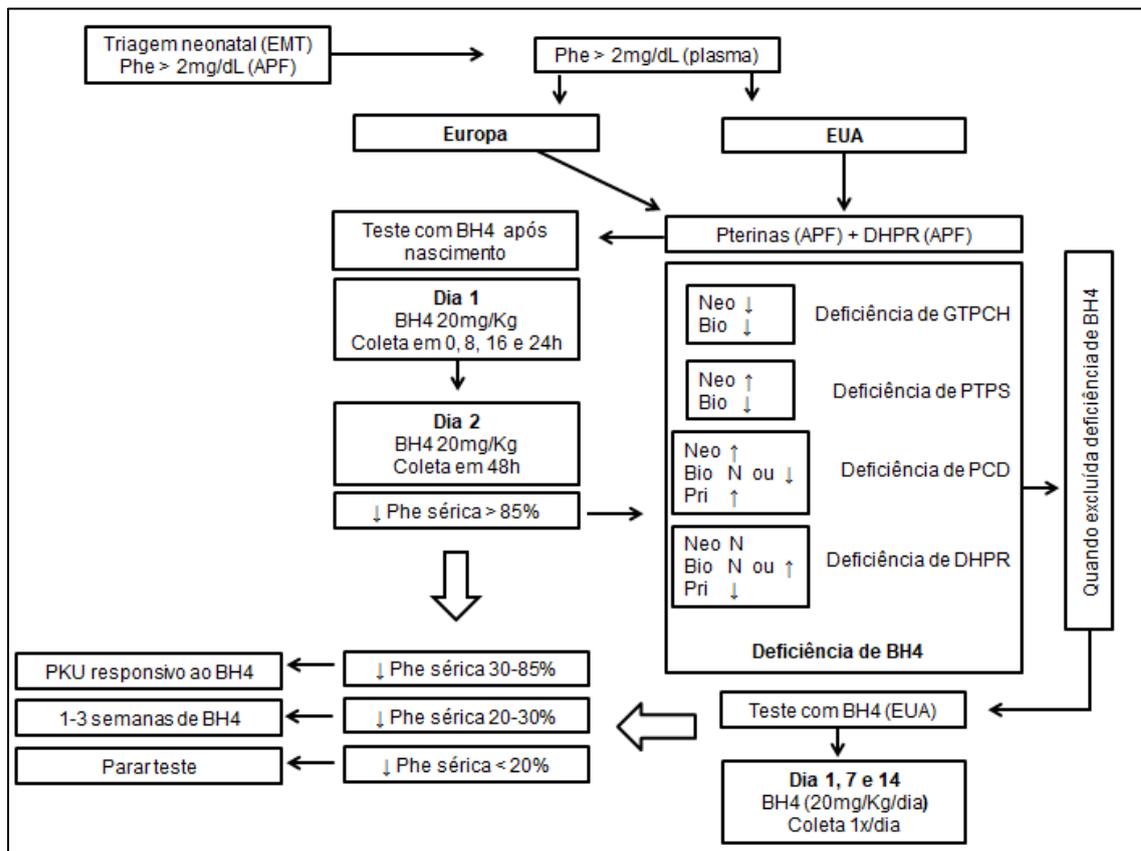
Van *et al.*, 2017). Quando uma diminuição dos níveis séricos de Phe for maior que 30%, identificam-se pacientes potencialmente responsivos ao BH4 (PORTA; SPADA; PONZONE, 2017), enquanto que quando a diminuição de Phe for entre 20 a 30%, sugere-se realizar teste de responsividade mais prolongado (de 1 a 3 semanas) e quando houver uma redução nos níveis séricos de Phe maior que 85%, o teste pode ser indicativo de deficiência de BH4 (BLAU, Nenad; SPRONSEN, Francjan J Van; LEVY, Harvey L, 2010).

Nos EUA, o BH4 não é testado em RN. Excluída a deficiência em BH4, o paciente inicia tratamento dietético para PKU e posteriormente o teste de responsividade ao BH4 é realizado por 2 a 4 semanas (BLAU, Nenad; SPRONSEN, Francjan J Van; LEVY, Harvey L, 2010). Caso o exame seja feito no início da infância, recomenda-se que os níveis de Phe no sangue sejam reduzidos inicialmente para 8 a 10 mg/dL. Frequentemente, a responsividade a sapropterina é determinada pela obtenção do nível basal de Phe no sangue no dia em que o medicamento é iniciado (o que é considerado como valor de referência), e o paciente inicia o tratamento com uma única dose diária de sapropterina de 20 mg/kg. Dosagens adicionais dos níveis de Phe no sangue são então obtidas a intervalos regulares, geralmente a cada 24 horas, uma semana, duas semanas e, em alguns casos, três ou quatro semanas. A maioria dos pacientes responsivos a sapropterina tem uma redução rápida do nível de Phe no sangue, mas ocasionalmente essa resposta pode demorar de duas a quatro semanas (VOCKLEY *et al.*, 2014). Já no Brasil, estudo realizou avaliação da responsividade ao BH4 em 3 dias, sendo considerados responsivos os pacientes com redução $\geq 30\%$ de Phe após 8 h da administração de BH4 ou redução $\geq 30\%$ de Phe após 24 h da administração (GIUGLIANI, L. *et al.*, 2011).

Após a avaliação de responsividade ao BH4, o tratamento inicia com 10 a 20 mg/Kg de peso corporal de sapropterina e a ingestão de proteína natural é aumentada gradualmente, com a orientação de um nutricionista. A dose de BH4 é ajustada e os suplementos de aminoácidos são diminuídos, enquanto as concentrações de sangue de Phe são mantidas na

faixa alvo. Os responsivos ao BH4 serão considerados aqueles que, a longo prazo, aumentam a quantidade de proteína natural na dieta em no mínimo 100% ou que obtem controle bioquímico melhorado com níveis de Phe na faixa alvo acima de 75% (SPROSEN, Francjan J Van *et al.*, 2017).

Figura 7 – Diagnóstico diferencial de hiperfenilalaninemia e teste com BH4



EMT: espectrometria de massa em tandem, Phe: fenilalanina, APF: amostra em papel filtro, DHPR: dihidropteridina redutase, Neo: neopterin, Bio: biopterina, Pri: primaapterina, GTPCH: trifosfato de guanósina ciclodrolase, PTPS: 6 piruvil-tetra-hidrobiopterina sintase, PCD: pterina-4 α -carbinolamina desidratase, BH4: tetrahidrobiopterina, PKU: fenilcetonúria, N: normal. Fonte: adaptado de BLAU; SPROSEN; LEVY, 2010; SPROSEN *et al.*, 2017 e ANJEMA *et al.*, 2013.

O tratamento com BH4 deve ser interrompido se as concentrações séricas de Phe estiverem consistentemente acima da faixa alvo superior, com uma falta de resposta ao aumento da dose de BH4. Se o estado nutricional se deteriorar, por exemplo, desenvolvimento

de obesidade ou deficiências nutricionais, a descontinuação do tratamento com BH4 deve ser discutida. O tratamento com BH4 pode ser administrado durante a gravidez, mas apenas se as mulheres são conhecidas como respondentes com BH4 e o tratamento dietético por si só não tem êxito (SPRONSEN, Francjan J Van *et al.*, 2017). O custo da terapia com BH4 varia de US\$ 10.000 a US\$ 80.000 por paciente por ano, dependendo da dose e peso corporal (PORTA; SPADA; PONZONE, 2017). Para pacientes que conseguem manter os níveis séricos de Phe dentro da faixa desejada usando apenas o tratamento dietético, o principal benefício do tratamento com sapropterina é o aumento da tolerância à proteína, o que permite a inclusão de novos alimentos proteicos na dieta. Em alguns pacientes, o aumento da concentração dietética de Phe pode ser significativo, de duas a três vezes o valor de referência, o que afeta a qualidade de vida (VOCKLEY *et al.*, 2014).

Outra opção sugerida como possibilidade terapêutica na PKU seria a fenilalanina amônia-liase (FAL), que é uma enzima que degrada a Phe e forma o ácido trans-cinâmico. O ácido trans-cinâmico e seu produto final, o ácido benzoico, são conjugados com glicina e excretados na urina (VOCKLEY *et al.*, 2014). A primeira tentativa de investigar o uso de FAL como um tratamento para PKU foi na década de 80, quando estudos iniciais usando FAL administrada em cápsulas de revestimento entérico para fenilcetonúricos mostrou reduções nos níveis séricos de Phe (HOSKINS *et al.*, 1980). Contudo, FAL foi encontrada com baixa atividade em secreções gástricas devido à degradação da protease quando administradas oralmente. Então foi desenvolvida apresentação injetável que em um modelo de ratos com PKU, observou-se redução nos níveis séricos de Phe (SARKISSIAN, C. N. *et al.*, 1999). No entanto, após repetidas injeções da enzima FAL, foi provocada resposta imune que diminuiu de forma significativa a meia-vida da mesma. Para superar essas questões, foi gerada a FAL recombinante conjugada com polietilenoglicol. Essas modificações mantiveram a atividade

específica da FAL e reduziu sua imunogenicidade, com uma meia-vida plasmática prolongada em modelos murinos (GOLDFINGER *et al.*, 2017; HAFID, AL; CHRISTODOULOU, 2015).

Outra forma do uso da FAL tem sido testada com probióticos. Os probióticos são definidos como microorganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício de saúde ao hospedeiro. Assim, FAL expressa em organismos geneticamente modificados foram usados para tratar PKU em modelos animais (HAFID, AL; CHRISTODOULOU, 2015). O primeiro estudo foi realizado em 1999 e mostrou que a administração oral de FAL expressado por *E. coli* geneticamente modificada resultaram em redução de 31% nos níveis plasmáticos de Phe após uma hora e uma redução adicional de 44% foi observada após duas horas em camundongos com PKU (SARKISSIAN, C. N. *et al.*, 1999). Contudo, existem preocupações de segurança por um risco potencial de que o *E. coli* geneticamente modificado poderia interagir com o seu equivalente de tipo selvagem e poderia se tornar patogênico em seres humanos ou poderia alterar a composição da microbiota luminal, levando a disbiose (HAFID, AL; CHRISTODOULOU, 2015).

Em princípio, a restauração da função de enzimas alteradas poderia ser realizada com uma abordagem por terapia gênica. Vários tipos de vetores virais, incluindo adenovírus, foram examinados pelo seu potencial para corrigir PKU em modelos murinos ou em hepatócitos cultivados. Estudo infundiu um adenovírus recombinante contendo o cDNA de PAH no fígado através da veia porta de ratos com PKU. Dentro de duas semanas, houve normalização completa dos níveis séricos de Phe nestes ratos PKU. No entanto, o efeito terapêutico do vetor cessou após poucas semanas e administração repetida não refez os resultados originais devido ao desenvolvimento de uma resposta imunológica (MOCHIZUKI *et al.*, 2004).

2.2 TRANSTORNO DE DÉFICT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE

2.2.1 Aspectos Históricos

O primeiro exemplo de um distúrbio que parece ser semelhante ao TDAH foi relatado por Sir Alexander Crichton em 1798. Crichton era um médico escocês que nasceu em Edimburgo em 1763. Em 1798, ele publicou "Uma investigação sobre a natureza e origem do desarranjo mental: compreendendo um sistema conciso da fisiologia e patologia da mente humana e uma história de paixões e seus efeitos". Neste trabalho de três livros, ele demonstrou observações de casos clínicos de doença mental e enfatizou que a intensidade de atenção saudável varia dentro de um intervalo normal (PALMER; FINGER, 2001). Crichton distingue duas possibilidades de desatenção anormal como pólos opostos da "sensibilidade dos nervos", podendo estar aumentada ou diminuída (LANGE, K. W. *et al.*, 2010). No entanto, suas descrições não refletiam inteiramente o conceito atual de TDAH, já que o mesmo relatava casos somente de desatenção (PALMER; FINGER, 2001).

Por outro lado, é comum atribuir uma das primeiras descrições médicas de uma criança hiperativa para as histórias médico alemão Heinrich Hoffmann no livro "Struwwelpeter" ou "Slovenian Peter, Straw Peter", em 1844 (LANGE, K. W. *et al.*, 2010; TAYLOR, E., 2011). Na verdade, o epônimo "síndrome de Straw Peter" costumava se referir ao TDAH (BUDRYS, 2005). Mas, muito antes de Hoffman escrever seu livro, William Shakespeare, o grande dramaturgo e certamente um observador único da natureza e do comportamento humano, aludiu para um indivíduo com sérios problemas de desatenção em sua peça "King Henry VIII", na qual fez referência a uma "doença da atenção" por um de seus personagens (MARTINEZ-BADÍA, 2015).

Outra descrição do TDAH é supostamente encontrada na obra-prima de Johann Wolfgang von Goethe Faust. Na segunda parte de Fausto, publicada em 1832, Goethe

descreveu um personagem muito peculiar de um menino, *Euphorion*, que sugeria apresentar diagnóstico de TDAH, predominantemente hiperativo, retratado por um padrão de atividade motora excessiva persistente, constantemente associada a ações impulsivas e sem qualquer atenção aos avisos de seus pais ou a qualquer consequência adversa (BONAZZA *et al.*, 2011).

Contudo, a primeira descrição clínica de um conjunto de sintomas altamente parecidos com o que atualmente poderia ser diagnosticado como TDAH é geralmente atribuído ao médico pediatra inglês George Still, em 1902. Nos seus relatos sobre "algumas condições psíquicas anormais em crianças", ele descreveu um grupo de 43 crianças, que ele relatou como tendo um "defeito anormal no controle da moral". Ele descreveu essas crianças como muitas vezes sendo agressivas, desafiadoras, resistentes à disciplina, bem como excessivamente emocionais. Essas crianças tiveram problemas com concentração e atenção sustentada, bem como não poderiam aprender com as consequências de suas ações (STILL, 1902). Além disso, Still defendia a hipótese de que essa condição poderia ser hereditária ou relacionada à encefalopatia adquirida (STILL, 2006).

Ao longo do século 20, "lesão cerebral mínima", "disfunção cerebral mínima", "transtorno do cérebro mínimo", "hipercinesia" ou simplesmente "síndrome da criança hiperativa" estiveram entre os diferentes termos usados para se referir ao que é conhecido atualmente como TDAH (MARTINEZ-BADÍA, 2015). Da mesma forma, o Manual de Diagnóstico Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) em sua terceira edição, publicado em 1980 (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1980), introduziu o termo "transtorno de déficit de atenção com ou sem hiperatividade", mas o contemporâneo termo TDAH surgiu após a publicação do DSM-III-R (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1987). Por outro lado, outro grande sistema de diagnóstico, a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde em sua atual 10ª revisão (CID-10), baseia-se no termo "transtornos hipercinéticos" para se referir a um grupo de distúrbios de início precoce e

caracterizado por perturbação da atividade e atenção com ou sem transtorno de conduta (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1997).

2.2.2 Aspectos Epidemiológicos

O TDAH é um dos transtornos do desenvolvimento neurológico mais prevalente na infância. As taxas de prevalência para TDAH variam dependendo da amostra de pacientes, geografia e critérios diagnósticos. Afeta aproximadamente 9,5% de crianças de 3 anos a 17 anos de idade nos Estados Unidos (CHAN; FOGLER; HAMMERNESS, 2016) e o diagnóstico é 2,5 vezes mais frequentemente em meninos do que em meninas (FLOET; SCHEINER; GROSSMAN, 2010). Metanálise que incluiu estudos de 27 países mostrou prevalência de 3,4% (POLANCZYK *et al.*, 2015). Aproximadamente um terço do TDAH na infância persiste na idade adulta, com uma prevalência estimada de adultos de 4,4% (BARBARESI *et al.*, 2013).

O TDAH é particularmente relevante na sociedade de hoje, pois é um dos diagnósticos mais comuns na saúde mental e educacional infantil, já que muitas crianças diagnosticadas possuem problemas relacionados à educação, ao funcionamento social e/ou a outras doenças mentais (KLEIN *et al.*, 2012). Em comparação com aqueles que não apresentam TDAH, adolescentes com este transtorno estão em risco aumentado para muitos desfechos adversos na idade adulta, incluindo problemas de saúde física, saúde mental (como ansiedade, abuso de substâncias, depressão, suicídio) e do funcionamento psicossocial (como baixo rendimento acadêmico, dificuldades de relacionamento, subemprego, problemas de transgressão da lei) (CHAN; FOGLER; HAMMERNESS, 2016).

Por essas razões, esta desordem é responsável por altos custos individuais e sociais para a população (PELHAM; FOSTER; ROBB, 2007). Os custos estimados atribuídos ao

TDAH variaram de 143 a 266 bilhões de dólares por ano nos EUA, principalmente devido aos custos de cuidados de saúde relacionados ao tratamento (prescrições e visitas ambulatoriais) e educacionais (serviços de educação especial e disciplinar) para crianças e adolescentes e perda de produtividade para adultos (DOSHI *et al.*, 2012). Os custos diretos e indiretos do TDAH foram maiores entre os pré-escolares do que entre os dolescentes ou crianças (GUPTE-SINGH; SINGH, R. R.; LAWSON, 2017). Estudo na Europa relatou um custo de diagnóstico e tratamento do TDAH por paciente, no período de 2012 a 2014, de 574 a 830 euros respectivamente (CASADEI *et al.*, 2017).

2.2.3 Manifestações Clínicas

O TDAH é uma desordem complexa do neurodesenvolvimento, heterogênea e multifatorial caracterizada por sintomas persistentes de desatenção, hiperatividade e impulsividade que interferem no funcionamento ou no desenvolvimento do indivíduo. A desatenção se manifesta comportamentalmente no TDAH como divagação em tarefas, falta de persistência, dificuldade de manter o foco e desorganização e não constitui consequência de desafio ou falta de compreensão. A hiperatividade se refere à atividade motora excessiva, como uma criança que corre por tudo quando não é apropriado, fica inquieto ou conversa em excesso. A impulsividade se refere a ações precipitadas que ocorrem no momento sem premeditação e com elevado potencial para dano à pessoa (p. ex., atravessar uma rua sem olhar). A impulsividade pode ser reflexo de um desejo de recompensas imediatas ou de incapacidade de postergar a gratificação. Comportamentos impulsivos podem se manifestar com intromissão social (p. ex., interromper os outros em excesso) e/ou tomada de decisões importantes sem considerações acerca das consequências no longo prazo (p. ex., assumir um

emprego sem informações adequadas) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

A apresentação do TDAH, assim como as consequências negativas de um TDAH não diagnosticado ou mal gerido, diferem de acordo com a idade de apresentação. Crianças em idade pré-escolar, além dos principais sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade, podem demonstrar os seguintes sintomas: ausência de adaptabilidade e ritmicidade em suas vidas diárias; dificuldade no início do sono e no desenvolvimento de habilidades de autoajuda, juntamente com deficiência habilidades de comunicação; risco aumentado de lesão devido à falta de controle de impulso e desrespeito os limites físicos; pobre desenvolvimento da linguagem, incluindo a consciência fonológica necessária para a leitura, memória pouco desenvolvida e em geral, uma fraca flexibilidade cognitiva (LAFORETT; MURRAY; KOLLINS, 2008). Podem ocorrer também comportamentos que resultam em isolamento social, por exemplo, menos oportunidades de engajamento em situações fora da casa (porque a relação pai-filho está tão focada na disciplina e controle que as saídas familiares são limitadas), uma taxa de expulsão muito maior desde o cuidado infantil inicial por comportamentos disruptivos, o que limita ainda mais as oportunidades de habilidades de aprendizagem sociais através da interação entre pares (GILLIAM; SHAHAR, 2006).

Já as crianças em idade escolar, além dos principais sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade, podem ser mais intrusivas do que o normal em suas interações com colegas, estar menos consciente do que outras pessoas dos efeitos de seus comportamentos, experimentar um risco aumentado de prejudicar interações sociais (estresse familiar, frustração parental com comportamento disruptivo e tentativas ineficazes de disciplina, experiências estressantes com os pares podem levar as crianças com TDAH a

preferir interagir com crianças mais novas ou adultos que não sejam os pais, em vez de colegas da sua idade ou nível de escolaridade) (RYAN-KRAUSE, 2010a).

Cerca de 80-85% dos pré-adolescentes continuam experimentando sintomas nos anos de adolescência e 60% na idade adulta (BIEDERMAN *et al.*, 1996; FARAONE, STEPHEN V. *et al.*, 1996). Os adolescentes com TDAH têm dificuldades em manter a atenção nas tarefas de rotina, no desempenho acadêmico, nas relações entre os pares (por exemplo, aumento da vitimização) e na coesão familiar. Os pacientes não tratados têm taxas mais elevadas de comportamentos sexuais de risco, pensamentos suicidas na faculdade, encarceramentos, acidentes automobilísticos, dificuldades ocupacionais e despesas médicas. Eles têm menor auto-estima, funcionamento social, conquista econômica e maiores taxas de uso de substância. Outros problemas médicos incluem tabagismo, obesidade e dificuldade na adesão ao tratamento (BRAHMBHATT *et al.*, 2016).

Nos adultos, a hiperatividade pode se manifestar como inquietude extrema ou esgotamento dos outros com sua atividade. O TDAH está associado a piores desempenhos, insucesso e dificuldades na assiduidade no campo profissional e a maior probabilidade de desemprego, além de altos níveis de conflito interpessoal (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Na idade adulta, aproximadamente 50-80% dos pacientes adultos com TDAH têm pelo menos uma condição comórbida, como problemas de humor e ansiedade, distúrbios do sono ou abuso de substâncias (MATTINGLY; WILSON; ROSTAIN, 2017).

Devido a uma grande heterogeneidade do TDAH, a sua apresentação clínica dificulta a exclusão definitiva de outros distúrbios devido a alta incidência de condições comórbidas, já que é estimado que 50% a 60% das crianças com TDAH também atenda aos critérios de outro diagnóstico psiquiátrico. Esses distúrbios comórbidos incluem transtorno opositor desafiador (TOD), transtorno de conduta e transtornos de ansiedade e depressão. Condições co-morbidas

adicionais incluem dificuldades de aprendizagem (RYAN-KRAUSE, 2010a). Estes sintomas associados podem levar a diagnósticos errados e tratamento para condição comórbida, sem perceber que os sintomas subjacentes do TDAH geram grande prejuízo para o paciente (MATTINGLY; WILSON; ROSTAIN, 2017).

2.2.4 Diagnóstico

O TDAH é uma desordem comportamental na qual o diagnóstico requer uma avaliação clínica abrangente baseada na identificação de pacientes que têm como principais sintomas a desatenção, hiperatividade e impulsividade e cujo comportamento é suficientemente grave e persistente para causar comprometimento funcional (FLOET; SCHEINER; GROSSMAN, 2010).

Como ocorre na maioria dos transtornos psiquiátricos, não há um método definitivo e simples para diagnosticar o TDAH. Embora estudos neuropsicológicos, farmacológicos e de neuroimagem cerebral envolvam circuitos de dopamina e norepinefrina na fisiopatologia do TDAH, não há medição física ou teste de laboratório que seja diagnóstico desse transtorno (RAPPLEY, 2005). Conseqüentemente, o diagnóstico de TDAH é principalmente clínico, feito após uma reflexão de todas as informações recebidas de uma entrevista clínica com dados da história familiar, história médica pregressa, comportamento social, informações acadêmicas, de um exame físico cuidadoso e escalas de classificação associados à avaliação de sintomas do comportamento com base no DSM-5 (Tabela 3), desenvolvido pela Associação Americana de Psiquiatria, ou pelo CID-10, desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (Tabela 4).

Tabela 3 – Critérios diagnósticos do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, segundo o DSM-5.

Critérios Diagnósticos

A. Um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere no funcionamento e no desenvolvimento, conforme caracterizado por (1) e/ou (2):

1. Desatenção: Seis (ou mais) dos seguintes sintomas persistem por pelo menos seis meses em um grau que é inconsistente com o nível do desenvolvimento e têm impacto negativo diretamente nas atividades sociais e acadêmicas/profissionais:

Nota: Os sintomas não são apenas uma manifestação de comportamento opositor, desafio, hostilidade ou dificuldade para compreender tarefas ou instruções. Para adolescentes mais velhos e adultos (17 anos ou mais), pelo menos cinco sintomas são necessários.

a. Frequentemente não presta atenção em detalhes ou comete erros por descuido em tarefas escolares, no trabalho ou durante outras atividades (p. ex., negligencia ou deixa passar detalhes, o trabalho é impreciso).

b. Frequentemente tem dificuldade de manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas (p. ex., dificuldade de manter o foco durante aulas, conversas ou leituras prolongadas).

c. Frequentemente parece não escutar quando alguém lhe dirige a palavra diretamente (p. ex., parece estar com a cabeça longe, mesmo na ausência de qualquer distração óbvia).

d. Frequentemente não segue instruções até o fim e não consegue terminar trabalhos escolares, tarefas ou deveres no local de trabalho (p. ex., começa as tarefas, mas rapidamente perde o foco e facilmente perde o rumo).

e. Frequentemente tem dificuldade para organizar tarefas e atividades (p. ex., dificuldade em gerenciar tarefas sequenciais; dificuldade em manter materiais e objetos pessoais em ordem; trabalho desorganizado e desleixado; mau gerenciamento do tempo; dificuldade em cumprir prazos).

f. Frequentemente evita, não gosta ou reluta em se envolver em tarefas que exijam esforço mental prolongado (p. ex., trabalhos escolares ou lições de casa; para adolescentes mais velhos e adultos, preparo de relatórios, preenchimento de formulários, revisão de trabalhos longos).

g. Frequentemente perde coisas necessárias para tarefas ou atividades (p. ex., materiais escolares, lápis, livros, instrumentos, carteiras, chaves, documentos, óculos, celular).

continua

Crêterios Diagnósticos

h. Com frequência   facilmente distraído por estímulos externos (para adolescentes mais velhos e adultos, pode incluir pensamentos não relacionados).

i. Com frequência   esquecido em rela o a atividades (p. ex., realizar tarefas, obriga es; para adolescentes mais velhos e adultos, retornar liga es, pagar contas, manter horários agendados).

2. Hiperatividade e impulsividade: Seis (ou mais) dos seguintes sintomas persistem por pelo menos seis meses em um grau que   inconsistente com o nível de desenvolvimento e têm impacto negativo diretamente nas atividades sociais e acadêmicas/profissionais:

Nota: Os sintomas não são apenas uma manifesta o de comportamento opositor, desafio, hostilidade ou dificuldade para compreender tarefas ou instru es. Para adolescentes mais velhos e adultos (17 anos ou mais), pelo menos cinco sintomas são necessários.

a. Frequentemente remexe ou batuca as mãos ou os p s ou se contorce na cadeira.

b. Frequentemente levanta da cadeira em situa es em que se espera que permaneça sentado (p. ex., sai do seu lugar em sala de aula, no escritório ou em outro local de trabalho ou em outras situa es que exijam que se permaneça em um mesmo lugar).

c. Frequentemente corre ou sobe nas coisas em situa es em que isso   inapropriado. (Nota: Em adolescentes ou adultos, pode se limitar a sensa es de inquietude).

d. Com frequência   incapaz de brincar ou se envolver em atividades de lazer calmamente.

e. Com frequência “não para”, agindo como se estivesse “com o motor ligado” (p. ex., não consegue ou se sente desconfortável em ficar parado por muito tempo, como em restaurantes, reuniões; outros podem ver o indivíduo como inquieto ou difícil de acompanhar).

f. Frequentemente fala demais.

g. Frequentemente deixa escapar uma resposta antes que a pergunta tenha sido concluída (p. ex., termina frases dos outros, não consegue aguardar a vez de falar).

h. Frequentemente tem dificuldade para esperar a sua vez (p.ex., aguardar em uma fila).

i. Frequentemente interrompe ou se intromete (p. ex., mete-se nas conversas, jogos ou atividades; pode começar a usar as coisas de outras pessoas sem pedir ou receber permissão; para adolescentes e adultos, pode intrometer-se em ou assumir o controle sobre o que outros estão fazendo).

B. Vários sintomas de desaten o ou hiperatividade-impulsividade estavam presentes antes dos 12 anos de idade.

continua o

Crêterios Diagnósticos

C. Vários sintomas de desaten o ou hiperatividade-impulsividade estão presentes em dois ou mais ambientes (p. ex., em casa, na escola, no trabalho; com amigos ou parentes; em outras atividades).

D. Há evidências claras de que os sintomas interferem no funcionamento social, acad mico ou profissional ou de que reduzem sua qualidade.

E. Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de esquizofrenia ou outro transtorno psicótico e não são mais bem explicados por outro transtorno mental (p. ex., transtorno do humor, transtorno de ansiedade, transtorno dissociativo, transtorno da personalidade, intoxica o ou abstinência de substância).

conclusão

Fonte: AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013.

A última modifica o dos cr terios diagnósticos para o TDAH ocorreu em 2013, quando ocorreram várias modifica es do DSM-IV (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994) para o DSM-5 (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Nessa transi o foram acrescentados exemplos aos itens dos cr terios para facilitar a aplica o ao longo da vida, a descri o da idade de início foi modificada de "alguns sintomas de hiperatividade/impulsividade ou sintomas de desaten o que causaram prejuízo estavam presentes antes dos 7 anos" para "diversos sintomas de desaten o ou hiperatividade/impulsividade estavam presentes antes dos 12 anos", um diagnóstico comórbido com o transtorno do espectro autista passou a ser permitido e foi feita uma modifica o no limiar dos sintomas para adultos, para refletir as evidências substanciais de prejuízo clinicamente significativo do TDAH, com o ponto de corte de cinco sintomas em vez dos seis requeridos para TDAH em pessoas mais jovens, tanto para desaten o quanto para hiperatividade e impulsividade. Já o CID-10 usa o termo "transtorno hipercinético"

(ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1997). Diferenças dos critérios diagnósticos estão descritas na Tabela 4.

Tabela 4 – Comparação entre os critérios diagnósticos do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade

| Crítérios | DSM-IV^a | DSM-5^b | CID-10^c |
|--|---|---|---|
| Sintomas de Desatenção | Seis de nove sintomas | Seis de nove sintomas em crianças; cinco de nove sintomas nos ≥ 17 anos | Três de cinco sintomas |
| Sintomas de Hiperatividade e impulsividade | Seis de nove sintomas | Seis de nove sintomas em crianças; cinco de nove sintomas nos ≥ 17 anos | Três de cinco sintomas de hiperatividade e um de quatro sintomas de impulsividade |
| Idade de início | < 7 anos | < 12 anos | < 7 anos |
| Apresentação | Desatenção e/ou hiperatividade em ≥ 2 ambientes | ≥ 2 ambientes | Desatenção e hiperatividade em casa e na escola |
| Duração | ≥ 6 meses | ≥ 6 meses | ≥ 6 meses |
| Prejuízos | Prejuízo clinicamente significativo social, acadêmico ou no trabalho | Categorizado em prejuízo funcional ou sintomas leve, moderado ou severo | Prejuízo clinicamente significativo social, acadêmico ou no trabalho |
| Classificação | TDAH: tipo misto (desatenção e hiperatividade-impulsividade), tipo predominantemente desatento, tipo predominantemente hiperativo | TDAH: tipo misto (desatenção e hiperatividade-impulsividade), tipo predominantemente desatento, tipo predominantemente hiperativo | Transtorno Hipercinético, Transtorno Hipercinético de Conduta ou outro Transtorno Hipercinético |

Fonte: ^aAMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994; ^bAMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; ^c ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1997.

As entrevistas são extremamente úteis para fornecer uma melhor compreensão dos problemas e preocupações dos pais, crianças e adolescentes. No entanto, é útil incorporar algum dado objetivo neste diagnóstico complicado. Para isso foram desenvolvidas escalas que tentam objetivar comportamentos como desatenção, distração, impulsividade e hiperatividade usando os critérios do DSM-IV (RYAN-KRAUSE, 2010b). As escalas de classificação específicas do TDAH são úteis, mas devem ser interpretadas no contexto clínico da criança e devem ser usadas para complementar informações, bem como avaliar as consequências funcionais de comportamentos. Contudo, apesar dos seus benefícios, suas pontuações sozinhas não estabelecem um diagnóstico, tornando-se necessário um julgamento clínico para integrar os resultados dessas escalas na avaliação diagnóstica do paciente (FLOET; SCHEINER; GROSSMAN, 2010).

Nas últimas décadas, a crescente necessidade de padronização de critérios diagnósticos, tanto na clínica quanto na pesquisa, tornou os instrumentos de avaliação ferramentas indispensáveis para ambos os campos. Existem vários questionários que utilizam os referidos critérios da DSM-IV e que são usados para rastreio, avaliação da gravidade e frequência de sintomas e acompanhamento de tratamento, podendo ser respondidos por pais e/ou professores. Dentre eles, destacam-se o *ADHD Rating Scale*, o Questionário de Conners e o SNAP-IV. Todos esses questionários têm em comum a utilização de escores quantitativos ou qualificadores, isto é, escores de gravidade para cada um dos sintomas arrolados, ao invés do simples contagem da presença dos sintomas (MATTOS; SERRA-PINHEIRO; *et al.*, 2006).

Uma dessas escalas de avaliação é o SNAP-IV que é baseada em uma revisão de Swanson, Nolan e Pelham (SNAP) do questionário publicado pela primeira vez em 1983, mas que inclui critérios diagnósticos do DSM-IV para o TDAH para crianças e adolescentes. A partir de então, surgiu o MTA-SNAP-IV, que foi a versão do SNAP-IV utilizada

no *Multimodal Treatment Study* (SWANSON *et al.*, 2001) e que já foi validada para a população brasileira (MATTOS; SERRA-PINHEIRO; *et al.*, 2006). O estudo espanhol CONCOR mostrou que o questionário SNAP-IV efetivamente detectou crianças com baixo potencial para TDAH, isto é, demonstrou uma boa concordância entre a impressão clínica global dos pediatras e presença ou ausência de TDAH de acordo com os critérios DSM-IV (valor preditivo negativo > 97% e elevadas especificidade e sensibilidade) (ALDA; SERRANO-TRONCOSO, 2013).

Já para os adultos, foram adaptados os sintomas listados no DSM-IV para o diagnóstico de crianças e adolescentes na escala *Adult Self-Report Scale* (ASRS). A escala ASRS possui 18 itens que contemplam os sintomas do critério A e B do DSM-IV modificados para o contexto da vida adulta. O ASRS demonstrou alta consistência interna e validade concorrente em relação à ADHD Rating Scale (ADHD RS) (ADLER *et al.*, 2006) e tem sido amplamente utilizado em ensaios clínicos para medir a resposta ao tratamento no TDAH (DRAMSDAHL *et al.*, 2011; SPENCER *et al.*, 2001).

2.2.5 Etiologia

O TDAH é uma desordem complexa e heterogênea e sua etiologia ainda não está completamente esclarecida. Contudo, pode ser explicada por uma interação genética e de fatores ambientais. As condições ambientais descritas como as mais comumente associadas ao TDAH são prematuridade, baixo peso ao nascimento e tabagismo ou uso de álcool durante a gravidez (FARAONE, Stephen V. *et al.*, 2015), mas o traumatismo craniano e a exposição ao chumbo também já foram descritos (RAPPLEY, 2005). Apesar de evidências de que fatores ambientais desempenham um papel importante na sua etiologia, estudos de genética clássica apoiam uma forte contribuição genética para TDAH com as estimativas de herdabilidade

média de 75% na criança (BONVICINI; FARAONE, S V; SCASSELLATI, 2016). Estudos entre gêmeos estimam que a herdabilidade do TDAH é de aproximadamente 70-80% (BURT, 2009), enquanto estudos familiares mostram que há um aumento de 2-8 vezes no risco de TDAH em pais e irmãos de crianças com TDAH (MATTHEWS; NIGG; FAIR, 2014). Foram identificados vários genes relacionados ao TDAH, embora os efeitos de cada gene tenham pouca utilidade clínica e expliquem apenas uma pequena fração da influência genética neste distúrbio (DURSTON, 2008; FARAONE, Stephen V. *et al.*, 2005), contudo já foi descrita forte associação entre TDAH e muitos genes envolvidos nas vias dopaminérgicas e serotoninérgicas (FARAONE, Stephen V. *et al.*, 2005).

Além de fatores genéticos e ambientais, há descrições de diferenças estruturais e funcionais nos cérebros de crianças com TDAH. Uma variedade de sub-regiões do cérebro, incluindo córtex parietal, gânglios basais, hipocampo e corpo caloso foram descritos como redes funcionais envolvidas no TDAH (FARAONE, Stephen V; BIEDERMAN, 1998). Contudo, destaque maior é dado para regiões do cérebro que são ricas em vias dopaminérgicas e noradrenérgicas e estão associadas à função executiva, como o córtex pré-frontal e cerebelo. Estudo mostrou que crianças com TDAH podem ter um menor volume de cérebro no córtex pré-frontal, no núcleo caudado e no vermis cerebelar (STEINHAUSEN, H. C., 2009). Outras pesquisas relatam diferenças na atividade cerebral das crianças com TDAH. Estudo de RNM funcional em crianças e adolescentes com TDAH apresentaram diminuição de conectividade na rede fronto-estriato-parieto cerebelar (GIEDD; RAPOPORT, 2010), enquanto outro mostrou diminuição do fluxo sanguíneo com melhora após administração de metilfenidato, sugerindo que existem diferenças, tanto funcionais quanto bioquímicas, no cérebro de crianças com TDAH (LEE, J. S. *et al.*, 2005).

2.2.6 Tratamento

Os tratamentos disponíveis para TDAH incluem intervenções farmacológicas e não farmacológicas. Medicamentos para o TDAH compreendem psicoestimulantes (como metilfenidato e derivados de anfetaminas) e medicamentos de outras classes (como atomoxetina, clonidina e guanfacina). Existem evidências de que os medicamentos para TDAH são eficazes, pelo menos a curto e médio prazo, para controlar o núcleo dos sintomas de TDAH (CRESCENZO, DE *et al.*, 2017). Opções não farmacológicas para o TDAH incluem, entre outros, programas de treinamento para pais, intervenções dietéticas, treinamento cognitivo e neurofeedback, muitos ainda com evidência incerta (CORTESE *et al.*, 2016; SONUGA-BARKE, E. J. S. *et al.*, 2013).

Por outro lado, existem fortes evidências para apoiar o uso de medicações estimulantes para o manejo da falta de atenção, impulsividade e hiperatividade em idade escolar crianças. Estimulantes como o metilfenidato e a dexanfetamina são os tratamentos farmacológicos de primeira linha para TDAH e o inibidor da recaptação de noradrenalina atomoxetina é considerado tratamento de segunda linha (THAPAR; COOPER, M., 2016).

Metilfenidato e dextroanfetamina demonstraram consistentemente eficácia e segurança quando comparados com placebo em ensaios clínicos, randomizados e controlados (RAPPLEY, 2005). Dosagens de metilfenidato e dextroanfetamina não são baseadas em peso e diretrizes recomendam começar com doses mais baixas e titulando uma dose efetiva que não cause efeitos colaterais (FLOET; SCHEINER; GROSSMAN, 2010; GREENHILL; PLISZKA; DULCAN, 2002). Os efeitos colaterais geralmente são leves, sendo os mais comuns a supressão do apetite, dor de estômago e cefaléia, levando a descontinuação da medicação em aproximadamente 1 a 4% das crianças (EFRON; JARMAN; BARKER, M., 1997).

Outros dois medicamentos que são eficazes nos sintomas centrais de TDAH são a atomoxetina, um inibidor da recaptção da norepinefrina que não é classificado como um estimulante e não está disponível no Brasil (ASHERSON, Philip *et al.*, 2014; BUSHE, C. J.; SAVILL, 2014), e a bupropiona, antidepressivo dopaminérgico que também é eficaz para desatenção e impulsividade, mas que não foi aprovado pelo FDA para uso em crianças. O antidepressivo tricíclico imipramina e a agonista alfa-adrenérgica clonidina, não são frequentemente utilizados no tratamento do TDAH devido a preocupações com efeitos cardíacos, efetividade e segurança (RAPPLEY, 2005).

Intervenções não farmacológicas foram extensivamente investigadas ao longo dos anos. A única intervenção desta que atualmente forma parte das diretrizes de tratamento são as intervenções comportamentais (THAPAR; COOPER, M., 2016). Em uma série de meta-análises investigando ensaios controlados randomizados de intervenções não farmacológicas, os investigadores concluíram que, juntamente com neurofeedback, o treinamento cognitivo e as dietas de eliminação restrita, as intervenções comportamentais não podem ser recomendadas como intervenções para os sintomas principais do TDAH até uma melhor evidência de sua eficácia (SONUGA-BARKE, E. J. S. *et al.*, 2013). Contudo, existem algumas evidências de ensaios clínicos randomizados de um efeito benéfico de intervenções comportamentais para pais e crianças com problemas de conduta (DALEY *et al.*, 2014) e existe evidência de que a terapia comportamental cognitiva pode ser útil para adultos com TDAH quando usado em conjunto com tratamento farmacológico (MONGIA; HECHTMAN, 2012).

O estudo *Multimodal Treatment Study* mostrou que a intervenção farmacológica para o TDAH foi mais eficaz do que o tratamento comportamental sozinho e que tratamento combinado não foi melhor do que apenas medicamentos, exceto quando as crianças possuíam

um diagnóstico comórbido como transtorno de ansiedade ou TOD (MTA COORPORATE GROUP, 2004).

2.3 INTERFACES ENTRE PKU E TDAH

Há estudos que indicam que o TDAH pode estar presente em indivíduos com PKU em uma taxa superior ao que é esperado na população geral (ANTSHEL, 2010; ANTSHELL; WAISBREN, Susan E., 2003). Estudo americano, que comparou pacientes com doenças crônicas em que o tratamento era baseado na alimentação, mostrou que 26% das crianças com deficiência de PAH em tratamento precoce recebem medicamentos estimulantes para tratar TDAH, comparado a 6,5% das crianças com diabetes tipo 1 (ARNOLD, G. L. *et al.*, 2004). Estudo recente encontrou prevalência de 20,6% de TDAH em pacientes fenilcetonúricos, mesmo com tratamento precoce (SAAD *et al.*, 2015).

A ausência da PAH impede a formação dos aminoácidos precursores tirosina e triptofano, bem como a síntese dos neurotransmissores dopamina e serotonina (WEGGLAGE, J. *et al.*, 1996). A diminuição dos níveis de tirosina no córtex pré-frontal parece ser a deficiência de aminoácidos mais importante, resultando em disfunção cognitiva na PKU (STEVENSON, M.; MCNAUGHTON, 2013). Como a PKU, o TDAH está associado a uma possível redução de aminoácidos disponíveis para o cérebro, embora isso não tenha sido testado diretamente. As concentrações séricas de tirosina e triptofano foram encontradas reduzidas em crianças com TDAH (BAKER *et al.*, 1991) e existe relato caso de um menino de 4 anos com PKU e TDAH misto que foi tratado com suplementação de tirosina, com melhora dos sintomas de TDAH (POSNER; GORMAN; NAGEL, 2009).

Embora melhor fundamentado no TDAH, sugere-se que ambos os indivíduos com TDAH e PKU possuem baixos níveis de dopamina, especialmente no córtex pré-frontal e no

estriado (ARNSTEN, 2006; LANDVOGT *et al.*, 2008). Este estado hipodopaminérgico e os efeitos noradrenérgicos resultantes potencialmente ligam TDAH e PKU. O córtex pré-frontal é especialmente sensível a baixos níveis de dopamina, mais do que outras áreas do cérebro. Como tal, mesmo elevações suaves de Phe criam um efeito em cascata, o que pode levar a baixos níveis de dopamina no córtex pré-frontal (ANTSHEL, 2010).

Déficits em testes que refletem comprometimento da função do lobo frontal são provavelmente causadas por uma deficiência de dopamina dependente de Phe. A avaliação de crianças com diagnóstico e tratamento precoces para PKU comparadas com grupo controle de crianças saudáveis (20 em cada grupo), pareados para idade, sexo e QI, mostrou resultados significativamente mais pobres na tarefa de atenção sustentada e seletiva nos pacientes com PKU (WEGELAGE, J. *et al.*, 1996). Contudo, apesar da sobreposição nos mecanismos neurobiológicos, existem poucos estudos que foram publicados avaliando a associação entre PKU e TDAH, sendo que o mais recente relato na literatura é um caso de menino com diagnóstico de TDAH e dislexia que teve diagnóstico de PKU leve com 8 anos de idade (YILDIZ *et al.*, 2016).

Ou estudo investigou empiricamente a relação entre PKU, PKU materna (crianças que foram expostas durante a gestação a níveis elevados de Phe) e TDAH e mostrou que de 46 crianças com tratamento inicial e continuado para PKU clássica (idade 10,8 anos \pm 2,1 anos), 15 pacientes com PKU materna (idade 11,2 anos \pm 2,3 anos) e 18 crianças controles com desenvolvimento típico (idade 10,7 anos \pm 1,1 anos), preencheram os critérios do DSM-IV para TDAH 13% das crianças com PKU e 40% dos pacientes com PKU materna. Nenhum controle preencheu critérios de diagnóstico para TDAH. A prevalência de TDAH na PKU neste estudo foi 2,5 vezes maior que a da população em geral, enquanto a taxa de prevalência de PKU materna foi 8 vezes maior (ANTSHELL; WAISBREN, Susan E., 2003).

Outro dado para se destacar deste estudo foi que todas as crianças com PKU, que possuíam critérios diagnósticos para TDAH, foram diagnosticadas com o tipo desatento, enquanto que as crianças com PKU materna foram diagnosticadas com o tipo misto. Os autores concluíram que o tempo de desenvolvimento da exposição a níveis elevados de Phe poderia afetar a expressão de sintomas de TDAH e que embora a exposição a qualquer momento pareça afetar o regulamento da atenção, a exposição pré-natal estaria associada a um aumento considerável de sintomas hiperativos/impulsivos (ANTSHELL; WAISBREN, Susan E., 2003).

Já Arnold e colegas examinaram a prevalência de uso de medicação estimulante em uma amostra de 38 jovens com PKU clássica com diagnóstico precoce e tratamento contínuo (23 homens, 15 mulheres, faixa etária de 5 a 20 anos) e grupo de controle formado por 76 jovens com diabetes tipo 1 (46 homens, 30 mulheres, faixa etária de 5 a 20 anos), por esta também ser uma doença crônica com tratamento dietético. A idade média em ambos os grupos foi de aproximadamente 11 anos. Dezesesseis (50%) dos pais de jovens com PKU relataram que seu filho tinha sintomas desatentos significativos. A prevalência da prescrição de estimulantes na amostra com PKU foi significativamente maior do que na amostra com diabetes tipo 1. Além disso, prescrições de fármacos estimulantes foram maiores do que na população geral (6%). Os níveis médios de Phe ao longo de 12 meses para a amostra de PKU foram também significativamente associado a sintomas desatentos e o nível médio de Phe do último ano no grupo em uso de estimulante foi de $13,2 \text{ mg/dL} \pm 6,6$, enquanto que no grupo sem medicação apresentou um nível médio de Phe de $8,1 \text{ mg/dL} \pm 5,6$. Todos os pais de crianças com PKU que receberam um estimulante relataram que a medicação foi eficaz e não houve interrupção da medicação devido a efeitos colaterais e os autores observaram que a eficácia da medicação estimulante não foi alcançada através da redução dos níveis de Phe, já

que os níveis médios de Phe nos anos anteriores e posteriores ao início o uso estimulante não foi significativamente diferente (ARNOLD, G. L. *et al.*, 2004).

Contudo, ainda se questiona se a melhora do manejo na dieta dos pacientes com PKU pode levar a uma melhora dos sintomas de desatenção, não sendo necessário o uso de medicamento estimulante. O estudo PKU ASCEND foi controlado por placebo e avaliou os efeitos da terapia de sapropterina nos sintomas de TDAH, função executiva e global nos indivíduos com PKU. Em 38 indivíduos responsivos a sapropterina, a terapia do BH4 resultou em uma melhoria significativa nos sintomas de desatenção nas primeiras 4 semanas de tratamento e as melhorias foram mantidas durante as 26 semanas de tratamento, o que indica que esses sintomas foram potencialmente reversíveis quando os níveis séricos de Phe foram reduzidos (BURTON, B. *et al.*, 2015). Outro estudo que avaliou atenção sustentada em fenilcetonúricos de 7 a 14 anos com história de tratamento precoce observou que pacientes com níveis plasmáticos de Phe superiores a 6mg/dL no momento do teste apresentou menor velocidade de processamento de informações, menor habilidade para inibir interferências nas atividades cognitivas, desempenho menos consistente e uma forte redução no desempenho ao longo do tempo quando comparados com os controles, enquanto que pacientes com níveis de Phe inferiores a 6mg/dL não diferiam dos controles (HUIJBREGTS, S. C.J. *et al.*, 2002). No entanto, é também relatado que, mesmo com o controle metabólico melhorado, os sintomas de desatenção podem persistir, porque os níveis de Phe em indivíduos com PKU bem tratada ainda são 2-10 vezes maiores do que na população geral (ANTSHEL, 2010).

3 JUSTIFICATIVA

Entre os erros inatos do metabolismo, a PKU se destaca pela sua prevalência. Sua descoberta há mais de 80 anos estabeleceu a ligação entre a doença metabólica e comprometimento intelectual, permitindo o desenvolvimento de programas de triagem neonatal em todo o mundo.

Estudos recentes tem mostrado que, apesar do diagnóstico e tratamento precoce da PKU, sintomas de desatenção e hiperatividade, compatíveis com TDAH podem estar presentes (FEILLET, François *et al.*, 2010). Existem fortes semelhanças, tanto no nível neural quanto no psicológico, nos principais componentes da PKU e TDAH, destacando-se, principalmente, a disfunção dos componentes pré-frontais do sistema de inibição comportamental devido a baixos níveis de dopamina.

Assim, a PKU é um transtorno metabólico bem definido decorrente de mutações que interferem no metabolismo da Phe e, portanto, produz uma variedade de mudanças neurais indiretamente. O comprometimento cognitivo grave pode ser prevenido por tratamento dietético, no entanto, sintomas residuais podem ser relatados e estes parecem sobrepor-se ao TDAH. Logo, torna-se de fundamental relevância o melhor conhecimento das sequelas neurológicas dos pacientes com diagnóstico de PKU acompanhados no ambulatório de Tratamento de Erros Inatos do Metabolismo do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, assim como o conhecimento da prevalência da associação entre PKU e o TDAH. Melhor compreensão dessa associação e outras alterações neurológicas associadas podem ter implicações importantes, não só para o entendimento dos possíveis fatores subjacentes do neurodesenvolvimento, mas principalmente para proporcionar diagnóstico e tratamento dessa comorbidade associada ao PKU, de forma a trazer melhora na qualidade de vida dos pacientes.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Identificar a prevalência de TDAH e conhecer outras alterações neurológicas encontradas nos pacientes com diagnóstico de PKU, acompanhados no ambulatório de Tratamento de Distúrbios Metabólicos do Serviço de Genética Médica do HCPA.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Buscar associação entre início do tratamento dietético (precoce x tardio) da PKU e a intensidade e prevalência de sintomas do TDAH;
- b) Buscar associação entre data de início de tratamento (precoce x tardio) da PKU e sequelas neurológicas associadas.

5 METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo transversal com avaliação neurológica prospectiva e coleta retrospectiva de informações clínicas registradas em prontuário médico. A coleta de dados foi desenvolvida no Ambulatório de Distúrbios Metabólicos do Serviço de Genética Médica do HCPA, após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA.

5.2 POPULAÇÃO EM ESTUDO

O ambulatório de Distúrbios Metabólicos do Serviço de Genética Médica do HCPA possui uma amostragem de pacientes por conveniência e acompanha 83 pacientes com diagnóstico de PKU. Para o presente estudo foram convidados a participar os pacientes do Ambulatório de Distúrbios Metabólicos do Serviço de Genética Médica do HCPA que estavam em conformidade com os critérios de inclusão propostos para a pesquisa. Por se tratar de doença rara, não foi realizado cálculo amostral.

5.2.1 Critérios de inclusão

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão:

- a) Ter diagnóstico de PKU e estar em acompanhamento regular, nos últimos 12 meses, no ambulatório de Tratamento de Distúrbios Metabólicos do Serviço de Genética Médica do HCPA;
- b) Ter idade maior que 5 anos.

5.2.2 Critérios de exclusão

Foram considerados os seguintes critérios de exclusão:

- a) Possuir diagnóstico clínico de deficiência intelectual leve, moderada, grave ou profunda;
- b) Possuir diagnóstico de outras doenças genéticas associadas, depressão, transtorno de humor bipolar ou de encefalopatia epiléptica.

5.3 VARIÁVEIS EM ESTUDO E FERRAMENTAS DE PESQUISA

Pacientes que aceitaram participar do estudo foram avaliados de acordo com as seguintes informações (APÊNDICE A):

- a) Informações gerais e dados demográficos: procedência, idade, sexo, ocupação, estado civil e outros;
- b) Dados clínicos: tipo de classificação de PKU, avaliação de exclusão de BH4, idade de diagnóstico e tratamento, intercorrências na gestação, dados do nascimento, história prévia de epilepsia ou de outras patologias e de reprovação escolar, história familiar;
- c) Exames realizados: eletroencefalogramas, tomografias e ressonância magnética de encéfalo, níveis séricos de Phe e Try;
- d) Avaliação clínica e neurológica: medições de altura, peso, observação de alterações na pele, dismorfias associadas e exame neurológico completo (atitude, fâcies, fala, exame da forma e medidas do crânio, descrição de dismorfias observadas, realização de inspeção, palpação, movimentação passiva e balanço passivo com avaliação de trofismo e tônus muscular, avaliação da motilidade

- voluntária, força muscular, coordenação motora, movimentos involuntários anormais associados, pesquisa de reflexos proprioceptivos e exteroceptivos, avaliação do equilíbrio e marcha, pares cranianos e das funções sensitivas);
- e) A idade do diagnóstico foi considerada a idade em que o paciente teve resultado positivo de rastreamento de Phe (maior que 2 mg/dL), após confirmação de uma segunda análise de aminoácidos. A idade de início de tratamento foi considerada a que o paciente iniciou dieta restrita em Phe;
- f) Tratamento precoce foi considerado quando realizado antes dos 3 meses de vida e tratamento tardio quando realizado após os 3 meses de vida (WEGBERG, A. M. J. VAN *et al.*, 2017);
- g) Avaliação clínica para avaliação de deficiência intelectual (transtorno do desenvolvimento intelectual) e diagnóstico de TDAH foi realizada de acordo com os critérios do DSM-5 (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013);
- h) Realização de aplicação da versão brasileira do instrumento MTA-SNAP-IV para os pacientes com idade entre 5 a 17 anos (APÊNDICE B), preenchido pelos pais e professores, usada para avaliar desatenção e hiperatividade/impulsividade. O MTA-SNAP-IV foi a versão utilizada no *Multimodality Treatment Study* é um questionário de domínio público que utiliza escores quantitativos otimizados para medir frequência de sintomas e avaliar gravidade dos comportamentos relacionados, baseados nos critérios diagnósticos do DSM-IV-TR. Na versão validada para a população brasileira (MATTOS; SERRA-PINHEIRO; *et al.*, 2006), os itens de 1 a 9 correspondem aos critérios de desatenção, os itens 10 a 18 correspondem aos critérios de hiperatividade/impulsividade e os itens de 19 a 26 aos critérios de TOD. Cada um dos itens é avaliado na frequência de sintomas numa escala Likert de 4 pontos variando de 0 a 3 (0 = nem um pouco, 1

= só um pouco, 2 = bastante e 3 = demais). As pontuações da subescala são calculadas somando as pontuações dos itens da subescala e dividindo-os pelo número de itens, de forma a calcular a média, que quando maior que 1,5 indica prejuízo na área avaliada. Para este estudo foram analisados os escores totais de desatenção e de hiperatividade/impulsividade, desconsiderando os dados relacionados ao TOD;

- i) Realização da aplicação da versão brasileira do *Adult Self-Report Scale* (ASRS) (MATTOS; SEGENREICH; *et al.*, 2006) para os pacientes com mais de 17 anos (APÊNDICE C). A ASRS é um auto-relatório, desenvolvida por a Organização Mundial da Saúde para avaliar a frequência de sintomas de TDAH e comportamentos em adultos (KESSLER *et al.*, 2005). A escala é de rápida aplicação, leva cerca de 5 minutos para ser concluída e pode fornecer informações críticas para complementar o processo de diagnóstico. Possui 18 itens que contemplam os sintomas do critério A do DSM-IV modificados para o contexto da vida adulta e cada um dos itens é avaliado na frequência de sintomas numa escala Likert de 5 subitens de 0 a 4 (0 = nunca, 1 = raramente, 2 = algumas vezes, 3 = frequentemente e 4 = muito frequentemente). As questões são divididas em desatenção (perguntas 1-9) e sintoma hiperativo/impulsivo (perguntas 10-18).

6 ASPECTOS ESTATÍSTICOS

Foi realizada análise estatística através do Programa *Statistical Package for Social Sciences*, versão 18.0 (SPSS® Inc, Chicago, IL). A análise descritiva foi realizada com o fornecimento das médias, medianas, quartis, frequências absolutas e relativas. As variáveis contínuas foram apresentadas como médias \pm desvio padrão ou mediana com intervalo interquartil. Foi utilizado teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Para variáveis com distribuição assimétrica foi utilizado o teste de Mann-Whitney (mediana de níveis séricos de Phe e mediana da razão Phe/Tyr dos últimos 6 meses com diagnóstico de TDAH) e teste de Qui-quadrado foi utilizado para comparar variáveis categóricas (diagnóstico de TDAH com tempo de diagnóstico e com início do tratamento precoce ou tardio, diagnóstico de TDAH com tipo de PKU e com alteração do exame neurológico e de RNM). Foi realizada mediana dos valores séricos de Phe para cada indivíduo e comparado esses valores ao longo do tempo e diagnóstico de TDAH por meio de Equações de Estimativas Generalizadas com matriz de correlações de trabalho independente e matriz de covariância de estimador robusto e teste post hoc de Bonferroni. O nível de significância considerado foi de 5%.

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Um das características limitadoras deste estudo foi o fato de não ter sido possível realização de avaliação do quociente de inteligência por meio de testes padronizados, baseando esse diagnóstico apenas na avaliação clínica, assim como a não realização de testes neuropsicológicos para avaliação das funções do córtex pré-motor, importantes na avaliação atenção e concentração. Vale ressaltar ainda, que apesar do tamanho reduzido da população em estudo, por se tratar de uma doença rara, conseguiu-se obter um número considerável de pacientes e com poucas perdas.

8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (número do projeto 160587 e CAAE 61709316.4.0000.5327).

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE D e E) foi aplicado aos pacientes do Ambulatório de Distúrbios Metabólicos do Serviço de Genética Médica do HCPA que preencheram os critérios de inclusão e que não apresentaram critérios de exclusão.

9 REFERÊNCIAS

- ADLER, L. A. *et al.* Validity of pilot adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) to rate adult ADHD symptoms. **Annals of Clinical Psychiatry**, 2006. v. 18, n. 3, p. 145–148.
- ALDA, J. A.; SERRANO-TRONCOSO, E. Attention-deficit hyperactivity disorder: Agreement between clinical impression and the SNAP-IV screening tool. **Actas Espanolas de Psiquiatria**, 2013. v. 41, n. 2, p. 76–83.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-III**. 3rd. ed. Washington: DC, 1980.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-III-R**. 3rd. ed. Washington: DC, 1987.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV**. 4rd. ed. Washington: DC, 1994.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5**. 5rd. ed. Washington: DC, 2013.
- AMORIM, T. *et al.* Aspectos clínicos e demográficos da fenilcetonúria no Estado da Bahia. **Rev Paul Pediatr**, 2011. v. 29, n. 4, p. 612–7.
- ANDERSON, P. J. *et al.* Are Neuropsychological Impairments in Children with Early-Treated Phenylketonuria (PKU) Related to White Matter Abnormalities or Elevated Phenylalanine Levels? **Developmental Neuropsychology**, 2007. v. 32, n. 2, p. 645–668. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/87565640701375963>>.
- ANDERSON, P. J; LEUZZI, V. White matter pathology in phenylketonuria. **Molecular Genetics and Metabolism**, 2010. v. 99, p. S3–S9. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.10.005>>.
- ANJEMA, K. *et al.* Tetrahydrobiopterin responsiveness in phenylketonuria: prediction with the 48-hour loading test and genotype. **Orphanet journal of rare diseases**, 2013. v. 8, n. 103, p. 1–9. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3711849&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

ANTSHEL, K. M. ADHD, learning, and academic performance in phenylketonuria. **Molecular Genetics and Metabolism**, 2010. v. 99, n. SUPPL., p. S52–S58. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.09.013>>.

ANTSHELL, K. M.; WAISBREN, S. E. Developmental Timing of Exposure to Elevated Levels of Phenylalanine is Associated with ADHD Symptom Expression. **Journal of Abnormal Child Psychology**, 2003. v. 31, n. 6, p. 565–574.

AOKI, K. Long term follow-up of patients with inborn errors of metabolism detected by the newborn screening program in Japan. **The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health**, 2003. v. 34 Suppl 3, p. 19–23.

ARNOLD, G. L. *et al.* Prevalence of stimulant use for attentional dysfunction in children with phenylketonuria. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, 2004. v. 27, n. 2, p. 137–143.

ARNSTEN, A. F. T. Fundamentals of attention-deficit/hyperactivity disorder: Circuits and pathways. **Journal of Clinical Psychiatry**, 2006. v. 67, n. SUPPL. 8, p. 7–12.

ASHERSON, P. *et al.* Efficacy of atomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder: an integrated analysis of the complete database of multicenter placebo-controlled trials. **Journal of psychopharmacology (Oxford, England)**, 2014. v. 28, n. 9, p. 837–46. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4230847&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

AZEN, C. *et al.* Summary of findings from the United States Collaborative Study of children treated for phenylketonuria. **European Journal of Pediatrics**, 1996. v. 155, n. 1 Supplement, p. 29–32.

BAKER, G. B. *et al.* Phenylethylaminergic mechanisms in attention-deficit disorder. **Biological Psychiatry**, 1991. v. 29, n. 1, p. 15–22.

BARBARESI, W. J. *et al.* Mortality, ADHD, and Psychosocial Adversity in Adults With Childhood ADHD: A Prospective Study. **Pediatrics**, 2013. v. 131, n. 4, p. 637–644. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2012-2354>>.

BICK, U. *et al.* White matter abnormalities in patients with treated hyperphenylalaninaemia: Magnetic resonance relaxometry and proton spectroscopy findings. **European Journal of**

Pediatrics, 1993. v. 152, n. 12, p. 1012–1020.

BICKEL, H.; GERRARD, J.; HICKMANS, E. M. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. **Lancet**, 1953. v. 265, n. 6790, p. 812–813.

BIEDERMAN, J. *et al.* Predictors of Persistence and Remission of ADHD into Adolescence: Results from a Four-Year Prospective Follow-up Study. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, 1996. v. 35, n. 3, p. 343–351. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890856709634651>>.

BLAU, N. *et al.* Optimizing the use of sapropterin (BH4) in the management of phenylketonuria. **Molecular Genetics and Metabolism**, 2009. v. 96, p. 158–163.

BLAU, N. *et al.* Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. **Molecular Genetics and Metabolism**, 2011. v. 104, n. SUPPL., p. 2–9.

BLAU, N.; BLASKOVICS, M. E. **Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases**. 1. ed. Heidelberg: Springer, 1996.

BLAU, N.; SPRONSEN, F. J. Van; LEVY, H. L. Phenylketonuria. **The Lancet**, 2010. v. 376, n. 9750, p. 1417–1427.

BLAU, N.; YUE, W.; PEREZ, B. PAHvdb: Phenylalanine Hydroxylase Gene Locus-Specific Database. [S.l.], 2017. Disponível em: <<http://www.biopku.org/home/pah.asp>>. Acesso em: 12 dez. 2017.

BONAZZA, S. *et al.* Did goethe describe attention deficit hyperactivity disorder? **European Neurology**, 2011. v. 65, p. 70–71.

BONVICINI, C.; FARAONE, S. V; SCASSELLATI, C. Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: a systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. **Molecular psychiatry**, 2016. v. 21, p. 872–84. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27217152>>.

BORRAJO, G. J. C. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, 2007. v. 30, n. 4, p. 466–481.

BOTLER, J.; CAMACHO, L. A. B.; CRUZ, M. M. Da. Phenylketonuria, congenital hypothyroidism and haemoglobinopathies: public health issues for a Brazilian newborn screening program. **Cad. Saúde Pública**, 2012. v. 28, n. 9, p. 1623–1631.

BRAHMBHATT, K. *et al.* Diagnosis and Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder During Adolescence in the Primary Care Setting: A Concise Review. **Journal of Adolescent Health**, ago. 2016. v. 59, n. 2, p. 135–143. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054139X1600104X>>.

BRUMM, V. L.; BILDER, D.; WAISBREN, S. E. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. **Molecular Genetics and Metabolism**, 2010. v. 99, n. SUPPL., p. S59–S63. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.10.182>>.

BUDRYS, V. Neurological eponyms derived from literature and visual art. **European Neurology**, 2005. v. 53, p. 171–178.

BUIST, N. R. M.; TUERCK, J. M. The practitioner's role in newborn screening. **Medical Genetics II**, 1992. v. 39(2), n. 2, p. 199–211. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0031-3955\(16\)38291-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0031-3955(16)38291-8)>.

BURGARD, P. Development of intelligence in early treated phenylketonuria. **European journal of pediatrics**, 2000. v. 159, n. Suppl 2, p. S74-9. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11043149>>.

BURGARD, P.; LACHMANN, R. H.; WALTER, J. **Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment**. 6th. ed. [S.l.]: Springer, 2016.

BURT, S. A. Rethinking environmental contributions to child and adolescent psychopathology: a meta-analysis of shared environmental influences. **Psychological Bulletin**, 2009. v. 135, n. 4, p. 608–637. Disponível em: <<http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/a0015702>>.

BURTON, B. *et al.* A randomized, placebo-controlled, double-blind study of sapropterin to treat ADHD symptoms and executive function impairment in children and adults with sapropterin-responsive phenylketonuria. **Molecular Genetics and Metabolism**, 2015. v. 114, n. 3, p. 415–424.

BURTON, B. K. *et al.* A diversified approach for PKU treatment: routine screening yields high incidence of psychiatric distress in phenylketonuria clinics. **Molecular Genetics and Metabolism**, 2013. v. 108, n. 1, p. 8–12. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.11.003>>.

BUSHE, C. J.; SAVILL, N. C. Systematic review of atomoxetine data in childhood and adolescent attention-deficit hyperactivity disorder 2009-2011: focus on clinical efficacy and safety. **Journal of Psychopharmacology**, 2014. v. 28, n. 3, p. 204–211. Disponível em: <<http://jop.sagepub.com/content/28/3/204.full.pdf+html%5Cnpapers3://publication/doi/10.1177/0269881113478475%5Cnhttp://jop.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0269881113478475>>.

CAMP, K. M. *et al.* Phenylketonuria scientific review conference: State of the science and future research needs. **Molecular Genetics and Metabolism**, 2014. v. 112, n. 2, p. 87–122.

CARLUCCIO, C. *et al.* Structural features of the regulatory ACT domain of phenylalanine hydroxylase. **PLOS ONE**, 2013. v. 8, n. 11, p. 1–13.

CARVALHO, T. M. De. Resultados do levantamento epidemiológico da sociedade brasileira de triagem neonatal (SBTN). **Rev Méd Minas Gerais**, 2003. v. 13, n. (1 suppl 2), p. S109-35.

CARVALHO, T. M. *et al.* Newborn screening: A national public health programme in Brazil. **J Inherit Metab Dis**, 2007. v. 30, p. 615.

CASADEI, G. *et al.* Italian regional health service costs for diagnosis and 1-year treatment of ADHD in children and adolescents. **International Journal of Mental Health Systems**, 2017. v. 11, p. 33. Disponível em: <<http://ijmhs.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13033-017-0140-8>>.

CENTERWALL, S. A.; CENTERWALL, W. R. The discovery of phenylketonuria: The story of a young couple, two retarded children, and a scientist. **Pediatrics**, 2000. v. 105, n. 1, p. 89–103. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/content/105/1/89>>.

CHAN, E.; FOGLER, J. M.; HAMMERNESS, P. G. Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adolescents: a Systematic Review. **Jama**, 2016. v. 315, n. 18, p. 1997–2008. Disponível em: <<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.5453>>.

CHANNON, S. *et al.* Effects of dietary management of phenylketonuria on long-term cognitive outcome. **Archives of Disease in Childhood**, 2007. v. 92, n. 3, p. 213–218. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2083434/%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2083434/pdf/213.pdf>>.

CHRIST, S. E. Asbjørn Følling and the discovery of phenylketonuria. **Journal of the History of the Neurosciences**, 2003. v. 12, n. 1, p. 44–54. Disponível em: <http://tufts.summon.serialssolutions.com/2.0.0/link/0/eLvHCXMwnV3JTSMwELUQIISE2JeySD5wTYhjZ-mxUKJeQCAqxM1yElstoBQ1iUr_rPfGGMnraKKU5WjIyf2jMcz9ps3CFHXdqwVm5C0QypSX4F7oLzES6hgxBVCBISASsQ6bnx99t_eadQN7xtQncnE1hG1qmgjjOXWS13EVT0SCMLvPgfDTJ_oEZsxm2h6dG2QaaDxf>.

CHRIST, S. E. *et al.* Executive function in early-treated phenylketonuria: Profile and underlying mechanisms. **Molecular Genetics and Metabolism**, 2009. v. 99, n. SUPPL., p. S22–S32. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.10.007>>.

CLEARY, M. A. *et al.* Magnetic resonance imaging in phenylketonuria: reversal of cerebral white matter change. **The Journal of Pediatrics**, 1995. v. 127, n. 2, p. 251–255.

CONCOLINO, D. *et al.* Long-term treatment of phenylketonuria with a new medical food containing large neutral amino acids. **European Journal of Clinical Nutrition**, 2017. v. 71, p. 51–55. Disponível em: <<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ejcn.2016.166>>.

CORTESE, S. *et al.* Neurofeedback for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Clinical and Neuropsychological Outcomes From Randomized Controlled Trials. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, 2016. v. 55, n. 6, p. 444–455. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2016.03.007>>.

CRESCENZO, F. DE *et al.* Pharmacological and non-pharmacological treatment of adults with ADHD: a meta-review. **Evidence Based Mental Health**, 2017. v. 20, n. 1, p. 4–11. Disponível em: <<http://ebmh.bmj.com/lookup/doi/10.1136/eb-2016-102415>>.

DALEY, D. *et al.* Behavioral interventions in attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials across multiple outcome domains. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, 2014. v. 53, n. 8, p. 835–847. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2014.05.013>>.

DAUBNER, S. C.; LE, T.; WANG, S. Tyrosine Hydroxylase and Regulation of Dopamine Synthesis. **Arch Biochem Biophys**, 2012. v. 508, n. 1, p. 1–12.

DEMIRKOL, M. *et al.* Follow up of phenylketonuria patients. **Molecular Genetics and Metabolism**, 2011. v. 104, n. SUPPL., p. 31–39.

DEROCHE, K.; WELSH, M. Twenty-Five Years of Research on Neurocognitive Outcomes in Early-Treated Phenylketonuria: Intelligence and Executive Function. **Developmental Neuropsychology**, 2008. v. 33, n. 4, p. 474–504. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/87565640802101482>>.

DIAMOND, A. *et al.* Prefrontal Cortex Cognitive Deficits in Children Treated Early and Continuously for PKU. **Monographs of the Society for Research in Child Development**, 1997. v. 62, n. 4, p. i-206. Disponível em: <<http://www.jstor.org/stable/1166208?origin=crossref>>.

DOSHI, J. A. *et al.* Economic impact of childhood and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in the United States. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, 2012. v. 51, n. 10, p. 990–1002. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2012.07.008>>.

DRAMSDAHL, M. *et al.* Adults with attention-deficit/hyperactivity disorder - a brain magnetic resonance spectroscopy study. **Frontiers in Psychiatry**, 2011. v. 2, n. NOV, p. 1–8.

DURSTON, S. Converging methods in studying attention-deficit/hyperactivity disorder: what can we learn from neuroimaging and genetics? **Development and Psychopathology**, 2008. v. 20, p. 1133–1143. Disponível em: <http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0954579408000539>.

EFRON, D.; JARMAN, F.; BARKER, M. Side Effects of Methylphenidate and Dexamphetamine in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Double-blind, Crossover Trial. **Pediatrics**, 1997. v. 100, n. 4, p. 662–666. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.100.4.662>>.

ERLANDSEN, H.; STEVENS, R. C. The structural basis of phenylketonuria. **Molecular genetics and metabolism**, 1999. v. 68, n. 2, p. 103–25. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719299929220>>.

FARAONE, S. V. *et al.* A Prospective Four-Year Follow-up Study of Children at Risk for ADHD: Psychiatric, Neuropsychological, and Psychosocial Outcome. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, 1996. v. 35, n. 11, p. 1449–1459. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890856709664054>>.

FARAONE, S. V. *et al.* Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Biological Psychiatry**, 2005. v. 57, p. 1313–1323.

FARAONE, S. V. *et al.* Attention-deficit/hyperactivity disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, 2015. v. 1, p. 15020. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nrdp201520>>.

FARAONE, S. V.; BIEDERMAN, J.; MICK, E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. **Psychological Medicine**, 2005. v. 36, n. 2, p. 159. Disponível em: <http://www.journals.cambridge.org/abstract_S003329170500471X>.

FARAONE, S. V.; BIEDERMAN, J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. **Biological psychiatry**, 1998. v. 44, p. 951–8. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9821559>>.

FEILLET, F. *et al.* Challenges and Pitfalls in the Management of Phenylketonuria. **Pediatrics**, 2010. v. 126, n. 2, p. 333–341. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2009-3584>>.

FINGER, S.; CHRIST, S. E. Pearl S. Buck and phenylketonuria (PKU). **J Hist Neurosci**, 2004. v. 13, n. 1, p. 44–57. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15370336>>.

FISCH, R. O. *et al.* Phenylketonuria: current dietary treatment practices in the United States and Canada. **Journal of the American College of Nutrition**, 1997. v. 16, n. 2, p. 147–151. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07315724.1997.10718665>>.

FLOET, A. M. W.; SCHEINER, C.; GROSSMAN, L. Attention-deficit/hyperactivity disorder. **Pediatrics in Review**, 2010. v. 31(2), n. February, p. 56–69.

FLYDAL, M. I.; MARTINEZ, A. Phenylalanine hydroxylase: Function, Structure, and

Regulation. **IUBMB Life**, 2013. v. 65, n. 4, p. 341–349.

GAMBOL, P. J. Maternal Phenylketonuria Syndrome and Case Management Implications. **Journal of Pediatric Nursing**, 2007. v. 22, n. 2, p. 129–138.

Genome Decoration Page. **National Center for Biotechnology Information (NCBI)**, [S.l.], 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/tools/gdp>>. Acesso em: 8 set. 2017.

GIEDD, J. N.; RAPOPORT, J. L. Structural MRI of pediatric brain development: what have we learned and where are we going? **Neuron**, 2010. v. 67, n. 5, p. 728–734.

GILLIAM, W. S.; SHAHAR, G. Preschool and Child Care Expulsion and Suspension: Rates and Predictors in One State. **Infants & Young Children**, 2006. v. 19, n. 3, p. 228–245.

GIUGLIANI, L. *et al.* Tetrahydrobiopterin responsiveness of patients with phenylalanine hydroxylase deficiency. **Jornal de Pediatria**, 2011. v. 87, n. 3, p. 245–251. Disponível em: <http://jped.com.br/conteudo/Ing_resumo.asp?varArtigo=2201&cod=&idSecao=1>.

GOLDFINGER, M. *et al.* Partial rescue of neuropathology in the murine model of PKU following administration of recombinant phenylalanine ammonia lyase (pegvaliase). **Molecular Genetics and Metabolism**, 2017. v. 1, p. 4–6.

GOLDMAN-RAKIC, P. S. The Cortical Dopamine System: Role in Memory and Cognition. **Advances in Pharmacology**, 1997. v. 42, n. C, p. 707–711.

GONZÁLEZ, M. J. *et al.* Impaired Neurotransmission in Early-treated Phenylketonuria Patients. **Seminars in Pediatric Neurology**, 2016. v. 23, n. 4, p. 332–340. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.spen.2016.11.007>>.

GREENHILL, L. L.; PLISZKA, S.; DULCAN, M. K. Practice Parameter for the Use of Stimulant Medications in the Treatment of Children, Adolescents, and Adults. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, 2002. v. 41, n. 2, p. 26S–49S. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890856709605530>>.

GRIFFITHS, P. *et al.* Neuropsychological outcome of experimental manipulation of phenylalanine intake in treated phenylketonuria. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, 1998. v. 21, n. 1, p. 29–38.

GUEST, J. F. *et al.* Costs and outcomes over 36 years of patients with phenylketonuria who do and do not remain on a phenylalanine-restricted diet. **Journal of Intellectual Disability Research**, 2013. v. 57, n. 6, p. 567–579.

GULDBERG, P. *et al.* Aberrant phenylalanine metabolism in phenylketonuria heterozygotes. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, 1998. v. 21, n. 4, p. 365–372.

GULDBERG, P. *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. **American journal of human genetics**, 1998. v. 63, n. 1, p. 71–79. Disponible em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1377241&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

GUPTE-SINGH, K.; SINGH, R. R.; LAWSON, K. A. Economic Burden of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder among Pediatric Patients in the United States. **Value in Health**, 2017. v. 20, p. 602–609. Disponible em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2017.01.007>>.

GUTHRIE, R.; SUSI, A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. **Pediatrics**, 1963. v. 32, n. 3, p. 338–343.

HAFID, N. AL; CHRISTODOULOU, J. Phenylketonuria: a review of current and future treatments. **Translational pediatrics**, 2015. v. 4, n. 4, p. 304–17. Disponible em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26835392>5Cn<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4728993>>.

HORNER, F. A.; STREAMER, C. W. Effect of phenylalanine-restricted diet on patients with phenylketonuria: clinical observations in three cases. **JAMA**, 1956. v. 161, p. 1628–1630.

HOSKINS, J. A. *et al.* Enzymatic control of phenylalanine intake in phenylketonuria. **The Lancet**, 1980. v. 315, n. 8165, p. 392–394.

HUIJBREGTS, S. C. J. *et al.* Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. **Neuropsychologia**, 2002. v. 40, n. 1, p. 7–15.

JARDIM, L. B. *et al.* A preliminary report from an aminoacid screening program for

newborns in Rio Grande do Sul, Brazil. **Jornal de Pediatria**, 1992. v. 68, p. 188–9.

KALKANOĞLU, H. S. *et al.* Behavioural effects of phenylalanine-free amino acid tablet supplementation in intellectually disabled adults with untreated phenylketonuria. **Acta paediatrica**, 2005. v. 94, p. 1218–1222.

KESSLER, R. C. *et al.* The World Health Organization adult ADHD self-report scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. **Psychological Medicine**, 2005. v. 35, p. 245–256. Disponível em: <http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0033291704002892>.

KLEIN, R. G. *et al.* Clinical and Functional Outcome of Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder 33 Years Later. **Archives of General Psychiatry**, 2012. v. 69, n. 12, p. 1295–1303. Disponível em: <<http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archgenpsychiatry.2012.271>>.

KOCH, R. *et al.* Phenylketonuria in adulthood: A collaborative study. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, 2002. v. 25, n. 5, p. 333–346.

KURE, S. *et al.* Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. **The Journal of Pediatrics**, 1999. v. 135, p. 375–8.

LAFORETT, D. R.; MURRAY, D. W.; KOLLINS, S. H. Psychosocial treatments for preschool-aged children with attention-deficit hyperactivity disorder. **Developmental Disabilities Research Reviews**, 2008. v. 14, p. 300–310.

LANDVOGT, C. *et al.* Reduced cerebral fluoro-L-dopamine uptake in adult patients suffering from phenylketonuria. **Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, 2008. v. 28, n. 4, p. 824–31. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17971791>>.

LANGE, K. W. *et al.* The history of attention deficit hyperactivity disorder. **ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders**, 2010. v. 2, n. 4, p. 241–255.

LEE, J. S. *et al.* Regional cerebral blood flow in children with attention deficit hyperactivity disorder: comparison before and after methylphenidate treatment. **Human Brain Mapping**, 2005. v. 24, p. 157–164.

LEE, P. *et al.* Safety and efficacy of 22 weeks of treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria. **American Journal of Medical Genetics**, 2008. v. 146A, n. Part A, p. 2851–2859.

LEMIEUX, B. *et al.* Newborn urine screening experience with over one million infants in the Quebec Network of Genetic Medicine. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, 1988. v. 11, n. 1, p. 45–55. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF01800056>>.

LEUZZI, V. *et al.* Biochemical, clinical and neuroradiological (MRI) correlations in late-detected PKU patients. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, 1995. v. 18, n. 5, p. 624–634.

LEUZZI, V. *et al.* Executive function impairment in early-treated PKU subjects with normal mental development. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, 2004. v. 27, n. 2, p. 115–125.

LEVY, H. L. *et al.* Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH₄) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. **Lancet**, 2007. v. 370, p. 504–510.

LIDKSY, A S. *et al.* The PKU locus in man is on chromosome 12. **American journal of human genetics**, 1984. v. 36, n. 3, p. 527–33. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1684467&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

LOEBER, J. G. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, 2007. v. 30, n. 4, p. 430–438.

MACDONALD, A. *et al.* The reality of dietary compliance in the management of phenylketonuria. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, 2010. v. 33, p. 665–670.

MACDONALD, A. *et al.* The personal burden for caregivers of children with phenylketonuria: A cross-sectional study investigating time burden and costs in the UK. **Molecular Genetics and Metabolism Reports**, 2016. v. 9, p. 1–5. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2016.08.008>>.

MALATON, K. M. Developments in Phenylketonuria. **Top Clin Nutr**, jan. 2001. v. 16, n. 4, p. 41–50.

MARK WILLIAMS, S.; GOLDMAN-RAKIC, P. S. Widespread origin of the primate

mesofrontal dopamine system. **Cerebral Cortex**, 1998. v. 8, n. 4, p. 321–345.

MARQUI, A. B. T. De. Panorama da triagem neonatal para fenilcetonúria no Brasil. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, 2016. v. 49, n. 6, p. 517–525.

MARTINEZ-BADÍA, J. Who says this is a modern disorder? The early history of attention deficit hyperactivity disorder. **World Journal of Psychiatry**, 2015. v. 5, n. 4, p. 379–386. Disponível em: <<http://www.wjgnet.com/2220-3206/full/v5/i4/379.htm>>.

MASTRANGELO, M. *et al.* The outcome of white matter abnormalities in early treated phenylketonuric patients: A retrospective longitudinal long-term study. **Molecular Genetics and Metabolism**, 2015. v. 116, n. 3, p. 171–177. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.08.005>>.

MATALON, R. *et al.* Double blind placebo control trial of large neutral amino acids in treatment of PKU: Effect on blood phenylalanine. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, 2007. v. 30, p. 153–158.

MATTHEWS, M.; NIGG, J. T.; FAIR, D. A. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **Current topics in behavioral neurosciences**, 2014. v. 16, p. 235–266. Disponível em: <http://link.springer.com/chapter/10.1007/7854_2011_176>.

MATTINGLY, G. W.; WILSON, J.; ROSTAIN, A. L. A clinician's guide to ADHD treatment options. **Postgraduate Medicine**, 2017. v. 129, n. 7, p. 657–666. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1354648>>.

MATTOS, P.; SERRA-PINHEIRO, M. A.; *et al.* Apresentação de uma versão em português para uso no Brasil do instrumento MTA-SNAP-IV de avaliação de sintomas de transtorno do déficit de atenção/hiperatividade e sintomas de transtorno desafiador e de oposição. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, 2006. v. 28, n. 3, p. 290–297. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-81082006000300008&lng=pt&tlng=pt>.

MATTOS, P.; SEGENREICH, D.; *et al.* Adaptação transcultural para o português da escala Adult Self-Report Scale para avaliação do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em adultos. **Revista de Psiquiatria Clínica**, 2006. v. 33, n. 4, p. 188–194.

MIDDLETON, F. A; STRICK, P. L. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. **Science**, 1994. v. 266, n. 5184, p. 458–461.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal**. 1^a ed. Brasília: Editora MS, 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Fenilcetonúria. Brasília, 2013. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-fenilcetonuria-livro-2013.pdf>>. Acesso em: 12 set. 2017.

MLCOCH, T. *et al.* Dietary patterns, cost and compliance with low-protein diet of phenylketonuria and other inherited metabolic diseases. **European Journal of Clinical Nutrition**, 2017. n. April, p. 1–6. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/ejcn.2017.102>>.

MOCHIZUKI, S. *et al.* Long-term correction of hyperphenylalaninemia by AAV-mediated gene transfer leads to behavioral recovery in phenylketonuria mice. **Gene Therapy**, 2004. v. 11, p. 1081–1086. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/sj.gt.3302262>>.

MONGIA, M.; HECHTMAN, L. Cognitive behavior therapy for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A review of recent randomized controlled trials. **Current Psychiatry Reports**, 2012. v. 14, n. 5, p. 561–567.

MOYLE, J. J. *et al.* Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. **Neuropsychology Review**, 2007. v. 17, n. 2, p. 91–101.

MTA CORPORATE GROUP. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD Follow-up: 24-Month Outcomes of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Pediatrics**, 2004. v. 113, n. 4, p. 754–761.

MUNTAU, A. C. *et al.* Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild Phenylketonuria. **The New England Journal of Medicine**, 2002. v. 347, n. 26, p. 2122–2132.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16-18, 2000. **Pediatrics**, 2001. v. 108,

n. 4, p. 972–82. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11581453>>.

NEY, D. M. *et al.* Glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria: A randomized, controlled, crossover trial. **American Journal of Clinical Nutrition**, 2016. v. 104, n. 2, p. 334–345.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **CID-10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde**. 10a. ed. São Paulo: Universidade de São Paulo, 1997.

PAH: Phenylalanine hydroxylase locus knowledgebase. [S.l.], 2017. Disponível em: <<http://www.pahdb.mcgill.ca/>>. Acesso em: 8 set. 2017.

PALMER, E. D.; FINGER, S. An Early Description of ADHD (Inattentive Subtype): Dr Alexander Crichton and “Mental Restlessness” (1798). **Child Psychology and Psychiatry Review**, 2001. v. 6, n. 2, p. 66–73. Disponível em: <http://www.journals.cambridge.org/abstract_S1360641701002507>.

PANGKANON, S. *et al.* Detection of Phenylketonuria By the Newborn Screening Program in Thailand. **Southeast Asian J Trop Med Public Health**, 2009. v. 40, n. September 2006, p. 525–529.

PARDRIDGE, W. M. Blood-brain barrier carrier-mediated transport and brain metabolism of amino acids. **Neurochemical Research**, 1998. v. 23, n. 5, p. 635–644.

PELHAM, W. E.; FOSTER, E. M.; ROBB, J. A. The economic impact of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. **Ambulatory pediatrics**, 2007. v. 7, p. 121–31. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1530156706001791>>.

PENROSE, L.; QUASTEL, J. H. Metabolic studies in phenylketonuria. **The Biochemical journal**, 1937. v. 31, n. 2, p. 266–274.

PENROSE, L. S. Inheritance of Phenylpyruvic Amentia (Phenylketonuria). **The Lancet**, 1935. v. 226, n. 5839, p. 192–194.

PIETZ, J. *et al.* Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. **Journal of Clinical Investigation**, 1999. v. 103, n. 8, p. 1169–

1178.

PINTO, A. *et al.* Programa de triagem neonatal para fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito no Rio Grande do Sul. **Méd Minas Gerais**, 2005. v. 15, n. 2 Suppl 1, p. 61.

POLANCZYK, G. V. *et al.* ADHD prevalence estimates across three decades: An updated systematic review and meta-regression analysis. **International Journal of Epidemiology**, 2014. v. 43, n. 2, p. 434–442.

POLANCZYK, G. V. *et al.* Annual research review: a meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, 2015. v. 56, n. 3, p. 345–365.

PORTA, F.; SPADA, M.; PONZONE, A. Early Screening for Tetrahydrobiopterin Responsiveness in Phenylketonuria. **Pediatrics**, 2017. v. 140, n. 2, p. e20161591.

POSNER, J.; GORMAN, D.; NAGEL, B. J. Tyrosine supplements for ADHD symptoms with comorbid phenylketonuria. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, 2009. v. 21, n. 2, p. 228–230.

RAMALHO, A. R. O. *et al.* Evaluation of effectiveness and outcome of PKU screening and management in the State of Sergipe, Brazil. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, 2014. v. 58, n. 1, p. 62–67. Disponível em: <<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=prem&NEWS=N&AN=24728166>>.

RAMOS-QUIROGA, J. A. *et al.* Addressing the lack of studies in attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. **Expert review of neurotherapeutics**, 2014. v. 14, n. 5, p. 553–67. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24738746>>.

RAPPLEY, M. D. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **The New England Journal of Medicine**, 2005. v. 352, p. 165–73. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005053-200407000-00001>>.

RYAN-KRAUSE, P. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Part I. **Journal of Pediatric Health Care**, 2010a. v. 24, n. 3, p. 194–198. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pedhc.2010.02.004>>.

RYAN-KRAUSE, P. Attention deficit hyperactivity disorder: Part II. **Journal of Pediatric Health Care**, 2010b. v. 24, n. 5, p. 338–342. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pedhc.2010.06.010>>.

SAAD, K. *et al.* ADHD, autism and neuroradiological complications among phenylketonuric children in Upper Egypt. **Acta Neurologica Belgica**, 2015. v. 115, n. 4, p. 657–663.

SANTAGATA, S. *et al.* Development of a new UPLC-ESI-MS/MS method for the determination of biopterin and neopterin in dried blood spot. **Clinica Chimica Acta**, 2017. v. 466, p. 145–151. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2017.01.019>>.

SANTOS, L. L. Dos *et al.* The time has come: A new scene for PKU treatment. **Genetics and Molecular Research**, 2006. v. 5, n. 1, p. 33–44.

SARKISSIAN, C. N. *et al.* A different approach to treatment of phenylketonuria: phenylalanine degradation with recombinant phenylalanine ammonia lyase. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 1999. v. 96, n. 5, p. 2339–2344.

SCHINDELER, S. *et al.* The effects of large neutral amino acid supplements in PKU: An MRS and neuropsychological study. **Molecular Genetics and Metabolism**, 2007. v. 91, p. 48–54.

SCRIVER, C. R. *et al.* PAHdb: A locus-specific knowledgebase. **Human Mutation**, jan. 2000. v. 15, n. 1, p. 99–104. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291098-1004%28200001%2915%3A1%3C99%3A%3AAID-HUMU18%3E3.0.CO%3B2-P>>.

SCRIVER, C. R.; CLOW, C. L. Phenylketonuria: Epitome of Human Biochemical Genetics. **New England Journal of Medicine**, 4 dez. 1980. v. 303, n. 23, p. 1336–1342. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198012043032305>>.

SILVA, L. C. S. Da *et al.* Molecular characterization of phenylketonuria in South Brazil. **Molecular Genetics and Metabolism**, 2003. v. 79, n. 1, p. 17–24.

SINGH, R. H. *et al.* Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. **Genetics in Medicine**, 2014. v. 16, n. 2, p. 121–131. Disponível em:

<<http://www.nature.com/doi/10.1038/gim.2013.179>>.

SMITH, I.; BEASLEY, M. G.; ADES, A. E. Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. **Archives of disease in childhood**, 1990. v. 65, n. 5, p. 472–8. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1792169&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

SMITH, I.; KNOWLES, J. Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. **European journal of pediatrics**, 2000. v. 159, n. Suppl 2, p. S89–S93.

SONUGA-BARKE, E. J. S. *et al.* Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. **American Journal of Psychiatry**, 2013. v. 170, p. 275–289.

SOUZA, C. F. M. De; SCHWARTZ, I. V.; GIUGLIANI, R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. **Ciênc. saúde coletiva**, 2002. v. 7, n. 1, p. 129–137. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S141381232002000100012&script=sci_abstract&tlng=pt>.

SPENCER, T. *et al.* Efficacy of a Mixed Amphetamine Salts Compound in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Archives of General Psychiatry**, 2001. v. 58, n. 8, p. 775–782. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.58.8.775>>.

SPRONSEN, F. J. Van *et al.* Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. **THE LANCET Diabetes & Endocrinology**, 2017. v. 8, n. 16, p. 1–14. Disponível em: <www.thelancet.com/diabetes-endocrinology%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/>.

SPRONSEN, F. J. VAN *et al.* Large neutral amino acids in the treatment of PKU: From theory to practice. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, 2010. v. 33, p. 671–676.

STEINHAUSEN, H. C. The heterogeneity of causes and courses of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, 2009. v. 120, n. 5, p. 392–399.

STEVENSON, M.; MCNAUGHTON, N. A comparison of phenylketonuria with attention deficit hyperactivity disorder: Do markedly different aetiologies deliver common phenotypes?

Brain Research Bulletin, 2013. v. 99, p. 63–83. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2013.10.003>>.

STILL, G. F. The Goulstonian lectures on some abnormal physical conditions in children. **The Lancet**, 1902. v. 1, p. 1163–1168.

STILL, G. F. Some Abnormal Psychical Conditions in Children: Excerpts From Three Lectures. **Journal of Attention Disorders**, 2006. v. 10, n. 2, p. 126–136.

STRANIERI, I.; TAKANO, O. A. Avaliação do Serviço de Referência em Triagem Neonatal para hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria no Estado de Mato Grosso, Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metab**, 2009. v. 53, n. 4, p. 446–452.

SULLIVAN, J. E.; CHANG, P. Review: Emotional and behavioral functioning in phenylketonuria. **Journal of Pediatric Psychology**, 1999. v. 24, n. 3, p. 281–299.

SURTEES, R.; BLAU, N. The neurochemistry of phenylketonuria. **European journal of pediatrics**, 2000. v. 159 Suppl, p. S109–S113.

SWANSON, J. M. *et al.* Clinical Relevance of the Primary Findings of the MTA: Success Rates Based on Severity of ADHD and ODD Symptoms at the End of Treatment. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, 2001. v. 40, n. 2, p. 168–179. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S089085670960366X>>.

TAYLOR, E. Antecedents of ADHD: a historical account of diagnostic concepts. **ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders**, 2011. v. 3, p. 69–75.

THAPAR, A.; COOPER, M. Attention deficit hyperactivity disorder. **The Lancet**, 2016. v. 387, n. 10024, p. 1240–1250.

THOMPSON, A. J. *et al.* Brain MRI changes in phenylketonuria: Associations with dietary status. **Brain**, 1993. v. 116, n. 4, p. 811–821.

TREFZ, F. K. *et al.* Efficacy of Sapropterin Dihydrochloride in Increasing Phenylalanine Tolerance in Children with Phenylketonuria: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. **The Journal of Pediatrics**, 2009. v. 154, n. 5, p. 700–707.

TREFZ, F. K.; BLAU, N. Potential role of tetrahydrobiopterin in the treatment of maternal

phenylketonuria. **Pediatrics**, 2003. v. 112, n. 6, p. 1566–9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14654666%5Cnhttp://pediatrics.aappublications.org/content/112/Supplement_4/1566.long>.

UTZ, J. R. J. *et al.* START, a double blind, placebo-controlled pharmacogenetic test of responsiveness to sapropterin dihydrochloride in phenylketonuria patients. **Molecular Genetics and Metabolism**, 2012. v. 105, p. 193–197. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.10.014>>.

VOCKLEY, J. *et al.* Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. **Genetics in Medicine**, 2014. v. 16, n. 2, p. 188–200. Disponível em: <<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/gim.2013.157>>.

WAISBREN, S. E. *et al.* Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: A systematic literature review and meta-analysis. **Molecular Genetics and Metabolism**, 2007. v. 92, n. 1–2, p. 63–70.

WAISBREN, S. E.; SCHNELL, R. R.; LEVY, H. L. Diet termination in children with phenylketonuria: a review of psychological assessments used to determine outcome. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, 1980. v. 3, n. 1, p. 149–153.

WALTER, J. H. *et al.* How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? 2002. v. 360, p. 55–57.

WANG, L. *et al.* Household financial burden of phenylketonuria and its impact on treatment in China: a cross-sectional study. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, 2017. v. 40, n. 3, p. 369–376.

WEGBERG, A. M. J. VAN *et al.* The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, 2017. v. 12, n. 1, p. 162. Disponível em: <<http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0685-2>>.

WEGLAGE, J. *et al.* Deficits in selective and sustained attention processes in early treated children with phenylketonuria - result of impaired frontal lobe functions? **European Journal of Pediatrics**, 1996. v. 155, n. 3, p. 200–204.

WHITE, D. A. *et al.* White matter integrity and executive abilities following treatment with

tetrahydrobiopterin (BH4) in individuals with phenylketonuria. **Molecular Genetics and Metabolism**, 2013. v. 110, n. 3, p. 1–15.

WILENS, T. E. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adults. **JAMA**, 4 ago. 2004. v. 292, n. 5, p. 619. Disponível em: <<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.292.5.619>>.

WILLCUTT, E. G. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. **Neurotherapeutics**, 2012. v. 9, n. 3, p. 490–499.

WILLIAMS, R. A.; MAMOTTE, C. D. S.; BURNETT, J. R. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. **The Clinical biochemist. Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists**, 2008. v. 29, n. 1, p. 31–41. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18566668>%5Cn<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2423317>>.

WITALIS, E. *et al.* Phenylketonuria patients' and their parents' knowledge and attitudes to the daily diet-multi-centre study. **Nutrition & Metabolism**, 2017. v. 14, n. 1, p. 57. Disponível em: <<http://nutritionandmetabolism.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12986-017-0207-1>>.

YILDIZ, Y. *et al.* Late-diagnosed phenylketonuria in an eight-year-old boy with dyslexia and attention-deficit hyperactivity disorder. **The Turkish Journal of Pediatrics**, 2016. v. 58, n. 1, p. 94–96.

ZAKI, O. K. *et al.* The Use of Glycomacropeptide in Dietary Management of Phenylketonuria. **Journal of Nutrition and Metabolism**, 2016. v. 2016, p. 1–5.

ZHAN, J.-Y.; QIN, Y.-F.; ZHAO, Z.-Y. Neonatal screening for congenital hypothyroidism and phenylketonuria in China. **World journal of pediatrics : WJP**, 2009. v. 5, n. 2, p. 136–9.

ZIESCH, B. *et al.* Tetrahydrobiopterin (BH4) in PKU: Effect on dietary treatment, metabolic control, and quality of life. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, 2012. v. 35, n. 6, p. 983–992.

ZSCHOCKE, J. *et al.* Phenylketonuria and the peoples of Northern Ireland. **Human Genetics**, 1997. v. 100, n. 2, p. 189–194.

10 ARTIGO**ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER IN BRAZILIAN PATIENTS
WITH PHENYLKETONURIA**

Fernanda Gabriel Santos da Silva^a, Filippo Pinto e Vairo^b, Ida Vanessa Doederlein
Schwartz^{a,b,c}

^a Postgraduate Program in Genetics Applied to Medicine, Department of Pediatrics,
Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

^b Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

^c Department of Genetics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

Corresponding author:

Fernanda Gabriel Santos da Silva, MD

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Genética Médica

Rua Ramiro Barcelos, 2350, 3º andar, Porto Alegre, RS

ZIP Code: 90035-903 – Brazil

Tel + 55 51 3359-8011

Email: nandagabrielsantos@gmail.com

Abstract

Recent studies have shown that patients with phenylketonuria (PKU), even with early diagnosis and continuous treatment, may present symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and that the prevalence of ADHD in this population would be higher than in the general population. The main aim of this study is to determine the prevalence of ADHD in a sample of PKU patients from Southern Brazil. Thirty-one patients (mean age = 17.4, early diagnosis = 87.9%) were prospectively assessed by clinical interviews, neurological examination, and application of the MTA-SNAP-IV scales for patients aged from 5 to 17 years and the Adult Self-Report Scale for patients over 17 years. The prevalence of ADHD in patients with PKU was 2.8 times higher than that the Brazilian general population. In addition, elevated Phe levels were associated with the diagnosis of ADHD ($p = 0.03$). Furthermore, our findings highlight a distinctive, predominantly hyperactive clinical presentation of ADHD, which differs from that reported elsewhere in the literature. Future studies are essential to better define the clinical presentation of ADHD in these patients and further elucidate its pathophysiology.

Keywords: Inborn Error of Metabolism, Phenylketonuria, Phenylalanine, Attention Deficit Hyperactivity Disorder.

Introduction

Phenylketonuria (PKU) is an autosomal recessive disease that is considered the most common inborn error of amino acid metabolism and is caused by biallelic mutations in the phenylalanine hydroxylase (PAH) gene which affects the catabolic pathway of phenylalanine (Phe) [1, 2]. Mutations in PAH result in total or partial inability of this enzyme to convert Phe to tyrosine (Tyr) [3].

Clinical manifestations of untreated PKU are now rarely encountered in children and adolescents, although include severe intellectual disability, seizures, microcephaly, ataxia and others severe neurological damages [4, 5]. The classic treatment consists of restricted diet in Phe and use of Phe free metabolic formula supplemented with tyrosine (Tyr), other amino acids and vitamins [2, 6]. However, it has been described that patients with early and continuous treatment may have some neurological and neuropsychological impairments, such as subtle intelligence quotient reduction, deficits in executive function (reduced processing speed, inhibitory abilities, impaired motor control and attention) [7, 8] as well as a high prevalence of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) [9, 10].

Tyr is a precursor of dopamine and noradrenaline and the decrease in its levels in the prefrontal cortex seems to be the most central amino acid deficiency resulting in cognitive dysfunction in PKU [7]. On the other hand, there is also evidence that ADHD is associated with a possible reduction of some amino acids in the brain and serum concentrations of Tyr and tryptophan have already been described as reduced in these patients [11]. Thus, it is suggested that both individuals with ADHD and PKU have low levels of dopamine, especially in the prefrontal cortex and the striatum [12, 13]. This hypodopaminergic state (and the hyponoradrenergic consequences) potentially links ADHD to PKU. The prefrontal cortex is especially sensitive to low levels of dopamine. As such, even mild elevations of

Phenylethylamine can create a cascade effect which can lead to low levels of dopamine in the prefrontal cortex [14].

There are few studies in the literature that evaluate the prevalence of ADHD in PKU patients. However, there is much speculation in the medical literature as well as some descriptions that ADHD may be present in individuals with PKU at a rate higher than expected in the general population [14, 15]. A recent study found a prevalence of 20.6% of ADHD in patients with PKU in early treatment in Egypt [10] and an American study showed that 26% of children with early PAH deficiency received stimulant medications to treat ADHD compared to 6.5% of children with type 1 diabetes, other chronic disease with dietary treatment [16].

The aim of the present study is to describe the prevalence of ADHD and other associated neurological findings in a sample of phenylketonuric patients from a reference center for the treatment of inborn errors of metabolism in Southern Brazil.

Methods

The study was conducted with PKU patients from the Medical Genetics Service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre from October 2016 to October 2017. During the last 20 years, 83 patients have been diagnosed and followed in this service. The study was approved by the Research Ethics Committee. All patients and/or their caregivers signed a written consent.

It was a cross-sectional study with prospective neurological evaluation and retrospective collection of clinical information. Because it is a rare disease, a sample calculation was not performed and the patient sampling it was for convenience.

Patients aged ≥ 5 years were included in the study and exclusion criteria were: (i) to be in an irregular clinical follow-up in the last 12 months; (ii) to have a clinical diagnosis of

intellectual disability or diagnosis of other associated genetic, psychiatric, or neurological diseases which compromise the assessment of ADHD. Detailed information such as prenatal, perinatal, and family history, consanguinity, and seizures were carefully collected through a clinical interview with the patient or their legal guardian and the patients underwent general and meticulous neurological examination. It was performed a retrospective review of electroencephalogram (EEG), brain MRI, genotypes and serum levels of Phe and Tyr since the diagnosis.

A diagnosis of ADHD was based on the DSM-5 criteria [17] and also on the application of the validated portuguese versions of the MTA-SNAP-IV scales [18], for patients aged from 5 to 17 years old, and Adult Self- Report Scale (ASRS) [19] for those over 17 years old. The MTA-SNAP-IV scale was filled by parents and teachers and items 1 to 9 (inattention criteria) and items from 10 to 18 (hyperactivity/impulsivity criteria) were used. Each item was evaluated on the frequency of symptoms on a 4-item Likert scale, ranging from 0 to 3 (0 = not at all, 1 = just a little, 2 = pretty much, and 3 = very much). Impairment in an area was deemed when the mean of the subscale items was greater than 1.5. The ASRS is a self-administered scale developed by the World Health Organization to assess the frequency of ADHD symptoms and adult behaviors which has 18 items. Each item was evaluated on the frequency of occurrence of symptoms on a 5-item Likert scale, ranging from 0 to 4 (0 = never, 1 = rarely, 2 = sometimes, 3 = often and 4 = very often) [20]. Patients who met clinical criteria through a structured clinical interview with DSM-5 criteria and who had positive scales according to their age (MTA-SNAP-IV for <17 years and ASRS for ≥ 17 years) were considered as diagnosed with ADHD.

In order to classify the PKU type, patients with a Phe serum level at diagnosis of 10-20mg/dL or with a Phe tolerance in the diet of 25-50mg/kg/day (350-600mg/day) were considered to have mild PKU and those with a serum level above 20mg/dL or Phe tolerance

in the diet <20mg/kg/day (less than 350mg/day) were considered to have classical PKU [1, 21]. Early treatment was considered when started before 3 months of age and late treatment when initiated after 3 months [2].

Statistical analysis

Statistical analysis was performed through the Statistical Package for Social Sciences, version 18.0 (SPSS® Inc, Chicago, IL). Data were described using absolute and relative frequencies. Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation or median and interquartile range. The Shapiro-Wilk normality test was used. Mann-Whitney test was used to compare diagnosis of ADHD with median Phe serum levels, median Phe/Tyr ratio of the last 6 months, variables with asymmetric distribution. Chi-square test was used to compare diagnosis of ADHD with onset of early or late treatment, PKU type, altered neurological examination and MRI. Median Phe serum values were calculated for each participant, and their variation over time was compared with the variable ADHD diagnosis through a generalized estimating equations (GEE) model with an independent working correlation matrix, robust estimation of a covariance matrix and Bonferroni post-hoc test.

Results

Of the 83 patients, 12 were younger than 5 years of age and 6 had irregular follow-up. Thirty patients with clinical diagnosis of intellectual disability, one with bipolar disorder, one with Down syndrome and one with epileptic encephalopathy were excluded. One patient did not complete all the evaluations. Thus, 31 patients were included in the study, 51.6% (16) women and 48.4% (15) men. The mean age was 17.4 years \pm 7.7, with a minimum age of 5.1 and a maximum of 30.8 years. Other demographic and clinical data are

described in Table 1. Regarding the associated pathologies, three patients had diagnosis of osteopenia, two of allergic rhinitis and one of toxoplasmosis. No patient had epilepsy.

Considering the time of diagnosis of phenylketonuria, the median was 26 days varying from 5 to 143 days. It was observed that 27 (87.9%) of the patients had an early diagnosis and the treatment was started early in 22 (71.0%) of the patients. All patients with late diagnosis were over 18 years of age. Regarding Phe and Tyr levels throughout life, it was observed that for patients with <17 years the median Phe was 6.3 [0.3-29.5] and the Tyr 1.5 [0.3-1.85], whereas for patients aged ≥ 17 years the median Phe was 11.0 [0.4-38.2] and the Tyr 1.3 [0.1- 4.6]. Further values of variation of Phe and Tyr levels are described in Table 2.

The neuroradiological characteristics and others clinical data are summarized in Table 3. Only 14 patients have had a MRI done and of these 8 (57.1%) had periventricular white matter hyperintensities on T2-weighted (T2) and fluid attenuated inversion recovery (Flair) MRI sequences. Two patients had extension of hyperintensity to the semioval center and two had other associated findings (macroadenoma and arachnoid cyst). Regarding EEG, 16 (51.6%) patients had this test done and 4 (25.0%) of these had focal paroxysms without associated clinical change. Seventeen (54.8%) patients had abnormality in their clinical and neurological examination and the most frequent alteration was brisk reflexes in 15 (88.3%) patients.

There were 5 (16.1%) patients diagnosed with ADHD, 4 (80.0%) with hyperactive ADHD and 1 (20.0%) with combined ADHD. A description of the Phe levels of these cases is shown in Table 4. Patients younger than 17 years and diagnosed with ADHD had a median Phe in the first 6 months of life of 8.1 [7.9-8.2] that was higher than those without the diagnosis of ADHD of 4.1 [1.4-6.3] ($p = 0.03$), as well as the Phe median of the last 6 months in ADHD patients of 10.2 [9.2-11.1] was higher than patients without ADHD of 6.5

[2.0-9.0] ($p = 0.03$). There was no statistically significant difference in the diagnosis of ADHD when compared to PKU diagnostic time ($p = 0.32$), PKU treatment onset ($p = 0.77$), PKU type ($p = 0.14$), as well as the median ratio Phe/Tyr from the last 6 months ($p = 0.19$). There was also no statistically significant difference between diagnosis of ADHD and neurological examination ($p = 1.00$) and MRI findings ($p = 0.61$).

When considering median of Phe levels over time (Figure 1), we observed blood Phe concentrations increasing with age in all patients ($p = 0.02$). In addition, the median Phe levels in the first year of life it was higher for patients diagnosed with hyperactivity when compared to patients without ADHD ($p = 0.07$).

Discussion

In our study, the prevalence of ADHD was 16.1% in the phenylketonuric patients. Considering studies conducted in Brazilian populations, who found a similar prevalence of ADHD of 5.8% [22, 23], we concluded that the prevalence of ADHD in patients with PKU in our sample was 2.8 times greater than that was found in Brazilian general population. This is in agreement with the study by Antshell and Waisbren, in which the prevalence of ADHD in PKU was reported to be 2.5 times greater than the general population [14, 15].

The influence of elevated Phe levels on ADHD symptoms has also been described by other studies. The PKU ASCEND study evaluated the effects of sapropterin therapy on ADHD symptoms and executive function in BH4-responsive phenylketonuria patients and found that the use of BH4 resulted in a significant improvement in the inattentive symptoms of ADHD in the first 4 weeks of treatment, indicating that these symptoms were potentially reversible when serum Phe levels were reduced [24]. Another study evaluating sustained attention in phenylketonuric patients with early treatment and aged between 7 and 14 years showed that patients with Phe levels higher than 6mg/dL had lower information

processing speed, less ability to inhibit interferences in cognitive activities and a strong reduction in performance over time when compared to controls, whereas patients with Phe levels below 6mg/dL did not differ from controls [25].

On the other hand, in this study, there was no diagnosis of inattentive ADHD, which differs from what is reported in the literature. There are few studies describing the types of clinical presentation of ADHD in PKU, however, there are reports of a predominant inattention in these patients [24–28]. A meta-analysis of neuropsychiatric complications in patients with PKU reported a variation in the prevalence of inattention symptoms of 20% (CI: 17-23%) in PKU patients treated early and 68% (CI: 54-81%) in patients treated late or out of treatment, while the prevalence of hyperactivity symptoms ranged from 16% (CI: 12-22%) in PKU patients treated early to 34% (CI: 20-51%) in those treated late or out of treatment [29].

Another study that evaluated children with early and continued treatment for classical PKU and children exposed to high levels of PKU during pregnancy (maternal PKU) found that the expression of ADHD symptoms was time-dependent, since children with prenatal exposure to high Phe levels were more likely to be hyperactive than those who had postnatal exposure. In addition, they observed that exposure to elevated Phe levels seemed to be associated with ADHD symptoms [15]. Therefore, it can be suggested that the higher median values of Phe serum levels found in the first months of life of patients with hyperactive ADHD in our study may be one of the underlying causes of a higher prevalence of hyperactive symptoms in our population.

Noteworthy, all patients with late diagnosis in our study were over 18 years of age, since the diagnosis through the neonatal screening program in Brazil was only incorporated into the Brazilian Unified Public Health System in 1992 [30].

Abnormalities in magnetic resonance images (MRI) of patients with early and

continuously treated patients with PKU have been reported and the most described change is a symmetrical increase of T2-weighted signal in the periventricular white matter, which can extend into subcortical and frontal regions in more severe cases [31]. The prevalence of white matter abnormalities is higher and more severe in older patients or in those with higher levels of Phe due to poor treatment adherence or absence of treatment [32–35].

Alteration in brain MRI was found in 57.1% of the patients who had this exam done. This fact is corroborated by studies that show a high prevalence of white matter abnormalities in MRI even when PKU treatment starts early in life. In early and continuously treated patients with PKU, abnormalities in brain MRI ranges from 55.8% [10] to 72.9% of the cases [34]. Periventricular white matter hyperintensities on T2 and Flair MRI sequences are the most frequent abnormalities, present in up to 93% of these patients [31].

Some limitations of this study were failure to perform cognitive testing, basing this diagnosis only on the clinical evaluation, as well as the non-performance of neuropsychological tests to evaluate the functions of the pre-motor cortex, important in the attention and concentration evaluation. In addition, it was not possible to perform brain MRI and EEG in all patients participating in the study.

Conclusions

Few studies have assessed the potential relationship between PKU and ADHD, although both of these disorders share a very similar neurobiological basis. The results of this study reinforce the prevalence data of this association, but highlight a clinical presentation of hyperactive ADHD distinct from has already been reported by studies. Futures studies are essential to better define the manifestation of ADHD symptoms in PKU patients and further elucidate its pathophysiology.

References

1. Blau N, Spronsen FJ van, Levy HL (2010) Phenylketonuria. *Lancet* 376:1417–1427 . doi: 10.1016/S0140-6736(10)60961-0
2. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al (2017) The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 12:162 . doi: 10.1186/s13023-017-0685-2
3. Spronsen FJ van, Wegberg AM van, Ahring K, et al (2017) Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *LANCET Diabetes Endocrinol* 8587:1–14 . doi: 10.1016/S2213-8587(16)30320-5
4. Williams RA, Mamotte CDS, Burnett JR (2008) Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *Clin Biochem Rev* 29:31–41
5. Al Hafid N, Christodoulou J (2015) Phenylketonuria: a review of current and future treatments. *Transl Pediatr* 4:304–17 . doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.10.07
6. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, et al (2014) Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med* 16:188–200 . doi: 10.1038/gim.2013.157
7. Stevenson M, McNaughton N (2013) A comparison of phenylketonuria with attention deficit hyperactivity disorder: Do markedly different aetiologies deliver common phenotypes? *Brain Res Bull* 99:63–83 . doi: 10.1016/j.brainresbull.2013.10.003
8. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, et al (2007) Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev* 17:91–101 . doi: 10.1007/s11065-007-9021-2
9. Brumm VL, Bilder D, Waisbren SE (2010) Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 99:S59–S63 . doi: 10.1016/j.ymgme.2009.10.182

10. Saad K, Elserogy Y, Abdel rahman AA, et al (2015) ADHD, autism and neuroradiological complications among phenylketonuric children in Upper Egypt. *Acta Neurol Belg* 115:657–663 . doi: 10.1007/s13760-014-0422-8
11. Baker GB, Bornstein RA, Rouget AC, et al (1991) Phenylethylaminergic mechanisms in attention-deficit disorder. *Biol Psychiatry* 29:15–22 . doi: 10.1016/0006-3223(91)90207-3
12. Arnsten AFT (2006) Fundamentals of attention-deficit/hyperactivity disorder: Circuits and pathways. *J Clin Psychiatry* 67:7–12
13. Landvogt C, Mengel E, Bartenstein P, et al (2008) Reduced cerebral fluoro-L-dopamine uptake in adult patients suffering from phenylketonuria. *J Cereb Blood Flow Metab* 28:824–31 . doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600571
14. Antshel KM (2010) ADHD, learning, and academic performance in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 99:S52–S58 . doi: 10.1016/j.ymgme.2009.09.013
15. Antshell KM, Waisbren SE (2003) Developmental Timing of Exposure to Elevated Levels of Phenylalanine is Associated with ADHD Symptom Expression. *J Abnorm Child Psychol* 31:565–574 . doi: 10.1023/A:1026239921561
16. Arnold GL, Vladutiu CJ, Orłowski CC, et al (2004) Prevalence of stimulant use for attentional dysfunction in children with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 27:137–143 . doi: 10.1023/B:BOLI.0000028725.37345.62
17. American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*, 5rd ed. DC, Washington
18. Mattos P, Serra-Pinheiro MA, Rohde LA, Pinto D (2006) Apresentação de uma versão em português para uso no Brasil do instrumento MTA-SNAP-IV de avaliação de sintomas de transtorno do déficit de atenção/hiperatividade e sintomas de transtorno desafiador e de oposição. *Rev Psiquiatr do Rio Gd do Sul* 28:290–297 . doi:

- 10.1590/S0101-81082006000300008
19. Mattos P, Segenreich D, Saboya E, et al (2006) Adaptação transcultural para o português da escala Adult Self-Report Scale para avaliação do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em adultos. *Rev Psiquiatr Clin* 33:188–194 . doi: 10.1590/S0101-60832006000400004
 20. Kessler RC, Adler L, Ames M, et al (2005) The World Health Organization adult ADHD self-report scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychol Med* 35:245–256 . doi: 10.1017/S0033291704002892
 21. Feillet F, Spronsen FJ van, MacDonald A, et al (2010) Challenges and Pitfalls in the Management of Phenylketonuria. *Pediatrics* 126:333–341 . doi: 10.1542/peds.2009-3584
 22. Rohde LA, Biederman J, Busnello EA, et al (1999) ADHD in a School Sample of Brazilian Adolescents: A Study of Prevalence, Comorbid Conditions, and Impairments. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38:716–722 . doi: 10.1097/00004583-199906000-00019
 23. Polanczyk G, Laranjeira R, Zaleski M, et al (2010) ADHD in a representative sample of the Brazilian population: estimated prevalence and comparative adequacy of criteria between adolescents and adults according to the item response theory. *Int J Methods Psychiatr Res* 19:177–184 . doi: 10.1002/mpr.319
 24. Burton B, Grant M, Feigenbaum A, et al (2015) A randomized, placebo-controlled, double-blind study of sapropterin to treat ADHD symptoms and executive function impairment in children and adults with sapropterin-responsive phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 114:415–424 . doi: 10.1016/j.ymgme.2014.11.011
 25. Huijbregts SCJ, De Sonneville LMJ, Licht R, et al (2002) Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: associations with

- concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. *Neuropsychologia* 40:7–15 . doi: 10.1016/S0028-3932(01)00078-1
26. Wyrwich KW, Auguste P, Yu R, et al (2015) Evaluation of Neuropsychiatric Function in Phenylketonuria: Psychometric Properties of the ADHD Rating Scale-IV and Adult ADHD Self-Report Scale Inattention Subscale in Phenylketonuria. *Value Heal* 18:404–412 . doi: 10.1016/j.jval.2015.01.008
 27. Weglage J, Pietsch M, Fünders B, et al (1996) Deficits in selective and sustained attention processes in early treated children with phenylketonuria - result of impaired frontal lobe functions? *Eur J Pediatr* 155:200–204 . doi: 10.1007/BF01953938
 28. Christ SE, Huijbregts SCJ, de Sonnevile LMJ, White DA (2009) Executive function in early-treated phenylketonuria: Profile and underlying mechanisms. *Mol Genet Metab* 99:S22–S32 . doi: 10.1016/j.ymgme.2009.10.007
 29. Bilder DA, Noel JK, Baker ER, et al (2016) Systematic Review and Meta-Analysis of Neuropsychiatric Symptoms and Executive Functioning in Adults With Phenylketonuria. *Dev Neuropsychol* 41:245–260 . doi: 10.1080/87565641.2016.1243109
 30. Carvalho TM de, Santos HP dos, Santos ICGP dos, et al (2007) Newborn screening: A national public health programme in Brazil. *J Inherit Metab Dis* 30:615 . doi: 10.1007/s10545-007-0650-7
 31. Anderson PJ, Leuzzi V (2010) White matter pathology in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 99:S3–S9 . doi: 10.1016/j.ymgme.2009.10.005
 32. Anderson PJ, Wood SJ, Francis DE, et al (2004) Neuropsychological functioning in children with early-treated phenylketonuria: impact of white matter abnormalities. *Dev Med Child Neurol* 46:230–238 . doi: 10.1017/S0012162204000386
 33. Cleary MA, Walter JH, Wraith JE, et al (1994) Magnetic resonance imaging of the

- brain in phenylketonuria. *Lancet* 344:87–90
34. Mastrangelo M, Chiarotti F, Berillo L, et al (2015) The outcome of white matter abnormalities in early treated phenylketonuric patients: A retrospective longitudinal long-term study. *Mol Genet Metab* 116:171–177 . doi: 10.1016/j.ymgme.2015.08.005
 35. White DA, Antenor-Dorsey JA V., Grange DK, et al (2013) White matter integrity and executive abilities following treatment with tetrahydrobiopterin (BH4) in individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 110:1–15 . doi: 10.1016/j.ymgme.2013.07.010.White

Table 1 – Demographic and clinical characteristics of patients with phenylketonuria

| Variable | Patients < 17 years (n = 13) | Patients ≥ 17 years (n = 18) |
|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Age (years) | | |
| Mean ± SD | 10.1 ± 4.7 | 22.6 ± 4.3 |
| Median [IQR] | 8.6 [5.1- 16.9] | 21.7 [17.4-30.8] |
| Sex, n (%) | | |
| Male | 8 (61.5) | 7 (38.9) |
| Female | 5 (38.5) | 11 (61.1) |
| Consanguinity, n (%) | 1 (7.7) | 1 (5.6) |
| Positive family history of PKU, n (%) | 2 (15.4) | 3 (16.7) |
| PKU classification, n (%) | | |
| Mild | 9 (69.2) | 6 (33.3) |
| Classical | 4 (30.8) | 12 (66.7) |
| Diagnosis, n (%) | | |
| Early | 13 (100.0) | 14 (77.8) |
| Late | 0 (0.0) | 4 (22.2) |
| Treatment, n (%) | | |
| Early | 9 (69.2) | 13 (72.2) |
| Late | 4 (30.8) | 5 (27.8) |

SD: standard deviation; IQR: interquartile range

Table 2 – Phenylalanine and tyrosine levels

| Variable | Median [IQR] (mg/dL) |
|---|----------------------|
| Phe at diagnosis | 16.5 [4.4-48.7] |
| Lifetime Phe level | 8.8 [0.3-38.2] |
| Lifetime Tyr level | 1.4 [0.1-4.6] |
| Phe level in the first 6 months of life | 5.2 [0.3-29.5] |
| Tyr level in the first 6 months of life | 1.6 [0.5-3.8] |
| Phe level in the last 6 months | 6.8 [1.1-26.1] |
| Tyr level in the last 6 months | 1.0 [0.3-4.6] |

IQR: interquartile range

Table 3 – Clinical data of patients

| Case | Sex | Age (years) | Genotype | | Type of PKU | Initiation of treatment (weeks) | Neurological complications | | | ADHD |
|------|-----|----------------|----------|-------------|----------------|--|----------------------------|--------|--------|---------------|
| | | | Allele 1 | Allele 2 | | | MRI | NE | EEG | |
| 1 | M | 5.7 | p.V388M | - | Mild | 7 | - | normal | - | Hyperactivity |
| 2 | F | 20.2 | - | c.165delT | Classical | 18 | normal | normal | normal | No |
| 3 | M | 6.0 | p.I65T | R408W | Mild | 3 | - | normal | - | No |
| 4 | F | 9.8 | p.L348V | ISV12nt1G>A | Classical | 5 | - | RT | focal | No |
| 5 | M | 30.1 | p.V388M | IVS7nt1G>A | Classical | 8 | - | BR | focal | No |
| 6 | F | 18.6 | - | - | Mild | 10 | - | BR | - | No |
| 7 | M | 18.1 | p.R158Q | p.R252W | Classical | 20 | - | BR | normal | No |
| 8 | F | 25.5 | p.R251Q | IVS12nt1G>A | Classical | 3 | normal | normal | - | No |
| 9 | F | 17.6 | p.R408W | c.165delT | Mild | 5 | - | normal | normal | Hyperactivity |
| 10 | M | 17.7 | p.I65T | p.E280K | Classical | 5 | - | BR | focal | No |
| 11 | M | 21.7 | p.R158Q | IVS12nt1G>A | Classical | 33 | abnormal | PS | normal | No |
| 12 | M | 8.6 | p.R158Q | p.V388M | Mild | 14 | - | normal | - | No |
| 13 | M | 26.8 | p.I65T | IVS12nt1G>A | Classical | 5 | abnormal | normal | focal | No |
| 14 | F | 5.1 | p.R408W | - | Classical | 2 | normal | normal | - | No |
| 15 | M | 21.7 | p.R252W | - | Classical | 8 | abnormal | BR | normal | No |
| 16 | F | 21.9 | p.E390G | p.R408Q | Mild | 16 | - | normal | - | No |

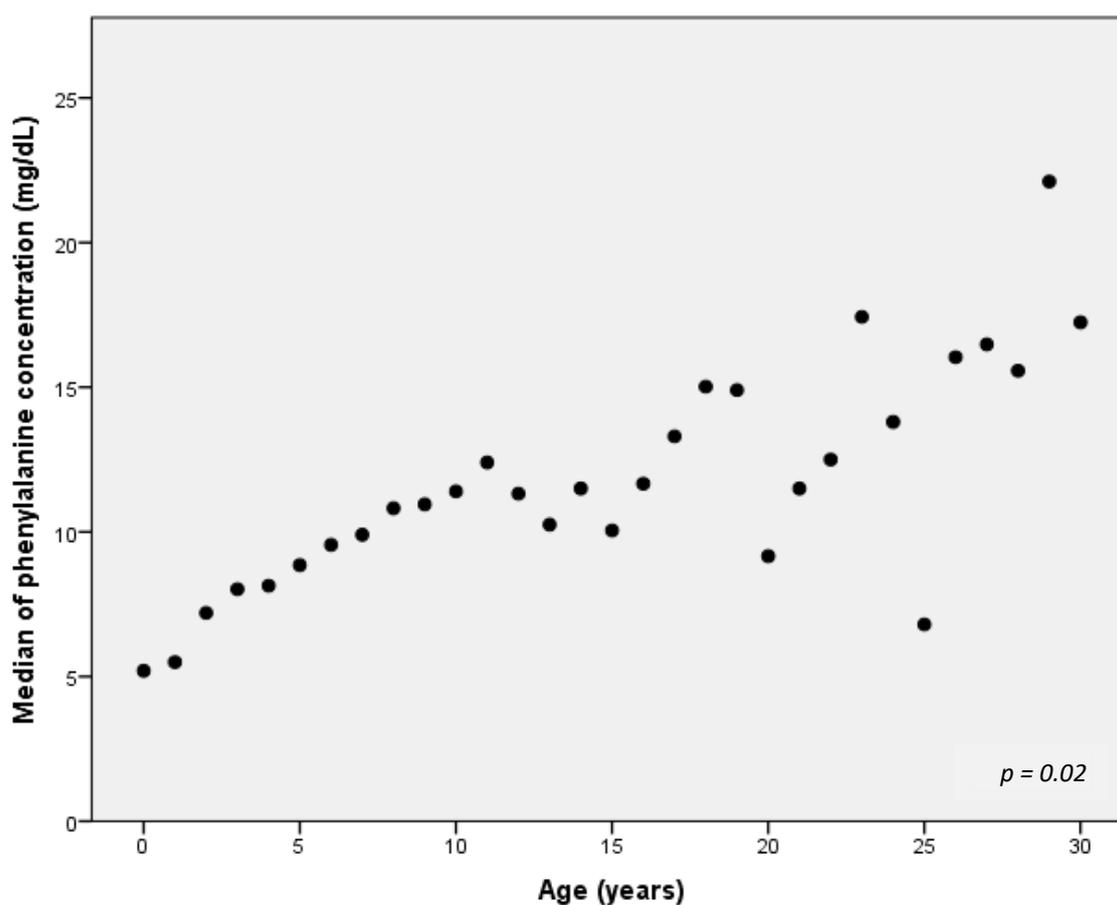
| | | | | | | | | | | |
|----|---|------|-------------|-------------|-----------|----|----------|---------|--------|---------------|
| 17 | F | 8.3 | - | - | Mild | 9 | - | normal | - | No |
| 18 | F | 30.7 | IVS12nt1G>A | - | Classical | 7 | - | PS e RT | - | Combined |
| 19 | M | 5.9 | p.I65T | - | Classical | 3 | - | normal | - | No |
| 20 | M | 16.9 | p.R408W | p.R408W | Mild | 10 | - | normal | normal | No |
| 21 | M | 16.0 | IVS2+19T>C | - | Mild | 27 | - | normal | normal | No |
| 22 | F | 19.6 | p.I65T | p.E390G | Mild | 6 | normal | BR | normal | Hyperactivity |
| 23 | F | 17.4 | p.L249F | p.V388M | Mild | 10 | normal | BR | normal | No |
| 24 | M | 10.1 | p.V388M | - | Mild | 22 | abnormal | BR | normal | Hyperactivity |
| 25 | F | 16.6 | p.R176X | p.D415N | Mild | 19 | abnormal | BR | normal | No |
| 26 | F | 24.9 | p.I65T | P281L | Classical | 4 | normal | normal | - | No |
| 27 | F | 5.4 | - | - | Classical | 4 | - | BR | - | No |
| 28 | M | 16.7 | p.I65T | p.Y414C | Mild | 6 | abnormal | BR | normal | No |
| 29 | F | 25.1 | p.R261Q | p.R261Q | Classical | 10 | abnormal | BR | - | No |
| 30 | M | 28.1 | p.I65T | p.R261X | Classical | 14 | - | BR | - | No |
| 31 | F | 21.3 | p.R261Q | IVS12nt1G>A | Mild | 4 | abnormal | BR | - | No |

PKU: phenylketonuria; MRI: magnetic resonance imaging; NE: neurological examination; EEG: electroencephalogram; ADHD: attention deficit hyperactivity disorder; BR: brisk reflex; PS: pyramidal syndrome; RT: resting tremor; - : exam not performed

Table 4 – ADHD cases and phenylalanine levels

| Case | Type of ADHD | Lifetime Phe level* | Phe level in the first 6 months of life* | Phe level in the last 6 months* |
|------|---------------|---------------------|--|---------------------------------|
| 1 | Hyperactivity | 6.4 [2.0-13.9] | 8.2 [3.8-12.4] | 9.2 [5.1-9.3] |
| 9 | Hyperactivity | 8.1 [1.0-24.2] | 6.8 [1.1-17.2] | 8.2 [5.7-10.8] |
| 18 | Combined | 6.6 [0.5-26.1] | 7.2 [0.5-15.7] | 15.8 [13.2-26.1] |
| 22 | Hyperactivity | 10.6 [1.6-17.2] | 2.9 [1.6-7.2] | 11.8 [11.8-11.8] |
| 24 | Hyperactivity | 7.9 [0.8-15.9] | 7.9 [1.1-15.5] | 11.1 [10.3-11.2] |

ADHD: attention deficit hyperactivity disorder; * Median [interquartile range] in mg/dL

Figure 1 – The relationship between phenylalanine concentration and age

11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desde sua descrição inicial por Abjörn Følling, muitas informações sobre a PKU surgiram e sabe-se que, apesar de ser o erro inato do metabolismo mais comum e de seu método diagnóstico ser difundido mundialmente possibilitando um tratamento precoce, essa patologia possui grande impacto na qualidade de vida dos indivíduos afetados e de suas famílias, gerando grandes custos sociais e econômicos.

Inicialmente se pensava que a intervenção precoce com o tratamento de restrição em alimentos ricos em Phe somada à reposição dos aminoácidos por meio de fórmula metabólica eram suficientes para o desenvolvimento adequado de um indivíduo com essa patologia. Contudo, estudos que acompanharam fenilcetonúricos com tratamento precoce observaram discretas alterações neurológicas destes pacientes, principalmente na área neurocomportamental, envolvendo a atenção, concentração, agitação e impulsividade, ou seja, uma sintomatologia sugestiva de TDAH.

De modo geral, PKU e TDAH são transtornos radicalmente diferentes em termos de suas origens genéticas e natureza de seus componentes ambientais. No entanto, apesar de origens individuais, seus resultados convergem em fenômenos marcadamente similares. Sugere-se que sua similaridade poderia ser explicada pela variação de rotas bioquímicas bastante semelhantes ao cérebro nos dois transtornos, que ocorrem em períodos críticos de desenvolvimento neuronal.

Os resultados deste estudo corroboram os dados já descritos em alguns estudos de aumento da prevalência de TDAH em pacientes com PKU, contudo é o primeiro a ser realizado na população brasileira. Por outro lado, o mesmo demonstrou uma apresentação clínica de TDAH predominantemente hiperativo como a mais frequente, diferente do que já foi relatado na literatura.

Dessa forma, este estudo é de grande relevância, pois permitiu uma maior compreensão da associação entre TDAH e PKU e alerta equipes multidisciplinares que acompanham fenilcetonúricos a estarem mais atentos aos sintomas neuropsiquiátricos que podem ocorrer nestes pacientes. Além disso, este estudo reforça a importância de mais investigações sobre os substratos neurobiológicos da relação entre a PKU e o TDAH, assim como de uma melhor definição sobre a apresentação dos sintomas de TDAH nestes pacientes.

12 APÊNDICES

12.1 APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS

| NOME: | | | | | Registro: | _____ |
|---|----------------------|--|--|------------------------------|----------------------------|-------|
| | | | | | Data : | _____ |
| DADOS DEMOGRÁFICOS | | | | | | |
| Telefone: | _____ | | | Celular: | _____ | |
| E-mail: | _____ | | | | | |
| Endereço: | _____ | | | | Bairro: | _____ |
| Cidade: | _____ | | | | | |
| Procedência: | PoA (1) | Grande PoA (2) | Interior do RS (3) | Fora do RS (4) | Estrangeiro (5) | |
| Naturalidade: | PoA (1) | Grande PoA (2) | Interior do RS (3) | Fora do RS (4) | Estrangeiro (5) | |
| Sexo: | Masc (1) | Fem (2) | Idade: | _____ | Data de Nascimento: | _____ |
| Cor (IBGE): | Branca (1) | Preta (2) | Amarela (3) | Parda (4) | Indígena (5) | |
| Estado civil: | Solteiro/a (1) | Casado/a (2) | União estável (3) | | | |
| Ocupação: | Estudante (1) | Trabalha (2) | Sem ocup./aposent. (3) | Do lar (4) | Estuda e trabalha (5) | |
| Tipo de ocupação: | _____ | | | | | |
| Ano escolar que está ou que atingiu: | _____ | | | Quantos anos estudou? | _____ | |
| Renda individual: | Não (1) | Sim (2) | Não se aplica (3) | | | |
| DADOS CLÍNICOS | | | | | | |
| Tipo de PKU: | PKU não definido (1) | PKU leve (2) | PKU clássica (3) | | | |
| Avaliação de def. BH4: | Não realizado (1) | Excluído (2) | | | | |
| Idade do diagnóstico: | _____ | | | | | |
| Idade de início do tratamento: | _____ | | | | | |
| Tipo de tratamento: | _____ | | | | | |
| Faz uso de medicamentos contínuos? | Não (1) | Sim (2) | Se sim, qual? | _____ | | |
| Intercorrências na gestação: | Não (1) | Sim (2) | Se sim, qual? | _____ | | |
| Consanguinidade? | Não (1) | Sim (2) | | | | |
| Uso de subst. na gestação? | Não (1) | Fármacos (2) | Álcool (3) | Tabagismo (4) | Drogas ilícitas (5) | |
| Se sim, especificar? | _____ | | | | | |
| Tipo de parto: | Vaginal (1) | Cesáreo (2) | | | | |
| Prematuridade? | Não (1) | Sim (2) | Se sim, qual idade gestacional? | _____ | | |
| Apgar: | _____ | | | | | |
| Peso ao nascimento: | _____ | Perímetro cefálico ao nascimento: | _____ | | | |

continua

12.2 APÊNDICE B – ESCALA NA VERSÃO BRASILEIRA DO INSTRUMENTO
MTA-SNAP-IV

| Versão brasileira do instrumento MTA-SNAP-IV | | | | |
|---|---------------------|--------------------|-----------------|---------------|
| | Nem um pouco | Só um pouco | Bastante | Demais |
| 1. Não consegue prestar muita atenção a detalhes ou comete erros por descuido nos trabalhos da escola ou tarefas. | | | | |
| 2. Tem dificuldade de manter a atenção em tarefas ou atividades de lazer | | | | |
| 3. Parece não estar ouvindo quando se fala diretamente com ele. | | | | |
| 4. Não segue instruções até o fim e não termina deveres de escola, tarefas ou obrigações | | | | |
| 5. Tem dificuldade para organizar tarefas e atividades | | | | |
| 6. Evita, não gosta ou se envolve contra a vontade em tarefas que exigem esforço mental prolongado | | | | |
| 7. Perde coisas necessárias para atividades (p. ex: brinquedos, deveres da escola, lápis ou livros) | | | | |
| 8. Distrai-se com estímulos externos | | | | |
| 9. É esquecido em atividades do dia | | | | |
| 10. Mexe com as mãos ou os pés ou se remexe na cadeira | | | | |
| 11. Sai do lugar na sala de aula ou em outras situações em que se espera que fique sentado | | | | |
| 12. Corre de um lado para outro ou sobe demais nas coisas em situações em que isto é inapropriado | | | | |

continua

| | Nem um pouco | Só um pouco | Bastante | Demais |
|---|---------------------|--------------------|-----------------|---------------|
| 13. Tem dificuldade em brincar ou envolver-se em atividades de lazer de forma calma | | | | |
| 14. Não para ou frequentemente está a “mil por hora” | | | | |
| 15. Fala em excesso | | | | |
| 16. Responde as perguntas de forma precipitada antes delas terem sido terminadas | | | | |
| 17. Tem dificuldade de esperar sua vez | | | | |
| 18. Interrompe os outros ou se intromete (p. ex: mete-se nas conversas/jogos) | | | | |

conclusão

12.3 APÊNDICE C – ESCALA NA VERSÃO BRASILEIRA DO ADULT SELF-REPORT SCALE (ASRS)

| Escala na versão brasileira do Adult Self-Report Scale (ASRS) | | | | | |
|--|--------------|------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Marque as respostas como você se sentiu ou se comportou nos últimos 6 meses. | Nunca | Raramente | Algumas vezes | Frequentemente | Muito frequentemente |
| 1. Com que frequência você comete erros por falta de atenção quando tem de trabalhar num projeto chato ou difícil? | | | | | |
| 2. Com que frequência você tem dificuldade para manter a atenção quando está fazendo um trabalho chato ou repetitivo? | | | | | |
| 3. Com que frequência você tem dificuldade para se concentrar no que as pessoas dizem, mesmo quando elas estão falando diretamente com você? | | | | | |
| 4. Com que frequência você deixa um projeto pela metade depois de já ter feito as partes mais difíceis? | | | | | |
| 5. Com que frequência você tem dificuldade para fazer um trabalho que exige organização? | | | | | |

continua

| Marque as respostas como você se sentiu ou se comportou nos últimos 6 meses. | Nunca | Raramente | Algumas vezes | Frequen-temente | Muito frequente-mente |
|--|--------------|------------------|----------------------|------------------------|------------------------------|
| 6. Quando você precisa fazer algo que exige muita concentração, com que frequência você evita ou adia o início? | | | | | |
| 7. Com que frequência você coloca as coisas fora do lugar ou tem de dificuldade de encontrar as coisas em casa ou no trabalho? | | | | | |
| 8. Com que frequência você se distrai com atividades ou barulho a sua volta? | | | | | |
| 9. Com que frequência você tem dificuldade para lembrar de compromissos ou obrigações? | | | | | |
| 10. Com que frequência você fica se mexendo na cadeira ou balançando as mãos ou os pés quando precisa ficar sentado (a) por muito tempo? | | | | | |
| 11. Com que frequência você se levanta da cadeira em reuniões ou em outras situações onde deveria ficar sentado (a)? | | | | | |
| 12. Com que frequência você se sente inquieto (a) ou agitado (a)? | | | | | |

continuação

| Marque as respostas como você se sentiu ou se comportou nos últimos 6 meses. | Nunca | Raramente | Algumas vezes | Frequentemente | Muito frequentemente |
|---|--------------|------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------------|
| 13. Com que frequência você tem dificuldade para sossegar e relaxar quando tem tempo livre para você? | | | | | |
| 14. Com que frequência você se sente ativo (a) demais e necessitando fazer coisas, como se estivesse “com um motor ligado”? | | | | | |
| 15. Com que frequência você se pega falando demais em situações sociais? | | | | | |
| 16. Quando você está conversando, com que frequência você se pega terminando as frases das pessoas antes delas? | | | | | |
| 17. Com que frequência você tem dificuldade para esperar nas situações onde cada um tem a sua vez? | | | | | |
| 18. Com que frequência você interrompe os outros quando eles estão ocupados? | | | | | |

conclusão

12.4 APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PACIENTES MAIORES DE 18 ANOS

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é realizar avaliação neurológica e sintomas de déficit de atenção e hiperatividade dos pacientes com diagnóstico de fenilcetonúria. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e ocorrerá durante as consultas médicas periódicas realizadas no ambulatório da Zona 18, agenda Erros Inatos do Metabolismo.

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: fornecer dados do nascimento, doenças familiares, internações prévias, autorização de revisão de prontuário médico, responder questionários de investigação de déficit de atenção e hiperatividade e permitir avaliação neurológica através de exame por médica neurologista infantil. O tempo de realização desses procedimentos será em torno de 20 minutos.

Não são conhecidos riscos com a sua participação nesta pesquisa. Desconforto associado pode ocorrer devido ao tempo de resposta dos questionários e da avaliação neurológica.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa não são diretos. O benefício principal desse estudo é possibilitar maior conhecimento sobre os danos neurológicos, assim como a prevalência de Déficit de Atenção e Hiperatividade, associados em pacientes com diagnóstico de fenilcetonúria contribuindo para maior conhecimento sobre essa doença e no futuro podendo beneficiar outros pacientes com o mesmo diagnóstico.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos, porém, poderá ser ressarcido por despesas decorrentes de sua participação, cujos custos serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Dra. Ida Vanessa Doederlein Schwartz, pelo telefone (51) 33598011, com a pesquisadora Fernanda Gabriel Santos da Silva, pelo telefone (51) 33598011 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura do participante

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura do pesquisador que aplicou o
Termo

Porto Alegre, ____ de _____ de 20____.

12.5 APÊNDICE E – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PACIENTES MENORES DE 18 ANOS

A pessoa pela qual você é responsável está sendo convidada a participar de uma pesquisa cujo objetivo é realizar avaliação neurológica e sintomas de déficit de atenção e hiperatividade dos pacientes com diagnóstico de fenilcetonúria. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e ocorrerá durante as consultas médicas periódicas realizadas no ambulatório da Zona 18, agenda Erros Inatos do Metabolismo.

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: fornecer dados do nascimento, doenças familiares, internações prévias, autorização de revisão de prontuário médico, responder questionários de investigação de déficit de atenção e hiperatividade e permitir avaliação neurológica através de exame por médica neurologista infantil. O tempo de realização desses procedimentos será em torno de 20 minutos.

Não são conhecidos riscos pela participação na pesquisa. Desconforto associado pode ocorrer devido ao tempo de resposta dos questionários e da avaliação neurológica.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa não são diretos. O benefício principal desse estudo é possibilitar maior conhecimento sobre os danos neurológicos associados em pacientes com diagnóstico de fenilcetonúria, contribuindo para maior conhecimento sobre essa doença e no futuro podendo beneficiar outros pacientes com o mesmo diagnóstico.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não autorizar a participação, ou ainda, retirar a autorização após a assinatura desse Termo, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o participante da pesquisa recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e não haverá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos, porém, poderá haver ressarcimento por despesas decorrentes da participação, cujos custos serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da pesquisa, o participante receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, os nomes não aparecerão na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Dra. Ida Vanessa Doederlein Schwartz, pelo telefone (51) 33598011, com a pesquisadora Fernanda Gabriel Santos da Silva, pelo telefone (51) 33598011 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

| | |
|--|---|
| _____ Nome do participante da pesquisa | _____ Assinatura do participante (se aplicável) |
| _____ Nome do responsável legal | _____ Assinatura do responsável legal |
| _____ Nome do pesquisador que aplicou o Termo | _____ Assinatura do pesquisador que aplicou o Termo |

Porto Alegre, ____ de _____ de 20 ____.

12.1 APÊNDICE F – PRODUTO EDUCACIONAL

Fenilcetonúria



Informações aos pacientes

Ambulatório de Tratamento de Distúrbios Metabólicos do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Informações adicionais:

- Site da ANVISA com informações do teor de fenilalanina dos alimentos:

<http://portal.anvisa.gov.br/fenilalanina-em-alimentos>

- [Livro de receitas para fenilcetonúricos](#)

http://www.nupad.medicina.ufmg.br/w-p-content/uploads/2016/12/Livro_receitas_para_fenilcetonuricos_e_celiacos.pdf

- Site da Organização Americana de Fenilcetonúria

<https://npkua.org/>

- Site em inglês com receitas para fenilcetonúricos

<http://www.pkurecipes.com/>

Diagnóstico

O **teste do pezinho** é fundamental para o diagnóstico precoce e início imediato do tratamento da fenilcetonúria.

Tratamento

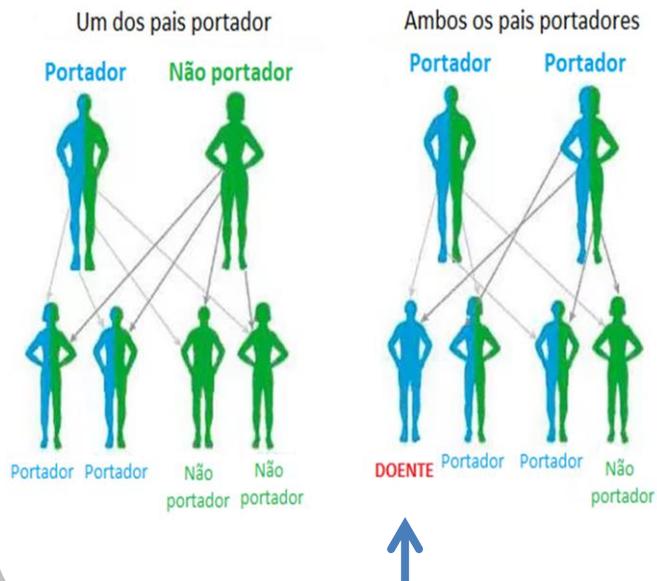
É uma doença genética que ainda não tem cura, mas tem controle. O tratamento consiste basicamente em duas intervenções:

- 1) restringir o consumo de alimentos que contêm FAL
- 2) uso de fórmulas metabólicas específicas com os nutrientes necessários

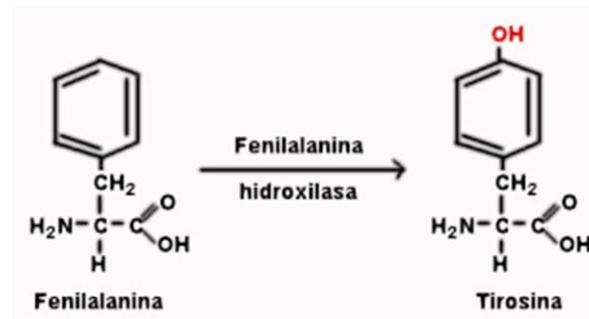
O objetivo é evitar danos neurológicos e atraso mental grave e irreversível, assim como garantir as condições ideais para nutrição e desenvolvimento saudável da criança.

O que é?

É uma doença decorrente de um problema no metabolismo dos aminoácidos, que ocorre por herança autossômica recessiva. Isso significa que a criança precisa receber um gene alterado da mãe e outro do pai para desenvolver a doença.



Isso provoca um defeito na enzima fenilalanina hidroxilase (PAH), necessária para transformar o aminoácido fenilalanina (FAL) em tirosina, outro aminoácido importante para a estrutura das proteínas.



Os indivíduos com fenilcetonúria não conseguem metabolizar a fenilalanina e seu excesso no sangue se transforma no ácido fenilpirúvico, que exerce ação tóxica em vários órgãos, especialmente no **cérebro**.

Sintomas

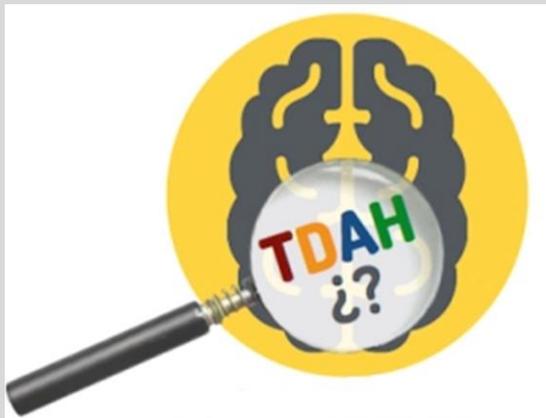
Recém-nascidos são assintomáticos. Sem tratamento, porém, logo nos primeiros meses de vida, começam a surgir sinais da doença, que podem variar de intensidade:

- atraso no desenvolvimento neuropsicomotor;
- retardo mental;
- tremores;
- convulsões;
- dificuldade na atenção;
- hiperatividade;
- lesões cutâneas;

Classificação

- 1) **Fenilcetonúria clássica:** enzima quase ausente e níveis de FAL elevados no sangue.
- 2) **Fenilcetonúria leve:** níveis moderados de FAL no sangue.
- 3) **Hiperfenilalaninemia transitória ou permanente:** quadro benigno sem manifestações clínicas.

Fenilcetonúria e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade



Informações aos pacientes

Ambulatório de Tratamento de
Distúrbios Metabólicos do Serviço de
Genética Médica do Hospital de Clínicas
de Porto Alegre

Informações adicionais:

- Site da Associação Brasileira de
Transtorno de Déficit de Atenção e
Hiperatividade (TDAH)

<http://tdah.org.br/>

- Site da Associação Americana de TDAH

<https://www.add.org/>

- Site da ANVISA com informações do
teor de fenilalanina dos alimentos:

<http://portal.anvisa.gov.br/fenilalanina-em-alimentos>

Tratamento

O tratamento varia de acordo com a
existência, ou não, de comorbidades.

Muitos estudos relacionam os sintomas
de TDAH com níveis elevados de
fenilalanina, portanto, é fundamental o
controle adequado dos níveis de
fenilalanina e o uso da fórmula
metabólica, conforme orientado pela
equipe médica.

Se não houver melhora dos sintomas,
torna-se necessário uma avaliação
médica com neuropediatra para avaliar
a necessidade de medicamentos e
acompanhamento multidisciplinar.

O que é o TDAH?

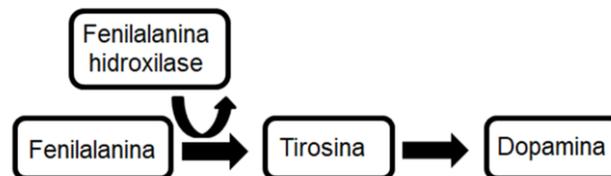
O transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é uma condição muito comum que afeta cerca de 5% das crianças, e na maioria dos casos, os sintomas persistem na vida adulta.

Sintomas

Desatenção, hiperatividade e comportamento impulsivo são sintomas do TDAH com reflexos negativos no convívio social e familiar, assim como no desempenho escolar ou profissional dos portadores do transtorno. Esses sintomas podem manifestar-se em diferentes graus de comprometimento e intensidade.

TDAH e Fenilcetonúria?

A prevalência de sintomas de TDAH na fenilcetonúria foi relatada ser 2,8 vezes maior do que a da população geral no sul do Brasil.



Os portadores de fenilcetonúria não conseguem metabolizar a fenilalanina e isso impede a formação da tirosina, que é um aminoácido muito importante para a síntese dos neurotransmissores como dopamina, fundamental para manter atenção.

Diagnóstico

Para efeito de diagnóstico, que é sempre clínico, os sintomas devem manifestar-se na infância, antes dos doze anos, pelo menos em dois ambientes diferentes (casa, escola, lazer, trabalhos), durante seis meses, no mínimo. Devem também ser responsáveis por desajustes e alterações comportamentais que dificultam o relacionamento e o desempenho dos indivíduos nas mais diversas situações.

