

# BMJ Best Practice

## Fenilcetonúria

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>6</b>
Rastreamento	6
Prevenção secundária	6
<b>Diagnóstico</b>	<b>7</b>
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	8
Anamnese e exame físico	9
Exames diagnóstico	10
Diagnóstico diferencial	11
Critérios de diagnóstico	12
<b>Tratamento</b>	<b>13</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	13
Visão geral do tratamento	14
Opções de tratamento	15
Novidades	17
<b>Acompanhamento</b>	<b>18</b>
Recomendações	18
Complicações	18
Prognóstico	19
<b>Diretrizes</b>	<b>21</b>
Diretrizes de diagnóstico	21
Diretrizes de tratamento	21
<b>Referências</b>	<b>22</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>25</b>

## Resumo

- ♦ Uma deficiência congênita rara do metabolismo associada ao nível elevado de fenilalanina no sangue. As características clínicas em pacientes não tratados incluem deficiência intelectual, defeitos na função executiva, convulsões e eczema.
- ♦ Causada por uma deficiência da atividade hepática de fenilalanina hidroxilase. As mutações genéticas são heterogêneas e, portanto, a atividade enzimática residual e os níveis de fenilalanina no sangue são variáveis e estão correlacionados com a gravidade do distúrbio.
- ♦ Diagnosticada por rastreamento neonatal e tratada por uma equipe multidisciplinar de especialistas.
- ♦ Os pacientes tratados têm um quociente de inteligência (QI) dentro da faixa normal, embora deficits neurocognitivos sutis sejam observados e haja maior incidência de transtorno de déficit da atenção e mau desempenho escolar.
- ♦ O tratamento da maioria dos pacientes envolve a restrição de fenilalanina e proteínas alimentares, e a suplementação com misturas de aminoácidos livres de fenilalanina. Os pacientes com resposta clínica à tetraidrobiopterina (BH4) também podem ser tratados com sapropterina.

## Definição

A fenilcetonúria (PKU) é um defeito congênito autossômico recessivo do metabolismo de aminoácidos caracterizado por níveis elevados de fenilalanina no sangue (normalmente >605 micromoles/L [10 mg/dL]) que, se não for tratado, resulta em deficiência intelectual, convulsões e eczema. Pacientes com fenilalanina elevada no sangue, abaixo do limite que exige tratamento, são diagnosticados como tendo hiperfenilalaninemia. Ambos os distúrbios resultam das mutações no gene da fenilalanina hidroxilase (PAH) e representam um espectro de gravidade.

## Epidemiologia

Mundialmente, a fenilcetonúria (PKU) tem uma incidência de cerca de 1 caso a cada 20,000 neonatos. A incidência mais alta de PKU é observada entre os bebês brancos de descendência europeia (1/5000 a 1/15,000 nascimentos).[2] Uma exceção é a Finlândia, onde o transtorno é extremamente raro (1/200,000 nascimentos). Os bebês negros, asiáticos e hispânicos costumam ser menos afetados. A incidência no Japão foi estimada em 1 caso a cada 125,000 nascimentos. Não existem dados disponíveis das populações africanas. Esse transtorno autossômico recessivo afeta homens e mulheres igualmente. Programas de rastreamento neonatal foram iniciados nos países desenvolvidos a partir da metade da década de 1960 e, portanto, a maioria dos pacientes que recebem tratamento têm <40 anos de idade. A maioria dos pacientes nascidos antes dessa data tem deficiência intelectual e são institucionalizados.

## Etiologia

A PKU é causada por 2 mutações no gene da fenilalanina hidroxilase (PAH) no cromossomo 12. O pai e a mãe são portadores de um gene mutante que, em uma cópia única, não tem consequências clínicas. Várias centenas de mutações diferentes no locus da PAH têm sido descritas, e 6 delas são responsáveis pela maioria dos alelos causadores da doença em europeus e asiáticos.[3]

## Fisiopatologia

As mutações no gene da fenilalanina hidroxilase (PAH) resultam na falha da produção de uma enzima PAH ou na produção de uma enzima com atividade catalítica reduzida. Isso provoca uma elevação no nível de fenilalanina no sangue e o aumento do transporte de fenilalanina para o cérebro. Acredita-se que a fenilalanina propriamente dita é uma causa direta de neurotoxicidade em fenilcetonúria (PKU). A deficiência do neurotransmissor e a redução da síntese de proteína no cérebro podem ser outros mecanismos da neurotoxicidade.[4] As elevações crônicas de fenilalanina no sangue na primeira infância, além de um determinado limite, resultam em mielinização anormal, cérebro com tamanho pequeno, convulsões e quociente de inteligência (QI) reduzido. A magnitude desses efeitos adversos está relacionada à extensão e à duração da elevação da fenilalanina no sangue, que é função da gravidade do defeito enzimático e da extensão do controle metabólico em um paciente tratado. A inibição da enzima tirosinase pelos níveis elevados de fenilalanina provoca a redução da síntese de melanina em um paciente não tratado, o que resulta em hipopigmentação. Um aumento agudo na fenilalanina no sangue em um paciente tratado com PKU mais tarde na vida pode resultar em anormalidades cognitivas e comportamentais mensuráveis, bem como anormalidades de eletroencefalograma (EEG) que normalmente são reversíveis com o controle do nível de fenilalanina no sangue. Se a fenilalanina elevada no sangue persistir por mais tempo, poderá

ocorrer toxicidade crônica irreversível que se manifestará com sintomas neuropsiquiátricos como ansiedade, depressão, fobias, transtornos de atenção, defeitos na função executiva e diminuição do QI.

## Classificação

### **Declaração de desenvolvimento do consenso do National Institutes of Health (NIH)[1]**

A fenilcetonúria (PKU) é dividida em:

- PKU clássica: associada a altos níveis de fenilalanina no sangue, normalmente >1211 micromoles/L (20 mg/dL), ao acúmulo de fenilcetonas e à completa ausência ou deficiência profunda de atividade da fenilalanina hidroxilase
- Hiperfenilalaninemia não PKU: definida como uma elevação menor de fenilalanina no sangue sem o acúmulo de fenilcetonas.

Não existe nenhuma diferenciação entre a forma de hiperfenilalaninemia não PKU que requer tratamento e a forma associada às elevações mais baixas de fenilalanina no sangue, que não requer intervenção.

### **Classificação informal na prática comum**

Embora exista um consenso uniforme sobre a definição de PKU clássica, muitos termos são usados na prática clínica para descrever pacientes com elevações menores de fenilalanina no sangue. Os pacientes que têm níveis <1211 micromoles/L (20 mg/dL), mas superiores ao limite para tratamento (que varia de 363 a 605 micromoles/L [6 a 10 mg/dL]), normalmente são diagnosticados como tendo PKU leve a moderada ou não clássica. Nesse esquema de classificação, o termo "hiperfenilalaninemia não PKU" está restrito aos pacientes que não precisam de terapia medicamentosa.

Os pacientes que têm hiperfenilalaninemia resultante de defeitos raros na síntese ou reciclagem de tetraidrobiopterina estão excluídos dessa definição.

## Rastreamento

A fenilcetonúria (PKU) é o transtorno protótipo do rastreamento neonatal. O rastreamento neonatal disseminado dessa condição tem sido feito desde meados da década de 1960. Os neonatos com essa condição tipicamente são assintomáticos e, quando os achados clínicos são observados, já ocorreram danos irreversíveis ao sistema nervoso central (SNC). O tratamento iniciado nas primeiras 2 semanas de vida pode resultar em um desfecho normal. Em praticamente todos os casos, há uma melhora significativa no fenótipo clínico. Todos os neonatos devem ser examinados quanto à PKU.

O rastreamento neonatal é realizado pela medição de fenilalanina no sangue colhido em papel filtro  $\geq 24$  horas após o nascimento. Se o nível de fenilalanina estiver acima de um limite de corte estabelecido pelo laboratório, o bebê será identificado como um candidato para novos testes. Se o nível de fenilalanina se repetir no plasma e estiver elevado, sem nenhuma evidência no novo teste de defeito na síntese ou reciclagem de tetraidrobiopterina (BH4), o diagnóstico de deficiência de fenilalanina hidroxilase (PAH) será estabelecido. Os defeitos congênitos de síntese de BH4 também podem causar hiperfenilalaninemia. É essencial excluir nesse estágio, pois o tratamento de defeitos na síntese de BH4 é diferente do tratamento da PKU. Assim que o diagnóstico de deficiência de enzima PAH é confirmado, a subclassificação como fenilcetonúria (PKU) ou hiperfenilalaninemia dependerá da extensão da elevação de fenilalanina no plasma, no início e conforme a dieta do bebê fica mais variada durante a evolução do primeiro ano de vida.

## Prevenção secundária

Os pais de um bebê recém-diagnosticado com PKU devem receber aconselhamento genético sobre a natureza autossômica recessiva da condição, com um risco de 25% de recorrência nas gestações subsequentes. Se 2 mutações de fenilalanina hidroxilase forem detectadas, o teste do portador para outros membros da família e o diagnóstico pré-implantacional ou pré-natal serão uma opção nas futuras gestações. Depois de serem ajustados ao diagnóstico e se sentirem confortáveis com os cuidados de um filho com PKU, poucos casais optam por usar o diagnóstico pré-natal. O teste de fenilalanina no sangue deve ser agilizado em todos os irmãos nascidos de pacientes com PKU para que o tratamento possa ser iniciado o quanto antes. Mulheres adolescentes e adultas com PKU devem ser conscientizadas quanto aos riscos de ter um filho com síndrome de PKU materna. O aconselhamento contraceptivo deve ser proporcionado para evitar gestações não planejadas.

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um bebê a termo do sexo feminino tem, aos 7 dias de idade, um teste de rastreamento neonatal positivo para fenilcetonúria (PKU). A história não tem nada digno de nota e o exame físico não revela achados anormais. A análise de aminoácido plasmático mostra um nível de fenilalanina de 1211 micromoles/L (20 mg/dL) (os níveis normais são de 61 a 121 micromoles/L [1 a 2 mg/dL]), com todos os outros aminoácidos dentro das faixas normais. A proporção neopterina/biopterina urinária e a atividade de di-hidropteridina redutase no sangue são normais, descartando um defeito na síntese ou reciclagem da tetraidrobiopterina (BH4).

### Outras apresentações

Embora quase todos os pacientes com fenilcetonúria (PKU) sejam diagnosticados pelo rastreamento neonatal nos países desenvolvidos, o mesmo não acontece nos países em desenvolvimento. Se uma criança de um país em desenvolvimento apresentar atraso no desenvolvimento, microcefalia, deficiência intelectual ou transtornos comportamentais, o diagnóstico de PKU deverá ser considerado. A presença de eczema pode fornecer uma pista adicional. As pessoas com >40 anos de idade provavelmente não foram rastreadas para PKU ao nascer. Portanto, esse diagnóstico também deve ser descartado em qualquer paciente com deficiência intelectual nesta faixa etária.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

Em todo o mundo desenvolvido, praticamente todos os pacientes com fenilcetonúria (PKU) são diagnosticados por rastreamento neonatal e teste diagnóstico de acompanhamento. Isso tem acontecido desde meados da década de 1960. As populações de pacientes em que a PKU pode ser clinicamente diagnosticada incluem adultos com deficiências de desenvolvimento.

### Rastreamento do neonato

É realizado pela medição de fenilalanina no sangue colhido em papel filtro  $\geq 24$  horas após o nascimento. Se o nível de fenilalanina estiver acima de um limite de corte estabelecido pelo laboratório, o bebê será identificado como um candidato para novos testes. Se o nível de fenilalanina se repetir no plasma e estiver elevado sem nenhuma evidência no teste de defeito na síntese ou reciclagem de tetraidrobiopterina (BH4), o diagnóstico de deficiência de fenilalanina hidroxilase (PAH) será estabelecido. Descartar um defeito na síntese ou reciclagem de BH4 é fundamental porque a terapia para esses transtornos é diferente do tratamento fornecido para pacientes com deficiência de PAH. Assim que o diagnóstico de deficiência de enzima PAH é confirmado, a subclassificação como fenilcetonúria (PKU) ou hiperfenilalaninemia dependerá da extensão da elevação de fenilalanina no plasma, no início e conforme a dieta do bebê fica mais variada durante a evolução do primeiro ano de vida.

É importante lembrar que o teste de rastreamento neonatal poderá ser normal em um bebê com PKU se o teste for feito antes de 24 horas de vida. Um teste adicional deverá ser feito no máximo com 7 dias de



vida se o rastreamento neonatal tiver sido realizado antes de 24 horas de vida, se o neonato for muito prematuro ou se o bebê estiver doente e na unidade de terapia intensiva.

## Anamnese e exame físico

A história pré-natal e neonatal dos bebês com PKU normalmente não tem nada digno de nota. Uma pequena proporção terá um irmão mais velho afetado com PKU. O exame físico é normal.

O diagnóstico de PKU deve ser considerado em crianças de um país em desenvolvimento que apresentam atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual ou microcefalia. Isso pode ser descartado com uma análise de aminoácido plasmático. É necessário avaliar todas as crianças adotadas estrangeiras com <3 anos de idade porque a idade em que os sintomas são identificados pode variar.

Adultos >40 anos de idade com deficiência intelectual devem ser avaliados quanto à PKU. Embora não reverta a deficiência intelectual, o tratamento poderá melhorar o comportamento e reduzir a morbidade psiquiátrica. As pistas para o diagnóstico nessa população podem incluir pigmentação clara dos olhos e do cabelo, eczema, microcefalia e convulsões. Ocasionalmente, um odor de "bolor" anormal da urina pode ser observado pelos cuidadores.

## Exames laboratoriais

Os testes que devem ser realizados para confirmar o diagnóstico em um bebê com um teste de rastreamento neonatal positivo para PKU incluem:

- Análise quantitativa de aminoácido plasmático
- Ensaio de di-hidropteridina redutase (DHPR) no sangue
- Proporção neopterina/biopterina urinária
- Análise de mutação do gene da PAH.

O ensaio de DHPR no sangue e o teste de proporção neopterina/biopterina urinária identificam bebês com defeitos na síntese ou reciclagem de BH4, que constituem <1% daqueles com teste de rastreamento neonatal positivo para PKU nos EUA, mas uma proporção maior em algumas partes do mundo, como a Ásia. É essencial excluir defeitos congênitos de síntese ou reciclagem de BH4 nesse estágio, pois o tratamento desses transtornos é diferente do tratamento da PKU. Esses bebês precisam de reposição do neurotransmissor por causa da função da BH4 como um cofator para enzimas diferentes de PAH. Mesmo com a terapia ideal, os defeitos na síntese de BH4 podem ter consequências neurocognitivas. A análise de aminoácido plasmático quantificará a extensão da elevação de fenilalanina e diferenciará a real hiperfenilalaninemia, associada à deficiência de PAH, de uma elevação generalizada dos níveis de aminoácido no plasma resultante de disfunção hepática ou prematuridade marcada. A análise de mutação do gene da PAH identifica as mutações específicas responsáveis pelo transtorno e, assim, confirmará o diagnóstico.

Entre 20% e 50% de todos os pacientes com PKU respondem ao tratamento com BH4 com uma redução significativa no nível de fenilalanina no sangue.<sup>[5]</sup> O teste de resposta clínica à BH4 é realizado para fins de tratamento para encontrar o subgrupo de pacientes com deficiência de PAH com resposta clínica à BH4. Amostras de sangue plasmático ou em papel filtro para analisar os níveis de fenilalanina são coletadas antes e em vários intervalos depois da administração de BH4 oral.

## Fatores de risco



## **Fortes**

### **história familiar de PKU**

- Hereditária como um transtorno autossômico recessivo. Há um risco de 1 para 4 de recorrência de PKU em gestações futuras (25%) para pais que já têm um filho com PKU.
- Se 1 dos pais tiver PKU e escolher um parceiro na população geral, o risco do transtorno ocorrer em um filho será  $\leq 1\%$  porque o parceiro teria que ser portador de um gene para PKU para que isso acontecesse.

## **Fracos**

### **ascendência branca**

- Embora o transtorno seja mais comum em pessoas brancas não hispânicas, ele ocorre em todos os grupos étnicos.

## **Anamnese e exame físico**

### **Principais fatores de diagnóstico**

#### **história familiar de PKU (comum)**

- Hereditária como um transtorno autossômico recessivo. Há um risco de 1 em 4 (25%) de recorrência de PKU em gestações futuras para pais que já têm um filho com PKU.
- Se 1 dos pais tiver PKU e escolher um parceiro na população geral, o risco do transtorno ocorrer em um filho será  $\leq 1\%$  porque o parceiro teria que ser portador de um gene para PKU para que isso acontecesse.

#### **rastreamento neonatal positivo para PKU (comum)**

- Quase todos os pacientes são identificados em decorrência de um teste de rastreamento neonatal positivo.

### **Outros fatores de diagnóstico**

#### **deficiência intelectual (incomum)**

- Esses pacientes devem ser avaliados quanto à PKU. Embora não reverta a deficiência intelectual, o tratamento poderá melhorar o comportamento e reduzir a morbidade psiquiátrica.

#### **microcefalia (incomum)**

- A microcefalia adquirida é um achado comum em pacientes com PKU não tratada ou tratada tardiamente, mas não deve ocorrer em pacientes adequadamente tratados desde o nascimento. A microcefalia congênita é comum na síndrome da PKU materna, pois o crescimento do cérebro fetal é afetado pelos níveis elevados de fenilalanina na circulação materna.

#### **eczema (incomum)**

- A presença de eczema é comum em pacientes com PKU que apresentam níveis mal controlados de fenilalanina no sangue.

#### **pigmentação clara dos olhos e do cabelo (incomum)**

- A pigmentação clara dos cabelos e olhos é comum em pacientes com PKU clássica não tratada e decorre da redução na produção de melanina.

### convulsões (incomum)

- Convulsões são comuns em pacientes com PKU não tratados ou tratados tardiamente, mas raras naqueles tratados desde o nascimento.

### odor de bolor da urina (incomum)

- Em pacientes com PKU clássica não tratada, é comum notar um odor de bolor na urina devido à presença de fenilcetonas.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>rastreamento neonatal para transtornos metabólicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Realizado no sangue coletado no papel filtro (teste da picada no calcanhar ou teste do pezinho). Deve ser coletado de todos os neonatos com 24 horas de vida. Um teste adicional deverá ser feito no máximo com 7 dias de vida se o rastreamento neonatal tiver sido realizado antes de 24 horas de vida, se o neonato for muito prematuro ou se o bebê estiver doente e na unidade de terapia intensiva.</li> </ul>	positiva

### Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>análise quantitativa de aminoácido plasmático</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Realizada em uma amostra plasmática ou sérica de sangue total obtido por punção venosa. Também identificará bebês com um teste de rastreamento neonatal falso-positivo que têm um nível normal de fenilalanina no sangue no teste de acompanhamento.</li> </ul>	diferencia a fenilalanina elevada no sangue associada a transtornos metabólicos hereditários das elevações de aminoácido generalizadas observadas com relação a disfunção hepática ou prematuridade marcada
<b>ensaio de di-hidropteridina redutase (DHPR) no sangue</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode ser realizado em amostra de plasma ou de sangue no papel filtro. Os defeitos congênitos de síntese de tetraidrobiopterina (BH4) também podem causar hiperfenilalaninemia. É essencial excluir nesse estágio, pois o tratamento de defeitos na síntese de BH4 é diferente do tratamento da PKU.</li> </ul>	descarta a deficiência de DHPR

Exame	Resultado
<b>proporção neopterina/biopterina urinária</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser realizada usando uma amostra de urina aleatória. Os defeitos congênitos de síntese de BH4 também podem causar hiperfenilalaninemia. É essencial excluir nesse estágio, pois o tratamento de defeitos na síntese de BH4 é diferente do tratamento da PKU.</li> </ul>	<b>identifica defeitos na síntese de BH4</b>
<b>análise da mutação do gene da fenilalanina hidroxilase</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizada na amostra de sangue total.</li> </ul>	<b>identifica as mutações específicas responsáveis pelo transtorno; confirma o diagnóstico</b>
<b>teste de responsividade à BH4</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Amostras de sangue plasmático ou em papel filtro para analisar os níveis de fenilalanina são coletadas antes e em vários intervalos depois de administrar BH4 oral. Esse teste é realizado para fins de tratamento para encontrar o subgrupo de pacientes com deficiência de fenilalanina hidroxilase com resposta clínica à BH4.[6] [7] [8]</li> </ul>	<b>identifica os pacientes com resposta clínica à BH4</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Defeitos congênitos de síntese de tetraidrobiopterina (BH4)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A hiperfenilalaninemia também pode resultar de defeitos raros na BH4. Se não forem tratados, esses pacientes desenvolverão deficiência intelectual, distúrbios do movimento, convulsões e outros sintomas neurológicos apesar do controle do nível de fenilalanina no sangue.[9] Muito menos comum que fenilcetonúria (PKU).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A proporção neopterina/biopterina urinária será elevada em defeitos de síntese de biopterina.</li> <li>O ensaio de di-hidropteridina redutase (DHPR) será baixo em pacientes com deficiência de DHPR.</li> </ul>
<b>Disfunção hepática</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ter hepatomegalia, icterícia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os testes de função hepática serão anormais.</li> <li>Geralmente, várias elevações de aminoácidos plasmáticos serão observadas, não apenas fenilalanina.</li> </ul>
<b>Prematuridade extrema</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Normalmente, o bebê permanecerá na unidade de terapia intensiva neonatal. Tamanho pequeno e história de parto prematuro.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Geralmente, várias elevações de aminoácidos plasmáticos serão observadas, não apenas fenilalanina.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Critérios da declaração de desenvolvimento do consenso do National Institutes of Health (NIH)[1]

- PKU clássica: um transtorno associado a altos níveis de fenilalanina no sangue (normalmente >1211 micromoles/L [20 mg/dL]), ao acúmulo de fenilcetonas e à completa ausência ou deficiência profunda de atividade da fenilalanina hidroxilase (PAH).[1]
- Hiperfenilalaninemia não PKU: elevação menor de fenilalanina no sangue sem o acúmulo de fenilcetonas.
- Não existe nenhuma diferenciação entre a forma de hiperfenilalaninemia não PKU que requer tratamento e a forma associada às elevações mais baixas de fenilalanina no sangue, que não requer intervenção. A exclusão dos estados de deficiência de tetraidrobiopterina (BH4) não é mencionada especificamente na definição, mas é presumida.

### Classificação europeia[10]

- PKU clássica: deficiência completa ou quase completa de atividade de PAH hepática, acompanhada no paciente por tolerância alimentar à fenilalanina <250 a 350 mg/dia.
- PKU moderada: caracterizada por tolerância alimentar à fenilalanina de 350 a 400 mg/dia.
- PKU leve: caracterizada por tolerância alimentar à fenilalanina de 400 a 600 mg/dia.
- Hiperfenilalaninemia leve: condição na qual os níveis de fenilalanina plasmática são <605 micromoles/L (10 mg/dL) em uma dieta normal.

### Prática comum nos EUA

- PKU clássica: fenilalanina no sangue em dieta sem restrições >1211 micromoles/L (20 mg/dL).
- PKU leve a moderada: fenilalanina no sangue em dieta sem restrições acima do limite para exigir intervenção, mas <1211 micromoles/L (20 mg/dL).
- Hiperfenilalaninemia benigna: fenilalanina no sangue em dieta sem restrições acima do normal, mas abaixo do limite para exigir intervenção (normalmente, o limite é de 363 micromoles/L [6 mg/dL]).

## Abordagem passo a passo do tratamento

Os pacientes com fenilcetonúria (PKU) devem ser tratados com cuidado para evitar as consequências do transtorno não tratado e as deficiências nutricionais, que podem estar associadas ao controle alimentar inadequado. O ideal seria que o tratamento fosse realizado por uma equipe multidisciplinar, incluindo um especialista metabólico, um nutricionista metabólico com treinamento especial e um assistente social. O tratamento deve continuar pela vida inteira.

### Tratamento alimentar

A base do tratamento para PKU é a terapia alimentar que envolve a restrição da ingestão de proteínas alimentares e de fenilalanina, e a suplementação de todos os outros aminoácidos na forma de fórmulas especiais ou outros produtos alimentares.[1] Na primeira infância, isso é feito fornecendo ao bebê uma fórmula especial sem fenilalanina, complementada com leite materno ou com uma fórmula infantil padrão para satisfazer o requisito diário de fenilalanina. A fórmula sem fenilalanina está prontamente disponível com prescrição médica, e só costuma ser prescrita por médicos especializados em metabolismo.

As crianças mais velhas continuam tomando um produto especial sem fenilalanina para satisfazer os requisitos proteicos e calóricos, mas satisfazem o requisito diário de fenilalanina prescrito limitado com os alimentos, incluindo quantidades controladas de frutas e vegetais.

Todas as carnes, produtos lácteos, arroz, massa e alimentos assados comerciais são restritos na dieta dos pacientes com fenilcetonúria (PKU) clássica. Os pacientes com formas mais leves do transtorno precisam de uma dieta menos restritiva. As dietas dos pacientes com PKU devem ser monitoradas com cuidado pela avaliação dos diários alimentares, pelas medições dos parâmetros de crescimento e por exames laboratoriais, quando indicados, para garantir que os pacientes recebam a quantidade adequada de calorias, proteínas e oligoelementos.[1] [11] Os suplementos, como cálcio, polivitamínicos ou carboidrato extra na forma de polímeros de glicose, talvez sejam necessários em alguns casos.

### Pacientes com resposta clínica à tetraidrobiopterina (BH4)

Entre 20% e 50% de todos os pacientes com PKU respondem ao tratamento com BH4 com uma redução significativa no nível de fenilalanina no sangue.[5] Devido ao melhor controle de fenilalanina no sangue, o tratamento com BH4 pode causar uma melhora no desfecho neurocognitivo. Em pacientes bem controlados que começaram a tomar BH4, a liberação da dieta costuma ser possível.

Alguns pacientes com formas leves de PKU podem ser totalmente controlados apenas com a terapia de BH4, sem a necessidade de qualquer restrição alimentar de proteína ou de fenilalanina.[5] Desde o final de 2007, uma forma aprovada de BH4, a sapropterina, tem sido disponibilizada. A BH4 serve como um cofator na reação da fenilalanina hidroxilase; ela age ativando a enzima residual presente nos pacientes com PKU para aumentar a conversão de fenilalanina em tirosina. Nem todos os pacientes têm resposta clínica, pois alguns não têm enzima residual presente para ativar.

Em pacientes com fenilalanina no sangue basal perto da faixa normal, talvez seja necessário avaliar a responsividade adicionando mais fenilalanina à dieta em incrementos controlados e avaliando a tolerância à fenilalanina. Os pacientes devem continuar a receber terapia até conseguirem estabilizar o nível de fenilalanina no sangue e a dieta. Nesse momento, a dose pode ser diminuída para determinar se a eficácia terapêutica foi preservada. Os efeitos adversos associados à terapia com BH4 geralmente têm sido leves e autolimitados.[4]

## Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. ( ver [Aviso legal](#) )

Agudo		( resumo )
todos os pacientes		
<div> <div></div> <div>pacientes com resposta clínica à tetraidrobiopterina (BH4)</div> </div>	1a	terapia alimentar
	adjunto	sapropterina

# Opções de tratamento

## Agudo

todos os pacientes

todos os pacientes

1a

**terapia alimentar**

» Envolve a restrição da ingestão de proteínas alimentares e de fenilalanina e a suplementação de todos os outros aminoácidos na forma de fórmulas especiais ou outros produtos alimentares. Na primeira infância, isso é feito fornecendo ao bebê uma fórmula especial sem fenilalanina, complementada com leite materno ou com uma fórmula infantil padrão para satisfazer o requisito diário de fenilalanina. A fórmula sem fenilalanina está prontamente disponível com prescrição médica, e só costuma ser prescrita por médicos especializados em metabolismo.

» As crianças mais velhas continuam tomando um produto especial sem fenilalanina para satisfazer os requisitos proteicos e calóricos, mas satisfazem o requisito diário de fenilalanina prescrito limitado com os alimentos, incluindo quantidades controladas de frutas e vegetais.

» Todas as carnes, produtos lácteos, arroz, massa e alimentos assados comerciais são restritos na dieta dos pacientes com fenilcetonúria (PKU) clássica. Os pacientes com formas mais leves do transtorno precisam de uma dieta menos restritiva. As dietas dos pacientes com PKU devem ser monitoradas com cuidado pela avaliação dos diários alimentares, pelas medições dos parâmetros de crescimento e pelos exames laboratoriais, quando indicados, para garantir que os pacientes recebam a quantidade adequada de calorias, proteínas e oligoelementos.

■ **pacientes com resposta clínica à tetraidrobiopterina (BH4)**

adjunto

**sapropterina**

**Opções primárias**

» **sapropterina**: crianças e adultos: 5-20 mg/kg/dia por via oral  
Ajustar a dose com base nos níveis de fenilalanina sérica.

» A prevalência de resposta ao tratamento com BH4 em pacientes com PKU foi variável, dependendo do estudo. A maioria dos pacientes que respondeu apresentava PKU de leve a moderada. A sapropterina pode aumentar a tolerância à fenilalanina e reduzir sua



## Agudo

concentração no sangue, permitindo uma dieta menos restritiva em algumas pessoas.<sup>[12]</sup>

» Devido ao melhor controle de fenilalanina no sangue, o tratamento com BH4 pode causar uma melhora no desfecho neurocognitivo. Em pacientes bem controlados que começaram a tomar BH4, a liberação da dieta costuma ser possível.

» Alguns pacientes com formas leves de PKU podem ser totalmente controlados apenas com a terapia de BH4, sem a necessidade de qualquer restrição alimentar de proteína ou de fenilalanina. Os efeitos adversos são geralmente leves e autolimitados.

## Novidades

### Pegvaliase

A pegvaliase é uma enzima presente em bactérias e fungos, mas não em humanos ou outros mamíferos. Ela converte a fenilalanina em amônia e ácido transcinâmico, que são excretados com facilidade. Foi desenvolvida como terapia de substituição enzimática para pacientes com fenilcetonúria (PKU) para fornecer um mecanismo alternativo para o metabolismo de fenilalanina.[13] A pegvaliase é uma nova terapia com enzimas para pacientes adultos com PKU, que têm concentrações descontroladas de fenilalanina sérica no tratamento atual. Reações de hipersensibilidade ocorrem com frequência, provavelmente por causa da produção de anticorpos contra o produto. Por causa do grande risco de anafilaxia, o rótulo inclui um aviso, e o produto está disponível somente por meio de um programa rígido com estratégias de avaliação e mitigação de riscos, que inclui certificação e treinamento de prescritores, certificação de farmácias e certificação e educação dos pacientes. A adrenalina autoinjetável deve ser prescrita e estar disponível a todo momento para pacientes que tomam o pegvaliase.

### Aminoácidos neutros grandes (AANG)

Os AANG compartilham um transportador comum com a fenilalanina no nível da barreira hematoencefálica. Sugere-se que o tratamento com AANG pode reduzir os níveis de fenilalanina no cérebro e melhorar os sintomas em pacientes com PKU, sem alterar os níveis de fenilalanina no sangue.[14] Uma mistura diferente de AANG pode competir com a fenilalanina para a absorção no nível intestinal, o que causa uma redução no nível de fenilalanina no sangue.[15] Dados adicionais são necessários para abordar a eficácia e a segurança desses produtos. Parece prudente restringir seu uso aos pacientes adolescentes e adultos cujo transtorno não pode ser devidamente controlado por terapia alimentar ou tetraidrobiopterina (BH4).

### Terapia gênica

A terapia gênica está sendo investigada em modelos animais de PKU. A experimentação em humanos provavelmente levará muitos anos para ser considerada.[16]

### Chaperonas farmacológicas

Foram identificados vários compostos farmacológicos que estabilizam a conformação da fenilalanina hidroxilase (PAH) normal e mutante. Em um modelo animal de PKU, essas chaperonas aumentaram a atividade de PAH hepática. Contudo, nenhum estudo foi registrado em humanos.[17]

## Recomendações

### Monitoramento

Os níveis de fenilalanina no sangue devem ser medidos em intervalos periódicos para monitorar a eficácia da terapia em pacientes com fenilcetonúria (PKU). O intervalo recomendado é:

- Semanalmente para bebês <1 ano de idade, cujos requisitos nutricionais mudam com frequência em resultado do rápido crescimento
- A cada 2 semanas de 1 a 12 anos de idade
- Mensalmente após os 12 anos de idade
- Duas vezes por semana durante a gestação.[1]

A maioria dos especialistas metabólicos concorda que a faixa terapêutica desejada para fenilalanina no sangue é de 121 a 363 micromoles/L (2 a 6 mg/dL). Níveis acima ou abaixo da faixa terapêutica devem exigir ajuste na terapia.

Um diário alimentar deve ser enviado com cada amostra de sangue para que a adequação da dieta possa ser avaliada e ajustes possam ser feitos quando os níveis de fenilalanina no sangue não estiverem dentro da faixa. Os pacientes devem ser observados para acompanhamento em intervalos regulares, com avaliações de crescimento e desenvolvimento. O teste neuropsicológico deverá ser feito se o rastreamento sugerir um problema cognitivo ou comportamental. Assim que os pacientes chegarem à adolescência, um exame de densidade óssea e o nível de vitamina D deverão ser obtidos. Se a osteopenia for identificada, os níveis de cálcio sérico, fósforo e paratormônio também deverão ser medidos. A vitamina D deve ser suplementada em qualquer paciente com uma deficiência de vitamina D documentada.

### Instruções ao paciente

As instruções mais importantes para o paciente são as relacionadas com intervenções alimentares. Elas precisam ser analisadas em cada consulta clínica. Suporte abrangente é necessário no momento do diagnóstico inicial de PKU. Os pais devem ser tranquilizados e informados de que o filho não terá deficiência intelectual e deverá crescer e se desenvolver como todas as outras crianças. Conforme as crianças crescem, a conscientização precisa enfatizar constantemente as consequências adversas da perda do controle metabólico. Os pais devem ser auxiliados para ensinar o filho a participar gradualmente de seus próprios cuidados, como misturar fórmulas, fazer exames de sangue e preencher registros de dieta. Caso os pacientes estejam tomando tetraidrobiopterina (BH4), a importância de tomar o medicamento diariamente deverá ser enfatizada.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>Transtorno de déficit da atenção com hiperatividade (TDAH)</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>

Complicações	Período de execução	Probabilidade
Um aumento da incidência de TDAH e do uso de medicamentos estimulantes é observado em pacientes com fenilcetonúria (PKU).[19] A ocorrência dessa complicação é um reflexo do grau de controle metabólico, pois isso está associado aos níveis médios elevados de fenilalanina no sangue. Os pacientes mais velhos que foram bem controlados na infância, mas depois abandonaram a terapia também podem ter problemas de atenção que são reversíveis em muitos casos com a reinstituição do tratamento e a redução do nível de fenilalanina no sangue.		
<b>transtornos psiquiátricos</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
Os pacientes com PKU têm uma incidência maior de depressão, ansiedade e fobias, e dificuldades para formar relacionamentos estáveis na fase adulta.[20] Esses desfechos parecem estar relacionados ao grau de controle metabólico; a melhora em algumas manifestações psiquiátricas pode ser observada quando o controle metabólico é restaurado.		
<b>osteopenia/osteoporose</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
Um aumento na incidência de osteopenia e osteoporose tem sido demonstrado em pacientes adultos jovens com PKU.[21] Não está claro se isso tem relação com a doença propriamente dita ou com a dieta com restrição de proteínas e de fenilalanina. Alguns pacientes têm fraturas com trauma mínimo.		
<b>síndrome de PKU materna</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
A hiperfenilalaninemia em uma mulher grávida com PKU é tóxica para o feto em desenvolvimento.[22] Mulheres com níveis de fenilalanina >908 micromoles/L (15 mg/dL) durante a gestação têm risco >85% de ter um bebê com microcefalia e deficiência intelectual. A cardiopatia congênita e o retardo de crescimento também ocorrem com o aumento da frequência. O risco de anormalidades fetais parece ter relação com a dose; as mulheres com elevações mais baixas de fenilalanina no sangue também têm risco elevado, embora menor. Se o nível de fenilalanina no sangue diminuir para <363 micromoles/L (6 mg/dL) antes da concepção e for mantido nessa faixa durante toda a gestação, um desfecho normal poderá ser previsto na maioria dos casos.[23] Infelizmente, muitas mulheres que não mantêm um controle metabólico rigoroso acham difícil voltar para a terapia alimentar por causa da gestação.		
<b>atraso cognitivo</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
As elevações crônicas de fenilalanina no sangue na primeira infância, além de um determinado limite, resultam em mielinização anormal, cérebro com tamanho pequeno, convulsões e quociente de inteligência (QI) reduzido.		

## Prognóstico

A perspectiva em longo prazo para pacientes com PKU será excelente se eles seguirem a terapia e se os níveis de fenilalanina no sangue permanecerem dentro da faixa terapêutica. A expectativa de vida deve ser normal, e a maioria dos pacientes vive de forma independente na fase adulta.

### Desfecho neurocognitivo nos pacientes tratados

Embora a deficiência intelectual seja evitada com o início do tratamento logo após o nascimento, os pacientes com PKU tratados têm maior incidência de transtorno de déficit da atenção com hiperatividade

(TDAH), transtornos psiquiátricos e deficits na função executiva, inclusive diminuição da velocidade de processamento das informações.[18] A maioria desses desfechos adversos pode estar relacionada aos níveis médios de fenilalanina no sangue. Os pacientes normalmente são tratados com terapia alimentar, que é rígida e costuma ser desagradável. Devido a isso, a proporção de pacientes que mantêm o controle metabólico adequado diminui com o avanço da idade.

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment

**Publicado por:** European Society of Phenylketonuria and Allied Disorders

**Última publicação em:** 2017

### América do Norte

#### Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline

**Publicado por:** American College of Medical Genetics and Genomics

**Última publicação em:** 2014

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment

**Publicado por:** European Society of Phenylketonuria and Allied Disorders

**Última publicação em:** 2017

#### Tratamento da PKU

**Publicado por:** The National Society for Phenylketonuria (UK)

**Última publicação em:** 2014

### América do Norte

#### Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline

**Publicado por:** American College of Medical Genetics and Genomics

**Última publicação em:** 2014

## Artigos principais

- National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health consensus development conference statement: phenylketonuria - screening and management. 2000 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Mitchell JJ, Scriver CR. Phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, et al, eds. GeneReviews [Internet]. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993-2000. [Texto completo](#)
- Scriver CR, Kaufman S. The hyperphenylalaninemias: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly SW, et al, eds; Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, assoc eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:1667-1724.

## Referências

1. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health consensus development conference statement: phenylketonuria - screening and management. 2000 [internet publication]. [Texto completo](#)
2. Mitchell JJ, Scriver CR. Phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, et al, eds. GeneReviews [Internet]. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993-2000. [Texto completo](#)
3. Scriver CR, Kaufman S. The hyperphenylalaninemias: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly SW, et al, eds; Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, assoc eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:1667-1724.
4. Burton BK, Adams DJ, Grange DK, et al. Tetrahydrobiopterin therapy for phenylketonuria in infants and young children. J Pediatr. 2011 Mar;158(3):410-5.
5. Burton BK, Grange DK, Milanowski A, et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label screening study. J Inher Metab Dis. 2007 Oct;30(5):700-7.
6. Fiege B, Blau N. Assessment of tetrahydrobiopterin (BH4) responsiveness in phenylketonuria. J Pediatr. 2007 Jun;150(6):627-30.
7. Enns GM, Koch R, Brumm V, et al. Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence. Mol Genet Metab. 2010 Oct-Nov;101(2-3):99-109.



8. Levy H, Burton B, Cederbaum S, et al. Recommendations for evaluation of responsiveness to tetrahydrobiopterin (BH4) in phenylketonuria and its use in treatment. *Mol Genet Metab*. 2007 Dec;92(4):287-91.
9. Blau N, Thony B, Cotton RG, et al. Disorders of tetrahydrobiopterin and related biogenic amines. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly SW, et al, eds; Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, assoc eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:1725-76.
10. Guldborg P, Rey F, Zschocke J, et al. A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype. *Am J Hum Genet*. 1998;63:71-79. [Erratum in: *Am J Hum Genet*. 1998;63:1252-1253.] [Texto completo](#)
11. Abadie V, Berthelot J, Feillet F, et al. Management of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: the French guidelines [in French]. *Arch Pediatr*. 2005 May;12(5):594-601.
12. Somaraju UR, Merrin M. Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD008005. [Texto completo](#)
13. Sarkissian CN, Gamez A, Wang L, et al. Preclinical evaluation of multiple species of PEGylated recombinant phenylalanine ammonia lyase for the treatment of phenylketonuria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Dec 30;105(52):20894-9. [Texto completo](#)
14. Pietz J, Kreis R, Rupp A, et al. Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest*. 1999 Apr;103(8):1169-78. [Texto completo](#)
15. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, et al. Double blind placebo control trial of large neutral amino acids in treatment of PKU: effect on blood phenylalanine. *J Inherit Metab Dis*. 2007 Apr;30(2):153-8.
16. Harding C. Progress toward cell-directed therapy for phenylketonuria. *Clin Genet*. 2008 Aug;74(2):97-104. [Texto completo](#)
17. Pey AL, Ying M, Cremades N, et al. Identification of pharmacological chaperones as potential therapeutic agents to treat phenylketonuria. *J Clin Invest*. 2008 Aug;118(8):2858-67. [Texto completo](#)
18. Christ SE, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, et al. Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Mol Genet Metab*. 2010;99(suppl 1):S22-32.
19. Arnold G, Vladutiu CJ, Orlowski CC, et al. Prevalence of stimulant use for attentional dysfunction in children with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27(2):137-43.
20. Smith I, Knowles J. Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2000 Oct;159(suppl 2):S89-93.
21. Zeman J, Bayer M, Stepan J. Bone mineral density in patients with phenylketonuria. *Acta Paediatr*. 1999 Dec;88(12):1348-51.

22. Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of treated and untreated pregnancies. *N Engl J Med.* 1980 Nov 20;303(21):1202-8.
23. Prick BW, Hop WC, Duvekot JJ. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: pregnancy complications and neonatal sequelae in untreated and treated pregnancies. *Am J Clin Nutr.* 2012 Feb;95(2):374-82.

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
	Numerais de 5 dígitos
	Numerais de 4 dígitos
	Numerais < 1

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Sep 28, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Barbara K. Burton, MD**

---

Professor of Pediatrics

Northwestern University Feinberg School of Medicine, Director, PKU Clinic, Ann and Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Chicago, IL

DIVULGAÇÕES: BKB has received consulting fees and funding for the conduct of clinical trials from BioMarin Pharmaceutical, the manufacturer of sapropterin and pegvaliase (pegylated phenylalanine ammonia-lyase).

### // Colegas revisores:

#### **Harvey L. Levy, MD**

---

Senior Physician in Medicine/Genetics

Children's Hospital Boston, Professor of Pediatrics, Harvard Medical School, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: HLL has served on the PKU Scientific Advisory Board for BioMarin Pharmaceuticals Inc. and has received consultation fees from the company for attending meetings, giving lectures, and participating in symposia. BioMarin markets treatment for phenylketonuria.

#### **Berthold Koletzko, MD**

---

Professor of Pediatrics

University of Munich, Head of Division of Metabolic Diseases and Nutritional Medicine, Dr von Hauner Children's Hospital, Ludwig-Maximilians-University of Munich, Lindwurmstr, Germany

DIVULGAÇÕES: BK has received research support from Danone Medical Nutrition and is the recipient of a Freedom to Discover Award of the Bristol Myers Squibb Foundation.