



PERFIL DOS PACIENTES COM FENILCETONÚRIA DO SERVIÇO DE TRIAGEM NEONATAL DO MATO GROSSO DO SUL

Edson Rodrigues Arimura¹; Liane de Rosso Giuliani¹; Poliana Lemes Araújo¹; Mayaha Bárbara Oliveira do Nascimento Machado¹; Têmis Maria Félix².

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

Objetivos: O presente estudo teve como objetivo avaliar retrospectivamente em uma coorte de pacientes com diagnóstico de fenilcetonúria, triados pelo teste do pezinho e confirmados por dosagem sérica de fenilalanina pelo serviço de triagem neonatal do estado de Mato Grosso do Sul, IPED/Apae (SRTN–MS IPED/Apae), a conexão acerca da adesão terapêutica quanto a quantificação do aleitamento materno e o alcance do desenvolvimento neuropsicomotor adequado para a idade. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo envolveu pacientes atendidos de julho a dezembro de 2022, dos 20 pacientes atendidos neste período, 5 foram excluídos da análise dos dados sobre o controle de fenilalanina sérica na vigência de aleitamento materno por não haver dados referentes ao tratamento e níveis de fenilcetonúria no primeiro ano de vida, uma vez, que residiam em outros estados e eram acompanhados em outros serviços. Dos pacientes que participaram, foram analisados a partir dos registros em prontuários os dados clínicos e bioquímicos, além de dados demográficos, sociais e de tratamento **Resultados:** Nesse grupo havia 1 caso de consanguinidade. 66,6% dos pacientes eram do sexo masculino. A maior parte dos pacientes foi diagnosticado com fenilcetonúria clássica (46,6%), seguidos de 40% com fenilcetonúria leve e apenas 13,3% com diagnóstico de outras formas de fenilcetonúria. Os pacientes pertenciam as classes socioeconômicas B2, C1, C2, D-E. Não foi possível estabelecer uma



correlação entre a classe socioeconômica dos pacientes e o melhor controle da doença. Apenas dois pacientes apresentaram atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, sendo um com hiperfenilalanina não fenilcetonúrica e outro com hiperfenilalaninemia benigna, em ambos o atraso não está correlacionado a hiperfenilalaninemia. **Conclusão:** A fenilcetonúria apresenta bom prognóstico quando diagnosticada precocemente e instituída a terapêutica e acompanhamento adequado. Não existe consenso a respeito da suspensão do aleitamento materno. Estudos afirmando uma idade/dosagem sérica de fenilalanina que indiquem necessidade de suspensão do aleitamento materno são encorajados.

Palavras-chave: Fenilcetonúrias; Fenilalanina; Fenilalanina Hidroxilase.

PROFILE OF PATIENTS WITH PHENYLKETONURIA AT THE NEONATAL SCREENING SERVICE OF MATO GROSSO DO SUL

ABSTRACT

Objectives: The present study aimed to retrospectively evaluate a cohort of patients diagnosed with phenylketonuria, screened by the heel prick test and confirmed by serum phenylalanine measurement by the neonatal screening service in the state of Mato Grosso do Sul, IPED/Apae (SRTN –MS IPED/Apae), the connection between therapeutic adherence and the quantification of breastfeeding and the achievement of age-appropriate neuropsychomotor development. **Methods:** Retrospective cohort study involved patients treated from July to December 2022, of the 20 patients seen during this period, 5 were excluded from the analysis of data on control of serum phenylalanine while breastfeeding due to lack of data regarding treatment and levels of phenylketonuria in the first year of life, once, who lived in other states and were monitored in other services. Of the patients who participated, clinical and biochemical data, as well as demographic, social and treatment data, were analyzed from medical records. **Results:** In this group there was 1 case of consanguinity. 66.6% of patients were male. Most patients were diagnosed with classic phenylketonuria (46.6%), followed by 40% with mild phenylketonuria and only 13.3% with a diagnosis of other forms of phenylketonuria. The patients belonged to socioeconomic classes B2, C1, C2, D-E. It was not possible to establish a correlation between the socioeconomic class of patients and



better control of the disease. Only two patients presented a delay in neuropsychomotor development, one with non-phenylketonuric hyperphenylalanine and the other with benign hyperphenylalaninemia, in both cases the delay is not correlated with hyperphenylalaninemia. Conclusion: Phenylketonuria has a good prognosis when diagnosed early and adequate therapy and monitoring are instituted. There is no consensus regarding the suspension of breastfeeding. Studies stating an age/serum phenylalanine dosage that indicates the need to discontinue breastfeeding are encouraged.

Keywords: Phenylketonuria; Phenylalanine; Phenylalanine Hydroxylase.

Instituição afiliada –¹ Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian; ²Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dados da publicação: Artigo recebido em 09 de Dezembro e publicado em 19 de Janeiro de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n1p1532-1548>

Autor correspondente: Edson Rodrigues Arimura edarimura@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

A fenilcetonúria é geralmente definida como deficiência da fenilalanina hidroxilase, causada por variantes patogênicas no gene da fenilalanina (Anikster, et al., 2017). Embora a definição varie entre os estudos, é um raro erro inato autossômico recessivo do metabolismo da fenilalanina (van Wegberg, et al., 2017). A fenilalanina hidroxilase normalmente converte fenilalanina em tirosina, com o auxílio do cofator tetrahydropterina, oxigênio molecular e ferro. A fenilcetonúria é o erro inato mais frequente do metabolismo dos aminoácidos. Mais de 1.180 variantes bi-aleléticas no gene da fenilalanina hidroxilase localizado no cromossomo 12q22-24.1 foram identificadas (Blau, van Spronsen & Levy, 2010). A deficiência de fenilalanina hidroxilase leva ao acúmulo de fenilalanina no sangue e no cérebro (Blau, van Spronsen & Levy, 2010). A fenilcetonúria afeta o desenvolvimento do coração e sistema nervoso do recém-nascido e do cérebro na fase fetal (van Wegberg, et al., 2017).

A deficiência completa de fenilalanina hidroxilase resulta na fenilcetonúria clássica, na qual as concentrações séricas de fenilalanina excedem 20mg/dL nos neonatos recém diagnosticados e naqueles não tratados. A fenilcetonúria leve é aquela em que a concentração de fenilalanina é de 8 mg/dL a 20 mg/dL e na fenilcetonúria leve benigna (que normalmente não necessita de tratamento) a concentração de fenilalanina sérica é de 2 mg/dL a 8 mg/dL (Camp, et al., 2014).

Ocorre em aproximadamente 1 a cada 24.000 indivíduos, e apresenta uma estimativa de 450.000 pessoas acometidas pela doença em todo o mundo (Hillert, et al., 2020). No Brasil a fenilcetonúria ocorre de 1:16.300 a 1:34.500 nascimentos (Jahja, et al., 2016). E no SRTN-MS IPED-APAE é cerca de 1:35000 nascidos vivos (Monteiro, et al 2019).

A restrição da ingesta de fenilalanina é o mecanismo principal do tratamento, recomendando-se assim, reduzir a ingestão de proteínas, restringindo a quantidade de leite contendo fenilalanina ofertado ao bebê, como o leite materno e a fórmula infantil padrão com menor teor de fenilalanina. Sendo prescrito uso de suplementos dietéticos com substitutos de proteína de baixo nível de fenilalanina (Kalvala, et al., 2023).

O leite humano contém aproximadamente 46mg/100ml de fenilalanina (Zhang, et al., 2013). Estudos defendem que a amamentação materna exclusiva até os 6 meses de idade é a nutrição ideal para a maioria dos bebês, sendo fundamental para o crescimento e desenvolvimento da criança (Rollins, et al., 2016). As diretrizes europeias recomendam



que bebês com fenilcetonúria devem ser amamentados em combinação com fórmula especializada, no entanto, não há orientação clara publicada pelo National Institute of Health and Care Excellence (NICE) e nenhuma abordagem acordada para dietas ideais para neonatos e bebês com diagnóstico de fenilcetonúria (van Wegberg, et al., 2017).

Estudos concordam que o tratamento mais efetivo até o momento é a restrição dietética de fenilalanina (Kalvala, et al., 2023), no entanto, nos pacientes com boa resposta ao tratamento inicial podem ser associados terapêutica medicamentosa a restrição de ingestão de fenilalanina. A farmacoterapia primária disponível para o tratamento de fenilcetonúria leve a moderada é uma formulação sintética de BH4 (sapropterina) que é um cofator para a enzima hepática fenilalanina hidroxilase, uma enzima que degrada a fenilalanina, no entanto tal terapêutica foi aprovada como terapia para pacientes adultos (Fiege & Blau, 2007), e já preconizada para pacientes pediátricos (Burton, et al., 2011) (Qi, et al., 2015).

O presente estudo analisou retrospectivamente em uma coorte de pacientes com diagnóstico de fenilcetonúria, confirmados pelo teste do pezinho e dosagem sérica de fenilalanina pelo serviço de triagem neonatal (SRTN) do estado de Mato Grosso do Sul, IPED/Apae, que foram incluídos no estudo da Rede Nacional de Doenças Raras, quanto a conexão acerca da adesão terapêutica (relacionada a quantificação aproximada do leite materno) e o alcance do desenvolvimento neuropsicomotor adequado para a idade.

METODOLOGIA

Este estudo foi conduzido de acordo com normas éticas reconhecidas em conformidade com a Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo, baseado na revisão de prontuários de pacientes com diagnóstico de fenilcetonúria acompanhados pelo SRTN-MS IPED/Apae, no período de julho de 2022 a dezembro de 2022 incluídos no Projeto da Rede Nacional de Doenças Raras.

Do total de 37 pacientes registrados no SRTN-MS IPED/Apae, 20 pacientes diagnosticados com fenilcetonúria passaram por atendimento neste serviço no período do estudo. No entanto 5/20 pacientes foram excluídos por não haver dados referentes ao tratamento e níveis de fenilcetonúria no primeiro ano de vida, devido ao fato de residirem em outros estados e serem acompanhados por outros serviços. O estudo contou com 15



pacientes com diagnóstico confirmado de fenilcetonúria com indicação laboratorial para terapia e acompanhamento. Para avaliar a conexão acerca da adesão terapêutica e o alcance do desenvolvimento neuropsicomotor adequado foram incluídos apenas pacientes com acompanhamento no primeiro ano de vida. O diagnóstico de fenilcetonúria foi confirmado pelo teste do pezinho, os pacientes foram acompanhados e questionados quanto a idade de cessação do aleitamento materno, grau de instrução dos pais e desenvolvimento neuropsicomotor do bebê. Dados demográficos, clínicos e bioquímicos, tratamento e resultados foram coletados dos prontuários dos pacientes.

Os resultados são apresentados em forma de porcentagem. Para analisar a relação entre as séries de variáveis, foi utilizado o Modelo de Correlação Canônica de Análise Multivariada. O programa GraphPadPrism6 foi usado para gráficos.

RESULTADOS

Na presente análise, 15 pacientes foram incluídos; todos tiveram diagnóstico de fenilcetonúria através da realização do teste do pezinho e tiveram o tratamento acompanhado com dosagem mensal de fenilalanina até os 12 meses de idade. Um total de 10 (66,6%) pacientes eram do sexo masculino.

De acordo com a forma de fenilcetonúria, 7 (46,6%) pacientes apresentaram a fenilcetonúria na forma clássica, dentre eles o paciente com consanguinidade parental, 6 (40%) na forma leve e apenas 2 (13,3%) apresentaram outras formas de fenilcetonúria.

Os pacientes com fenilcetonúria clássica apresentaram melhor resposta ao tratamento após suspensão do aleitamento materno. Nos casos da patologia na forma leve, os pacientes apresentaram boa resposta ao tratamento mesmo mantendo o aleitamento materno.

Todos os pacientes pertenciam as classes sociais B2 (6,7%), C1 (20%), C2 (40%), D-E (33%). E não foi possível estabelecer uma correlação entre o grau de instrução dos pais e o melhor controle da doença.

O grau de escolaridade do chefe de família dos pacientes variou nas seguintes faixas: Analfabeto/fundamental I incompleto – 33,3%; Fundamental I completo / Fundamental II incompleto – 13,3%; Fundamental II Completo / Médio incompleto – 20%; Médio completo / Superior incompleto – 13,3%; superior completo – 20%.

Havia consanguinidade parental em apenas 1 (6,7%) dos pacientes analisados e quando questionados quanto à recorrência familiar 4 (26,7%) pacientes relataram fenilcetonúria em algum parente, sendo que 3 famílias relataram recorrência em irmãos e

1 família relatou recorrência em primo.

No decorrer do acompanhamento (12 meses) apenas 2 (13,3%) pacientes apresentaram atraso no desenvolvimento neuropsicomotor mesmo com controle efetivo dos níveis de fenilalaninemia antes dos 6 meses de vida, sendo um com hiperfenilalanina não fenilcetonúrica e outro com hiperfenilalaninemia benigna, em ambos o atraso não está correlacionado a hiperfenilalaninemia.

Tabela 1. Dosagem de fenilcetonúria dos pacientes com diagnóstico de fenilcetonúria clássica.

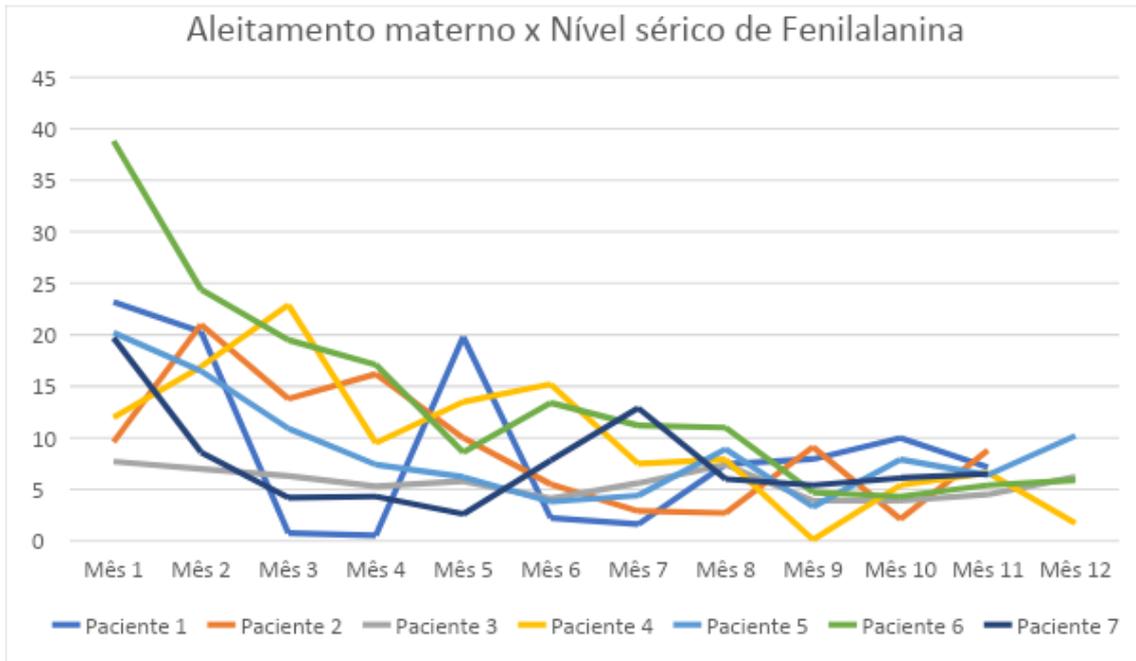
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7
Mês 1	23,2	9,6	7,7	12	20,2	38,8	19,7
Mês 2	20,3*	21	7*	16,9	16,5	24,4	8,6*
Mês 3	0,74	13,8	6,3	22,9*	10,9*	19,5*	4,2
Mês 4	0,51	16,2*	5,3	9,5	7,4	17,1	4,3
Mês 5	19,8	10	5,8	13,5	6,2	8,6	2,6
Mês 6	2,21	5,5	4,1	15,2	3,8	13,4	7,8
Mês 7	1,61	2,9	5,6	7,5	4,4	11,2	12,9
Mês 8	7,44	2,7	7,4	7,9	8,9	11	6
Mês 9	7,94	9,1	3,9	0,1	3,3	4,7	5,4
Mês 10	9,98	2,1	3,9	5,4	7,9	4,3	6,1
Mês 11	7,13	8,8	4,5	6,6	6,4	5,4	6,5
Mês 12			6,2	1,7	10,2	5,9	

* Cessação do Aleitamento Materno

Fonte: autores

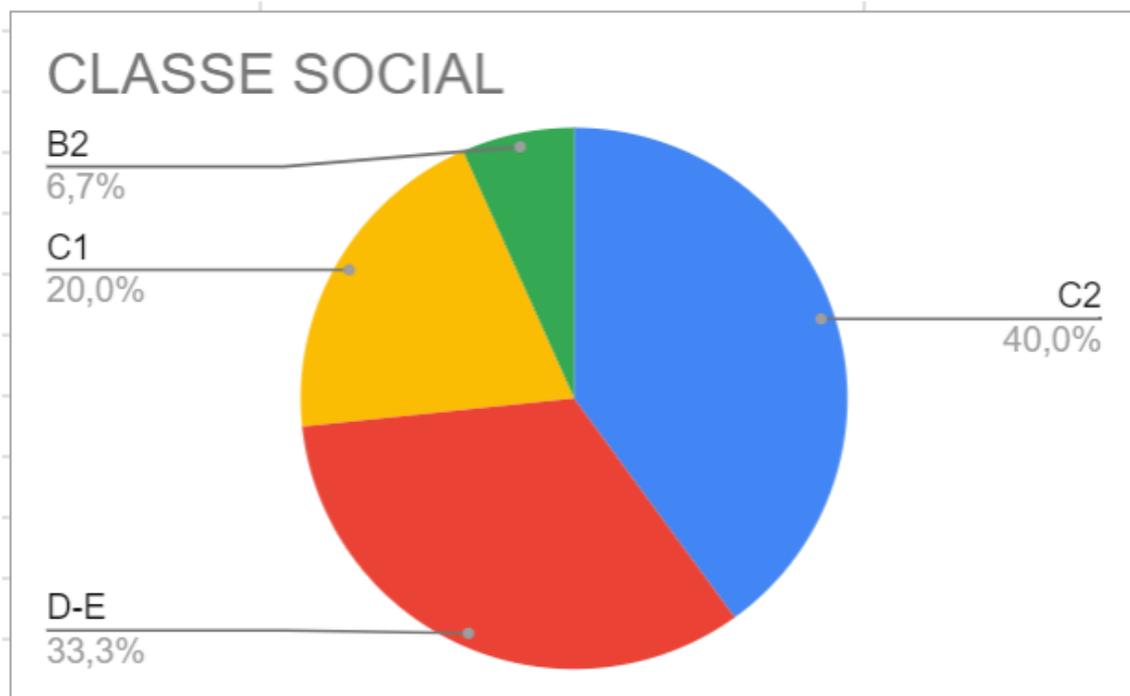
Para o acompanhamento da eficácia terapêutica o nível sérico de fenilalanina foi dosado mensalmente e a interrupção do aleitamento materno foi realizada visando queda das taxas de fenilalanina. Todos os pacientes apresentaram redução significativa no nível sérico de fenilalanina no mês subsequente a interrupção do aleitamento materno.

Gráfico 1. Relação do aleitamento materno com o nível sérico de fenilalanina nos pacientes com fenilcetonúria clássica.



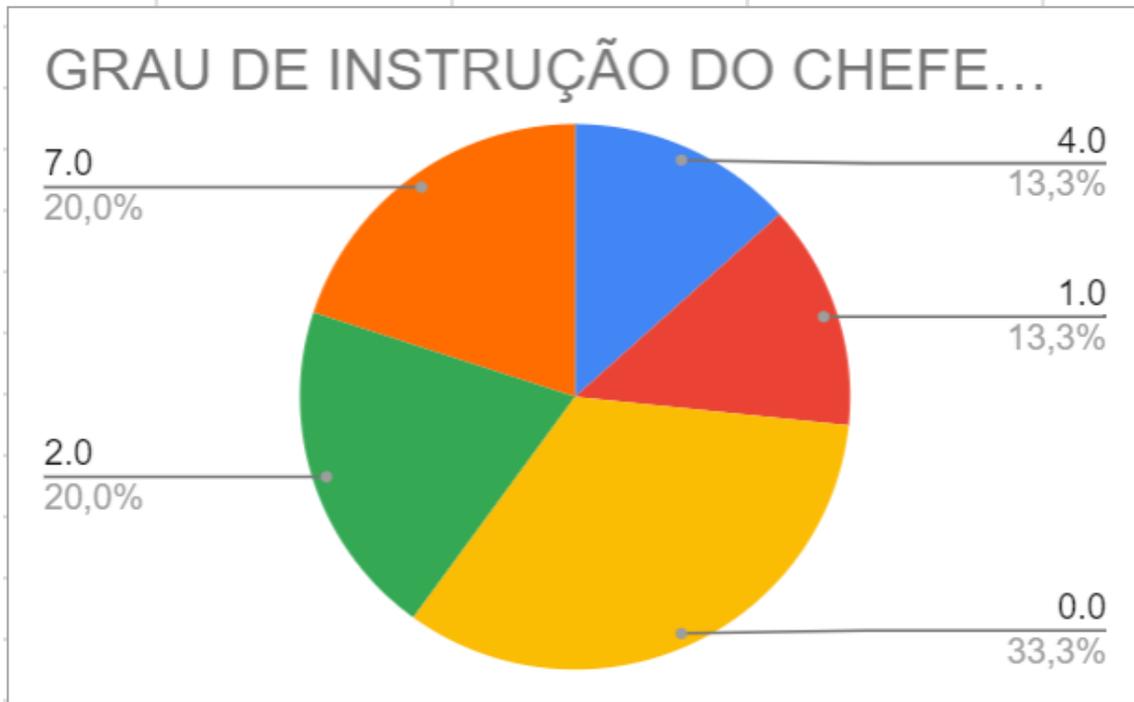
Fonte: autores

Gráfico 2. Classe social dos pacientes com diagnóstico de fenilcetonúria.



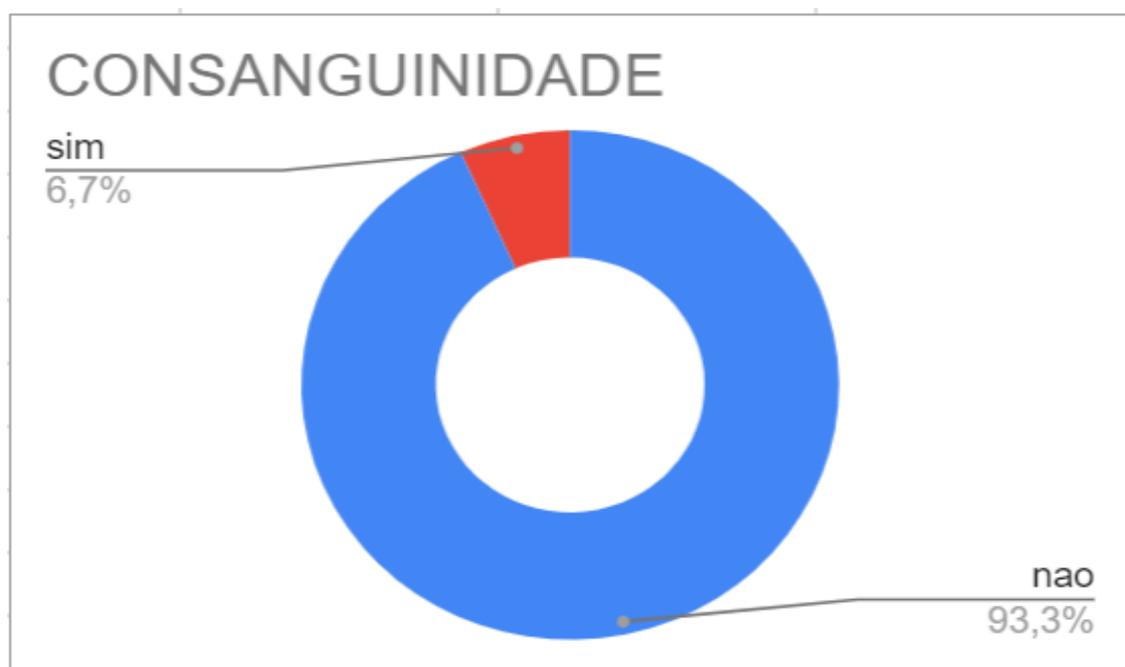
Fonte: autores

Gráfico 3. Grau de instrução do chefe de família – 0.0 - Analfabeto/fundamental I incompleto; 1.0 - Fundamental I completo / Fundamental II incompleto; 2.0 Fundamental II Completo / Médio incompleto; 4.0 - Médio completo / Superior incompleto; 7.0 - Superior completo.



Fonte: autores

Gráfico 4. Filhos de pais consanguíneos com diagnóstico de fenilcetonúria.



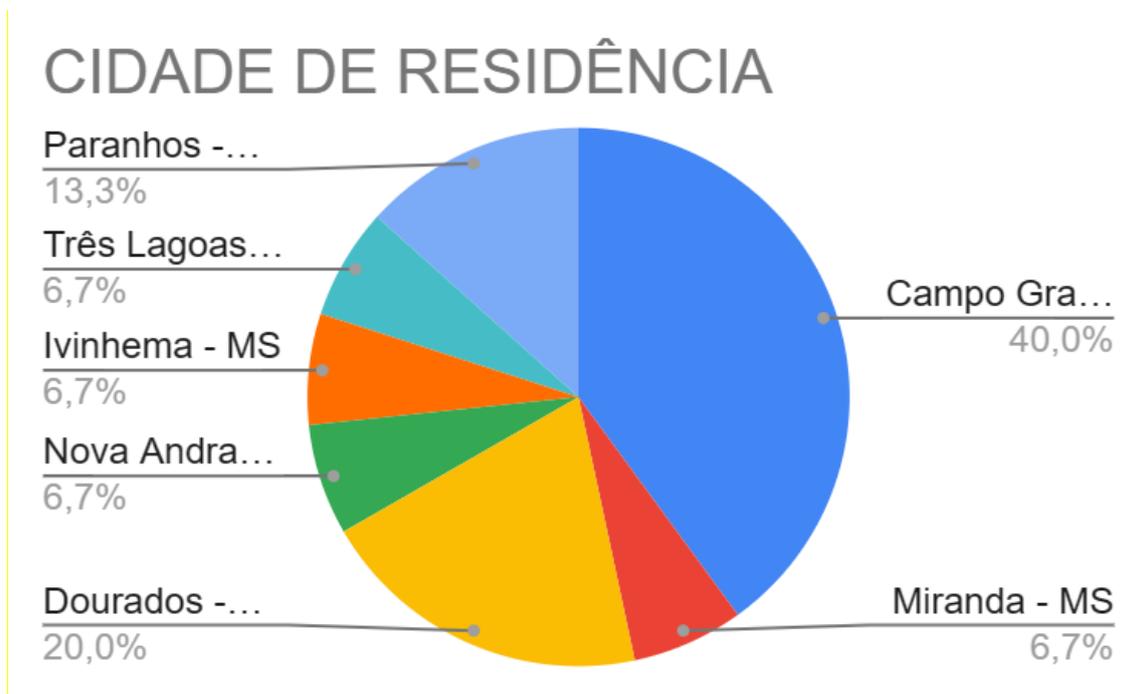
Fonte: autores

Gráfico 5. Índice de recorrência de fenilcetonúria em familiares.



Fonte: autores

Gráfico 6. Cidade de residência dos pacientes do estudo, Paranhos, Três Lagoas, Ivinhema, Nova Andradina, Dourados, Campo Grande e Miranda. Todas as cidades situadas no estado do Mato Grosso do Sul.



Fonte: autores

DISCUSSÃO

No presente estudo, avaliando retrospectivamente 15 pacientes brasileiros com fenilcetonúria, observamos uma alta prevalência da forma clássica da doença (46,66%). Resultados e prognósticos semelhantes (baixa incidência de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor em pacientes tratados e acompanhados mensalmente) foram observados entre os pacientes com fenilcetonúria na forma clássica e nas outras formas da patologia.

A prevalência da Fenilcetonúria no Brasil no ano de 2016 foi de 1:30.402 nascidos vivos, apresentando-se baixa quando comparada a prevalência apresentada pela população do leste asiático (1:10000-15000) (Scriver, 2007). Na Europa a prevalência de fenilcetonúria é variável (de 1:2700 a 1:4500 nascidos vivos), sendo que a Espanha apresenta a maior prevalência (Hillert, et al., 2020).

Estudos apontam que a prevalência nas populações brancas é maior em comparação com as populações de ascendência africana ou sul-asiáticas, também relacionam o aumento da incidência de fenilcetonúria em filhos de casamento consanguíneo (van Apronsen, et al., 2021). Em nosso estudo, apenas um paciente era filho de casamento consanguíneo. Um aspecto importante de ressaltar é que a população brasileira apresenta origem étnica heterogênea.

O diagnóstico de fenilcetonúria em irmãos de mesmo pai e mesma mãe é frequente, no entanto, estudos comprovam a apresentação de manifestações neurológicas diferentes. Gizewska, et al., 2003 relataram o caso de dois pacientes, irmãos, com diagnóstico tardio de fenilcetonúria, ambos apresentavam o mesmo genótipo R408W/R111X no gene da fenilalanina hidroxilase, o irmão mais velho apresentava QI 97 aos 26 anos de idade e o envolvimento moderado de substância branca periventricular foi detectado, já o irmão mais novo apresentava QI <25 aos 22 anos de idade e alterações graves de desmielinização foram encontradas por ressonância magnética. Em nosso estudo 3 pacientes apresentavam irmãos com o mesmo diagnóstico, no entanto não foram comparados os QI dos pacientes.

Neste estudo os bebês pertenciam a classes socioeconômicas B2, C1, C2, D-E. Diversos estudos relataram que as características socioeconômicas maternas não mostraram nenhuma diferença no desenvolvimento neuropsicomotor dos pacientes (Banta-Wright, et al., 2014) (Riva, et al., 1996) (van Rijn, et al., 2003). Todos os pacientes residem no estado do Mato Grosso do Sul, no entanto, a maioria dos pediátricos é natural do interior do estado. Monteiro, et al., (2019) publicaram um estudo comprovando um



predomínio (71,4%) de pessoas com diagnóstico de fenilcetonúria na mesorregião Sudeste do estado do Mato Grosso do Sul. (MONTEIRO et al 2019)

O grau de escolaridade do chefe de família dos pacientes variou nas seguintes faixas: Analfabeto/fundamental I incompleto – 33,3%; Fundamental I completo / Fundamental II incompleto – 13,3%; Fundamental II Completo / Médio incompleto – 20%; Médio completo / Superior incompleto – 13,3%; superior completo – 20%. Não foi possível estabelecer uma conclusão direta entre a classe social e o melhor controle da doença, uma vez que todos os pacientes do estudo apresentarem evolução similar após início do tratamento e suspensão do aleitamento materno.

Todos os bebês tiveram o aleitamento materno interrompido antes do sexto mês de vida. Segundo Kalvala, et al., (2023) ao revisarem sistematicamente 7 estudos incluindo 282 indivíduos, relatam que a amamentação continuada não é prejudicial e, inclusive, pode ser benéfica; nenhum estudo apresentou dano qualquer e muitos descreveram melhor desenvolvimento e crescimento nos grupos com aleitamento materno e suplementação com fórmula infantil com baixo teor de fenilalanina.

Atualmente, não foram encontrados estudos em que o aleitamento materno exclusivo foi mantido por pelo menos 6 meses após o diagnóstico de fenilcetonúria. No entanto, assim como em nosso estudo, o aleitamento materno foi interrompido em diferentes faixas etárias (Kanufre, et al., 2007) (Kose, et al., 2018) (Lamônica, et al., 2012). A casuística para a interrupção ou manutenção do aleitamento materno não foi bem esclarecida, no entanto, a amamentação é considerada um fator importante no vínculo mãe-bebê além de proporcionar efeitos positivos na saúde e desenvolvimento infantil (Rollins, et al., 2016). Pediátricos em amamentação exclusiva até os 6 meses de idade apresentam menores incidências de doenças infecciosas como otite média aguda e infecção de vias aéreas superiores, menor risco de morte súbita infantil, menores taxas de obesidade e diabetes em idade adulta e maior desempenho nos testes de inteligência (Kalvala, et al., 2023). O aleitamento materno também é muito benéfico a mãe, pois apresenta fatores de proteção em doenças cardiovasculares e no câncer de mama (Hörnell, et al., 2013).

Todos os pacientes do estudo tiveram o tratamento iniciado no momento do diagnóstico. Smith; Beasley & Ades, (1990) afirmam que o tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível, visto que o atraso a cada 4 semanas do início do tratamento causa declínio de aproximadamente 4 pontos no escore de QI, reafirmando o conhecimento de que o dano neurológico começa logo após o nascimento. Van Weberg, et al., (2017)



consideram que o tratamento deve ser iniciado antes da idade de 10 dias.

A manutenção da restrição dietética ao longo da vida é defendida para melhores resultados (van Spronsen, *et al.*, 2021). A Agência de Pesquisa e Qualidade em Saúde publicou uma meta-análise de 17 estudos, contando com 432 pessoas com diagnóstico de fenilcetonúria, que analisaram a relação da fenilalanina sérica com o QI, relataram uma probabilidade crescente de baixo QI (menor do que 85) em pessoas com níveis mais altos de fenilalanina sérica, independentemente de o QI ter sido mensurado durante a infância ou na fase adulta, com uma forte associação entre a fenilalanina medida na primeira infância e o QI posterior (Agency for Healthcare Research and Quality, 2011).

Estudos não randomizados apontam que os escores de QI permaneceram estáveis em adolescentes e adultos com fenilcetonúria que não estavam em uma dieta restrita. Porém, déficits de atenção e velocidade de processamento foram observados quando comparados com pacientes continuamente tratados (van Spronsen, *et al.*, 2021). Em um estudo aleatório e cruzado, o aumento nos níveis de fenilalanina mostrou afetar a atenção sustentada e humor dos pacientes (tem Hoedt, *et al.*, 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A fenilcetonúria é uma patologia que apresenta bom prognóstico se diagnosticada até o décimo dia de vida, quando o acompanhamento e tratamento são seguidos. No entanto, se diagnosticada tardiamente a queda no QI é significativa.

Não foram encontrados estudos que comprovem que o aleitamento materno influencia negativamente no tratamento da fenilcetonúria. Todos os estudos revisados não apresentam um consenso que aponte o mês exato em que o aleitamento materno deva ser suspenso. Também não foram encontrados estudos em que o aleitamento materno exclusivo até o sexto mês de vida foi mantido para podermos mensurar os danos causados nestes pacientes.

Nos pacientes analisados, diagnosticados com fenilcetonúria clássica, houve melhor resposta ao tratamento após a suspensão do aleitamento materno.

Estudos posteriores com avaliação neuropsicológica aplicando escalas padronizadas poderiam contribuir para aprofundamento e melhor análise destes casos.



REFERÊNCIAS

Agency for Healthcare Research and Quality. Comparative Effectiveness of Treatment for Phenylketonuria (PKU). Comparative Effectiveness Review No. 56. Prepared by the Vanderbilt Evidence-Based Practice Center under Contract No. 290-2007-10065-I. AHRQ Publication No. 12-EHC035-EF. 2011. <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm>.

Anikster, Y., Haack, T. B., Vilboux, T., Pode-Shakked, B., Thöny, B., Shen, N., Guarani, V., Meissner, T., Mayatepek, E., Trefz, F. K., Marek-Yagel, D., Martinez, A., Huttlin, E. L., Paulo, J. A., Berutti, R., Benoist, J. F., Imbard, A., Dorboz, I., Heimer, G., Landau, Y., ... Schiff, M. (2017). Biallelic Mutations in DNAJC12 Cause Hyperphenylalaninemia, Dystonia, and Intellectual Disability. *American journal of human genetics*, 100(2), 257–266. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.01.002>

Banta-Wright, S. A., Press, N., Knafel, K. A., Steiner, R. D., & Houck, G. M. (2014). Breastfeeding infants with phenylketonuria in the United States and Canada. *Breastfeeding medicine : the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine*, 9(3), 142–148. <https://doi.org/10.1089/bfm.2013.0092>

Blau, N., van Spronsen, F. J., & Levy, H. L. (2010). Phenylketonuria. *Lancet (London, England)*, 376(9750), 1417–1427. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60961-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60961-0)

Burton, B. K., Adams, D. J., Grange, D. K., Malone, J. I., Jurecki, E., Bausell, H., Marra, K. D., Sprietsma, L., & Swan, K. T. (2011). Tetrahydrobiopterin therapy for phenylketonuria in infants and young children. *The Journal of pediatrics*, 158(3), 410–415. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.08.016>

Camp, K. M., Parisi, M. A., Acosta, P. B., Berry, G. T., Bilder, D. A., Blau, N., Bodamer, O. A., Brosco, J. P., Brown, C. S., Burlina, A. B., Burton, B. K., Chang, C. S., Coates, P. M., Cunningham, A. C., Dobrowolski, S. F., Ferguson, J. H., Franklin, T. D., Frazier, D. M., Grange, D. K., Greene, C. L., ... Young, J. M. (2014). Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Molecular genetics and metabolism*, 112(2), 87–122. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.02.013>

Fiege, B., & Blau, N. (2007). Assessment of tetrahydrobiopterin (BH4) responsiveness in phenylketonuria. *The Journal of pediatrics*, 150(6), 627–630. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.02.017>

Gizewska, M., Cabalska, B., Cyrytowski, L., Nowacki, P., Zekanowski, C., Walczak, M., Józwiak, I., & Koziarska, D. (2003). Diferentes apresentações de fenilcetonúria detectada tardiamente em dois irmãos com o mesmo genótipo R408W/R111X no gene HAP. *Jornal de pesquisa de deficiência intelectual: JIDR*, 47(Pt 2), 146–152. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2788.2003.00449.x>

Hillert, A., Anikster, Y., Belanger-Quintana, A., Burlina, A., Burton, B. K., Carducci, C., Chiesa, A. E., Christodoulou, J., Đorđević, M., Desviat, L. R., Eliyahu, A., Evers, R. A. F., Fajkusova, L., Feillet, F.,



Bonfim-Freitas, P. E., Gizewska, M., Gundorova, P., Karall, D., Kneller, K., Kutsev, S. I., ... Blau, N. (2020). The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. *American journal of human genetics*, 107(2), 234–250. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.06.006>

Hörnell, A., Lagström, H., Lande, B., & Thorsdottir, I. (2013). Breastfeeding, introduction of other foods and effects on health: a systematic literature review for the 5th Nordic Nutrition Recommendations. *Food & nutrition research*, 57, 10.3402/fnr.v57i0.20823. <https://doi.org/10.3402/fnr.v57i0.20823>

Jahja, R., van Spronsen, F. J., de Sonnevile, L. M. J., van der Meere, J. J., Bosch, A. M., Hollak, C. E. M., Rubio-Gozalbo, M. E., Brouwers, M. C. G. J., Hofstede, F. C., de Vries, M. C., Janssen, M. C. H., van der Ploeg, A. T., Langendonk, J. G., & Huijbregts, S. C. J. (2016). Social-cognitive functioning and social skills in patients with early treated phenylketonuria: a PKU-COBESO study. *Journal of inherited metabolic disease*, 39(3), 355–362. <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9918-0>

Kalvala, J., Chong, L., Chadborn, N., & Ojha, S. (2023). Breast feeding in infants diagnosed with phenylketonuria (PKU): a scoping review. *BMJ paediatrics open*, 7(1), e002066. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2023-002066>

Kanufre, V. C., Starling, A. L., Leão, E., Aguiar, M. J., Santos, J. S., Soares, R. D., & Silveira, A. M. (2007). Breastfeeding in the treatment of children with phenylketonuria. *Jornal de pediatria*, 83(5), 447–452. <https://doi.org/10.2223/JPED.1672>

Kose, E., Aksoy, B., Kuyum, P., Tuncer, N., Arslan, N., & Ozturk, Y. (2018). The Effects of Breastfeeding in Infants With Phenylketonuria. *Journal of pediatric nursing*, 38, 27–32. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2017.10.009>

Lamônica, D. A., Stump, M. V., Pedro, K. P., Rolim-Liporacci, M. C., Caldeira, A. C., Anastácio-Pessan, F.daL., & Gejão, M. G. (2012). Breastfeeding follow-up in the treatment of children with phenylketonuria. *Jornal da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia*, 24(4), 386–389. <https://doi.org/10.1590/s2179-64912012000400016>

Monteiro, G. M., Campos, E. V., Santos Neto, A. T., Pontes, E. R. J. C, Ivo, Maria Lucia, Marcheti, M. A., Cardoso, A. I. Q. & Giuliani, L. R. (2019). Effectiveness of phenylketonuria diagnosis in the neonatal treatment reference service. *International Journal for Innovation Education and Research*, v. 7, p. 374-384.

Qi, Y., Mould, D. R., Zhou, H., Merilainen, M., & Musson, D. G. (2015). A prospective population pharmacokinetic analysis of sapropterin dihydrochloride in infants and young children with phenylketonuria. *Clinical pharmacokinetics*, 54(2), 195–207. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0196-4>



Riva, E., Agostoni, C., Biasucci, G., Trojan, S., Luotti, D., Fiori, L., & Giovannini, M. (1996). Early breastfeeding is linked to higher intelligence quotient scores in dietary treated phenylketonuric children. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 85(1), 56–58. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1996.tb13890.x>

Rollins, N. C., Bhandari, N., Hajeebhoy, N., Horton, S., Lutter, C. K., Martines, J. C., Piwoz, E. G., Richter, L. M., Victora, C. G., & Lancet Breastfeeding Series Group (2016). Why invest, and what it will take to improve breastfeeding practices?. *Lancet (London, England)*, 387(10017), 491–504. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01044-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01044-2)

Scriver C. R. (2007). The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Human mutation*, 28(9), 831–845. <https://doi.org/10.1002/humu.20526>

Smith, I., Beasley, M. G., & Ades, A. E. (1990). Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Archives of disease in childhood*, 65(5), 472–478. <https://doi.org/10.1136/adc.65.5.472>

ten Hoedt, A. E., de Sonnevile, L. M., Francois, B., ter Horst, N. M., Janssen, M. C., Rubio-Gozalbo, M. E., Wijburg, F. A., Hollak, C. E., & Bosch, A. M. (2011). High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Journal of inherited metabolic disease*, 34(1), 165–171. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9253-9>

van Rijn, M., Bekhof, J., Dijkstra, T., Smit, P. G., Moddermam, P., & van Spronsen, F. J. (2003). A different approach to breast-feeding of the infant with phenylketonuria. *European journal of pediatrics*, 162(5), 323–326. <https://doi.org/10.1007/s00431-003-1182-2>

van Spronsen, F. J., Blau, N., Harding, C., Burlina, A., Longo, N., & Bosch, A. M. (2021). Fenilcetonúria. *Revisões da natureza. Primers de doenças*, 7(1), 36. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00267-0>

van Wegberg, A. M. J., MacDonald, A., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., Burlina, A., Campistol, J., Feillet, F., Gizewska, M., Huijbregts, S. C., Kearney, S., Leuzzi, V., Maillot, F., Muntau, A. C., van Rijn, M., Trefz, F., Walter, J. H., & van Spronsen, F. J. (2017). As diretrizes europeias completas sobre fenilcetonúria: diagnóstico e tratamento. *Jornal Orphanet de doenças raras*, 12(1), 162. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0685-2>

Zhang, Z., Adelman, A. S., Rai, D., Boettcher, J., & Lönnerdal, B. (2013). Amino acid profiles in term and preterm human milk through lactation: a systematic review. *Nutrients*, 5(12), 4800–4821. <https://doi.org/10.3390/nu5124800>