

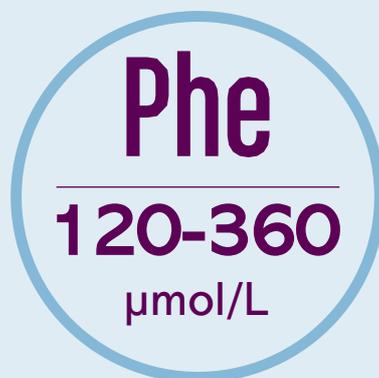
Relação Entre Fenilalanina (Phe) Elevada e Sintomas Neuropsiquiátricos e Déficits Cognitivos em Adultos com PKU (fenilcetonúria)

Bilder DA, Noel JK, Baker ER, et al. Systematic review and meta-analysis of neuropsychiatric symptoms and executive functioning in adults with phenylketonuria. *Dev Neuropsychol.* 2016;41(4):245-260.

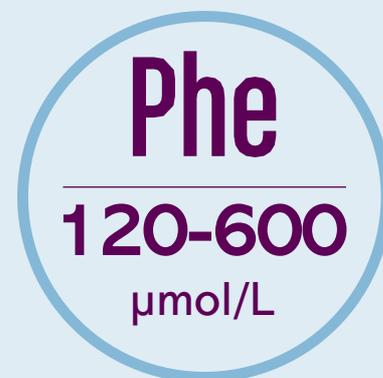
Este resumo é baseado na publicação referenciada acima e não é abrangente. Esta publicação foi apoiada e financiada pela BioMarin e deve ser revisada na íntegra. Este matéria não tem qualquer intenção promocional e visa apenas fornecedor informações científicas relativas a doenças e/ou cuidados de saúde.

A fenilcetonúria (PKU) é uma doença autossômica recessiva

rara caracterizada pela deficiência completa ou parcial da atividade da fenilalanina hidroxilase (PAH), levando a níveis elevados do aminoácido essencial fenilalanina (Phe) no sangue e no cérebro.



Níveis de Phe no sangue recomendados para indivíduos <12 anos e gestantes por diretrizes europeias



Níveis de Phe no sangue recomendados para indivíduos >12 anos por diretrizes europeias

O impacto dos níveis elevados de Phe no sangue

Os níveis elevados de Phe no sangue a longo prazo podem levar a déficits psicológicos e neurocognitivos, que podem ter efeitos debilitantes em pessoas com PKU (principalmente com base em estudos pediátricos).



Ansiedade
Depressão

Função executiva prejudicada
Dificuldades de concentração
Perda da memória de trabalho

OBJETIVO: Esta revisão sistemática (RS) e metanálise (MA) investiga o impacto de níveis elevados de Phe no sangue sobre os resultados neuropsiquiátricos e cognitivos em adultos com PKU.

Metodologia

1327 artigos
selecionados

82

estudos incluídos:
40 intervencionistas
42 não intervencionistas

RS

Efeitos da alteração nos níveis de Phe no sangue sobre:

Sintomas Neuropsiquiátricos 10 estudos ≥ 3 Semanas

- Introdução ou reintrodução de uma dieta com restrição de Phe ou carga de Phe em adultos não tratados / tratados precocemente
- 20 relatos de casos após introdução de dieta com restrição de Phe

Função Executiva 9 estudos

- 4 coorte única
- 5 comparação de sintomas com dieta e sem dieta

MA

Prevalência de sintomas/pontuações de PKU

Sintomas Psiquiátricos 10 estudos

- Desatenção
- Ansiedade
- Hiperatividade
- Depressão

Sintomas Neurológicos 10 estudos

- Tremores
- Epilepsia/convulsões

Pontuações da Função Executiva 13 estudos

- Pontuações médias do teste com estimativas de variância em adultos tratados precocemente

Constatações de RS



A redução dos níveis de Phe no sangue melhorou os sintomas neurológicos e/ou psiquiátricos em:

- 13 de 20 adultos com PKU com sintomas de início tardio
- 7 de 8 adultos com PKU com comportamentos disruptivos e deficiência intelectual em dieta com restrição de Phe



Melhoria nos domínios do funcionamento executivo, incluindo:

- Atenção
- Flexibilidade cognitiva
- Velocidade psicomotora e controle inibitório
- Tempo de reação
- Memória de trabalho

Constatações de MA



Estimativas de prevalência de sintomas neuropsiquiátricos acima do esperado em comparação à população geral

Prevalência geral de complicações neuropsiquiátricas:

49% Desatenção	20% Hiperatividade
29% Tremores	18% Depressão
22% Ansiedade	10% Epilepsia/convulsões



Correlação positiva (sem significância estatística) entre os níveis aumentados de Phe no sangue e déficits acentuados nos domínios do funcionamento executivo

- Flexibilidade cognitiva
- Controle inibitório
- Memória de trabalho

Limitações

Embora os achados de RS e MA apresentem uma representação coletiva das observações relatadas de PKU, as seguintes limitações devem ser levadas em consideração:

- O pequeno número (<50 adultos) da maioria dos resultados publicados, que eram estudos observacionais de qualidade regular/baixa
- As populações na maioria dos estudos foram fracamente definidas e possivelmente heterogêneas
- Uma vez que uma grande percentagem de adultos com PKU é reportada como perdida no acompanhamento, devemos assumir algum viés de seleção
- Os níveis de Phe no sangue variaram amplamente dentro dos estudos que sugerem controle metabólico variável
- Existe uma variabilidade considerável nos padrões de cuidados e avaliação de adultos com PKU, particularmente em pacientes tratados tardiamente

Conclusões

Adultos com PKU vivenciam uma ampla gama de déficits neuropsiquiátricos e de funcionamento executivo associados a níveis elevados de Phe a longo prazo.

A redução dos níveis de Phe em adultos sintomáticos com PKU pode melhorar os sintomas neuropsiquiátricos e o funcionamento executivo.

A heterogeneidade dos sintomas nessa população, bem como as limitações nos desenhos de estudo e no tamanho das amostras, destaca os desafios inerentes ao estabelecimento de diretrizes baseadas em evidências para a manutenção ao longo da vida de baixos níveis de Phe no sangue.

Em geral, os achados apoiam que a redução dos níveis de Phe no sangue em pacientes com PKU se correlaciona com a melhora dos sintomas neurológicos e neuropsiquiátricos e melhora do funcionamento executivo. No entanto, mais de 70% dos adultos nos Estados Unidos da América diagnosticados com PKU por triagem neonatal não são tratados ativamente em clínica metabólica.

Como ainda há uma necessidade não atendida na população adulta de PKU, novas estratégias para o tratamento ao longo da vida podem ajudar a melhorar o controle metabólico e o cuidado ao paciente