

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO NA
REGIÃO CENTRO - OESTE
CURSO DE MESTRADO

GEANLUCAS MENDES MONTEIRO

EFETIVIDADE DO DIAGNÓSTICO DE FENILCETONÚRIA NO CENTRO DE
REFERÊNCIA DE TRIAGEM NEONATAL DO ESTADO DE MATO GROSSO
DO SUL DE 2006 A 2017

Campo Grande
2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO NA
REGIÃO CENTRO - OESTE
CURSO DE MESTRADO

GEANLUCAS MENDES MONTEIRO

EFETIVIDADE DO DIAGNÓSTICO DE FENILCETONÚRIA NO CENTRO DE
REFERÊNCIA DE TRIAGEM NEONATAL DO ESTADO DE MATO GROSSO
DO SUL DE 2006 A 2017

Dissertação de mestrado a ser apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof^a Dr^a Elenir Rose Jardim Cury Pontes.

Coorientadora: Prof^a Dr^a Liane de Rosso Giuliani.

Linha de pesquisa: Doenças emergentes, reemergentes e negligenciadas na Região Centro-Oeste: aspectos socioculturais, ecoambientais, epidemiológicos e clínicos.

Campo Grande
2019

AGRADECIMENTOS

Dedico esse estudo a Deus, que me sustentou com seu amor de Pai e me ensinou a perseverar com ânimo e coragem.

À minha mãe Maria do Céu, por sempre acreditar em mim, por ser a melhor mãe que eu poderia ter e por todas as vezes que me amparou nos momentos em que precisei.

À professora Dr^a Alexandra Maria Almeida Carvalho por sempre me receber com muita atenção, pelos conselhos e mais importante ainda por me ajudar no processo de mudança e me nortear para a pesquisa que desenvolvi.

À professora Dr^a Elenir Rose Jardim Cury Pontes por ter me recebido como orientando quando mais precisei no decorrer do mestrado e pelas orientações, e principalmente pela minha Coorientadora Professora Dr^a Liane de Rosso Giuliani pela paciência, pelos ensinamentos, por despertar em mim o desejo que de conhecer mais sobre essa patologia e por confiar em meu trabalho. Obrigado por todo conhecimento compartilhado!

E agradeço ao IPED APAE pela parceria e importante ajuda na construção da minha pesquisa.

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

1.INTRODUÇÃO.....	09
2. REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1 Contexto histórico da Fenilcetonúria	11
2.2 Erros inatos do metabolismo	13
2.3 Metabolismo da fenilalanina.....	14
2.4 Classificação.....	16
2.4.1 Fenilcetonúria Clássica	16
2.4.2 Hiperfenilalaninemia Transitória	16
2.4.3 Hiperfenilalaninemia Persistente Benigna	17
2.4.4 Fenilcetonúria Materna	17
2.4.5 Deficiência de Tetrahydrobiopterina (BH4)	17
2.5 Epidemiologia e aspectos clínicos.....	19
2.6 Diagnóstico.....	20
2.7 Tratamento.....	24
3.OBJETIVOS.....	28
3.1 Geral.....	28
3.2 Específicos.....	28
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	29
4.1 Delineamentos, local e período do estudo.....	29
4.2 População do estudo.....	29
4.3 Critérios de inclusão.....	29
4.4 Critérios de exclusão.....	29
4.5 Instrumento de coleta de dados.....	29

4.6 Variáveis de estudo.....	30
4.6.1 Dados sociodemográficos	30
4.6.2 Dados obstétricos	30
4.6.3 Dados de diagnóstico e Início do tratamento	31
4.7 Análise dos dados.....	31
4.8 Aspectos ético-legais.....	31
4.9 Responsabilidade do pesquisador.....	32
5. RESULTADOS.....	33
5.1 Variáveis sociodemográficas.....	33
5.2 Variáveis obstétricas	35
5.3 Variáveis do diagnóstico e início do tratamento	36
5.4 Análise do teste de triagem neonatal para Fenilcetonúria por Quadriênio	37
6. DISCUSSÃO.....	39
7. CONCLUSÃO.....	44
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	46
REFERENCIAS	47
ANEXO A	53
ANEXO B	54
APÊNDICE A	55

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01 – Representação da herança autossômica recessiva	14
Figura 02 - Via metabólica da fenilalanina	15
Figura 03 – Fluxograma das etapas do processo de triagem neonatal....	20
Figura 04 – Local adequado de punção calcânea para coleta de sangue no recém-nascido	22
Figura 05 – Correto preenchimento de sangue no papel filtro.....	23
Figura 06 – Fluxograma de diagnóstico da fenilcetonúria no Brasil.....	23
Figura 07 – Algumas fórmulas presentes no mercado para fenilcetonúricos	26
Figura 08 – Mapa do Estado de Mato Grosso do Sul dividido por mesorregiões.....	35
Quadro 01 – Classificação e principais aspectos das hiperfenilalaninemias	18
Quadro 02 – Recomendação diária de proteína e fenilalanina na dieta...	27
Gráfico 01 - Taxa de cobertura de triagem neonatal de 2006 a 2017 do serviço de triagem neonatal do Estado de Mato Grosso do Sul	38

LISTA DE TABELA

Tabela 1 – Distribuição das variáveis sociodemográficas de 14 pacientes com fenilcetonúria acompanhados no serviço de triagem neonatal do Estado de Mato Grosso do Sul	33
Tabela 2 - Distribuição das variáveis obstétricas relacionado aos pacientes diagnosticados no serviço de triagem neonatal do Estado de Mato Grosso do Sul	36
Tabela 3 – Distribuição das variáveis do diagnóstico e início do tratamento de 14 pacientes com fenilcetonúria acompanhados no serviço de triagem neonatal do Estado de Mato Grosso do Sul.....	36
Tabela 4 – Distribuição das variáveis relacionadas à comparação por período de 4 anos de 2006-2009, 2010-2013 e 2014-2017, número de triagem neonatal por quadriênio, taxa de cobertura, número de casos diagnosticados e incidência dos pacientes com fenilcetonúria acompanhados no serviço de triagem neonatal do Estado de Mato Grosso do Sul.....	38

LISTA DE ABREVIATURAS

BH4	Cofator tetrahidrobiopterina
CEAF	Programa Especializado de Assistência Farmacêutica
CPPG	Protocolo Brasileiro de Práticas Clínicas e Protocolo para PKU
EIM	Erro inato do metabolismo
FAL	Fenilalanina
MS	Ministério da Saúde
PAH	Fenilalanina hidroxilase
Phe	Precursor L-fenilalanina
PKU	Fenilcetonúria
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
RN	Recém-nascido
SM	Síndrome Metabólica
SRTN	Serviço de referência em triagem neonatal
TN	Triagem neonatal
Tyr	Tirosina

RESUMO

A Fenilcetonúria é um erro inato do metabolismo de origem genética de caráter autossômico recessivo, com deficiência parcial ou total da enzima hepática fenilalanina hidroxilase, que realiza a conversão da L- fenilalanina em tirosina, isso causa acúmulo da fenilalanina a nível cerebral e sérico, interfere na síntese proteica cerebral e acarreta sérios déficits. Objetivou analisar a Efetividade do Diagnóstico de Fenilcetonúria no Centro de Referência de Triagem Neonatal. Estudo transversal, analítico, com abordagem quantitativa, documental com coleta de dados retrospectivo. Foram agrupados dados sociodemográficos, diagnóstico, início do tratamento e análise da taxa de cobertura por quadriênio. Amostra foi composta por 14 pacientes, 57,1% apresentavam registro do horário de nascimento e coleta. Na variável dias de vida, 28,6% realizaram a triagem dentro do período preconizado, 71,4% diagnosticados com até um mês de vida e 1 caso com 3 anos, para o início do tratamento 14,3% com até 30 dias de vida que é o ideal e taxa de cobertura por quadriênios o menor foi 2014-2017 com 84,3%, com incidência de 1:21.933. Para concluir, destaca-se a necessidade de otimizar todo seguimento para o diagnóstico de fenilcetonúria com objetivo de realizar o diagnóstico precoce, início do tratamento específico e a minimização ou erradicar sequelas irreversíveis.

Palavras chave: fenilcetonúria, recém-nascido, triagem neonatal, enfermagem.

ABSTRACT

Phenylketonuria is an inborn error of metabolism of autosomal recessive inheritance, with partial or total deficiency of the phenylalanine hydroxylase hepatic enzyme, which converts L-phenylalanine into tyrosine, thus causing accumulation of phenylalanine at the brain and serum level, interfering in the brain protein synthesis and entailing serious deficits. The objective of this study was to analyze the effectiveness of Phenylketonuria Diagnosis at the Neonatal Screening Reference Center. This is a cross-sectional, analytical study with a quantitative approach, documented with retrospective data collection. Sociodemographic data, diagnosis, onset of treatment and the coverage rate analysis were grouped on a quadrennial basis. The sample consisted of 14 patients, from whom 57.1% had records of birth and collection time. In variable days of life, 28.6% were screened within the recommended period, 71.4% were diagnosed up to one month of life and 1 case at 3 years of age, for the onset of treatment (14.3%). The ideal collection would be performed up to 30 days of life. The lowest coverage rate for quadrennial was 84.3% (2014-2017), with an incidence of 1:21,933. In conclusion, we highlight the need to optimize all follow-up for the diagnosis of phenylketonuria in order to make early diagnosis, begin specific treatment and minimize or eradicate irreversible sequelae.

Keywords: phenylketonuria, newborn, neonatal screening, nursing.

1 INTRODUÇÃO

A fenilcetonúria (PKU), também chamada Deficiência de Fenilalanina Hidroxilase, de caráter autossômico recessivo é um erro inato do metabolismo de origem genética (BROWN; LICHTER-KONECKI, 2016). Caracteriza-se pela deficiência parcial ou total da enzima hepática fenilalanina hidroxilase (PAH), que realiza a conversão da L- fenilalanina (Phe) em tirosina (Tyr). É uma consequência da mutação do gene situado no cromossomo 12q22-q24. Isto resulta em acúmulo da fenilalanina a nível cerebral e sérico, cujo excesso, interfere na síntese proteica cerebral e acarreta alterações extensas no sistema nervoso central causando sérios déficits cognitivos e neurológicos (SNC) (LAMÔNICA et al., 2015).

Diagnosticada pelo exame conhecido popularmente de teste do pezinho (mais exame complementar), a amostra para triagem neonatal (TN), deve ser retirada da punção do calcanhar do recém-nascido, onde cinco gotas de sangue são colocadas num papel filtro entre 48 horas e o 5º dia do nascimento para o diagnóstico precoce e início do tratamento antes do terceiro mês de vida (BRASIL, 2016).

A Turquia tem mostrado grande incidência da doença (1:4000), devido à grande quantidade de casamentos consanguíneos, e sua incidência vem afetando mais frequentemente populações caucasianas de 1 a cada 10.000 nascimentos. A PKU não tem cura, de modo que o indivíduo fará ao longo da vida controle dos níveis sanguíneos de fenilalanina, tratamento com restrição de alimentos que possuem fenilalanina e suplementação com fórmulas dietéticas específicas, com objetivo de diminuição de sintomas e prevenção de sequelas (SAAD et al., 2015).

A realização do tratamento de forma inadequada pode trazer sequelas irreversíveis ao indivíduo com fenilcetonúria evoluindo com microcefalia, atraso motor grave, epilepsia, sintomas autísticos, hiperatividade e deficiência intelectual grave, psicoses que se manifestam com autoagressão e eczema (MARQUI, 2016; BERNAL; EIROA, 2017). Desse modo, o acompanhamento multiprofissional é determinante para o sucesso da adesão ao tratamento, pois são encontradas diversas dificuldades como condição financeira, extensa

restrição de alimentos, sabor da fórmula etc (AL HAFID; CHRISTODOULOU, 2015).

O comprometimento profissional e do paciente influencia muito na adesão do tratamento, porque mesmo aqueles pacientes que apresentam consciência dos agravos da doença e são disciplinados, encontram grandes desafios durante a vida. Dessa forma, equipes capacitadas e principalmente prontuários mais completos terão grande colaboração para melhor controle dos níveis plasmáticos de Phe (JURECKI et al., 2017).

O trabalho realizado pela equipe multidisciplinar e empenho de cada profissional interfere em todo o processo de diagnóstico, tratamento e acompanhamento do seguimento do paciente com fenilcetonúria. Isto reflete em maior conhecimento da doença, e as individualidades das pessoas que convivem com ela, e pode-se alcançar uma redução do abandono de tratamento, das sequelas irreversíveis, dos gastos e da morbidade. Destacando-se a atuação da enfermagem, a atenção de qualidade implica numa maior cobertura dos nascidos vivos com a triagem neonatal e continuidade no acompanhamento dos diagnosticados (LUZ et al., 2008).

O pré-natal é o período mais oportuno para orientações em relação às doenças triadas no teste do pezinho. O enfermeiro por assumir grande parte desse processo, tem grande responsabilidade, porque esse é o momento ideal para a compreensão, reflexão e aprendizado da gestante sobre os cuidados neonatais. Após o nascimento a busca ativa desses pacientes com confirmação diagnóstica, preenchimento de prontuário mais rigoroso possível e maior vínculo com a família do paciente com objetivo na melhora de adesão ao tratamento nutricional e reduzir a morbimortalidade infantil (MENEZES et al., 2016).

Portanto, uma triagem neonatal efetiva para fenilcetonúria exige o funcionamento de um sistema integrado e multidisciplinar, que começa durante a coleta do exame no período adequado, com um procedimento correto, inclui o transporte, a análise laboratorial fornecendo o resultado em um tempo razoável, permitindo a localização e contato com as famílias com resultado alterado, para a confirmação diagnóstica precoce e o manejo dos casos em prazo hábil. Ao contrário disso, atrasos em qualquer fase desse processo de rastreamento e diagnóstico, podem comprometer os resultados almejados pelo programa.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Contexto histórico da fenilcetonúria

Em 1934, a fenilcetonúria ou fenilpirúvica oligofrenia, foi inicialmente identificada e descrita denominando *imbecilitas phenylpiruvica*, por Asbjörn Folling, médico, bioquímico nutricional e professor de medicina da Universidade de Oslo, foi descoberto o ácido fenilpirúvico e o ácido fenilacético na urina de pacientes com retardo mental, sendo a mais conhecida de todas as aminoacidopatias congênitas, que ocorre em cerca de 10/100 000 nascidos vivos (PANEQUE et al., 2013).

De herança autossômica recessiva, é uma doença do metabolismo dos aminoácidos, sendo classificada sob o número 261600 no Catálogo de Doenças Hereditárias Mendelianas no Homem (OMIM), representando o paradigma das doenças metabólicas hereditárias (OMIM, 2019).

Robert Guthrie em 1963, utilizando algumas gotas de sangue seco em papel filtro (teste de inibição bacteriana Guthrie), cria a triagem neonatal como um método simples de diagnóstico precoce permitindo incorporação rápida do tratamento e evita o aparecimento de fenilcetonúria (BERNAL; EIROA, 2017).

Na década de 60, a Organização Mundial da Saúde (OMS) implementou o programa de prevenção de deficiência mental e agravos à saúde do recém-nascido preconizando a importância da TN (BRASIL, 2004).

Leis estaduais norte-americanas nos Estados Unidos tornam a TN uma obrigatoriedade e uma responsabilidade de saúde pública, onde aproximadamente 50% são de recursos privados e o governo financia algumas atividades para os idosos e mais pobres, tendo uma participação que pode variar nos diversos estados para financiamento da triagem. Ao contrário, no Canadá somente uma província (Saskatchewan) tem lei que obriga a TN para a PKU e o hipotireoidismo congênito, as demais "confiam nos padrões da boa prática médica como encorajamento para a TN adequada". O governo não apresenta qualquer participação nos Programas Nacionais de Triagem neonatal (PNTN) e não existe estratégia nacional (BOTLER et al., 2010). Em relação à Europa, os avanços em relação à TN têm sido lentos e divergentes, com maior progresso

nos países ocidentais e mais tardio no leste europeu, estimando sua taxa de cobertura em 69% (LOEBER, 2007).

Desta região o Egito alcançou cobertura de 75%, Arábia Saudita, estima-se que tenha atingido 25% (SAADALLAH; RASHED, 2007). Com distribuição heterogênea, os Emirados Árabes alcançaram uma cobertura de 65% (AL-HOSANI, 2003). Na Argélia e Israel não houve informações sobre a situação da TN. Porém, com cobertura estimada em 35%, foi registrado nos territórios palestinos com um programa na Faixa de Gaza para triagem de PKU (SHAHLA et al., 2004). No Reino Unido, o custeio para o PNTN é feito pelo governo sendo bem estruturado garantindo todos os estágios envolvidos até o tratamento (ANDERMANN et al., 2008).

No Brasil, o início da triagem de fenilcetonúria aconteceu em 1976, na cidade de São Paulo, numa associação especializada ao atendimento a crianças com deficiência mental (Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais – APAE-SP) numa iniciativa pioneira na América Latina (MARQUI, 2016).

Os estados brasileiros que tiveram amparo legal na década de 80 para realização da TN, foram, o Paraná (Lei Estadual n.º 867/1987) e São Paulo (Lei Estadual n.º 3.914/1983). Mas com a lei Federal n.º 8.069, de 13 de julho de 1990 (Estatuto da Criança e do Adolescente) onde “Os hospitais e demais estabelecimentos de atenção à saúde de gestantes, públicos e particulares, são obrigados a [...] proceder a exames visando ao diagnóstico e terapêutica de anormalidades no metabolismo do recém-nascido, bem como prestar orientação aos pais” com a tentativa de determinação no território nacional (BRASIL, 2016).

Com a portaria GM/MS n.º 22, de 15 de janeiro de 1992 o teste do pezinho (triagem neonatal) foi incorporado ao Sistema Único de Saúde passando a ter obrigatoriedade do teste em todos os recém-nascidos vivos, incluindo a avaliação para Fenilcetonúria e Hipotireoidismo Congênito. A coleta do exame foi incluída na tabela SIA/SUS na seção de Patologia Clínica, podendo ser requerido em todos os laboratórios habilitados (BRASIL, 2016).

Em 2001, o Ministério da Saúde culminou em publicação da portaria ministerial (portaria GM/MS n.º 822, de 6 de junho de 2001) a criação do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) (BRASIL, 2001).

Para organização do programa e de seus serviços de referência e por uma melhor cobertura da oscilação porcentual dos nascidos vivos o Programa

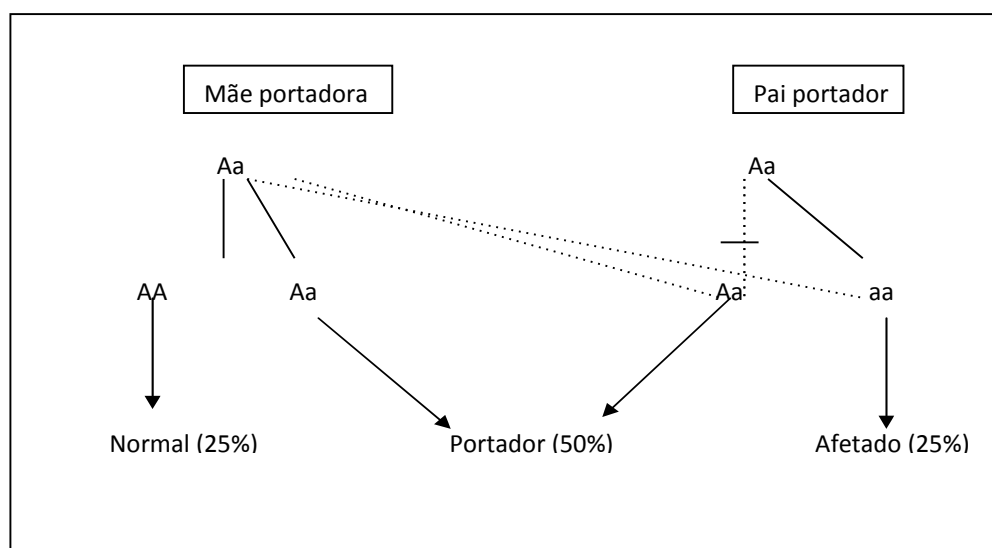
Nacional de Triagem Neonatal criou 3 fases. A fase I incluía a realização da triagem para fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito; na fase II, foram complementadas as doenças falciformes e outras hemoglobinopatias; e, na fase III, a fibrose cística foi adicionada (BRASIL, 2001). Em continuidade no de 2012, por meio da portaria nº 2.829/2012, o Ministério da Saúde culminou a fase IV na Triagem Neonatal, acrescentando mais duas patologias: deficiência de biotinidase e hiperplasia adrenal congênita (BRASIL, 2012).

2.2 Erros inatos do metabolismo

Os erros inatos do metabolismo (EIM) causam uma interrupção de alguma via metabólica, sendo determinado como distúrbios genéticos. De modo que, pode dar origem ao princípio de uma falha na síntese, degradação, armazenamento ou transporte de moléculas no organismo (PÉREZ-LÓPEZ et al., 2017).

Os EIM apresentam incidência baixa por se tratar de uma doença de caráter recessivo, ou seja, precisa herdar os genes mutados do pai e da mãe, de outro modo seria apenas portadora da mutação, logo a existência de relato de consanguinidade é um alerta para os profissionais pela chance de nascimentos com erros inatos do metabolismo (PISHVA et al., 2014). Dentre os mais predominantes EIM estão incluídas as aminoacidopatias, desordens no metabolismo dos carboidratos, acidemias e desordens de oxidação de ácidos (PUREVSUREN et al., 2016).

Figura 1 - Representação da herança autossômica recessiva.



Fonte: Adaptado de Nowacki *et al.*, 1997

No nascimento a maioria das crianças apresentam características normais, podendo ser observado sinais de alteração horas após o nascimento ou dias. Maior parte dos EIMs com diagnóstico precoce pode ter seu tratamento com mais facilidade, portanto para gestações subsequentes deve ser feito um registro rigoroso no histórico da gestante para diagnóstico pré-natal (PISHVA *et al.*, 2014).

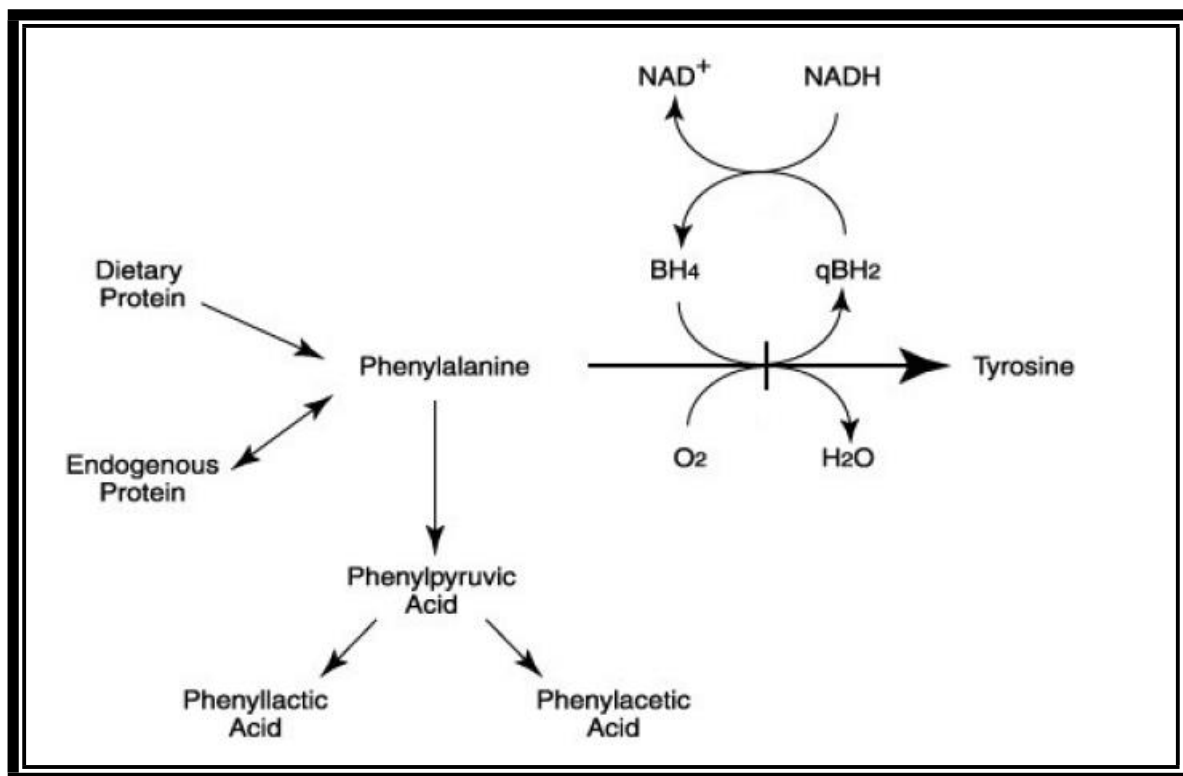
É essencial a realização de exames de rastreamento e conhecimento dessas patologias possibilitando o diagnóstico e tratamento precoce a fim de melhorar o prognóstico dessas crianças, evitando como em muitos casos onde se evidencia sintomatologia em estágios avançados, determinando sequelas graves e irreversíveis, que representam um alto custo para a criança, a família e o sistema de saúde (TEJADA-ORTIGOSA *et al.*, 2019).

2.3 Metabolismo da fenilalanina

A fenilalanina é um aminoácido essencial para o organismo, por isso é de extrema importância para a síntese proteica e conversão em tirosina que é um precursor de neurotransmissores como a dopamina, noraepinefrina e melanina, obtida exclusivamente pela ingestão de alimentos e proteólise (SCHUCK *et al.*, 2015).

Na via catabólica a oxidação em CO_2 e água é levada pela hidroxilação da fenilalanina. O fornecimento de Tyr é através dessa reação, sendo ele um aminoácido não essencial, mas com essa deficiência se torna essencial. A PAH é um tetrâmero, que, a partir da sua ligação com o átomo de ferro, combinado ao oxigênio forma a Tyr (BONDY; ROSENBERG, 1974).

Figura 2 - Via metabólica da fenilalanina.



Fonte: Strisciuglio; Concolino, 2014

Na fenilcetonúria ocorre uma deficiência parcial ou total da enzima hepática fenilalanina hidroxilase (PAH), podendo os níveis de FAL diminuir após alguns dias de vida ou não de acordo com a classificação da PKU. O acúmulo da fenilalanina a nível cerebral e sérico causa interferência na síntese proteica cerebral gerando uma degradação no sistema nervoso central (SNC) (LAMÔNICA et al., 2015). A fenilalanina, um dos aminoácidos fundamentais do organismo não sofre conversão hepática em tirosina, pela falta ou diminuição dessa enzima, promovendo um aumento de FAL no sangue e outros tecidos, causando aumento de eliminação urinária de FAL e seus metabólitos, as fenilcetonas, fenilacetato e fenilactato (BRASIL, 2013; MUNTAU et al., 2017).

As mutações no gene da PAH apresentam incidência de 98% dos casos, e mais raro acontece a desordem no metabolismo do cofator natural da PAH, o cofator tetrahydrobiopterina (BH4) (TAO et al., 2015; MUNTAU et al., 2017).

De acordo com valores obtidos pela triagem neonatal e exames de seguimento do tratamento os pacientes são classificados dentro das hiperfenilalaninemia. Para um recém-nascido está como aceitável valores normais de fenilalanina sanguínea até 120µmol/L ou 2mg/dl (BLAU, 2016; MUNTAU et al., 2017).

2.4 Classificação

2.4.1 Fenilcetonúria clássica

Na fenilcetonúria clássica, temos a atividade enzimática praticamente inexistente da fenilalanina hidroxilase, impossibilitando a conversão de fenilalanina em tirosina. Os níveis sanguíneos de fenilalanina são maiores que 20mg/dl (1200µM/l), podendo ter valores superiores. Acredita-se que todos os pacientes com fenilcetonúria clássica diagnosticados pela triagem no período neonatal podem alcançar uma diminuição significativa em relação as complicações, se tiver um tratamento adequado. As complicações podem ser menos severas se os valores não ultrapassarem a 20mg/dl dentro da fenilcetonúria, sendo classificada como leve com valores maiores que 10mg/dl (600µM/l) e atividade enzimática inferior a 1% (BONDY; ROSENBERG, 1974; MARTINS et al., 2006).

2.4.2 Hiperfenilalaninemia transitória

A hiperfenilalaninemia transitória apresenta uma ocorrência não muito rara entre indivíduos com fenilcetonúria, com níveis de FAL entre 2 e 10mg/dl (120 a 600µM/l) e atividade enzimática superior a 5%, temos uma imaturidade temporária na enzima fenilalanina hidroxilase que podem diminuir em algumas semanas de vida. Uma dieta restrita em fenilalanina deve ser seguida para prevenção de sequelas mentais. Os prematuros apresentam essa condição com maior frequência podendo estar associado à hipertirosinemia, porém, também

pode acontecer em recém-nascidos termo (BONDY; ROSENBERG, 1974; PINTO et al., 2010; MARTINS et al., 2006).

2.4.3 Hiperfenilalaninemia persistente benigna

Na forma benigna da hiperfenilalaninemia persistente, ocorre uma diminuição da atividade da enzima PAH, assim como na hiperfenilalaninemia transitória. Os níveis de FAL pode estar de 2 a 6mg/dl (120 a 360 μ M/l) (TRUNZO et al., 2016). Esta condição apesar de ser persistente não apresenta riscos ao paciente, pois a elevação dos níveis plasmáticos de Phe são significativamente mais lentos do que se ocorre na fenilcetonúria clássica, além disso, substâncias como ácido fenilpirúvico e seus derivados não são produzidos em quantidades consideráveis, mesmo na ausência de tratamento, isto implica em dizer que o aspecto clínico mais importante é o desenvolvimento cognitivo normal (BONDY; ROSENBERG, 1974; MARTINS et al., 2006).

2.4.4 Fenilcetonúria materna

A Fenilcetonúria materna, através de estudos ficou reconhecido que altos níveis de fenilalanina e Phe alterados em mulheres com fenilcetonúria sem controle dietético, são teratogênicos para o desenvolvimento fetal podendo causar sequelas importantes como microcefalia (73%), baixo peso ao nascer (40%), anomalias cardíacas (12%), atraso no desenvolvimento (92%), entre outras malformações (BONDY; ROSENBERG, 1974; MURPHY, 2015).

De outra forma, através de uma restrição dietética rigorosa de fenilalanina iniciada três meses antes da concepção até o parto para controle metabólico durante a gestação a fenilcetonúria materna pode ser prevenida com níveis plasmáticos de Phe abaixo de 360 μ mol/L (12mg/dl), o feto não apresentará nenhum tipo de malformação (MARTINS et al., 2006; MURPHY, 2015).

2.4.5 Deficiência de tetrahydrobiopterina (BH4)

A síntese deficiente do cofator tetrahydrobiopterina (BH4) pode causar a hiperfenilalaninemia. Isto acontece pela deficiência da enzima guanosina

trifosfato ciclodrolase. O cofator realiza as reações de hidroxilação da fenilalanina, tirosina e do triptofano. A incidência chega a 2% de pacientes com Phe aumentado na maioria das populações. A triagem para deficiência do cofator BH4 deve ser realizada em todos os recém-nascidos com hiperfenilalaninemia persistente por se tratar de uma desordem de tratamento com suplementação de BH4, terapia de reposição do neurotransmissor e alteração na dieta com objetivo de regular o BH4 e a concentração de fenilalanina sanguínea (REGIER; GREENE, 2017).

Quadro 1 - Classificação e principais aspectos das hiperfenilalaninemias.

Tipo de Hiperfenilalaninemia	Defeito enzimático/atividade enzimática	Principais aspectos
Fenilcetonúria clássica	Sem atividade de PAH / Atividade praticamente inexistente	Atraso no desenvolvimento e retardo mental; Necessidade de Tratamento;
Fenilcetonúria leve	Deficiência parcial da PAH / Inferior a 1%	Necessidade de tratamento, porém, as complicações são mais brandas;
Hiperfenilalaninemia transitória	Deficiência parcial da PAH / Atividade superior a 5%	Déficits cognitivos se não tratado precocemente; Desaparece em algumas semanas; Frequentemente associado à tirosinemia;
Hiperfenilalaninemia benigna persistente	Deficiência parcial da PAH / Diminuição da Atividade da enzima	Desenvolvimento cognitivo normal mesmo na ausência de tratamento;

Fenilcetonúria materna	Sem deficiências significativas nos descendentes	Malformações congênitas e possível hiperfenilalaninemia transitória;
Deficiência do cofator tetrahidrobiopterina (BH₄)	Deficiência da guanosina trifosfato ciclodrolase	Desenvolvimento cognitivo alterado podendo apresentar convulsões;

Fonte: Bondy; Rosenberg, 1974

2.5 Epidemiologia e Aspectos clínicos

No Brasil, a fenilcetonúria ocorre de 1:16.300 a 1:34.500 nascimentos (JAHJA et al., 2016). Amostras de TN demonstraram resultados diversos nas diferentes regiões do país, como as prevalências de 1:19.409 em Ribeirão Preto (SP), 1:25.313 no Rio de Janeiro, 1:16.334 no Recôncavo Baiano, 1:8690 em Sergipe, 1:28.309 no Tocantins, 1:33.068 em Mato Grosso e 1:28.862 feito em pesquisa realizado em Santa Catarina (CARVALHO et al., 2017).

A triagem para PKU não excede 10% em cobertura em grande parte dos países latino-americanos, na Colômbia é realizado a TN para a PKU somente na demanda do setor privado, e países como Haiti e El Salvador a triagem não é feita. Destes de acordo com a legislação, sete países são beneficiados com a triagem obrigatória para PKU: Argentina, Brasil, Costa Rica, Chile, Panamá, Paraguai e Uruguai (ALDÁMIZ-ECHEVARRÍA et al., 2016). Para Botler et al; (2010), mostra em seu estudo os dados de cobertura para PKU de estados brasileiros como Piauí 47%, Rio Grande do Norte 52%, Ceará 55%, Amazonas 54%, Acre 66%, Tocantins 73%, Pará 74%, Paraíba 74%, Mato Grosso 93% e Sergipe 76%, Mato Grosso do Sul 99%, Maranhão 71%, Santa Catarina 96% e entre outros.

As primeiras manifestações clínicas no recém-nascido são irritabilidade e urina com odor de “urina de rato”; à medida que acumula a fenilalanina cerebral aparecem os sintomas a partir de 4 a 6 meses: como hipotonia e atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, se não for tratada podem evoluir com, atraso motor grave, microcefalia, epilepsia, sintomas autísticos, hiperatividade e

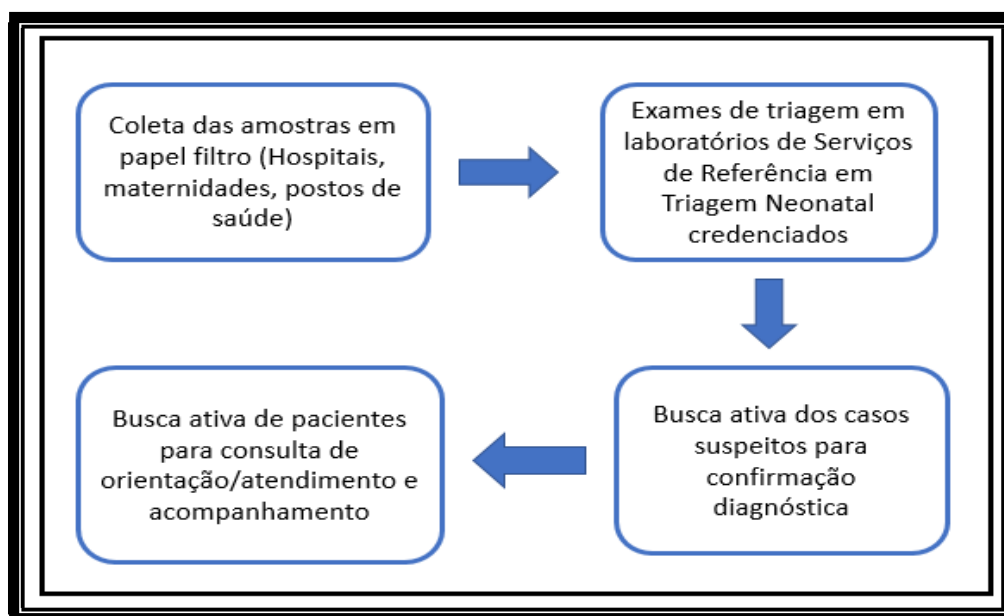
deficiência intelectual grave, psicoses que se manifestam com autoagressão e eczema (MARQUI, 2016; BERNAL; EIROA, 2017).

Como particularidade comum Cleary et al (2013), refere que eles têm pele clara, olhos claros e cabelos loiros, diferente de seus pais ou outros irmãos não afetados, porque a fenilalanina desempenha um papel importante na produção de melanina pelo corpo.

2.6 Diagnóstico

Para melhor estabelecimento do programa e eficácia no diagnóstico precoce, a triagem neonatal tem um fluxograma iniciando pela coleta das amostras em papel filtro em hospitais, maternidade e postos de saúde; exames de triagem em laboratórios de serviço de referência em triagem neonatal credenciados, busca ativa dos casos suspeitos para confirmação diagnóstica e busca ativa de pacientes para orientação, atendimento e acompanhamento; (BRASIL, 2001).

Figura 3 - Fluxograma das etapas do processo de triagem neonatal.



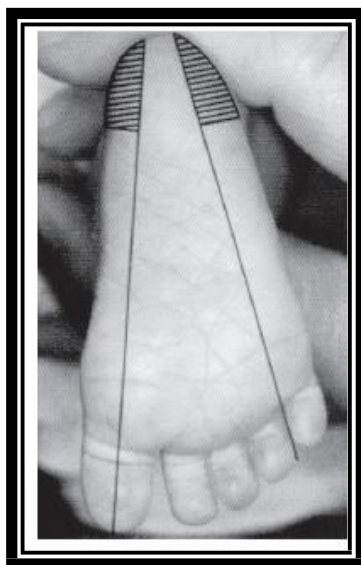
Fonte: http://www.sbtn.org.br/pg_historico_apresentacao.htm

O Serviço de Referência e Triagem Neonatal (SRTN) é responsável por capacitar os postos de coleta para garantir que os profissionais estejam aptos a realizar a coleta e armazenamento de forma correta. Segundo o Manual de Triagem Neonatal do MS (2001), os locais de coleta têm como responsabilidade:

- Orientar os pais da criança a respeito do procedimento que irá ser executado, assim como a finalidade do teste;
- Fazer a coleta e/ou orientar a equipe de coleta;
- Manter registro da realização da coleta e orientação para retirada dos resultados;
- Manter registro da orientação dada aos pais para levar a criança num posto de coleta da rede, no caso da impossibilidade de realização da coleta no Hospital/Maternidade;
- Administrar as remessas de amostras colhidas ao Laboratório ao qual esteja vinculado, assim como o recebimento de resultados;
- Manter registro das ações de busca ativa dos reconvocados: localizar as crianças reconvocadas cujo material tenha sido devolvido por estar inadequado, por solicitação de nova coleta de repetição de exame ou para agendamento de consulta no SRTN;
- Administrar e manter registro da entrega de resultados normais ou alterados às famílias;
- Garantir a documentação e registro das informações solicitadas na Portaria GM/MS nº 822;
- Arquivar os comprovantes de coleta e entrega de resultados;

A amostra para TN deve ser retirada da punção do calcanhar do recém-nascido, onde cinco gotas de sangue são colocadas num papel filtro e o valor de fenilalanina é quantificado por meio de um método fluorimétrico, entre 48 horas de alimentação (para acúmulo de metabólito) e o 5º dia do nascimento para o diagnóstico precoce (BRASIL, 2016).

Figura 4 - Local adequado de punção calcânea para coleta de sangue no recém-nascido.

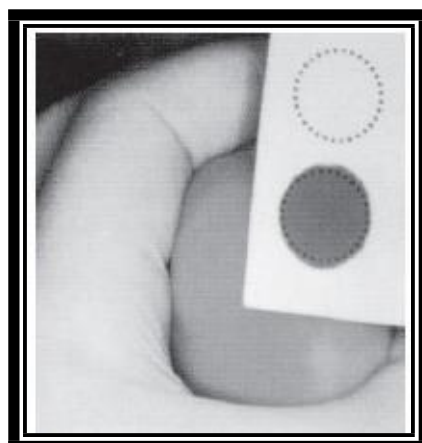


Fonte: Brasil, 2001

A importância de a coleta respeitar este período tem relação com falso positivo ou falso negativo, pois 10% podem ser perdidos se a amostra for retirada até 24 horas após o nascimento e 2,4% dos casos positivos permanecem sem diagnóstico se coletados entre 24 a 48 horas. Ressalva às crianças nascidas com idade inferior a 37 semanas de gestação e neonatos com baixo peso devem recoletar com 15 dias de vida e/ou peso >2000g. No nascimento se houver necessidade de uma plasmáfêrese ou transfusão de sangue, uma amostra deverá ser coletada antes do procedimento (BERNAL; EIROA, 2017).

Durante a coleta o profissional habilitado deve retirar a primeira gota de sangue como prevenção de possuir outros fluidos teciduais. Na segunda gota grande de sangue, deve fluir naturalmente e o preenchimento do círculo deve ser preenchido totalmente para que não tenha alteração do resultado (BRASIL, 2001).

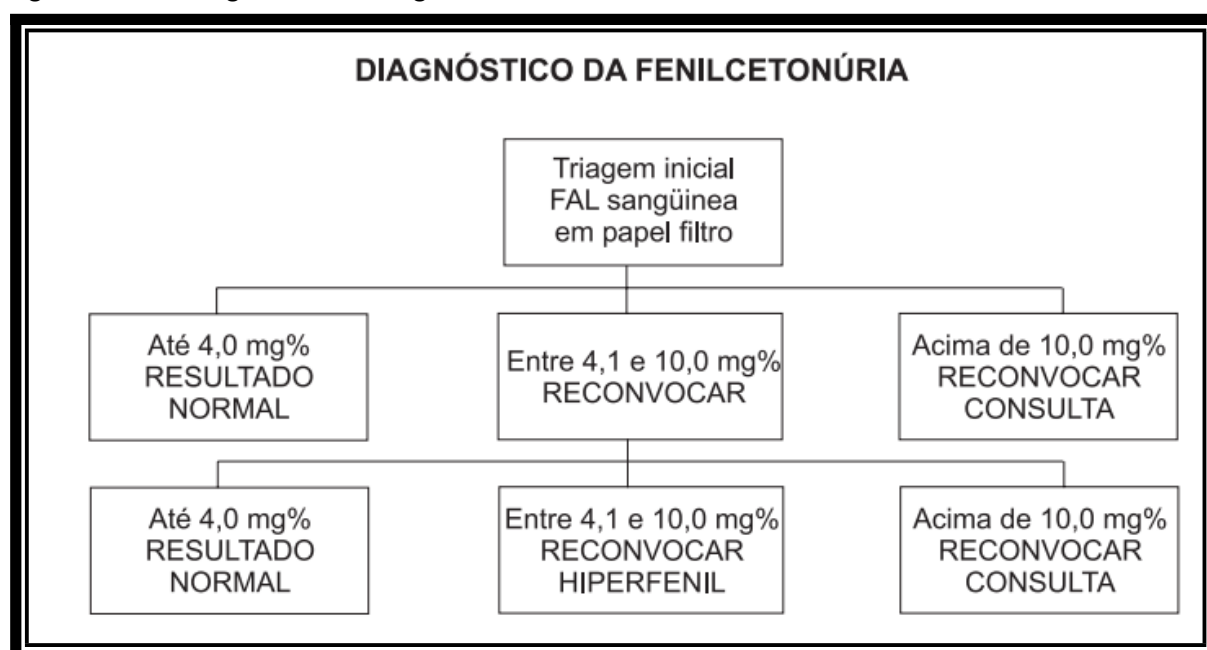
Figura 5 - Correto preenchimento de sangue no papel filtro.



Fonte: Brasil, 2001

Pesquisadores vêm analisando os valores de normalidade para população e tem sido aceitável valores de corte de 2mg/dl até 4mg/dl. Após exame de triagem neonatal alterado não se pode afirmar diagnóstico de fenilcetonúria, o paciente deverá ser reconvocado para nova coleta para outros exames (BRASIL, 2001).

Figura 6 - Fluxograma de diagnóstico da fenilcetonúria no Brasil.



Fonte: Brasil, 2004

2.7 Tratamento

A restrição dietética da fenilalanina continua sendo a principal forma de tratamento em pacientes com fenilcetonúria clássica ou grave. O tratamento deve começar desde o período neonatal e pode ser adequado ao longo da vida, procurando-se manter os níveis de fenilalanina entre 2 a 6mg/dl (120 μ mol /L a 360 μ mol/L), as restrições devem ser tomadas de acordo com a idade do indivíduo, sendo relevante mencionar que devido à restrição proteica severa nestes pacientes, eles devem ser complementados com substitutos de aminoácidos essenciais; 90% da fenilalanina é convertida em tirosina, portanto, é essencial suplementar esses pacientes com tirosina. Com uma suplementação contínua, estudos em crianças e adultos mostraram uma melhora significativa no desempenho escolar de crianças e comportamento psicossocial em adultos (GARCÍA-RESTREPO et al., 2018).

Estudos mostraram que a amamentação não precisa ser interrompida após o diagnóstico da fenilcetonúria, desde que a quantidade de leite materno ingerida seja controlada. O leite humano e a amamentação não apresentam riscos graves para a abordagem nutricional com fórmula, com isso pode garantir que o recém-nascido receba todos os nutrientes que o leite materno pode oferecer com proveitos que sobressaem a essa condição que se encontra (SANTOS; HAACK, 2012; BANTA-WRIGHT et al., 2015).

A Fenilcetonúria é uma doença crônica devendo ser tratada ao longo de toda vida. Indivíduos com PKU e seus familiares devem ter conhecimento das consequências esperáveis, pois mesmo com diagnóstico precoce e tratamento adequado se os níveis de FAL não forem normativos os pacientes podem apresentar sequelas (BURTON et al., 2013).

Dentre a restrição dietética dos alimentos que apresentam grande concentração de fenilalanina destacam-se leite e derivados, carnes e seus derivados, feijão, ervilha, lentilha, grão de bico, farinha de trigo, soja e alguns alimentos industrializados como biscoitos, pães e alimentos que possuem aspartame. Portanto, é de grande importância a observação de tabela nutricional antes de ingerir os alimentos (ARAÚJO et al., 2016).

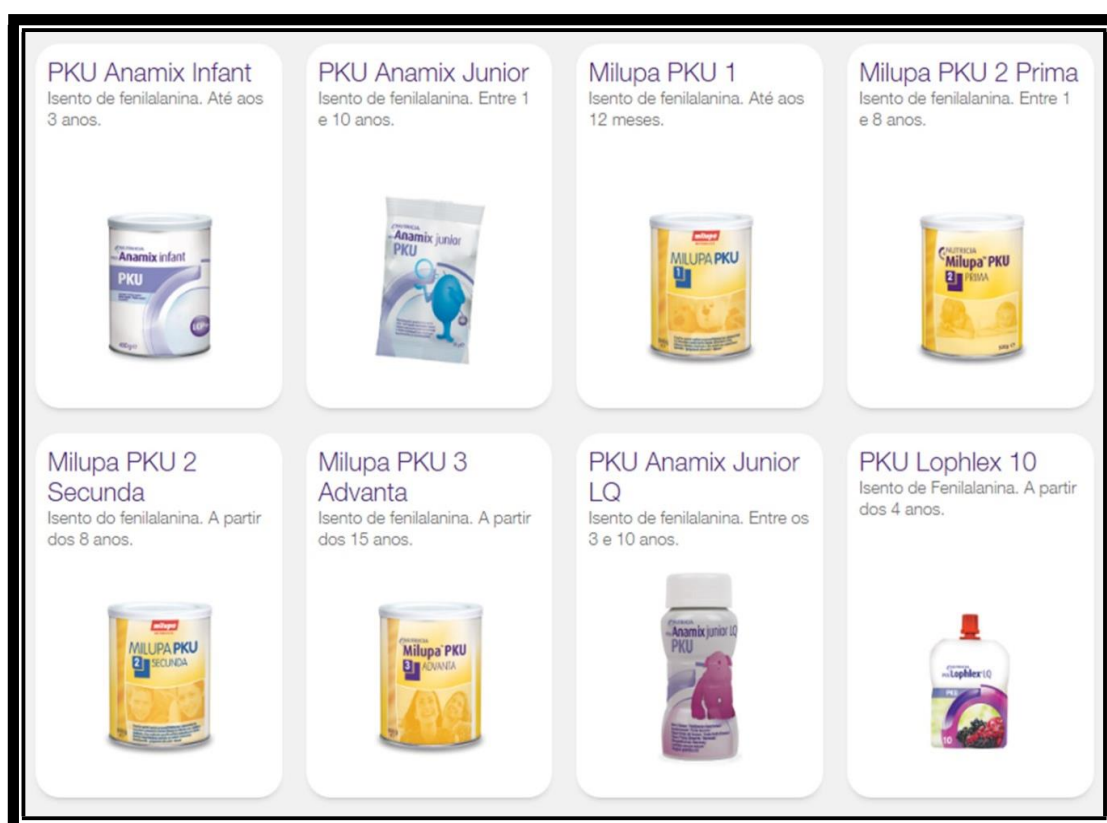
A concentração ideal de fenilalanina é de zero a 20mg por 100mg do alimento. Algumas sugestões de alimentos permitidos são: geleias de frutas,

goiabada, picolés de frutas, pirulitos de frutas, farinha de tapioca, polvilho de mandioca, sagu, sucos de frutas artificiais, café, chá e refrigerantes isentos de aspartame. Por apresentarem baixo teor nutricional e de proteína para uma dieta de qualidade, alguns outros alimentos podem ser ingeridos em moderadamente, entre eles estão a batata doce, batata salsa, mandioca, cenoura, brócolis, chuchu, batata inglesa, arroz, cebola, pepino, verduras e frutas (MONTEIRO; CÂNDIDO, 2006).

Kanufre et al (2015), demonstra em seus estudos que a doença pode ser controlada com a prescrição de uma dieta isenta de proteína animal e com consumo restrito de proteína vegetal, mas com essas características da dieta alguns pesquisadores associaram a PKU a uma tendência de ganho excessivo de peso e síndrome metabólica (SM), considerando um grupo vulnerável a anormalidades metabólicas pela restrição proteica, favorecendo e estimulando um aumento no consumo de alimentos ricos em carboidratos (especialmente carboidratos simples) e lipídios, podendo este ser associado ao aumento de risco cardiovascular, considerando a importância da identificação precoce e prevenção de danos em populações de risco.

No Brasil, as fórmulas metabólicas para PKU estão listadas no Programa Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF), sendo fornecidas gratuitamente de acordo com os critérios estabelecidos pelo Protocolo Brasileiro de Práticas Clínicas e Protocolo para PKU (CPPG). No tratamento inclui a administração vitalícia de fórmulas metabólicas específicas livres de fenilalanina (FAL), mas ricas em aminoácidos essenciais, de acordo com a tolerância de cada indivíduo e de sua faixa etária buscando níveis alvo (TREVISAN et al., 2015).

Figura 7 – Algumas fórmulas presentes no mercado para fenilcetonúricos.



Fonte: <http://www.nutricia.pt/areaterapeutica/categoria/3/doencas- metabolicas/1/fenilcetonuria>

Melhores desempenhos em QI de pacientes com PKU podem estar associados ao melhor nível socioeconômico, não se deve negar a importância do local na aquisição e progresso da linguagem, seja ela oral ou escrita e principalmente ao controle dos níveis de FAL, entretanto também podem se correlacionar as características do ambiente sócio educacional e responsividade dos pais (CASTRO et al., 2012).

O diagnóstico precoce e o tratamento por intermédio de manejo dietético por Lamônica et al (2015), foi eficiente para prevenção de deficiência intelectual, onde todos participantes de seu estudo obtiveram escores normativos por provas de QI, mas afirma que estudos devem ser agregados para uma compreensão fidedigna da capacidade acadêmica de pessoas com PKU. Neste sentido um acompanhamento deve ser realizado desde alfabetização e desempenho acadêmico com objetivo de minimizar os efeitos nocivos desta alteração metabólica.

A maior dificuldade encontrada pelos responsáveis legais dos pacientes com PKU foi manter o controle do tratamento através da dieta após o início da

idade escolar, agravando um pouco mais entrando na adolescência e se tornando a fase mais crítica pela maior autonomia, por ficarem mais tempo na escola, sendo um obstáculo para o controle do tratamento com baixos teores de FAL (BURTON et al., 2013).

Como tentativa da diminuição do mau controle dietético, uma alternativa foi estudada com a utilização do medicamento denominado sapropterina dicloridrato. Esse medicamento é composto por uma fórmula sintética do cofator BH4, que pode estimular atividade residual da PAH, podendo permitir uma maior quantidade de Phe na dieta, por promover uma redução de Phe sanguínea. Esse método terapêutico atinge 50% de resposta em pacientes com formas brandas de hiperfenilalaninemia, permitindo uma ingestão maior de proteína natural e comer alguns alimentos que antes era proibido (ROHR et al., 2015).

Quadro 2 - Recomendação diária de proteína e fenilalanina na dieta.

Idade (anos)	Recomendação de proteína		Recomendação de FAL
	g/kg	g/dia	mg/kg
0 – 0,5	2,5	-	20 – 70
0,5 – 01	2,2	-	15 – 50
01 – 04	-	25	15 – 40
04 – 07	-	30	15 – 35
07 – 11	-	35	15 – 30
11 – 15	-	45 – 50	15 – 30
15 – 19	-	45 - 55	15 – 30

Fonte: Brasil, 2002

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar a efetividade do diagnóstico de fenilcetonúria no centro de referência de triagem neonatal do estado de Mato Grosso do Sul de 2006 a 2017.

3.2 Específicos

- Identificar o período da coleta do teste de triagem neonatal para Fenilcetonúria no Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Estado do Mato Grosso do Sul;
- Identificar o tempo entre a 1ª coleta com resultado alterado e o exame confirmatório para Fenilcetonúria no Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Estado do Mato Grosso do Sul;
- Identificar o tempo entre o exame confirmatório para Fenilcetonúria e o início do tratamento no Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Estado do Mato Grosso do Sul;
- Classificar o tipo de Fenilcetonúria nos pacientes atendidos no ambulatório do Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Estado do Mato Grosso do Sul;
- Identificar a procedência dos locais de coleta para o diagnóstico precoce de Fenilcetonúria;
- Comparar 1, 2 e em 3 períodos de 4 anos (2006-2009, 2010-2013, 2014-2017), e estimar a incidência da Fenilcetonúria do Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Estado do Mato Grosso do Sul.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Delineamentos, local e período do estudo

Trata-se de um estudo transversal, analítico, com abordagem quantitativa com coleta de dados retrospectivo. A pesquisa foi realizada no Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Estado de Mato Grosso do Sul (IPED APAE) e corresponde ao período de 2006 a 2017.

4.2 População do estudo

A população foi constituída por todos os pacientes com Fenilcetonúria diagnosticados no Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Estado de Mato Grosso do Sul (IPED APAE) e acompanhados pelo ambulatório IPED APAE de 2006 a 2017.

4.3 Critérios de inclusão

Pacientes diagnosticados com fenilcetonúria e em seguimento ativo no ambulatório da instituição de referência de triagem neonatal do estado de Mato Grosso do Sul.

4.4 Critérios de exclusão

Pacientes com outras doenças do metabolismo diagnosticados na triagem neonatal.

Pacientes com fenilcetonúria em seguimento ativo no ambulatório da instituição, mas com diagnóstico realizado em outro estado.

4.5 Instrumento de coleta de dados

As variáveis sociodemográficas estudadas foram: sexo, data de nascimento, horário do nascimento, data da primeira coleta da triagem neonatal, data da realização do exame confirmatório, data do início do tratamento,

procedência da coleta da triagem neonatal, escolaridade da mãe, escolaridade do pai, taxa de cobertura da triagem neonatal em 2006-2009, 2010-2013, 2014-2017. Por sua vez, as variáveis obstétricas estudadas foram: idade gestacional e pré-natal. As variáveis de diagnóstico foram: idade de diagnóstico, classificação de diagnóstico, valor da fenilalanina sanguínea ao teste do pezinho (1º teste, coleta e confirmatório-Fenilalanina/tirosina), presença de sintomas (APÊNDICE A).

4.6 Variáveis de estudo

4.6.1 Dados sociodemográficos

- Sexo: masculino e feminino;
- Data do nascimento: dia, mês e ano;
- Horário do nascimento: Hora e minutos;
- Data e horário da 1ª coleta da triagem neonatal: Hora e minutos;
- Data da realização do exame confirmatório;
- Data do início do tratamento;
- Procedência: Cidade de coleta;
- Escolaridade da mãe: analfabeta, ensino fundamental incompleto, ensino fundamental completo e ensino médio incompleto, ensino médio completo;
- Escolaridade do pai: analfabeto, ensino fundamental incompleto, ensino fundamental completo e ensino médio incompleto, ensino médio completo;
- Taxa de cobertura para triagem neonatal: 2006-2009, 2010-2013, 2014-2017 (APÊNDICE A).

4.6.2 Dados obstétricos

- Idade gestacional para o parto: pré-termo, termo e pós-termo;
- Pré-natal: sim ou não (APÊNDICE A).

4.6.3 Dados de diagnóstico e Início do tratamento

- Idade de diagnóstico: < 1 mês, >1 a 3 meses, >3 a 6 meses, >6 meses a 2 anos, > 2 anos;
- Início de tratamento: < 1 mês, >1 a 3 meses, >3 a 6 meses, >6 meses a 2 anos, > 2 anos;
- Classificação do diagnóstico: Fenilcetonúria clássica, Fenilcetonúria leve, Hiperfenilalaninemia benigna persistente, Hiperfenilalaninemia transitória, Deficiência do cofator tetrahydrobiopterina (BH4);
- Sintomático no início do tratamento: sim ou não;
- Valor da fenilalanina sanguínea no início do tratamento: $\leq 4\text{mg/dL}$, 5-10mg/dL, 11-20mg/dL, $>20\text{mg/dL}$;
- Exame relação fenilalanina/tirosina (APÊNDICE A).

4.7 Análise dos dados

Para análise estatística dos dados, foi elaborada uma planilha eletrônica. As informações foram analisadas pelo software SPSS versão 19.0. Os dados foram demonstrados por meio de estatística descritiva utilizando médias, medianas, mínimo e máximo. Também se utilizou de representação tabular e gráfica, constando de frequência absoluta e relativa.

4.8 Aspectos ético-legais

O projeto de pesquisa foi aprovado no Comitê de Ética de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul com número de parecer 3.354.977 e CAAE 13745619.4.0000.0021 (Anexo A). Como foram utilizadas informações em banco de dados para realização da coleta, foi utilizado um Termo de Manuseio de Dados para acesso com autorização do Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Estado de Mato Grosso do Sul (Anexo B).

Todas as etapas do estudo seguiram as recomendações do Conselho Nacional de Saúde, por meio da Resolução 466/2012, a qual apresenta as

diretrizes e normas regulamentadores para pesquisas que envolvem seres humanos.

4.9 Responsabilidade do pesquisador

A responsabilidade da análise e coleta de dados foi assumida pelo pesquisador. Além disso, garantimos a devolutiva ao serviço de referência por meio de artigos científicos.

5 RESULTADOS

A partir do sistema do Serviço de Referência de Triagem Neonatal do Estado de Mato Grosso do Sul, foi identificado inicialmente que 30 pacientes estavam em acompanhamento no ambulatório da instituição. Destes, 16 pacientes (53,3%) foram excluídos do estudo, pois não se enquadravam nos critérios pré-estabelecidos. Dos 30 pacientes, (09) tiveram seu diagnóstico de PKU em outro estado e (07) dos pacientes tem data de nascimento fora do período definido para pesquisa. Assim, a amostra foi composta por 14 indivíduos.

5.1 Variáveis sociodemográficas

As variáveis sociodemográficas dos pacientes fenilcetonúricos em relação ao sexo, idade, dias de vida, período entre teste do pezinho e exame confirmatório em dias, período entre exame confirmatório e início do tratamento em dias, e procedência foram descritas na Tabela 1.

Tabela 1 – Número e porcentagem de pacientes com fenilcetonúria segundo as variáveis sociodemográficas, Serviço de triagem neonatal do Estado de Mato Grosso do Sul - 2006-2017.

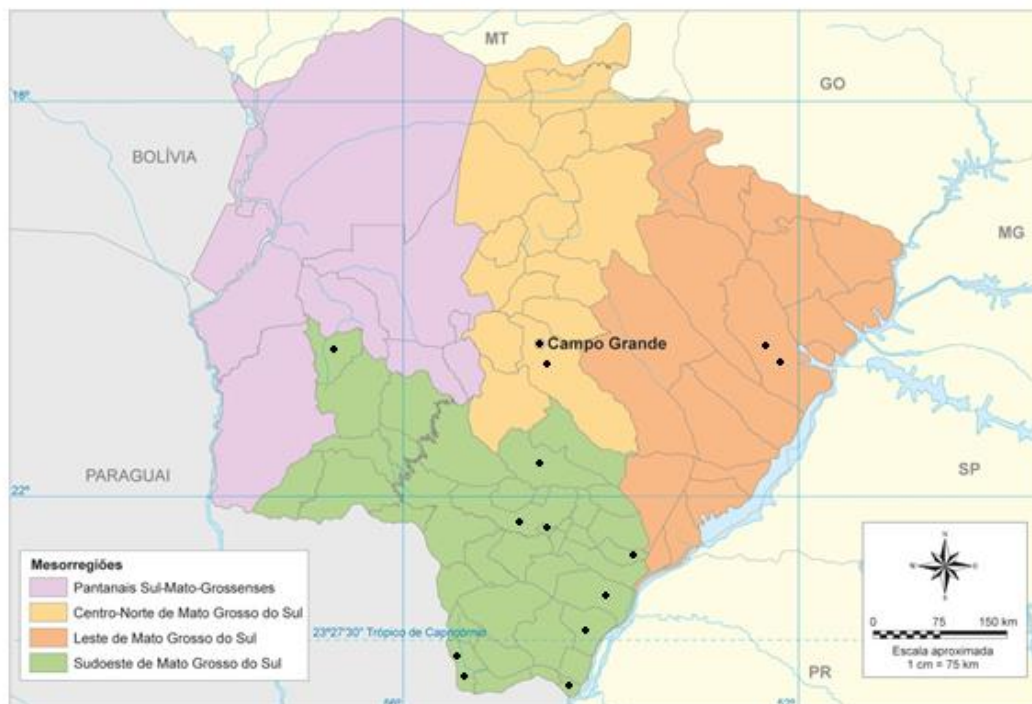
Variáveis	Nº.	%
Sexo		
Masculino	9	64,3
Feminino	5	35,7
Dias de vida na coleta do teste do pezinho		
≥ 48h a 05	4	28,6
06 a 15	7	50,0
16 a 30	2	14,3
≥ 31	1	7,1
Período entre teste do pezinho e confirmatório em dias		
≤ 07	1	7,1
08 a 15	3	21,4
16 a 30	7	50,0
31 a 50	2	14,3
≥ 51	1	7,1
Período entre confirmatório e início do tratamento em dias		
≤ 07	3	21,4
08 a 15	7	50,0
16 a 30	2	14,3
31 a 50	-	-
≥ 51	2	14,3
Procedência		
Campo Grande	2	14,3

Dos 14 indivíduos, no que se refere às variáveis sociodemográficas, podemos perceber que, na variável sexo, tivemos 09 indivíduos do sexo masculino 64,3% e 05 do sexo feminino 35,7% (Tabela 1). Em relação ao horário do nascimento e horário da coleta do exame, 57,1% em ambos apresentavam registro em prontuário, e apesar da soma ser igual, os valores não são dos mesmos indivíduos, algumas crianças apresentavam só registro do horário de nascimento e outras somente horário da coleta do teste do pezinho. Em conferência de 3 cartões de coleta as informações estavam incompletas e os demais foram descartados porque como protocolo interno da instituição ficam armazenados por até 5 anos após coleta do teste de triagem neonatal.

Para os dias de vida da coleta do teste do pezinho, 50% dos participantes estavam dentro do intervalo de 06 a 15 dias de vida, seguido do intervalo de $\geq 48h$ a 05 dias de vida 28,6% (Tabela 1). A média de idade de coleta do teste do pezinho foi 8,4 dias e mediana 07 (mínimo 2, máximo 24), ficando de fora do cálculo 01 indivíduo que não realizou o teste do pezinho, coletado seu primeiro exame com 03 anos de vida.

Na variável período entre teste do pezinho e exame confirmatório para PKU, 50% dos indivíduos apresentaram entremeio de 16 a 30 dias, seguido de 08 a 15 dias (21,4%) (Tabela 1), a média de dias foi 23,2 e mediana 19,5 (mínimo 7, máximo 52). Com relação ao intervalo entre o exame confirmatório e o início do tratamento, 50% dos indivíduos mostrou um período de 08 a 15 dias, em sequência 21,4% apresentaram um período ≤ 07 dias (Tabela 1).

Figura 8 – Mapa do Estado de Mato Grosso do Sul dividido por mesorregiões.



Acerca da procedência, 85,7% dos indivíduos eram provenientes do interior de Mato Grosso do Sul (Tabela 1), e em relação a divisão por mesorregiões 71,4% dos pacientes diagnosticados no Estado eram da mesorregião Sudeste.

Sobre o registro em prontuário dos pacientes do grau de escolaridade dos pais não havia essa informação.

5.2 Variáveis Obstétricas

As variáveis obstétricas relacionadas aos pacientes diagnosticados com Fenilcetonúria estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2 – Número e porcentagem de pacientes com fenilcetonúria segundo as variáveis obstétricas, Serviço de triagem neonatal do Estado de Mato Grosso do Sul – 2006-2017.

Variáveis	Nº.	%
Idade Gestacional		
Pré termo	1	7,2
A termo	13	92,8
Pós termo	-	-
Pré-natal		
Sim	14	100
Não	-	-

Relacionado a idade gestacional 92,8% nasceram a termo e 1 caso teve complicações durante a gestação (pré-eclâmpsia) e nasceu pré termo. Todas as mães fizeram o acompanhamento de pré natal de acordo com informações de prontuário (Tabela 2).

5.3 Variáveis do diagnóstico e início do tratamento

As variáveis relacionadas ao diagnóstico e início do tratamento dos pacientes com fenilcetonúria referentes à idade de diagnóstico, classificação do diagnóstico, início de tratamento, sintomático, valor da fenilalanina sanguínea e relação fenilalanina/tirosina, estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3 – Número e porcentagem de pacientes com fenilcetonúria segundo o diagnóstico e início do tratamento, Serviço de triagem neonatal do Estado de Mato Grosso do Sul - 2006-2017.

Variáveis	Nº.	%
Idade de diagnóstico		
< 1 mês - Precoce	10	71,4
>01 a 03 meses	3	21,4
>03 a 06 meses - Tardio	-	-
>06 meses a 2 anos	-	-
> 2 anos	1	7,1
Classificação do diagnóstico		
Fenilcetonúria clássica	3	21,4
Fenilcetonúria leve	9	64,3
Hiperfenilalaninemia benigna persistente	1	7,1
Hiperfenilalaninemia transitória	1	7,1
Deficiência do cofator tetrahidrobiopterina (BH4)	-	-
Início de tratamento		
< 1 mês	2	14,3
>1 a 3 meses	10	71,4
>3 a 6 meses	-	-

>6 meses a 2 anos	1	7,1
> 2 anos	1	7,1
Sintomático		
Sim	5	35,7
Não	9	64,3
Valor da fenilalanina sanguínea		
< 4mg/dl	-	-
5-10mg/dl	3	21,4
11-20mg/dl	8	57,1
>20mg/dl	3	21,4
Relação fenilalanina/tirosina		
Sim	8	57,1
Não	6	42,9

Em relação à idade do diagnóstico, verificou-se que 71,4% dos pacientes foram diagnosticados com até um mês de vida, realizado precocemente e 1 caso de diagnóstico tardio por não coletar o teste do pezinho em tempo hábil, sendo feito com 03 anos de vida. Dos indivíduos (n=14), 64,3% receberam diagnóstico de Fenilcetonúria leve, seguido de 21,4% com diagnóstico de Fenilcetonúria clássica (Tabela 3).

Com relação ao início do tratamento, 71,4% dos participantes estavam dentro do intervalo de (>1 a 3 meses), 14,3% tiveram início com até 30 dias de vida, porém 02 indivíduos iniciaram o tratamento tardio, 01 com 279 dias de vida e outro com 03 anos. Acerca dos sintomas 35,7% apresentaram alguma manifestação característica da doença no início do tratamento. O valor da fenilalanina sanguínea estava entre 11-20mg/dl em 57,1% dos exames diagnósticos. Por fim, a relação fenilalanina/tirosina foi realizada em 57,1% dos pacientes e 42,9% não foi coletado exame (Tabela 3).

5.3 Análise do teste de triagem neonatal para Fenilcetonúria por Quadriênio

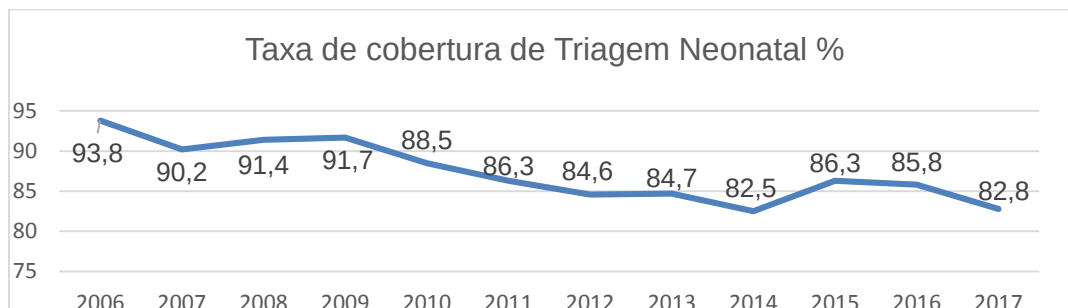
As variáveis relacionadas em comparação por período de 4 anos de 2006-2009, 2010 – 2013 e 2014 – 2017, número de triagem neonatal por quadriênio, taxa de cobertura, número de casos diagnosticados e incidência, estão descritas na Tabela 4.

Tabela 4 – Distribuição das variáveis relacionadas a comparação por período de 4 anos de 2006-2009, 2010-2013 e 2014-2017, número de nascidos vivos e de triagem neonatal por quadriênio, taxa de cobertura, número de casos diagnosticados e incidência dos pacientes com fenilcetonúria acompanhados no serviço de triagem neonatal do Estado de Mato Grosso do Sul.

Período	Nº de nascidos vivos	Nº. de triagens	Taxa de cobertura %	Nº. de casos	Incidência
2006 - 2009	159.755	146.495	91,7	3	1: 53.251
2010 - 2013	171.998	143.451	86,0	3	1: 57.332
2014 - 2017	175.467	147.918	84,3	8	1: 21.933

Em comparação aos quadriênios o que se destaca com maior taxa de cobertura de coletas do teste do pezinho é o período de 2006-2009 com 91,7%, onde foram diagnosticados 03 casos de fenilcetonúria com uma taxa de incidência de 1:53.251, em destaque o período de 2014-2017 apresentou uma diminuição da taxa de cobertura para triagem do teste do pezinho 84,3%, mas um aumento dos casos diagnosticados para 8, com incidência de 1: 21.933.

Gráfico 1 - Taxa de cobertura de triagem neonatal de 2006 a 2017 do Serviço de Triagem Neonatal do Estado de Mato Grosso do sul.



6 DISCUSSÃO

A partir desse estudo, foi possível conhecer as variáveis sociodemográficas, obstétricas, diagnóstico, início do tratamento e análise da taxa de cobertura do teste de triagem neonatal por quadriênio dos pacientes fenilcetonúricos de um serviço de referência em triagem neonatal. No que se tange às variáveis sociodemográficas houve maior número de casos do sexo masculino. Resultados diferentes foram encontrados no estudo realizado por Freehault et al (2013), onde os indivíduos com diagnóstico de fenilcetonúria integrava 43 pacientes do sexo masculino e 33 do sexo feminino, não tendo diferença significativa entre os sexos.

Em relação ao registro do horário do nascimento e coleta do exame de triagem neonatal, algumas crianças apresentavam só registro do horário de nascimento e outras, horário da coleta do teste do pezinho em prontuário, e em conferência dos cartões não estavam preenchidos corretamente. De acordo com o protocolo interno do serviço de referência, os cartões de coleta do exame ficam armazenados por até 5 anos e após isso são descartados, impossibilitando saber se estes sem registro em prontuário estavam corretamente preenchidos. É de extrema importância o registro completo com data e horário das duas informações para não correr o risco de coletar o exame antes do tempo mínimo preconizado. Bernal e Eiroa (2017) em sua pesquisa trás que o resultado do exame pode dar falso negativo em 10% dos casos se for coletado até 24 horas de vida e 2,4% entre 24 a 48 horas ficando assim sem diagnóstico, pelo fato de que o recém-nascido precisa ter recebido alimentação protéica (leite materno) por pelo menos 48 horas de vida para apresentar alteração do exame para PKU.

Na variável dias de vida para coleta do exame de triagem neonatal 28,6% dos pacientes realizaram o teste do pezinho dentro do período preconizado pelo Manual Técnico de Triagem neonatal biológica (BRASIL, 2016). Nesse estudo que 50,0% dos pacientes realizaram a coleta fora do prazo, entre 06 a 15 dias de vida, ficando com a média de 8,4 dias (mínimo 2, máximo 24). Um dos pacientes que compõem a amostra da pesquisa foi retirado do cálculo da média por não ter coletado o teste do pezinho, após o nascimento ficou internado 16 dias por ter realizado correção cirúrgica de onfalocele e com 3 anos realizou

primeira coleta de exame por suspeição clínica com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor.

Quando se refere ao espaço de tempo entre o teste do pezinho e exame confirmatório, foi observado que 50,0% ficou em entremeio de 16 a 30 dias para busca ativa dos casos com resultado alterado para confirmação diagnóstica, e em relação ao espaço de tempo entre exame confirmatório e início do tratamento 21,4% tiveram busca ativa menor ou igual a 07 dias, que seria o ideal para o início mais precoce possível do tratamento. Esses valores podem ser justificados pelo fato de 85,7% dos pacientes residirem no interior do Estado, antes a busca ativa era feita com repasse das informações do serviço de referência para as unidades de coleta responsáveis pelo paciente e após isso cada unidade buscava seu paciente para as medidas serem tomadas e no ano de 2019 houve uma mudança do fluxo no serviço de triagem neonatal de Mato Grosso do Sul em relação a busca ativa, agora o mesmo faz a busca direta ao paciente de resultado alterado, confirmação diagnosticada e consulta para acompanhamento de caso, como forma de otimizar o seguimento do programa de TN de acordo com Brasil (2004).

Os casos diagnosticados residem em 11 cidades, Campo Grande, Três Lagoas, Paranhos, Itaquiraí, Rio Brilhante, Fátima do Sul, Dourados, Ivinhema, Naviraí, Mundo Novo e Bodoquena do estado de Mato Grosso do Sul. Destes, 14,2% dos pacientes residem em Paranhos, localizado na mesorregião Sudeste do Estado tendo a maior incidência da doença, em vista que a população do município era de 13.852 habitantes em 2017 (IBGE, 2017) e do total da amostra 71,4% são moradores da mesorregião Sudeste de tem a maior concentração de população do Estado. Por ser uma doença genética a PKU, onde se espere que frequência permaneça estável ao longo dos anos, observando que a população de Mato Grosso do Sul em 2017 de 2.713.147 habitantes e no período estudado nessa pesquisa de 2006 a 2017 teve 507.220 nascidos vivos e foram diagnosticados 14 pacientes nesse período, tivemos uma incidência de 1:36.229, diferente de Brasil (2016) onde diz que no país varia de 1: 15.000 a 1: 25.000.

Todos os pacientes que compõem amostra não apresentaram em seu registro de prontuário o grau de escolaridade dos pais, esta informação é crucial para o conhecimento do grau de instrução e comprometimento dos pais em relação a terapêutica de seguimento do tratamento da doença,

podendo com essas informações acompanhar mais de perto aqueles pais que possuem menor entendimento sobre a patologia da criança e quais sequelas poderá ter sem rigorosidade do tratamento. Para Witalis et al (2016), a falta de conhecimento dos pais em relação a fenilcetonúria reflete diretamente no que é almejado para a rotina dietética e características importantes sobre a doença, pois a escolaridade do indivíduo é um significativo determinante social de saúde, visto que, quanto maior o nível social e econômico, melhor é a qualidade vida e saúde.

Todas as mães dos pacientes com PKU da amostra realizaram o pré-natal de acordo com o prontuário, mas isso não garante que todas informações foram repassadas sobre o teste do pezinho, justificado pelo demora entre as fases do seguimento nos resultados da pesquisa e Mendes et al (2017) corrobora que a desinformação pode influenciar negativamente na coleta do teste no período preconizado, diagnóstico precoce e início do tratamento em tempo hábil e ainda Pishva et al (2014) destaca a suma importância do registro da gestante para diagnósticos pré-natal em gestações futuras, por se tratar de desordens que não possuem facilidade no tratamento.

Dos 14 pacientes que fazem parte da amostra 71,4% foram diagnosticados precocemente com até 30 dias de vida e um caso grave aquele diagnosticado com 3 anos de vida por não ter sido realizado o exame de triagem neonatal, já apresentando sinais e sintomas da doença com sequelas irreversíveis. Isto pode representar uma falha no fluxo de coleta e busca ativa para o seguimento do programa (BRASIL, 2016).

No início do tratamento 35,7% já apresentavam algum sinal e sintoma característico da doença (1 atraso de desenvolvimento grave, 2 irritabilidade, 2 odor anormal na urina característico de ninho de rato), do total da amostra 14,3% começaram com até 30 dias de vida, 71,4% entre >1 a 3 meses e dois casos tardios, um deles realizou coleta do teste do pezinho e exame confirmatório com até 13 dias de vida e teve o início do tratamento com 279 dias após o nascimento, na data do diagnóstico a família da criança residia em Mundo Novo-MS mas mudaram-se para o Estado do Maranhão e quando a criança completou 9 meses retornaram porque no Maranhão não tinha fórmula para tratamento de PKU. O outro de 3 anos, não foi realizado o teste de triagem.

Contudo, o objetivo do programa é que o início do tratamento seja dentro dos primeiros 30 dias de vida, sendo ideal com até 21 dias (MARQUI, 2017).

Ramalho (2011) aponta que os sintomas de uma criança sem diagnóstico podem aparecer entre o terceiro e quarto mês do nascimento com atraso de desenvolvimento e perda do interesse pelas coisas em volta, e deve-se suspeitar de PKU quando uma criança tem olhos azuis, pele e cabelos claros e finos porém olhos e cabelos escuros não excluem a suspeição e alguns sinais e sintomas como irritabilidade acentuada na forma de choro constante e/ou comportamento de padrão autista, vômitos persistentes, eczemas e lesões seborreicas, urina com “cheiro de rato, mofo ou biotério”, hipertonia da musculatura estriada, hiperatividade dos reflexos tendinosos profundos, pés planos e associação com outras anomalias que se caracterizam pela presença de dentes incisivos muito separados.

Yildiz et al (2016), corrobora demonstrando em pesquisa que mesmo se tratando de formas mais brandas da doença sem tratamento, são observadas complicações como distúrbios de comportamento, dificuldade de aprendizagem, comunicação prejudicada e redução de bem-estaremocional e sem a realização do teste do pezinho crianças podem ser diagnosticadas erroneamente como hiperatividade ou espectro autista, fazendo uso de medicações que não trará nenhuma melhoria para qualidade de vida.

Ainda no estudo de Yildiz et al (2016) reconhece que o maior objetivo de o diagnóstico ser realizado antes do primeiro mês de vida é pelo fato da perda estimada de 1,9 a 4,1 do quociente de inteligência (QI) a cada aumento de 1,67mg/dl de fenilalanina sanguínea. Contudo, em pesquisa realizada no nordeste do país 74,3% dos indivíduos tiveram seu diagnóstico com mais de 1 mês de vida, havendo a necessidade de cada vez mais melhorar a orientação e divulgação de informações do tempo ideal de coleta do teste do pezinho para diagnóstico do PKU e a razão pelo qual o tempo ser crucial em relação ao prognóstico da doença (MARQUI et al., 2016).

De acordo com a classificação da doença dos pacientes 64,3% têm Fenilcetonúria leve apresentando deficiência parcial da enzima hepática fenilalanina hidroxilase com necessidade de tratamento, porém, as complicações são mais brandas se realizado tratamento rigoroso ao longo da vida com restrição dietética e suplementação com fórmulas para PKU (BONDY;

ROSENBERG, 1974).

Analisando a taxa de cobertura para triagem neonatal o quadriênio que se destaca com maior taxa de cobertura de coletas do teste do pezinho é o período de 2006-2009 com 91,7%, nesse foram diagnosticados 03 casos de fenilcetonúria com uma taxa de incidência de 1:53.251 e relação ao quadriênio 2014-2017 apesar de ter sido diagnosticado 57,2% dos pacientes da amostra, houve uma diminuição do número de coletas e esse período teve incidência de 1:21.933. Um estudo realizado por Carvalho et al (2017) diz que o baixo número de coletas pode ser justificado pelo fato de que os exames foram realizados por convênio médico ou instituição particular e esses valores não são somados ao total da taxa de cobertura feita pelo serviço de referência de triagem neonatal. Uma taxa de cobertura mais confiável do total de exames realizados no Estado seria possível se esses valores fossem repassados ao serviço de referência. Outra hipótese que pode estar relacionado é a baixa cobertura da estratégia de saúde da família comprovado pelo aumento na taxa de mortalidade materno-infantil a partir de 2014 sendo um indicador de qualidade de saúde (BRASIL, 2014; MALTA et al., 2016). Por esse motivo a divisão dos quadriênios para avaliação dos períodos.

Dan et al (2001) diz em sua pesquisa que a doença pode estar sendo subdiagnosticada pela baixa taxa de cobertura e podendo estar associado a falta de suspeição clínica da patologia para pacientes sem coleta do teste. No país parece ser consenso a presença de muitos casos sem diagnóstico de PKU, apesar de raras referências (MIRA; MARQUEZ, 2000).

A partir do início da coleta de dados, algumas limitações surgiram no estudo e podem se tornar tópicos importantes na tentativa de otimizar e aperfeiçoar o seguimento dos pacientes e facilitar novas pesquisas futuras. O período da coleta foi estipulado entre 2006 a 2017 para ter melhor qualidade nas informações dos bancos de dados. A falta de preenchimento de algumas informações dificulta na análise totalmente efetiva do serviço de referência de triagem neonatal como: falta de preenchimento de horário do nascimento, horário de coleta do teste do pezinho, escolaridade dos pais, exame relação FAL/tirosina sem anotação impossibilitante sem saber se foi realizado ou não.

7 CONCLUSÃO

Neste estudo, foi possível estudar importantes dados de pacientes com fenilcetonúria acompanhados por um serviço de referência de triagem neonatal. Foram analisados dados sociodemográficos, obstétricas, diagnóstico, início do tratamento e análise da taxa de cobertura do teste de triagem neonatal para fenilcetonúria por quadriênio. O sexo foi uma variável que apresentou diferença 64,3% do sexo masculino. Sobre o registro do horário do nascimento e horário da coleta do exame de triagem neonatal 57,1% em ambos tinham registro em prontuário e apesar da soma ser igual, os valores não são dos mesmos pacientes, algumas crianças apresentavam só registro do horário de nascimento e outras horário da coleta do teste do pezinho. Em conferência de alguns cartões de coleta as informações estavam incompletas e outros foram descartados porque como protocolo interno da instituição ficam armazenados por até 5 anos após coleta do teste de triagem neonatal. É de extrema importância o registro completo de todas as informações no cartão de coleta do teste do pezinho sob o risco de diagnóstico falso negativo.

Na variável dias de vida para coleta do exame de triagem neonatal 28,6% realizaram a coleta dentro do período preconizado que é de 48h ao 5º dia de vida desmotrando a baixa cobertura da estratégia de saúde da família em relação a busca ativa dos recém-nascidos para coleta do teste do pezinho.

Acerca da procedência, 85,7% dos indivíduos eram provenientes do interior de Mato Grosso do Sul, e em relação a divisão por mesorregiões 71,4% dos pacientes diagnosticados no estado são da mesorregião Sudeste onde tem a uma maior concentração de população.

A escolaridade dos pais não tinha o registro em prontuário dos pacientes, dificultando o conhecimento do grau de instrução dos progenitores para melhor acompanhamento do seguimento da doença.

Nas variáveis obstétricas todas as mães realizaram o pré-natal mas isso não garante que todas informações necessárias foram repassadas em relação a triagem neonatal e complicações se um diagnóstico positivo e não adesão ao tratamento.

A partir das variáveis de diagnóstico, foi possível perceber que 71,4% foram diagnosticados dentro do tempo preconizado, ou seja, até 30 dias de vida e 1

caso ficou sem coletar o teste do pezinho sendo feito seu diagnóstico com 3 anos de vida por ter ficado internado após nascimento, mostrando a necessidade de todos os níveis de atenção à saúde estarem atentos quando ao período preconizado para coleta do exame de triagem neonatal pelos alto custo que irá gerar para criança, família e sistema de saúde.

No início do tratamento 35,7% já apresentavam algum sinal e sintoma característico doença, do total da amostra 14,3% começaram com até 30 dias de vida que seria o ideal para prevenção de sequelas irreversíveis.

De acordo com a classificação da doença dos pacientes 64,3% tem fenilcetonúria leve tendo melhor prognóstico da doença se seguimento correto do tratamento.

Em análise dos 3 quadriênios da amostra foi observado uma diminuição da taxa de cobertura da coleta podendo estar associado ao aumento de coletas por convênio médicos, instituições particulares e baixa busca ativa dos recém-nascidos para coleta do exame de triagem neonatal realizado pela atenção básica de saúde.

Por fim, conclui que maior conhecimento sobre a patologia e a triagem neonatal na formação de nível médio, graduação, capacitação contínua dos profissionais envolvidos em todos os níveis de atenção (primária, secundária e terciária) seguimento e busca ativa qualificada, o processo preconizado pelo programa de triagem neonatal será realizado de forma correta e em tempo correto, sem atrasos na coleta de triagem neonatal, busca ativa para confirmatório de exames alterados, diagnóstico e tratamento em tempo hábil.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa contribuiu para analisar a efetividade do diagnóstico de Fenilcetonúria de um serviço de referência de triagem neonatal. Todas as informações contidas nesse estudo servem para destacar a necessidade de otimizar todo seguimento para o diagnóstico de fenilcetonúria, sempre com objetivo de realizar o diagnóstico precoce e o início do tratamento específico e a minimização ou erradicar sequelas irreversíveis.

É de extrema importância destacar também o comprometimento profissional durante todo seguimento da doença, desde a primeira coleta sendo feita de forma correta até a continuidade do tratamento para toda vida do paciente, pois o profissional tem ferramentas para incluir a família em todas as fases do tratamento do paciente, além de identificar precocemente situações que podem prejudicar o acompanhamento adequado. Com isso todo processo almejado será realizado com qualidade e com a maior finalidade que é atender o paciente como é recomendado pelo programa.

REFERÊNCIAS

- AL-HOSANI, H.; SALAH, H.; SAADE, D.; OSMAN, H.; AL-ZAHID, J. **United Arab Emirates National Newborn Screening Programme: an evaluation 1998-2000**. Rev Santé Méditerranée Orientale 2003; 9(3):324-332.
- AL HAFID, N. CHRISTODOULOU, J. **Phenylketonuria: a review of current and future treatments**. Translational pediatrics. 2015;4(4):304-17.
- ALDÁMIZ-ECHEVARRÍA, L.; LLARENA, M.; BUENO, M.A.; DALMAO, J.; VITÓRIA, I.; FERNÁNDEZ-MARMIESSE, A. **Epidemiologia molecular, correlação genótipo-fenótipo e responsividade a BH4 em pacientes com fenilcetonúria**. J Hum Genet. 2016; 61 (8): 731-744.
- ANDERMANN, A.; BLANCQUAERT, I.; BEAUCHAMP, S.; DÉRY, V. **Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years**. Public Health Classics - Bull WHO 2008; 86(4):317-319.
- ARAUJO, A.C.; ARAUJO, W.M.; MARQUEZ, U.M.; AKUTSU, R.; NAKANO, E.Y.; **Table of Phenylalanine Content of Foods: Comparative Analysis of Data Compiled in Food Composition Tables**. JIMD reports. 2016.
- BANTA-WRIGHT, S.A.; KODADEK, S.M.; HOUCK, G.M.; STEINER, R.D.; KNAFL, K.A. **Commitment to Breastfeeding in the Context of Phenylketonuria**. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs[Internet]2015[cited 2019 out 10];44(6):726-36. Available from: [http://www.jognn.org/article/S0884-2175\(15\)35340-5/pdf](http://www.jognn.org/article/S0884-2175(15)35340-5/pdf)
- BERNAL, A.C.; EIROA, H. **Fenilcetonúria de diagnóstico tardio**. Salud(i)ciência. vol.22 no.6 Ciudad autónoma de Buenos Aires set. 2017.
- BLAU, N. **Genetics of Phenylketonuria: Then and Now**. Human mutation. 2016;37(6):508-15.
- BOTLER, J.; CAMACHO, L.A.B.; DA CRUZ, M.M.; GEORGE, P. **Triagem neonatal - o desafio de uma cobertura universal e efetiva**. Ciênc. saúde coletiva vol.15 no.2 Rio de Janeiro Mar. 2010.
- BONDY, P.K.; ROSENBERG, L.E. **Duncan's diseases of metabolism**. 6ª ed. Philadelphia;1974.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria GM/MS n.º 822/GM. 06 de junho de 2001**. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2001.
- BRASIL. Ministério da Saúde; Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação-Geral de Atenção Especializada. **Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal**. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde; Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. **Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal** / Brasil. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº2.829, de 14 de dezembro de 2012** - Inclusão da fase IV no Programa Nacional de Triagem Neonatal. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Fenilcetonúria. **Portaria SAS/MS nº 1.307, de 22 de novembro de 2013**. [Internet] 2013. [cited 2019 mar 25]; Available from: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-fenilcetonuria-livro-2013.pdf>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **DATASUS Tecnologia da Informação a Serviço do SUS**. Notas técnicas. 2014. [cited 2019 nov 25]; Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/mat10ms.def>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Triagem neonatal biológica: manual técnico**/ Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BROWN, C.S.; LICHTER-KONECKI, U. **Phenylketonuria (PKU): A problem solved? Mol Genet Metab Rep**. [Internet] 2016 [cited 2019 out 15];6:8-12. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214426915300604>

BURTON, B.K.; LEVITON, L.; VESPA H.; COON H.; LONGO N.; LUNDY B.D. **A diversified approach for PKU treatment: Routine screening yields high incidence of psychiatric distress in phenylketonuria clinics**. Mol Genet Metab. 2013;108:8-12.

CARVALHO, D.C.S.N.; MACÊDO, T.C.C.; MORENO, M.; FIGUEIREDO, F.W.S.; SALES, I.B.; CHRISTOFOLINI, J.; BIANCO, B.; BARBOSA, C.P.; DENISE MARIA CHRISTOFOLINI, D.M. **Evolução do Programa de Triagem Neonatal em hospital de referência no Ceará: 11 anos de observação**. ABCS Health Sci. 2017; 42(3):143-146.

CASTRO, I.P.S.; BORGES, J.M.; CHAGAS, H.A.; TIBURCIO, J.; STARLING, A.L.P.; AGUIAR, M.J.P. **Relationships between phenylalanine levels, intelligence and socioeconomic status of patients with phenylketonuria**. J. Pediatr. 2012;88(4):353-5.

CLEARY, M.; TREFZ, F.; MUNTAU, A.C.; FEILLET, F.; VAN SPROSEN, F.J.; BURLINA, A. **Flutuações nas concentrações de fenilalanina na fenilcetonúria: Uma revisão de possíveis relações com os resultados**. Mol Genet Metab. 2013; 10 (4): 418-423.

DAN, B.; CHRISTIAENS, F.; MEWASINGH, L.D.; DE LAET, C.; GOYENS, P. **Late-treated phenylketonuria mimicking Angelman syndrome**. Am J Med Genet 2001;104:345-6.

FREEHAUF, C.; HOVE, J.L.K.V.; GAO, D.; BERNSTEIN, L.; THOMAS, J.A. **Impact of geographic access to care on compliance and metabolic control in phenylketonuria**. Mol Genet Metab.[Internet] 2013[cited 2019 out 20];108(1):13-17. Available from: <http://www.mgmjournal.com/retrieve/pii/S1096719212003678>

GARCÍA-RESTREPO, N.; HERNÁNDEZ-G, J.; LONDOÑO, M.L.; MURIEL-RAMÍREZ, R. **Deficiencia de fenilalanina hidroxilasa: espectro clínico y estado actual del diagnóstico en colombia**. Biosalud vol.17 no.1 Manizales Jan./June 2018.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATISTICA. **Senso Demográfico**. Resultados preliminares. Mato Grosso do Sul 2017 [cited 2019 Out 15]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html?edicao=16985&t=resultados>

JAHJA, R.; VAN SPRONSEN, F.J.; DE SONNEVILLE, L.M.; VAN DER MEERE, J.J.; BOSCH, A.M.; HOLLAK, C.E.; et al. **Social-cognitive functioning and social skills in patients with early treated phenylketonuria: a PKU-COBESO study**. J Inheri Metab Dis.[Internet] 2016[cited 2019 out 10];39(3):355-62. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4851698/pdf/10545_2016_Article_9918.pdf

JURECKI, E.R.; CEDERBAUM, S.; KOPESKY, J.; PERRY, K.; ROHR, F.; SANCHEZ-VALLE, A.; et al. **Adherence to clinic recommendations among patients with phenylketonuria in the United States**. Mol Genet Metab Rep. [Internet] 2017 [cited 2019 OUT 15];120(3):190-7. Available from: [http://www.mgmjournal.com/article/S1096-7192\(17\)30005-7/pdf](http://www.mgmjournal.com/article/S1096-7192(17)30005-7/pdf)

KANUFRE, V.C.; SOARES, R.D.L.; ALVES, M.R.A.; AGUIAR, M.J.B.; STARLING, A.L.P.; NORTON, R.C. **Metabolic syndrome in children and adolescents with phenylketonuria**. Jornal de Pediatria. J. Pediatr. (Rio J.) vol.91 no.1 Porto Alegre Jan./Feb. 2015.

LAMÔNICA, D.A.C.; GEJÃO, M.G.; ANASTÁCIO-PESSAN, F.L. **Fenilcetonúria e habilidades de leitura e escrita**. Rev. CEFAC vol.17 no.1 São Paulo Jan./Feb. 2015.

LOEBER, J. **Neonatal screening in Europe: the situation in 2004**. J Inheri Metab Dis 2007; 30(4):430-438.

LUZ, G.S.; CARVALHO, M.D.B.; PELLOSO, S.M.; HIGARASHI, I.H. **Prevalência das doenças diagnosticadas pelo Programa de Triagem Neonatal em Maringá, Paraná, Brasil: 2001-2006**. Rev Gaucha Enferm. 2008;29(3):446-43.

MALTA, D.C; SANTOS, M.A.S; STOPA, S.R; VIEIRA, J.E.B; EDUARDO ALVES MELO, E.A; DOS REIS, A.A.C. **A Cobertura da Estratégia de Saúde da Família (ESF) no Brasil, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde, 2013.** Ciência & Saúde Coletiva, 21(2):327-338, 2016.

MARQUI, A.B.T. **Panorama da triagem neonatal para fenilcetonúria no Brasil.** Medicina.[Internet] 2016 [cited 2019 mar 20];49(6):517-25. Available from: <http://revistas.usp.br/rmrp/article/view/127440/124597>

MARQUI, A.B.T. **Fenilcetonúria: aspectos genéticos, diagnóstico e tratamento.** Rev Soc Bras Clin Med. 2017 out-dez;15(4):282-8.

MARTINS, A.M.; FRANGIPANI, B.J.; MICHELETTI, C.; DE OLIVEIRA, R.B. **Protocolo Brasileiro De Dietas: Erros Inatos Do Metabolismo.** São Paulo: Segmento Farma, 2006.

MENDES, C.A; GUIGEN, A. P; ANASTÁCIO-PESSAN, F. L; DUTKA, J.C.R; LAMÔNICA, D.A.C. **Conhecimento de pais quanto a triagem neonatal, contribuição do website Portal dos Bebês - Teste do pezinho.** Rev. CEFAC vol.19 no.4 São Paulo July/Aug. 2017.

MENEZES, F.L.; GRACIOLI, M.A.S.; FREITAS, H.M.B.; DIAZ, C.M.G.; ROCHA, B.D.; GOMES, I.E.M.; et al. **Conhecimento das mães acerca do teste do pezinho.** Rev Saude Publica do Paraná. 2016;17(2):220-228.

MONTEIRO, L.T.B.; CÂNDIDO, L.M.B. **Fenilcetonúria no Brasil: evolução e casos.** Rev Nutr. [Internet] 2006 [cited 2019 out 10];19(3):381-387. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rn/v19n3/30143.pdf>.

MIRA, N.V., MARQUEZ, U.M. **Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria.** Rev Saude Publica 2000;34:86-96.

MUNTAU, A.C.; BURLINA, A.; EYSKENS, F.; FREISINGER, P.; DE LAET, C.; LEUZZI, V. **Efficacy, safety and population pharmacokinetics of sapropterin in PKU patients <4 years: results from the SPARK open-label, multicentre, randomized phase IIIb trial.** Orphanet journal of rare diseases. 2017;12(1):47.

MURPHY, E. **Pregnancy in women with inherited metabolic disease.** Obstet Med.[Internet]2015[cited 2019 out 10];8(2):61-67. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4935010/pdf/10.1177_1753495X15576442.pdf

NOWACKI, P.; BYCK, S.; PREVOST, L.; SCRIVER, C.R. **The PAH mutation analysis consortium database: update 1996.** Nucleic Acids Research, 25(1):139-142, 1997.

OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Updated March 26, 2019.

PANEQUE, O.A.; MSC. CHACÓN, G.G; GALCERÁN, T.Z.; PEÑA, D.Y.V; RAMÍREZ, R.M.; ROCA, T.Z.O. **Evaluación del estado de salud en pacientes con fenilcetonúria.** Rev Cubana Pediatr vol.85 no.3 Ciudad de la Habana jul.-set. 2013.

PEREZ-LOPEZ, J.; CEBERIO-HUALDE, L.; GARCIA-MORILLO, J.S.; GRAU-JUNYENT, J.M.; HERMIDA AMEIJERAS, A.; LOPEZ-RODRIGUEZ, M. et al. **Clinical characteristics of adult patients with inborn errors of metabolism in Spain: A review of 500 cases from university hospitals.** Mol Genet Metab Rep. [Internet]. 2017 [cited 2019 out 10];10:92-5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5310594/pdf/main.pdf>

PINTO, P.C.G.; FERRAZ, S.T.; NEVES, L.A.T.; KNOPP, B.S.M.; MACUCO, E.C. **Hiperfenilalaninemia transitória em recém-nascido prematuro: um relato de caso.** Rev HU. 2010;36(3):251-254.

PISHVA, N.; MIRZAEI, A.; KARAMIZADE, Z.; POURARIAN, S.; HEMMATI, F.; RAZVI, M.; et al. **Selective Screening of high-risk Iranian Patients for the Detection of Inborn Error of Metabolism.** IJN. 2014;5(4):11-15.

PUREVSUREN, J.; BOLORMAA, B.; NARANTSETSEG, C.; BATSOLOGO, R.; ENKHCHIMEG, O.; BAYALAG, M.; et al. **The first Mongolian cases of phenylketonuria in selective screening of inborn errors of metabolism.** Mol Genet Metab Rep. [Internet] 2016 [cited 2019 out 10];9:71-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5094263/pdf/main.pdf>

RAMALHO, A.R.O. **Avaliação do Programa de Triagem Neonatal para a Fenilcetonúria no Estado de Sergipe.** Dissertação de Mestrado em Ciências da Saúde. Núcleo de Pós-Graduação em Medicina, UFS, Aracaju, Sergipe, 2011.

REGIER, D.S.; GREENE, C.L. **Phenylalanine Hydroxylase Deficiency.** In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al., editors. GeneReviews(R). Seattle (WA) 2017.

ROHR, F.; WESSEL, A.; BROWN, M.; CHARETTE, K.; LEVY, H.L. **Adherence to tetrahydrobiopterin therapy in patients with phenylketonuria.** Molecular genetics and metabolism. 2015;114(1):25-8.

SAAD, K.; ELSEROGY, Y.; ABDEL RAHMAN, A.A.; AL-ATRAM, A.A.; MOHAMAD, I.L.; ELMELEGY, T.T.; et al. **ADHD, autism and neuroradiological complications among phenylketonuric children in Upper Egypt.** Acta neurologica Belgica. 2015;115(4):657-63.

SAADALLAH, A.; RASHED, M.S. **Newborn screening: experiences in the Middle East and North Africa.** J Inher Metab Dis 2007; 30(4):482-489.

SANTOS, M.P.; HAACK, A. **Fenilcetonúria: diagnóstico e tratamento.** Com Ciênc Saúde. 2012;23(4):263-70.

SCHUCK PF, MALGARIN F, CARARO JH, CARDOSO F, STRECK EL, FERREIRA GC. **Phenylketonuria Pathophysiology: on the role of metabolic alterations**. Aging Dis[Internet]; 2015[cited 2019 out 15];6(5):390-399. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4567221/pdf/ad-6-5-390.pdf>

SHAHLA, A.N.K.A.; ABED, Y.; SHAHLA, N.K.A. **Screening programme for phenylketonuria in the Gaza Strip: evaluation and recommendations**. J Trop Pediatr 2004; 50(2):101-105.

STRISCIUGLIO, P.; CONCOLINO, D. **New strategies for the treatment of Phenylketonuria (PKU)**. Metabolites [Internet] 2014[cited 2019 set 10];4(4):1007-17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4279156/pdf/metabolites-04-01007.pdf>

TEJADA-ORTIGOSA, E.M.; FLORES-ROJAS, K.; MORENO-QUINTANA, L.; MUNOZ-VILLANUEV, M.C.; PÉREZ-NAVERO, J.L.; GIL-CAMPOS, M. **Necesidades sanitarias y socioeducativas de niños ~ con enfermedades raras de tipo metabólico y sus familias: estudio cualitativo en un hospital de tercer nivel**. An Pediatr (Barc). 2019;90:42-50.

TAO, J.; LI, N.; JIA, H.; LIU, Z.; LI, X.; SONG, J.; et al. **Correlation between genotype and the tetrahydrobiopterin-responsive phenotype in Chinese patients with phenylketonuria**. Pediatric research. 2015;78(6):691-9.

TREVISAN, L.M.; NALIN, T.; TONON, T.; VEIGA, L.M.; VARGAS, P.; KRUG, B.C.; LEIVAS, P.G.C.; SCHWARTZ, I.V.D. **Access to treatment for phenylketonuria by judicial means in Rio Grande do Sul, Brazil**. Ciência & Saúde Coletiva. Ciênc. saúde coletiva vol.20 no.5 Rio de Janeiro May 2015.

TRUNZO, R.; SANTACROCE, R.; SHEN, N.; JUNG-KLAWITTER, S.; LECCESE, A.; DE GIROLAMO, G. **In vitro residual activity of phenylalanine hydroxylase variants and correlation with metabolic phenotypes in PKU**. Gene. 2016;594(1):138-43.

WITALIS, E.; MIKOLUC, B.; MOTKOWSKI, R.; SAWICKA-POWIERZA, J.; CHROBOT, A.; DIDYCZ, B.; et al. **Phenylketonuria patients' and their parents' knowledge and attitudes to the daily diet – multi-centre study**. Nutr Metab.[Internet] 2017 [cited 2019 out 18]. Available from:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5559804/pdf/12986_2017_Article_207.pdf

YILDIZ, Y.; DURSUN, A.; TOKATLI, A.; COSKUN, T.; SIVRI, H.S. **Late-diagnosed phenylketonuria in an eight-year-old boy with dyslexia and attention-deficit hyperactivity disorder**. Turk J Pediatr.[Internet] 2016[cited 2019 out 21];58(1):94-96. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27922243>

ANEXO A



CARTA DE ANUÊNCIA

APAE CAMPO GRANDE - IPED

A Coordenadora Geral da Unidade/Serviço IPED/APAE, Josaine de Sousa Palmieri, **CONCORDA** com a realização da Pesquisa intitulada: “EFETIVIDADE DO DIAGNÓSTICO DE FENILCETONÚRIA NO CENTRO DE REFERÊNCIA DE TRIAGEM NEONATAL DO ESTADO DE MATO GROSSO DO SUL DE 2006 A 2017, orientado pela Prof. Dra. ELENIR ROSE JARDIM CURY PONTES, Profª Drª LIANE DE ROSSO GIULIANI, e realizada nesta unidade pelo pesquisador GEANLUCAS MENDES MONTEIRO, regularmente matriculado no PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO (MESTRADO) EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO DA REGIÃO CENTRO-OESTE da FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL (UFMS).

Campo Grande, 03 de Abril de 2019.

Assinatura: _____

Josaine de Sousa Palmieri
Coordenadora Geral do IPED/APAE
CRBIO: 109025/01-D

ANEXO B

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: EFETIVIDADE DO DIAGNÓSTICO DE FENILCETONÚRIA NO CENTRO DE REFERÊNCIA DE TRIAGEM NEONATAL DO ESTADO DE MATO GROSSO DO SUL DE 2006 A 2017

Pesquisador: GEANLUCAS MENDES MONTEIRO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 13745619.4.0000.0021

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.354.977

APÊNDICE A**FORMULÁRIO****Dados Sociodemográficos**

- 1) Sexo: () masculino () feminino
- 2) Data de Nascimento
Dia: ____ Mês: ____ Ano: ____
- 3) Horário de Nascimento
Hora: ____ Minutos: ____
- 4) Data e horário de coleta do exame de triagem neonatal
Dia: ____ Mês: ____ Ano: ____
Hora: ____ Minutos: ____
- 5) Data da realização do exame confirmatório
Dia: ____ Mês: ____ Ano: ____
- 6) Data do início do tratamento
Dia: ____ Mês: ____ Ano: ____
Cidade de Coleta: _____
- 7) Escolaridade da Mãe
Analfabeta () Ensino fundamental incompleto () Ensino fundamental ()
Ensino médio incompleto () Ensino médio () Sem informação ()
- 8) Escolaridade da Pai
Analfabeto () Ensino fundamental incompleto () Ensino fundamental ()
Ensino médio incompleto () Ensino médio () Sem informação ()

Dados obstétricos

- 1) Idade gestacional
Pré-termo () Termo () Pós-termo ()
- 2) Pré-natal
Sim () Não ()

Dados de diagnóstico e início de tratamento

- 1) Idade de diagnóstico
< 1 mês () >1 a 3 meses () >3 a 6 meses ()
>6 meses a 2 anos () >2 anos
- 2) Início de tratamento
< 1 mês () >1 a 3 meses () >3 a 6 meses ()
>6 meses a 2 anos () >2 anos
- 3) Classificação de Diagnóstico
Fenilcetonúria clássica () Fenilcetonúria leve ()
Hiperfenilalaninemia benigna persistente () Hiperfenilalaninemia transitória ()
Deficiência do cofator tetrahydrobiopterina BH₄ ()
- 4) Sintomático no início do tratamento
Sim () Não ()
- 5) Valor de FAL no início do tratamento
< 4mg/dL () 5-10mg/dL () 11-20mg/dL () >20mg/dL ()
- 6) Exame relação fenilalanina/tirosina
Sim () Não ()