

# Panorama da triagem neonatal para fenilcetonúria no Brasil

## *Overview of neonatal screening for phenylketonuria in Brazil*

Alessandra B. Trovó de Marqui<sup>1</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Apresentar um panorama da triagem neonatal para Fenilcetonúria no Brasil. **Metodologia:** Foi realizada uma busca eletrônica, no LILACS, empregando os termos “neonatal screening” e “Brazil” e “Phenylketonuria”. Dez artigos foram selecionados para leitura por cumprirem os critérios previamente estabelecidos. **Resultados:** Os estudos foram realizados nos estados de Sergipe, Tocantins, Bahia, Rio de Janeiro, Santa Catarina, Mato Grosso e São Paulo, e a cobertura variou de 32,3% a 95%. Há uma escassez de publicações sobre a situação da triagem neonatal para fenilcetonúria nos diversos estados de nosso país, o que dificulta a generalização e comparação dos dados. **Conclusão:** A triagem para fenilcetonúria precisa ser melhorada, visando principalmente a antecipação da idade de início do tratamento. Constitui um programa de saúde pública complexo, que requer maior atenção para atingir plenamente seus objetivos e aumentar sua efetividade.

**Palavras-chave:** Fenilcetonúrias. Triagem Neonatal. Saúde da Criança. Erros Inatos do Metabolismo.

### ABSTRACT

**Objectives:** To present an overview of neonatal screening for phenylketonuria in Brazil. **Methodology:** An electronic search was made in LILACS, employing the terms “neonatal screening” and “Brazil” and “Phenylketonuria”. Ten papers were selected for reading because they met the established criteria. **Results:** The studies were conducted in the states of Sergipe, Tocantins, Bahia, Rio de Janeiro, Santa Catarina, Mato Grosso and São Paulo, and the coverage ranged from 32.3% to 95%. Publications on the situation of neonatal screening for phenylketonuria are scarce in several states of our country, making it difficult to generalize and compare the data. **Conclusions:** Screening for phenylketonuria needs to be improved, especially with regard to the age of starting treatment. It is a complex public health program that requires greater attention to fully achieve its goals and increase its effectiveness.

**Keywords:** Phenylketonurias. Neonatal Screening. Child Health. Metabolism, Inborn Errors.

1. Professora Associada da Disciplina de Genética da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba/MG

Correspondência  
Alessandra Bernadete Trovó de Marqui  
UFTM, Instituto de Ciências Biológicas e Naturais/ICBN,  
Departamento de Patologia, Genética e Evolução  
Disciplina de Genética, Campus I - Praça Manoel Terra, nº 330  
CEP: 38015-050 - Uberaba-MG.

Recebido em 02/12/2015  
Aprovado em 29/04/2016

## Introdução

A Fenilcetonúria (PKU) é um distúrbio metabólico hereditário autossômico recessivo, caracterizado pela deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase. Essa enzima, responsável pela conversão do aminoácido fenilalanina (PHE) em tirosina, é codificada por um gene localizado em 12q22-q24 e diversas mutações diferentes já foram descritas para esse locus<sup>1,2</sup>. As mutações V388M, R261Q, R252W e IVS10nt11 foram as mais frequentes entre os pacientes brasileiros com PKU dos estados de Minas Gerais<sup>3</sup>, Alagoas<sup>4</sup> e São Paulo<sup>5</sup>.

No Brasil, a incidência da PKU é de aproximadamente 1/16.300 a 1/34.500 nascidos vivos (NV)<sup>6-9</sup>. Os indivíduos com PKU não apresentam sinais físicos aparentes ao nascimento. A doença inicia-se nos primeiros meses de vida por hipotonia e atraso neuropsicomotor, crises convulsivas, irritabilidade e odor característico de urina de rato ou cheiro de biotério. Com o desenvolvimento, os pacientes acometidos apresentam dificuldades de aprendizagem que evolui para deficiência intelectual de grau variável (leve a grave), distúrbios comportamentais (déficit de atenção, hiperatividade), sendo que as crianças afetadas são claras com cabelos alourados por hipopigmentação de pele e íris, lesões eczematóides na pele exposta ao sol e sinais de liberação piramidal (espasticidade, hiperreflexia, sinal de Babynski). Os pacientes com PKU exibem hipopigmentação da pele e cabelos em consequência da falta de tirosina perturbar a produção de melanina. Todos os sinais neurológicos e as lesões cutâneas são devidos à infiltração por metabólitos tóxicos provenientes do acúmulo de PHE no Sistema Nervoso Central (SNC) e pele, respectivamente. A deficiência intelectual é a manifestação clínica mais grave associada à PKU e pode ser prevenida mediante dieta precoce restritiva em PHE<sup>1,2</sup>.

A PKU é uma doença genética detectada na Triagem Neonatal (TN) pelo "Teste do Pezinho" (TP) que mede os níveis de PHE no sangue seco embebido em papel filtro, sendo confirmado o diagnóstico quando os valores são superiores a 10mg/dL. As hiperfenilalaninemias (HPA) podem ser classificadas em PKU clássica (níveis de PHE acima de 20 mg/dL), PKU leve (valores de PHE entre 10 e 20mg/dL) ou HPA não PKU (níveis de PHE de 3,5 a 10mg/

dL). No caso das duas primeiras condições, o diagnóstico precoce pelo TP é importante porque permite a instituição do tratamento dietético adequado evitando o dano neurológico<sup>1,2</sup>. No entanto, um dos principais problemas enfrentados pelos indivíduos com PKU do Brasil é em relação ao tratamento, uma vez que os pacientes da maioria das regiões brasileiras precisam deslocar-se de seus estados procurando centros mais capacitados para tratamento<sup>10</sup>. Outro fenótipo possível é a PKU atípica que é caracterizada por deficiência na biossíntese ou regeneração do cofator da fenilalanina hidroxilase, a tetrahidrobiopterina (BH4). Essa condição também está associada à deficiência intelectual de grau variável, mas, não responde ao tratamento padrão<sup>1,2</sup>.

Vale ainda lembrar que, os testes de TN não são diagnósticos e, portanto, há a necessidade de exames confirmatórios posteriores para aqueles que apresentarem resultado positivo na triagem. Nesse sentido, um estudo de coorte conduzido no Rio Grande do Sul mostrou que 418 crianças exibiram teste positivo para PHE, no período de 1986 a 2003. Dessas, 84% (351) apresentaram resultados normais na segunda amostra; 13,9% (58) eram afetados por HPA e apenas 2,1% (9) tiveram o seguimento perdido, ou seja, não retornaram para a coleta da segunda amostra<sup>11</sup>. Um achado preocupante nesse estudo foi que quando o casal foi questionado sobre o risco de recorrência da doença para um futuro filho, 72% dos pais disseram que não sabiam, não lembravam ou deram respostas incorretas, revelando assim uma falha no processo de aconselhamento genético<sup>11</sup>. Nessa perspectiva, um outro benefício da triagem, além da detecção de indivíduos afetados, é a identificação de portadores, possibilitando aos pais o aconselhamento genético e o planejamento familiar.

A TN teve início no Brasil em 1976 com o pediatra Prof. Benjamin Schmidt, diretor da APAE (Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais) de São Paulo que instituiu a triagem para PKU. Em 1980, foi adicionada a triagem para Hipotireoidismo congênito (HC). A obrigatoriedade da TN foi estabelecida pela Lei 8.069/1990 (Estatuto da Criança e do Adolescente). Em 2001, o Ministério da Saúde (MS) criou o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) através da Portaria no. 822 de 06 de Junho de 2001, responsável pela

coleta até o tratamento e o acompanhamento dos casos confirmados. Essa implantação foi estabelecida em três fases, [Fase I: PKU e HC; Fase II: PKU, HC e hemoglobinopatias; Fase III: PKU, HC, hemoglobinopatias e fibrose cística], de acordo com o nível de organização e cobertura de cada estado<sup>12-15</sup>. No final de 2012, o MS autorizou a expansão do PNTN para a fase IV, que incluiu o rastreio para hiperplasia adrenal congênita e deficiência de biotinidase<sup>16</sup>. Todos os estados brasileiros devem contar com pelo menos um Serviço de Referência em TN (SRTN) e é necessário a presença de diversos postos de coletas distribuídos por todos os municípios do estado<sup>12-15</sup>. O SRTN, encarregado pela execução e controle do PNTN, compreende um laboratório especializado responsável pela detecção, confirmação do diagnóstico, acompanhamento e tratamento dos indivíduos afetados pelas patologias triadas.

Diante do exposto, conhecer a realidade da TN para PKU no Brasil é importante, pois essa análise pode fornecer dados que evidenciem a necessidade de ajustes no programa. Essa etapa avaliativa fornecerá subsídios para a elaboração e aprimoramento de políticas públicas voltadas para a saúde da criança<sup>7</sup>. Além disso, devemos considerar que a TN representa a maior iniciativa de saúde pública e pediatria preventiva na área de genética<sup>15</sup>. Esse estudo também é justificável pelo fato da PKU ser uma doença frequente, em comparação com as outras doenças metabólicas, de diagnóstico fácil e bom prognóstico se detectada e tratada precocemente.

## Objetivo

O objetivo deste estudo é apresentar um panorama da Triagem Neonatal para Fenilcetonúria no Brasil.

## Metodologia

Foi realizada, em maio de 2015, uma busca eletrônica no LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), empregando os seguintes termos: *neonatal screening and Brazil and Phenylketonuria*. Os critérios de inclusão foram: (1) artigos científicos com data de publicação dos últimos 10 anos (2006-2015); (2) que abordavam as seguintes variáveis: cobertura, incidência, idade da criança na coleta do exame e no início do tratamento e (3) cujos estudos forneciam dados sobre a TN de abrangência municipal e estadual, principalmente. Foram excluídos dissertações e teses e os demais critérios constam sumarizados no **quadro 1**, que apresenta os resultados da pesquisa bibliográfica.

Vale informar que, outras bases de dados foram consultadas (Pubmed e Scielo) e os artigos encontrados foram os mesmos identificados no LILACS, portanto, optou-se por essa base que abrange literatura relativa às ciências da saúde.

## Resultados

Os **quadros 2 e 3** apresentam uma síntese dos dez estudos que avaliaram a situação da TN para PKU em alguns estados brasileiros.

### Quadro 1: Resultados da busca eletrônica realizada em maio de 2015.

Base de dados: LILACS			
Nº de artigos encontrados	Nº de artigos selecionados para leitura	Autor	Total de artigos excluídos e motivos
17	10	1) Ramalho et al. <sup>17</sup> 2) Mendes et al. <sup>18</sup> 3) Botler et al. <sup>19</sup> 4) Amorim et al. <sup>9</sup> 5) Stranieri & Takano <sup>8</sup> 6) Magalhães et al. <sup>20</sup> 7) Nunes et al. <sup>21</sup> 8) Botler et al. <sup>22</sup> 9) Vespoli et al. <sup>23</sup> 10) Costa et al. <sup>24</sup>	7 artigos da categoria: - revisão/atualização/relato de caso (n=3) - artigos sobre mutações genéticas em PKU (n=2) - artigos não relacionados ao tema (n=2)

**Quadro 2: Caracterização dos dez estudos principalmente quanto aos objetivos e fase de implantação da Triagem Neonatal.**

<i>Autor</i>	<i>Objetivo do estudo</i>	<i>Estado (cidade)/Fase</i>	<i>Instituição credenciada como SRTN</i>
Ramalho et al. <sup>17</sup>	Avaliar a eficácia do PTN para a PKU e o manejo dos casos em Sergipe	Sergipe/I	Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe - Aracaju
Mendes et al. <sup>18</sup>	Avaliar o PTN do estado de Tocantins de 1995 a 2011	Tocantins/I	APAE - Araguaína
Amorim et al. <sup>9</sup>	Descrever as características clínicas e demográficas dos 111 pacientes com diagnóstico de HPA acompanhados no SRTN da Bahia	Bahia/II	APAE - Salvador
Botler et al. <sup>19</sup>	Analisar o desempenho do PTN de 2005 a 2007 em cada modelo (A e B)	Rio de Janeiro/II	Instituto de endocrinologia: modelo A, Entidade filantrópica: modelo B
Stranieri & Takano <sup>8</sup>	Avaliar o SRTN para HC e PKU no estado do Mato Grosso	Mato Grosso/I	Hospital Universitário Júlio Muller da Universidade Federal de Mato Grosso - Cuiabá
Magalhães et al. <sup>20</sup>	Avaliar o PTN do HCFMRP no período de 1994 a 2005	São Paulo (Ribeirão Preto)/II	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto
Nunes et al. <sup>21</sup>	Avaliar a incidência das patologias PKU, HC, fibrose cística, hemoglobinopatias e hiperplasia adrenal congênita no Estado de Santa Catarina, no período de 2004 a 2008	Santa Catarina/III	Laboratório Central de Saúde Pública (Lacen-SC) – triagem e Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG) - confirmação do diagnóstico, tratamento e acompanhamento médico
Botler et al. <sup>22</sup>	Analisar a frequência de detecção do HC, PKU e hemoglobinopatias no PTN do Estado do Rio de Janeiro, entre 2005 e 2007	Rio de Janeiro/II	Instituto de endocrinologia: modelo A, Entidade filantrópica: modelo B
Vespoli et al. <sup>23</sup>	Analisar a incidência das doenças detectadas pelo PNTN no município de Araraquara no período entre abril e dezembro de 2009	São Paulo (Araraquara)/II	APAE – São Paulo
Costa et al. <sup>24</sup>	Avaliar a cobertura do PTN e a incidência das doenças triadas em Cruz das Almas e Valença, Bahia no período de 2002 a 2009	Bahia (Cruz das Almas e Valença)/II	APAE - Salvador

SRTN: Serviço de Referência em Triagem Neonatal, PTN: Programa de Triagem Neonatal, PKU: Fenilcetonúria, APAE: Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais, HPA: hiperfenilalaninemia, HC: Hipotireoidismo congênito.

**Quadro 3: Síntese dos principais resultados dos dez estudos inclusos nessa revisão, com enfoque para Fenilcetonúria (PKU).**

<i>Autor/Sigla do estado</i>	<i>Principais resultados com enfoque em PKU</i>
Ramalho et al. <sup>17</sup> /SE	C: 78,93% (2007); I: HPA 1/43.449, PKU 1/8.690; 5 crianças com PKU (leve n=1 e clássica n=4); Idade da criança na coleta: 10±7 dias; Idade no início do tratamento: 51±12 dias
Mendes et al. <sup>18</sup> /TO	C: 32,3% (1995-2000) e 76,6% (2001-2011) – antes e após a implantação do PNTN, respectivamente; I PKU: 1/28.309; 1996-2011: 9 crianças diagnosticadas com PKU; Idade média das crianças na coleta: 9,6±6,3 dias (n=7; mediana=6) e no início do tratamento: 57,0±17,6 dias (n=4; mediana=59)
Amorim et al. <sup>9</sup> /BA	C: 90,8%; I HPA: 1/16.334; Detecção da PKU pela TN em 91 indivíduos (82%); Idade no início do tratamento em dias de vida: (85 pacientes diagnosticados por TN) - geral: média±DP = 60±36, (mediana=49) e PKU clássica: média±DP = 40±15, (mediana= 35)
Botler et al. <sup>19</sup> /RJ	C: 79,5% (2005), 84% (2006) e 80,4% (2007); Predomínio de coletas em RN de 8 a 30 dias (50 a 66%); Idade na coleta mais alta no MB (mediana: 9 dias) em comparação ao MA (mediana: 6 dias); Idade no diagnóstico: mediana de 48 dias (MA) e 47,5 dias (MB). MA e MB: 75% das crianças chegaram ao diagnóstico em até 60 dias
Stranieri & Takano <sup>8</sup> /MT	C: 65,3% (2003), 67,6% (2004); I PKU: 1/33.068; Idade da criança na coleta: 3 a 7 dias: 22%, 8 a 30 dias: 65% e > 30 dias: 10%; 2 crianças com diagnóstico de PKU (cidades de Araputanga e Sorriso), idade da criança na data da coleta (dias): 6 e 9, tempo gasto para a emissão dos resultados (dias): 11 e 22, tempo gasto para confirmação dos resultados (dias): 30 e 50 e idade na 1ª consulta (dias): 48 e 100
Magalhães et al. <sup>20</sup> /SP	I PKU: 1/19.409; 10 crianças com PKU clássica; C: 94,5% (média geral); Idade da coleta do teste de TN: 17 dias (1996) e 8 dias (2003); Exames colhidos na 1ª semana de vida do RN: 50 a 60% (2002) e 70% (2005); Idade média de início de tratamento: 25,7±17,5 dias de vida (n=10; mediana 19,5 dias)
Nunes et al. <sup>21</sup> /SC	C: 89,7% (2004), 94,8 (2005), 89,8% (2006), 88,4% (2007) e 87,2% (2008); número de casos com PKU: 26 (período 01/2004 a 12/2008); I média PKU: 1/28.862; I: 1/76.361 (2004 – 1 caso confirmado), 1/13.358 (2005 – 6 casos confirmados), 1/10.796 (2006 – 7 casos confirmados), 1/36.156 (2007 – 2 casos confirmados) e 1/7.368 (2008 – 10 casos confirmados)
Botler et al. <sup>22</sup> /RJ	C: 71,6% a 80,4% (2005 a 2007); Ano 2005 – Igeral: 1/25.313, MA: no. casos 5, I: 1/27.819, MB: no. de casos 2, I: 1/19.049; Ano 2006 – Igeral: 1/15.740, MA: no. de casos 9, I: 1/17.003, MB: no. de casos 3, I: 1/11.948; Ano 2007 – Igeral: 1/25.025, MA: no. casos 5, I: 1/28.427, MB: no. de casos 2, I: 1/16.522
Vespoli et al. <sup>23</sup> /SP	Araraquara: 1 caso de PKU entre 1749 RN analisados (14/04 a 17/12/2009); I: 0,06%, acima da média nacional (0,01%)
Costa et al. <sup>24</sup> /BA	Valença – C 37% (2002) alcançando 95% (2009); Cruz das Almas – C acima de 100% (período: 2002 a 2009); Não houve registros de indivíduos com PKU nos municípios de Cruz das Almas e Valença nos anos estudados

C: cobertura, I: incidência, HPA: hiperfenilalaninemia, PNTN: Programa Nacional de Triagem Neonatal, TN: Triagem Neonatal, DP: desvio padrão, RN: recém-nascido, MA: modelo A, MB: modelo B, no.: número, n: número, RN: recém-nascido

## Discussão

O PNTN é uma ação preventiva que permite fazer o diagnóstico de doenças genéticas, assintomáticas no período neonatal, a tempo de se intervir no seu curso, permitindo, desta forma, a instituição do tratamento precoce específico e a diminuição ou eliminação das sequelas associadas à cada patologia. Nesse contexto, é importante que existam padrões de tempo para cada etapa do rastreamento, uma vez que atrasos em uma ou mais fases comprometerão o principal objetivo do programa<sup>14</sup>. A PKU é um distúrbio hereditário diagnosticado na TN pelo TP com incidência relativamente alta, em comparação com as outras doenças metabólicas e, caso não seja detectada e tratada precocemente, leva a deficiência intelectual irreversível<sup>1,2</sup>. Portanto, verificar a situação da TN para PKU no Brasil é extremamente relevante.

Os dez estudos inclusos nessa revisão foram conduzidos nos estados de Sergipe<sup>17</sup>, Tocantins<sup>18</sup>, Bahia<sup>9,24</sup>, Rio de Janeiro/RJ<sup>19,22</sup>, Mato Grosso<sup>8</sup>, Santa Catarina<sup>21</sup> e São Paulo/SP<sup>20,23</sup>. Dos estudos conduzidos na Bahia, um deles apresentou dados estaduais<sup>9</sup> e o outro correspondente à região do Recôncavo Baiano (municípios de Cruz das Almas e Valença)<sup>24</sup>. Os dois estudos do estado de SP exibiram resultados referentes aos municípios da regional de Ribeirão Preto<sup>20</sup> e da cidade de Araraquara<sup>23</sup>, não sendo, portanto, representativos de todo o estado. O estado do RJ possuía dois SRTN, designados como modelos A e B<sup>19,22</sup>. Os desfechos cobertura e incidência foram objetivo de quatro estudos<sup>21-24</sup> e os seis restantes analisaram, além dessas variáveis, também a idade na coleta do TP, confirmação diagnóstica e início do tratamento<sup>8,9,17-20</sup>. Ficou evidente que as variáveis investigadas nos estudos inclusos nessa revisão foram divergentes, o que compromete a comparação entre os dados e dificulta traçar um perfil do panorama nacional da triagem para PKU, além do fato do pequeno número de trabalhos publicados sobre o tema abranger apenas sete estados brasileiros, sendo que três deles exibiram dados municipais<sup>23,24</sup> ou regionais<sup>20</sup>.

Um parâmetro de importância crucial na avaliação de um PTN é sua cobertura. Acreditamos que a cobertura acima de 100% para o município de Cruz das Almas foi super-estimado, não refletindo a realidade. Portanto, de modo geral a cobertura

variou de 32,3% a 95%. Coberturas de 75%, aproximadamente, foram referidas para os estados credenciados na fase I do PNTN<sup>8,17,18</sup> e uma cobertura populacional inferior a 70% foi encontrada no Mato Grosso, no entanto, o SRTN desse estado foi implantado em 2003 e esse valor é referente ao biênio 2003-2004<sup>8</sup>. No estado da Bahia, a cobertura foi cerca de 90% entre 2007 e 2009<sup>9</sup>, valor acima daquele apresentado por Sergipe, que também pertence a região nordeste. Uma cobertura de 72% foi relatada para Sergipe em 2003, mostrando uma evolução nessa variável<sup>25</sup>. Um estudo prévio na Bahia havia relatado uma cobertura de 71,5% em 2003<sup>6</sup>. A maior cobertura foi relatada para o estado de São Paulo, com cobertura geral de 94,5% no período de 1994 a 2005<sup>20</sup>, no entanto esse valor não reflete a realidade estadual pois são apresentados dados da região de Ribeirão Preto apenas. Os valores de cobertura encontrados nos estados de São Paulo e Bahia foram melhores que a média de cobertura nacional que, em 2005, foi 80%<sup>26</sup>. Uma pesquisa do tipo revisão conduzida em 2010 avaliou a cobertura da TN em diversos países, inclusive no Brasil e mostrou que, em nosso país, as maiores coberturas encontram-se nos estados credenciados na fase III (cerca de 96%) e o inverso naqueles da fase I (valores variando de 47% a 76%). Na América Latina, a cobertura foi de 49% com dados de catorze países<sup>26</sup>. Em relação ao estado de São Paulo, vale esclarecer que o HCFMRP (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto) é um dos sete Centros de Referência de TN do estado e realiza testes de triagem em crianças nascidas em um dos 66 municípios (25 cidades do Departamento Regional de Saúde/DRS de Ribeirão Preto, 22 do DRS de Franca e 19 do DRS de Barretos). A cobertura média do PTN do HCFMRP foi, respectivamente, 93,3%; 99% e 93,7% nos DRSs de Ribeirão Preto, Franca e Barretos (média geral = 94,5%)<sup>20</sup>. Dos três estados credenciados na fase II do PNTN, o Rio de Janeiro apresentou o menor valor de cobertura<sup>9,19,20,22,24</sup>. Nesse estado, a existência de dois SRTN com estratégias diferenciadas para cada etapa do processo torna mais complexo o PTN no RJ<sup>19,22</sup>. Percebe-se que os estados brasileiros devem ampliar a cobertura da triagem dos NV visando atingir 100%. O valor das coberturas apresentadas pelos diversos estados brasileiros podem não representar a realidade, uma vez que nem to-

dos os neonatos realizam seus exames pelo SUS. Os laboratórios particulares não precisam relatar ao MS ou às Secretarias de Saúde o número de TP realizados, podendo resultar numa subestimativa da cobertura.

Em relação à incidência de PKU, a maior foi relatada em Sergipe (1/8.690)<sup>17</sup> e a menor, no Mato Grosso (1/33.068)<sup>8</sup>. No período de 1998 a 2003, a incidência para PKU em Sergipe foi 1/23.036<sup>25</sup>. Incidências discrepantes de PKU foram referidas em Santa Catarina, variando de 1/76.631 (2004) a 1/7.368 (2008)<sup>21</sup>. Dois estudos foram conduzidos na Bahia, um deles não detectou indivíduos com PKU<sup>24</sup> e o outro mostrou que a doença foi detectada pela TN em 91 casos (82%)<sup>9</sup>. Apesar do diagnóstico da PKU ser realizado no período neonatal pelo TP, que é um exame gratuito e obrigatório, uma pequena porcentagem dos casos foram detectados tardiamente pela presença da doença clínica e os pacientes exibiram como principal manifestação a deficiência intelectual, variando de leve à grave<sup>9</sup>.

Quanto à idade da criança no momento da coleta, o MS preconiza como ideal entre o 3º e 7º dia de vida do neonato, preferencialmente no 5º dia. O período entre oito e 30 dias é considerado aceitável e, acima de 30 dias como inapropriado. Nos estados de Mato Grosso e Rio de Janeiro, a maioria das crianças realizou o teste de triagem entre 8 e 30 dias de vida<sup>8,19</sup>. Dados semelhantes foram encontrados na Bahia, pois na coleta, 63,9% das crianças estavam com idade entre 8 dias e 1 mês; 14,5% com até 7 dias e 21,6% com mais de um mês<sup>6</sup>. De um modo geral, a idade da criança na coleta do TP variou de seis<sup>8</sup> a dez dias<sup>17</sup>. Esses achados mostram a necessidade de divulgação e orientação aos pais e profissionais de saúde quanto à idade ideal preconizada para realização do TP a fim de instituir precocemente o tratamento e prevenir o estabelecimento da doença clínica. Em Sergipe, das 43.449 crianças avaliadas no período, somente 26,7% delas estavam na idade ideal (4,76±1,04 dias)<sup>17</sup>. Quanto ao tratamento, nos quatro pacientes sob restrição de fenilalanina alimentar, o controle metabólico foi frequentemente difícil<sup>17</sup>. Para que o resultado do exame para diagnóstico de PKU seja confiável, ou seja, não resulte em um falso-negativo, é necessário que o RN tenha mamado uma quantidade suficiente de leite para que a PHE se acumule no sangue. Portanto, a coleta do TP deve

ocorrer 48 horas após o início da amamentação, o que nem sempre é sinônimo de 48 horas de vida do neonato. A realização de campanhas educativas incluindo profissionais de saúde e a população contribuiria para a coleta do TP em período preconizado pelo MS.

Na maioria dos estudos, a idade da criança no início do tratamento foi por volta de 50-60 dias<sup>8,9,17-19</sup>. Dois estudos conduzidos em Sergipe mostraram que foi mantida a idade de 51±12 (média ± desvio padrão) dias para terapia para PKU, no entanto, houve diminuição na idade da criança na coleta (12±11 dias em 2003 versus 10±7 dias em 2007)<sup>17,25</sup>. Na Bahia, para os casos de PKU clássica, a média de idade na primeira consulta foi 39,5 dias (mediana 34,5 dias). Esse valor mostrou-se ainda elevado, uma vez que a recomendação é que o tratamento se inicie no primeiro mês de vida<sup>9</sup>. Um estudo prévio nesse mesmo estado revelou melhora significativa nessa variável tendo em vista que crianças diagnosticadas com PKU até setembro de 2005 apresentaram média e desvio padrão no início do tratamento de 56,6±37,8 dias (mediana 45 dias)<sup>27</sup>. Os dados da maioria dos estudos mostraram que é necessário melhorar essa variável com a finalidade de atingir o objetivo principal da TN que é a prevenção de sequelas neurológicas. Assim, a efetividade do programa na prevenção de sequelas fica comprometida. O tratamento foi iniciado mais precocemente (aproximadamente 25 dias) nas crianças triadas em Ribeirão Preto, um município do interior do estado de São Paulo<sup>20</sup>. No entanto, o Hospital Universitário de Ribeirão Preto não é o único SRTN do estado de SP, o que não nos permite extrapolar esses resultados a nível estadual<sup>20</sup>.

A maioria dos estudos concluiu que, a idade na coleta, a confirmação diagnóstica e o início do tratamento ocorreram tardiamente<sup>8,9,17,18</sup>. Vale destacar que, a idade na coleta e o atraso na fase de confirmação diagnóstica são os principais motivos para o atraso do início do tratamento dos casos detectados pelos serviços<sup>21</sup>. Nos SRTN de Mato Grosso e Tocantins, vários fatores contribuíram para a baixa cobertura, atraso na coleta do teste e início do tratamento e incluem extensão territorial desses estados, dificuldade de acesso a capital, localização geográfica de alguns municípios com grande parte da população na zona rural onde o acesso aos postos de coleta para a realização dos exames é

ainda mais difícil, além das péssimas condições nas estradas nos períodos de chuva. Somado a isso, há a rotatividade dos funcionários que atuam na TN o que compromete a efetividade do programa<sup>8,18</sup>.

De acordo com Magalhães et al.<sup>20</sup> para que um PTN consiga atingir plenamente seus objetivos é fundamental que sejam realizadas avaliações periódicas da qualidade do programa, reportando-se os resultados destas avaliações às autoridades públicas responsáveis, de modo que eventuais modificações possam ser implementadas para aprimorá-lo. Eles também sugerem a criação do "Dia do Teste do Pezinho" como sendo o 3º dia de vida do RN<sup>20</sup>. Essa estratégia de divulgação da TN possibilitaria uma implementação na efetividade do PTN, com ampliação da cobertura e diminuição do tempo para início do tratamento. Além disso, permitiria uma maior visibilidade desse programa, pois atualmente os cuidados com o neonato são focados principalmente na amamentação e vacinação, ficando a realização do TP em segundo plano.

As ações de TN são componente importante da puericultura e, portanto, a Enfermagem e Pediatria podem atuar concomitantemente visando melhorar o desempenho dos PTNs. Embora o pediatra ocupe lugar proeminente, seu conhecimento das doenças triadas, do tratamento e do prognóstico é pequeno<sup>15</sup>. Em relação à Enfermagem, esse profissional de saúde mantém contato direto com a mãe desde o pré-natal até o puerpério, além de ter como principal atribuição a Educação em Saúde<sup>28-30</sup>. Em relação ao pré-natal, o enfermeiro que atua nessa área tem como competência a orientação sobre os cuidados com o RN, amamentação e vacinação<sup>31</sup>. No entanto, estudos prévios têm demonstrado comprometimento da ação dos enfermeiros na TN<sup>30,32</sup>. Um dos estudos refere que é necessário rever a atuação da enfermagem pediátrica no rastreamento das doenças no PNTN, pois uma assistência de enfermagem com qualidade implica em 100% de cobertura dos NV, incidência nula de reconvocação do exame pela má qualidade da primeira coleta, prevalência nula de crianças sequeladas e famílias conscientes e preparadas para o cuidado com o filho afetado<sup>7</sup>. Vale ainda destacar que, a coleta do TP é um procedimento de enfermagem. Um dos estudos aqui apresentados mostrou que amostra inadequada para análise foi a causa mais frequente de reconvocação<sup>8</sup>. Na Bahia, cerca de 2% dos indi-

víduos testados foram reconvocados no ano de 2003 devido a falhas durante o processo de coleta<sup>6</sup>. Nesse sentido, é evidente a necessidade de educação permanente e continuada aos profissionais de saúde visando à prestação de uma assistência integral ao RN e sua família.

Metade dos estudos inclusos nessa revisão teve como objetivo avaliar o PTN<sup>8,17-20</sup>. Um processo avaliativo torna-se necessário para subsidiar os gestores com informações úteis na revisão de estratégias e ajustes necessários para que os PTNs aumentem sua efetividade<sup>19</sup>. Nessa direção, estudos com esse enfoque são extremamente importantes e devem ser realizados rotineiramente, pois podem mostrar lacunas nos PTNs evidenciando assim a necessidade de aprimoramento desse programa.

Os PTN têm como metas principais a cobertura universal e a urgência no diagnóstico e tratamento dos casos afetados<sup>19</sup>. O alcance dessas metas representa um grande desafio evidenciando a complexidade deste programa. Os resultados apresentados nessa revisão mostraram desempenhos aquém daqueles preconizados. Ainda, esse estudo mostrou uma escassez de publicações sobre a situação da TN para PKU nos diversos estados de nosso país, o que dificulta a generalização e comparação dos dados. Devemos considerar também que, as coberturas apresentadas podem não revelar a real situação da TN no Brasil uma vez que a realização de testes na rede privada inviabiliza contabilizar os dados oficiais.

## Conclusão

A triagem para Fenilcetonúria nos estados brasileiros precisa ser melhorada principalmente quanto à idade de início do tratamento. Essa condição genética está associada a significativa deficiência intelectual e, portanto, é imprescindível o tratamento precoce adequado. Ainda, a maioria das crianças realizaram o Teste do Pezinho entre 8 e 30 dias de vida, sendo que o ideal seria do 3º ao 7º dia de vida do RN, de acordo com o Ministério da Saúde. Com relação à cobertura do PNTN, uma possível explicação para sua parcialidade é a realização do exame por laboratórios particulares, cujos dados não são contabilizados nos registros oficiais do estado.

O pequeno número de trabalhos sobre a temática e falta de dados necessários para uma melhor análise entre as pesquisas publicadas revelam que as informações são ainda insuficientes para uma análise mais acurada da real situação da TN para PKU no Brasil.

Esses dados mostram a complexidade deste programa de saúde pública e reforçam a necessidade de maior atenção a área de Triagem Neonatal.

## Referências

- Mira NVM, Marquez UML. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria. *Rev Saúde Pública*. 2000; 34: 86-96.
- Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010; 376(9750): 1417-27.
- Santos LL, Magalhães M de C, Reis A de O, Starling AL, Januário JN, Fonseca CG, et al. Frequencies of phenylalanine hydroxylase mutations I65T, R252W, R261Q, R261X, IVS10nt11, V388M, R408W, Y414C, and IVS12nt1 in Minas Gerais, Brazil. *Genet Mol Res*. 2006; 5: 16-23.
- Santos ES, Rocha MAA, Oliveira HMNS, Costa D, Amorim T, Acosta AX. Caracterização genético-clínica de pacientes com fenilcetonúria no Estado de Alagoas. *Scientia Medica (Porto Alegre)* 2012; 22: 64-70.
- Acosta AX, Silva Jr WA, Carvalho TM, Gomes M, Zago MA. Mutations of the phenylalanine hydroxylase (PAH) gene in Brazilian patients with phenylketonuria. *Hum Mutat*. 2001; 17:122-30.
- Almeida A de M, Godinho TM, Teles MS, Rehem APP, Jalil HM, Fukuda TG, et al. Avaliação do Programa de Triagem Neonatal na Bahia no ano de 2003. *Rev Bras Saúde Matern Infant.*, Recife. 2006; 6: 85-91.
- Luz G dos S, Carvalho MD, Pelloso SM, Higarashi IH. Prevalence of diseases diagnosed by the Program of Neonatal Screening in Maringá, Paraná, Brazil: 2001-2006. *Rev Gaucha Enferm*. 2008; 29: 446-53.
- Stranieri I, Takano OA. Evaluation of the Neonatal Screening Program for congenital hypothyroidism and phenylketonuria in the State of Mato Grosso, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009; 53: 446-52.
- Amorim T, Boa-Sorte N, Leite MEQ, Acosta AX. Aspectos clínicos e demográficos da fenilcetonúria no Estado da Bahia. *Rev Paul Pediatr*. [online]. 2011; 29: 612-7.
- Monteiro LTB, Cândido LMB. Fenilcetonúria no Brasil: evolução e casos. *Rev Nutr PUCCAMP*. 2006; 19: 381-7.
- Karam S de M, Jardim LB, Giugliani R, Horta BL. Triagem neonatal para hiperfenilalaninemia: um estudo de coorte. *Revista da AMRIGS, Porto Alegre* 2012; 56: 17-21.
- Lei Federal 8.069 de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente [Internet]. Brasília; 1990. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/Leis/L8069.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L8069.htm).
- Portaria Ministerial nº 822, de 06 de junho de 2001. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal – PNTN. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/GM/GM-822.htm>.
- BRASIL, 2004. Ministério da Saúde. Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal. 2. ed. ampl. Brasília, 2004.
- Leão LL, Aguiar MJ. Newborn screening: what pediatricians should know. *J Pediatr (Rio J)*. 2008; 84(4 Suppl): S80-90.
- Portaria nº2.829, de 14 de dezembro de 2012. Inclui a Fase IV no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Brasília: Ministério da Saúde; 2012. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2829\\_14\\_12\\_2012.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2829_14_12_2012.html)
- Ramalho AR, Ramalho RJ, Oliveira CR, Magalhães MM, Santos EG, Sarmento PM, et al. Evaluation of effectiveness and outcome of PKU screening and management in the State of Sergipe, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014; 58: 62-7.
- Mendes LC, Santos TT, Bringel F de A. Evolution of the neonatal screening program in the state of Tocantins. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013; 57: 112-9.
- Botler J, Camacho LA, Cruz MM. Performance analysis of the Rio de Janeiro State Neonatal Screening Program, 2005-2007. *Cad Saude Publica*. 2011; 27: 2419-28.
- Magalhães PK, Turcato M de F, Angulo I de L, Maciel LM. [Neonatal screening program at the university hospital of the Ribeirão Preto School of Medicine, São Paulo University, Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2009; 25: 445-54.
- Nunes AK, Wachholz RG, Rover MRM, Souza LC. Prevalência de patologias detectadas pela triagem neonatal em Santa Catarina. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013; 57: 360-7.
- Botler J, Camacho LA, Cruz MM. Phenylketonuria, congenital hypothyroidism and haemoglobinopathies: public health issues for a Brazilian newborn screening program. *Cad Saude Publica*. 2012; 28: 1623-31.
- Vespoli S, Marques M, Marane SSG, Santos VF, Chung MC, Santos JL. Análise das prevalências de doenças detectadas pelo programa nacional de triagem neonatal no município de Araraquara no ano de 2009. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2011; 32: 269-73.
- Costa SN, Boa-Sorte N, Couto RD, Oliveira EG de, Couto FD. Triagem neonatal para Fenilcetonúria, Hipotireoidismo congênito e Hemoglobinopatias no Recôncavo Baiano: Avaliação da cobertura em Cruz das Almas e Valença, Bahia, Brasil. *Rev Baiana Saúde Pública*. 2012; 36: 831-43.
- Ramalho RJ, Ramalho AR, Oliveira CR, Aguiar-Oliveira MH. [Evolution of the screening program for congenital hypothyroidism and phenylketonuria in the Sergipe State from 1995 to 2003]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004; 48: 890-6.
- Botler J, Camacho LA, da Cruz MM, George P. Neonatal screening – the challenge of an universal and effective coverage. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2010; 15: 493-508.
- Amorim T, Gatto SPP, Boa-Sorte N, Leite MEQ, Fontes MIMM, Barretto J, et al. Aspectos clínicos da fenilcetonúria em serviço de referência em triagem neonatal da Bahia. *Rev Bras Saúde Matern Infant.*, Recife. 2005; 5: 457-62.
- Cervera DPP, Parreira BDM, Goulart BF. Educação em saúde: percepção dos enfermeiros da atenção básica em Uberaba (MG). *Ciênc Saúde Coletiva*. 2011; 16: 1547-54.
- Colome JS, Oliveira DLLC de. Educação em saúde: por quem e para quem? A visão de estudantes de graduação em enfermagem. *Texto contexto – enferm*. 2012; 21: 177-84.
- Acosta DF, Strefling ISS, Gomes VLO. Triagem Neonatal: (Re)Pensando a Prática de Enfermagem. *Rev Enferm. UFPE, Recife* 2013; 7: 572-8.
- Duarte SJH, Almeida EP. O papel do enfermeiro do Programa Saúde da Família no atendimento pré-natal. *Rev Enferm Cent.-Oeste Min*. 2014; 4: 1029-35.
- Benincasa TO, Oliveira CB, Zanoni IH, Lima SAO, Martins DC. Triagem Neonatal: a percepção teórica da equipe de enfermagem da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. *Revista do Instituto de Ciências da Saúde*. 2009; 27: 109-14.