

# Triagem neonatal para fenilcetonúria e hiperfenilalaninemia permanente: a base de dados do IJC de 2010 a 2015

Neonatal screening for phenylketonuria and permanent hyperphenylalaninemia: the database of IJC from 2010 to 2015

Alline Coiado<sup>1</sup>, Marina Sampaio<sup>1</sup>, Thais Tellini<sup>1</sup>, Sônia Marchezi Hadachi<sup>2</sup>, Lene Garcia Barbosa<sup>1</sup>

## Resumo

**Objetivo:** A fenilcetonúria é uma das principais causas de deficiência intelectual, e possui tratamento eficaz, se realizado o diagnóstico e tratamento de forma precoce e um acompanhamento por toda vida. O objetivo deste trabalho é levantar a prevalência de recém-nascidos portadores de fenilcetonúria identificados pela triagem neonatal. **Métodos:** Estudo transversal no qual foi feito um levantamento de dados sobre triagem neonatal para doença fenilcetonúria realizada num Serviço de Referência de Triagem Neonatal, no período de 1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2015.

**Resultados:** Foi encontrado no período de 5 anos, uma prevalência aproximada de fenilcetonúria de 1: 14.700 e de hiperfenilalaninemia permanente é de 1: 54.500 nascidos vivos. Por meio dos resultados obtidos é possível demonstrar a relevância das coletas e do seguimento no primeiro ano de vida e de amostras alteradas, assim como a gravidade da população feminina portadora de fenilcetonúria e hiperfenilalaninemia benigna, enfatizando o aumento de possíveis danos cerebrais na fase gestacional. **Conclusão:** A prevalência de fenilcetonúria e hiperfenilalaninemia permanente é alta. As coletas e o seguimento no primeiro ano de vida das amostras alteradas é de extrema importância, principalmente para a população feminina portadora de fenilcetonúria e hiperfenilalaninemia permanente, enfatizando o aumento de possíveis danos cerebrais na fase gestacional.

**Palavras chave:** Fenilcetonúrias, Fenilalanina, Triagem neonatal

1. Universidade Anhembi Morumbi. Faculdade de Medicina. São Paulo - SP - Brasil

2. Instituto João Clemente. Laboratório do Serviço de Referência em Triagem Neonatal. São Paulo - SP - Brasil

**Instituição:** Universidade Anhembi Morumbi. Faculdade de Medicina. São Paulo - SP - Brasil

**Endereço para correspondência:** Lene Garcia Barbosa. Endereço: Rua Dr. Almeida Lima, 1.134 - Mooca - 03164-000 - São Paulo - SP - Brasil. E-mail: lgbarbosa@anhembi.br

**Conflito de interesse:** Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

**Fonte financiadora:** Financiamento próprio.

## Abstract

Phenylketonuria is one of the main causes of intellectual disability, and it has effective treatment, if the diagnosis and treatment is performed early and a lifelong follow-up. The objective of this study is to determine the prevalence of newborns with phenylketonuria identified by newborn screening. **Methods:** A cross-sectional study was carried out in which a data collection on newborn screening for phenylketonuria disease was carried out at the Newborn Screening Reference Service from January 1, 2010 to December 31, 2015. **Results:** It was found in a 5-year period, an approximate prevalence of phenylketonuria of 1: 14,700 and permanent hyperphenylalaninemia is 1: 54,500 newborns. By means of the obtained results, it is possible to demonstrate the relevance of the recollects and the follow-up in the first year of life and of altered samples, as well as the severity of the female population with phenylketonuria and permanent hyperphenylalaninemia, emphasizing the increase of possible brain damages in the gestational phase. **Conclusion:** The prevalence of phenylketonuria and permanent hyperphenylalaninemia is high. Recollect and follow-up in the first year of life of the altered samples is extremely important, especially for the female population with phenylketonuria and permanent hyperphenylalaninemia, emphasizing the increase of possible brain damage in the gestational phase.

**Keywords:** Phenylketonurias. Phenylalanine, Newborn screening

## Introdução

A fenilcetonúria (PKU) é uma doença genética autossômica recessiva causada por uma mutação no cromossomo 13, gene que codifica a enzima fenilalanina-hidroxilase, responsável pela transformação do aminoácido fenilalanina em tirosina no fígado. Devido à incapacidade de degradar a fenilalanina, os pacientes portadores desta patologia acumulam este aminoácido no corpo. A hiperfenilalaninemia prejudica o desenvolvimento do sistema nervoso central e

interfere no funcionamento do cérebro. A deficiência mental é a mais importante sequela dessa doença. A detecção precoce e terapia adequada podem prevenir danos cerebrais permanentes<sup>(1-3)</sup>.

Mutações do gene da enzima PAH podem variar desde uma deficiência leve até uma ausência completa da enzima. Normalmente resulta em elevações de PHE no sangue maior do que 20 mg/dL (ausência da enzima) à deficiência parcial da enzima resultando um aumento de PHE (hiperfenilalaninemia). Se não for tratada a PKU pode levar deficiência intelectual, convulsões e outros problemas médicos graves. É uma condição tratável com restrições dietéticas rígidas de PHE<sup>(1,4)</sup>.

A deficiência de PAH apresenta um espectro de gravidade, e diferentes esquemas de classificação têm sido propostos para auxiliar no manejo clínico. A classificação mais utilizada divide a PKU em: PKU clássica – forma mais grave da doença, onde se tem deficiência completa da enzima PAH e os níveis de PHE são superiores a 20mg/dL, moderada quando os níveis de PHE estão entre >15 e <20 mg/dL, leve – níveis de PHE entre >10 e <15 mg/dL e hiperfenilalaninemia permanente ou permanente quando a PHE sanguínea está entre >4 mg/dL e <10 mg/dL (não apresentando sintomatologia clínica) e deficiência da cofator BH4<sup>(5-6)</sup>.

A PKU é uma das principais causas de deficiência intelectual no Brasil, e possui tratamento eficaz, se realizado o diagnóstico e tratamento de forma precoce e um acompanhamento por toda vida. O objetivo deste estudo foi determinar prevalência da fenilcetonúria geral e específica segundo a classificação: leve, moderada e grave (clássica) e da hiperfenilalaninemia permanente, no Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Ins-

tituto Jô Clemente (IJC), para que melhores estratégias de prevenção possam ser realizadas, tanto de forma coletiva quanto individualmente, incluindo medidas de políticas públicas, a fim de orientar as gestantes e mães de filhos fenilcetonúricos quanto à importância da realização da triagem neonatal (“teste do pezinho”) no tempo adequado, a instituição de dieta precoce e conscientização sobre a hiperfenilalaninemia permanente e maternas e possíveis consequências sobre o feto.

## Material e Métodos

Este estudo é classificado como um estudo transversal, no qual foi feito um levantamento de dados sobre a triagem neonatal para a doença fenilcetonúria realizada no Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Instituto Jô Clemente (IJC), localizada na Rua Loefgreen 2109, na Vila Clementino, São Paulo, São Paulo, no período de 01 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2015.

O estudo atendeu as prerrogativas da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, quanto aos parâmetros da pesquisa em seres humanos, sendo solicitado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Anhembi Morumbi e do IJC, através da Plataforma Brasil, pelo parecer de número 1691459 e CAAE 58823416.6.0000.5492.

Para o determinado estudo foi utilizado o banco de dados do laboratório de triagem neonatal do IJC, do Estado de São Paulo - na região de cobertura do estado de São Paulo: grande São Paulo, Araraquara, Baixada Santista, Piracicaba, Registro, São José do Rio Preto, Sorocaba e Taubaté (Figura 1)



**Figura 1** - Mapa de cobertura da Triagem Neonatal do IJC, no estado de São Paulo (RRAS: I, III, IV, X, XII, XV, XVI, XVII). Fonte: São Paulo (Estado). Secretaria da Saúde e IJC.

Foram coletados, dados como: data da coleta, data de nascimento, número do exame, primeiro resultado, recoletas (resultados), número total de exames por ano, número de exames alterados em acompanhamento.

Os exames alterados para fenilalanina, acima de 10 mg/dL foram classificados como fenilcetonúria clássica ou grave (>20 mg/dL), leve (>10 mg/dL e <15 mg/dL) e moderada (>15 mg/dL e <20 mg/dL), já no primeiro exame (confirmação) e exames que após 1 ano de acompanhamento mantiverem resultado para fenilalanina entre 4 e 10mg/dL foram classificados com hiperfenilalaninemia permanente.

Os dados coletados foram tabulados e as médias dos resultados dos exames foram contabilizadas, quanto à fenilcetonúria clássica, leve, moderada e hiperfenilalaninemia permanente. Assim, foi possível avaliar a real situação desta entidade no Serviço de Referência em Triagem Neonatal do IJC, que realiza parte dos exames no estado de São Paulo.

## Resultados

A Triagem Neonatal foi realizada em 762.831 recém-nascidos (48% do sexo feminino, 50% do sexo masculino e 2% sexo indeterminado), no período de 2010 a 2015, na área de abrangência do Serviço de Referência em Triagem Neonatal do IJC.

Foram encontrados 129 resultados alterados (>4 mg/dL) na primeira amostra, sendo 75 do sexo masculino, 54 do sexo feminino e 23 prematuros. A distribuição quanto ao tipo de alteração encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1	
Classificação dos resultados alterados de acordo com a 1ª amostra	
Fenilcetonúria	Número de exames alterados
Grave (clássica)	4
Moderada	6
Leve	10
Herfenilalaninemia permanente	109
<b>TOTAL</b>	<b>129</b>

Todos os recém-nascidos com exames alterados na primeira amostra, foram reconvocados e os resultados encontrados, estão relacionados na Tabela 2.

Os 23 lactentes com exames classificados como hiperfenilalaninemia permanente pela segunda amostra, foram reconvocados, para novas coletas, durante o primeiro ano de vida, 4 não realizaram novas coletas, 4 normalizaram e 5 foram reclassificados como fenilcetonúria (22%) (Tabela 3).

Tabela 2	
Classificação dos resultados alterados de acordo com a 2ª amostra	
Fenilcetonúria	Número de exames alterados
Grave (clássica)	27
Moderada	14
Leve	6
Herfenilalaninemia permanente	23
Normalizaram	38
Óbitos	10
Não realizaram	11
<b>TOTAL</b>	<b>129</b>

Nosso estudo encontrou durante o período de 5 anos, uma prevalência aproximada de fenilcetonúria de 1:14.700 e de hiperfenilalaninemia permanente é de 1:54.500, no estado de São Paulo, mais especificamente na área de cobertura do IJC.

## Discussão

A fenilcetonúria é uma doença autossômica recessiva que ocorre em todos os grupos étnicos e tem uma incidência em recém-nascidos variando entre 1:10.000 a 1:20.000 nascimentos nos Estados Unidos e na Europa, respectivamente. No Brasil, segundo o Ministério da Saúde a prevalência de fenilcetonúria está em torno de 12.000 a 25.000 nascidos vivos<sup>(6-8)</sup>. Em nosso estudo encontramos, durante um período de 5 anos, uma prevalência aproximada de fenilcetonúria de 1:14.700 nascidos vivos, através do levantamento de dados sobre a triagem neonatal para a doença fenilcetonúria realizada no IJC.

A prevalência da hiperfenilalaninemia permanente foi de 1:54.500 nascidos vivos, uma prevalência bastante expressiva, já que no município de São Paulo, o número de nascidos vivos está ao redor de 175.000 nascimento por ano (dados de 2015)<sup>(9)</sup>. Este resultado foi possível de se obter após o acompanhamento e recoletas durante pelo menos o 1º ano de vida ou mais daqueles indivíduos que apresentaram a 1ª e 2ª amostras alteradas (entre 4 mg/dL e 10 mg/dL), pelo sistema de busca ativa do IJC.

Não encontramos dados sobre a prevalência específica da hiperfenilalaninemia permanente, em estudos prévios. Sabemos da importância, do diagnóstico da hiperfenilalaninemia permanente na população do sexo feminino, pois apesar de ser uma condição benigna, de não apresentar sintomas clínicos; durante a gestação, níveis de FAL acima de 4 mg/dL para a gestante, podem predispor ao conceito a lesões

Tabela 3

**Classificação dos resultados alterados de acordo com as demais coletas**

1º EXAME (mg/dL)	2º EXAME (mg/dL)	Nº coleta alterada/ normalizado	Idade quando alterou/ normalizou	Valor do resultado (mg/dL)
5,3	4,1	4º	73 dias	0,8
4,1	4,1	7º	457 dias	4,7
4,3	4,2	-	-	-
6	4,6	-	-	-
16,4	4,9	4º	63 dias	0,8
5,1	5	4º	84 dias	3,2
8	5,1	8ª	342 dias	5,9
4,1	5,1	7º	183 dias	3,7
8,3	5,5	5ª	127 dias	11,6
4,4	5,5	7º	455 dias	6,5
5,9	5,5	15º	397 dias	4,7
7,2	5,7	-	-	-
4,9	5,8	-	-	-
5,2	6,1	12º	338 dias	6,1
5,8	6,4	12º	323 dias	6,8
4,7	6,7	11ª	360 dias	8,9
7,2	7,2	6ª	200 dias	15,1
4,2	7,5	8ª	345 dias	3,7
4,2	7,5	8ª	345 dias	3,7
6,2	7,5	10º	332 dias	7,5
7,2	8,2	3ª	114 dias	12,7
6,7	9,1	7ª	306 dias	16,8
6	9,2	3ª	33 dias	10,8

cerebrais, como microcefalia e deficiência mental, assim como malformações cardíacas e baixo peso ao nascimento<sup>(10-12)</sup>.

Verificamos que durante as recoletas, os casos de hiperfenilalaninemia permanente foram reclassificados como fenilcetonúria, a partir da 3ª até a sétima amostra, com uma idade variando entre 24 a 306 dias de vida, sendo reclassificados como fenilcetonúria leve a moderada, demonstrando a importância do acompanhamento desses indivíduos com exames levemente alterados, por até pelo menos o primeiro ano de vida, onde a sobrecarga proteica é maior, elevando os níveis da FAL acima de 10 mg/dL.

Portanto, mulheres em idade fértil, com fenilcetonúria ou com hiperfenilalaninemia permanente, devem realizar o controle dos níveis séricos de fenilalanina, através da dieta para fenilcetonúria para manter os níveis de FAL <4 mg/dL tanto antes quanto no decorrer da gravidez, de modo a evitar a hiperfenilalaninemia materna<sup>(5,10,13-17)</sup>. Os aspectos sociais e

psicológicos têm papel importante na educação destas mulheres. São necessários programas de orientação realizados por profissionais da saúde para prover as mulheres fenilcetonúricas ou com hiperfenilalaninemia permanente, o conhecimento da sua doença, suas implicações sobre o feto, a importância da decisão de reprodução e conscientização da necessidade de iniciar o tratamento clínico apropriado<sup>(8,17-18)</sup>.

### Conclusão

Este estudo conclui que através dos resultados obtidos foi possível demonstrar a prevalência de fenilcetonúria e principalmente da hiperfenilalaninemia permanente e a relevância das recoletas das amostras alteradas e de seu seguimento no primeiro ano de vida, principalmente da população feminina portadora de fenilcetonúria e hiperfenilalaninemia permanente, enfatizando o aumento de possíveis danos cerebrais na fase gestacional.

## Agradecimentos

Agradecemos a toda equipe do Laboratório do IJC por todo apoio, em especial ao setor de busca ativa, por nos ajudar no levantamento dos dados de recoletas.

## Referências

1. Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Vogelstein B, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.1667-724.
2. Williams RA, Mamotte CD, Burnett JR. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *Clin Biochem Rev*. 2008; 29(1):31-41.
3. Voet D, Voet JG. *Fundamentos da bioquímica*. 4<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: Artmed; 2013.
4. Kayaalp E, Treacy E, Waters PJ, Byck S, Nowacki P, Scriver CR. Human phenylalanine hydroxylase mutations and hyperphenylalaninemia phenotypes: a metanalysis of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet*. 1997; 61(6): 1309-17.
5. Haac A, Santos MP. Fenilcetonúria: diagnóstico e tratamento. *Com Ciências Saúde*. 2012; 23(4):263-70.
6. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2014; 16(2):188-200.
7. Strisciuglio P, Concolino D. New Strategies for the Treatment of Phenylketonuria (PKU). *Metabolites*. 2014, 4(4):1007-17.
8. Mira NVM, Marquez, UML. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria. *Rev Saúde Pública*, 2000, 34(1):86-96.
9. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. 2016 [Internet]. [citado 2021 Jun 25] Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvsp.def>.
10. Levy HL. Phenylketonuria: old disease, new approach to treatment. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(5):1811-3.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Triagem Neonatal – Legislações. [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2001 [citado 2021 Jun 05] Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/1082-sas-raiz/dahu-raiz/programa-nacional-de-triagem-neonatal/11-programa-nacional-de-triagem-neonatal/15157-legislacoes>.
12. Mesquita S, Crisóstomo A.; Saraiva J. Hiperfenilalaninemia materna - causa de microcefalia e atraso do desenvolvimento de uma criança: Maternal. *Rev. Nascer e Crescer*. 2004, 13(2):133-7.
13. Ergüven M. Phenylketonuria (Pku): Food controlled genetic disease. *Int J Food Eng Res*. 2015; 1(1):25-8.
14. Ramadevi, K. Phenylketonuria – Yesterday, today ... tomorrow. *Int J Pharm Bio Sci*. 2013; 4(2):B1185-9.
15. Marton da Silva MBG., Lacerda MR. “Teste do Pezinho: Por que coletar na alta hospitalar? *Rev Eletrônica Enferm*. [Internet]. 2003[citado 2021 Jun 25]; 5(2):60-4. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/fen/article/view/781/875>
16. Nalin T, Perry I, Refosco L, Netto C, Souza C, Vieira T, et al. Fenilcetonúria no sistema único de saúde: avaliação de adesão ao tratamento em um centro de atendimento do Rio Grande do Sul. *Rev HCPA*, 2010, 30(3):225-32.
17. Schuck, PF. Fenilcetonúria como causa de deficiência intelectual: conhecer bem para tratar melhor. *Rev DI*, 2012, 2:15-9.
18. Castro IPS, Borges JM, Chagas HA, Tibúrcio J, Starling ALP, Aguiar MJB. Relação entre níveis de fenilalanina, inteligência e condição socioeconômica de pacientes com fenilcetonúria. *J Pediatr*. 2012, 88(4):353-6.

---

Trabalho recebido: 30/10/2021

Trabalho aprovado: 24/11/2021

Trabalho publicado: 30/11/2021

Editor Responsável: Prof. Dr. Eitan Naaman Berezin (Editor Chefe)