

Fenilcetonúria: aspectos clínicos e epidemiológicos no Pará, Brasil

Phenylketonuria: clinical and epidemiology aspects in Pará, Brazil

DOI:10.34119/bjhrv5n2-347

Recebimento dos originais: 14/01/2022

Aceitação para publicação: 28/02/2022

Bruna Nunes Costa

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade do Estado do Pará

Endereço: Travessa Perebebuí, 2326, Marco – Belém, PA, CEP: 66087-662

E-mail: brunancosta13@gmail.com

Danilo Jun Kadosaki

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade do Estado do Pará

Endereço: Travessa Perebebuí, 2326, Marco – Belém, PA, CEP: 66087-662

E-mail: dankadosaki@gmail.com

Isislane Cristina Souza da Silva

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade do Estado do Pará

Endereço: Travessa Perebebuí, 2326, Marco – Belém, PA, CEP: 66087-662

E-mail: isis.souza.16@gmail.com

José Lucas Dias de Souza

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Estado do Pará

Endereço: Avenida Almirante Barroso, 3775 – Souza, Belém, PA, CEP: 66613-903

E-mail: jose_lucasdias@hotmail.com

Suzana Maria Klautau Ferreira

Instituição: Docente de Medicina na Universidade do Estado do Pará

Endereço: Travessa Perebebuí, 2326, Marco – Belém, PA, CEP: 66087-662

E-mail: suzanamkf@live.com

Consuelo Silva de Oliveira

Instituição: Docente de Medicina na Universidade do Estado do Pará

Endereço: Travessa Perebebuí, 2326, Marco – Belém, PA, CEP: 66087-662

E-mail: consuelooliveira@iec.gov.br

RESUMO

A fenilcetonúria é um erro inato do metabolismo, o qual por meio do Programa de Triagem Neonatal pode ser diagnosticada de forma precoce mediante a realização do teste do pezinho, preconizado entre o 3 a 5 dias de vida com o intuito de proporcionar tratamento precoce e uma boa qualidade de vida aos pacientes. Objetivo: Avaliar os aspectos clínicos e epidemiológicos dos pacientes diagnosticados com fenilcetonúria atendidos no serviço de referência de triagem neonatal no Pará. Métodos: Trata-se de um estudo transversal retrospectivo, no qual por meio de uma estatística descritiva foram

avaliados dados epidemiológicos quanto: o resultado e a data do teste do pezinho; informações das condições gestacionais, pré-natais e neonatais; quadro clínico no momento da admissão, se o diagnóstico foi precoce ou tardio. Resultados: Não foi evidenciado significância estatística no que tange a comparação da idade do teste do pezinho com as variáveis clínicas e epidemiológicas. Diante disso, 51,3% realizaram o teste do pezinho entre o 6° ao 29° dia de vida, contudo 25,7% realizaram o teste a partir do 30° dia de vida. Além disso, 56,4% efetivaram o exame de reconvocação em até 29 dias. Conclusão: É suma importância identificar os fatores que proporcionam a realização do teste do pezinho fora do período ideal. Dessa forma, o diagnóstico tardio, tratamento inadequado e as sequelas da doença poderão ser minimizadas e evitadas.

Palavras-chave: triagem neonatal, fenilcetonúria, epidemiologia.

ABSTRACT

Phenylketonuria is an inborn error of metabolism, which through the Neonatal Screening Program can be diagnosed early by performing the neonatal screening test, between the 3rd and 5th day of life in order to provide early treatment and a good quality of life for patients. Objective: Evaluate the clinical and epidemiological aspects of patients diagnosed with phenylketonuria treated at the referral neonatal screening service in Pará. Methods: This is a cross-sectional retrospective study that by a descriptive statistics were evaluated epidemiological data about: the result and date of the neonatal screening test; information on gestational, prenatal and neonatal conditions; clinical on admission, and the diagnosis was early or late. Results: There was no statistical significance regarding the comparison of the neonatal screening age with the clinical and epidemiological variables. Therefore, 51.3% performed the neonatal screening test between the 6th and 29th day of life, however 25.7% performed the test after the 30th day of life. In addition, 56.4% completed the recall exam within 29 days. Conclusion: It is extremely important to identify the factors that allow the performance of the neonatal screening test outside the ideal period. In this way, late diagnosis, inadequate treatment and disease sequelae can be minimized and avoided.

Keywords: neonatal screening, phenylketonuria, epidemiology.

1 INTRODUÇÃO

O Programa de Triagem Neonatal (PNTN) iniciou no Brasil na década de 70, na cidade de São Paulo, com o objetivo a princípio diagnosticar duas doenças: Fenilcetonúria (PKU) e Hipotireoidismo congênito, ao longo dos anos o programa disponibilizou a investigação de mais 4 outras patologias, sendo essas: Deficiência de Biotinidase, Fibrose Cística, Doença Falciforme, Hemoglobinopatias, e a partir de 2022, por meio da lei nº 14.154, de 26 de maio de 2021, expandirá significativamente de forma escalonada seu rol de doenças (BRASIL, 2016; BRASIL, 2021). Nesse cenário, torna-se válido ressaltar que a criação do programa foi um grande marco dentro do diagnóstico das doenças

congênitas, uma vez que proporcionou uma expectativa de vida de melhor qualidade as crianças com essas comorbidades (PILAR BC e MANFREDINI V, 2018).

Dentro desse contexto, a PKU é uma doença classificada como um erro inato do metabolismo, sendo considerada uma doença genética autossômica recessiva, na qual pode haver uma ausência ou deficiência da enzima fenilalanina-hidroxilase (FAH), ocasionando o acúmulo de fenilalanina (FAL) no sangue (BRASIL, 2020). A PKU pode ser diagnosticada de forma precoce por meio do rastreamento realizado pelo teste do pezinho, o qual é preconizado ser feito dentro do período de 3 a 5 dias de vida com o intuito de evitar atraso no diagnóstico, tratamento oportuno e proporcionar uma boa qualidade de vida (JAKS CDW, et al., 2018).

No que tange ao quadro clínico, a criança pode apresentar atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, comportamento agitado ou padrão autista, deficiência mental, convulsões e um odor característico na urina, contudo, se a criança adquirir o diagnóstico ainda no período neonatal e iniciar o tratamento de forma precoce o quadro clínico descrito anteriormente pode não se manifestar (BRASIL, 2016).

Na medida em que tal aspecto é analisado, diversas dificuldades circundam o diagnóstico precoce da PKU por intermédio do teste do pezinho, como a falta de capacitação dos profissionais de saúde, a ausência de divulgação da importância do teste e a falta de profissionais com conhecimento para realizar o procedimento de forma adequada no PNTN (VELA-AMIEVA M, et al., 2018).

Tal fato é ratificado por meio de um estudo no Estado de Minas Gerais no Brasil, onde os profissionais das Unidades de Saúde apresentaram um conhecimento superficial quanto ao PNTN (MESQUITA, et al., 2017). Além disso, é oportuno que os profissionais de saúde tenham o conhecimento acerca do teste do pezinho com a finalidade de realizar a orientação adequada para as puérperas com o intuito de realizarem o teste do pezinho no período adequado (ROCHE YDDG, et al., 2016)

De acordo com os dados do PNTN, o Norte do Brasil apresenta particularidades que divergem de outras Regiões do país no que tange ao diagnóstico, como: Tempo de entrega dos resultados pelo laboratório; falta de informatização; falta de kits para realizar o exame; e, principalmente, vasta área territorial com dificuldade de cobertura da coleta e de dificuldade de acompanhamento (BRASIL, 2016).

2 MÉTODOS

O estudo foi realizado de acordo com os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, respeitadas as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos e com a resolução n°466, de 12 de dezembro de 2012, considerando-se o dever de manter o sigilo do participante da pesquisa, amenizar e evitar qualquer tipo de risco ao participante e aos pesquisadores, foram utilizados os seguintes termos: Termo De Compromisso De Utilização De Dados (TCUD) e o Termo de Anuência Institucional. Além disso, a coleta de dados iniciou após a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade do Estado do Pará (n° do parecer 4.072.634)

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo cujo objetivo é avaliar o perfil clínico e epidemiológico dos casos de PKU atendidas no serviço de referência de triagem neonatal (SRTN) no Estado do Pará, Brasil. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de PKU matriculados durante o período de 2009 a 2019 na Unidade de Referência Materno Infantil (UREMIA), local onde é o SRTN, com o diagnóstico de PKU de ambos os gêneros e sem distinção de idade. Foram excluídos pacientes cujo prontuário estava incompleto ou danificado, inviabilizando a realização da coleta de dados.

Dessa forma, a partir do levantamento de prontuários foram identificados conforme os critérios de inclusão 41 pacientes com diagnóstico de PKU matriculados na UREMIA. Contudo, participaram desse estudo 39 pacientes, pois, 02 prontuários foram excluídos conforme os critérios exclusão.

Foi utilizado um protocolo próprio de pesquisa baseado na ficha de avaliação médica e de enfermagem aos reconvocados do PNTN. A ficha contém dados epidemiológicos, como o município de procedência no Pará, a data de realização do teste do pezinho e o resultado, as condições gestacionais, pré-natais e neonatais, quadro clínico no momento da admissão, prognóstico e se o diagnóstico foi precoce ou tardio.

As características epidemiológicas e clínicas foram descritas usando a estatística descritiva, as variáveis categóricas foram apresentadas em frequências e percentuais. Para comparação da idade de realização do teste do pezinho em relação as variáveis epidemiológicas e clínicas foi aplicado o teste Exato de Fisher e Teste G. As análises estatísticas foram realizadas no programa Bioestat 5.3. O nível de significância adotado foi de 5%.

3 RESULTADOS

Diante dos 39 casos de PKU estudados no Estado do Pará, observa-se que a maior prevalência se encontra no município de Belém, sendo que nos outros municípios ocorre uma distribuição que variam de 1 a 3 casos, conforme demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1: Distribuição das frequências de acordo com o município de origem dos casos admitidos com o diagnóstico de Fenilcetonúria no SRTN do Pará durante período de 2009 a 2019

Procedência	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Belém	11	28,2
Abaetetuba	3	7,7
São Miguel do Guamá	3	7,7
Ananideua	2	5,13
Altamira	2	5,13
Conceição do araguaia	2	5,13
Capanema	1	2,56
Barcarena	1	2,56
Currálinho	1	2,56
Igarapé-mirim	1	2,56
Juruti	1	2,56
Monte Alegre	1	2,56
Novo progresso	1	2,56
Oriximina	1	2,56
Pontas de Pedra	1	2,56
Rondon do Pará	1	2,56
Salvaterra	1	2,56
Santa Barbara do Pará	1	2,56
Santarém	1	2,56
Tailândia	1	2,56
Tomé-açu	1	2,56
Xinguara	1	2,56
Total	39	100

Fonte: Protocolo de pesquisa (2020)

Em relação ao período da coleta do teste do pezinho, apenas 23% realizaram o exame no período ideal proposto pelo Ministério da Saúde (Tabela 2). O tempo mínimo para a realização do exame identificado no estudo foi de 3 dias e o máximo de 99 dias, a média foi de 22,3 dias, mediana de 17,5 e o desvio padrão médio de 14,4. Além disso, foi demonstrado que uma parcela expressiva retornou para fazer o exame de reconvocação após o teste do pezinho alterado para PKU em até 29 dias (56,4%) (Tabela 3).

Tabela 2- Distribuição da frequência de acordo com a idade em que foi realizado o teste do pezinho dos casos com diagnóstico de Fenilcetonúria no SRTN do Pará durante período de 2009 a 2019

Idade ao realizar o Teste do Pezinho (dias)	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
3 a 5	9	23
6 a 29	20	51,3
30 a 60	8	20,5
> 60	2	5,2
Total	39	100

Fonte: Protocolo de pesquisa (2020)

Tabela 3: Distribuição da frequência de acordo com o tempo entre a coleta do exame do teste do pezinho com o resultado alterado para fenilcetonúria e a coleta do exame da reconvocação no SRTN do Pará

Tempo (Dias)	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
1 – 29	22	56,4
30 – 60	11	28,2
> 60	6	15,4
Total	39	100

Fonte: Protocolo de pesquisa (2020)

Ao correlacionar a idade em que foi realizado o teste do pezinho com as variáveis neonatais, foi observado que não foi encontrado associação estatística significativa, conforme evidenciado na tabela 4.

Dessa forma, foi demonstrado que 84,6% nasceram com o peso de 2500g a 3999g; 23,1% apresentaram intercorrências no nascimento; 12,8% apresentam o diagnóstico tardio de PKU; 5,1% tem o prognóstico reservado.

Tabela 4 – Associação da idade em que foi realizado o teste do pezinho com as variáveis neonatais dos casos de diagnóstico de PKU no SRTN do Pará durante período de 2009 a 2019

	3 a 5 dias		>=6 dias		Valor de p
	n=9	%	n=30	%	
Sexo					
Masculino	3	33.3	16	53.3	0.4506 ^a
Feminino	6	66.7	14	46.7	
Peso					
1000 a 2499	1	11.1	5	16.7	1.000 ^a
2500 a 3999	8	88.9	25	83.3	
Estatura					
< 48	0	0.0	4	13.3	0.2616 ^b

48 - 52	9	100.0	24	80.0	
> 52	0	0.0	2	6.7	
Intercorrências					
Sim	1	11.1	8	26.7	0.6563 ^a
Não	8	88.9	22	73.3	
Sinais ou sintomas PKU					
Sim	3	33.3	8	26.7	0.6921 ^a
Não	6	66.7	22	73.3	
Diagnóstico					
Precoce	7	77.8	27	90.0	0.5714 ^a
Tardio	2	22.2	3	10.0	
Prognóstico					
Bom	8	88.9	29	96.7	0.413 ^a
Reservado	1	11.1	1	3.3	
Histórico familiar					
Sim	1	11.1	5	16.7	1.000 ^a
Não	8	88.9	25	83.3	

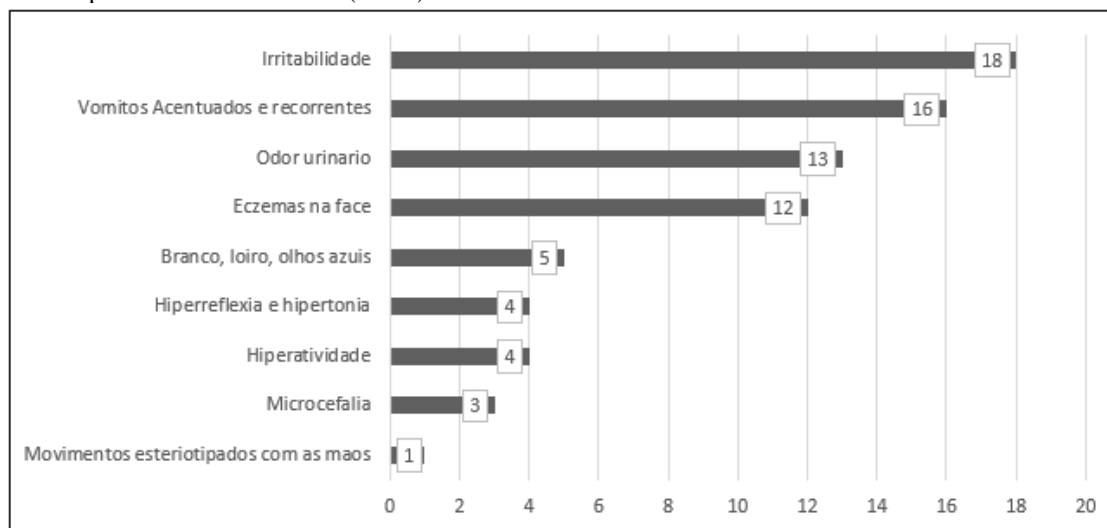
^a Teste Exato de Fisher

^b Teste G

Fonte: Protocolo de pesquisa (2020)

11 pacientes dos pacientes com Fenilcetonúria (28,2%) no momento da admissão no Serviço de Referência de Triagem Neonatal estavam assintomáticos, contudo, 28 pacientes (71,8%) apresentaram sinais e sintomas sugestivos, dentro os quais a irritabilidade, seguido de vômitos acentuados e recorrentes e odor urinário foram os mais incidentes (FIGURA 1).

Figura 1: Incidência dos sinais e sintomas de fenilcetonúria identificados na admissão no SRTN do Pará durante período de 2009 a 2019 (N=28)



Fonte: Protocolo de pesquisa (2020)

Referente a análise da idade em que foi realizado o teste do pezinho com as variáveis gestacionais não foi identificada associação significativa. A maior prevalência do início do pré-natal ocorreu com no 1o trimestre (61,5%) e a faixa etária com maior notoriedade foi de 20 a 29 anos (64,1%). Além disso, 21 mães tiveram apenas 1 gestação (53,8%), houveram 5 casos de consanguinidade (12,8%) e em 15 casos os responsáveis não foram orientadores na maternidade acerca do teste do pezinho (38,5%).

Tabela 5 – Associação da idade em que foi realizado o teste do pezinho com as variáveis neonatais dos casos de diagnóstico de PKU no SRTN do Pará durante período de 2009 a 2019

	3 a 5 dias		>=6 dias		Valor de p
	n=9	%	n=30	%	
Início do pré-natal					
Não realizou pré-natal	0	0.0	2	6.7	0.7609 ^b
Primeiro trimestre	6	66.7	18	60.0	
Segundo trimestre	3	33.3	9	30.0	
Terceiro trimestre	0	0.0	1	3.3	
Idade da mãe					
14 a 19	4	44.4	4	13.3	0.195 ^b
20 - 29	4	44.4	21	70.0	
> 30	1	11.1	5	16.7	
Tipo de parto					
Cesáreo	2	22.2	8	26.7	1.000 ^a
Normal	7	77.8	22	73.3	
Abortos					
Sim	0	0.0	4	13.3	0.5558 ^a
Não	9	100.0	26	86.7	
Número de gestações					
1	4	44.4	17	56.7	0.2492 ^b
2	4	44.4	5	16.7	
>=3	1	11.1	8	26.7	
Fez uso de drogas abortivas					
Sim	0	0.0	3	10.0	0.5716 ^a
Não	9	100.0	27	90.0	
Consanguinidade					
Sim	1	11.1	4	13.3	1.000 ^a
Não	8	88.9	26	86.7	
Orientação para teste do pezinho					
Sim	8	88.9	16	53.3	0.1152 ^a
Não	1	11.1	14	46.7	

^a Teste Exato de Fisher

^b Teste G

Fonte: Protocolo de pesquisa (2020)

4 DISCUSSÃO

No que corresponde ao período de realização do exame após o nascimento, uma pequena parcela realizou dentro do período ideal estipulado pelo Ministério da Saúde (9; 23%). Resultados semelhante foram descritos em estudos realizados no Rio Grande do Norte e no Piauí, onde os autores relacionam que a demora na realização do teste do pezinho está ligada a questões sociais e ao desconhecimento por parte dos responsáveis

dos pacientes sobre o exame e as patologias que são rastreadas (LYRA TAS, 2013; SALES RLUB, et al., 2015).

Em relação ao período entre a coleta do teste de triagem neonatal com resultado alterado e realização do exame de reconvocação evidenciou-se a média de 37,3 dias, destacando-se 6 casos (15,4%) nos quais os pacientes levaram mais de 60 dias para o retorno. Tais resultados afetam diretamente na qualidade de vida e prognóstico desses pacientes, haja vista que o diagnóstico e a implementação do tratamento adequado de forma precoce minimizam a incidência de agravos a saúde dos pacientes portadores de fenilcetonúria (CARVALHO BM, et al., 2020).

Segundo Domingues RMSM, et al. (2020) as desigualdades sociais presentes na região Norte impactam de forma direta na assistência de saúde ambulatorial fornecida aos recém-nascidos e a suas progenitoras, tendo como justificativa a maior concentração de indivíduos em situação de vulnerabilidade social e econômica, fomentando consequências negativas para compreensão da importância do teste do pezinho.

É válido ressaltar que a deficiência na cobertura do PTN e as coletas tardias são evidenciadas em todas as regiões do país, sendo a região Norte com os piores índices em comparação as demais (MALLMANN MB, et al., 2020). Figueira VB, et al. (2019) corrobora com exposto e acentua que os Estados do Norte apresentam dificuldades organizacionais na atenção básica, como a falta de profissionais de saúde, a forma de agendamento de consulta e horários restritos de atendimentos.

Em um estudo realizado na região Oeste do Estado do Pará exemplifica as dificuldades que podem interferir na adesão dos recém-nascidos ao teste do pezinho, como turnos de atendimentos que coincidem com o horário comercial, tempo de espera prolongado que dificultam a integralidade do cuidado e burocracia para organização do atendimento (SILVA LAN, et al., 2019). Dentro desse contexto, Ramalho ARO, et al. (2014) enfatiza no estudo realizado no Estado do Sergipe, Brasil, que o programa de triagem neonatal não oferece cobertura universal, o tratamento é inadequado e o seguimento ineficaz, ocasionando um desempenho cognitivo baixo do esperado para idade e lesões cerebrais.

Em uma análise do desempenho do Programa de Triagem Neonatal no estado do Rio de Janeiro feita por Botler J, et al. (2011), observa-se que os problemas estruturais da rede de atenção, como a distribuição inadequada das unidades de coleta do teste do pezinho, interferem diretamente na acessibilidade dos pacientes ao exame e, posteriormente, ao diagnóstico e acompanhamento. Tal fato favorece uma maior

concentração de casos em acompanhamento pelo serviço de saúde na região metropolitana no Estado em comparação aos municípios que estão distantes do centro de referência.

Em comparação a um estudo realizado no Pará em 2016 acerca dos dados epidemiológicos da PKU, observa-se que os dados corroboram com o da pesquisa realizada, onde as seguintes variáveis mais prevalentes ainda persistem, como o sexo feminino e o diagnóstico precoce da PKU (SILVA LF, et al., 2016). Lopes FM, et al. (2010) enfatiza que a prevalência do sexo feminino não apresenta associação com a doença e que o diagnóstico precoce favorece um tratamento adequado ao paciente.

Ademais, é importante salientar que a prevalência da PKU apresenta uma variabilidade a depender da região onde a doença é estudada, devido a diversos fatores como cobertura do rastreamento, seguimento do diagnóstico, reservas genéticas e casamentos consanguíneos, este último foi evidenciado 5 casos de consanguinidade (12,8%) no estudo em questão (SHORAKA HR, et al., 2020).

O diagnóstico é realizado por meio do rastreamento na triagem neonatal, contudo algumas crianças podem manifestar sinais e sintomas precoces que podem ser sugestivos da doença, como irritabilidade, alterações gastrointestinais e alterações nervosas, sendo de suma importância o reconhecimento de tais manifestações clínicas para formular a hipótese diagnóstica em casos onde o rastreamento oportuno não foi realizado e o diagnóstico não efetivado (MARQUI ABT, 2017).

Além disso, observa-se as crianças com diagnóstico de PKU e que estão em acompanhamento são susceptíveis apresentar ao longo da idade dificuldade social e cognitiva, como déficit de atenção (48%); e ansiedade e depressão (29%), enquanto os adultos são mais susceptíveis ao rebaixamento de humor (54%) e déficit de atenção (54%) (FORD S, et al., 2018; JAHJA R, et al., 2016). Dentro desse contexto, os pacientes da região do Pará que apresentam dificuldade de acesso ao serviço de saúde do município no interior e do SRTN na capital do Estado podem ser os mais susceptíveis as sequelas do tratamento inadequado, devido a importância do seguimento e das comorbidades que os pacientes com PKU podem apresentar durante o envelhecimento (SILVA LAN, et al., 2019; VARDY ERLC, et al., 2019).

Além disso, as crianças mesmo diante de um tratamento adequado são sujeitas a um crescimento abaixo do adequado até o final da adolescência e nos primeiros anos de vida (ILGAZ F, et al, 2019). Dessa forma, a detecção precoce da PKU por meio da triagem neonatal com o intuito de realizar o tratamento adequado, favorecer adesão e

seguimento do paciente são fundamentais para evitar as sequelas e comorbidades que a doença pode ocasionar (GIZEWSKA M, et al., 2016).

5 CONCLUSÃO

Não foi evidenciado significância estatística quanto a comparação da idade do teste do pezinho com as variáveis clínicas e epidemiológicas. Diante disso, 25,7% realizaram o teste a partir do 30º dia de vida e 43,6% efetivaram o exame de reconvocação a partir de 30 dias, sendo de suma importância a realização de novos estudos que consigam identificar os fatores que proporcionam esse atrasado no rastreamento da doença, o qual converge para um diagnóstico tardio e início do tratamento inadequado.

REFERÊNCIAS

BOTLER J, et al. Análise de desempenho do Programa de Triagem Neonatal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil, de 2005 a 2007. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n.12, p. 2419-2428, 2011.

BRASIL. Decreto- Lei nº 14.154, de 26 de maio de 2021. **Diário Oficial da União**. 2021. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=515&pagina=1&data=27/05/2021&totalArquivos=219>. Acessado em: 20 de novembro de 2021.

BRASIL. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeuticas_fenilcetonuria.pdf. Acessado em: 4 de novembro de 2020.

BRASIL. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Ministério da Saúde. **Triagem neonatal biológica: manual técnico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_biologica_manual_tecnico.pdf. Acessado em: 4 de novembro de 2020.

CARVALHO BM, et al. Acesso precoce à triagem neonatal biológica: articulação entre ações de programas de atenção à criança. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 28, 2020.

DOMINGUES RMSM, et al. Utilização de serviços de saúde ambulatoriais no pós-parto por puérperas e recém-nascidos: dados do estudo Nascer no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v.36, n.5, 2020.

FIGUEIRA VB. Perfil Clínico E Epidemiológico De Pacientes Portadores De Fenilcetonúria No Estado De Goiás. Tese (Pós-graduação em Enfermagem) - Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Goiás, Goiás, 2018.

FORD S, et al. Living with Phenylketonuria: Lessons from PKU community. **Molecular Genetics and Metabolism Reports**, v.17, 2018.

GIŻEWSKA M, et al. Diagnostic and management practices for phenylketonuria in 19 countries of the South and Eastern European Region: survey results. **European Journal of Pediatrics**, v.175, n.2, p. 261-272, 2016.

ILGAZ F, et al. Long-Term Growth in Phenylketonuria: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**, v.11, n.9, p. 1-22, 2019.

JAHJA R, et al. Social-cognitive functioning and social skills in patients with early treated phenylketonuria: a PKU-COBESO study. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v.39, n.3, p. 355-362, 2016.

JAKS CDW, et al. Doenças identificadas na triagem neonatal realizada em um município no sul do Brasil. **Revista de Enfermagem e Atenção à Saúde**, v.7, n.1, p. 116-128, 2018.

LOPES FM, et al. Levantamento Epidemiológico da Fenilcetonúria no Estado de Goiás. **Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, v.14, n.2, p. 61-70, 2010.

LYRA TAS. Desafios ao serviço social no serviço de referência em triagem neonatal do Rio Grande do Norte. Monografia (Graduação em Serviço social) - Centro de Ciências Sociais Aplicadas. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2013.

MALLMANN MB; et al. Neonatal screening tests in Brazil: prevalence rates and regional and socioeconomic inequalities. **Jornal de Pediatria**, v.96, n.4, p. 487-494, 2020.

MARQUI ABT. Fenilcetonúria: aspectos genéticos, diagnósticos e tratamento. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v.15, n.4, p. 282-288, 2017.

PILAR BC, MANFREDINI V. Triagem neonatal: aspectos clínicos e laboratoriais. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v.2, n.50, p. 30-41, 2018.

RAMALHO ARO, et al. Evaluation of effectiveness and outcome of PKU screening and management in the State of Sergipe, Brazil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo**, v.58, n.1, p. 62-67, 2014.

ROCHE YDDG, et al. Detección temprana de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria a través del cribado neonatal en el estado cojedes. **Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría**, v.79, n.1, p. 003-007, 2016.

SALES RLUB, et al. Análise de indicadores de qualidade da triagem neonatal sanguínea. **Revista de Enfermagem UFPE online**, v.9, n.2, p. 677-682, 2015.

SILVA LAN, et al. Acesso e acolhimento na Atenção Básica da região Oeste do Pará. **Saúde em Debate**, v.43, n.122, p. 742-754, 2019.

SILVA LF, et al. Fenilcetonúria: perfil e abandono de tratamento em centro de referência no Pará. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v.14, n.1, p. 13-17, 2016.

SHORAKA HR, et al. Global prevalence of classic phenylketonuria based on Neonatal Screening Program Data: Systematic review and meta-analysis. **Clinical and Experimental Pediatrics**, v.63, n.2, p. 34-43, 2020.

VARDY ERLC, et al. Phenylketonuria, co-morbidity, and ageing: A review. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v.43, n.2, p. 167-178, 2020.

VELA-AMIEVA M, et al. Epidemiología de la fenilcetonuria obtenida mediante tamiz neonatal. **Acta Pediátrica de México**, Suplemento I, n. 39, 2018.