

# Triagem neonatal para hiperfenilalaninemia: um estudo de coorte

## *Newborn screening for hyperphenylalaninemia: a cohort study*

Simone de Menezes Karam<sup>1</sup>, Laura Bannach Jardim<sup>2</sup>, Roberto Giugliani<sup>3</sup>, Bernardo Lessa Horta<sup>4</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A Fenilcetonúria Clássica é causada pela deficiência da enzima hepática fenilalaninohidroxilase. Se não diagnosticada e tratada precocemente, causa retardo mental. O objetivo deste estudo foi identificar indivíduos submetidos à triagem neonatal no Rio Grande do Sul entre 1986 e 2003, com teste positivo para hiperfenilalaninemia, estimar a prevalência de hiperfenilalaninemias, verificar níveis de controle e correlacionar os anos de realização do teste, início do tratamento, evolução e quadro clínico. **Métodos:** Casos de hiperfenilalaninemia foram identificados nos laboratórios e clínicas de tratamento. Foi aplicado questionário, contendo variáveis demográficas e sobre a patologia, o desenvolvimento infantil, a escolaridade, o aconselhamento genético e o rastreamento neonatal. Foram avaliados pacientes entre 6 meses e 16 anos de idade. Na análise estatística, utilizou-se o teste do qui-quadrado e ANOVA para avaliar a associação entre ano do diagnóstico e controle de fenilalanina e regressão logística para avaliar o efeito conjunto de idade do diagnóstico e controle de fenilalanina sobre o atraso no desenvolvimento. **Resultados:** De 1986 a 2003, 418 crianças apresentaram teste positivo para fenilalanina. Destes, 351 (84,0%) apresentaram resultados normais na segunda amostra, 58 (13,9%) foram considerados portadores de hiperfenilalaninemia e 9 (2,1%) tiveram o seguimento perdido. A cobertura do programa foi de 50%. Sobre o aconselhamento genético, 39 entrevistados (72,2%) responderam não saber, não lembrar ou deram respostas incorretas. **Conclusão:** Não se observou tendência histórica do diagnóstico ter se tornado mais precoce ou do controle laboratorial ter se tornado melhor. O controle bioquímico da fenilalanina não dependeu da precocidade do diagnóstico e sim, da idade dos pacientes.

UNITERMOS: Fenilcetonúria, Erros Inatos do Metabolismo dos Aminoácidos, Triagem Neonatal, Erros Inatos do Metabolismo.

### ABSTRACT

**Introduction:** Classical phenylketonuria is caused by deficiency of the hepatic enzyme phenylalanine hydroxylase. If not diagnosed and treated early, it causes mental retardation. The aim of this study was to identify patients who underwent neonatal screening in Rio Grande do Sul between 1986 and 2003 and tested positive for hyperphenylalaninemia, to estimate the prevalence of hyperphenylalaninemia, to check the levels of control, and to correlate the years of testing, initiation of treatment, evolution and clinical picture. **Methods:** Cases of hyperphenylalaninemia were identified in laboratories and treatment clinics. A questionnaire was administered containing demographic variables and about the pathology, child development, education, genetic counseling and neonatal screening. We evaluated patients between 6 months and 16 years of age. The statistical analysis used the chi-square test and ANOVA to assess the association between year of diagnosis and control of phenylalanine and logistic regression to assess the combined effect of age at diagnosis and control of phenylalanine on the developmental delay. **Results:** From 1986 to 2003, 418 children tested positive for phenylalanine. Of these, 351 (84.0%) had normal results in the second sample, 58 (13.9%) were considered with hyperphenylalaninemia, and 9 (2.1%) were lost for follow-up. The coverage of the program was 50%. Concerning genetic counseling, 39 respondents (72.2%) reported not knowing, not remembering or gave incorrect answers. **Conclusion:** There was no historical trend of diagnosis having become earlier or of laboratory control having improved. The biochemical control of phenylalanine was dependent on patient age rather than on early diagnosis.

KEYWORDS: Hyperphenylalaninemia, Inborn Errors of Amino Acid Metabolism, Neonatal Screening, Inborn Errors of Metabolism.

<sup>1</sup> Professora Assistente. Faculdade de Medicina. Fundação Universitária de Rio Grande

<sup>2</sup> Professora Adjunta. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>3</sup> Professor Titular. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>4</sup> Professor Adjunto. Universidade Federal de Pelotas.

## INTRODUÇÃO

A Fenilcetonúria Clássica (PKU), que afeta cerca de um em cada 10.000 recém-nascidos em populações caucasianas (1), é um erro inato do metabolismo (EIM) causado pela deficiência da enzima hepática fenilalanina-hidroxilase (PAH). Se não diagnosticada e tratada precocemente, a PKU causa retardo mental e microcefalia (1, 3), entre outros problemas. Hoje, a PKU é considerada parte de um espectro mais amplo de condições em que há aumento de Phe, chamadas de Hiperfenilalaninemias (HPA).

O rastreamento neonatal para HPA começou no início da década de 1960 nos EUA e Canadá (4, 5) e no Brasil em 1976, no estado de São Paulo (6). No sul do Brasil, a PKU foi a doença mais frequentemente diagnosticada pelo Laboratório Regional de Erros Inatos do Metabolismo entre 1982 e 1995 em Porto Alegre (RS) (7). No Brasil, a maioria dos estudos sobre HPA são retrospectivos ou transversais (8, 10) e apenas um mediu o escore motor de crianças tratadas precocemente (11). O presente estudo teve como objetivos acompanhar os pacientes com hiperfenilalaninemia detectados através do rastreamento neonatal no estado do Rio Grande do Sul (RS), Brasil, entre 1986 e 2003, estimar a prevalência de PKU no RS e correlacionar o tempo de coleta do teste, o tempo de início do tratamento e a evolução do quadro clínico.

## MÉTODOS

Por ser a PKU uma doença frequente, cujo diagnóstico é fácil, barato e aceitável, e possuir bom prognóstico se diagnosticada e tratada precocemente, justifica-se este tipo de estudo para avaliação de seu programa de triagem. Ainda, como os pacientes estão recebendo atendimento médico e nutricional especializado ao longo dos anos, tornam-se potencialmente fáceis de serem contatados, motivando ainda mais este estudo.

O presente trabalho teve como população alvo crianças e adolescentes nascidos entre janeiro de 1986 e março de 2003 que participaram do rastreamento neonatal para HPA no estado do Rio Grande do Sul. Foram revisados os arquivos dos dois principais laboratórios que realizam o rastreamento neonatal (um público e outro privado) e de dois serviços que fazem tratamento de pacientes fenilcetonúricos: Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV). Os pais dos

pacientes foram contatados por telefone ou pessoalmente, pela investigadora principal, e responderam a um questionário padronizado, contendo informações sobre variáveis demográficas, referentes ao rastreamento neonatal (local e data do teste) e ao tratamento (local e data do início do tratamento, satisfação com as informações recebidas sobre a doença e conhecimento sobre o risco de recorrência).

A presença de cognição normal, meta de todo o tratamento nutricional para PKU, não pôde ser examinada diretamente no presente estudo, pois parte da amostra foi entrevistada por telefone, já que residia em cidades distantes. Além disso, avaliações de QI não são usualmente realizadas nos centros de tratamento. Para evitar uma completa falta de informação da principal meta do tratamento, avaliou-se na entrevista os marcos do desenvolvimento infantil para pacientes com até 7 anos de idade e o desempenho escolar para aqueles com 8 anos ou mais. Por exemplo, uma criança com 12 anos de idade que estava cursando a terceira série do primeiro grau ao invés de estar na quinta, foi considerada como tendo desempenho escolar abaixo do esperado.

A análise dos dados foi realizada através do programa *Stata* e foram utilizados o Teste do Qui-quadrado para comparações entre proporções e a análise de variância para a comparação de médias. A regressão logística foi utilizada na análise multivariada.

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (nº 02-188).

## RESULTADOS

A Tabela 1 mostra a prevalência de HPA e a cobertura do programa de rastreamento entre 1994 e 2003. Estes dados não foram estimados para os anos anteriores, pois não dispúnhamos de informações sobre o total de crianças rastreadas e o de nascimentos no RS.

A cobertura do programa de rastreamento foi estimada em cerca de 50%. Ao contrário do esperado, não houve um incremento gradual na cobertura, sendo que apenas no período de 1999 a 2001 foi observado um aumento no percentual de recém-nascidos rastreados. Surpreendentemente, a prevalência de HPA apresentou clara tendência de aumento ao longo do período.

Entre 1986 e 2003, 418 crianças apresentaram teste positivo para fenilalanina (Phe > 4mg/dl) na triagem inicial.

**TABELA 1** – Número total de nascimentos e de recém-nascidos rastreados no RS entre 1994 e 2003

Período	Número de nascimentos no RS	Número total de nascimentos rastreados (% do total de nascimentos)	Casos PKU confirmados p	Prevalência de PKU no período (/10.000 nascimentos)
1994-95	377017	144743 ( 38,4)	3	0,207
1996-98	540438	255985 ( 47,4)	4	0,156
1999-2001	522106	316996 ( 69,7%)	16	0,504
2002-2003	304426	128382 ( 42,1%)	12	0,935
Total	1743987	846106	35	0,437

Destes 418 pacientes, 351 (84,0%) apresentaram resultados normais na segunda amostra e foram classificados como tendo hiperfenilalaninemia transitória, enquanto que 58 (13,9%) crianças tiveram níveis de Phe acima de 4 mg/dl na segunda amostra e foram diagnosticados como portadores de HPA. Nove casos (2,1 %) não retornaram para a coleta da segunda amostra e foram considerados perdidos. Apenas dois dos 58 casos de HPA identificados foram perdidos durante o seguimento, um caso foi excluído do estudo porque a paciente fazia seguimento fora do Rio Grande do Sul e uma quarta criança faleceu aos 3 meses de idade, devido a problemas não relacionados à doença. Dos 54 pacientes que foram acompanhados, 6 foram classificados como tendo PKU não clássica devido aos seus níveis plasmáticos entre 4 e 10 mg/dl apesar da dieta livre. Esses 54 casos de HPA correspondem a 53 casais, pois um casal teve 2 filhos afetados. A Tabela 2 mostra as principais características das crianças com HPA.

No que diz respeito à satisfação com a informação recebida sobre a doença do filho, 75% dos pais ou responsáveis estava satisfeita. Por outro lado, ao avaliar o conhecimento

sobre o risco de recorrência da HPA para um futuro filho do casal, 15 (27,8%) pais responderam que esse risco era de 25-30%, enquanto 39 (72%) pais disseram que não sabiam, não lembravam ou deram respostas incorretas

A Tabela 3 mostra que 53,7% dos pacientes foram diagnosticados nos primeiros 30 dias de vida, 33,3% entre 31 e 60 dias de vida e 13% depois de 60 dias. Houve uma discreta tendência, nos últimos anos (desde 2000) em se fazer o diagnóstico mais precocemente, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa.

Dos 54 pacientes identificados, somente um abandonou o acompanhamento. Todos os pacientes em seguimento ambulatorial são orientados para seguir uma dieta restrita em fenilalanina e recebem suplementos alimentares derivados de proteínas hidrolizadas. A manutenção e efetividade do tratamento nutricional foram inferidas indiretamente através da análise dos níveis plasmáticos de fenilalanina. Foram consideradas apenas as dosagens após o sexto mês de vida, quando os pacientes estavam seguramente numa dieta restrita em fenilalanina. Um total de 1.164 dosagens de fenilalanina plasmática foram realizadas nos 53 pacientes em estudo e 546 destas apresentaram dosagens de fenilalanina acima de 10 mg/dl. De acordo com a Tabela 4 pode observar-se que o desequilíbrio metabólico torna-se progressivamente mais frequente com o aumento da idade: entre 6 e 12 meses, 48% dos testes mostraram um resultado alterado, enquanto acima dos 10 anos todos os resultados foram alterados.

A idade e o ano do diagnóstico não estiveram associados com a proporção de exames alterados (dado não apresentado). No que diz respeito aos marcos do desenvolvimento, 40 crianças tinham 7 anos de idade ou menos; 72% deles (n=29) não apresentaram nenhuma falha nos marcos do desenvolvimento correspondentes a sua idade e 15% (6/40) apresentaram falhas em dois ou mais marcos. Aquelas crianças com idade menor ou igual a 7 anos, com 3 ou mais testes alterados (5/40) nos primeiros dois anos de vida, apresentaram uma razão de chances 11 vezes maior (IC 95% 0.94-78.45) de falhar nos referidos marcos, comparados com aqueles com 2 ou menos testes alterados. Enquanto que para os 13 pacientes com idade entre 8 e 16 anos, três deles repetiram uma vez alguma série escolar e um repetiu duas vezes. Um paciente frequentava escola especial e ainda não estava alfabetizado. Assim, cinco dos 13 casos deste grupo (38%) apresentavam redução do aproveitamento escolar esperado, e pelo menos um caso apresentava redução da capacidade cognitiva.

**TABELA 2** – Características das 54 crianças e adolescentes com fenilcetonúria que foram acompanhados entre 1986 e 2003 no RS

Característica	n (54)	%
Sexo		
Masculino	27	50,0
Feminino	27	50,0
Idade em 2003:		
0 - 2 anos	20	37,0
3 - 7 anos	21	38,9
8 - 16 anos	13	24,1
Origem		
Capital e região metropolitana	18	34,0
Interior	36	66,0
Nascimentos subsequentes a crianças com Hiperfenilalaninemia *		
Sim	8	14,8
Não	45	85,2
Nascimentos subsequentes com Hiperfenilalaninemia		
Sim	1	12,5
Não	7	87,5
Estavam em acompanhamento no momento da pesquisa		
Sim	53	98,2
Não	1	1,8
Local Acompanhamento		
Hospital de Clínicas de Porto Alegre	38	70,4
Hospital Materno Infantil Presidente Vargas	15	27,7
Outro	1	1,9

\* Refere-se a 53 casais

**TABELA 3** – Número total de nascimentos e de recém-nascidos rastreados no RS entre 1994 e 2003

Ano de nascimento	Idade ao diagnóstico			Total
	Até 30 dias	31-60 dias	> 60 dias	
1986-95	7 (50,0%)	4 (28,6%)	3 (21,4%)	14 (100,0%)
1996-00	12 (50,0%)	9 (37,5%)	3 (12,5%)	24 (100,0%)
2001-03	10 (62,5%)	5 (31,3%)	1 (6,2%)	16 (100,0%)

$\chi^2 p > 0,05$

**TABELA 4** – Número total de nascimentos e de recém-nascidos rastreados no RS entre 1994 e 2003

Período de vida	Número de casos com exames realizados	Número médio de dosagens de Phe (DP)	Dosagens de Phe alteradas: média (DP)	Pacientes com exame alterado: N (%)
6-12 meses	50	3,14 (1,72)	0,7 (0,81)	24 (48,0)
13-18 meses	45	2,74 (1,34)	0,73 (0,86)	24 (53,3)
19-24 meses	43	2,55 (1,21)	0,90 (1,17)	22 (51,2)
25-30 meses	37	2,22 (0,73)	0,81 (1,02)	18 (48,6)
31-36 meses	36	2,22 (1,19)	0,80 (0,92)	19 (52,8)
3 anos	33	4,16 (2,03)	2,12 (2,14)	22 (66,7)
4 anos	27	3,96 (1,71)	2 (1,94)	20 (74,1)
5 anos	23	3,81 (1,68)	2 (2,11)	15 (65,2)
6 anos	17	4,58 (2,00)	3,05 (2,22)	13 (76,5)
7 anos	15	3,76 (1,69)	2,53 (1,76)	12 (80,0)
8 anos	11	4,12 (2,41)	3 (2,36)	9 (81,8)
9 anos	11	3,54 (1,91)	2,63 (2,01)	9 (81,8)
10 anos	7	3,42 (2,37)	3,14 (2,41)	7 (100,0)
11 anos	4	3,25 (2,06)	2,75 (2,36)	4 (100,0)
12 anos	2	5 (2,82)	4 (1,41)	2 (100,0)
13 anos	3	3	3	3 (100,0)
14 anos	1	3	3	1 (100,0)
15 anos	1	3	3	1 (100,0)
16 anos	1	3	3	1 (100,0)
Total	53	1.164	546	

DP = Desvio-padrão.

## DISCUSSÃO

A HPA tem uma prevalência variável e pode sofrer variações geográficas em um mesmo país. No Brasil, a prevalência foi estimada em 1:15.000 nascimentos no estado de São Paulo (12) 1:20.000 nascimentos em Minas Gerais (13) e 1: 12.500 nascimentos em um estudo prévio no RS (14). A presente estimativa, 1:23.000, é menor do que a anteriormente relatada em nosso estado. No entanto, a estimativa anterior baseou-se em amostras colhidas a nível privado e enviadas a um laboratório central num período de 30 meses, cobrindo apenas 5% das crianças nascidas no referido período (14). O elevado percentual de pacientes que foram acompanhados no presente estudo diminui a suscetibilidade ao viés de seleção.

A cobertura da triagem para PKU no RS variou significativamente a cada ano, mas nunca atingiu o esperado, ou seja, nunca foi universal. Isso reforça a necessidade de um programa oficial de triagem, o que efetivamente aconteceu nos anos seguintes.

A informação sobre a doença é normalmente transmitida aos pais por médicos, sejam pediatras ou geneticistas. O presente estudo sugere que o risco de recorrência não foi entendido ou transmitido adequadamente, o que, por consequência, pode interferir também inadequadamente na decisão reprodutiva, por exemplo. Dado como este já foi observado no Brasil, onde quase 50% dos indivíduos tem um entendimento inadequado das informações e, daqueles cujo entendimento é considerado adequado, apenas 35% sabem dizer qual o risco de recorrência em sua probabilidade numérica (15). Ressalta-se que a OMS, em documento de 1998, preconiza o aconselhamento genético não diretivo, baseado na provisão da informação precisa e o estabelecimento de uma relação empática com alto grau de entendimento para que as pessoas sejam ajudadas na sua tomada de decisões (16).

Uma das intenções deste estudo foi de avaliar se o início do tratamento havia sido mais precoce e mais efetivo ao longo dos anos, refletindo avanços do programa de rastreamento. Na Bahia, um estudo transversal que avaliou pacientes diagnosticados através do PNTN, constatou que a coleta e o diagnóstico foram mais precoces. Esse estudo também relatou que crianças com déficit cognitivo iniciaram tratamento tardiamente em relação aos que não apresentaram tal problema (8). No Ceará, um estudo retrospectivo mostra também um diagnóstico mais precoce da PKU, bem como seu tratamento mais eficaz, após o PNTN (9). Além desses, outros estudos (10) evidenciam progressos após a criação do PNTN, o que é de extrema importância, mas nenhum deles avaliou pacientes nascidos antes dessa data, sua adesão ou não ao tratamento e os respectivos desfechos.

A precocidade do diagnóstico não foi relacionada a um melhor controle bioquímico posterior nos pacientes. Além disso, pode-se observar que o descontrole metabólico se torna cada vez mais frequente, num padrão muito linear de acordo com o crescimento da criança. Isso sugere que, com o aumento da idade, aumenta a dificuldade em manter o adequado controle bioquímico com a dieta. Resultados semelhantes têm sido relatados em outros estudos (11, 12, 17, 18).

Os dados sobre a capacidade cognitiva obtidos através dos marcos do desenvolvimento até os 7 anos de idade, e pela história escolar nos pacientes com mais de 7 anos, não mostraram uma relação entre idade de diagnóstico e desenvolvimento infantil, inferida pelos marcos do desenvolvimento. Apesar da fragilidade das inferências, é possível demonstrar que, na presente amostra, houve uma associação entre a falta de controle da fenilalanina (inferida por suas médias e proporções) e a aquisição dos marcos do desenvolvimento, a qual era um resultado esperado, tendo em vista as evidências existentes na literatura (18, 19, 20).



Conforme aumenta a idade, aumenta também o número de dosagens de Phe alteradas, chegando a 100% após os 10 anos de idade. Muitos desses pacientes tiveram um diagnóstico considerado precoce, portanto, o descontrole metabólico pode estar subestimando o benefício do diagnóstico precoce. Tais resultados sugerem que o controle bioquímico da fenilalanina não depende da precocidade do diagnóstico, mas sim da adesão ao controle dietético. O fato de que a proporção de exames alterados aumentou com a idade, sugere que este controle dietético é menor na adolescência, decorrente da dificuldade em manter a adesão a dieta com restrição de fenilalanina, resultado similar ao observado em outros estudos (17, 18, 19). Embora muitas questões ainda não estejam respondidas, estudos recomendam a manutenção do tratamento na adolescência e na idade adulta, pelo risco de os níveis elevados de Phe provocarem sinais neurológicos menores, como tremor de intenção e incoordenação, e outros como hiperatividade e instabilidade emocional. Alterações na substância branca, evidenciadas na ressonância nuclear magnética, sugerem um efeito tóxico da Phe elevada, já que também foi observada uma normalização desse tipo de alteração, após a retomada da dieta (18). Em relação às mulheres em idade fértil, o controle dietético deve ser também rigorosamente respeitado pelo risco do efeito teratogênico da Phe que inclui, dentre outras alterações fetais, cardiopatia e retardo mental (18, 19, 20). A aparente ausência de indivíduos com atraso grave no desenvolvimento neste estudo atesta a efetividade do programa de rastreamento e tratamento. Se não houvesse tal triagem, provavelmente todos os 54 indivíduos testados no estudo teriam um importante grau de retardo mental ou atraso psicomotor. Por outro lado, é importante criar programas que estimulem a manutenção do controle bioquímico na adolescência.

## CONCLUSÕES

Acreditamos que os dados permitem concluir que houve poucas perdas de casos diagnosticados com PKU no RS no período estudado. Isso significa que o sistema de recuperação de casos positivos, detectados pela triagem, é satisfatório. A prevalência da PKU é um pouco menor do que a anteriormente relatada e também menor do que a incidência observada em outras regiões do país e do mundo. O controle bioquímico, por sua vez, não dependeu da precocidade do diagnóstico, enquanto esteve, ao contrário, diretamente relacionado à idade dos pacientes. E ainda, não foi observada, no período do estudo, uma tendência histórica de o diagnóstico ter se tornado mais precoce ou de o controle laboratorial ter se tornado melhor.

## AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer primeiramente aos pacientes e suas famílias. Também gostariam de agradecer

imensamente ao CTN Diagnósticos (Porto Alegre), a Adriana Brittes (CTN), Ana Stela Goldbeck (Faculdade de Farmácia - UFRGS), Lília Farret Refosco (HCPA), Dra. Paula Regla Vargas (HMIPV), Michele Saraiva (HMIPV) e Dr. Ricardo Flores Pires, sem cuja colaboração este estudo não teria sido possível.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Smith I, Lee P. The Hyperphenylalaninemias In: Fernandes J, Saudubray JM e van den Berghe G (editores). *Inborn Metabolic Diseases*. Berlin: Springer; 2000. p. 171-179.
- Levy LH. Phenylketonuria: Old disease, new approach to treatment. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999;96:1811-1813.
- Scriver CR et al. The Hyperphenylalaninemias In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS (editores). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: MacGraw-Hill; 1995. p. 1015-1079.
- Buist NRM, Tuerck JM. The practitioner's role in newborn screening. *Pediatric Clinics of North America*. 1992;39(2):199-211.
- Charbonneau M, Laberge C, Scriver CR, Dussault JH, Lemieux B, Melançon S. The Quebec network of genetic medicine. *Canadian Journal of Public Health*. 1987; 78:79-82.
- Souza CME, Schwartz IV, Giugliani R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2002;7(1):129-137.
- Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R. Selective screening of 10.000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr*. 1997;156:650-654.
- Amorim T, Gatto SPP, Boa-Sorte N, Leite MEQL, Fontes MIMM, Barreto J, Acosta AX. Aspectos clínicos da fenilcetonúria em serviço de referência em triagem neonatal na Bahia. *Rev Brasileira Saúde Matern Infant*. 2005;5(4):457- 462.
- Ribeiro EM, Silva GB, Moreira PLM, Albuquerque AKS, Silva AA. Triagem neonatal no Hospital Geral César Cals. *Rev Pediatr (Ceará)*. 2002;3:27-29.
- Monteiro LTB e Cândido LMB. Fenilcetonúria: evolução e casos. *Rev. Nutr.*, 2006;19(3):381-387.
- Brandalize SRC, Czerina D. Avaliação do programa de prevenção e promoção à saúde de fenilcetonúricos. *Rev. Saúde Pública*. 2003;38(2):300-306.
- Schmidt BJ et al. Fenilcetonúria: aspectos clínicos e terapêuticos. *Pediatria al dia*. 1987;3:257-60.
- Carvalho MRS et al. Fenilcetonúria: mutações mais frequentes, perspectivas futuras. *Anais do II Congresso Brasileiro de Triagem Neonatal*. 2003 Set 24-27; Belo Horizonte. *Rev. Med Minas Gerais*. 2003;13(1 supl 2):S132-135.
- Jardim BL, Silveira EL, Leite JCI, Barth ML, Giugliani R. Resultados preliminares de um programa de detecção precoce para aminoacidopatias no Rio Grande do Sul. *Jornal de Pediatria*. 1992;68:189-191.
- Pina-Neto JM. Genetic counseling. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(4 Suppl):S20-26.
- World Health Organization. WHO ethics in medical genetics: proposed international guidelines on ethical issues in medical genetics and genetic services. Geneva:WHO; 1998.
- Abadie V et al. Neonatal screening and long-term follow-up of phenylketonuria: the French database. *Early Human Development*. 2001;65:149-158.
- Cerone R, Schiaffino MC, Di Stefano S, Veneselli E. Phenylketonuria: diet for life or not? *Acta Paediatr*. 1999;88:664-666.
- Walter JH et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet*. 2002;360:55-57.
- Ris DM; Williams SE; Hunt MM; Berry HK; Leslie N. Early-treated phenylketonuria: adult neuropsychologic outcome. *The Journal of Pediatrics*. 1994;124(3):388-392.

✉ Endereço para correspondência

**Simone de Menezes Karam**

Rua Triunfo, 3080

96.090-790 – Pelotas, RS – Brasil

☎ (53) 3233-8842 / (53) 3226-1706 / (53) 8417-6741

✉ karam.simone@gmail.com

Recebido: 1/10/2011 – Aprovado: 23/1/2011