



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Analice Sampaio de Almeida Bomfim

Perfil epidemiológico e situação clínica dos fenilcetonúricos assistidos por um serviço de referência em triagem neonatal do nordeste do Brasil

Maceió
2023

ANALICE SAMPAIO DE ALMEIDA BOMFIM

Perfil epidemiológico e situação clínica dos fenilcetonúricos assistidos por um serviço de referência em triagem neonatal do nordeste do Brasil

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Alagoas-UFAL, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Epidemiologia, fisiopatologia e terapêutica em ciências médicas.

Orientador: Prof. Dr. Samir Buainain Kassar.

Maceió
2023

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecária: Taciana Sousa dos Santos – CRB-4 – 2062

B695p Bomfim, Analice Sampaio de Almeida.

Perfil epidemiológico e situação clínica dos fenilcetonúricos assistidos por um serviço de referência em triagem neonatal do nordeste do Brasil / Analice Sampaio de Almeida Bomfim. – 2023.

73 f. : il. color.

Orientador: Samir Buainain Kassar.

Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. Maceió, 2023.

Bibliografia: f. 44-48.

Apêndices: f. 49-63.

Anexos: f. 64-73.

1. Fenilcetonúria. 2. Perfil epidemiológico. 3. Controle metabólico. I. Título.

CDU: 616-008.9

Dedico este trabalho a todos os pacientes portadores de doenças raras, em especial, aos pacientes fenilcetonúricos, e suas famílias, assistidos pelo Serviço de Referência em Triagem Neonatal do estado de Alagoas, que me ensinam a superar obstáculos, ser resiliente e grata diante de adversidades tão menores que as suas.

A Pedro Loureiro Tenório Bomfim, meu enteado, foi portador de doença rara e hoje vive em outro plano. Ensinou a todos, em sua breve passagem, que a vida deve ser vivida intensa e corajosamente e as oportunidades aproveitadas, pois a felicidade está no caminho e não no destino. Ainda sou uma aprendiz.

Aos meus amados pais, irmãos e sobrinhos por compreenderem, apoiarem e se orgulharem da minha vontade de aprender.

Ao meu marido e companheiro, que sempre me apoiou em cada passo em busca de aperfeiçoamento e crescimento profissional, acreditando no meu potencial mais do que eu mesma.

Às minhas filhas, meus grandes amores! Minhas fontes inesgotáveis de motivação e propósito. Tão pequeninas e tão grandes! Mamãe ama vocês infinitamente.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por prover generosamente tudo o que preciso para ter uma vida plena: saúde, família, fé, educação e amor.

Aos meus amados pais, José de Almeida Costa e Maria Marlene Sampaio Alves de Almeida, que, com imenso amor, esforço e cuidado, alicerçaram minha base afetiva, emocional, estrutural e educacional. Minha eterna gratidão e compreensão. Amo amar e cuidar de vocês!

Aos meus tios Laurindo Felizardo da Costa (*in memoriam*) e Maria Marli Sampaio Alves da Costa, que sempre me amaram como filha. Sigo tentando retribuir todo o acolhimento e amor que sempre me proporcionaram.

Ao meu marido e maior parceiro, Thiago Loureiro Bomfim Ribeiro. Meu amor e gratidão por absolutamente TUDO!

Às donas do meu coração, minhas filhas, Maria Luísa e Isabela, obrigada por existirem e recarregarem minhas forças, esperança e fé a cada amanhecer. A vida é linda com vocês!

Aos meus irmãos Fabrício e Rodrigo. Estaremos sempre unidos, cuidando uns dos outros desde pequeninos. Minha gratidão e amor por vocês!

Aos meus sobrinhos, Ana Beatriz, Bernardo, Sophia, Júlia, Duda e Davi. Titia ama vocês!

Aos meus sogros, Marivone Loureiro e Eduardo Bomfim, cunhados, Manuela, Carol, Alda e Jayme, por todo carinho e torcida a cada conquista! Meu enorme carinho e admiração por vocês!

Às queridas Erivânia Serafim (Vânia/Ninha) e Graciete Januário, por cuidarem com amor e prontidão de mim e da minha família. Vocês tornaram essa jornada mais leve. Meu carinho e gratidão!

Aos meus amigos mais especiais, sobretudo a queridíssima Júnia Helena Porto. Tê-la ao meu lado nos altos e baixos da vida é um privilégio imensurável. Minha admiração, enorme carinho e gratidão!

Ao meu querido orientador, professor, doutor Samir Buainain Kassar, exemplo de generosidade, humanidade, paciência, inteligência e sabedoria. Minha eterna gratidão por confiar em mim e compartilhar seu tempo e conhecimento de forma leve, gentil e respeitosa.

Aos meus colegas de mestrado, em especial à Mariana Novaes e Nathaly Melo. Que sorte a minha as ter ao meu lado nesta caminhada, dividindo angústias e deliciosas gargalhadas!

A todos que fazem o Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da UFAL, em especial à Weidila Siqueira, por sua competência e doçura.

Ao acadêmico de medicina, Jonas Vasconcelos, bolsista de iniciação científica, pela disponibilidade e auxílio durante a coleta de dados e reuniões ao longo desta pesquisa.

Aos pacientes e familiares, que gentilmente consentiram e compartilharam seu tempo, intimidade, dores e sonhos em prol da ciência e dias melhores para si e para as futuras gerações. Aos que não participaram, meu respeito, empatia e compreensão.

A todos que fazem o Ambulatório Prof. Mariano Teixeira e o SRTN/AL (Casa do Pezinho) nas pessoas de Rejane Bandeira, Zaldivana Vasconcelos, Edberto Lessa e Edja Santos pela colaboração imprescindível para a realização deste trabalho.

A todos que fazem o Núcleo de Nutrição e Dietética (NND/MESM) em especial à nutricionista Roseleide Lima pela irrestrita disponibilidade em capacitar-me para substituí-la no desafio de assistir nossos pacientes raros e gestantes de alto risco. Tem sido uma honra e aprendizado diário dar continuidade ao seu belíssimo trabalho.

Aos meus coordenadores Patrícia Torres (NND/MESM), Ivone Tavares (Ambulatório/MESM) e Reinaldo Luna (Casa do Pezinho/MESM) por todo apoio, compreensão, confiança e incentivo durante esta jornada.

À Maternidade Escola Santa Mônica (MESM/UNCISAL), em especial ao SAME e GDA pela eficiência, gentileza e presteza em cada momento necessário.

À Safe Brasil, em especial à sra. Maria das Graças Afonso, presidente da associação, e às nutricionistas dos SRTN dos demais estados brasileiros, especialmente à Monique Poubel do SRTN do Distrito Federal e Efigênia Leite do SRTN da Bahia, por todo apoio e parceria ao longo deste desafio de assistir pacientes raros diante de diversos obstáculos.

“É o tempo da travessia: e, se não
ousarmos fazê-la, teremos ficado, para
sempre, à margem de nós mesmos”.

Fernando Teixeira de Andrade

RESUMO

Introdução: A fenilcetonúria (PKU), causada principalmente por mutações na enzima hepática fenilalanina hidroxilase, é uma doença genética rara de herança autossômica recessiva que afeta o metabolismo das proteínas. A doença é detectada no Teste do Pezinho, conforme orienta o Programa Nacional de Triagem Neonatal, e seu tratamento é baseado em dieta restrita em proteína e suplementada com fórmula metabólica livre de fenilalanina, devendo ser seguida por toda a vida. O diagnóstico e tratamento precoces previnem danos neurológicos e cognitivos, sendo a deficiência intelectual o sintoma mais grave da PKU. O tratamento metabólico, no Brasil, é fornecido gratuitamente conforme os critérios estabelecidos pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da PKU. A precocidade e continuidade do tratamento são fatores determinantes no prognóstico dos pacientes; lacunas nesse processo podem comprometer sua eficácia. Estudos têm sido conduzidos para caracterizar o perfil destes pacientes visando melhorias na assistência multidisciplinar e na implementação de políticas públicas que garantam o acesso ao tratamento regular. **Objetivos:** Analisar o perfil epidemiológico e situação clínica dos fenilcetonúricos assistidos por um Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) do nordeste do Brasil. Além de analisar associações entre as variáveis epidemiológicas, clínicas e de tratamento que influenciam no prognóstico destes pacientes e avaliar a assistência multidisciplinar ambulatorial do SRTN e logística de acesso ao tratamento do programa estadual sob a perspectiva do assistido. **Metodologia:** Trata-se de um estudo transversal, observacional, descritivo e analítico realizado através da aplicação de questionários, análise de prontuário e avaliação antropométrica. Para a análise estatística foi utilizado o software SPSS 26 e realizados os testes Qui-quadrado de Pearson e Exato de Fisher quando necessário. **Resultados:** Foram avaliados 39 fenilcetonúricos durante o período de março de 2022 a maio de 2023, abrangendo 90,69% dos pacientes cadastrados no SRTN. 43,6% da amostra é composta por crianças, sendo 69,2% do sexo masculino, com prevalência de PKU leve (66,7%). Cerca de 85% apresentam controle metabólico alterado e 69,2% relataram seguimento terapêutico irregular. A assistência do ambulatório multidisciplinar especializado foi avaliada positivamente, enquanto lacunas na logística foram sinalizadas. Foram observadas associações estatísticas significativas entre diagnóstico tardio e casos sintomáticos ao diagnóstico ($p=0,04$), presença de complicações clínicas e tratamento irregular ($p=0,007$), presença de complicações clínicas e controle metabólico alterado ($p=0,03$), recebimento de benefício social e comprometimento cognitivo ($p=0,002$), controle metabólico alterado e tratamento irregular ($p=0,007$) e negligência/transgressão à dieta e tratamento irregular ($p=0,02$). **Conclusão:** Parcela relevante de fenilcetonúricos cursa com mal controle metabólico associado a lacunas relacionadas a logística de acesso ao tratamento metabólico preconizado, acarretando importantes complicações clínicas e cognitivas.

Palavras-chave: Fenilcetonúria, complicações, controle metabólico, terapêutica.

ABSTRACT

Introduction: Phenylketonuria (PKU), primarily caused by mutations in the hepatic enzyme phenylalanine hydroxylase, is a rare genetic disease with autosomal recessive inheritance that affects protein metabolism. The disease is detected through the Newborn Screening Test, as recommended by the National Neonatal Screening Program, and its treatment is based on a protein-restricted diet supplemented with a phenylalanine-free metabolic formula, which must be followed throughout life. Early diagnosis and treatment prevent neurological and cognitive damage, with intellectual disability being the most severe symptom of PKU. Metabolic treatment in Brazil is provided free of charge according to the criteria established by the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for PKU. The timeliness and continuity of treatment are determining factors in the prognosis of patients; gaps in this process can compromise its effectiveness. Studies have been conducted to characterize the profile of these patients aiming to improve multidisciplinary care and the implementation of public policies that ensure regular access to treatment. **Objectives:** To analyze the epidemiological profile and clinical status of phenylketonuria (PKU) patients assisted by a Neonatal Screening Reference Service (NSRS) in Northeast Brazil. Additionally, to examine associations between epidemiological, clinical, and treatment variables that influence the prognosis of these patients and to evaluate the outpatient multidisciplinary care provided by the NSRS and the logistical aspects of access to treatment within the state program from the patient's perspective. **Methodology:** This is a cross-sectional, observational, descriptive, and analytical study conducted through the administration of questionnaires, medical record analysis, and anthropometric assessment. Statistical analysis was performed using SPSS 26 software, and Pearson's Chi-squared test and Fisher's exact test were conducted when necessary. **Results:** A total of 39 phenylketonuria (PKU) patients were evaluated during the period from March 2022 to May 2023, covering 90.69% of the patients registered in the NSRS. 43.6% of the sample consisted of children, with 69.2% being male, and a prevalence of mild PKU (66.7%). Approximately 85% exhibited altered metabolic control, and 69.2% reported irregular therapeutic follow-up. The specialized multidisciplinary outpatient care received positive evaluations, while logistical gaps were identified. Significant statistical associations were observed between late diagnosis and symptomatic cases at diagnosis ($p=0.04$), the presence of clinical complications and irregular treatment ($p=0.007$), the presence of clinical complications and altered metabolic control ($p=0.03$), receipt of social benefits and cognitive impairment ($p=0.002$), altered metabolic control and irregular treatment ($p=0.007$), and negligence/dietary non-compliance and irregular treatment ($p=0.02$). **Conclusion:** A significant portion of phenylketonuria patients experiences poor metabolic control associated with logistical access gaps to recommended metabolic treatment, resulting in significant clinical and cognitive complications.

Keywords: Phenylketonuria, complications, metabolic control, therapy.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AL	Alagoas
APAE	Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
BH4	Tetrahidrobiopterina
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DI	Deficiência Intelectual
EIM	Erro Inato do Metabolismo
IMC	Índice de Massa Corporal
MESM	Maternidade Escola Santa Mônica
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAH	Fenilalanina hidroxilase
PAVB	Proteínas de Alto Valor Biológico
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PHE	Fenilalanina
PKU	Fenilcetonúria, do inglês Phenylketonuria
PKU-QoL	Questionário de Qualidade de Vida para Fenilcetonúria
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
QI	Quociente de Inteligência
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RN	Recém-nascido
SES	Secretaria Estadual de Saúde
SESAU	Secretaria Estadual de Saúde de Alagoas
SUS	Sistema Único de Saúde
SRTN	Serviço de Referência em Triagem Neonatal
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TYR	Tirosina
TN	Triagem Neonatal
UFAL	Universidade Federal de Alagoas
UNCISAL	Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo Geral	17
2.2 Objetivos Específicos	17
3. METODOLOGIA	18
4. RESULTADOS	21
5. DISCUSSÃO	25
6. ARTIGO: Perfil epidemiológico e situação clínica dos fenilcetonúricos assistidos por um serviço de referência em triagem neonatal do nordeste do Brasil	30
7. CONCLUSÃO	42
8. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	43
REFERÊNCIAS	44
APÊNDICES	49
Apêndice A	49
Apêndice B	52
Apêndice C	56
Apêndice D	60
ANEXOS	64
Anexo A	64
Anexo B	65

1. INTRODUÇÃO

Descrita em 1934, a fenilcetonúria (PKU) é uma doença genética rara que envolve o metabolismo das proteínas, sendo o mais frequente Erro Inato do Metabolismo (EIM) dos aminoácidos (PENG *et al.*, 2004). É um distúrbio metabólico de herança autossômica recessiva, portanto, filhos de casal heterozigoto têm 25% de chance de serem afetados (figura 1), logo, o risco de recorrência em uma próxima gestação é de 25%, independentemente do sexo do afetado (NUSSBAUM *et al.*, 2016). A prevalência global média da PKU é estimada em 1:10.000 recém-nascidos (RN) (ALBRECHT *et al.*, 2009). A incidência varia entre os países e os diferentes grupos étnicos, no Brasil, segundo o Ministério da Saúde (MS), a incidência encontrada em 2016 foi de 1:30.402 RN (BRASIL, 2019).

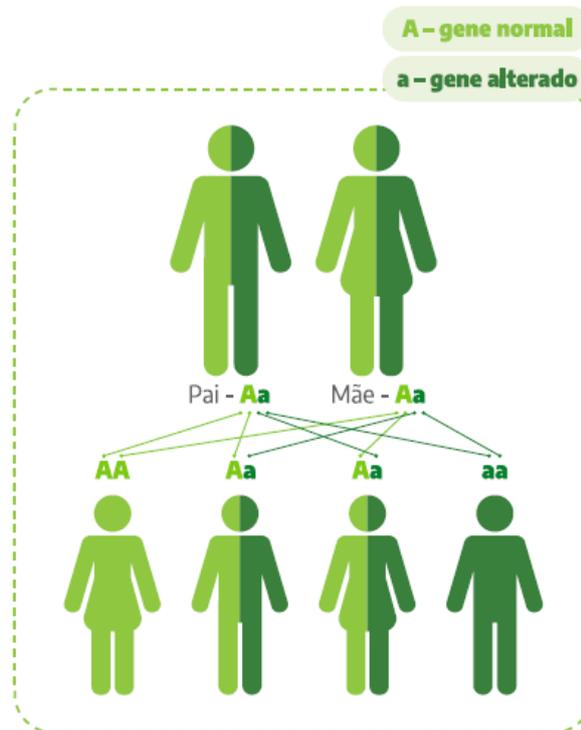


Figura 1: Herança de doenças autossômicas recessivas
(RASKIN, 2021 adaptado de VIEIRA e GIUGLIANI, 2013).

A fenilcetonúria é detectada na Triagem Neonatal (TN) por meio do Teste do Pezinho (BRASIL, 2020), conforme recomenda o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), criado em 2001 pelo MS por meio da portaria 822 (BRASIL, 2016; MARQUI, 2016). As crianças diagnosticadas pela triagem neonatal são assintomáticas, entretanto, no diagnóstico tardio, esses pacientes já sofrem sinais e sintomas clínicos da PKU (BRASIL, 2020; FURTADO e SHIMADA, 2021). A TN teve início no Brasil em 1976 no laboratório da

Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de São Paulo (figura 2). Em 1990 a obrigatoriedade da triagem neonatal foi estabelecida no Estatuto da Criança e do Adolescente, inciso III do artigo 10 da lei 8.069. Em 1992, ocorreu sua incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS), por meio da portaria 22, que reafirmou a obrigatoriedade do teste em todos os recém-nascidos vivos e incluiu a avaliação para fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito (MARQUI, 2016).



Figura 2: História da fenilcetonúria (FURTADO e SHIMADA, 2021).

Esta doença metabólica, em cerca de 98% dos casos, ocorre por mutações no gene que codifica a enzima hepática fenilalanina hidroxilase (PAH), cuja função é catalisar a reação de hidroxilação do aminoácido essencial fenilalanina (PHE) em tirosina (TYR) (PAHdb; ANVISA, 2020), contudo, em casos mais raros, a causa é uma desordem no metabolismo do cofator natural da PAH, a tetrahydrobiopterina (BH4) (TAO *et al.*, 2015; MUNTAU *et al.*, 2017). Esse defeito enzimático (figura 3) resulta no surgimento de uma nova rota metabólica levando ao acúmulo de PHE e seus metabólicos na corrente sanguínea e tecidos implicando em neurotoxicidade e déficit na biossíntese de neurotransmissores (BODAMER, 2019; FURTADO e SHIMADA, 2021). Indivíduos fenilcetonúricos quando não diagnosticados e tratados precocemente podem sofrer danos cognitivos e neurológicos irreversíveis (NIU, 2011; VAN WEGBERG *et al.*, 2017).

Na ausência de tratamento, suas manifestações clínicas surgem a partir do 3º ou 4º mês de vida e incluem uma grande variedade de sinais e sintomas, sendo a acentuada

Deficiência Intelectual (DI) com Quociente de Inteligência (QI) abaixo de 50 o sintoma mais grave da PKU (KALKANOGLU *et al.*, 2005). A DI é irreversível se a doença não for diagnosticada e tratada em idade precoce (BRASIL, 2019). Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, déficit de crescimento, irritabilidade ou apatia, dificuldades de aprendizagem, déficit de atenção, distúrbios comportamentais, hiperatividade, traço autista, cheiro característico na urina, hipopigmentação da pele e dos cabelos, eczemas, microcefalia e crises convulsivas também podem estar presentes (ANVISA, 2012; BRASIL, 2020). Esta variabilidade não depende apenas dos fatores genéticos. Fatores ambientais, estilo de vida, idade do início do tratamento e grau de aderência às restrições alimentares também contribuem para essas variações (MIRA *et al.*, 2000; JURECKI *et al.*, 2017).

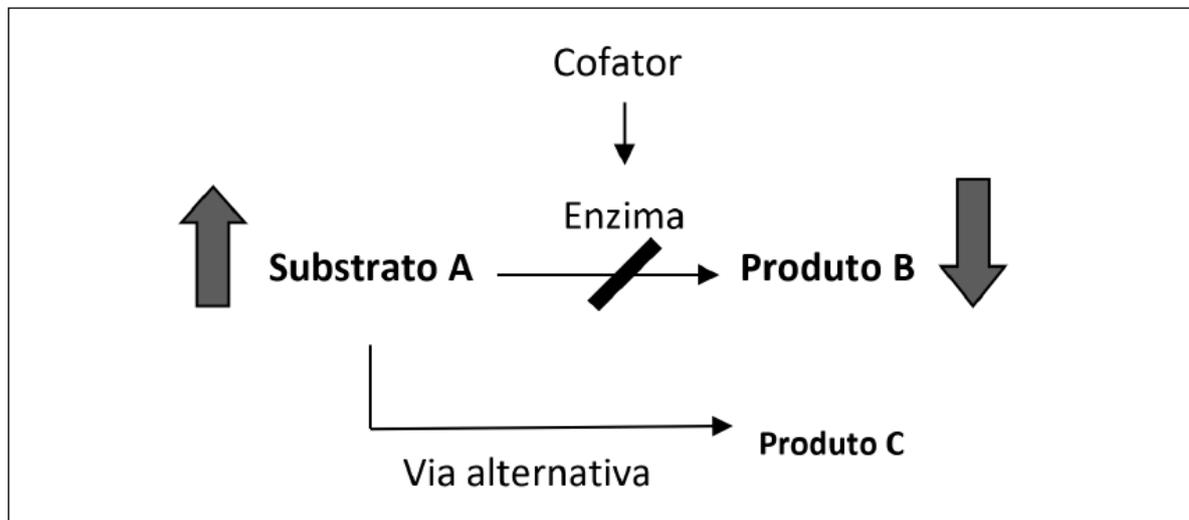


Figura 3: Reação enzimática (FARIA *et al.*, 2018).

O tratamento desta aminoacidopatia é baseado em uma dieta com baixo teor de fenilalanina, composta por alimentos com pouca quantidade de proteína (VILARINHO *et al.*, 2006), individualizada e especialmente calculada para cada paciente (quadro 1), pois a tolerância à PHE varia de acordo com a idade, com o peso do afetado e com o grau de deficiência enzimática (BRASIL, 2016). Por ser uma dieta extremamente restritiva (anexo A) a alimentação desses pacientes torna-se deficitária em proteínas de alto valor biológico (PAVB) e micronutrientes (zinco, ferro, selênio, cálcio, folatos, vitaminas A, C, D, E, B2, B6, B12) devido a exclusão de alimentos como carnes, ovos, leite e derivados, leguminosas e sementes oleaginosas (WALTER *et al.*, 2012; BLAU *et al.*, 2014; GREEN *et al.*, 2019). Portanto, a fim de prevenir problemas de saúde em detrimento destes déficits nutricionais, é imprescindível que a alimentação desses pacientes seja diariamente suplementada com

fórmulas metabólicas isentas de PHE e acrescida de vitaminas, minerais e aminoácidos livres (PLASENCIA *et al.*, 2009; GIOVANNINI *et al.*, 2012).

CRIANÇAS E ADULTOS				
Idade	Fenilalanina (mg/dia)	Tirosina (mg/dia)	Proteína total* (g/kg/dia)	Proteína da fórmula** (g/kg/dia)
0-3 meses	130-430	1.100-1.300	2,5-3,0	1,25-2,5
3-6 meses	135-400	1.400-2.100	2,0-3,0	1,0-2,5
6-9 meses	145-370	2.500-3.000	2,0-2,5	1,0-2,1
9-12 meses	135-330	2.500-3.000	2,0-2,5	1,0-2,1
1-4 anos	200-320	2.800-3.500	1,5-2,1	0,75-1,8
>4 anos	200-1100	4.000-6.000	120%-140% das necessidades para idade(41)	60%-120% das necessidades para idade(41)
GRAVIDEZ E LACTAÇÃO				
Idade	Fenilalanina (mg/dia)	Tirosina (mg/dia)	Proteína total* (g/dia)	Proteína da fórmula** (g/dia)
Trimestre 1	265-770	6.000-7.600	>70	>35-60
Trimestre 2	400-1.650	6.000-7.600	>70	>35-60
Trimestre 3	700-2.275	6.000-7.600	>70	>35-60
Lactação	700-2.275	6.000-7.600	>70	>35-60

Quadro1: Recomendação para a ingestão de fenilalanina, tirosina e proteínas em pacientes com fenilcetonúria (BRASIL, 2020).

Estas fórmulas de aminoácidos para dietas com restrição de fenilalanina constituirão a maior fonte de aminoácidos da dieta dos fenilcetonúricos (ANVISA, 2012). Esses produtos especiais são recomendados para todos os pacientes a fim de suprir suas necessidades proteicas, inclusive de tirosina, logo, devem ser considerados um medicamento para os pacientes com PKU (MACDONALD *et al.*, 2009; VOCKLEY *et al.*, 2014). Em uma revisão sistemática da literatura, ENNS *et al.*, 2010 relataram que o funcionamento intelectual geral e as habilidades neuropsicológicas específicas podem ser subótimas em pacientes com concentrações sanguíneas de PHE altas ou flutuantes, quando não tratados adequadamente.

Portanto, orientada pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a Fenilcetonúria/MS, esta conduta visa controlar os níveis sanguíneos de PHE mantendo-os dentro do recomendado, promover o crescimento e desenvolvimento dos fenilcetonúricos dentro dos padrões adequados e evitar e/ou diminuir manifestações da doença prevenindo sequelas, principalmente quando iniciada no período neonatal e mantida durante toda a vida (MACDONALD *et al.*, 2009; ACOSTA, 2010; WALTER *et al.*, 2012; BLAU *et al.*, 2014; SAAD *et al.*, 2015, BRASIL, 2020).

A precocidade e continuidade do tratamento são fatores determinantes no prognóstico dos pacientes. Atrasos no início do tratamento como também interrupções podem

comprometer sua eficácia (MACDONALD *et al.*, 2009). Porém, mesmo tardiamente, o tratamento é recomendado a fim de minimizar a progressão contínua da doença, ainda que lesões irreversíveis já tenham se estabelecido (SANTOS e HAACK, 2012; BORGES-OSÓRIO e ROBINSON, 2013).

Em suma, a dietoterapia é eficaz na PKU, mas é complexa, de longa duração, impõe severas restrições aos pacientes e seus familiares e implica em mudanças nos hábitos alimentares (MARQUI, 2017), além de requerer planejamento financeiro familiar devido ao alto custo da fórmula de aminoácidos industrializada. Estudo de WANG *et al.*, 2017 mostrou que uma carga financeira severa para as famílias dos pacientes pode ter, como consequência, impactos negativos no tratamento. Embora a fenilcetonúria conste na relação das doenças referidas pela portaria 199 (Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, no âmbito do SUS), de 30 de janeiro de 2014, do MS, que estabeleceu incentivos financeiros para aquisição de recursos terapêuticos, lacunas no acesso ao tratamento metabólico são observadas.

Por ser um componente fundamental no tratamento da PKU, diante de situações de desabastecimento e falta de condições econômicas da família, pacientes e/ou responsáveis recorrem à judicialização com o propósito de obter um produto já incluso na política de assistência farmacêutica nacional (MARQUI, 2017), requerendo a garantia do acesso às fórmulas metabólicas, que é um direito constitucional norteado pelos princípios da universalidade e integralidade. Estudo de TREVISAN *et al.*, 2015, caracterizou o uso da via judicial para obtenção do tratamento para PKU no Rio Grande do Sul e demonstrou que a interrupção do fornecimento administrativo da fórmula metabólica era a principal causa da judicialização do tratamento no estado. A judicialização da saúde pode ter um impacto negativo no desempenho dos estados, uma vez que os impedem de exercerem a sua flexibilidade ou poder de negociação através de contratos públicos e processos que atendam às disposições orçamentárias, podendo expor o sistema de saúde a um aumento nos custos correspondentes a compras de emergência em contraponto a processos de aquisição padrão (DINIZ *et al.*, 2012; PANDOLFO *et al.*, 2012).

Os Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN), conforme a Portaria GM/MS nº 822/2001, são cadastrados pelas Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal e são destinados à operacionalização, execução e controle do PNTN a fim de atender a totalidade dos RN vivos de sua respectiva área de abrangência. Estes centros de tratamento especializados são responsáveis pelo cumprimento de todo o processo referente à TN, desde a coleta, realização dos exames, busca ativa, confirmação diagnóstica, acompanhamento e

tratamento dos casos positivos detectados. Entre outras exigências, para o seu funcionamento, os SRTN devem ser constituídos por ambulatório multidisciplinar especializado, composto por uma equipe multidisciplinar mínima que contenha: 01 médico pediatra, 01 médico endocrinologista ou endocrinologista pediátrico, 01 nutricionista, 01 psicólogo e 01 assistente social.

Estudo de coorte realizado em 2019 caracterizou o controle metabólico e analisou associações entre variáveis socioeconômicas e clínicas de crianças e adolescentes com PKU diagnosticados no período neonatal e acompanhados pelo SRTN da Bahia (NOGUEIRA *et al.*, 2021) demonstrando que a maioria das dosagens de PHE sérica apresentavam-se nos limites de adequação preconizados como também possibilitou um maior conhecimento da população assistida. Pesquisa realizada há doze anos por SANTOS *et al.*, 2012 caracterizou o perfil genético-clínico dos pacientes com PKU do estado de Alagoas (AL), diagnosticados e acompanhados pelo PNTN e trouxe subsídios importantes para o conhecimento desta população. Tais achados despertaram a necessidade de um diagnóstico atualizado e mais aprofundado do perfil dos pacientes fenilcetonúricos assistidos pelo SRTN/AL e suas condições de vida e de tratamento.

Esta pesquisa teve como objetivo caracterizar o perfil dos pacientes alagoanos com fenilcetonúria assistidos pelo SRTN deste estado após 20 anos de funcionamento efetivo. Como também, buscou analisar associações e fatores que influenciam no prognóstico e condições clínicas desses indivíduos, além de identificar possíveis lacunas na assistência integral ao paciente que podem comprometer o acompanhamento adequado e contribuir para manifestações de complicações clínicas importantes, por vezes graves e irreversíveis. Tais dados são de grande importância para instigar e subsidiar mudanças na assistência contribuindo para uma melhor qualidade de vida e diminuição de possíveis agravos futuros a esses pacientes.

A médio e longo prazos, esse estudo poderá fornecer subsídios científicos que contribuam para o oferecimento de intervenções futuras nessa população, a fim de melhorar o tratamento e condições clínicas dos pacientes, podendo auxiliar novos estudos comparativos, como também embasar e fortalecer políticas públicas que garantam acesso ao tratamento regular e contínuo mediante a vulnerabilidade desta população.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar o perfil epidemiológico e situação clínica dos fenilcetonúricos assistidos pelo SRTN do estado de Alagoas.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever o perfil epidemiológico, clínico e nutricional dos pacientes;
- Identificar e analisar associações entre as variáveis epidemiológicas, clínicas e de tratamento que influenciem no prognóstico destes pacientes;
- Avaliar a assistência do ambulatório multidisciplinar especializado do SRTN e a logística de acesso ao tratamento do programa estadual sob a perspectiva do assistido.

3. METODOLOGIA

Estudo transversal, observacional, descritivo e analítico. A população estudada foi composta por indivíduos fenilcetonúricos em seguimento ambulatorial no SRTN/AL. A amostragem é não probabilística por conveniência. Nossa amostra foi constituída por 39 pacientes e/ou responsáveis legais que aceitaram o convite para compor o estudo e assinaram o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (apêndice A) e/ou os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (apêndices B e C).

O SRTN/AL, Casa do Pezinho, localiza-se nas dependências do Ambulatório Prof. Mariano Teixeira, unidade de apoio assistencial pertencente à Maternidade Escola Santa Mônica (MESM), unidade complementar da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), em Maceió, e presta assistência aos pacientes triados provenientes de todas as cidades alagoanas.

A coleta de dados ocorreu entre março de 2022 e maio de 2023. Os pacientes e/ou responsáveis foram convidados pela pesquisadora executante, nutricionista do SRTN, ao final da consulta ambulatorial de monitoramento a participarem do estudo. Estes ficavam livres para sanarem dúvidas e decidirem por aceitá-lo ou não. Na ocorrência do aceite ou recusa os pacientes e/ou responsáveis eram tratados da mesma maneira e com respeito a sua decisão.

Para o atingimento dos objetivos específicos foram realizados os seguintes procedimentos:

- Entrevista presencial sem gravação de áudio ou coleta de imagens clínicas;
- Análise dos prontuários;
- Avaliação antropométrica.

A coleta dos dados epidemiológicos, clínicos e nutricionais foi realizada durante entrevista presencial através da aplicação de questionário elaborado pela pesquisadora executante (apêndice D) aos participantes e/ou seus responsáveis legais.

As entrevistas foram realizadas pela pesquisadora executante, no ambulatório do SRTN/AL, no mesmo dia da consulta agendada com a equipe multiprofissional do serviço. Quando necessário, alguns dados foram complementados via contato telefônico.

As aferições de peso e da estatura para a realização da avaliação antropométrica foram realizadas durante a entrevista. Utilizou-se os seguintes instrumentos disponíveis no serviço:

- Balança plataforma eletrônica com estadiômetro, calibrada, para os indivíduos maiores de 2 anos de idade para a aferição do peso e altura dos participantes;

- Balança pediátrica eletrônica, calibrada, e infantômetro para as crianças de zero a 2 anos de idade para a aferição do peso e comprimento dos participantes.

Para a avaliação do estado nutricional utilizamos como indicador antropométrico o índice de massa corporal (IMC), por ser um dos índices antropométricos mais amplamente usado, recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e adotado pelo Ministério da Saúde para a avaliação do estado nutricional de crianças, adolescentes, adultos, idosos e gestantes (quadro 2) (BRASIL, 2011).

FASES DO CURSO DA VIDA	ÍNDICES E PARÂMETROS
Crianças	Peso por idade Estatura por idade Peso por estatura IMC por idade
Adolescentes	IMC por idade Estatura por idade
Adultos	IMC Circunferência da Cintura
Idosos	IMC
Gestantes	IMC por semana gestacional Ganho de peso gestacional

Quadro 2: Índices antropométricos e demais parâmetros adotados para a vigilância nutricional, segundo recomendações da OMS e do MS (BRASIL, 2011).

Nos encontros presenciais que ocorreram durante a pandemia, foram seguidos os decretos governamentais e normas sanitárias que visavam o combate à pandemia de COVID-19, com os seguintes cuidados: obrigatoriedade do uso de máscaras pela pesquisadora executante e participantes durante as entrevistas e no local de espera, disponibilização de material para higienização das mãos (água e sabão e/ou álcool 70%), agendamento individual dos participantes para impedir aglomerações e posicionamento das cadeiras a, no mínimo, 1,5 metros de distância umas das outras para manutenção do distanciamento social.

A análise dos prontuários foi realizada para coleta de informações complementares sobre a regularidade do acompanhamento do participante no SRTN, a adesão ao tratamento, os três últimos valores da PHE sanguínea anteriores à entrevista, o valor da PHE no teste do pezinho e classificação do diagnóstico. Para este último dado seguimos a classificação adotada pelo PCDT da Fenilcetonúria, que considera PKU leve o paciente que apresenta níveis plasmáticos de fenilalanina entre 8 mg/dL e 20 mg/dL no diagnóstico (sem tratamento) e PKU clássica o indivíduo que apresenta níveis plasmáticos de fenilalanina acima de 20 mg/dL no diagnóstico (sem tratamento) (BRASIL, 2020). Quanto ao momento do diagnóstico, considera-se como precoce aquele diagnosticado durante o rastreio neonatal,

dentro do primeiro mês de vida do neonato, diagnósticos posteriores são considerados tardios. A coleta de sangue para dosagem da PHE é feita de forma rotineira na assistência ao paciente, portanto, não foi necessário a realização de coleta extra.

A avaliação cognitiva dos pacientes foi realizada pelo psicólogo da equipe, profissional com vasta experiência na assistência de pacientes fenilcetonúricos, onde os seguintes critérios foram observados: capacidade de processar informações, habilidades perceptivas, linguagem, memória, atenção, orientação no tempo e no espaço e demais aspectos relacionados ao amadurecimento cerebral.

As complicações clínicas investigadas foram: ansiedade, dificuldades de organização/planejamento, irritabilidade, falta de concentração, comportamentos agressivos, dificuldades para raciocinar e outras manifestações, conforme consta no apêndice D.

Para análise do controle metabólico dos pacientes, padronizamos para esta pesquisa a média das últimas 3 dosagens séricas de PHE e utilizamos como referência os níveis-alvo adotados pelo PCDT Fenilcetonúria (BRASIL, 2020) conforme quadro 3.

Paciente	Fenilalanina alvo (micromol/L)	Fenilalanina alvo (mg/dL)
Entre 0 e 12 anos	120-360	2-6
Acima de 12 anos	120-600	2-10
Gestantes	120-360	2-6

Quadro 3: Níveis-alvo de fenilalanina preconizados (VAN SPRONSEN *et al.*, 2017).

Os critérios de inclusão foram:

- a) Pacientes diagnosticados com fenilcetonúria clássica ou leve;
- b) Pacientes em seguimento no ambulatório do SRTN/AL.

Foram excluídos da pesquisa:

- a) Distúrbio psiquiátrico e/ou neurológico que comprometa a confiabilidade das respostas.

Os dados coletados foram tabulados em planilha eletrônica de dados, Microsoft Excel. Para análise estatística dos dados foi utilizado o software SPSS 26. As frequências foram calculadas em número absoluto e em porcentagem. O cruzamento entre as variáveis categóricas foi verificado pelo teste Qui-quadrado de Pearson. Para o cálculo do p-valor foi utilizado o Teste Exato de Fisher quando presente em uma das células valor menor que 5. As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes para $p < 5\%$ ($p < 0,05$). As associações significativas foram expressas e discutidas.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) sob o número 5.337.292, conforme anexo B.

4. RESULTADOS

Esta pesquisa contou com uma amostragem de 39 fenilcetonúricos. A coleta de dados ocorreu entre março de 2022 e maio de 2023. Atualmente 43 pacientes são cadastrados no SRTN/AL, dentre os elegíveis, três pacientes do sexo feminino não compareceram a nenhuma consulta durante este período, mesmo mediante exaustivas buscas ativas da equipe multidisciplinar ambulatorial e uma paciente do sexo feminino recusou sua participação. Portanto, analisamos os resultados relativos a 90,69% dos cadastrados no SRTN/AL.

Conforme tabela 1, a maioria dos pacientes são crianças com menos de 10 anos de idade, com idade mínima de 1 mês de vida e máxima de 43 anos. Observou-se maior prevalência de pacientes do sexo masculino. Quanto a procedência, quase 77% são residentes do interior alagoano. Foi relatada consanguinidade por 17,9% dos genitores e recorrência familiar em seis famílias estudadas. Questionados sobre sua raça/cor, 46,2% se declararam de cor branca, seguidos de parda e amarela. Nenhum se reconheceu como negro ou indígena.

As características socioeconômicas da amostra revelam que cerca de 72% vivem com renda familiar abaixo de dois salários-mínimos. A média de membros por família foi de aproximadamente 5 componentes e quase todos os participantes relataram ter sofrido algum impacto financeiro da doença na vida familiar. A maioria das genitoras não exercem atividades remuneradas, enquanto quase 80% dos pais contribuem com a renda familiar.

Ao analisarmos os dados relativos ao diagnóstico, verifica-se maior prevalência de PKU leve. Aproximadamente 90% dos pacientes realizaram o teste do pezinho, destes, 54% receberam diagnóstico confirmado (de certeza/definitivo), precocemente, até o trigésimo dia de vida. Quando consideramos a totalidade dos pacientes, abrangendo os que não realizaram o teste do pezinho (4), a taxa de diagnóstico precoce passa a ser de aproximadamente 49%. Quase 13% dos pacientes apresentaram sintomas clínicos ao diagnóstico e 87,2% dos diagnósticos foram assintomáticos e detectados pela triagem neonatal (precoce ou tardio).

Em relação ao estado nutricional, a maioria dos pacientes encontra-se dentro da eutrofia. Dentre as alterações observadas, 10,3% apresentam risco de sobrepeso, 23,1% apresentam sobrepeso ou obesidade e 12,9% magreza ou baixo peso. Aproximadamente 85% da amostra apresenta controle metabólico alterado.

Quando questionados sobre a regularidade do tratamento (uso contínuo da fórmula metabólica e adesão à dieta com baixo teor de proteína), 69,2% relataram seguimento de forma irregular, como também são frequentes incidentes de negligência/transgressão à dieta.

Tabela 1: Caracterização dos fenilcetonúricos acompanhados pelo SRTN/AL entre 2022 e 2023

VARIÁVEIS EPIDEMIOLÓGICAS		GERAL	
		n	%
IDADE (anos)	Criança (< 10)	17	43,6
	Adolescente (10 a 19)	14	35,9
	Adulto (≥ 20)	8	20,5
	TOTAL	39	100,0
SEXO	Masculino	27	69,2
	Feminino	12	30,8
	TOTAL	39	100,0
PROCEDÊNCIA	Maceió	9	23,1
	Interior alagoano	30	76,9
	TOTAL	39	100,0
RENDA FAMILIAR	< 1 salário mínimo	7	17,9
	1 a 2 salários mínimos	21	53,8
	> 2 salários mínimos	11	28,2
	TOTAL	39	100,0
BENEFÍCIO SOCIAL	Sim	14	35,9
	Não	25	64,1
	TOTAL	39	100,0
IMPACTO FINANCEIRO DA DOENÇA NA VIDA FAMILIAR	Sim	38	97,4
	Não	1	2,6
	TOTAL	39	100,0
VARIÁVEIS CLÍNICAS E NUTRICIONAIS		GERAL	
		n	%
TRIAGEM NEONATAL/TESTE DO PEZINHO	Sim	35	89,7
	Não	4	10,3
	TOTAL	39	100,0
DIAGNÓSTICO	Precoce (até 30 dias de vida)	19	48,7
	Tardio (após 30 dias de vida)	20	51,3
	TOTAL	39	100,0
CLASSIFICAÇÃO DO DIAGNÓSTICO	PKU CLASSICA	11	28,2
	PKU LEVE	26	66,7
	Não classificado	2	5,1
	TOTAL	39	100,0
DIAGNÓSTICO SINTOMÁTICO	Sim	5	12,8
	Não	34	87,2
	TOTAL	39	100,0
ESTADO NUTRICIONAL	Alterado	18	46,20
	Eutrófico	21	53,80
	TOTAL	39	100,00
CONTROLE METABÓLICO	Alterado	33	84,6
	Adequado	6	15,4
	TOTAL	39	100,0
REGULARIDADE DO TRATAMENTO	Regular (com dieta e com fórmula)	12	30,8
	Irregular	27	69,2
	TOTAL	39	100,0
NEGLIGÊNCIA/TRANSGRESSÃO DA DIETA	Sim	26	66,7
	Não	13	33,3
	TOTAL	39	100,0
COMPLICAÇÕES/MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	Sim	33	84,6
	Não	6	15,4
	TOTAL	39	100,0
COMPROMETIMENTO COGNITIVO	Sim	15	38,5
	Não	24	61,5
	TOTAL	39	100,0
VARIÁVEIS DE TRATAMENTO		GERAL	
		n	%
USO CONTÍNUO DA FÓRMULA METABÓLICA ESPECÍFICA	Sim	12	30,8
	Não	27	69,2
	TOTAL	39	100,0
INTERRUPÇÃO DA FÓRMULA METABÓLICA EM MOMENTO ANTERIOR	Sim	27	69,2
	Não	12	30,8
	TOTAL	39	100,0

Durante a entrevista, aproximadamente 85% da amostra relatou apresentar ao menos um sintoma que pode estar relacionado a concentração plasmática alterada de PHE. A maioria dos participantes acredita que estas manifestações clínicas estão relacionadas as negligências/transgressões à dieta e/ou ao uso irregular da fórmula metabólica. Em relação a avaliação cognitiva, 38,5% apresentam algum sinal de comprometimento.

Ao avaliarmos as variáveis relativas ao tratamento, apenas 12 participantes relataram fazer o uso contínuo da fórmula metabólica, encontrando-se os demais com seu tratamento descontinuado, destes, 62,5%, há mais de um ano. Quase 70% afirmaram a ocorrência de interrupção do tratamento metabólico em momento anterior. Lacunas relacionadas à logística de acesso à fórmula metabólica foram citadas por mais de 60% dos participantes como justificativa para a irregularidade do tratamento. A maior parte destes pacientes, 61,5%, informaram recebimento esporádico das fórmulas metabólicas advindas de doações de outros SRTN, associações de apoio ao fenilcetonúrico ou de terceiros. Seis participantes relatam acesso via judicialização e quatro estavam custeando o tratamento de forma particular.

Quanto a avaliação da assistência do ambulatório multidisciplinar especializado e da logística do programa estadual sob a perspectiva do assistido, constatou-se elevada satisfação relacionada a assistência multiprofissional ambulatorial acerca das atribuições dos profissionais médicos, psicólogo, assistente social e nutricionista, onde 100% a classificaram como boa ou ótima. Todavia, 87,2% dos assistidos sinalizaram lacunas relacionadas a logística de acesso ao tratamento.

Em relação as associações realizadas (tabela 2), identificamos significância estatística entre o momento do diagnóstico e o diagnóstico sintomático ($p=0,04$). Em nossa pesquisa, 25% dos pacientes com diagnóstico tardio foram sintomáticos.

Observou-se significância entre a associação de presença de complicações clínicas e a irregularidade do tratamento ($p=0,007$), como também ao associarmos a presença de complicações clínicas ao controle metabólico ($p=0,03$). Em nosso estudo, cerca de 91% dos pacientes com complicações clínicas apresentavam controle metabólico alterado.

Encontramos associação significativa entre a ocorrência de sinais de comprometimento cognitivo e o recebimento de benefício social ($p=0,002$), onde dois terços dos pacientes que apresentaram algum sinal de comprometimento cognitivo recebiam benefício previdenciário.

Verificamos significância estatística entre o controle metabólico e a regularidade do tratamento ($p=0,007$), na qual, quase todos os pacientes em seguimento terapêutico irregular apresentaram controle metabólico alterado. Ao associarmos a ocorrência de negligência e/ou

transgressão à dieta a irregularidade do tratamento ($p=0,02$), significância estatística também foi encontrada.

Tabela 2: Associações entre as variáveis epidemiológicas, clínicas e de tratamento dos fenilcetonúricos acompanhados pelo SRTN de Alagoas entre 2022 e 2023

		DIAGNÓSTICO			P-VALOR
VARIÁVEIS		PRECOCE n (%)	TARDIO n (%)	TOTAL n (%)	
DIAGNÓSTICO SINTOMÁTICO	Sim	0 (0,0%)	5 (25,0%)	5 (12,8%)	0,04
	Não	19 (100%)	15 (75,0%)	34 (87,2%)	
	TOTAL	19 (100%)	20 (100%)	39 (100,0%)	
		COMPLICAÇÕES CLÍNICAS			P-VALOR
VARIÁVEIS		SIM n (%)	NÃO n (%)	TOTAL n (%)	
REGULARIDADE DO TRATAMENTO	Regular	7 (21,2%)	5 (83,3%)	12 (30,8%)	0,007
	Irregular	26 (78,8%)	1 (16,7%)	27 (69,2%)	
	TOTAL	33 (100,0%)	6 (100,0%)	39 (100,0%)	
CONTROLE METABÓLICO	Alterado	30 (90,9%)	3 (50,0%)	33 (84,6%)	0,03
	Adequado	3 (9,1%)	3 (50,0%)	6 (15,4%)	
	TOTAL	33 (100%)	6 (100%)	39 (100,0%)	
		COMPROMETIMENTO COGNITIVO			P-VALOR
VARIÁVEIS		SIM n (%)	NÃO n (%)	TOTAL n (%)	
BENEFÍCIO SOCIAL	Sim	10 (66,7%)	4 (16,7%)	14 (35,9%)	0,002
	Não	5 (33,3%)	20 (83,3%)	25 (64,1%)	
	TOTAL	15 (100%)	24 (100%)	39 (100,0%)	
		CONTROLE METABÓLICO			P-VALOR
VARIÁVEIS		ALTERADO n (%)	ADEQUADO n (%)	TOTAL n (%)	
REGULARIDADE DO TRATAMENTO	Regular	7 (21,2%)	5 (83,3%)	12 (30,8%)	0,007
	Irregular	26 (78,8%)	1 (16,7%)	27 (69,2%)	
	TOTAL	33 (100,0%)	6 (100,0%)	39 (100,0%)	
		NEGLIGÊNCIA/TRANSGRESSÃO À DIETA			P-VALOR
VARIÁVEIS		SIM n (%)	NÃO n (%)	TOTAL n (%)	
REGULARIDADE DO TRATAMENTO	Regular	5 (19,2%)	7 (53,8%)	12 (30,8%)	0,02
	Irregular	21 (80,8%)	6 (46,2%)	27 (69,2%)	
	TOTAL	26 (100,0%)	13 (100,0%)	39 (100,0%)	

5. DISCUSSÃO

Em nosso estudo observamos que a maioria dos participantes são crianças, porém a fenilcetonúria é uma doença crônica que persiste até a vida adulta, tendo seu prognóstico e qualidade de vida diretamente relacionados a precocidade do diagnóstico e do tratamento e nível de adesão à dieta preconizada.

Maior prevalência do sexo masculino também foi encontrada em estudo realizado em 2011 com 20 pacientes do SRTN/AL (SANTOS *et al.*, 2012). A PKU não é uma doença genética relacionada aos cromossomos sexuais, portanto não é esperada diferença de prevalência entre os sexos. O número reduzido de participantes do sexo feminino pode ocorrer devido a limitação amostral, comum em estudos relativos a doenças raras, como também, em razão da perda amostral, que em nosso estudo foi de 4 pacientes do sexo feminino, logo, a predominância de indivíduos do sexo masculino provavelmente se deve ao acaso.

A maior parte dos pacientes são residentes do interior alagoano e cerca de um quinto da amostragem reconhece parentesco entre os genitores, porém, por tratar-se de municípios com populações menores é possível a ocorrência de relacionamento entre familiares, mesmo que os genitores desconheçam tal consanguinidade, o que de forma geral, configura fator de risco para o surgimento de doenças autossômicas recessivas.

A situação financeira das famílias estudadas é predominantemente de baixa renda e compostas por relevante número de membros. De acordo com o Ministério do Desenvolvimento e Assistência Social, Família e Combate à Fome são consideradas de baixa renda: famílias que possuem renda mensal por pessoa de até meio salário-mínimo ou possuem renda mensal total de até três salários. Dentre os impactos financeiros sofridos no custo de vida familiar devido aos cuidados com a doença foram citados desde o alto custo das fórmulas e alimentos especiais, gastos com deslocamentos para os centros de tratamento até a redução da renda familiar ocasionadas pela necessidade do pai ou mãe parar de exercer atividades profissionais/remuneradas para cuidar do filho. Estudo publicado por MARTINS *et al.*, 2020, evidencia que a PKU tem repercussões socioeconômicas significativas, que incluem a saída dos pais do emprego ou a contratação de uma pessoa para ajudá-los nas atividades diárias, em nosso estudo, a maioria das genitoras ocupa-se dos serviços domésticos.

Uma maior prevalência de pacientes com fenilcetonúria leve foi verificada em nossa pesquisa, tal classificação divergiu da encontrada há 12 anos revelando maior número de PKU clássica (SANTOS *et al.*, 2012). Essa diferença pode ser explicada pela utilização de métodos

distintos de classificação, onde em 2011 foi realizada investigação molecular e em nosso estudo utilizamos como critério os valores séricos de PHE do Teste do Pezinho. Outro fator, pode ser devido ao aumento da população estudada, correspondente a quase o dobro da primeira pesquisa. Não foi possível a classificação de dois pacientes devido à ausência de dados nos prontuários.

A maioria dos pacientes realizaram a triagem neonatal biológica/teste do pezinho demonstrando estar de acordo com a atual cobertura do PNTN no estado de Alagoas (85%) (UNCISAL, 2023). Destes pacientes, a maioria foi diagnosticada precocemente, até o trigésimo dia de vida, porém esse indicador diminui quando o calculamos juntamente aos pacientes não submetidos à TN. Dentre os diagnósticos tardios, 65% foram confirmados entre o 30º dia de nascimento e o terceiro mês de vida; os demais, após este intervalo, momento normalmente associado ao surgimento de sintomas em pacientes não tratados. Resultado divergente foi encontrado em estudo que avaliou os fenilcetonúricos do estado de Goiás (FIGUEIRA, 2018). Pacientes detectados tardiamente são expostos a um maior risco de sequelas por atrasos no início do tratamento. Entre os cinco pacientes que apresentaram sintomas clínicos ao diagnóstico, quatro não haviam realizado o teste do pezinho. Estes dados sugerem a necessidade de uma maior brevidade entre a coleta sanguínea e o diagnóstico de certeza/definitivo dentro dos primeiros 30 dias de vida do recém-nascido por meio de políticas públicas.

Nossos resultados acerca do estado nutricional se assemelharam aos encontrados em estudo brasileiro realizado no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/RS (MAZZOLA *et al.*, 2016) onde 74% dos participantes encontram-se dentro da eutrofia e 22% em sobrepeso/obesidade. Apesar de não apresentarem maior risco de desenvolver obesidade, indivíduos com fenilcetonúria enfrentam o mesmo risco que a população em geral de sofrerem alterações na composição corporal, porém, a restrição proteica associada ao acesso limitado a produtos com baixo teor de PHE podem representar um risco maior ao estado nutricional e a saúde geral dos pacientes. Demasiada parcela da amostra analisada apresentou controle metabólico alterado, vivendo expostos aos efeitos deletérios da hiperfenilalaninemia. Resultado oposto foi encontrado em pesquisa feita na Bahia onde a maioria das dosagens de fenilalanina sérica, quase 60%, estavam nos limites de adequação preconizados (NOGUEIRA *et al.*, 2021).

Os altos índices de irregularidade do tratamento como também de ocorrências de negligência/transgressão à dieta podem ser justificados pela circunstância de mais de dois terços dos pacientes não fazerem uso da fórmula metabólica específica. Por ser hiperproteica

e suplementada com tirosina, vitaminas e minerais, a fórmula isenta de PHE garante ao paciente o suprimento destes nutrientes nobres e essenciais para o crescimento e desenvolvimento normais do indivíduo de forma segura, além de auxiliar no processo de saciedade, logo, na ausência da fórmula o paciente fica vulnerável a ingerir alimentos contraindicados ao tratamento ou a comer excessivamente os permitidos. Para o tratamento da PKU ser eficaz é imprescindível, além da dieta hipoproteica, a ingestão diária da fórmula de aminoácidos, adequadamente calculada à idade e necessidade do indivíduo, que tem como função primordial complementar a alimentação extremamente restritiva desses pacientes.

Sintomas como ansiedade, irritabilidade, falta de concentração, dificuldade de organização e/ou planejamento e dificuldades para raciocinar foram as intercorrências mais frequentemente relatadas pelos participantes. A maioria acredita que estas queixas estão relacionadas ao tratamento irregular. Segundo LEE *et al.*, 2009, os efeitos deletérios do excesso de PHE sobre o sistema nervoso central ocorridos nos primeiros anos de vida são irreversíveis; no entanto, certos efeitos tóxicos sobre distúrbios comportamentais parecem ser reversíveis, como a melhora da agitação e da agressividade. Parcela relevante apresentou algum sinal de comprometimento cognitivo. Níveis elevados de fenilalanina são tóxicos para o desenvolvimento cerebral e cognitivo (MITCHELL, 2011).

Percebemos que a dificuldade de acesso ao tratamento metabólico representa a lacuna mais importante relativa ao tratamento. A fórmula metabólica é um componente fundamental no tratamento da PKU, dessa forma é indispensável que o fornecimento da mesma seja correto (NALIN *et al.*, 2010). Até a data final da coleta de dados, nenhum paciente informou acesso via programa estadual, embora, seja esta, a forma regular e amparada por lei federal para a sua aquisição.

A expressiva insatisfação dos participantes observada ao avaliarem a logística do programa estadual em sua responsabilidade de aquisição e distribuição das fórmulas metabólicas se justifica pela falta de acesso ao tratamento metabólico. No entanto, o resultado da avaliação multiprofissional do ambulatório especializado do SRTN sob a perspectiva do assistido sugere que a equipe especializada cumpre com suas atribuições de acolhimento, suporte psicológico, orientação sobre o diagnóstico, terapêutica, orientação nutricional, assistência social e aconselhamento genético.

As associações realizadas em nosso estudo corroboram a importância do diagnóstico precoce, realizado via triagem neonatal, ao encontrarmos significância estatística entre o momento do diagnóstico e o diagnóstico sintomático. De acordo com Waitzberg, 2000, um paciente pode perder, em média, cinco unidades de QI a cada 10 semanas de atraso no

tratamento, o diagnóstico precoce evita a progressão dos sintomas e melhora consideravelmente o prognóstico do paciente.

Associação observada entre a presença de complicações clínicas e a regularidade do tratamento sugere que a maioria dos pacientes estão em seguimento irregular e manifestando sintomas clínicos provavelmente relacionados a PKU. A fenilcetonúria é uma das poucas doenças genéticas em que a deficiência intelectual pode ser prevenida com diagnóstico e tratamento precoces (BORRAJO, 2007), e, na maioria dos casos, evolui com bom prognóstico, portanto o tratamento preconizado, contínuo e sem interrupções, é imprescindível para a prevenção de complicações e deverá ser mantido por toda a vida. Resultado estatístico semelhante é encontrado ao relacionarmos a presença de complicações clínicas ao controle metabólico. As concentrações sanguíneas de PHE são usadas para definir o controle metabólico (MITCHELL, 2011) nos fenilcetonúricos, logo, pacientes expostos constantemente a hiperfenilalaninemia encontram-se mais susceptível aos efeitos deletérios deste aminoácido e seus metabólicos.

Constatamos relação significativa ao associarmos comprometimento cognitivo e o recebimento de benefício social. Segundo VOCKLEY *et al.*, 2014, diversas condições neurocognitivas e psiquiátricas, incluindo déficits no funcionamento executivo e sintomas como ansiedade, depressão e fobias, podem se desenvolver, especialmente naqueles com baixa adesão ao tratamento preconizado. Deficiências na função executiva, que variam de leves a graves, limitam a capacidade humana de coordenar pensamentos complexos e ações para alcançar os objetivos desejados o que contribui significativamente para prejuízos psicossociais e redução da qualidade de vida. Estudo de PALERMO *et al.*, 2017, mostrou que, mesmo em uma população precocemente tratada e em concordância com as diretrizes, 24% apresentavam comprometimento cognitivo. BILDER *et al.*, 2016 constatou em seu estudo que as taxas de depressão e de ansiedade foram significativamente maiores entre adultos com PKU do que na população em geral.

A associação encontrada entre controle metabólico e a regularidade do tratamento demonstra que a continuidade do tratamento deve ser encorajada em todas as fases da vida. Estudos realizados em todo o mundo sugerem que a suspensão da dieta pode resultar em deterioração intelectual e comportamental, sendo, portanto, aconselhável a manutenção da dieta por toda a vida (BRASIL, 2016). A adesão e a manutenção do tratamento de forma continuada promovem melhor resultado a longo prazo no que diz respeito ao crescimento, desenvolvimento, comportamento e cognição dos pacientes fenilcetonúricos (MARTINS *et al.*, 2009). A relação estatística ao associarmos a ocorrência de negligência/transgressão à

dieta a regularidade do tratamento indica que pacientes que não seguem uma rotina terapêutica regular estão mais fragilizados a abandonarem ou descumprirem a conduta nutricional estabelecida.

A partir das variáveis analisadas, observamos que lacunas relacionadas a logística de dispensação do tratamento metabólico podem comprometer de forma substancial o cuidado integral preconizado pelas recomendações atuais para o tratamento da fenilcetonúria.

A fórmula de aminoácidos isenta de fenilalanina está inserida no anexo III (Relação Nacional de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica/CEAF) da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente (BRASIL, 2022), portanto, são fornecidas gratuitamente de acordo com os critérios estabelecidos pelo PCDT da PKU, sendo sua aquisição e disponibilização de responsabilidade das Secretarias de Estado da Saúde (SES) (BRASIL, 2016). Durante o desenvolvimento desta pesquisa, há cerca de cinco meses, a Secretaria Estadual de Saúde de Alagoas (SESAU) adquiriu via modalidade de compra emergencial o equivalente ao abastecimento para seis meses de tratamento dos pacientes cadastrados no SRTN/AL. Porém, até a conclusão desse estudo o processo para abastecimento anual e contínuo ainda não havia sido regularizado.

É importante ressaltar que além da situação clínica comprometida, pacientes em seguimento inadequado acarretam custos significativos para a sociedade devido a perda de produtividade decorrente dos impactos neurocognitivos, logo, o ônus financeiro pode afetar o paciente, o cuidador, a família, serviços de saúde, seguridade social e a sociedade em geral.

6. ARTIGO

Perfil epidemiológico e situação clínica dos fenilcetonúricos assistidos por um serviço de referência em triagem neonatal do nordeste do Brasil

Epidemiological profile and clinical status of phenylketonuria patients assisted by a neonatal screening reference service in northeast Brazil

Autores e afiliações:

Analice Sampaio de Almeida Bomfim – Universidade Federal de Alagoas – Maceió, Alagoas, Brasil – ORCID: 0009-0008-3362-3649

Samir Buainain Kassar – Centro Universitário Tiradentes – Maceió, Alagoas, Brasil – ORCID: 0000-0003-1068-6360

Autor correspondente:

Analice Sampaio de Almeida Bomfim

analice_sampaio@yahoo.com.br

Considerações éticas: O presente trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas em atendimento à resolução CNS/MS Nº 466/2012 e complementares sobre a pesquisa envolvendo seres humanos (número do protocolo no CEP: 5.337.292).

RESUMO

Introdução: A fenilcetonúria (PKU), causada principalmente por mutações na enzima hepática fenilalanina hidroxilase, é uma doença genética rara que afeta o metabolismo das proteínas. A doença é detectada conforme orienta o Programa Nacional de Triagem Neonatal e seu tratamento é baseado em dieta restrita em fenilalanina e suplementada com fórmula metabólica específica por toda a vida. O diagnóstico e tratamento precoces previnem danos neurológicos e cognitivos, sendo a deficiência intelectual o sintoma mais grave da PKU. O tratamento metabólico, no Brasil, é fornecido gratuitamente conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da PKU. A precocidade e continuidade do tratamento são fatores determinantes no prognóstico dos pacientes; lacunas nesse processo podem comprometer sua eficácia. Estudos têm sido conduzidos para caracterizar o perfil destes pacientes visando melhorias na assistência multidisciplinar e na otimização do acesso ao tratamento. **Objetivos:** Analisar o perfil epidemiológico e situação clínica dos fenilcetonúricos assistidos por um Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) do nordeste do Brasil. Além de analisar associações entre as variáveis epidemiológicas, clínicas e de tratamento que influenciam no prognóstico destes pacientes e avaliar a assistência multidisciplinar ambulatorial do SRTN e logística de acesso ao tratamento do programa estadual sob a perspectiva do assistido. **Metodologia:** Estudo transversal, observacional, descritivo e analítico, com aplicação de

questionário, análise de prontuário e avaliação antropométrica. Para a análise estatística foi utilizado o software SPSS 26 e os testes Qui-quadrado de Pearson e Exato de Fisher quando necessário. **Resultados:** Foram avaliados 39 fenilcetonúricos entre março de 2022 e maio de 2023. 43,6% são crianças, 69,2% sexo masculino com prevalência de PKU leve (66,7%). Cerca de 85% apresentam controle metabólico alterado e 69,2% seguimento terapêutico irregular. A assistência do ambulatório multidisciplinar especializado foi avaliada positivamente, enquanto lacunas na logística foram sinalizadas. Observadas associações estatísticas significativas entre diagnóstico tardio e casos sintomáticos ao diagnóstico ($p=0,04$), presença de complicações clínicas e tratamento irregular ($p=0,007$), presença de complicações clínicas e controle metabólico alterado ($p=0,03$), recebimento de benefício social e comprometimento cognitivo ($p=0,002$), controle metabólico alterado e tratamento irregular ($p=0,007$) e negligência/transgressão à dieta e tratamento irregular ($p=0,02$). **Conclusão:** Parcela relevante de fenilcetonúricos cursa com mal controle metabólico associado a lacunas relacionadas a logística de acesso ao tratamento metabólico preconizado, acarretando importantes complicações clínicas e cognitivas.

Palavras-chave: Fenilcetonúria, complicações, controle metabólico, terapêutica.

ABSTRACT

Introduction: Phenylketonuria (PKU), primarily caused by mutations in the hepatic enzyme phenylalanine hydroxylase, is a rare genetic disease that affects protein metabolism. The disease is detected as directed by the National Newborn Screening Program, and its treatment is based on a lifelong restricted phenylalanine diet supplemented with specific metabolic formula. Early diagnosis and treatment prevent neurological and cognitive damage, with intellectual disability being the most severe symptom of PKU. Metabolic treatment in Brazil is provided free of charge according to the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for PKU. The timeliness and continuity of treatment are determining factors in patient prognosis; gaps in this process can compromise its effectiveness. Studies have been conducted to characterize the profile of these patients aiming for improvements in multidisciplinary care and optimization of access to treatment. **Objectives:** Analyze the epidemiological profile and clinical status of individuals with phenylketonuria assisted by a Neonatal Screening Reference Service (NSRS) in northeastern Brazil. Additionally, analyze associations between epidemiological, clinical, and treatment variables that influence the prognosis of these patients and evaluate the outpatient multidisciplinary care at the NSRS and the logistics of access to the state program's treatment from the perspective of the patient. **Methodology:** A cross-sectional, observational, descriptive, and analytical study was conducted, involving the administration of a questionnaire, medical record analysis, and anthropometric evaluation. Statistical analysis was performed using SPSS 26 software, and Pearson's Chi-squared test and Fisher's Exact test were used when necessary. **Results:** A total of 39 individuals with phenylketonuria were assessed between March 2022 and May 2023. Among them, 43.6% were children, 69.2% were male, and there was a prevalence of mild PKU (66.7%). Approximately 85% had altered metabolic control, and 69.2% had irregular therapeutic follow-up. The specialized multidisciplinary outpatient care received positive evaluations, while logistical gaps were identified. Statistically significant associations were observed between late diagnosis and symptomatic cases at diagnosis ($p=0.04$), the presence of clinical

complications and irregular treatment ($p=0.007$), the presence of clinical complications and altered metabolic control ($p=0.03$), receipt of social benefits and cognitive impairment ($p=0.002$), altered metabolic control and irregular treatment ($p=0.007$), and dietary neglect/transgression and irregular treatment ($p=0.02$). Conclusion: A significant portion of individuals with phenylketonuria experiences poor metabolic control associated with logistical access gaps to recommended metabolic treatment, leading to significant clinical and cognitive complications.

Keywords: Phenylketonuria, complications, metabolic control, therapy.

INTRODUÇÃO

A fenilcetonúria (PKU) é uma doença genética rara que envolve o metabolismo das proteínas, sendo o mais frequente Erro Inato do Metabolismo (EIM) dos aminoácidos (PENG *et al.*, 2004). Sua incidência no Brasil, segundo o Ministério da Saúde (MS), foi de 1:30.402 recém-nascidos (RN) em 2016 (BRASIL, 2019). Este distúrbio metabólico é detectado no Teste do Pezinho (BRASIL, 2020), conforme recomenda o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Crianças diagnosticadas precocemente são assintomáticas, entretanto, no diagnóstico tardio, podem sofrer danos cognitivos e neurológicos irreversíveis (NIU, 2011; VAN WEGBERG *et al.*, 2017), sendo a acentuada Deficiência Intelectual (DI) seu sintoma mais grave (KALKANOGLU *et al.*, 2005). A PKU ocorre geralmente por mutações na enzima hepática fenilalanina hidroxilase (PAH) (ANVISA, 2020). Esse defeito enzimático resulta em acúmulo de fenilalanina (PHE) sanguínea implicando em neurotoxicidade e déficit na biossíntese de neurotransmissores (BODAMER, 2019; FURTADO e SHIMADA, 2021).

O tratamento desta aminoacidopatia, orientado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para PKU/MS, baseia-se em dieta com baixo teor de PHE, (VILARINHO *et al.*, 2006), suplementada diariamente com fórmulas metabólicas específicas (PLASENCIA *et al.*, 2009; GIOVANNINI *et al.*, 2012). Esta conduta visa controlar os níveis sanguíneos de PHE, promover o crescimento e desenvolvimento dos fenilcetonúricos e evitar ou diminuir manifestações da doença prevenindo sequelas, principalmente quando iniciada no período neonatal e mantida durante toda a vida (MACDONALD *et al.*, 2009; ACOSTA, 2010; WALTER *et al.*, 2012; BLAU *et al.*, 2014; SAAD *et al.*, 2015, BRASIL, 2020). ENNS *et al.*, 2010 relataram que o funcionamento intelectual geral e as habilidades neuropsicológicas específicas podem ser subótimas em pacientes com concentrações sanguíneas de PHE altas ou flutuantes. Portanto, a precocidade e continuidade do tratamento são determinantes no prognóstico dos pacientes. Atrasos no início do tratamento como também interrupções podem comprometer sua eficácia (MACDONALD *et al.*, 2009).

A dietoterapia é eficaz, porém, lacunas no acesso ao tratamento metabólico são observadas, embora a fenilcetonúria conste na relação das doenças referidas pela portaria 199 de 2014, do MS. (Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, no âmbito do SUS). Diante de situações de desabastecimento e falta de condições econômicas da família, pacientes e/ou responsáveis recorrem à judicialização com o propósito de obter um produto já incluso na política de assistência farmacêutica nacional (MARQUI, 2017). TREVISAN *et al.*, 2015, demonstrou que a interrupção do fornecimento administrativo da fórmula metabólica no Rio Grande do Sul era a principal causa da judicialização do tratamento no estado. A judicialização da saúde pode ter um impacto negativo no desempenho

dos estados, uma vez que os impedem de exercerem a sua flexibilidade ou poder de negociação através de contratos públicos e processos que atendam às disposições orçamentárias, podendo expor o sistema de saúde a um aumento nos custos correspondentes a compras de emergência (DINIZ *et al.*, 2012; PANDOLFO *et al.*, 2012).

Os Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN), conforme a Portaria GM/MS nº 822/2001, são cadastrados pelas Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal e são destinados à operacionalização, execução e controle do PNTN a fim de atender a totalidade dos RN vivos de sua respectiva área de abrangência. Os SRTN são constituídos por ambulatório multidisciplinar especializado, composto por uma equipe multidisciplinar mínima (médico pediatra, médico endocrinologista ou endocrinologista pediátrico, nutricionista, psicólogo e assistente social). Estudo de NOGUEIRA *et al.*, 2021, realizado no SRTN da Bahia, demonstrou que a maioria das dosagens de PHE sérica apresentavam-se nos limites de adequação preconizados e possibilitou maior conhecimento da população assistida. Pesquisa realizada por SANTOS *et al.*, 2012 caracterizou o perfil genético-clínico dos pacientes com PKU do SRTN/AL. Esta pesquisa teve como objetivo analisar o perfil epidemiológico e situação clínica dos fenilcetonúricos assistidos pelo SRTN/AL após 20 anos de funcionamento efetivo. Como também buscou identificar e analisar associações entre as variáveis epidemiológicas, clínicas e de tratamento que influenciam no prognóstico destes indivíduos e avaliar a assistência do ambulatório multidisciplinar especializado e a logística de acesso ao tratamento do programa estadual sob a perspectiva do assistido.

METODOLOGIA

Estudo transversal, observacional, descritivo e analítico. Amostragem não probabilística por conveniência, composta por fenilcetonúricos em seguimento ambulatorial no SRTN/AL que aceitaram o convite para compor o estudo e assinaram o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) e/ou os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A coleta de dados ocorreu entre março de 2022 e maio de 2023 com aplicação de questionário elaborado pela pesquisadora executante, análise dos prontuários e avaliação antropométrica.

Para a avaliação do estado nutricional utilizamos como indicador antropométrico o índice de massa corporal (IMC), por ser um dos índices antropométricos mais amplamente usado, recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e adotado pelo Ministério da Saúde para a avaliação do estado nutricional de crianças, adolescentes, adultos, idosos e gestantes (BRASIL, 2011). A análise dos prontuários foi realizada para coleta de informações complementares. Para a classificação do diagnóstico seguimos a classificação adotada pelo PCDT da PKU (BRASIL, 2020). Quanto ao momento do diagnóstico, considera-se como precoce aquele diagnosticado durante o rastreio neonatal, dentro do primeiro mês de vida do neonato, diagnósticos posteriores são considerados tardios.

A avaliação cognitiva dos pacientes foi realizada pelo psicólogo da equipe, profissional com vasta experiência na assistência de pacientes fenilcetonúricos, onde os seguintes critérios foram observados: capacidade de processar informações, habilidades perceptivas, linguagem, memória, atenção, orientação no tempo e no espaço e demais aspectos relacionados ao amadurecimento cerebral. As complicações clínicas investigadas foram ansiedade, dificuldades de organização, irritabilidade, falta de concentração entre

outras manifestações. Para análise do controle metabólico dos pacientes, padronizamos a média das últimas 3 dosagens séricas de PHE e utilizamos como referência os níveis-alvo adotados pelo PCDT da PKU (BRASIL, 2020).

Os critérios de inclusão foram pacientes diagnosticados com PKU clássica ou leve e em seguimento no ambulatório do SRTN/AL e excluídos os pacientes com distúrbio psiquiátrico e/ou neurológico que comprometessem a confiabilidade das respostas. Os dados coletados foram tabulados em planilha eletrônica Microsoft Excel e para análise estatística foi utilizado o software SPSS 26. O cruzamento entre as variáveis categóricas foi verificado pelo teste Qui-quadrado de Pearson. Para o cálculo do p-valor foi utilizado o Teste Exato de Fisher. As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes para $p < 5\%$ ($p < 0,05$). As associações significativas foram expressas e discutidas.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) sob o número 5.337.292.

RESULTADOS

A coleta de dados ocorreu entre março de 2022 e maio de 2023. Dos 43 pacientes cadastrados no SRTN/AL, três do sexo feminino não compareceram a nenhuma consulta durante este período e uma paciente recusou sua participação. Portanto, analisamos os resultados relativos a 90,69% (39) dos cadastrados.

Conforme tabela 1, a maioria são crianças, com maior prevalência do sexo masculino e quase 77% são residentes do interior alagoano. As características socioeconômicas revelam que cerca de 72% vivem com renda familiar abaixo de dois salários-mínimos. A média de membros por família foi de aproximadamente 5 componentes e quase todos os participantes relataram ter sofrido impacto financeiro da doença na vida familiar. A maioria das genitoras não trabalham, enquanto quase 80% dos pais contribuem com a renda familiar.

Verificou-se maior prevalência de PKU leve. Aproximadamente 90% dos pacientes realizaram o teste do pezinho, destes, 54% receberam diagnóstico confirmado (de certeza/definitivo), precocemente. Quando consideramos a totalidade dos pacientes, abrangendo os que não realizaram a TN, a taxa de diagnóstico precoce passa a ser de aproximadamente 49%. Quase 13% dos pacientes apresentaram sintomas clínicos ao diagnóstico, destes, quatro não haviam realizado a TN. A maioria dos pacientes encontram-se nutricionalmente eutróficos e cerca de 85% apresentaram controle metabólico alterado.

Quanto a regularidade do tratamento, a maioria relatou seguimento de forma irregular e frequentes incidentes de negligência/transgressão à dieta. Aproximadamente 85% relataram apresentar ao menos um sintoma que pode estar relacionado a hiperfenilalaninemia. À avaliação cognitiva, 38,5% apresentam algum nível de comprometimento. 27 participantes relataram estar com tratamento metabólico descontinuado, destes, 62,5%, há mais de um ano. Quase 70% afirmaram a ocorrência de interrupção do tratamento metabólico em momento anterior. Lacunas relacionadas à logística de acesso à fórmula metabólica foram citadas por mais de 60% dos participantes como justificativa para a irregularidade do tratamento. A maior parte informou recebimento esporádico das fórmulas metabólicas advindas de doações de outros SRTN, associações de apoio ao fenilcetonúrico ou de terceiros. Seis participantes relataram acesso via judicial e quatro custeavam o tratamento de forma particular.

Constatou-se, sob a perspectiva do assistido, elevada satisfação relacionada a assistência multiprofissional ambulatorial especializada acerca das atribuições dos profissionais médicos, psicólogo, assistente social e nutricionista, onde 100% a classificaram como boa ou ótima. Todavia, 87,2% dos assistidos sinalizaram lacunas relacionadas a logística do programa estadual de acesso ao tratamento.

Identificou-se significâncias estatísticas (tabela 2) entre o momento do diagnóstico e diagnóstico sintomático ($p=0,04$); complicações clínicas e irregularidade do tratamento ($p=0,007$); complicações clínicas e controle metabólico ($p=0,03$); comprometimento cognitivo e benefício social ($p=0,002$); controle metabólico e regularidade do tratamento ($p=0,007$); negligência e/ou transgressão à dieta a irregularidade do tratamento ($p=0,02$).

DISCUSSÃO

A maioria são crianças, porém a PKU é uma doença crônica que persiste até a vida adulta, tendo seu prognóstico e qualidade de vida diretamente relacionados a precocidade do diagnóstico, tratamento e nível de adesão à dieta preconizada. Maior prevalência do sexo masculino também foi encontrada por SANTOS *et al.*, 2012, no SRTN/AL. A PKU não é uma doença genética relacionada ao sexo, portanto, o número reduzido de participantes do sexo feminino pode ocorrer devido a limitação amostral, comum em estudos com doenças raras, logo, a predominância do sexo masculino provavelmente se deve ao acaso. As famílias são predominantemente de baixa renda e dentre os impactos financeiros sofridos, o alto custo das fórmulas e a redução da renda pela necessidade do pai ou mãe parar de trabalhar para cuidar do filho foram citados. Estudo de MARTINS *et al.*, 2020, evidencia que a PKU tem repercussões socioeconômicas significativas na vida familiar. Maior prevalência de PKU leve divergiu da encontrada há 12 anos por SANTOS *et al.*, 2012. Essa diferença pode ser explicada pela utilização de métodos distintos de classificação, como também devido ao aumento da população estudada, correspondente a quase o dobro da primeira pesquisa.

A maioria dos pacientes realizaram a TN biológica demonstrando estar de acordo com a atual cobertura do PNTN em Alagoas (85%) (UNCISAL, 2023). Destes pacientes, a maioria foi diagnosticada precocemente, porém esse indicador diminui quando o calculamos juntamente aos pacientes não submetidos à TN. Dentre os diagnósticos tardios, 65% foram confirmados entre o 30º dia de nascimento e o terceiro mês de vida; os demais, após este intervalo, momento normalmente associado ao surgimento de sintomas em pacientes não tratados. Resultado divergente foi encontrado em estudo realizado no estado de Goiás (FIGUEIRA, 2018). Pacientes detectados tardiamente são expostos a um maior risco de sequelas por atrasos no início do tratamento. Acerca do estado nutricional, nossos resultados se assemelharam aos encontrados por MAZZOLA *et al.*, 2016 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre/RS, onde 74% encontravam-se dentro da eutrofia. Fenilcetonúricos enfrentam o mesmo risco que a população em geral de sofrerem alterações na composição corporal, porém, a restrição proteica associada ao acesso limitado a produtos com baixo teor de PHE podem representar um risco maior ao estado nutricional e a saúde geral. Demasiada parcela apresentou controle metabólico alterado, vivendo exposta aos efeitos deletérios da PHE. Resultado oposto foi encontrado em pesquisa de NOGUEIRA *et al.*, 2021, onde a maioria das dosagens de PHE sérica, quase 60%, estavam nos limites de adequação preconizados.

Os altos índices de irregularidade do tratamento e negligência/transgressão à dieta podem ocorrer porque mais de dois terços não fazem uso da fórmula metabólica. Por ser hiperproteica, é capaz de auxiliar no processo de saciedade, logo, em sua ausência o paciente fica vulnerável a ingerir alimentos contraindicados ou a comer excessivamente os permitidos. Ansiedade, irritabilidade e dificuldades para raciocinar foram as intercorrências mais frequentemente relatadas e parcela relevante apresentou sinais de comprometimento cognitivo. Segundo LEE *et al.*, 2009, efeitos deletérios sobre o sistema nervoso ocorridos nos primeiros anos de vida são irreversíveis; no entanto, certos efeitos tóxicos sobre distúrbios comportamentais parecem ser reversíveis. Níveis elevados de PHE são tóxicos para o desenvolvimento cerebral e cognitivo (MITCHELL, 2011).

A dificuldade de acesso a terapia metabólica representa a lacuna mais importante relativa ao tratamento. Por ser um componente fundamental é indispensável que o fornecimento da mesma seja correto (NALIN *et al.*, 2010). A expressiva insatisfação dos participantes ao avaliarem a logística do programa estadual em sua responsabilidade de aquisição e distribuição das fórmulas metabólicas se justifica pela falta de acesso ao tratamento. No entanto, a avaliação do ambulatório multiprofissional sob a perspectiva do assistido sugere que a equipe especializada cumpre com suas atribuições.

As associações realizadas corroboram a importância do diagnóstico precoce, realizado via triagem neonatal. O diagnóstico precoce evita a progressão dos sintomas e melhora consideravelmente o prognóstico. De acordo com Waitzberg, 2000, um paciente pode perder cinco unidades de QI a cada 10 semanas de atraso no tratamento. A significância observada entre a presença de complicações clínicas e a regularidade do tratamento sugere que a maioria dos pacientes estão em seguimento irregular e manifestando sintomas provavelmente relacionados a PKU. A fenilcetonúria é uma das poucas doenças genéticas em que a DI pode ser prevenida com diagnóstico e tratamento precoces (BORRAJO, 2007), e, geralmente, evolui com bom prognóstico, portanto o tratamento preconizado, sem interrupções, é imprescindível para a prevenção de complicações. Associação semelhante é encontrada ao relacionarmos a presença de complicações clínicas ao controle metabólico. As concentrações sanguíneas de PHE são usadas para definir o controle metabólico (MITCHELL, 2011) nos fenilcetonúricos, logo, os expostos a hiperfenilalaninemia encontram-se mais susceptível aos seus efeitos deletérios.

Constatamos relação significativa entre o comprometimento cognitivo e o recebimento de benefício social. Segundo VOCKLEY *et al.*, 2014, diversas condições neurocognitivas e psiquiátricas podem se desenvolver naqueles com baixa adesão ao tratamento. Deficiências na função executiva limitam a capacidade de coordenação de pensamentos complexos e ações causando prejuízos psicossociais significativos e redução da qualidade de vida. PALERMO *et al.*, 2017, mostrou que, mesmo em uma população precocemente tratada e em concordância com as diretrizes, 24% apresentavam comprometimento cognitivo. BILDER *et al.*, 2016 constatou que as taxas de depressão e ansiedade foram significativamente maiores entre adultos com PKU do que na população em geral. Significância encontrada entre o controle metabólico e a regularidade do tratamento demonstra que a continuidade do tratamento deve ser encorajada em todas as fases da vida. Estudos realizados em todo o mundo sugerem que a suspensão da dieta pode resultar em deterioração intelectual e comportamental (BRASIL, 2016). A adesão e manutenção do tratamento promovem melhores resultados a longo prazo

acerca do crescimento, desenvolvimento, comportamento e cognição (MARTINS *et al.*, 2009). Relação estatística entre a negligência/transgressão à dieta e regularidade do tratamento indica que o não seguimento terapêutico regular favorece o abandono ou descumprimento da conduta nutricional estabelecida.

Observa-se que lacunas relacionadas a logística de dispensação do tratamento metabólico podem comprometer de forma substancial o cuidado integral preconizado pelas recomendações atuais para o tratamento da PKU. Além da situação clínica comprometida, pacientes em seguimento inadequado acarretam custos significativos para a sociedade devido a perda de produtividade decorrente dos impactos neurocognitivos, logo, o ônus financeiro pode afetar o paciente, o cuidador, a família, serviços de saúde, seguridade social e a sociedade em geral.

Este estudo possui limitação amostral devido ao pequeno número de pacientes alagoanos diagnosticados, limitação de dados dietéticos e de índices antropométricos. Ausência pontual de registros nos prontuários foi observada durante a coleta de dados.

CONCLUSÃO

A maioria dos fenilcetonúricos assistidos pelo SRTN/AL são crianças, do sexo masculino, procedentes do interior alagoano, com maior prevalência de PKU leve e vivendo em situação de baixa renda. As associações realizadas demonstram que, embora diagnosticados e assistidos, parcela relevante desses pacientes cursa com mal controle metabólico associado a lacunas relacionadas a logística de acesso ao tratamento metabólico preconizado, acarretando importantes complicações clínicas e cognitivas. Logo, o acesso ao diagnóstico e tratamento precoces e contínuo é imprescindível ao bom prognóstico da PKU.

REFERÊNCIAS

- ACOSTA, P. B. Evaluation of nutrition Status. In: ACOSTA, P. B. Nutrition Management of Patients with Inherited Metabolic Disorders. 1th ed. Jones and Bartlett, 2010. P 67.
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Fenilalanina em alimentos. Publicado em 21/09/2020. Atualizado em 16/10/2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/alimentos/fenilalanina/fenilalanina>.
- BILDER, D. A. *et al.* Systematic Review and Meta-Analysis of Neuropsychiatric Symptoms and Executive Functioning in Adults With Phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology*, v. 41, n. 4, p. 245-260, 2016.
- BLAU, N.; DURAN, M.; GIBSON, K. M.; DIONISI-VICI, C. Physician's Guide to the Diagnoses, Treatment and Follow-up of Inherited Metabolic Disease. 1. ed. Springer, 2014.
- BODAMER, O. A. Overview of phenylketonuria. 2019. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-phenylketonuria>.
- BORRAJO, G. J. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *Journal of Inherited Metabolic Diseases*, v. 30, n. 4, p. 466-481, 2007.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Brasília, 2011. 76 p. (Série G. Estatística e Informação em Saúde).
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Triagem neonatal biológica: manual técnico. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016.

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Fenilcetonúria. PORTARIA CONJUNTA No 12, 10 SETEMBRO 2019 [Internet]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria-Conjunta-PCDTFenilcetonuria_SAES.pdf.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.
- DINIZ, D.; MEDEIROS, M.; SCHWARTZ, I. V. Consequences of the Judicialization of Health Policies: The Cost of Medicines for Mucopolysaccharidosis. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 28, n. 3, p. 479-489, 2012.
- ENNS, G. M. *et al.* Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 101, n. 2-3, p. 99-109, 2010. DOI: 10.1016/j.ymgme.2010.05.017.
- FIGUEIRA, V. B. Perfil Clínico e Epidemiológico de Pacientes Portadores de Fenilcetonúria no Estado de Goiás. 2018. 73 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2018. Disponível em: <http://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/8400>.
- FURTADO, Ivy; SHIMADA, Natália. Fenilcetonúria [recurso eletrônico]. Curitiba: UFPR: Creative Commons, 2021. 29 p. : il. color. ; eBook.
- GIOVANNINI, M. *et al.* Phenylketonuria: nutritional advances and challenges. *Nutrition & Metabolism*, v. 9, n. 7, 2012. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1743-7075-9-7.pdf>.
- KALKANOGLU, H. S. *et al.* Behavioural effects of phenylalanine-free amino acid tablet supplementation in intellectually disabled adults with untreated phenylketonuria. *Acta Paediatr.*, v. 94, n. 9, p. 1218-1222, 2005.
- LEE, P. J. *et al.* Adults with late diagnosed PKU and severe challenging behaviour: a randomised placebo-controlled trial of a phenylalanine-restricted diet. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 80, n. 6, p. 631-635, 2009.
- MACDONALD, A.; GÖKMEN-ÖZEL, H.; DALY, A. Changing dietary practices in phenylketonuria. *The Turkish Journal of Pediatrics*, v. 51, p. 409-415, 2009. Disponível em: http://www.turkishjournalpediatrics.org/pediatrics/pdf/pdf_TJP_683.pdf.
- MARQUI, A. B. T. Fenilcetonúria: Aspectos Genéticos, Diagnóstico e Tratamento. Artigo de revisão. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v. 15, n. 4, out-dez, p. 282-288, 2017.
- MARTINS, F. F.; MENDES, A. B.; CRUZ, W. M. de S.; BOAVENTURA, G. T. Metabolismo do cálcio na Fenilcetonúria. *Revista de Nutrição*, v. 22, n. 3, p. 419-428, 2009.
- MARTINS, A. M.; PESSOA, A. L. S.; QUESADA, A. A.; RIBEIRO, E. M. Unmet needs in PKU and the disease impact on the day-to-day lives in Brazil: Results from a survey with 228 patients and their caregivers. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, v. 24, 2020, p. 100624. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2020.100624.
- MAZZOLA, P. N. *et al.* Analysis of body composition and nutritional status in Brazilian phenylketonuria patients. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, v. 6, p. 16-20, 2016.
- MITCHELL, J. J.; TRAKADIS, Y. L. SC. Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in Medicine*, v. 13, n. 8, p. 697-706, 2011.
- NALIN, T. *et al.* Fenilcetonúria no Sistema Único de Saúde: Avaliação de Adesão ao Tratamento em um Centro de Atendimento do Rio Grande do Sul. *Revista HCPA*, Porto Alegre, v. 30, n. 3, p. 225-232, 2010.

- NIU, D. M. Disorders of BH4 metabolism and the treatment of patients with 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency in Taiwan. *Brain & Development*, v. 33, n. 10, p. 847-855, 2011.
- NOGUEIRA, Z. D.; BOA-SORTE, N.; LEITE, M. E. Q. *et al.* Controle metabólico e composição corporal de crianças e adolescentes com diagnóstico neonatal de fenilcetonúria. *Revista Paulista de Pediatria*, 2021. DOI: 10.1590/1984-0462/2021/39/2020095.
- PALERMO, L. *et al.* Cognitive outcomes in early-treated adults with phenylketonuria (PKU): A comprehensive picture across domains. *Neuropsychology*, v. 31, n. 3, p. 255–267, 2017.
- PANDOLFO, M.; DELDUQUE, M. C.; AMARAL, R. G. Legal and sanitary aspects conditioning access to medicines in Brazilian courts. *Revista de Salud Pública (Bogotá)*, v. 14, n. 2, p. 340-349, 2012.
- PENG, S. S-F. *et al.* Diffusion Tensor Images in Children with Early-Treated, Chronic, Malignant Phenylketonuria: Correlation with Intelligence Assessment. *American Journal of Neuroradiology*, 2004, p. 1569-1574.
- PLASENCIA, L. M. M.; TORRES, A. J. P.; TAMAYO, L. C. Impacto social del tratamiento de la Fenilcetonúria em Cuba. *Psychiatry*, v. 42, p. 76–84, 2009.
- SAAD, K. *et al.* ADHD, Autism and Neuroradiological Complications Among Phenylketonuric Children in Upper Egypt. *Acta Neurologica Belgica*, v. 115, n. 4, p. 657-663, 2015.
- SANTOS, E. S. *et al.* Caracterização Genético-Clínica de Pacientes com Fenilcetonúria no Estado de Alagoas. *Sci Med*, v. 22, n. 2, p. 64-70, 2012.
- TREVISAN, L. M. *et al.* Access to treatment for phenylketonuria by judicial means in Rio Grande do Sul, Brazil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 20, n. 5, p. 1607-1616, 2015. DOI: 10.1590/1413-81232015205.08302014.
- UNCISAL. Alagoas comemora 85% de cobertura na realização do Teste do Pezinho. Disponível em: <https://mesm.uncisal.edu.br/?p=1849>. Acesso em: 08 set. 2023.
- VAN WEGBERG, A. M. *et al.* The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 12, p. 162, 2017. DOI: 10.1186/s13023-017-0685-2.
- VILARINHO, L. *et al.* Fenilcetonúria revisitada. *Arquivo de Medicina*, v. 20, n. 5-6, p. 161-172, 2006. Disponível em: http://www.researchgate.net/publication/262667578_Fenilcetonuria_revisitada.
- VOCKLEY, J. *et al.* Phenylalanine hydroxylase deficiency: Diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine*, v. 16, n. 2, p. 188-200, 2014.
- WAITZBERG, D. L. *Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica*. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 449-457.
- WALTER, J. H. *et al.* Hyperphenylalaninemia. In: SAUDUBRAY, J. M. (Ed.). *Inborn Metabolic Disease – Diagnoses and Treatment*. 5th ed. Springer, 2012.

Tabela 1: Caracterização dos fenilcetonúricos acompanhados pelo SRTN/AL entre 2022 e 2023

VARIÁVEIS EPIDEMIOLÓGICAS		GERAL	
		n	%
IDADE (anos)	Criança (< 10)	17	43,6
	Adolescente (10 a 19)	14	35,9
	Adulto (≥ 20)	8	20,5
	TOTAL	39	100,0
SEXO	Masculino	27	69,2
	Feminino	12	30,8
	TOTAL	39	100,0
PROCEDÊNCIA	Maceió	9	23,1
	Interior alagoano	30	76,9
	TOTAL	39	100,0
RENDA FAMILIAR	< 1 salário mínimo	7	17,9
	1 a 2 salários mínimos	21	53,8
	> 2 salários mínimos	11	28,2
	TOTAL	39	100,0
BENEFÍCIO SOCIAL	Sim	14	35,9
	Não	25	64,1
	TOTAL	39	100,0
IMPACTO FINANCEIRO DA DOENÇA NA VIDA FAMILIAR	Sim	38	97,4
	Não	1	2,6
	TOTAL	39	100,0
VARIÁVEIS CLÍNICAS E NUTRICIONAIS		GERAL	
		n	%
TRIAGEM NEONATAL/TESTE DO PEZINHO	Sim	35	89,7
	Não	4	10,3
	TOTAL	39	100,0
DIAGNÓSTICO	Precoce (até 30 dias de vida)	19	48,7
	Tardio (após 30 dias de vida)	20	51,3
	TOTAL	39	100,0
CLASSIFICAÇÃO DO DIAGNÓSTICO	PKU CLASSICA	11	28,2
	PKU LEVE	26	66,7
	Não classificado	2	5,1
	TOTAL	39	100,0
DIAGNÓSTICO SINTOMÁTICO	Sim	5	12,8
	Não	34	87,2
	TOTAL	39	100,0
ESTADO NUTRICIONAL	Alterado	18	46,20
	Eutrófico	21	53,80
	TOTAL	39	100,00
CONTROLE METABÓLICO	Alterado	33	84,6
	Adequado	6	15,4
	TOTAL	39	100,0
REGULARIDADE DO TRATAMENTO	Regular (com dieta e com fórmula)	12	30,8
	Irregular	27	69,2
	TOTAL	39	100,0
NEGLIGÊNCIA/TRANSGRESSÃO DA DIETA	Sim	26	66,7
	Não	13	33,3
	TOTAL	39	100,0
COMPLICAÇÕES/MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	Sim	33	84,6
	Não	6	15,4
	TOTAL	39	100,0
COMPROMETIMENTO COGNITIVO	Sim	15	38,5
	Não	24	61,5
	TOTAL	39	100,0
VARIÁVEIS DE TRATAMENTO		GERAL	
		n	%
USO CONTÍNUO DA FÓRMULA METABÓLICA ESPECÍFICA	Sim	12	30,8
	Não	27	69,2
	TOTAL	39	100,0
INTERRUPÇÃO DA FÓRMULA METABÓLICA EM MOMENTO ANTERIOR	Sim	27	69,2
	Não	12	30,8
	TOTAL	39	100,0

Tabela 2: Associações entre as variáveis epidemiológicas, clínicas e de tratamento dos fenilcetonúricos acompanhados pelo SRTN de Alagoas entre 2022 e 2023

VARIÁVEIS		DIAGNÓSTICO			P-VALOR
		PRECOCE n (%)	TARDIO n (%)	TOTAL n (%)	
DIAGNÓSTICO SINTOMÁTICO	Sim	0 (0,0%)	5 (25,0%)	5 (12,8%)	0,04
	Não	19 (100%)	15 (75,0%)	34 (87,2%)	
	TOTAL	19 (100%)	20 (100%)	39 (100,0%)	
VARIÁVEIS		COMPLICAÇÕES CLÍNICAS			P-VALOR
		SIM n (%)	NÃO n (%)	TOTAL n (%)	
REGULARIDADE DO TRATAMENTO	Regular	7 (21,2%)	5 (83,3%)	12 (30,8%)	0,007
	Irregular	26 (78,8%)	1 (16,7%)	27 (69,2%)	
	TOTAL	33 (100,0%)	6 (100,0%)	39 (100,0%)	
CONTROLE METABÓLICO	Alterado	30 (90,9%)	3 (50,0%)	33 (84,6%)	0,03
	Adequado	3 (9,1%)	3 (50,0%)	6 (15,4%)	
	TOTAL	33 (100%)	6 (100%)	39 (100,0%)	
VARIÁVEIS		COMPROMETIMENTO COGNITIVO			P-VALOR
		SIM n (%)	NÃO n (%)	TOTAL n (%)	
BENEFÍCIO SOCIAL	Sim	10 (66,7%)	4 (16,7%)	14 (35,9%)	0,002
	Não	5 (33,3%)	20 (83,3%)	25 (64,1%)	
	TOTAL	15 (100%)	24 (100%)	39 (100,0%)	
VARIÁVEIS		CONTROLE METABÓLICO			P-VALOR
		ALTERADO n (%)	ADEQUADO n (%)	TOTAL n (%)	
REGULARIDADE DO TRATAMENTO	Regular	7 (21,2%)	5 (83,3%)	12 (30,8%)	0,007
	Irregular	26 (78,8%)	1 (16,7%)	27 (69,2%)	
	TOTAL	33 (100,0%)	6 (100,0%)	39 (100,0%)	
VARIÁVEIS		NEGLIGÊNCIA/TRANSGRESSÃO À DIETA			P-VALOR
		SIM n (%)	NÃO n (%)	TOTAL n (%)	
REGULARIDADE DO TRATAMENTO	Regular	5 (19,2%)	7 (53,8%)	12 (30,8%)	0,02
	Irregular	21 (80,8%)	6 (46,2%)	27 (69,2%)	
	TOTAL	26 (100,0%)	13 (100,0%)	39 (100,0%)	

7. CONCLUSÃO

Os pacientes fenilcetonúricos assistidos pelo SRTN/AL são, em sua maioria, crianças do sexo masculino, procedentes do interior alagoano, com maior prevalência de PKU leve e vivendo em situação de baixa renda. As associações realizadas demonstram que, embora diagnosticados e assistidos, parcela relevante desses pacientes cursa com mal controle metabólico associado a lacunas relacionadas a logística de acesso ao tratamento metabólico preconizado, acarretando importantes complicações clínicas e cognitivas. Logo, o acesso ao diagnóstico e tratamento precoces e contínuo é imprescindível ao bom prognóstico da fenilcetonúria.

8. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

Este estudo possui limitação amostral devido ao pequeno número de pacientes alagoanos diagnosticados com a doença rara estudada. A ausência pontual de registros relevantes nos prontuários foi observada durante a coleta de dados. A presente investigação apresenta a limitação de dados dietéticos e maior variedade de índices antropométricos.

Espera-se que este trabalho forneça subsídios que contribuam para uma sociedade mais saudável e produtiva e auxilie novas investigações acerca do custo-benefício do tratamento preconizado da fenilcetonúria, judicialização e benefícios previdenciários. Novas pesquisas analisando a qualidade de vida do paciente fenilcetonúrico alagoano, utilizando dados coletados através dos questionários PKU-QoL, porém não avaliados por falta de acesso à ferramenta estatística específica, podem ser realizadas. Estudos multicêntricos podem ser desenhados para investigar e avaliar a efetividade da triagem neonatal nos SRTN brasileiros.

Por fim, espera-se que os achados deste trabalho ajudem o poder público a desenvolver melhores estratégias de controle de estoque e abastecimento metabólico de forma contínua e sensibilize gestores e profissionais a criarem políticas públicas que fortaleçam e otimizem os processos da triagem neonatal.

REFERÊNCIAS

- ACOSTA, P. B. Evaluation of nutrition Status. In: ACOSTA, P. B. Nutrition Management of Patients with Inherited Metabolic Disorders. 1th ed. Jones and Bartlett, 2010. P 67.
- ALBRECHT, J.; GARBADE, S. F.; BURGARD, P. Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: a meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 33, n. 3, p. 414-421, 2009.
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Esclarecimentos sobre a Fenilcetonúria. Informe Técnico nº 49, de 11 de abril de 2012. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/alimentos/informes/copy_of_50de2012.
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Fenilalanina em alimentos. Publicado em 21/09/2020. Atualizado em 16/10/2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/alimentos/fenilalanina/fenilalanina>.
- BILDER, D. A. *et al.* Systematic Review and Meta-Analysis of Neuropsychiatric Symptoms and Executive Functioning in Adults With Phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology*, v. 41, n. 4, p. 245-260, 2016.
- BLAU, N.; DURAN, M.; GIBSON, K. M.; DIONISI-VICI, C. Physician's Guide to the Diagnoses, Treatment and Follow-up of Inherited Metabolic Disease. 1. ed. Springer, 2014.
- BODAMER, O. A. Overview of phenylketonuria. 2019. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-phenylketonuria>.
- BORGES-OSÓRIO, M.R.; ROBINSON, W.M. Genética Humana. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- BORRAJO, G. J. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *Journal of Inherited Metabolic Diseases*, v. 30, n. 4, p. 466-481, 2007.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Brasília, 2011. 76 p. (Série G. Estatística e Informação em Saúde).
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Triagem neonatal biológica: manual técnico. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Fenilcetonúria. PORTARIA CONJUNTA Nº 12, 10 SETEMBRO 2019 [Internet]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria-Conjunta-PCDTFenilcetonuria_SAES.pdf.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 181 p. : il.

DINIZ, D.; MEDEIROS, M.; SCHWARTZ, I. V. Consequences of the Judicialization of Health Policies: The Cost of Medicines for Mucopolysaccharidosis. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 28, n. 3, p. 479-489, 2012.

ENNS, G. M. *et al.* Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 101, n. 2-3, p. 99-109, 2010. DOI: 10.1016/j.ymgme.2010.05.017.

FARIA, A. P. M. de *et al.* Genética médica para não especialistas: o reconhecimento de sinais e sintomas / Conselho Federal de Medicina. Brasília: Conselho Federal de Medicina, 2018.

FIGUEIRA, V. B. Perfil Clínico e Epidemiológico de Pacientes Portadores de Fenilcetonúria no Estado de Goiás. 2018. 73 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2018. Disponível em: <http://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/8400>.

FURTADO, Ivy; SHIMADA, Natália. Fenilcetonúria [recurso eletrônico]. Curitiba: UFPR: Creative Commons, 2021. 29 p. : il. color. ; eBook.

GIOVANNINI, M. *et al.* Phenylketonuria: nutritional advances and challenges. *Nutrition & Metabolism*, v. 9, n. 7, 2012. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1743-7075-9-7.pdf>.

GREEN, B. *et al.* Nutritional and metabolic characteristics of UK adult phenylketonuria patients with varying dietary adherence. *Nutrients*, v. 11, p. 2459, 2019. DOI: 10.3390/nu11102459.

JURECKI, E. R. *et al.* Adherence to clinic recommendations among patients with phenylketonuria in the United States. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 120, n. 3, p. 190-197, 2017.

KALKANOGLU, H. S. *et al.* Behavioural effects of phenylalanine-free amino acid tablet supplementation in intellectually disabled adults with untreated phenylketonuria. *Acta Paediatr.*, v. 94, n. 9, p. 1218-1222, 2005.

LEE, P. J. *et al.* Adults with late diagnosed PKU and severe challenging behaviour: a randomised placebo-controlled trial of a phenylalanine-restricted diet. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 80, n. 6, p. 631-635, 2009.

MACDONALD, A.; GÖKMEN-ÖZEL, H.; DALY, A. Changing dietary practices in phenylketonuria. *The Turkish Journal of Pediatrics*, v. 51, p. 409-415, 2009. Disponível em: http://www.turkishjournalpediatrics.org/pediatrics/pdf/pdf_TJP_683.pdf.

MARQUI, A. B. T. Panorama da triagem neonatal para fenilcetonúria no Brasil. *Medicina*, [S.l.], v. 49, n. 6, p. 517-525, 2016. Disponível em: <http://revistas.usp.br/rmrp/article/view/127440/124597>.

MARQUI, A. B. T. Fenilcetonúria: Aspectos Genéticos, Diagnóstico e Tratamento. Artigo de revisão. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v. 15, n. 4, out-dez, p. 282-288, 2017.

MARTINS, F. F.; MENDES, A. B.; CRUZ, W. M. de S.; BOAVENTURA, G. T. Metabolismo do cálcio na Fenilcetonúria. *Revista de Nutrição*, v. 22, n. 3, p. 419-428, 2009.

MARTINS, A. M.; PESSOA, A. L. S.; QUESADA, A. A.; RIBEIRO, E. M. Unmet needs in PKU and the disease impact on the day-to-day lives in Brazil: Results from a survey with 228 patients and their caregivers. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, v. 24, 2020, p. 100624. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2020.100624.

MAZZOLA, P. N. *et al.* Analysis of body composition and nutritional status in Brazilian phenylketonuria patients. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, v. 6, p. 16-20, 2016.

MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO E ASSISTÊNCIA SOCIAL, FAMÍLIA E COMBATE À FOME. Avaliação e gestão da informação e Cadastro Único. Disponível em: <https://www.gov.br/mds/pt-br/aceso-a-informacao/carta-de-servicos/avaliacao-e-gestao-da-informacao-e-cadastro-unico/cadastro-unico>.

MIRA, N. V. M.; MARQUEZ, U. M. L. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria. *Revista de Saúde Pública*, [S.l.], v. 34, n. 11, p. 86-96, 2000. Disponível em: <www.fsp.usp.br/rsp>.

MITCHELL, J. J.; TRAKADIS, Y. L. SC. Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in Medicine*, v. 13, n. 8, p. 697-706, 2011.

MUNTAU, A. C. *et al.* Efficacy, safety and population pharmacokinetics of sapropterin in PKU patients <4 years: results from the SPARK open-label, multicentre, randomized phase IIIb trial. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 12, n. 1, p. 47, 2017.

NALIN, T. *et al.* Fenilcetonúria no Sistema Único de Saúde: Avaliação de Adesão ao Tratamento em um Centro de Atendimento do Rio Grande do Sul. *Revista HCPA*, Porto Alegre, v. 30, n. 3, p. 225-232, 2010.

NIU, D. M. Disorders of BH4 metabolism and the treatment of patients with 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency in Taiwan. *Brain & Development*, v. 33, n. 10, p. 847-855, 2011.

NOGUEIRA, Z. D.; BOA-SORTE, N.; LEITE, M. E. Q. *et al.* Controle metabólico e composição corporal de crianças e adolescentes com diagnóstico neonatal de fenilcetonúria. *Revista Paulista de Pediatria*, 2021. DOI: 10.1590/1984-0462/2021/39/2020095.

NUSSBAUM, R. L.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. Thompson & Thompson Genética Médica. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

PAHdb. Phenylalanine hydroxylase database [Internet]. Montreal, Quebec. Disponível em: <http://www.pahdb.mcgill.ca/>.

PALERMO, L. *et al.* Cognitive outcomes in early-treated adults with phenylketonuria (PKU): A comprehensive picture across domains. *Neuropsychology*, v. 31, n. 3, p. 255–267, 2017.

PANDOLFO, M.; DELDUQUE, M. C.; AMARAL, R. G. Legal and sanitary aspects conditioning access to medicines in Brazilian courts. *Revista de Salud Pública (Bogotá)*, v. 14, n. 2, p. 340-349, 2012.

PENG, S. S-F. *et al.* Diffusion Tensor Images in Children with Early-Treated, Chronic, Malignant Phenylketonuria: Correlation with Intelligence Assessment. *American Journal of Neuroradiology*, 2004, p. 1569-1574.

PLASENCIA, L. M. M.; TORRES, A. J. P.; TAMAYO, L. C. Impacto social del tratamiento de la Fenilcetonúria em Cuba. *Psychiatry*, v. 42, p. 76–84, 2009.

RASKIN, Salmo. Hereditariedade e Aconselhamento Genético. Curitiba: UFPR, 2021. 23 p. eBook.

SAAD, K. *et al.* ADHD, Autism and Neuroradiological Complications Among Phenylketonuric Children in Upper Egypt. *Acta Neurologica Belgica*, v. 115, n. 4, p. 657-663, 2015.

SANTOS, E. S. *et al.* Caracterização Genético-Clínica de Pacientes com Fenilcetonúria no Estado de Alagoas. *Sci Med*, v. 22, n. 2, p. 64-70, 2012.

SANTOS, M. P.; HAACK, A. Fenilcetonúria: Diagnóstico e Tratamento. *Com Ciências Saúde*, v. 23, n. 4, p. 263-270, 2012.

TAO, J. *et al.* Correlation between genotype and the tetrahydrobiopterin-responsive phenotype in Chinese patients with phenylketonuria. *Pediatric Research*, v. 78, n. 6, p. 691-699, 2015.

TREVISAN, L. M. *et al.* Access to treatment for phenylketonuria by judicial means in Rio Grande do Sul, Brazil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 20, n. 5, p. 1607-1616, 2015. DOI: 10.1590/1413-81232015205.08302014.

UNCISAL. Alagoas comemora 85% de cobertura na realização do Teste do Pezinho. Disponível em: <https://mesm.uncisal.edu.br/?p=1849>. Acesso em: 08 set. 2023.

VAN SPRONSEN, F. J. *et al.* Key European Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients with Phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, v. 5, n. 9, p. 743-756, 2017.

VAN WEGBERG, A. M. *et al.* The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 12, p. 162, 2017. DOI: 10.1186/s13023-017-0685-2.

VIEIRA, T.; GIUGLIANI, R. (org.). Manual de Genética Médica para Atenção Primária à Saúde. Porto Alegre: Artmed, 2013.

VILARINHO, L. *et al.* Fenilcetonúria revisitada. Arquivo de Medicina, v. 20, n. 5-6, p. 161-172, 2006. Disponível em:

http://www.researchgate.net/publication/262667578_Fenilcetonuria_revisitada.

VOCKLEY, J. *et al.* Phenylalanine hydroxylase deficiency: Diagnosis and management guideline. Genetics in Medicine, v. 16, n. 2, p. 188-200, 2014.

WAITZBERG, D. L. Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 449-457.

WALTER, J. H. *et al.* Hyperphenylalaninemia. In: SAUDUBRAY, J. M. (Ed.). Inborn Metabolic Disease – Diagnoses and Treatment. 5th ed. Springer, 2012.

WANG, L. *et al.* Household financial burden of phenylketonuria and its impact on treatment in China: a cross-sectional study. Journal of Inherited Metabolic Diseases, v. 40, p. 369-376, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9995-0>.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido



Universidade Federal de Alagoas - UFAL
Faculdade de Medicina - FAMED
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas – PPGCM

**CARTA PARA OBTENÇÃO DE TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E
ESCLARECIDO**

Queremos convidar você para participar da pesquisa *Qualidade de Vida, Impactos Econômicos e Sociais em Pacientes Fenilcetonúricos*, que vai ser feita por *Analice Sampaio de Almeida Bomfim* (RG nº [REDACTED]) e *Samir Buainain Kassar* (RG nº [REDACTED]). Abaixo, você vai encontrar algumas informações sobre a sua participação nesta pesquisa:

1. Este estudo está sendo feito para conhecer e analisar informações sobre você, paciente com fenilcetonúria, acompanhado pelo Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) do estado de Alagoas (Casa do Pezinho), para serem conversadas em meio científico, neste caso o mestrado. Para isso, será necessário coletar dados por meio de aplicação de questionários e análise de prontuário, e informações obtidas através de exame físico realizado durante seu atendimento.
2. Este estudo é importante para conhecermos melhor os pacientes fenilcetonúricos e suas condições de vida e de tratamento em Alagoas. Esses dados podem ajudar sua assistência de saúde, contribuir para melhorar sua qualidade de vida e diminuir possíveis problemas de saúde no futuro para você.
3. Quando o estudo terminar, esperamos ter conseguido conhecer várias informações sobre você e sua vida. Para isso vamos coletar algumas informações suas em seu prontuário.
4. Vamos começar a coletar as informações para fazer a pesquisa no dia 15/02/2022 e vamos terminar no dia 01/04/2023.
5. Para conseguir essas informações, vamos precisar conversar com você e seus parentes (na Casa do Pezinho ou por telefone) – essas conversas não serão gravadas. Vamos fazer um exame físico em você e ler o seu prontuário. Existem outras etapas nesta pesquisa, mas você não vai participar delas.
6. Ao participar desta pesquisa pode ser que você tenha um desconforto emocional por conversarmos sobre assuntos que podem lhe incomodar, como: perguntas sobre como é a sua vida relacionada a Fenilcetonúria e algum desconforto físico relacionado a execução do exame físico – peso, altura e circunferências. Para que

você se sinta confortável e a vontade durante a conversa e o exame físico, os dois acontecerão dentro do ambulatório do SRTN de Alagoas (Casa do Pezinho), local já conhecido e familiar a você. Como também, apenas a pesquisadora executante, nutricionista do SRTN de Alagoas, irá realizar essa conversa e o exame em você, não havendo a presença de outras pessoas além da nutricionista, seu pai e/ou sua mãe e/ou seu responsável.

7. Somente os pesquisadores vão saber das informações que coletarmos sobre você durante sua participação nesta pesquisa. Pessoas de fora da pesquisa não vão conseguir saber quem você é ou que você participou deste estudo. Vamos usar essas informações somente para pesquisa, e só vamos compartilhar com outros pesquisadores através de revistas científicas ou encontros de cientistas. Não vamos usar nenhum tipo de fotografia.

8. Se você decidir participar desta pesquisa, você pode ajudar os pesquisadores a entenderem melhor quais são as questões, que se controladas, podem proporcionar a melhoria da assistência dos profissionais do SRTN a você e aos seus pais e/ou responsáveis, contribuir para o avanço do conhecimento sobre a fenilcetonúria na população alagoana, auxiliar na formação de uma sociedade com mais indivíduos saudáveis, bem integrados e produtivos.

9. Todas as informações que conseguirmos sobre você são secretas e não vamos passá-las para ninguém que não esteja envolvido na pesquisa.

10. Você vai poder ligar para a pesquisadora, se precisar. Os telefones estão escritos na última página.

11. Quando o estudo terminar, vamos te falar os resultados e, se você quiser, também podemos ir te contando os resultados aos poucos, ao longo do estudo.

12. Você pode desistir ou parar de participar desta pesquisa a qualquer momento, sem causar nenhum problema para você ou para sua família. Além disso, nós vamos continuar te atendendo do mesmo jeito, sem nenhuma mudança.

13. Não haverá nenhum pagamento pela sua participação nesta pesquisa e você, seus pais e/ou responsável não terão nenhum gasto em participar.

Na próxima página está o termo de assentimento livre e esclarecido para ser assinado caso não tenha ficado qualquer dúvida.



Universidade Federal de Alagoas - UFAL
Faculdade de Medicina - FAMED
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas – PPGCM

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)

Eu, _____,
portador(a) do documento de identidade nº _____, compreendi tudo o que me foi informado sobre a minha participação nesta pesquisa e, sabendo dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios da minha participação, concordo em participar deste estudo e DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

Endereço da pesquisa:

Instituição: Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) do estado de Alagoas (Casa do Pezinho). Ambulatório Professor Mariano Teixeira, Maternidade Escola Santa Mônica (MESM), Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL). Endereço: Avenida Brasil, 129, Poço, Maceió - AL, CEP: 57025-070. Telefone: (82) 98833-9205 - Horário de Atendimento: das 7h às 13hs.

Contatos de urgência: Analice Sampaio de Almeida Bomfim e Samir Buainain Kassar

Instituição: Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) do estado de Alagoas (Casa do Pezinho). Ambulatório Professor Mariano Teixeira, Maternidade Escola Santa Mônica (MESM), Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL). Endereço: Avenida Brasil, 129, Poço, Maceió - AL, CEP: 57025-070. Telefone: (82) 99126-0428 e 98833-9205.

ATENÇÃO: O Comitê de Ética da UFAL analisou e aprovou este projeto de pesquisa. Para obter mais informações a respeito deste projeto de pesquisa, informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas
Prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC), Térreo, Campus A. C. Simões, Cidade Universitária
Telefone: 3214-1041 – Horário de Atendimento: das 8h às 12hs.
E-mail: cep@ufal.br

Maceió, de de .

<p>..... Assinatura ou impressão datiloscópica do (a) voluntário (a) ou responsável legal e rubricar as demais folhas</p>	<p>..... Nome e assinatura do (a) pesquisador(a) responsável pelo estudo (rubricar as demais páginas)</p>
---	---

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Pais ou Responsáveis



Universidade Federal de Alagoas - UFAL
Faculdade de Medicina - FAMED
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas – PPGCM

CARTA PARA OBTENÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Caro (a) Sr (a),

Você, pai/responsável pelo (a) menor _____

_____ está sendo convidad(o,a) a participar de pesquisa intitulada *Qualidade de Vida, Impactos Econômicos e Sociais em Pacientes Fenilcetonúricos*, a ser desenvolvida por *Analice Sampaio de Almeida Bomfim* (RG nº _____) e *Samir Buainain Kassar* (RG nº _____). A seguir, encontram-se as informações relativas à sua participação nesta pesquisa:

1. O estudo se destina a conhecer e a analisar o perfil e qualidade de vida dos pacientes com fenilcetonúria, doença genética do (a) menor sob sua responsabilidade, acompanhados pelo Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) do estado de Alagoas (Casa do Pezinho), para serem discutidas em meio científico, neste caso o mestrado. Para tanto, será necessário coletar dados por meio de aplicação de questionários e análise de prontuário, e informações obtidas através de exame físico realizado durante seu atendimento.
2. A importância deste estudo é o conhecimento atualizado do perfil dos pacientes fenilcetonúricos e suas condições de vida e de tratamento no estado de Alagoas. Tais dados são de grande importância para subsidiar mudanças na assistência contribuindo para uma melhor qualidade de vida e diminuição de possíveis agravos futuros a esses pacientes, como também embasar e fortalecer políticas públicas que garantam acesso ao tratamento regular e contínuo.
3. Os resultados que se desejam alcançar são os seguintes: conhecer o perfil sociodemográfico, epidemiológico, clínico, nutricional, laboratorial e a qualidade de vida dos pacientes com fenilcetonúria acompanhados pelo SRTN do estado de Alagoas, compreender quais variáveis estão mais relacionadas à presença de complicações da doença e quais são os maiores entraves ao tratamento adequado encontrados pelos pacientes e mensurar o custo/benefício do tratamento da fenilcetonúria. Para o alcance desses resultados é necessária sua liberação de acesso ao prontuário do menor.

4. A coleta de dados começará em 15/02/2022 e terminará em 01/04/2023.
5. O estudo será feito através de: (1) entrevistas, presenciais ou por via telefônica, (2) revisão de prontuários do SRTN e (3) exame físico com aferição do peso e da altura e realização das seguintes medidas: circunferência do braço, circunferência da cintura e circunferência abdominal.
6. A sua participação será na seguinte etapa: autorizando a participação do (a) menor sob sua responsabilidade na pesquisa.
7. Os incômodos e possíveis riscos à saúde física e/ou mental do (a) Sr (a) e/ou do (a) menor são:

Constrangimentos, desconforto físico, emocional e psicológico relacionados com:

- As respostas durante a aplicação do questionário de coletas de dados e dos questionários de qualidade de vida;
- A execução do exame físico.

Para redução dos possíveis incômodos e riscos, a execução de ambos momentos acima acontecerá dentro do ambulatório do SRTN de Alagoas (Casa do Pezinho), local já conhecido e familiar ao paciente/responsável, garantindo privacidade e segurança. Como também apenas a pesquisadora executante, a qual é a atual nutricionista do SRTN de Alagoas, será responsável pela realização desses procedimentos, não havendo a presença de outros profissionais/estagiários.

8. Os benefícios esperados com a participação do (a) menor sob sua responsabilidade nesta pesquisa, mesmo que não diretamente são:

- Proporcionar a melhoria da assistência multiprofissional do SRTN ao indivíduo fenilcetonúrico e/ou aos seus pais e/ou responsáveis;
- Auxiliar no acesso contínuo e ininterrupto as fórmulas metabólicas;
- Contribuir para o avanço do conhecimento sobre a PKU na população alagoana;
- Colaborar com o SUS reduzindo o uso do orçamento público com internação, tratamento e reabilitação de sequelados, como também de benefícios previdenciários demonstrando melhor custo/benefício ao investir tais recursos no fornecimento do tratamento precoce, integral, contínuo e sistemático;
- Auxiliar na formação de uma sociedade com mais indivíduos saudáveis, bem integrados e produtivos.

Tais benefícios, conseqüentemente, levarão a melhores resultados quanto a adesão ao tratamento e à prevenção de complicações favorecendo a esses indivíduos o convívio em sociedade e o pleno exercício da cidadania.

9. O (a) menor sob sua responsabilidade poderá contar com assistência telefônica, informada abaixo.

10. Você e o (a) menor sob sua responsabilidade serão informados (as) do resultado final da pesquisa e, sempre que desejarem, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo.

11. Você e o (a) menor sob sua responsabilidade serão livres para recusar-se a participar, retirar o consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A participação é voluntária e não determinará qualquer risco. A recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade, perda de benefícios ou modificação na forma em que o (a) menor é atendido (a) pela equipe multidisciplinar do SRTN e pesquisadora.

12. Sigilo e privacidade: você tem a garantia de que a identidade do (a) menor sob sua responsabilidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Contudo, as informações armazenadas no prontuário podem ser acessadas por profissionais do SRTN. Não há como impedir este acesso. Poderá ser necessário usar dados do (a) menor sob sua responsabilidade em reuniões e publicações científicas, porém a identificação do (a) menor sob sua responsabilidade será preservada. A pesquisadora assume o compromisso de que o nome do (a) menor sob sua responsabilidade ou qualquer dado de identificação não serão divulgados.

13. Não existirão despesas ou compensações pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação.

14. Você será indenizado (a) por qualquer dano que o (a) menor sob sua responsabilidade venha a sofrer com a sua participação na pesquisa.

15. Você receberá uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado por todos.

Anexo está o termo de consentimento livre e esclarecido para ser assinado caso não tenha ficado qualquer dúvida.



Universidade Federal de Alagoas - UFAL
Faculdade de Medicina - FAMED
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas – PPGCM

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Eu, _____, portador(a) do documento de identidade nº _____, fui informado (a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Discuti com a pesquisadora sobre a minha decisão de permitir a participação do (a) menor sob minha responsabilidade nesse estudo. Declaro que autorizo a utilização de seus dados, além de seus exames laboratoriais. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. A pesquisadora certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Também sei que não terei nenhum custo com esta participação.

Estando consciente dos meus direitos e responsabilidades, concordo voluntariamente com a participação do (a) menor sob minha responsabilidade nesse estudo e DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO (A) OU OBRIGADO (A). Sei também que poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o estudo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Endereço da pesquisa:

Instituição: Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) do estado de Alagoas (Casa do Pezinho). Ambulatório Professor Mariano Teixeira, Maternidade Escola Santa Mônica (MESM), Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL). Endereço: Avenida Brasil, 129, Poço, Maceió - AL, CEP: 57025-070. Telefone: (82) 98833-9205 - Horário de Atendimento: das 7h às 13hs.

Contatos de urgência: Analice Sampaio de Almeida Bomfim e Samir Buainain Kassar

Instituição: Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) do estado de Alagoas (Casa do Pezinho). Ambulatório Professor Mariano Teixeira, Maternidade Escola Santa Mônica (MESM), Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL). Endereço: Avenida Brasil, 129, Poço, Maceió - AL, CEP: 57025-070. Telefone: (82) 99126-0428 e 98833-9205.

ATENÇÃO: O Comitê de Ética da UFAL analisou e aprovou este projeto de pesquisa. Para obter mais informações a respeito deste projeto de pesquisa, informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas
Prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC), Térreo, Campus A. C. Simões,
Cidade Universitária
Telefone: 3214-1041 – Horário de Atendimento: das 8h às 12hs. E-mail: cep@ufal.br

Maceió, de de .

<p>..... Assinatura ou impressão datiloscópica do (a) voluntário (a) ou responsável legal e rubricar as demais folhas</p>	<p>..... Nome e assinatura do (a) pesquisador(a) responsável pelo estudo (rubricar as demais páginas)</p>
---	---

APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Universidade Federal de Alagoas - UFAL
Faculdade de Medicina - FAMED
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas – PPGCM

**CARTA PARA OBTENÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E
ESCLARECIDO**

Caro (a) Sr (a),

Você está sendo convidado (a) a participar da pesquisa intitulada *Qualidade de Vida, Impactos Econômicos e Sociais em Pacientes Fenilcetonúricos*, a ser desenvolvida por *Analice Sampaio de Almeida Bomfim* (RG nº [REDACTED]) e *Samir Buainain Kassar* (RG nº [REDACTED]). A seguir, encontram-se as informações relativas à sua participação nesta pesquisa:

1. O estudo se destina a conhecer e a analisar o perfil e qualidade de vida dos pacientes com fenilcetonúria acompanhados pelo Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) do estado de Alagoas (Casa do Pezinho), para serem discutidas em meio científico, neste caso o mestrado. Para tanto, será necessário coletar dados por meio de aplicação de questionários e análise de prontuário, e informações obtidas através de exame físico realizado durante seu atendimento.
2. A importância deste estudo é o conhecimento atualizado do perfil dos pacientes fenilcetonúricos e suas condições de vida e de tratamento no estado de Alagoas. Tais dados são de grande importância para subsidiar mudanças na assistência contribuindo para uma melhor qualidade de vida e diminuição de possíveis agravos futuros a esses pacientes, como também embasar e fortalecer políticas públicas que garantam acesso ao tratamento regular e contínuo.
3. Os resultados que se desejam alcançar são os seguintes: conhecer o perfil sociodemográfico, epidemiológico, clínico, nutricional, laboratorial e a qualidade de vida dos pacientes com fenilcetonúria acompanhados pelo SRTN do estado de Alagoas, compreender quais variáveis estão mais relacionadas à presença de complicações da doença e quais são os maiores entraves ao tratamento adequado encontrados pelos pacientes e mensurar o custo/benefício do tratamento da fenilcetonúria. Para o alcance desses resultados é necessária sua liberação de acesso ao seu prontuário.
4. A coleta de dados começará em 15/02/2022 e terminará em 01/04/2023.

5. O estudo será feito através de: (1) entrevistas, presenciais ou por via telefônica, (2) revisão de prontuários do SRTN e (3) exame físico com aferição do peso e da altura e realização das seguintes medidas: circunferência do braço, circunferência da cintura e circunferência abdominal.

6. A sua participação será na(s) seguinte(s) etapa(s) - a ser assinalado pela pesquisadora:

- entrevistas presenciais ou por via telefônica, sem gravação de áudio + consulta.
- realização do exame físico.

7. Os incômodos e possíveis riscos à sua saúde física e/ou mental são:

Constrangimentos, desconforto físico, emocional e psicológico relacionados com:

- As respostas durante a aplicação do questionário de coletas de dados e dos questionários de qualidade de vida;
- A execução do exame físico.

Para redução dos possíveis incômodos e riscos, a execução de ambos os momentos acima acontecerá dentro do ambulatório do SRTN de Alagoas (Casa do Pezinho), local já conhecido e familiar ao paciente, garantindo privacidade e segurança. Como também apenas a pesquisadora executante, a qual é a atual nutricionista do SRTN de Alagoas, será responsável pela realização desses procedimentos, não havendo a presença de outros profissionais/estagiários.

8. Os benefícios esperados com a sua participação nesta pesquisa, mesmo que não diretamente são:

- Proporcionar a melhoria da assistência multiprofissional do SRTN ao indivíduo fenilcetonúrico e/ou aos seus pais e/ou responsáveis;
- Auxiliar no acesso contínuo e ininterrupto as fórmulas metabólicas;
- Contribuir para o avanço do conhecimento sobre a PKU na população alagoana;
- Colaborar com o SUS reduzindo o uso do orçamento público com internação, tratamento e reabilitação de sequelados, como também de benefícios previdenciários demonstrando melhor custo/benefício ao investir tais recursos no fornecimento do tratamento precoce, integral, contínuo e sistemático;
- Auxiliar na formação de uma sociedade com mais indivíduos saudáveis, bem integrados e produtivos.

Tais benefícios, conseqüentemente, levarão a melhores resultados quanto a adesão ao tratamento e à prevenção de complicações favorecendo a esses indivíduos o convívio em sociedade e o pleno exercício da cidadania.

9. Você poderá contar com assistência telefônica, informada abaixo.

10. Você será informado (a) do resultado final da pesquisa e, sempre que desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo.

11. Você será livre para recusar-se a participar, retirar o consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A participação é voluntária e não determinará qualquer risco. A recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade, perda de benefícios ou modificação na forma em que você é atendido (a) pela equipe multidisciplinar do SRTN e pesquisadora.

12. Sigilo e privacidade: você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Contudo, as informações armazenadas no prontuário podem ser acessadas por profissionais do SRTN. Não há como impedir este acesso. Poderá ser necessário usar seus dados em reuniões e publicações científicas, porém sua identificação será preservada. A pesquisadora assume o compromisso de que seu nome ou qualquer dado de identificação não serão divulgados.

13. Não existirão despesas ou compensações pessoais para você em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação.

14. Você será indenizado (a) por qualquer dano que venha a sofrer com a sua participação na pesquisa.

15. Você receberá uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado por todos.

Anexo está o termo de consentimento livre e esclarecido para ser assinado caso não tenha ficado qualquer dúvida.

APÊNDICE D – Questionário para Coleta de Dados

DATA DA ENTREVISTA: / /	ENTREVISTA Nº:
IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE	
Nome:	
Código do paciente:	
Registro:	Contato/fone: ()
Data de Nascimento: / /	Idade:
Cor/raça: (1) BRANCA, (2) AMARELA, (3) PARDA, (4) PRETA/NEGRA, (5) INDÍGENA	
Sexo: (1) MASCULINO, (2) FEMININO	
Estado civil: (1) CASADO OU UNIÃO ESTÁVEL, (2) SEPARADO, (3) SOLTEIRO, (4) VIÚVO	
OBSERVAÇÕES:	

DADOS SOCIOECONOMICOS DO PACIENTE	
Escolaridade do paciente: (1) PRÉ-ESCOLAR, (2) ANALFABETO, (3) FUNDAMENTAL, (4) MÉDIO, (5) SUPERIOR	
Caso o paciente frequente a escola, cursa a série adequada para idade:	(1) SIM, (2) NÃO, (3) NÃO SE APLICA
Procedência: (1) MACEIÓ (2) INTERIOR DE ALAGOAS, qual: (3) OUTRO ESTADO, qual:	
Ocupação:	Nº de membros da família:
Renda familiar: (1) < 1 salário mínimo, (2) 1 a 2 salários mínimos, (3) > 2 salários mínimos	
Recebe auxílio doença do governo: (1) SIM, (2) NÃO	
qual(s):	
valor (s): (1) salário mínimo, (2) não se aplica	
motivo(s):	
OBSERVAÇÕES:	

DADOS RELATIVOS AO DIAGNOSTICO	
Data do diagnostico: / /	(1) Até 30 dias de nascido (PRECOCE) (2) Após 30 dias (TARDIO)
Idade do diagnostico:	(1) ≤ 1 mês (3) 3 meses - 6 meses (5) > 2 anos (2) 1 mês - 3 meses (4) 6 meses - 2 anos
Classificação do diagnostico: (1) PKU CLASSICA (PHE > 20 mg/dL), (2) PKU LEVE (PHE entre 8 mg/dL e 20 mg/dL), (3) HIPERFENILALANINEMIA NÃO-PKU (PHE entre 2 mg/dL e 8 mg/dL)	
*Classificação adotada pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Fenilcetonúria – MS, 2020	
Valor da fenilalanina no teste do pezinho: mg/dL	Início da dieta especial: / /
Diagnostico sintomático: (1) SIM, (2) NÃO, (3) NÃO CONSTA	
Tempo de tratamento: (1) Menos de 1 ano, (2) 1-5 anos, (3) 6-10 anos, (4) > 10 anos	
OBSERVAÇÕES:	

DADOS RELATIVOS AOS GENITORES	
Consanguinidade: (1) SIM, (2) NÃO, (3) NÃO CONSTA, (4) NÃO SABE INFORMAR	
Recorrência familiar: (1) SIM, (2) NÃO, (3) NÃO CONSTA, (4) NÃO SABE INFORMAR	
Sabe a probabilidade de risco de ter outro filho PKU:	(1) SIM (2) NÃO (3) NÃO SE APLICA, caso o paciente seja maior de idade desacompanhado dos pais
Se sim, qual probabilidade de risco: (1) 25% OU 1:4, (2) OUTRO VALOR, (3) NÃO SE APLICA	
Escolaridade materna: (1) ANALFABETA, (2) FUNDAMENTAL, (3) MÉDIO, (4) SUPERIOR	
Escolaridade paterna: (1) ANALFABETO, (2) FUNDAMENTAL, (3) MÉDIO, (4) SUPERIOR	
Estado civil: (1) CASADOS OU UNIÃO ESTÁVEL, (2) SEPARADOS, (3) SOLTEIROS, (4) VIÚVO	
Ocupação materna:	Ocupação paterna:
Impacto financeiro da doença na vida familiar: (1) SIM, (2) NÃO, se sim, quais: (1) Alto custo com consultas, terapias e compra de alimentos especiais (2) Pai ou mãe parou de exercer atividades profissionais/remuneradas para cuidar do filho (3) Outras pessoas da família deixaram de trabalhar para auxiliar o familiar com a doença (4) Foi necessário contratar uma pessoa para auxiliar nos cuidados com o filho (5) Situação financeira confortável e a doença não impactou a renda	
OBSERVAÇÕES:	

Quando disponível, faz uso da fórmula adequada para a idade: (1) SIM, (2) NÃO, **por que:** (1) DEPENDE DA FÓRMULA DISPONÍVEL, (2) NÃO SE APLICA

Quando disponível, faz uso da quantidade de fórmula adequada para a idade e peso: (1) SIM, (2) NÃO, **por que:** (1) NÃO ACEITA A QUANTIDADE RECOMENDADA, (2) NÃO SE APLICA, (3) ECONOMIA DE FÓRMULA

Como avalia o funcionamento do programa estadual de aquisição e distribuição das fórmulas metabólicas:

(1) PÉSSIMO, (2) RUIM, (3) REGULAR, (4) BOM, (5) ÓTIMO

Por que:

(1) NUNCA CONSEGUI RECEBER A FÓRMULA VIA PROGRAMA

(2) O PROGRAMA SOFRE INTERRUPÇÕES CONSTANTES DEVIDO AO DESABASTECIMENTO DAS FÓRMULAS METABÓLICAS

(3) SEMPRE RECEBI AS FÓRMULAS VIA PROGRAMA SEM INTERRUPÇÕES

Outro:

Como avalia a assistência da equipe multidisciplinar (médico, assistente social, psicólogo, nutricionista) da casa do Pezinho/SRTN: (1) PÉSSIMO, (2) RUIM, (3) REGULAR, (4) BOM, (5) ÓTIMO, **por que:**

OBSERVAÇÕES:

ANEXOS

ANEXO A – Guia Dietético para pacientes com Fenilcetonúria

GRUPO VERDE (permitidos) Não é necessário cálculo do conteúdo de fenilalanina para consumo de alimentos deste grupo
Frutas: todas, exceto as descritas no grupo amarelo
Vegetais: todos, exceto os descritos no grupo amarelo ou vermelho
Gorduras: manteiga, margarina, óleos e gorduras vegetais.
Bebidas: limonada, café, chá, água mineral, sucos de frutas e refrigerante sem aspartame
Açúcares: refinados, balas de frutas e gomas, mel, pirulitos, geleias de frutas, tapioca, sagu, polvilho
GRUPO AMARELO (controlados) Alimentos deste grupo contêm níveis médios de fenilalanina, devendo seu conteúdo ser calculado acuradamente conforme orientação do nutricionista. Pesar a comida ou utilizar medida caseira após cozinhar
Vegetais: batatas, aipim, batata doce, vagem, couve manteiga
Frutas: maracujá, frutas secas, tamarindo
Grãos: arroz
GRUPO VERMELHO (proibidos) Alimentos deste grupo contêm altos níveis de fenilalanina e não devem ser consumidos por pacientes com Fenilcetonúria
Todos os tipos de carne, peixe, ovos e frutos do mar
Oleaginosas, soja, lentilha, ervilha, feijão, grão de bico e produtos feitos destes alimentos
Laticínios animais e subprodutos: leite, queijos, sorvete, cremes, leite condensado, etc
Leites vegetais e subprodutos à base de soja, amêndoas, amendoim, aveia, castanhas, nozes e demais oleaginosas
Cereais como trigo, aveia, cevada, centeio, sorgo, milho e produtos feitos destes alimentos, como pães, massas, bolos, biscoitos
Chocolate e achocolatados
Aspartame

Fonte: BRASIL, 2020

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Qualidade de Vida, Impactos Econômicos e Sociais em Pacientes Fenilcetonúricos

Pesquisador: ANALICE SAMPAIO DE ALMEIDA BOMFIM

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 55352721.9.0000.5013

Instituição Proponente: Universidade Federal de Alagoas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.337.292

Apresentação do Projeto:

A fenilcetonúria (PKU) é uma doença genética autossômica recessiva e o mais frequente erro inato do metabolismo (EIM). O diagnóstico da PKU é feito na triagem neonatal por meio do "Teste do Pezinho". Esta aminoacidopatia é causada, em 98% dos casos, por uma mutação no gene que codifica a enzima hepática fenilalanina hidroxilase (PAH), cuja função principal é a conversão do aminoácido fenilalanina (PHE) em tirosina (TYR). Esse defeito enzimático resulta no acúmulo de PHE e seus metabólitos na corrente sanguínea, podendo causar danos cognitivos e neurológicos irreversíveis quando não diagnosticada e tratada precocemente. Os sintomas surgem nos primeiros meses de vida e incluem atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, retardo de crescimento, irritabilidade, dificuldades de aprendizagem, distúrbios comportamentais, hiperatividade, eczemas, microcefalia, crises convulsivas e, principalmente, acentuada deficiência intelectual. A dietoterapia é a base do tratamento da PKU, que visa controlar os níveis séricos de PHE por meio de uma dieta restritiva associada ao uso de fórmula metabólica específica por toda a vida. Tais fórmulas constituem a maior fonte de aminoácidos da dieta dos fenilcetonúricos. A precocidade e continuidade do tratamento são fatores determinantes no prognóstico dos pacientes, atrasos e interrupções podem comprometer significativamente a sua eficácia. O tratamento dietético é eficaz, mas é complexo, de longa duração, com severas restrições e requer planejamento financeiro familiar devido ao alto custo da fórmula, pois, embora a PKU conste na relação das doenças raras referidas pela portaria 199, de janeiro de 2014, do Ministério da Saúde

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL,
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br

Continuação do Parecer: 5.337.292

(MS), os pacientes sofrem interrupções no tratamento devido ao abastecimento irregular das Secretarias Estaduais de Saúde (SES). É consenso que a adesão e a manutenção do tratamento promovem melhor resultado quanto ao crescimento, desenvolvimento, comportamento e cognição dos pacientes fenilcetonúricos, favorecendo a esses indivíduos a possibilidade de convivência social, exercendo sua cidadania como indivíduos inclusos e produtivos. Estudos demonstram que pacientes e pais de crianças com PKU exibem níveis elevados de ansiedade, depressão, estresse e redução na qualidade de vida. As explicações para estes dados incluem a presença de uma doença crônica no núcleo familiar e o risco potencial de atraso neurológico, que tomam a PKU um fardo para os pacientes e suas famílias, afetando sua qualidade de vida e o bem-estar psicossocial. Dados científicos mostram que a PKU tem repercussões socioeconômicas significativas, que incluem a saída dos pais do emprego ou a contratação de uma pessoa para ajudá-los nas atividades diárias. Um estudo de WANG et al., 2017 mostrou que uma carga financeira severa para as famílias dos pacientes pode ter, como consequência, impactos negativos no tratamento. Pacientes em seguimento inadequado também acarretam em custos significativos para a sociedade em geral com a perda de produtividade decorrente dos impactos neurocognitivos, logo, o ônus financeiro pode afetar o paciente, o cuidador, a família e a sociedade. Tem-se como hipóteses desse estudo que a maioria dos pacientes fenilcetonúricos alagoanos possuem condições de saúde comprometidas e baixa qualidade de vida e, embora triados e assistidos precocemente pelo Serviço de Referência de Triagem Neonatal (SRTN) de Alagoas, sofrem sequelas devido a dificuldades no acesso ao tratamento metabólico garantido pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (Portaria 199/2014, MS) e executado pela Secretaria Estadual de Saúde. O objetivo primário é descrever o perfil dos pacientes fenilcetonúricos acompanhados pelo SRTN de Alagoas e analisar sua qualidade de vida e impactos econômicos e sociais. Os objetivos secundários são descrever as características sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas, nutricionais e laboratoriais dos pacientes com fenilcetonúria em seguimento no SRTN de Alagoas; avaliar a qualidade de vida desses pacientes e associá-la quanto a presença de complicações da doença, ao momento do diagnóstico (precoce ou tardio), às características sociodemográficas e nutricionais, adesão ao tratamento e concentrações sanguíneas de fenilalanina; avaliar os aspectos econômicos e sociais e associá-los ao momento do diagnóstico (precoce ou tardio) e a adesão e continuidade do tratamento; comparar os participantes quanto às complicações da doença e associá-las ao momento do diagnóstico (precoce ou tardio), adesão e continuidade do tratamento e concentrações sanguíneas de fenilalanina; identificar quais são as maiores dificuldades para a adesão e continuidade ao

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 57.072-900
 UF: AL Município: MACEIO
 Telefone: (82)3214-1041 E-mail: cep@ufal.br

Continuação do Parecer: 5.337.292

tratamento e analisar o custo/benefício do tratamento da fenilcetonúria. A metodologia desta pesquisa prevê o estudo de 39 fenilcetonúricos em seguimento ambulatorial no SRTN de Alagoas, "Casa do Pezinho". A amostragem será não probabilística por conveniência. Procedimentos: (a) Entrevista presencial sem gravação de áudio; (b) análise dos prontuários dos participantes para coleta de informações clínicas complementares. Métodos: A coleta dos dados sociodemográficos, epidemiológicos, clínicos, nutricionais e laboratoriais será realizada durante entrevista presencial através da aplicação de questionário elaborado pela pesquisadora executante aos participantes e/ou seus responsáveis legais. A coleta dos dados para avaliação da qualidade de vida será realizada durante a mesma entrevista, através da aplicação dos questionários PKU-QoL aos participantes e/ou seus responsáveis legais. As entrevistas serão realizadas apenas pela pesquisadora executante e programadas para o mesmo dia da consulta regular com a equipe multiprofissional do serviço. Os dados serão tabulados em planilha Excel. Para análise estatística será utilizado o software SPSS 26. Os dados serão analisados por meio de estatística descritiva utilizando médias, medianas, mínimo e máximo, percentual e desvio padrão. A associação entre as variáveis de predição e desfecho será verificada pelo teste qui-quadrado ou Exato de Fisher. As diferenças serão consideradas estatisticamente significantes para $p < 0,05$. Frequências serão calculadas em número absoluto e em porcentagem. Entre os desfechos primários esperados estão conhecer o perfil sociodemográfico, epidemiológico, clínico, nutricional, laboratorial e a qualidade de vida dos fenilcetonúricos acompanhados pelo SRTN de Alagoas; compreender quais variáveis estão mais relacionadas à presença de complicações da doença e quais são os maiores entraves ao tratamento adequado encontrados pelos pacientes e mensurar o custo/benefício do tratamento da fenilcetonúria. Os desfechos secundários compreendem a possibilidade de contribuir para a melhoria da assistência multiprofissional, adesão ao tratamento, condições de vida do paciente e sua família e acesso universal, integral e contínuo aos insumos garantidos por lei; contribuir para o embasamento e fortalecimento de políticas públicas para os fenilcetonúricos garantindo vida plena e digna por reduzir as chances de desfechos negativos a sua saúde; auxiliar os sistemas de saúde públicos e privados, através da prevenção das complicações da doença, com a redução da utilização de recursos de alto custo com internações, tratamentos e reabilitação de indivíduos sequelados e auxiliar a Previdência Social com a redução de dispensação de auxílios doença e aposentadorias precoces devido a prevenção de sequelas limitadoras a vida laboral.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Descrever o perfil dos pacientes fenilcetonúricos acompanhados pelo Serviço de

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 57.072-900
 UF: AL Município: MACEIO
 Telefone: (82)3214-1041 E-mail: cep@ufal.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 5.337.292

Referência em Triagem Neonatal (SRTN) do Estado de Alagoas e analisar sua qualidade de vida e impactos econômicos e sociais.

Objetivo Secundário:

- a) Descrever as características sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas, nutricionais e laboratoriais dos pacientes com fenilcetonúria em seguimento no SRTN de Alagoas;
- b) Avaliar a qualidade de vida desses pacientes e associá-la quanto a presença de complicações da doença, ao momento do diagnóstico (precoce ou tardio), às características sociodemográficas e nutricionais, adesão ao tratamento e concentrações sanguíneas de fenilalanina;
- c) Avaliar os aspectos econômicos e sociais e associá-los ao momento do diagnóstico (precoce ou tardio) e a adesão e continuidade do tratamento;
- d) Comparar os participantes quanto às complicações da doença e associá-las ao momento do diagnóstico (precoce ou tardio), adesão e continuidade do tratamento e concentrações sanguíneas de fenilalanina;
- e) Identificar quais são as maiores dificuldades para a adesão e continuidade ao tratamento;
- f) Analisar o custo/benefício do tratamento da fenilcetonúria.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos ou desconfortos relacionados à participação neste estudo estão descritos nos TCLE e TALE anexados. Abaixo estão elencados: I. Quebra de sigilo: será assegurado aos participantes que as informações colhidas serão compartilhadas apenas pelos membros da equipe da pesquisa. Contudo, as informações armazenadas no prontuário do paciente podem ser acessadas por profissionais do SRTN. Não há como impedir este acesso; II. Constrangimentos, desconforto físico, emocional e psicológico relacionados com: (a) As respostas durante a aplicação do questionário de coleta de dados e dos questionários de qualidade de vida; (b) a execução do exame físico.

Para minimizar estes constrangimentos e desconfortos, a pesquisadora executante se esforçará para manter um ambiente de confiança, acolhendo as dúvidas e inquietações dos participantes, ressaltando a importância da obtenção dos dados, garantindo a não divulgação de resultados que permitam a identificação do participante tais como nome e endereço, e comprometendo-se com a entrega dos resultados aos interessados. Benefícios: Consideram-se os seguintes benefícios individuais inerentes a esta pesquisa:

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL,
Bairro: Cidade Universitária CEP: 57.072-900
UF: AL Município: MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 E-mail: cep@ufal.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 5.337.292

- Proporcionar a melhoria da assistência multiprofissional do SRTN ao indivíduo fenilcetonúrico e/ou aos seus pais e/ou responsáveis, e;
- Auxiliar no acesso contínuo e ininterrupto as fórmulas metabólicas. Ambos benefícios, conseqüentemente, levarão a melhores resultados quanto a adesão ao tratamento e à prevenção de complicações favorecendo a esses indivíduos o convívio em sociedade e o pleno exercício da cidadania. Com relação à ciência, ao poder público e à sociedade civil, consideram-se os seguintes benefícios:
 - Contribuir para o avanço do conhecimento sobre a PKU na população alagoana;
 - Colaborar com o SUS reduzindo o uso do orçamento público com internação, tratamento e reabilitação de sequelados, como também de benefícios previdenciários demonstrando melhor custo/benefício ao investir tais recursos no fornecimento do tratamento precoce, integral, contínuo e sistemático;
 - Auxiliar na formação de uma sociedade com mais indivíduos saudáveis, bem integrados e produtivos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A fenilcetonúria é uma doença metabólica e genética. O diagnóstico precoce tem sido extremamente relevante para iniciar o mais rápido possível o tratamento e acompanhamento da criança com essa doença. Dessa forma pesquisar o perfil desta população pode elucidar várias características desta população.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos anexados: cronograma, declaração pesquisador, termo com critérios de encerramento da pesquisa, orçamento, projeto ajustado, termo de ausência de conflito de interesse, termo de autorização da pesquisa e CARTA RESPOSTA.

Recomendações:

Vide Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

APROVADO

RESPOSTAS ÀS PENDÊNCIAS

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 57.072-900
 UF: AL Município: MACEIO
 Telefone: (82)3214-1041 E-mail: cep@ufal.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 5.337.292

Ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas.

Prezados senhores (as),

Gostaríamos, primeiramente, de agradecer pela emissão do Parecer Consubstanciado. Com relação as pendências enumeradas referentes ao projeto com o título Qualidade de Vida, Impacto Econômicos e Sociais em Pacientes Fenilcetonúricos, Informamos que:

1. Nos TCLEs incluir o que será feito para reduzir os riscos.
TCLEs e TALE: ajustados conforme orientação.

2. Termos que faltam anexar na plataforma: termos de ausência de conflito de Interesses, termo de Infraestrutura, DECLARAÇÃO DE CUMPRIMENTO DAS NORMAS DA RESOLUÇÃO N° 466/12 DE PUBLICIZAÇÃO DOS RESULTADOS E SOBRE O USO E DESTINAÇÃO DO MATERIAL/DADOS COLETADOS, termo de responsabilidade de realização de pesquisa durante a pandemia COVID-19. Termos solicitados e anexados à Plataforma Brasil: Termo de Ausência de Conflitos de Interesses e Termo de Responsabilidade de Realização de Pesquisa Durante a Pandemia COVID-19.

Os demais termos solicitados já se encontravam anexados à Plataforma Brasil com os seguintes títulos de arquivo:

• Termo de Infraestrutura =

TermodeAutorizacaoadePesquisaINFRAESTRUTURA.pdf , em seu segundo parágrafo;

• DECLARAÇÃO DE CUMPRIMENTO DAS NORMAS DA RESOLUÇÃO N° 466/12 DE PUBLICIZAÇÃO DOS RESULTADOS E SOBRE O USO E DESTINAÇÃO DO MATERIAL/DADOS COLETADOS =
declaracaoPesquisadoresassinado.pdf

3. No Item 3 do TCLE adulto, Inserir um Item " Liberação de acesso ao seu prontuário", visto que o participante precisa deixar claro se aceita dar esse acesso. Inserir nos outros termos esse Item 3.
TCLEs e TALE: ajustados conforme orientação.

4. No Item 14, retirar "(nexo causal)" e não acrescentar mais nada nesse Item.
Retirado do Item 14 dos TCLEs o termo "(nexo causal)" conforme orientação.

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº1444, Mirante do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL
Bairro: Cidade Universitária CEP: 57.072-900
UF: AL Município: MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 E-mail: cep@ufal.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 5.337.292

5. Os termos usados devem ser mais claros, visto que será lido para uma criança. Por exemplo, substituir: perfil pelo termo "Informações sobre você"; tornar mais fácil para o entendimento do participante trocando estes termos: sociodemográfico, epidemiológico, clínico, nutricional, laboratorial, a qualidade de vida, variáveis, desconforto, confidenciais.

TALE: substituído termos mais complexos para palavras mais simples e claras conforme orientação;

6. Informar que a participação dele(a) não terá pagamento e sem gastos para o participante.

TALE: acrescentado item (13) conforme orientação.

Todas as alterações realizadas nos TCLEs e TALE estão destacadas nos respectivos documentos em vermelho.

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembre-se que, segundo a Res. CNS 466/12 e sua complementar 510/2016:

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado e deve receber cópia do TCLE, na íntegra, assinado e rubricado pelo (a) pesquisador (a) e pelo (a) participante, a não ser em estudo com autorização de declínio;

V.S.^a deve desenvolver a pesquisa conforme delimitada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade por este CEP, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata;

O CEP deve ser imediatamente informado de todos os fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É responsabilidade do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas a evento adverso ocorrido e enviar notificação a este CEP e, em casos pertinentes, à ANVISA;

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial;

Seus relatórios parciais e final devem ser apresentados a este CEP, inicialmente após o prazo determinado no seu cronograma e ao término do estudo. A falta de envio de, pelo menos, o

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL.
Bairro: Cidade Universitária CEP: 57.072-900
UF: AL Município: MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 E-mail: cep@ufal.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 5.337.292

relatório final da pesquisa implicará em não recebimento de um próximo protocolo de pesquisa de vossa autoria.

O cronograma previsto para a pesquisa será executado caso o projeto seja APROVADO pelo Sistema CEP/CONEP, conforme Carta Circular nº. 061/2012/CONEP/CNS/GB/MS (Brasília-DF, 04 de maio de 2012).ANALICE SAMPAIO DE ALMEIDA BOMFIM

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1864153.pdf	08/03/2022 17:32:07		Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	termo_pandemia_covid19assinado.pdf	08/03/2022 17:30:56	ANALICE SAMPAIO DE ALMEIDA BOMFIM	Aceito
Outros	carta_resposta_ao_cep_assinada.pdf	08/03/2022 17:30:04	ANALICE SAMPAIO DE ALMEIDA BOMFIM	Aceito
Outros	termo_de_ausencia_de_conflito_de_interesse_assinado.pdf	08/03/2022 17:28:13	ANALICE SAMPAIO DE ALMEIDA BOMFIM	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALERetificado.pdf	08/03/2022 17:27:16	ANALICE SAMPAIO DE ALMEIDA BOMFIM	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLERetificado.pdf	08/03/2022 17:26:56	ANALICE SAMPAIO DE ALMEIDA BOMFIM	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLERetificado.pdf	08/03/2022 17:26:29	ANALICE SAMPAIO DE ALMEIDA BOMFIM	Aceito
Outros	EXPLICITACAODOSCRITERIOSPARAINTERRUPCAODAPESQUISAassinado.pdf	27/01/2022 16:57:04	ANALICE SAMPAIO DE ALMEIDA BOMFIM	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BrochuralInvestigadorAnalice.pdf	27/01/2022 16:52:35	ANALICE SAMPAIO DE ALMEIDA BOMFIM	Aceito
Orçamento	ORCAMENTOassinado.pdf	27/01/2022 16:52:10	ANALICE SAMPAIO DE ALMEIDA BOMFIM	Aceito
Declaração de	declaracaoPesquisadoresassinado.	27/01/2022	ANALICE SAMPAIO	Aceito

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL
Bairro: Cidade Universitária CEP: 57.072-900
UF: AL Município: MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 E-mail: cep@ufal.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 5.337.292

Pesquisadores	pdf	16:51:37	DE ALMEIDA BOMFIM	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMAassinado.pdf	27/01/2022 16:50:43	ANALICE SAMPAIO DE ALMEIDA BOMFIM	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoassinadafamed.pdf	27/01/2022 16:43:27	ANALICE SAMPAIO DE ALMEIDA BOMFIM	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermodeAutorizacaoodePesquisaINFRAESTRUTURA.pdf	14/12/2021 11:59:08	ANALICE SAMPAIO DE ALMEIDA BOMFIM	Aceito
Declaração de concordância	TermodeAutorizacaoodePesquisa.pdf	14/12/2021 11:58:47	ANALICE SAMPAIO DE ALMEIDA BOMFIM	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MACEIO, 07 de Abril de 2022

Assinado por:

Carlos Arthur Cardoso Almeida
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL
Bairro: Cidade Universitária CEP: 57.072-900
UF: AL Município: MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 E-mail: cep@ufal.br