

Fenilcetonúria: perfil e abandono de tratamento em centro de referência no Pará

Phenylketonuria: profile and treatment abandon in reference center in Pará

Luigi Ferreira e Silva¹, Gabriel Roberto Baena Rodrigues¹, Renata Henriques Cavalcante¹, José Antônio Cordero da Silva¹

Recebido da Universidade do Estado do Pará, Belém, PA, Brasil.

RESUMO

OBJETIVO: Verificar o perfil sociodemográfico e a frequência de abandono de tratamento dos portadores de fenilcetonúria atendidos em um serviço de referência. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo, transversal, descritivo, com abordagem quantitativa, envolvendo todos os prontuários de pacientes fenilcetonúricos, atendidos no Serviço de Referência de Triagem Neonatal do Centro de Saúde-Escola Marco da Universidade do Estado do Pará, até novembro de 2013, com protocolo de autoria própria. **RESULTADOS:** No total, 36 pacientes compuseram a amostra; 52,77% eram do sexo feminino e 47,23% do sexo masculino. Três quartos não residiam em Belém (75%). Apenas um caso de abandono do tratamento (2,77%) foi confirmado, ou seja, um número ínfimo. Quanto ao diagnóstico da doença, 80,55% foram precoces. **CONCLUSÃO:** O perfil sociodemográfico traçado no atendimento do Centro de Saúde-Escola da Universidade do Estado do Pará foi: uma criança entre zero a 4 anos, do sexo feminino, diagnosticada precocemente, não residente em Belém, com tratamento efetivo, sem intercorrências que a fizessem abandonar o tratamento.

Descritores: Fenilcetonúria; Perfil de saúde; Triagem neonatal; Pacientes desistentes do tratamento

ABSTRACT

OBJECTIVE: To check the sociodemographic profile and the frequency of treatment abandon of phenylketonuria patients treated at a reference service. **METHODS:** Retrospective, cross-sectional, descriptive, quantitative approach study,

involving all records of phenylketonuria patients treated at the neonatal screening reference center of the Marco School Health Center of State University of Pará until November 2013, with own protocol. **RESULTS:** It was counted 36 patients, 52.77 % were female and 47.23% male. 3/4 doesn't live in Belém (75%). Only one confirmed case of noncompliance (2.77%), small number, however should be eradicated. Regarding the diagnosis of this disease, 80.55% were early. **RESULTS:** The sample was composed of 36 patients; 52.77 % were female and 47.23% male. Three of each four patients did not live in Belém (75%). We observed only one confirmed case of noncompliance (2.77%), that is a small number. Regarding the diagnosis of this disease, 80.55% were early. **CONCLUSION:** The sociodemographic profile in stroke care Centro de Saúde-Escola Marco was a child between zero to 4 years old female diagnosed early, non-resident of Belém, with sporadic and effective treatment without complications that made them to abandon treatment.

Keywords: Phenylketonuria; Health profile; Neonatal screening; Patient dropouts

INTRODUÇÃO

Caracterizada como uma desordem genética autossômica recessiva, a fenilcetonúria é originada de mutações genéticas que alteram a produção da enzima hepática fenilalanina-hidroxilase, culminando com o acúmulo de fenilalanina no sangue e em outros tecidos, devido à deficiência ou à ausência de fenilalanina-hidroxilase.⁽¹⁻³⁾

A prevalência média global é de 1:10 mil recém-nascidos, sendo uma doença rara e cuja variação se dá pelo número de novos casos em diferentes nações e grupos étnicos pelo mundo.⁽⁴⁾ O Programa Nacional de Triagem Neonatal realizou, no Brasil, um estudo em 2001 expondo uma prevalência de fenilcetonúria de 1:15.839.⁽⁵⁾ Outro levantamento, este de 2002, evidenciou prevalência de 1:24.780, incluindo na pesquisa 18 Estados brasileiros.⁽⁶⁾ Quando comparada a todos os erros inatos do metabolismo de aminoácidos, é a de maior prevalência, tendo grande implicação clínica. Como consequência do defeito/ausência da enzima, os níveis de fenilalanina encontram-se altíssimos nos organismo, enquanto que os de tirosina são praticamente normais ou baixos.^(1,7)

Não há sintomatologia precoce nos recém-nascidos portadores até iniciarem alimentação com fenilalanina. Deve-se, por meio de rastreamento, diagnosticar a doença, pois, caso contrário, esta só se manifestará clinicamente entre o terceiro ou quarto

1. Universidade do Estado do Pará, Belém, PA, Brasil.

Data de submissão: 06/11/2015 – Data de aceite: 16/11/2015
Conflito de interesses: não há.

Endereço para correspondência:

José Antônio Cordero da Silva
Universidade do Estado do Pará
Travessa Perebebuí, 2623 – Marco
CEP: 66095-450 – Belém, PA, Brasil
Tel.: (91) 98121-8869
E-mail: corderobel4@gmail.com

mês de vida,^(1,8) como presença de retardo neuropsicomotor global, irritabilidade, síndromes convulsivas, odor característico de pele, urina e cabelos e outros achados.^(1,2,8)

Distúrbios do comportamento, hiperatividade, comprometimento cognitivo e intelectual,^(1,2) depressão, sinais piramidais e extrapiramidais, e epilepsia podem surgir na infância e tornam-se mais exacerbados na adolescência.⁽⁹⁾ Porém, é possível que um portador não desenvolva qualquer sintoma e tenha uma vida normal, se este for diagnosticado durante o período pós-natal e mantiver restrição à fenilalanina.^(2,3)

Uma amostra de sangue do segundo ao quinto dia de vida após a exposição à dieta proteica é o procedimento diagnóstico padrão para rastreamento, trata-se do chamado “teste do Pezinho”.^(8,10) O programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde preconiza que, por meio da análise dessa amostra, os recém-nascidos que apresentarem níveis elevados de fenilalanina devem ser encaminhados para acompanhamento multiprofissional. Atualmente, o teste é rotina, pois, com o diagnóstico e o tratamento precoces da fenilcetonúria, o prognóstico torna-se favorável para prevenir danos neurológicos irreversíveis que aconteceriam com a ausência de tratamento.^(10,11) O Estatuto da Criança e do Adolescente confirma a necessidade da realização do teste, regulamentando pela portaria que estabeleceu o Programa Nacional de Triagem Neonatal para diagnóstico precoce de fenilcetonúria.⁽⁸⁻¹⁰⁾

O Centro de Saúde-Escola Marco da Universidade do Estado do Pará é o centro de referência para o tratamento controlado e acompanhamento dos pacientes portadores de fenilcetonúria do Estado do Pará, sendo o mais adequado ponto de estudo da doença no Pará.

OBJETIVO

Verificar o perfil sociodemográfico e a frequência de abandono de tratamento dos portadores de fenilcetonúria atendidos em um serviço de referência

MÉTODOS

Os prontuários gerados pelo no Serviço de Referência de Triagem Neonatal do Centro de Saúde Escola Marco foram revisados após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado do Pará, protocolo 579.738, datado de 21 de março de 2014.

O estudo realizado foi retrospectivo, transversal, descritivo e com abordagem quantitativa. Foram incluídos todos os prontuários de pacientes diagnosticados com fenilcetonúria, atendidos no Serviço de Referência de Triagem Neonatal do Centro de Saúde Escola Marco até novembro de 2013.

Para a realização do estudo, foi aplicado um protocolo, de autoria própria, com a pesquisa dos seguintes dados registrados em prontuário: idade, município de naturalidade, sexo, qual o tratamento realizado no Centro de Saúde Escola Marco, data da primeira consulta, presença de casos consanguíneos relatados, diagnóstico em período neonatal ou tardio.

Para a confecção das tabelas e análise de dados, utilizou-se o Microsoft Office Excel 2011.

RESULTADOS

No período de pesquisa, foram analisados 36 prontuários de pacientes com diagnóstico de fenilcetonúria confirmado pelo teste do Pezinho. Quanto ao sexo (Tabela 1), 52,77% dos pacientes da amostra eram do sexo feminino. Em torno de 75% dos pacientes não residiam em Belém (Tabela 2), e uma fração de 8,33% concentrou-se no município de São Miguel do Guamá. Apenas um caso de abandono do tratamento (2,77%) foi confirmado (Tabela 3), tendo também um caso (2,77%) que permaneceu em busca ativa. Registrou-se que 80,55% foram diagnosticados precocemente (Tabela 1), apresentando-se assintomáticos, e 16,66% não foram referidos se houve diagnóstico precoce ou tardio – casos sintomáticos. A faixa etária de zero a 4 anos foi predominante (44,44%), seguida da faixa de 5 a 9 anos (30,55%). A presença de casos consanguíneos foi majoritariamente não referida (44,44%), compreendendo como perigo de subnotificação de casos se não for realizado rastreamento minucioso nas famílias cadastradas, já que 13,88% apresentaram casos consanguíneos confirmados, mesmo contrastando com ausência de casos em 41,66%.

DISCUSSÃO

No Pará, havia apenas 36 casos de fenilcetonúria registrados em prontuário até o final do ano de 2013. É possível que tenha havido subnotificação de casos, pela pouca densidade demográfica do Estado em detrimento de sua territorialidade ou mesmo por falha técnica dos profissionais envolvidos no rastreamento

Tabela 1. Distribuição de faixa etária, sexo, tempo diagnóstico da doença e casos consanguíneos dos pacientes registrados

Característica	n (%)
Idade, anos	
0-4	16 (44,44)
5-9	11 (30,55)
>9	9 (25)
Sexo	
Masculino	17 (47,22)
Feminino	19 (52,77)
Tempo de diagnóstico da fenilcetonúria	
Precoce	29 (80,55)
Tardio	1 (2,77)
Não referido	6 (16,66)
Casos consanguíneos	
Sim	5 (13,88)
Não	15 (41,66)
Não referido	16 (44,44)
Total	36 (100)

da fenilcetonúria. Um sistema de saúde efetivo é aquele organizado por uma gestão esclarecida das reais necessidades da população, sobretudo em suas particularidades e magnitudes, e no contexto da fenilcetonúria, mesmo epidemiologicamente representando uma baixa frequência, exige grande responsabilidade clínica e estrutural e imediata intervenção, devendo oferecer suporte incluindo os casos distantes do centro de referência, locais diretamente afetados pela carência de cobertura diagnóstica e suporte interdisciplinar.

Dos 36 pacientes registrados no Serviço de Referência de Triagem Neonatal do Centro de Saúde Escola Marco, a maioria (44,44%) se encontrava na faixa etária de zero a 4 anos de idade, com predominância no primeiro ano (13,88%). A idade baixa pode refletir a realidade da menor expectativa de vida de fenil-

cetonúricos, porém, além disso, faz perceber que o Teste do Pezinho vem sendo realizado em faixas etárias cada vez menores, o que é uma vantagem, assim como é preconizado pelo Ministério da Saúde através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da fenilcetonúria.⁽¹²⁾

No Estado do Pará, houve grande distribuição do local de residência registrado em prontuário, com concentração na capital Belém (25%) e em São Miguel do Guamá (8,33%), contemplando quase todas as mesorregiões do Pará, excetuando apenas a sudoeste. A explicação para tal pode ser devido a fatores genéticos próprios das populações de cada mesorregião, podendo ser alguma menos predisposta geneticamente à fenilcetonúria do que as outras.

Houve diferença na proporção dos sexos, com maior prevalência de pacientes do sexo feminino. Tal qual como demonstrado em um estudo realizado em Alagoas⁽¹³⁾, e na Bahia,⁽¹⁴⁾ foram encontrados 52,77% dos casos em meninas no presente estudo. Santos et al.,⁽¹³⁾ e Amorim et al.,⁽¹⁴⁾ ressaltam a não relação direta do sexo com a frequência da doença, além de sugerirem também que o número amostral reduzido não gera relevância estatística entre sexo e frequência da doença, além do fato da fenilcetonúria apresentar padrão de herança autossômica recessiva. No entanto, o número de casos de irmandade aumenta principalmente pelo número de pais consanguíneos, aumentando, por conseguinte, o número de casos de fenilcetonúria.⁽¹⁴⁾ É necessário orientar as famílias, desde o período de pré-concepção, sobre os riscos inerentes de relações consanguíneas no que diz respeito às condições genéticas predisponentes e ao histórico de doenças genéticas na família, além de rastrear, nas famílias, casos de casais consanguíneos e filhos portadores, devendo ocorrer uma investigação maior, que aborde também irmãos. Neste estudo, verificou-se que 44,44% (16 pacientes) dos casos não tinham registro de pesquisa de casos familiares de irmandade ou pesquisa por pais consanguíneos, o que pode acarretar menores coberturas, rastreamento e notificação da doença, além de prejuízo clínico dos portadores não pesquisados.

O diagnóstico pela triagem neonatal foi realizado em 80,55% deles. O restante confirmou-se tardiamente, por meio da existência de deficiência mental de etiologia não esclarecida.⁽¹⁵⁾ Em concordância com os achados de Amorim et al.,⁽¹⁴⁾ o rastreio dos neonatos diagnosticou três quartos dos casos; o restante teve confirmação por desenvolvimento clínico da fenilcetonúria pela presença de retardo mental, dentre os graus leve a grave. Similarmente aos achados de Amorim et al.⁽¹⁴⁾ e Gomes e Sampaio,⁽¹⁵⁾ nesta pesquisa realizada no Centro de Saúde Escola Marco foram confirmados números maiores de pacientes com diagnóstico neonatal do que em período infantil, ou seja, a triagem neonatal detectou a doença em período precoce na maioria dos pacientes. É de suma importância a descoberta precoce da doença, dada a possibilidade de melhor prognóstico e evolução desta. Além do mais, percebe-se uma melhoria na saúde pública, salientada pela maior parte dos diagnósticos realizados por meio da triagem neonatal. A intervenção precoce impede o desenvolvimento do quadro clínico.

O autismo é uma condição que, em muitos aspectos, assemelha-se com a fenilcetonúria, o que, aliado à falta de conhecimen-

Tabela 2. Distribuição dos municípios de nascimento dos pacientes registrados

Município de nascimento	n (%)
Belém	9 (25)
São Miguel do Guamá	3 (8,33)
Eldorado dos Carajás	2 (5,55)
Santarém	2 (5,55)
Tucuruí	2 (5,55)
Abaetetuba	1 (2,77)
Almerim	1 (2,77)
Ananindeua	1 (2,77)
Capanema	1 (2,77)
Castanhal	1 (2,77)
Curralinho	1 (2,77)
Floresta do Araguaia	1 (2,77)
Igarapé Mirim	1 (2,77)
Juruti	1 (2,77)
Marabá	1 (2,77)
Monte Alegre	1 (2,77)
Oriximiná	1 (2,77)
Ourilândia	1 (2,77)
Ponta de Pedras	1 (2,77)
Salvaterra	1 (2,77)
Santa Bárbara	1 (2,77)
Tailândia	1 (2,77)
Tomé-Açu	1 (2,77)
Total	36 (100)

Tabela 3. Situação dos pacientes quanto à presença de abandono de tratamento notificado

Abandono	n (%)
Sim	1 (2,77)
Busca ativa	1 (2,77)
Não	34 (94,44)
Total	36 (100)

tos dos médicos atendentes, torna a fenilcetonúria uma doença de difícil suspeição clínica. O diagnóstico, seja tardio ou precoce depende do conhecimento do profissional de saúde quanto à patologia e do acesso da população a exames diagnósticos.⁽¹⁴⁾ Como no presente estudo a maioria dos pacientes morava no interior do Estado do Pará, que é uma área, na maioria das vezes, de difícil acesso a exames diagnósticos, ainda se observou uma pequena fração (2,77%) da população com diagnóstico tardio.

O tempo para diagnóstico e tratamento mostra-se ainda elevado, uma vez que a recomendação é de que o tratamento se inicie no primeiro mês de vida. A justificativa para tal deve-se a maior parte dos pacientes serem provenientes do interior do Estado, tendo, então, pouco acesso a exames diagnósticos e com dificuldades em receber adequado atendimento médico, além de não saberem e nem compreenderem a importância do Teste do Pezinho. Não obstante, é possível que haja um acompanhamento pós-natal deficitário, devido às condições técnicas estruturais e dos profissionais envolvidos nesses municípios de longa distância e difícil acesso.

A apresentação clínica da fenilcetonúria variou com a mudança de fatores ambientais e genéticos, pois, em pacientes com mesma mutação e com abordagem diagnóstica e adesão terapêutica diferentes, ocorrem evoluções distintas. No entanto, mesmo aquele com assistência mais adequada, não foi isento de sintomatologia.⁽¹⁴⁾ Um dos fatores ambientais relatado é, por exemplo, o abandono ao tratamento ou, então, a influência familiar sobre diversos fatores da vida do paciente. Todos os fenilcetonúricos pesquisados são menores de idade, dependendo, de seus responsáveis tanto para a continuação do tratamento, quanto para alimentação e outros fatores. Assim, a influência de familiares sobre um paciente pode fazê-lo não seguir as recomendações médicas, variar seu fenótipo e influenciar negativamente no prognóstico da doença. A não adesão ao tratamento repercutirá negativamente na evolução clínica dos portadores da fenilcetonúria, entre os fatores para não aderirem, encontram-se: influências sociais e culturais pelos hábitos alimentares, desconhecimento das implicações dieta-doença e da quantidade de fenilalanina da alimentação, elevado custo da dieta, além da qualidade da terapêutica determinada pelos profissionais e pela instituição envolvidos.⁽¹⁶⁾ Em todos os prontuários, foi registrada assistência multiprofissional por médicos, enfermeiros, nutricionistas e psicólogos, trazendo, desta forma, abrangência terapêutica e acompanhamento efetivo de longa data, conferindo ao Serviço de Referência de Triagem Neonatal do Centro de Saúde Escola Marco uma eficaz cobertura multiprofissional, referente aos pacientes assistidos, apesar das dificuldades enfrentadas pelos locais vinculados ao Programa Nacional de Triagem Neonatal. Dentre as dificuldades, há relatos que se repetem, em estudos como fragmentação do serviço de atendimento, e ausência de informatização e de comprometimento dos gestores estaduais e municipais.⁽¹⁶⁾ Também, consta-se como dificuldades: burocratização dos processos e dificuldades na gestão financeira.⁽¹⁷⁾ O manejo dos casos deve ser forma adequada e em tempo hábil. Para isso, é mandatório um sistema integrado, complexo e multidisciplinar em bom funcionamento.

Em Alagoas, de 20 pacientes acompanhados, foram encontrados três casos diagnosticados tardiamente. Em dois pacientes, houve interrupção temporária do tratamento e um paciente não aderiu ao tratamento.⁽¹³⁾ No presente estudo, foi registrado um caso de abandono de tratamento e um caso de abandono não concluído, apesar de que, em ambos, houve a prática da busca ativa. A questão do abandono possui grande relevância de discussão pela sua contemporaneidade – o abandono do tratamento achado, por mais que seja um número relativamente pequeno, é preocupante. As consequências desse abandono podem ser no âmbito jurídico para os responsáveis pelos pacientes (já que todos os pesquisados são menores de idade e pela doença representar um risco de debilitação irreversível), mas, primordialmente, para os pacientes. Estes terão pior prognóstico, avanço mais rápido e descontrolado da doença e piores consequências quanto à sua saúde, necessitando de maiores gastos futuramente com a evolução da doença.

Existem fatores⁽¹³⁾ que levam a não adesão ao tratamento, como o custo social e financeiro da manutenção da dieta restrita de fenilalanina, e tais fatores precisam de atenção da equipe envolvida no atendimento, envolvendo também o poder público – tanto no sentido de provedor de financiamento de recursos para a saúde, quanto no caráter educador em investimentos na divulgação de informações a respeito da patologia, no intuito de atingir a intervenção necessária para proteger o organismo dos pacientes, levando em consideração a relação custo-benefício. Neste estudo, o preenchimento dos prontuários indicou que a atuação da equipe multiprofissional executava seu papel satisfatoriamente, exercendo seguimento clínico dos pacientes e atendimento integral, sendo estes fatores protetores da permanência em tratamento ininterrupto dos pacientes.

Um programa eficiente de rastreio em massa deve cumprir suas metas diagnósticas, atingindo diretamente grandes populações, intervindo precocemente nestas patologias, principalmente se envolver neurodegeneração, e indução lenta e progressiva de retardo mental grave.⁽¹⁸⁾ O portador de fenilcetonúria sem tratamento apresenta perda de aproximadamente cinco unidade de Quociente de Inteligência em torno de 2 meses.⁽⁶⁾

O Estatuto da Criança e do Adolescente⁽¹⁹⁾ objetiva traçar o que é fundamental para a plenitude do gozo do desenvolvimento infante-juvenil e, no contexto da saúde, o art. 7º ressalta o dever de políticas públicas em prol da existência sadia da criança, incluindo a participação do Sistema Único de Saúde, em seu art. 11, como prestador de serviços.

Neste estudo, não foram encontradas, durante a revisão de prontuários, possíveis justificativas para o único relato de abandono do tratamento e, apesar de sua baixa frequência, é necessário que existam posteriores estudos que possam esclarecer à comunidade científica tais razões, especialmente na infância pré-escolar. Portanto, este estudo permite inferir a alta relevância do Centro de Saúde Escola Marco em seu papel cuidador e prestador de assistência integral e multiprofissional para com os pacientes registrados neste serviço, mesmo com a presença de dificuldades estruturais e de cobertura da imensidão do Estado do Pará, cumprindo efetivamente sua função na triagem neonatal.

CONCLUSÃO

O perfil sociodemográfico traçado no atendimento do Centro de Saúde Escola Marco foi de uma criança entre zero e 4 anos, do sexo feminino, diagnosticada precocemente, não residente de Belém, com tratamento multiprofissional efetivo, sem intercorrências significativas que a fizessem abandonar, com baixíssima frequência de abandono.

Os autores deste artigo compreendem a relevância de ressaltar que um atendimento multidisciplinar no Sistema Único de Saúde é essencial para todos os cidadãos, sobretudo no que diz respeito àqueles grupos de usuários de maior relevância clínica, pelas possíveis intercorrências da evolução das doenças. É fato que a fenilcetonúria tende a reduzir a qualidade de vida dos pacientes, pela debilidade consequente de sua natureza. No entanto, a atenção adequada aos pacientes de forma efetiva e precoce possibilita seu desenvolvimento sadio, com menores sequelas e direito à saúde de qualidade.

REFERÊNCIAS

1. Bodamer OA. Overview of phenylketonuria. UpToDate [Internet]. 2010. [cited 2016 Jan 2]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-phenylketonuria>
2. Burgard P, Luo X, Hoffmann GF. Phenylketonuria. In: Sarafoglou K, Hoffman G, Roth K. *Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism*. New York: McGraw-Hill; 2009.p.163-8.
3. Vallian S, Barahimi E, Moeini H. Phenylketonuria in Iranian population: a study in institutions for mentally retarded in Isfahan. *Mutat Res*. 2003;526(1-2):45-52.
4. Albrecht A, Garbade SF, Burgard P. Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33(3):414-21.
5. Carvalho TM. Resultados do Levantamento Epidemiológico da Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal (SBTN). *Rev Med Minas Gerais*. 2003;13(2):109-35.
6. Monteiro LT, Cândido LM. Fenilcetonúria no Brasil: evolução e casos. *Rev Nutr*. 2006;19(3):381-7.
7. Brosco JP, Sanders LM, Seider MI, Dunn AC. Adverse medical outcomes of early newborn screening for phenylketonuria. *Pediatrics*. 2008;122(1):192-7.
8. Mira NV, Marquez UM. [Importance of the diagnoses and treatment of phenylketonuria]. *Rev Saude Publica*. 2000;34(1):86-96. Portuguese.
9. Kalkanoglu HS, Ahring KK, Sertkaya D, Møller LB, Romstad A, Mikkelsen I, et al. Behavioural effects of phenylalanine-free amino acid tablet supplementation in intellectually disabled adults with untreated phenylketonuria. *Acta Paediatr*. 2005;94(9):1218-22.
10. Santos MP, Haack A. Fenilcetonúria: diagnóstico e tratamento. *Com Ciênc Saúde*. 2012;23(4):263-70.
11. Mitchell JJ. Phenylalanine Hydroxylase Deficiency [Internet]. Washington, DC: University of Washington; 2015. [cited 2015 Nov 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/>
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Portaria n. 1307, de 22 de novembro de 2013. Aprova o protocolo clínico e Diretrizes terapêuticas da fenilcetonúria. [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2013 [citado 2015 Jan 2]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1307_22_11_2013.html
13. Santos ES, Rocha MA, Oliveira MN, Costa D, Amorim T, Acosta AX. Caracterização genético-clínica de pacientes com fenilcetonúria no Estado de Alagoas. *Scientia Med (Porto Alegre)* [Internet]. 2012[citado 2016 Jan 2];22(2):64-70. Disponível em: <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/viewFile/10423/8151>
14. Amorim T, Boa-Sorte N, Leite ME, Acosta AX. Aspectos clínicos e demográficos da fenilcetonúria no estado da Bahia. *Rev Paul Pediatr*. 2011;29(4):612-7.
15. Gomes KL, Sampaio IE. Fenilcetonúria: ocorrência e influência na qualidade de vida. In: 58ª Reunião Anual da SBPC, 2006 jul.16-21. Florianópolis, SC.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Programa Nacional de Triagem Neonatal. Oficinas regionais de qualificação da gestão [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2006. [citado 2015 Nov 24]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/06_1031_M1.pdf
17. Souza CF, Moura de, Schwartz IV, Giugliani R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2002;7(1):129-37.
18. Ramos AJ, Rocha AM, Costa AD, Benício AV, Ramos AL, Silva CR, et al. Avaliação do Programa de Rastreamento de Doenças Congênitas em Campina Grande-PB, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2003;47(3):280-4.
19. Brasil. Câmara dos Deputados. Estatuto da criança e do adolescente. Lei n. 8.069, de 13 de julho de 1990, e legislação correlata [Internet]. 12ª ed. Brasília, DF: Edições Câmara; 2014.[citada 2015 Nov 7]. Disponível em: <http://www2.camara.leg.br/responsabilidade-social/ acessibilidade/legislacao-pdf/estatuto-da-crianca-e-do-adolescente>