



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – CEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO**

**FENILALANINA PLASMÁTICA EM BEBÊS ALIMENTADOS POR
LEITE MATERNO E FÓRMULA METABÓLICA TRIADOS POR UM
CENTRO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS DO DF**

Carolina Rosa de Siqueira e Júlia de Alvarenga Fonseca

Orientadora: Ana Lúcia Ribeiro Salomon

Data da apresentação: 06 de Julho de 2021

Local: Sala 3 – meet.google.com/por-futj-xwe

**Membro da banca: Daniela de Araujo Medeiros Dias e Pollyanna
Ayub Ferreira de Rezende**

Brasília, (2021)

RESUMO

Introdução: O estudo se refere a um erro inato no metabolismo de caráter recessivo, chamado Fenilcetonúria, cuja deficiência está enquadrada na ausência ou redução da enzima fenilalanina hidroxilase, responsável por converter o aminoácido fenilalanina em tirosina e triptofano, desencadeando diversas alterações neuropsíquicas no indivíduo acometido. Cabendo assim, a necessidade de um tratamento eficaz, através do manejo nutricional. O Ministério da Saúde recomenda que seja mantido o aleitamento materno em complementação à fórmula metabólica adequada à doença.

Objetivo: Analisar o perfil de aminoácidos em bebês alimentados com leite materno e fórmulas metabólicas, acompanhados por um Centro de Referência do Programa de Triagem Neonatal do DF, durante o período de 2012 a 2019.

Metodologia: Trata-se de um estudo de caráter longitudinal e retrospectivo. Foi realizado a partir da análise de prontuários existentes e armazenados no Centro de Referência. O estudo foi feito com base na análise documental de pacientes registrados no Centro de Triagem Neonatal, de ambos os sexos e com idade estimada após o 5º dia de nascimento.

Resultados: De acordo com os dados apontados, a amostra foi composta por 14 pacientes, cuja prevalência entre os sexos encontra-se em 50% feminino e 50% masculino, e a prevalência de idade geral de diagnóstico perfazendo 3 semanas após o nascimento. Quanta a classificação do estado nutricional mediante ao IMC/idade, em três períodos analisados: Nascimento, diagnóstico e introdução a alimentação complementar, pode-se destacar a prevalência do estado de eutrofia, sendo 79% (n=14) no nascimento, 57% no diagnóstico e 71% no período da introdução alimentar. Além disso, obteve-se a análise do período médio de tratamento dos pacientes com a junção do aleitamento materno e fórmula metabólica prescrita, constatando-se 5 meses até dada a introdução alimentar. Acerca dos exames bioquímicos relacionados à doença de caráter recessiva, os níveis de Fenilalanina (FAL) no primeiro e segundo exame prévios ao diagnóstico se mantiveram elevados em função da média do primeiro exame: 9,33 mg/dL e na segunda análise: 16,65 mg/dL, em contrapartida aos níveis de Tirosina (TRY), que se mantiveram, em média, diminuídos na primeira e segunda análise, sendo respectivamente, 57,79 mg/dL e 66,66 mg/dL. O início da introdução da alimentação complementar, ocorreu entre a 20ª e 22ª semana de idade dos pacientes englobados no estudo (n=14).

Conclusão: Mediante a análise feita, constatou-se a importância da realização do diagnóstico precoce feito a partir da Triagem Neonatal, bem como o início introdutório do tratamento individualizado, evidenciando a relevância do aleitamento materno nos pacientes diagnosticados com Fenilcetonúria, demonstrou-se uma efetividade do controle sérico positivo do perfil do aminoácido Fenilalanina mediante ao tratamento dietético, tendo em vista a diminuição significativa da incidência de casos anuais, e conseqüentemente, os danos e sequelas neurológicas no decorrer da vida.

Palavras-chaves: Bebês, Aleitamento Materno, Programa Nacional de Triagem Neonatal, Fenilcetonúria.

INTRODUÇÃO

A Fenilalanina é um aminoácido essencial da família de Fosfoenolpiruvato e Eritrose 4 - fosfato, empregado através da dieta, por não ser um composto sintetizado pelo organismo humano. Sua atuação se dá através da conversão em tirosina, sendo mediada pela enzima fenilalanina hidroxilase, que por sua vez, em ausência ou em deficiência, comprometerá a formação de tirosina e conseqüentemente seu excesso será convertido em fenilpiruvato. Dessa forma, esse acúmulo perpassará no sangue, atingindo outros tecidos e por fim, chegará ao Sistema Nervoso Central, desencadeando efeitos tóxicos e irreversíveis (MACHADO, 2008).

Ao decorrer de sua produção, sua diligência será pré-determinada em caracteres positivos ou negativos, os quais refletem constantemente no decorrer da hidroxilação no organismo humano, sendo sintetizadas pela ação de inibidores ou colaboradores (AOYAMA *et al.*, 2003).

Como todo aminoácido, seu metabolismo bioquímico é sintetizado através de enzimas, que por sua deficiência, poderão causar transtornos congênitos refletidos em futuras doenças. Como é o caso da Fenilcetonúria (FNC), onde, Carvalho *et al.* (2003) relatam que o erro por ausência ou deficiência se caracteriza pela enzima hepática hidroxilase do aminoácido fenilalanina, fenilalanina hidroxilase.

Na fenilcetonúria, o metabolismo da fenilalanina (FAL) é prejudicado pela falta da enzima, dessa forma, a via metabólica usual não ocorre de maneira correta, desencadeando vias alternativas de degradação, produzindo assim alguns metabólitos como os ácidos fenilpirúvico, fenil-láctico e fenilacético, impedindo o metabolismo da tirosina e do triptofano, além de prejudicar a formação de melanina, serotonina, catecolaminas e outros neurotransmissores essenciais para o avanço cognitivo (HAACK, 2012).

Ao nascer, o fenilcetonúrico, heterozigoto apresenta diferentes mutações, refletidas na extensa variabilidade genética e no correspondente fenótipo, o que se caracteriza nas alterações ambientais, podendo ser refletidas nas mudanças de comportamento e evolução das concentrações de fenilalanina. A partir do terceiro ao quarto mês de vida, surgem comprometimentos na saúde, de caráter irreversível, os quais podem ser detectados precocemente entre o terceiro e o sétimo dia de vida

através do “Teste do Pezinho”, a fim de prevenir sequelas neurológicas (SIQUEIRA *et al.*, 2010).

O Teste do Pezinho, foi implantado no Sistema Único de Saúde com o intuito de agregar obrigatoriedade à Triagem Neonatal, que de acordo com a legislação, (Portaria GM/MS nº 22, de 15 de janeiro de 1992) determina o público alvo de recém-nascidos vivos com o objetivo de identificar mudanças metabólicas, congênicas ou infecciosas (RODRIGUES *et al.*, 2019).

Em 1992 houve complementação da lei, definindo-se, então, a Fenilcetonúria (FNC) e o hipotireoidismo congênito como as doenças a serem triadas obrigatoriamente em todo o território nacional (BRASIL, 2004).

Confirmando o diagnóstico dentre o período de 24-72 horas de triagem nutricional de recém-nascidos, o tratamento precoce e acompanhamento contínuo, deve ser mediado pela equipe multiprofissional ambulatorial, além de um amparo psicológico e técnico pela equipe do Ambulatório de Fenilcetonúria, através das análises de prontuários e verificações de testes da coleta sanguínea realizada na Triagem Neonatal (GUIMARÃES, 2020).

Quando analisada a coleta sanguínea, verificam-se previamente, os níveis de fenilalanina plasmática, sendo possível percorrer a melhor procedência de tratamento. Inicialmente, a conduta a ser prescrita dependerá dos níveis de FAL (fenilalanina plasmática), da atividade da enzima e da tolerância ao FAL. Em suma, envolve a baixa ingestão ou isenção de fenilalanina pela dieta, e o uso recomendado de fórmulas metabólicas ricas em aminoácidos, porém isentas de Fenilalanina, associadas ao leite materno, dado seu caráter essencial (MIRA; MARQUEZ, 2000).

Ademais, quando os valores de FAL (Fenilalanina Plasmática) ao rastreio, forem superiores a 8 mg/dL, é recomendado pela equipe nutricional, a iniciar o tratamento de preferência até os primeiros 10 dias de vida. Deste modo, a mãe deverá ser encorajada a amamentação, tendo em vista a apresentação de vantagens significativas, motivadas pelo tratamento através de ácidos graxos polinsaturados de cadeia longa (AGPCL) (BRASIL, 2019).

A magnitude nutricional se dá através da administração adequada de níveis proteicos no leite materno e fórmulas suplementares a serem ofertadas, a fim de que haja um superávit nas concentrações de aminoácidos livres e uma redução significativa de fenilalanina. Além da flexibilização e seleção de testes e formulações

a serem realizadas constantemente, a fim de melhorar a aceitabilidade alimentar, diminuir o tempo de tratamento clínico, favorecendo os aspectos psicológicos e econômicos na oferta dietoterápica, construindo o progresso da qualidade de vida do paciente a longo prazo, como retratado no estudo de Miller *et al.* (1997).

OBJETIVOS

Objetivo primário

Analisar o perfil de aminoácidos Fenilalanina (FAL) e tirosina (TYR), em bebês alimentados por leite materno associado a fórmula metabólica em centro de referência do Programa de Triagem Neonatal do DF.

Objetivos secundários

- ✓ Analisar em $\mu\text{mol/L}$ a concentração de Fenilalanina Plasmática (FAL) dos pacientes alimentados com leite materno associados a fórmula metabólica isenta de Fenilalanina.
- ✓ Analisar a concentração em mg/L de Tirosina (TYR), dos pacientes alimentados com leite materno associados a fórmula metabólica isenta de Fenilalanina.
- ✓ Avaliar o Estado Nutricional do paciente no momento do diagnóstico do paciente.
- ✓ Avaliar o Estado Nutricional do paciente durante o tratamento do Leite Materno e Fórmula Metabólica.
- ✓ Descrever a importância da manutenção do Leite Materno no tratamento da Fenilcetonúria a partir da análise do Estado Nutricional no diagnóstico e após a amamentação.

MATERIAIS E MÉTODOS

Sujeitos da Pesquisa

A amostra proposta foi composta por 14 pacientes, com idade em torno da 1ª semana a 8 semanas de vida, de ambos os gêneros, os quais tiveram o exame de triagem neonatal realizado no Centro de Referência de Doenças Raras do DF/SES/Hospital de Apoio de Brasília, positiva para Fenilcetonúria, entre os anos de 2012 a 2019, tempo determinado para a elaboração do presente artigo acadêmico, no ano de 2021.

Desenho do estudo

Refere-se a um estudo de caráter longitudinal e retrospectivo.

Metodologia

No proposto estudo longitudinal, foi possível analisar por meio de prontuários contidos e armazenados na Unidade de Genética do Hospital de Apoio de Brasília, disponibilizados na sua forma original ou mediante cópias.

A amostragem sugerida, referiu-se a cerca de 14 pacientes bebês acompanhados no ambulatório de Fenilcetonúria da Unidade de Genética do Hospital de Apoio de Brasília/HAB, em uma faixa etária após a primeira semana de nascimento. Tais dados são referentes à análise retrospectiva, tendo por base a margem de tempo de 8 anos (2012-2019).

O local destinado para o estudo se refletiu na Unidade de Genética do Hospital de Apoio de Brasília, adentrando-se ao contexto de ambulatório especializado existente em sua estrutura local, ao se retratar de um serviço de Triagem Neonatal e Doenças Raras, e reestruturado com a finalidade de atendimento individualizado às custas públicas. Sua assistência baseia-se no pressuposto de acessibilidade e conforto, tanto para com os bebês, quanto para os responsáveis legais, tendo em vista a comodidade oferecida de acolhimento local.

Além de contar com uma equipe multidisciplinar especializada e envolvida no contexto do bem-estar e qualidade de vida dos pacientes, a unidade proporciona

tratamento clínico, realizando terapias ocupacionais para melhor reintegração do paciente na sociedade.

Para a utilização da coleta de dados a partir dos prontuários selecionados, foi elaborada uma planilha adaptada (APÊNDICE A), com o propósito de avaliar quantitativamente os dados, tais como: Gráficos referentes a curva de crescimento (*WHO Child Growth Standards*, 2006), sendo utilizada a avaliação do estado nutricional por meio do aplicativo *WHO Anthro* e para fins de classificação do estado nutricional, foi usado o parâmetro do IMC/idade, classificando como: magreza acentuada, magreza, eutrofia, risco de sobrepeso, sobrepeso e obesidade (TABELA 1). Além disso, usou-se a proporção de exames a fim de detectar os níveis sanguíneos de FAL e TRY prévios ao tratamento e após 4-6 meses de tratamento estabelecido, a depender da manutenção do aleitamento materno e prévia à introdução da alimentação complementar, a fim de monitorar a evolução do paciente mediante à intervenção.

TABELA 1- Valores Críticos e Diagnóstico Nutricional para crianças de 0 a 5 anos

Valores Críticos		Diagnóstico
< Percentil 0,1	< Escore -z -3	Magreza acentuada
≥ Percentil 0,1 e < Percentil 3	≥ Escore -z -3 e < Escore -z -2	Magreza
≥ Percentil 3 e ≤ Percentil 85	≥ Escore -z -2 e ≤ Escore -z +1	Eutrofia
> Percentil 85 e ≤ Percentil 97	≥ Escore -z +1 e ≤ Escore -z +2	Risco de Sobrepeso
> Percentil 97 e ≤ Percentil 99,9	≥ Escore -z +2 e ≤ Escore -z +3	Sobrepeso
> Percentil 99,9	> Escore -z +3	Obesidade

FONTE: Organização Mundial da Saúde (2006)

A análise da Triagem Neonatal foi supervisionada pela Equipe Nutricional responsável pela seção de genética do local evidente. Tratou-se, portanto, de uma análise retrospectiva, a fim de orientar sobretudo os pais ou responsáveis, acerca da importância e necessidade de uma Triagem satisfatória, permitindo diagnósticos fidedignos e acompanhamento posterior por meio de exames confirmatórios, elucidando ao fator detectado positivo ou negativo alinhado ao recebimento dos resultados, além de comprovar as vantagens de um tratamento não invasivo e humanizado.

Após realizada a coleta de dados, os resultados foram equiparados e interpretados a partir dos referentes gráficos (*WHO Child Growth Standards, 2006*) trazidos em questão, servindo de instrumentos comparativos a ponto de identificar possíveis riscos no diagnóstico nutricional ao paciente em questão (ANEXO A).

O procedimento foi realizado mediante a aprovação do Comitê de Ética, conforme Parecer de Aprovação nº 4.743.919 e análise da proposta do estudo por intermédio da coordenadora responsável pelo Ambulatório de Fenilcetonúria localizado no Hospital de Apoio em Brasília.

Sendo assim, após a aprovação do CEP, Compromisso do pesquisador (APÊNDICE D), Anuência da Instituição (APÊNDICE C), Termo de Anonimização (APÊNDICE E) deu-se início a prática de coleta e proposições de tratamentos aos recém-nascidos estudados, dentro do prazo de aproximadamente 1 mês, foi iniciada em 29/abril/2021 e encerrada em 20/maio/2021.

Análise de dados

A análise de dados foi realizada por meio do aplicativo Google Planilhas através da mediação e criação de tabelas, com base em estatística longitudinal retrospectiva a fim de criar uma caracterização sociodemográfica da amostra de fenilcetonúricos.

Além da criação de gráficos representando o estado nutricional em três períodos de tratamento, no início da intervenção, nos primeiros meses de tratamento e no período em que se inicia a introdução alimentar, correlacionando às referências de classificação do IMC/ idade na faixa etária contida (TABELA 1).

Ademais, a ponto de estabelecer uma análise do perfil de FAL e TRY em miligramas (mg) e os aspectos evolutivos do tratamento, foram criados gráficos de

barras, respectivos aos aminoácidos. Tais análises, foram calculadas conforme a média e desvio padrão das amostras avaliadas, levando em consideração que a grande maioria do perfil de aminoácidos se encontrava discrepante ao serem comparados com os valores referenciais e os manifestados por cada paciente.

Crítérios de Inclusão

Incluirão prontuários de indivíduos bebês cuja triagem foi realizada em um Centro de Referência do Programa de Triagem Neonatal do DF, acompanhados pela Equipe Nutricional da Unidade de Genética do Hospital de Apoio de Brasília (HAB).

Crítérios de Exclusão

Foram excluídos dados documentais incompletos, que impossibilitam a análise adequada e detalhada, interferindo assim, na progressão e evolução do Estado Nutricional dos pacientes.

RESULTADOS

O estudo vigente empregou uma amostra de pacientes fenilcetonúricos que obtiveram o exame de triagem neonatal realizado no Centro de Referência de Doenças Raras do DF/SES/ Hospital de Apoio de Brasília, entre a primeira e quinta semana de vida, cujo acompanhamento desde a triagem até a introdução alimentar perfaz em média, 5 meses. Diante do exposto, foram englobados, 16 pacientes diagnosticados com Fenilcetonúria entre os anos de 2012 e 2019, todavia, apenas 14 pacientes obtiveram o Prontuário Nutricional completo para fins de análise de dados.

Acerca das variáveis de peso, comprimento e perímetro cefálico (PC) no período do nascimento, evidenciou-se um estado médio de adequação de peso conforme a idade gestacional em que 92,85% (n=13) nasceram a termo, e somente 7,1% (n=1) nasceu pré termo de 34 semanas. A idade do diagnóstico, perfazendo o primeiro e o segundo exame bioquímico de confirmação e consolidação da doença Fenilcetonúria, formalizou a média de aproximadamente 3 semanas, tendo oscilações

entre os pacientes, devido ao local de nascimento, para logo após, dar início ao tratamento proposto pela equipe de Nutrição do Ambulatório. Além disso, também constataram os valores de Fenilalanina (FAL) e Tirosina (TRY) no momento do diagnóstico dos pacientes (TABELA 1).

TABELA 1: Classificação sociodemográfica da amostra de fenilcetonúricos nos períodos de nascimento e diagnóstico (n = 14).

Variáveis Feminino	Média	Desvio Padrão	Variáveis Feminino	Média	Desvio Padrão
FAL 1 Exame	9,5	2,55	Idade IAC	22,5	3,51
TRY 1 Exame	78,22	30,14	Peso IAC	6,59	1,03
FAL 2 Exame	15,94	7,86	Comprimento IAC	64,21	3,85
TRY 2 Exame	64,68	14,29			
Variáveis Masculino	Média	Desvio Padrão	Variáveis Masculino	Média	Desvio Padrão
FAL 1 Exame	9,37	4,43	Idade IAC	20,17	3,06
TRY 1 Exame	43,73	21,55	Peso IAC	7,07	0,5
FAL 2 Exame	19,49	8,08	Comprimento IAC	65,07	1,53
TRY 2 Exame	72,95	23,55			

Fonte: Autor próprio

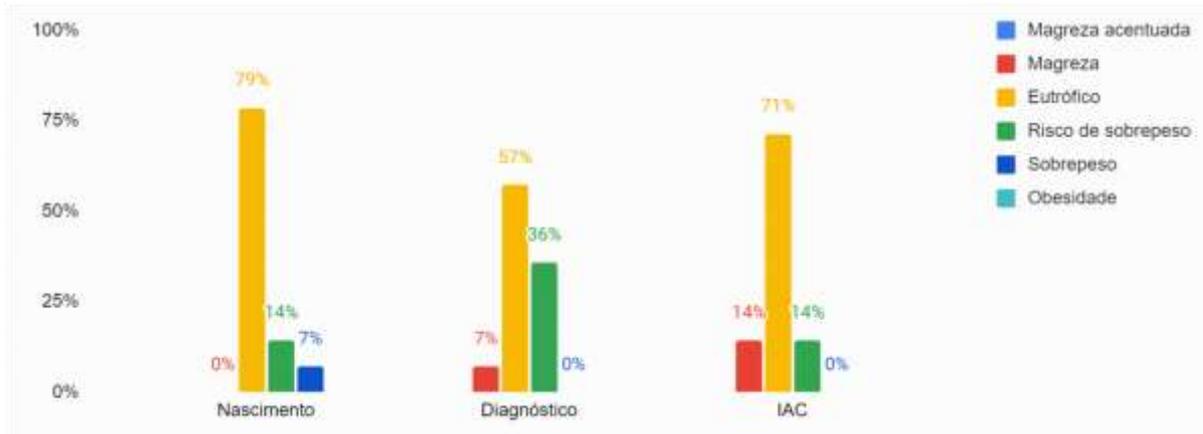
A partir da coleta realizada, pode-se evidenciar que determinadas variáveis constatadas, verificam a caracterização do Estado Nutricional, bem como as suas vertentes evolutivas, proporcionando adesão ao tratamento, e a possibilidade de intervenção constante do tratamento nutricional.

Dos 14 pacientes analisados, no nascimento, cerca de 79% (n= 11) foram classificados eutróficos, 14% (n=2) com risco de sobrepeso e 7% (n=1) com sobrepeso (**GRÁFICO 1**).

Na fase do diagnóstico, 57% (n=8) classificados eutróficos, 36% (n=5) com risco de sobrepeso. Tendo em vista a introdução alimentar complementar como a última fase analisada, 71% (n=10) foram classificados como eutróficos, 14% (n=2) com risco de sobrepeso (**GRÁFICO 1**).

A partir disso, infere-se a predominância do número de pacientes eutróficos diante das demais classificações de IMC/idade.

GRÁFICO 1: Prevalência do Estado Nutricional de acordo com o IMC/idade durante os 3 períodos de análise dos 14 pacientes diagnosticados com Fenilcetonúria no Hospital de Apoio de Brasília no ano de 2021.



Fonte: Autor próprio

Como demonstrado na **TABELA 2**, o tempo de tratamento prévio à introdução alimentar, mostrou-se em torno da média de 5 meses entre os sexos masculino e feminino, com oscilações dos períodos dentre os pacientes analisados desde o 4º ao 6º mês pós nascimento, tendo em vista a conduta individualizada e a adesão ao aleitamento materno, envolvendo os aspectos psicológicos, sociais e econômicos de abordagem. Sendo assim, em determinados pacientes (n=5), a Introdução da Alimentação Complementar foi iniciada em caráter precoce (4 meses) em comparação aos 6 meses preconizados, tendo por causalidade, os pedidos e anseios maternos.

TABELA 2: Tempo de tratamento em Aleitamento Materno e Fórmula Metabólica nos pacientes de ambos os sexos diagnosticados com Fenilcetonúria no Hospital de Apoio de Brasília no ano de 2021. (n = 14)

Variáveis	Média	Desvio Padrão
Feminino	4,86	0,9
Masculino	5	0,82
Geral	5	0,83

Fonte: Autor próprio

Anterior ao diagnóstico da doença, o paciente é submetido a dois exames bioquímicos a fim de mensurar em micromol, a quantidade dos aminoácidos FAL e TRY no plasma sanguíneo, verificando assim, a necessidade de intervenções mais invasivas ou atenuadas. Para fins de análise dos dados, foram evidenciados níveis dos respectivos aminoácidos em miligramas (mg) a ponto de facilitar a interpretação

e posterior comparação com os dados literários disponíveis. No primeiro exame, mostrou-se um nível elevado de FAL, sendo em média 9,5 mg (n=7), porém, ao avaliar o segundo exame, o valor encontrou-se em alargamento, em média 15,94 mg (n=7) no sexo feminino, e no sexo masculino, um crescimento ainda maior, no primeiro exame 9,37 mg (n=7) e no segundo exame, 19,49 mg (n=7). Em contrapartida, os valores em média de TRY mostraram em decadência entre o primeiro e segundo exame no sexo feminino, sendo respectivamente 78,22 mg (n=7) e 64,68 mg (n=7), e um aumento considerável no sexo masculino, sendo respectivamente 43,73 mg (n=7) e 72,92 mg (n=7) (TABELA 3).

Além disso, pode-se evidenciar as variáveis de peso e comprimento logo ao iniciar a introdução da alimentação complementar, representando também a evolução do paciente em função da idade, representando em média 22,5 semanas (n=7) no sexo feminino, e 20,17 semanas (n=7) no sexo masculino (TABELA 3).

TABELA 3: Classificação sociodemográfica da amostra entre os sexos, de fenilcetonúricos no momento do exame e introdução da alimentação complementar.

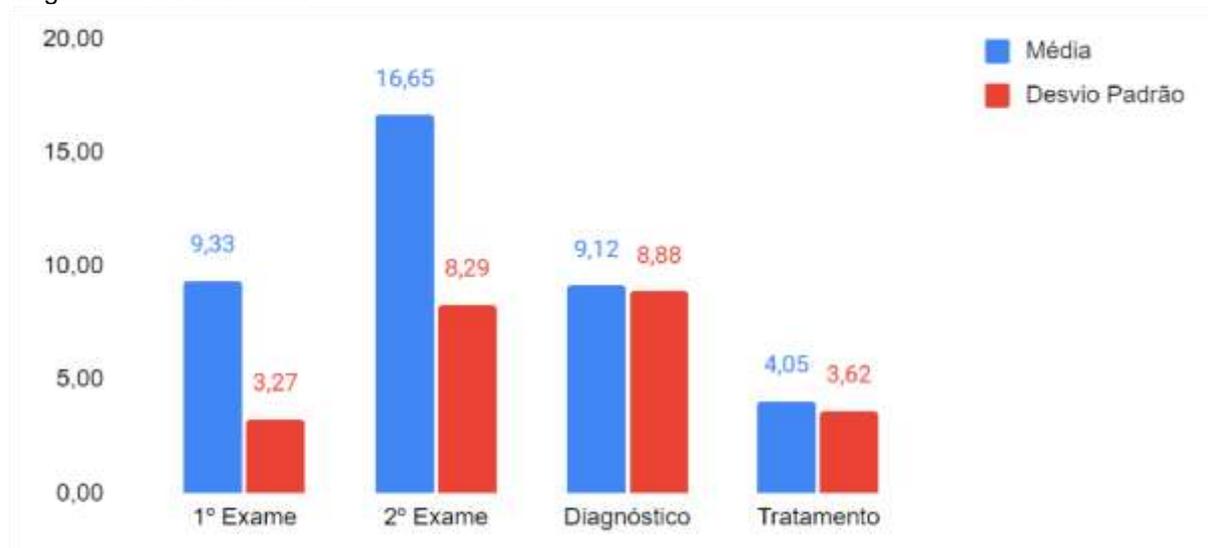
Variáveis Feminino	Média	Desvio Padrão	Variáveis Feminino	Média	Desvio Padrão
FAL 1 Exame (mg)	9,5	2,55	Idade IAC (semanas)	22,5	3,51
TRY 1 Exame (mg)	78,22	30,14	Peso IAC (kg)	6,59	1,03
FAL 2 Exame (mg)	15,94	7,86	Comprimento IAC (cm)	64,21	3,85
TRY 2 Exame (mg)	64,68	14,29			
Variáveis Masculino	Média	Desvio Padrão	Variáveis Masculino	Média	Desvio Padrão
FAL 1 Exame (mg)	9,37	4,43	Idade IAC (semanas)	20,17	3,06
TRY 1 Exame (mg)	43,73	21,55	Peso IAC (kg)	7,07	0,5
FAL 2 Exame (mg)	19,49	8,08	Comprimento IAC (cm)	65,07	1,53
TRY 2 Exame (mg)	72,95	23,55			

Fonte: Autor próprio

Ademais, tendo ressalvas das análises abordando a separação entre os sexos no primeiro e segundo exame bioquímico a partir da FAL e TRY em miligramas, pode-se, portanto, relacionar os pacientes com um todo (n=14), desde os exames confirmatórios para o diagnóstico, até os meses em tratamento com o aleitamento materno e fórmula metabólica. Ao comparar os períodos ponderados, constatou-se um restabelecimento dos índices médios de FAL, dentre o público englobado, no

período de, em média, 5 meses de tratamento até a introdução da alimentação complementar, sendo 4,05 mg (n=14). Ao ser comparados com os maiores índices de tal aminoácido durante os períodos apurados, foi possível salientar o pico dado durante a comprovação do diagnóstico, sendo, portanto, no segundo exame com 16,55 mg em média. Além do mais, foi plausível identificar oscilações entre os pacientes (n=14) durante os períodos confirmatórios do diagnóstico, e uma procura de estabilização dentre o período médio de tratamento (5 meses), evidenciando possível adesão e uma busca frequente pela fixação dos níveis bioquímicos dos aminoácidos em questão (**GRÁFICO 2**).

GRÁFICO 2: Valores de Fenilalanina nos pacientes em miligramas (n=14) fenilcetonúricos tratados no Hospital de Apoio de Brasília entre os anos de 2012 a 2019, representando 1º e 2º exame, diagnóstico e tratamento.

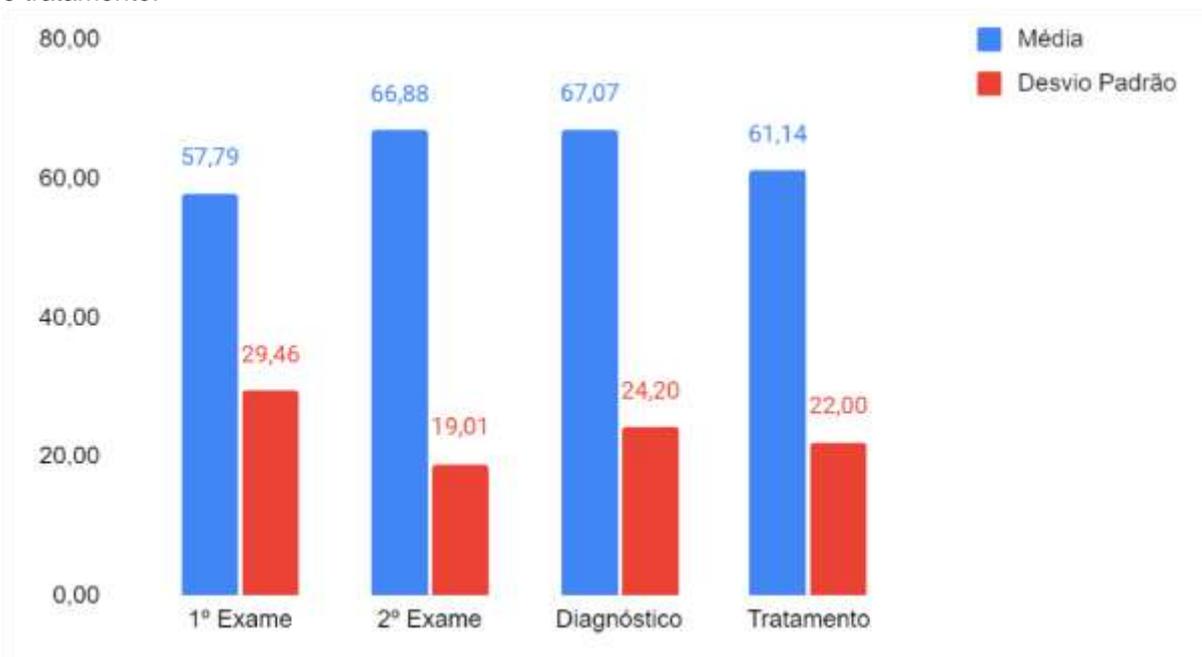


Fonte: Autor próprio

Sustentando os resultados entre os sexos de TRY, e ao reforçar as análises totais dos pacientes (n=14), pode-se observar uma constância entre os valores do presente aminoácido nos períodos destacados, nos exames confirmatórios da doença Fenilcetonúria, no diagnóstico e nos períodos de tratamento, arriscando oscilar dentro de cada um deles, tendo em vista a abordagem entre a quantidade de leite materno intrinsecamente ingerido, atrelada a quantidade de tirosina prescrita, a fim de estabelecer sempre uma linearidade quanto aos valores de Fenilalanina e Tirosina sustentados em caráter central na doença em questão. Sendo assim, o desvio padrão calculado mediante aos resultados das médias dentre os 14 pacientes, se manteve menos variável no primeiro exame, referindo a 29,46 de desvio padrão e 57,79 mg de

média. Já no segundo exame, o público evidente fez uma grande variação, referindo 19,01 de desvio padrão e 66,88 mg de TRY em média.

GRÁFICO 3: Valores de Tirosina em miligramas nos pacientes (n=14) fenilcetonúricos tratados no Hospital de Apoio de Brasília entre os anos de 2012 a 2019, representando 1º e 2º exame, diagnóstico e tratamento.



Fonte: Autor próprio

DISCUSSÃO

A descentralização do Sistema Público de Saúde possibilita diversas interpretações acerca da conduta dos profissionais mediante aos atendimentos. Por muitos anos, o Programa de Triagem Neonatal sofreu determinados ajustes para o devido fornecimento de informações e análises das diversas doenças genéticas acometidas pela população. Tais insuficiências foram identificadas a partir de reuniões nacionais com o intuito de corrigir e disseminar ações corretas na metodologia ao decorrer da Triagem, e assim, com as devidas modificações, o PTN se constitui ao que hoje é caracterizado como Centro de Referência.

Totalizado Centro de Referência de Triagem Neonatal, o Hospital de Apoio de Brasília conta com equipes qualificadas, treinadas para conduzir a demanda ofertada diariamente. Cada Centro de Referência, possui um protocolo individual que deve ser seguido para a continuidade do tratamento proposto

O protocolo escoltado pela equipe de Nutrição do Hospital de Apoio, embasa as seguintes análises para o seguimento da doença: História Clínica, História Familiar, diagnóstico, prematuridade, acompanhamento periódico de exames bioquímicos, avaliação antropométrica, evolução e adesão ao tratamento estabelecido e a relação com o aleitamento materno, tanto dos pais, quanto do paciente.

Perfazendo todas as contribuições necessárias para o referido diagnóstico, dá-se o seguimento para tratamento e acima de tudo, orientações pela equipe multiprofissional.

Ao adequar-se à conduta individual, o paciente irá transpor por uma série de especialidades locais e regionais para favorecer a adesão e o acompanhamento terapêutico, levando em consideração a acessibilidade, a severidade do curso da doença autossômica no organismo e sua integridade no ser humano diagnosticado, correlacionando com a história clínica antecedente, idade, maturidade, desenvolvimento psíquico cognitivo, mobilidade e antecedentes familiares.

O acompanhamento nutricional do paciente é realizado por meio de consultas periódicas, a fim de monitorar bioquimicamente, os níveis de aminoácidos e principalmente, os níveis de Fenilalanina e Tirosina plasmáticos. Cada paciente possui um prontuário nutricional em que consiste no registro de dados, acompanhamento antropométrico, anexo de exames e prescrições dietoterápicas.

Os níveis do aminoácido Fenilalanina no organismo de indivíduos eutróficos e com condições saudáveis de saúde, podem variar de acordo com a concentração e biodisponibilidade. Já no organismo de indivíduos comprometidos, os índices podem variar de acordo com cada metabolismo, sendo por deficiência ou ausência na produção da enzima fenilalanina hidroxilase, ou pela deficiência da Tetrahydrobiopterina BH₄, um importante cofator das enzimas de produção da tirosina, dopamina e serotonina, além de outras funcionalidades (MOREIRA *et al.*, 2019).

A hiperfenilalaninemia (HP) pode ser classificada conforme a elevação de FAL e permanência sanguínea, podendo ser classificadas por níveis em $\mu\text{mol/L}$ do aminoácido em questão, tratando-se de fenilalanina $>240 \mu\text{mol/L}$ ($> 4 \text{ mg/dL}$) a partir do 3º dia de vida, tais crianças que apresentam nos primeiros dias FAL $> 600 \mu\text{mol/L}$ ($> 10 \text{ mg/dl}$). Sendo, portanto, de caráter transitório como é o caso da hiperfenilalaninemia transitória (HPT) ou hiperfenilalaninemia persistente (HPP) (SCRIVER *et al.*, 2001).

Uma das causas mais frequentes da HPT é a prematuridade do Recém Nascido, a desnutrição intrauterina e o erro dietético a ser ministrado nos primeiros dias de vida, nessas circunstâncias os níveis plasmáticos de fenilalanina tendem a se normalizar até os 6 anos de idade do paciente acometido (SCRIVER *et al.*, 2001).

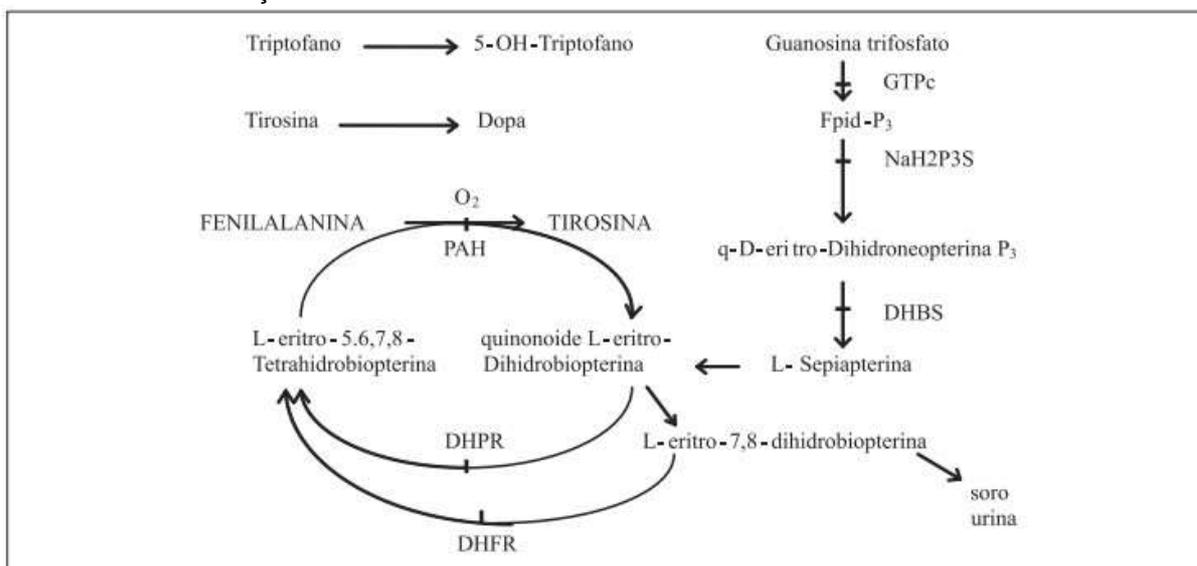
Já nas HPP, os níveis plasmáticos de Fenilalanina são aumentados pela ausência ou deficiência na produção e consequentemente atividade da enzima fenilalanina hidroxilase, pela reação de hidroxilação da fenilalanina em tirosina no fígado. Sendo assim, em seu tratamento dietético, é de suma importância a suplementação de tirosina, mediante ao uso de um substituto proteico com concentrações mais elevadas desse aminoácido, uma vez que sua produção está comprometida (MARTINS, 2005).

Neste presente estudo, se baseou na Hiperfenilalaninemia persistente, como é o caso da doença englobada: Fenilcetonúria clássica. Sendo assim, a sua base bioquímica ao explicar um dos sintomas predominantes, o atraso mental, pode ser perpetuada através da demora na administração, intervenção a partir de uma fórmula metabólica isenta de aminoácido em questão. Porém, dá-se a potencialidade dos sintomas atribuídos à toxicidade do excesso da fenilalanina ao interferir no metabolismo de outros aminoácidos ramificados pelo cérebro, produzindo produtos

mediados por sua transaminação: fenilpiruvato, ou seja, uma fenilacetona, o qual confere a designação da doença (SALDANHA *et al.*, 2007).

Embora recomenda-se evitar ou reduzir ao depender do seu grau de intensidade da doença, os níveis de aminoácidos FAL derivados das fontes proteicas existentes no âmbito do aleitamento materno, juntamente com a utilização de fórmulas metabólicas por muitas vezes complementares, tal fator, não será comprometido em portadores da doença, tendo em vista a minuciosidade com que lhe é comparado a recém nascidos eutróficos, sendo portanto, acometidos apenas após a fase pré-escolar, a qual terá de ser supervisionada e balanceada quanto às concentrações de proteína na rotina alimentar (ROCHA *et al.*, 2013).

ESQUEMA 1 - Interações metabólicas e derivados da fenilalanina



Autor: SALDANHA *et al.*, 2007

Devido à idade e à evolução do paciente, o período de intervalo entre as consultas pode estar sujeito a alterações, sendo necessária, a responsabilidade para seguir o tratamento e comprometimento com as consultas, estando presente na data determinada pelos profissionais.

As alterações e adequações dietoterápicas são feitas para atender as necessidades do paciente, impedindo o avanço da doença e as suas possíveis complicações, além de proporcionar todos os benefícios possíveis para o alcance de uma vida saudável.

Em caráter predisposto ao que antecede a doença Fenilcetonúria propriamente dita, afirma-se que o indivíduo, ao nascer, não manifesta sinais e sintomas de uma

anormalidade hereditária, desenvolvendo sintomatologia irreversível após alguns meses de vida e dado o início a amamentação, na qual institui o primeiro contato com os nutrientes necessários para o desenvolvimento físico e cognitivo do recém-nascido (AMORIM *et al.*, 2005).

Concomitante às consultas, a mediação da conduta dietoterápica é realizada por meio dos índices de FAL e TRY plasmáticos do paciente. Podendo-se avaliar o controle desses indicadores através da quantidade de leite materno ingerido, em contraste à fórmula metabólica ofertada. Se o nível de FAL estiver elevado, e o nível de TRY estiver diminuído, (acima ou abaixo da faixa de referência para fenilcetonúricos mediante a idade do paciente) significa que o paciente em questão, está mamando em maior quantidade, aumentando a FAL plasmática, e a dosagem da Fórmula Metabólica não está sendo suficiente para equiparar os níveis de TRY (MIRÁS *et al.*, 2015).

Tal fato, só é possível ser percebido através da coleta sanguínea, pois, a quantidade de leite materno ingerida por mamada corresponde a uma variável intrínseca, inviável de ser mensurada de forma imediata e acessível, sendo, portanto, refletida nos índices de Fenilalanina. Em contrapartida, a tirosina consegue ser dosada mediante a prescrição, porém, só conseguirá observar e analisar os seus resultados por meio da avaliação bioquímica.

Sendo assim, realiza-se em cada consulta, caso necessário, uma nova dosagem de Fórmula Metabólica a fim de controlar os índices plasmáticos, sem que haja prejuízos diretos no aleitamento materno. Além disso, mede-se a estatura e o peso do paciente objetivando acompanhar a evolução do tratamento no decorrer da idade.

A partir da análise prévia realizada, puderam-se encontrar aspectos em comum acordo, ou seja, semelhantes entre os estudos que foram abordados, a fim de que haja um consenso predecessor em prol do embasamento satisfatório teórico científico desta pesquisa.

Tendo em vista o estudo realizado em 2007 incluindo informações referentes aos Serviços de Referência em Triagem Neonatal dos 27 estados brasileiros, constatou-se uma incidência de 108 casos de FNC, sendo 3 casos no DF de acordo com 2.755.371 nascidos vivos, computados pelo IBGE. Segundo o IBGE, as quantidades de nascidos vivos não vêm aumentando drasticamente desde os últimos

9 anos, sendo resultado de um controle intrínseco de natalidade. Sendo assim, as quantidades estimadas de casos diagnosticados no DF têm sido mantidas em torno de aproximadamente 2-3 casos por ano (CARVALHO, 2007).

Em contrapartida ao que foi analisado dentre os anos de 2012 e 2019, 16 pacientes foram diagnosticados com Fenilcetonúria pelo Programa de Triagem Neonatal do Hospital de Apoio de Brasília, totalizando na amostra analisada 14 pacientes, tendo em vista a indisponibilidade de dados iniciais de tratamento entre 2 pacientes sujeitos a exclusão. Correlacionando dessa forma, a uma possível diminuição dos diagnósticos em média por ano na região de Brasília-DF, tendo em vista a conscientização acerca do controle de natalidade em predisposição à doença genética hereditária.

De acordo com o estudo realizado no ano de 2008 em pacientes com PKU por deficiência de Fenilalanina Hidroxilase acompanhados no ambulatório de distúrbios metabólicos do SGM/HCPA (Serviço de Genética Médica /Hospital de Clínicas de Porto Alegre), verificando-se IMC/idade, estatura/idade e perimetria, foi possível detectar que os pacientes menores de 5 anos, em sua gama de análise, foram classificados como eutróficos, cerca de 100% dos avaliados (NALIN, 2008).

A fim de classificar o Estado Nutricional dos pacientes no presente estudo, foram englobados parâmetros de: IMC/idade de crianças com a faixa etária de 0-5 anos pelo aplicativo *WHO Anthro*, cuja classificação, em sua grande maioria, nos três períodos avaliados: nascimento 79%, diagnóstico 57% e no período da introdução alimentar em 71%, foram em estado de Eutrofia.

Tal fato elucidado, advém do tratamento fidedigno expresso pela equipe de nutrição do HAB, ao se comparar com a literatura, onde Souza Bombarda (2015) recomenda-se fornecer uma mistura de aminoácidos ao paciente com até um ano de vida de 3g/ kg peso/ dia, a partir de então, já pode estar sendo oferecido, de 1 a 2g/ kg peso/ dia. Sendo de grande consciência, também, da adesão ao tratamento dado aos pacientes e seus respectivos responsáveis.

Ainda se tratando do estudo de Nalin (2008) verificado que os pacientes com IMC correspondente ao excesso de peso tiveram no inquérito alimentar, um consumo superior a 120% da FAL que lhes era prescrito, esse achado sugere que o excesso de peso tem propensão ao não seguimento do tratamento dietético em relação à prescrição de FAL.

Ao ser avaliado o índice de excesso de peso, a partir da classificação do IMC/idade, pode-se evidenciar nos três períodos amostrais: nascimento: 14%, diagnóstico: 36% e IAC: 14% de sobrepeso na quantidade amostral de 14 pacientes entre a idade de aproximadamente 3 semanas desde o diagnóstico, até meados de 23 semanas ao aderirem a complementação da alimentação. Pressupondo ao seguimento por muitas vezes, intrínseco diante do aleitamento materno, tendo em vista a grande demanda de FAL em comparação a prescrição dosada de TRY.

De acordo com o Relatório PCDT acerca da Fenilcetonúria, caso os níveis de corte de fenilalanina estiverem maiores que 2 mg/dL a 4 mg/dL, deve ser feita uma análise confirmatória que inclua os aminoácidos fenilalanina e tirosina, em amostra de plasma ou soro, considerando assim, resultados positivos e confirmatórios para hiperfenilalaninemia. Além disso, nos pacientes diagnosticados com FNC, o aminoácido TRY, costuma estar diminuído.

No primeiro e segundo exames confirmatórios para a hiperfenilalaninemia, os valores de FAL, ultrapassaram a recomendação estimada, perfazendo no primeiro exame 9,33 mg/dL e na segunda análise 16,65 mg/dl em média (n=14). Ademais, os valores de TRY no primeiro exame destacou-se em média 3,27 mg/dL e na segunda análise 8,28 mg/dl. Sendo assim, os níveis de FAL podem ser justificados pela ausência de orientações prévias acerca do aleitamento materno e uso da fórmula metabólica dentro dos parâmetros de tratamento.

Um estudo constatou que o tratamento da FNC deve ser introduzido logo no primeiro mês de vida (idade ideal até os 21 dias) do paciente diagnosticado e prescrito por um profissional nutricionista. Estudo recente com 17 indivíduos com diagnóstico de PKU clássica obtido até o sétimo dia do nascimento referiu que 23,53% deles iniciaram o tratamento após o primeiro mês de vida (LAMÔNICA *et al.*, 2015).

A idade média dos pacientes com FNC que obtiveram o diagnóstico pelo Centro de Referência em Doenças Raras, englobou entre 3 semanas para o sexo feminino (n=7) e 3 semanas para o sexo masculino (n=7), obtendo diagnóstico e conseqüentemente, início do tratamento precoce, levando em consideração que o início tardio, pode levar ao surgimento de futuras sequelas neurológicas, além de inviabilizar as orientações dadas pela Equipe de Nutrição acerca da dietoterapia e demanda no aleitamento materno propriamente dito.

A introdução da alimentação complementar (IAC) precoce na infância acarreta prejuízos no indivíduo, tanto pela diminuição do aleitamento materno, quanto pela exposição aos fatores extrínsecos que podem levar a mudanças do estado nutricional da criança, como o consumo de alimentos ultraprocessados, e até mesmo a decadência das condições higiênico sanitárias ao substituir o seio materno pela mamadeira (GOLIN, 2010).

A média da idade em meses, do início da introdução alimentar nos pacientes abordados no presente estudo (n=14), foi de 5 meses, tendo por base, a escolha materna em introduzir precocemente, seja devido às questões socioeconômicas relacionadas ao tempo de licença maternidade ou indisponibilidade de leite na mama, e também, baseado nas recomendações da equipe de nutrição, ao verificar a possibilidade precoce da IAC tendo em vista a baixa adesão à junção do aleitamento materno com a fórmula metabólica, ocasionando flutuações nos níveis dos aminoácidos sanguíneos. Porém, tal recomendação foi dada mediante a necessidade de prescrição e orientação dietética fidedigna ao paciente e ao responsável.

Devido ao erro inato do metabolismo, o indivíduo afetado tenderá a uma predisposição ao acúmulo sérico do aminoácido fenilalanina, detectado pelo Teste do Pezinho, possibilitando assim, o tratamento precoce a fim de amenizar os sinais de anomalia mental (AMORIM *et al.*, 2005).

De acordo com Kanufre (2010), o tratamento da FNC consiste na restrição dietética de FAL associada ao uso de um substituto proteico, mistura de L aminoácidos ou hidrolisado proteico, isento ou contendo traços de FAL, fundamental para completar o aporte proteico indispensável ao crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor e para manter as concentrações de FAL adequadas no sangue.

As fórmulas metabólicas recomendadas pela equipe de Nutrição do ambulatório de FNC do HAB são compostas por diversos aminoácidos, os quais terão o papel de suprir as necessidades proteicas para o desenvolvimento adequado, contendo ainda todo suporte energético e vitamínico, que são deficientes na dieta individual dos pacientes diagnosticados com FNC tendo em vista a faixa etária dos mesmos. Seu uso é de caráter contínuo, e acompanhamento crônico, recomendado, na contemporaneidade, para todos os pacientes diagnosticados com orientações e suporte individualizado. Sendo as fórmulas: PKU NUTRI *Concentrated* 1,2 e 3, ou

outras, a depender de processos licitatórios feitos pela Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES/DF).

Para otimizar o balanço nitrogenado na FNC, a fórmula prescrita deverá ser fracionada em aproximadamente três porções ao dia, e ingerida logo após as refeições a fim de garantir um aporte da biodisponibilidade proteica, ainda escassa, nela presente (ANEXO B). Em virtude da menor biodisponibilidade dos aminoácidos, torna-se imprescindível o aumento da ingesta proteica em torno de 40% ao se comparar com as recomendações populacionais. (ROCHA; MACDONALD, 2016)

Devido a dosagem precisa do consumo de FAL em bebês alimentados por leite materno ser dificultada, a amamentação antigamente, não era sugerida por muitos profissionais da saúde. No entanto, há várias vantagens distintas na utilização do leite materno como fonte primária de FAL para a suplementação em recém-nascidos providos de FNC, além de promover a redução de sequelas ocasionadas pela doença.

Somados aos benefícios do leite materno para qualquer recém-nascido, o leite maduro é inferior em FAL ao se comparar a qualquer fórmula infantil disponível comercialmente. Portanto, as flutuações no volume de leite materno ingerido tornam-se menos significativas em comparação às fórmulas convencionais com maiores concentrações de fenilalanina. (GREVE *et al.*, 1994).

Em tese, a FNC é uma das poucas doenças genéticas em que os sinais e sintomas, como a deficiência intelectual, podem ser amenizados com diagnóstico e tratamento prévio. Com o aumento da experiência, considerando o número de casos diagnosticados, e dos dados coletados da literatura até o momento presente, pode-se afirmar que a maior adesão ao tratamento e a monitoração da dieta ao decorrer da vida, promovem resultados satisfatórios a longo prazo no que diz respeito ao crescimento e desenvolvimento da capacidade cognitiva dos portadores de FNC (VAN SPRONSEN; FRANCIAN *et al.*, 2017).

Pela complexidade de administração e aquisição ao tratamento, deve-se indicar uma Instituição centralizada no Ambulatório de Fenilcetonúria destinado ao acompanhamento nutricional e psicológico tanto às lactantes em função do aleitamento materno e recebimento das fórmulas especializadas ofertadas pela SES/DF, quanto ao recém-nascido propriamente dito, com o objetivo de iniciar a abordagem precoce, promovendo excelência no resultado terapêutico (BRASIL, 2019).

CONCLUSÃO

O desenvolvimento do presente estudo, possibilitou uma análise de como o tratamento dietoterápico em bebês entre a primeira e oitava semana de vida diagnosticados com Fenilcetonúria pelo Centro de Referência de Doenças Raras do DF, influencia na qualidade de vida e bem-estar dos participantes da pesquisa. Além disso, pode-se constatar a contribuição acerca da seriedade de uma Triagem Neonatal bem conduzida e realizada de caráter precoce, possibilitando o encaminhamento e conseqüentemente, conduta de qualidade, tendo em vista a magnitude com que essa doença se desenvolve em idades avançadas.

Tendo em vista os parâmetros escolhidos na pesquisa, pode-se perceber que em média, a grande maioria dos pacientes analisados possuem seu estado nutricional enquadrados na eutrofia, significando excelentes condições do estado nutricional, tendo baseada a classificação do IMC/idade. Sendo assim, fator de suma relevância ao serem encaminhados e verificados para a evolução da complexidade do tratamento. As orientações nutricionais, em períodos de tratamento, foram eficazes para o seguimento saudável dos pacientes, tendo em vista a linearidade dos níveis dos aminoácidos avaliados: Fenilalanina e Tirosina.

A partir do pressuposto, constatou-se que, a priori, no início da maturidade de organismo, os indivíduos ponderados, não manifestam sinais ou sintomas da deficiência enzimática tida como enfoque da doença Fenilcetonúria, sendo manifestadas apenas com o desenvolvimento psíquico e motor no decorrer da idade, limitando dessa forma, possíveis avaliações apuradas das expressões no que tange aos sinais e sintomas da doença genética em questão.

O protocolo de recolhimento dos dados utilizado pela equipe de Nutrição do Ambulatório de FNC do Hospital de Apoio de Brasília, representa grande valia ao se tratar de uma gama extensa de orientações, fornecimento de dados para o recebimento da Fórmula Metabólica pelos pacientes diagnosticados, e acima de tudo, pelas orientações e prescrições dietéticas individualizadas e específicas para cada indivíduo.

Objetivando o incentivo ao aleitamento materno, o HAB encoraja todas as mães a permanecerem neste caminho, ao orientar que o mesmo seja o melhor tratamento, atrelado à dosagem correta da Fórmula Metabólica prescrita. Além das questões

hormonais que podem estar associadas ao desenvolvimento neurológico e afetivo entre a mãe e o bebê, visando também, ser considerado o principal tratamento, que a longo prazo, poderá diminuir as inúmeras sequelas trazidas pela Fenilcetonúria. Fomenta, assim, a consolidação de uma equipe multidisciplinar, treinada e qualificada a atender e orientar os pacientes diagnosticados com a doença, devido a grande delicadeza e complexidade com que é tratada, além do preparo da assistência social, a fim de contribuir para a inserção do indivíduo na sociedade.

REFERÊNCIAS

- AMORIM, Tatiana *et al.* Aspectos clínicos da fenilcetonúria em serviço de referência em triagem neonatal da Bahia. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, [S. l.], v. 5, n. 4, p. 457–462, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1519-38292005000400009>. Acesso em: 21 jun. 2021.
- AOYAMA, H. *et al.* Proteínas tirosina fosfatases: propriedades e funções biológicas. **Química Nova**, [S. l.], v. 26, n. 6, p. 896–900, 2003. Disponível em: <http://quimicanova.sbq.org.br/default.asp?ed=179>. Acesso em: 21 jun. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Fenilcetonúria [Atualização]. **Conitec**, [S. l.], p. 1–45, 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT-Fenilcetonuria-_465_2019-Final.pdf. Acesso em: 21 jun. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa Nacional de Triagem Neonatal: Oficinas Regionais de Qualificação da Gestão**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. *Ebook*. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/06_1031_M1.pdf. Acesso em: 21 jun. 2021.
- CARVALHO, T.M. Resultados do levantamento epidemiológico da sociedade brasileira de triagem neonatal (SBTN). **Rev Méd Minas Gerais**, v. 13, n. 1, Suppl. 2, p. 109-135, 2003. Disponível em: http://www.sbtn.org.br/triagem/img/dados_2002_2003.swf. Acesso em: 21 jun. 2021.
- CARVALHO, T.M, *et al.* Newborn screening: a national public health programme in Brazil. **J Inherit Metab Dis**, v. 30, n. 4, ago. 2007. Disponível em: [10.1007/s10545-007-0650-7](https://doi.org/10.1007/s10545-007-0650-7). Acesso em: 21 jun. 2021.
- GOLIN C. K. *et al.* Erros Alimentares na dieta de crianças frequentadoras de berçários em creches públicas no município de São Paulo, Brasil. **Rev. Paul Pediatr**, São Paulo, v. 29, n. 1, p. 35-40, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-05822011000100006>. Acesso em: 21 jun. 2021
- GREVE, L. C. *et al.* Breast-feeding in the management of the newborn with phenylketonuria: A practical approach to dietary therapy. **Journal Of The American Dietetic Association**, [S. l.], p. 305–309, 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8120296/>. Acesso em: 21 jun. 2021.
- GUIMARÃES, Deane Mendes. **Complexidade da Triagem Neonatal: o conhecimento das gestantes acerca da importância da realização do Teste do Pezinho na ESF Deputado Luís Coelho em Benedito Leite – MA**. 2019. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Enfermagem) – Universidade Federal do Piauí (UFPI), Piauí, 2019. Disponível em: <https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/18601>. Acesso em: 22 jun. 2021.

HAACK, A. Fenilcetonúria: diagnóstico e tratamento. **Com. Ciências Saúde**, [S. l.], v. 23, n. 4, p. 263–270, 2012. Disponível em: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/01/877193/154282-288.pdf>. Acesso em: 21 jun. 2021.

KANUFRE, Viviane. C. *et al.* Fenilcetonúria e a dieta especial: um desafio para a manutenção do peso corporal. **Revista Médica de Minas Gerais**, [S. l.], v. 20, n. 4 Suppl. 3, p. 20–24, 2010. Disponível em: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/926>. Acesso em: 21 jun. 2021.

KANUFRE, Viviane. C. *et al.* O aleitamento materno no tratamento de crianças com fenilcetonúria. **Jornal de Pediatria**, [S. l.], v. 83, n. 5, p. 447–452, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.2223/JPED.1672>. Acesso em: 21 jun. 2021.

LAMÔNICA, Dionísia Aparecida Cusin *et al.* Fenilcetonúria e habilidades de leitura e escrita. **Phenylketonuria and reading and writing skills**, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 143–150, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rcefac/a/79ydZYnTd8FYhHPx8dTvhJR/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 21 jun. 2021

MACHADO, Isabel. **Fenilcetonúria e suas variantes: revisão bibliográfica**. 2008. Monografia (Licenciatura em Análises Clínicas e Saúde Pública) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2008. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/840/1/13696.pdf>. Acesso em: 21 jun. 2021.

MARTINS, S. R. R. **Incidência de fenilcetonúria e outras hiperfenilalaninemias no Estado de Minas Gerais: dados do Programa Estadual de Triagem Neonatal**. 2005. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde da Criança e do adolescente) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2005. Disponível em: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/926>. Acesso em: 22 jun. 2021.

MENDES, Luana. **Hospital de Apoio de Brasília faz 300 atendimentos por mês. Secretaria de Saúde do Distrito Federal**, 2018. Disponível em: <http://www.saude.df.gov.br/hospital-de-apoio-de-brasilia-faz-300-atendimentospor-mes/>. Acesso em: 14 mar. 2021.

MILLER, N. H. *et al.* The multilevel compliance challenge: recommendations for a call to action. A statement for healthcare professionals. **Circulation**, United States, v. 95, n. 4, p. 1085–1090, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/01.cir.95.4.1085>. Acesso em: 21 jun. 2021.

MIRA, N. V. M.; LANFER MARQUEZ, U. M. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria Diagnoses and treatment of phenylketonuria. **Rev Saúde Pública**, [S. l.], v. 3434, n. 11, p. 86–96, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102000000100016>. Acesso em: 21 jun. 2021.

MIRÁS, Alicia *et al.* Utilidad de los marcadores de remodelado óseo en la detección de enfermedad mineral ósea en pacientes con fenilcetonuria. **Medicina Clínica**, v. 144, n. 5, p. 193-197, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.10.025>. Acesso em: 21 jun. 2021.

NALIN, T. **Avaliação do estado nutricional de pacientes com fenilcetonúria por deficiência de fenilalanina hidroxilase do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA.** 2008. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Nutrição) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/202345>. Acesso em: 21 jun. 2021.

ROCHA, Júlio C. *et al.* Early dietary treated patients with phenylketonuria can achieve normal growth and body composition. **Molecular Genetics and Metabolism**, [S. l.], v. 110, n. 9, p. 40-43, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.10.009>. Acesso em: 21 jun. 2021.

ROCHA, Júlio César; MACDONALD, Anita. Dietary intervention in the management of phenylketonuria: current perspectives. **Pediatric Health, Medicine and Therapeutics**, [S. l.], v. 7, p. 155–163, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/phmt.s49329>. Acesso em: 21 jun. 2021.

RODRIGUES, Leticia Pinto *et al.* Heel prick test: Maternal-fetal conditions that may have an effect on the test results in newborns admitted to the intensive care unit. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, [S. l.], v. 31, n. 2, p. 186–192, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20190030>. Acesso em: 21 jun. 2021.

SALDANHA, Carlota *et al.* Aspectos Bioquímicos e Clínicos da Fenilcetonúria. **Atlas Bioquímica**, [S. l.], v. 8, p. 79–87, 2007. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/1119/12/18121_ulsd_13_Actas_Bioquimica_8_Seminario_VIII.pdf. Acesso em: 21 jun. 2021.

SCRIVER, C. R.; KAUFMAN, S. Hiperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: SCRIVER, C. R. *et al.* **The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**. 8.ed. New York: McGraw-Hill, 2001. p. 1667-1724. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.96.6.3160>. Acesso em: 21 jun. 2021.

SIQUEIRA, V. *et al.* FENILCETONÚRIA: ABORDAGEM REFLEXIVA E TRANSDISCIPLINAR NO PROGRAMA DE GENÉTICA PARA CURSOS DE NUTRIÇÃO. **Simbio-Logias**, [S. l.], v. 3, n. 5, p. 144–151, 2010. Disponível em: <https://www.ibb.unesp.br/Home/ensino/departamentos/educacao/revistasimbilogias/fenilcetonuria-abordagem-reflexiva-e-transdisciplinar.pdf>. Acesso em: 21 jun. 2021.

SOUZA, D. T.; BOMBARDA, G. D. C. M. Terapia nutricional na doença fenilcetonúria, com propostas de cardápios e modos de preparo para os pacientes Nutrition therapy in phenylketonuria disease with menus for proposals and preparation methods for patients. **Revista Conexão Saúde**, [S. l.], v. 2, n. 2, p. 47–67, 2015. Disponível em: <https://revistas.fibbauru.br/healthfib/article/download/312/288>. Acesso em: 21 jun. 2021.

VAN SPRONSEN; FRANCIAN, J. *et al.* Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria **The Lancet Diabetes &**

Endocrinology, v. 5, n. 9, p. 743-756, 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30320-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30320-5). Acesso em: 21 jun. 2021.

VAN WEGBERG, A. M. J. *et al.* The complete European guidelines on phenylketonuria: Diagnosis and treatment. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [S. l.], v. 12, n. 1, p. 1–56, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13023-0170685-2>. Acesso em: 21 jun. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **BMI-for-age Boys**. 2006. Disponível em: <https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards/standards/body-mass-index-for-age-bmi-for-age>. Acesso em: 21 jun. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **BMI-for-age Girls**. 2006. Disponível em: <https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards/standards/body-mass-index-for-age-bmi-for-age>. Acesso em: 21 jun. 2021.

APÊNDICE A- FORMULÁRIO DE TRIAGEM NEONATAL ADAPTADO.

Formulário de Triagem Nutricional Neonatal		
Data:		
Codificação do RN:		
1-Data de Nascimento:	2-Sexo: M () F ()	
3-IG:	4- Peso ao nascer:	5- Classificação:
6- Comprimento		
Peso ao Nascer e Idade Gestacional (considerar o maior grau)		
Grau 1	() RN 2.500 gr (PA)	
	() RN 37 semanas (RNT)	
Grau 2	() Entre 1500 e 2.499 gr (BP)	
	() Entre 31 e 36 semanas (RNPT)	
Grau 3	() Entre 1000 e 1499 gr (MBP)	
	() 1000 gr (MMBP)	
	() 30 semanas (RNPT)	
Classificação do peso materno para o 1º trimestre gestacional		
() IMC < 18,5 kg/m ² – Baixo peso		

<input type="checkbox"/> 18,5 ≤ IMC ≤ 24,9 kg/m² 8,5 ≤ IMC ≤ 24,9 kg/m ² – Adequado					
<input type="checkbox"/> 25,0 ≤ IMC ≤ 29,9 kg/m² 25,0 ≤ IMC ≤ 29,9 kg/m ² – Sobrepeso 29,9 kg/m²					
<input type="checkbox"/> IMC ≥ 30 kg/m² IMC ≥ 30 kg/m ² – Obesidade					
10 - Fatores de Risco Nutricional					
<input type="checkbox"/> Desnutrição/Obesidade	<input type="checkbox"/> Síndrome/ Má formação			<input type="checkbox"/> Doença Metabólica	
<input type="checkbox"/> Doença Hereditária	<input type="checkbox"/> SFA moderado ou grave			<input type="checkbox"/> Outro:	
11 – Classificação:					
<input type="checkbox"/> Sem risco nutricional – reavaliar em 10 dias					
<input type="checkbox"/> Risco Nutricional aumentado – acompanhar					
Triagem Nutricional					
Retriagens	1	2	3	4	5
Data					
Ganho de peso adequado conforme a curva					
<input type="checkbox"/> Sim					
<input type="checkbox"/> Não					
Patologias					
<input type="checkbox"/> Erro Inato					
<input type="checkbox"/> Cardiopatia					
<input type="checkbox"/> DBP					
<input type="checkbox"/> Outros:					
Classificação					
<input type="checkbox"/> sem risco					

() risco					
-----------	--	--	--	--	--

Fonte: Adaptado de: Fundação Hospitalares do Estado de Minas Gerais

APÊNDICE B – REQUERIMENTO DE DISPENSA TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO- TCLE

 GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde	 FEPECS Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	
REQUERIMENTO DE DISPENSA DE TCLE	
<p>Eu, Ana Lúcia Ribeiro Salomon, orientadora responsável pelo Projeto Intitulado Fenilalanina Plasmática em Bebês alimentados por leite materno e fórmula metabólica, venho requerer a esse Comitê de Ética em Pesquisa, a liberação da exigência do TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE, tendo em vista a natureza desse projeto de pesquisa, a ser desenvolvido no Hospital de Apoio de Brasília</p> <p>A seguir apresento a justificativa para tal solicitação: Como se trata apenas de pesquisa documental (em prontuários), não envolvendo contato direto com os pacientes ou seus pais, solicita-se ao CEP a liberação do TCLE, pois se trata de uma pesquisa com base em dados secundários, não envolvendo contato e não irá dispor de qualquer interação ou exposição do sujeito. Para assegurar o sigilo, todos os dados pessoais serão substituídos por códigos numéricos para inviabilizar o rastreamento dos prontuários. Além disso, todas as normas constantes da Resolução CNS 466/2012 serão observadas, assegurando a confidencialidade de dados em todos os momentos da pesquisa.</p> <p style="text-align: center;">Nestes termos, peço deferimento.</p> <p style="text-align: right;">Brasília, 18 de março de 2021</p> <p style="text-align: center;"> Assinatura do pesquisador responsável</p>	
<small>Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/FEPECS E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com</small>	
<small> (61) 2017 1145 RAMAL 6878</small>	

APÊNDICE C - TERMO DE ANUÊNCIA INSTITUCIONAL



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

TERMO DE ANUÊNCIA INSTITUCIONAL

O(a) Alexandre Lyra de Arago Lisboa do Hospital de Apoio de Brasília e o (a) Giselle Maria Araujo Feliz Adjuto responsável pelo (a) Chefia da Unidade de genética estão de acordo com a realização, nesta instituição, da pesquisa Fenilalanina Plasmática em Bebês alimentados por leite materno e fórmula metabólica, de responsabilidade do(a) pesquisador(a) Ana Lúcia Ribeiro Salomon com a finalidade Analisar o perfil de aminoácidos (FAL), em bebês alimentados por leite materno associado a fórmula metabólica em centro de referência do Programa de Triagem Neonatal do DF em pacientes da SES-DF com previsão de início somente após a APRESENTAÇÃO do PARECER CONSUBSTANCIADO DE APROVAÇÃO emitido pelo CEP/FEPECS aos responsáveis pela pesquisa nesta instituição.

O estudo envolve:

- realização de entrevista/questionário administração de medicamentos;
 procedimentos clínicos ou cirúrgico realização de exames laboratoriais ou de imagem;
 pesquisa em prontuários outro:

O pesquisador responsável informa que o projeto de pesquisa está sendo analisado pelo CEP/FEPECS e está ciente que as etapas do estudo (coleta de dados) envolvendo a SES-DF ou Entidades Vinculadas, somente poderão ser iniciadas após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde/FEPECS-DF e executadas conforme foi aprovado no projeto.

Brasília, 22 de março de 2021

Pesquisador Responsável:

Assinatura por extenso e/ou carimbo (legível)

Responsável da SES-DF ou Entidade Vinculada: _____
Assinatura e carimbo (legível)

Chefia responsável pela Unidade: _____
Assinatura e carimbo (legível)

APÊNDICE D – TERMO DE CONCORDÂNCIA EM COPARTICIPAÇÃO



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde



TERMO DE CONCORDÂNCIA DE INSTITUIÇÃO CO- PARTICIPANTE

Ilmo (a) Sr.(ª) Giselle Maria Araujo Felix Adjuto,

Solicitamos autorização institucional para realização da pesquisa intitulada Fenilalanina Plasmática em Bebês Alimentados por Leite Materno e Fórmula Metabólica a ser realizada no (a) Hospital de Apoio de Brasília pelas alunas de graduação, Carolina Rosa de Siqueira e Júlia de Alvarenga Fonseca sob orientação da Prof.ª(a)/Dr(a) Ana Lúcia Ribeiro Salomon e pesquisadora responsável, com o(s) seguinte(s) objetivo(s) Analisar o perfil de aminoácidos (FAL), em bebês alimentados por leite materno associado a fórmula metabólica em centro de referência do Programa de Triagem Neonatal do DF, necessitando portanto, ter acesso aos dados a serem colhidos no setor de Triagem Neonatal da instituição. A pesquisa envolve análise de prontuários de pacientes.

Salientamos que tais dados serão utilizados tão somente para realização deste estudo. A pesquisa não acarretará despesas para esta Instituição, sendo esta, por sua vez, voluntária.

Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS-MS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo desta pesquisa.

Agradecemos antecipadamente a colaboração, e nos colocamos à disposição para quaisquer esclarecimentos que se fizerem necessária.

Brasília, 22 de março de 2021

Assinatura do pesquisador (a) responsável pelo projeto

Ana Lúcia Ribeiro Salomon

** Atenção – não preencher esse campo nos casos em que não se tratar de alunos sob orientação superior.*



TERMO DE CONCORDÂNCIA DE INSTITUIÇÃO COPARTICIPANTE

AUTORIZAÇÃO

Eu, Alexandre Lyra de Aragão Lisboa do Hospital de Apoio de Brasília, estou ciente de minhas responsabilidades como instituição coparticipante no cumprimento da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, na realização do projeto de pesquisa Fenilalanina Plasmática em Bebês Alimentados por Leite Materno e Fórmula Metabólica, de responsabilidade do(a) pesquisador(a) Ana Lúcia Ribeiro Salomon, para Analisar o perfil de aminoácidos (FAL), em bebês alimentados por leite materno associado a fórmula metabólica em centro de referência do Programa de Triagem Neonatal do DF, a partir da aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Plataforma Brasil como instituição proponente do projeto de pesquisa, e também da aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FEPECS/FHB/SES como instituição coparticipante.

Esta instituição está ciente de suas co-responsabilidades como instituição coparticipante do presente projeto de pesquisa, e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos participantes de pesquisa nela recrutados, dispondo de infraestrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar.

Diretor responsável do Hospital de Apoio de Brasília:

Alexandre Lyra de Aragao Lisboa/Assinatura/Carimbo

Chefia responsável pela Unidade de Genética:

Giselle Maria Araujo Felix Adjuto/Assinatura/Carimbo

APÊNDICE E – TERMO DE ANONIMIZAÇÃO



DECLARAÇÃO DE ANONIMIZAÇÃO DE DADOS DO PRONTUÁRIO (disponível em https://docs.google.com/document/d/1_yc6oW7XHWbWuYOpi_MDhz7IWq_mNb2o/edit#)

Eu, _____ enquadrado funcionalmente como
_____, na/no (Hospital de Apoio de Brasília)
_____, CPF _____,

responsável legal pela guarda, o armazenamento e o manuseio do(s) prontuário(s) objeto(s) desta pesquisa, intitulada Fenilalanina Plasmática em Bebês Alimentados por Leite Materno e Fórmula Metabólica, de responsabilidade do(s) pesquisador(es) Ana Lúcia Ribeiro Salomon, DECLARO que os dados constantes do(s) prontuário(s) utilizado(s) nesta pesquisa serão anonimizados de modo que não possam ser associados, direta ou indiretamente, ao(s) participante(s) desta pesquisa. Esta instituição, observando os parâmetros éticos e legais que envolvem o registro e a guarda de dados pessoais sensíveis, disponibilizará apenas os dados solicitados anonimizados pertinentes à pesquisa proposta, sem acesso dos pesquisadores aos prontuários dos participantes. O participante da pesquisa é detentor da titularidade do direito à confidencialidade dos dados pessoais constantes do seu prontuário.

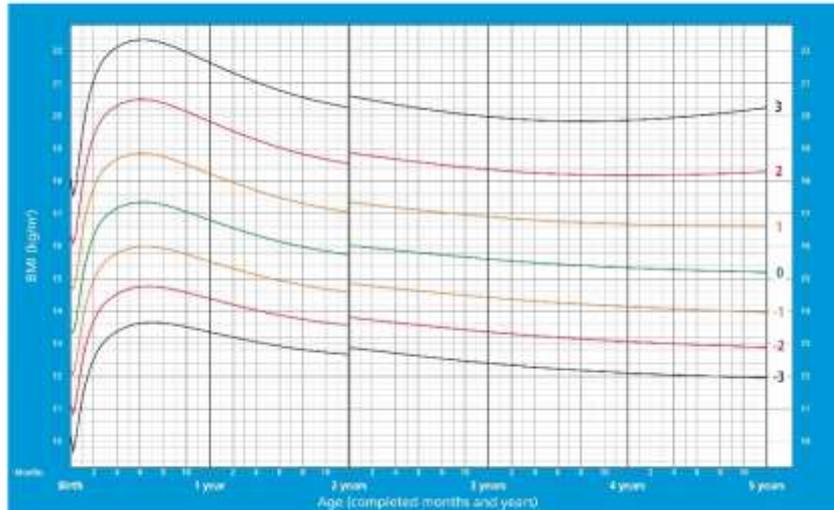
_____, de _____ de _____.

Assinatura do Responsável Legal

ANEXO A- Gráficos de Crescimento – World Health Organization

BMI-for-age BOYS

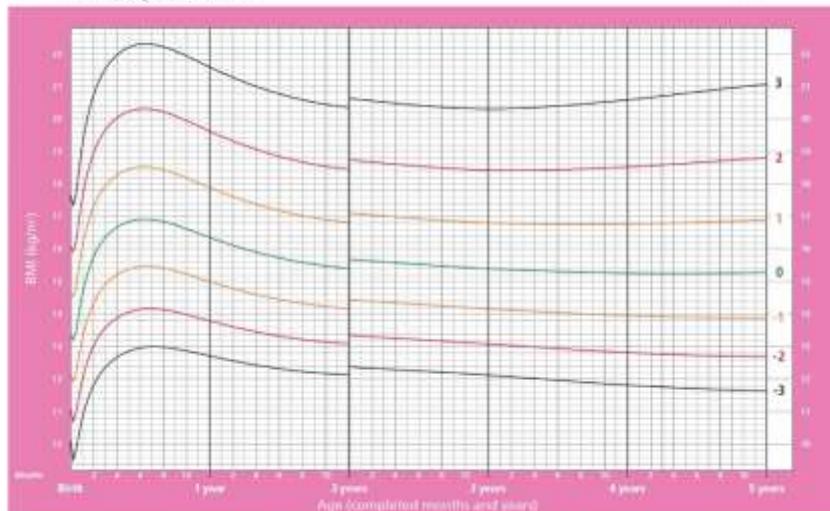
Birth to 5 years (z-scores)



WHO Child Growth Standards

BMI-for-age GIRLS

Birth to 5 years (z-scores)



WHO Child Growth Standards

ANEXO B - Recomendações diárias de phe, tirosina e proteína para fenilcetonúricos.

Idade	Nutrientes			
	Fenilalanina	Tirosina	Proteína	Fluidos
Recém-nascidos (meses)	(mg/Kg)	(mg/Kg)	(g/Kg)	(mL/Kg)
0 < 3	25 – 70	300 – 350	3,50 – 3,00	160 – 135
> 3 ≤ 6	20 – 45	300 – 350	3,50 – 3,00	160 – 130
> 6 ≤ 9	15 – 30	250 – 300	3,00 – 2,50	145 – 125
> 9 ≤ 12	10 – 35	250 – 300	3,00 – 2,50	135 – 120
Ambos os sexos (anos)	(mg/dia)	(g/dia)	(g/dia)	(mL/dia)
> 1 ≤ 4	200 – 400	1,72 – 3,00	≥ 30	900 – 1800
> 4 ≤ 7	210 – 450	2,25 – 3,50	≥ 35	1300 – 2300
> 7 ≤ 11	220 – 500	2,55 – 4,00	≥ 40	1650 – 3300
Mulheres (anos)	(mg/dia)	(g/dia)	(g/dia)	(mL/dia)
> 1 1 ≤ 15	250 – 750	3,45 – 5,00	≥ 50	1500 – 3000
> 15 < 19	230 – 700	3,45 – 5,00	≥ 55	1200 – 3000
≥ 19	220 – 700	3,75 – 5,00	≥ 60	2100 – 2500
Homens (anos)	(mg/dia)	(g/dia)	(g/dia)	(mL/dia)
> 1 1 ≤ 15	225 – 900	3,38 – 5,50	≥ 55	2000 – 3700
> 1 5 < 19	295 – 1100	4,42 – 6,50	≥ 65	2100 – 3900
≥ 19	290 – 1200	4,35 – 6,50	≥ 70	2000 – 3300

Modificado de Acosta et al., 2001