



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
CURSO DE BIOMEDICINA

MARIANA MENDONÇA MONTERO

FENILCETONÚRIA – IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

GOIÂNIA
2025

MARIANA MENDONÇA MONTERO

FENILCETONÚRIA – IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Trabalho de Conclusão de Curso da Pontifícia Universidade Católica de Goiás – Escola de Ciências Médicas e da Vida, para composição da nota final de N2 e obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Profa. Ma Ivanise Correia da Silva Mota

GOIÂNIA

2025

RESUMO

A fenilcetonúria (PKU) é uma doença genética autossômica recessiva causada por mutações no gene PAH (enzima fenilalanina hidroxilase), que leva ao acúmulo de fenilalanina no sangue e nos tecidos, resultando em efeitos neurotóxicos que comprometem o desenvolvimento cognitivo e motor. Desde sua descoberta em 1934 por Asbjørn Fölling, a PKU tem sido objeto de avanços diagnósticos e terapêuticos significativos, o que justifica buscar atualização destes aspectos através de uma revisão narrativa bibliográfica com bases de dados via PubMed, Google acadêmico e SciELO. A triagem neonatal, realizada por meio do teste do pezinho, é o principal método de detecção precoce da doença, permitindo o tratamento antes da manifestação clínica. No Brasil, o Programa Nacional de Triagem Neonatal alcança ampla cobertura, embora persistam desigualdades regionais. Com o avanço da biotecnologia, o sequenciamento de nova geração (NGS) tornou-se uma ferramenta promissora, capaz de identificar variantes genéticas específicas e ampliar o diagnóstico de doenças metabólicas hereditárias. O tratamento baseia-se principalmente na restrição dietética de fenilalanina e no uso de fórmulas metabólicas especiais, podendo ser complementado com terapias farmacológicas como a pegvaliase e a sapropterina (BH₄), aprovadas para casos específicos. Estudos recentes investigam alternativas inovadoras, como o uso de probióticos geneticamente modificados (SYNB1618) e terapias gênicas com CRISPR/Cas9, ainda em fase experimental. Dessa forma, a triagem neonatal precoce, o acompanhamento contínuo e o manejo multidisciplinar são fundamentais para garantir o desenvolvimento saudável e a prevenção de sequelas irreversíveis promovidas pela fenilcetonúria.

Palavras-chave: Diagnóstico e Tratamento; Erros inatos do metabolismo; Fenilcetonúria; Sequenciamento de Nova Geração.

ABSTRACT

Phenylketonuria (PKU) is an autosomal recessive genetic disease caused by mutations in the PAH gene (phenylalanine hydroxylase enzyme), which leads to the accumulation of phenylalanine in the blood and tissues, resulting in neurotoxic effects that compromise cognitive and motor development. Since its discovery in 1934 by Asbjørn Fölling, PKU has undergone significant diagnostic and therapeutic advances, justifying the need to update these aspects through a narrative literature review of databases from PubMed, Google Scholar, and SciELO. Neonatal screening, performed through the heel prick test, is the primary method for early detection of the disease, enabling treatment before clinical manifestations. In Brazil, the National Neonatal Screening Program achieves broad coverage, although regional inequalities persist. With advances in biotechnology, next-generation sequencing (NGS) has become a promising tool, capable of identifying specific genetic variants and expanding the diagnosis of inherited metabolic diseases. Treatment is primarily based on dietary phenylalanine restriction and the use of special metabolic formulas, and can be complemented by pharmacological therapies such as sapropterin (BH₄) and pegvaliase, approved for specific cases. Recent studies are also investigating innovative alternatives, such as the use of genetically modified probiotics (SYNB1618) and CRISPR/Cas9 gene therapies, still in the experimental phase. Therefore, early neonatal screening, continuous monitoring, and multidisciplinary management are essential to ensure healthy development and prevent irreversible consequences caused by phenylketonuria.

Keywords: Diagnosis and treatment; Inborn errors of metabolism; Phenylketonuria; Next Generation Sequencing.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	MÉTODOLOGIA	10
3	DESENVOLVIMENTO	11
3.1	Diagnóstico	12
3.1.1	TESTE DO PEZINHO	12
3.1.2	SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERAÇÃO (NGS).....	13
3.2	Tratamento	14
4	CONCLUSÃO	17
5	REFERÊNCIAS.....	17

1 INTRODUÇÃO

A fenilcetonúria ou oligofrenia fenilpirúvica (PKU) é uma doença autossômica recessiva causada por mutações no gene PAH (enzima hepática fenilalanina hidroxilase), *locus* 12q23.2 (15 éxon – 121.553bp), que converte o aminoácido fenilalanina (Phe) em tirosina (Tyr). A deficiência dessa enzima leva ao acúmulo de fenilalanina no sangue, o que causa neurotoxicidade progressiva (Wang *et al.*, 2021).

A prevalência mundial da PKU é variada, sendo mais alta na Turquia (1:2.600) e Irlanda (1:4.500), e mais baixa na Tailândia (1:333.333) e Emirados Árabes (1:20.000), com média global de 6,002 por 100.000 nascidos vivos, equivalente a cerca de 450.000 casos em uma população de 7,5 bilhões (Shoraka *et al.*, 2020). No Brasil, a prevalência é estimada entre 1:15.000 e 1:28.427, com maior incidência no Sul e Sudeste resultando em cerca de 7.000 a 13.000 casos, considerando 200 milhões de habitantes (Botler *et al.*, 2012; Souza *et al.*, 2018).

O diagnóstico precoce da PKU é fundamental, pois a doença é assintomática ao nascimento. O acúmulo gradativo de Phe, principalmente após a ingestão de proteínas (como leite materno) torna-se neurotóxico, levando a sintomas como atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual, convulsões e odor característico na urina entre 3 e 6 meses de vida (Blau *et al.*, 2010). Os testes mais utilizados para o seu diagnóstico é o teste do pezinho ou triagem neonatal, introduzido em 1976 pelo médico Benjamin Schmidt, incorporado no Sistema Único de Saúde (SUS) em 1992 - obrigatório pela Lei nº 8.069/1990, e a técnica de Sequenciamento de Nova Geração (Next Generation Sequencing - NGS) (Mitzie *et al.*, 2023).

O tratamento da fenilcetonúria tem como principal objetivo reduzir os níveis de fenilalanina no sangue, prevenindo complicações neurológicas e cognitivas. A abordagem tradicional é baseada em dieta restrita em fenilalanina introduzida nos primeiros meses de vida (Ministério da Saúde, 2025).

Diante dessa realidade, o presente trabalho visa clarear e atualizar a importância da Fenilcetonúria, seu diagnóstico e possível tratamento, esclarecendo ao cidadão sobre os avanços implementados pelo Governo Federal no sentido de minimizar o sofrimento das famílias submetidas a esta realidade em seu lar.

2 METODOLOGIA

Revisão narrativa envolvendo pesquisa exploratória de abordagem qualitativa através de fontes de informações bibliográficas e eletrônicas, utilizando as bases de dados Scientific

Electronic Library Online (SciELO), Google Acadêmico e PubMed. Foram utilizados os seguintes descritores em português e inglês: Erros inatos do metabolismo, Inborn errors of metabolism, Teste do pezinho, Heel prick test, Fenilalanina, Phenylalanine, Fenilcetonúria, Phenylketonuria, Sequenciamento de Nova Geração e Next Generation Sequencing, cujos artigos incluídos foram os publicados entre os anos de 2019 e 2025 que apresentavam dados necessários para uma explicação detalhada, rigorosa, minuciosa e precisa sobre o tema da importância da Fenilcetonúria, com ênfase no diagnóstico e tratamento.

Foram excluídos resumos não disponíveis, artigos duplicados, teses, dissertações e notas prévias, relatos de casos isolados, bem como publicações que não tratassem diretamente do tema central proposto ou que apresentassem conteúdo teórico sem embasamento científico robusto e compatível com o objetivo deste trabalho.

3 DESENVOLVIMENTO

Descrita em 1934 pelo químico norueguês Asbjørn Fölling, através da identificação de ácido fenilpirúvico na urina (Scriver & Kaufman, 2001), a PKU é uma doença genética de homozigose autossômica recessiva, caracterizada pelo acúmulo de Phe no sangue e nos tecidos. Esta hiperfenilalaninemia exerce efeito neurotóxico, interferindo na síntese de neurotransmissores como dopamina, serotonina e noradrenalina, e prejudica a mielinização do sistema nervoso central (SNC), explicando os déficits cognitivos e motores observados nos pacientes não tratados. Sem intervenção adequada, a PKU pode resultar em deficiência intelectual, convulsões, distúrbios comportamentais e, em casos graves, óbito (Murdoch; Smith; Walter, 2023).

Em razão das possíveis variantes do gene PAH, a PKU apresenta classificações variáveis (Ho *et al.*, 2022):

- PKU clássica - caracterizada por níveis elevados de fenilalanina no sangue desde o nascimento, sem tratamento adequado, pode levar a deficiência intelectual severa;
- PKU variante/média (fenilcetonúria moderada) - apresenta níveis de fenilalanina mais baixos que a forma clássica, com menor risco de comprometimento neurológico, mas ainda requer monitoramento dietético;
- Hiperfenilalaninemia (PAH) não-PKU - apresenta níveis elevados de fenilalanina que não atendem aos critérios para PKU clássica ou moderada, podendo ser assintomática ou com sintomas leves;

- Hiperfenilalaninemia transitória - elevação temporária de fenilalanina, geralmente associada a fatores como prematuridade ou deficiência transitória de enzimas, sem necessidade de tratamento a longo prazo;
- PKU responsiva ao BH₄ (tetraidrobiopterina) - pacientes com deficiência da PAH que respondem positivamente ao tratamento com BH₄,
- PKU por deficiência de cofatores (deficiência de BH₄) - decorrente de defeitos nos genes que codificam as enzimas responsáveis pela síntese de BH₄, levando a uma deficiência na conversão de fenilalanina diferenciando os subtipos da doença (Ho *et al.*, 2022).

No Brasil, as mutações de ponto mais incidentes, que levam a PKU clássica ou moderada correspondem a: R261Q, onde na posição 261 a arginina é substituída por glutamina e a V388M, onde na posição 388 a valina é substituída por metionina. Nas populações europeias, a PKU clássica ou moderada tem como referência a mutação R408W, onde na posição 408 a arginina é substituída por triptofano. A gravidade clínica da PKU depende da mutação específica e da atividade residual da enzima (Costa *et al.* 2020).

3.1 Diagnóstico

O diagnóstico atual da PKU consiste na identificação da deficiência da PAH e no acúmulo de Phe circulante, tendo como parâmetro sua identificação na análise bioquímica/molecular/genômica. Dentre esta, temos o teste do pezinho e o sequenciamento de nova geração (NGS).

3.1.1 TESTE DO PEZINHO

O teste do pezinho, ou triagem neonatal, é um exame essencial para identificar precocemente doenças metabólicas, genéticas e infecciosas em recém-nascidos, realizado por meio da coleta de gotas de sangue do calcanhar, preferencialmente entre o 3º e o 5º dia de vida (Ministério da Saúde, 2021).

Foi desenvolvido na década de 1960 pelo médico Robert Guthrie em Buffalo, Nova York, Estados Unidos. O teste teve origem com o objetivo de detectar a PKU, utilizando papel de filtro para análise de Phe (Guthrie & Susi, 1963). Desde então, a triagem neonatal expandiu-se globalmente, sendo adotada em muitos países, com cobertura universal em nações desenvolvidas como Estados Unidos, Canadá, Austrália e grande parte da Europa, onde abrange até 50 condições (Therrell *et al.*, 2024). Em países em desenvolvimento, como

Bangladesh e algumas regiões da África, a implementação é limitada, focando poucas doenças devido restrições de infraestrutura (Hossain *et al.*, 2024).

No Brasil, alcançou a cobertura de 96,5% em 2018 (Carvalho *et al.*, 2020). Desde 2022, a Lei nº 14.154/2021 ampliou a triagem para mais de 50 doenças, com implementação gradual (Diário Oficial da União, 2021). A cobertura desigual do teste, com taxas mais baixas no Norte e Nordeste (47-76% em algumas áreas), resulta em subdiagnóstico e sequelas evitáveis, refletindo a menor capacidade dos serviços laboratoriais, dificuldades logísticas de transporte das amostras e concentração de centros de referência em áreas urbanas (Carvalho *et al.*, 2020).

Com os avanços da tecnologia, diferentes níveis de complexidade do teste do pezinho foram desenvolvidos, conforme a abrangência das doenças triadas. Os testes criados foram: Básico (até 6 doenças), Ampliado (até 10 doenças) e Superampliado (até 48 doenças); geralmente disponíveis nas redes privadas, incluindo dezenas de outras doenças, como galactosemia, leucinoses, homocistinúria, acidemias orgânicas, entre outras (Cavalcanti *et al.*, 2023). Tradicionalmente, o teste do pezinho é baseado em métodos bioquímicos, como fluorimetria e espectrometria de massa em tandem, para quantificar biomarcadores como aminoácidos, hormônios e enzimas, devido a sua alta sensibilidade e especificidade (Bhattacharya *et al.*, 2014).

Nos testes de pezinho ampliado e superampliado, fez-se a inserção da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e suas variantes (PCR em tempo real, PCR multiplex), que permitiram a detecção rápida de mutações em genes específicos, que no caso da PKU, foi possível investigar diretamente variantes patogênicas no gene PAH (BMC Medical Genetics, 2018; Agência Brasília, 2023).

3.1.2 SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERAÇÃO (NGS)

O NGS é uma das mais significativas inovações tecnológicas aplicadas à triagem neonatal genética. Esse exame tem como principal diferencial a análise direta do ácido desoxirribonucleico (DNA) do recém-nascido, o que permite ampliar significativamente o número de doenças rastreadas, indo além das limitações impostas pelo tradicional teste do pezinho bioquímico (Fleury Genômica, 2025; Xu *et al.*, 2023).

Por meio do sequenciamento genético em larga escala, o teste por NGS investiga variantes associadas inicialmente a mais de 340 doenças genéticas graves, entre elas a PKU, permitindo não apenas a detecção precoce da condição, mas também a caracterização do genótipo individual do recém-nascido, o que tem implicações clínicas importantes no

planejamento terapêutico e no aconselhamento genético familiar (Li *et al.*, 2022; Liang *et al.*, 2024).

A coleta do material genético é simples, indolor e não invasiva, sendo realizada por meio de um swab bucal, com a extração do DNA da saliva do bebê. Esse DNA é então processado com a tecnologia de NGS, que permite o sequenciamento massivo e paralelo de milhares de fragmentos de DNA, aumentando a eficiência, a sensibilidade e a escalabilidade da análise. Esse avanço contrasta com o método clássico de Sanger, desenvolvido na década de 1970, que sequenciava apenas um fragmento por reação, o que limitava sua aplicabilidade em triagens de múltiplas doenças, simultaneamente (Xu *et al.*, 2023).

Estudos recentes comprovam o potencial do NGS aplicado à triagem neonatal. Hart *et al.* (2023), demonstraram que a aplicação de painéis NGS específicos para distúrbios do metabolismo da fenilalanina em amostras neonatais, permitiu a detecção simultânea de variantes de nucleotídeo único (SNVs) e alterações no número de cópias (CNVs) associadas à hiperfenilalaninemia. O estudo utilizou amostras do tradicional cartão de Guthrie (teste do pezinho), confirmando a viabilidade clínica da técnica já na primeira semana de vida.

De forma semelhante, Morrone *et al.* (2014) desenvolveram um painel AmpliSeq™ customizado baseado em NGS para diagnosticar hiperfenilalaninemia em nível clínico. O método apresentou alta taxa de detecção de variantes patogênicas, além de rapidez no processamento, reforçando a aplicabilidade do NGS como uma ferramenta eficiente para diagnósticos moleculares precoces.

Além disso, o uso do NGS tem permitido a identificação de variantes genéticas raras ou profundas, como as localizadas em regiões intrônicas do gene PAH, que não seriam detectadas por métodos tradicionais. Wiemann *et al.* (2023), reportaram que, em casos de hiperfenilalaninemia de origem desconhecida, variantes intrônicas profundas foram responsáveis por quase 80% dos casos anteriormente não solucionados, elevando a taxa diagnóstica de 95% para mais de 99%.

3.2 Tratamento

O tratamento da PKU tem como principal objetivo controlar os níveis de Phe no sangue, prevenindo os efeitos neurotóxicos dessa substância. Tradicionalmente, a abordagem terapêutica baseia-se na dieta restritiva em fenilalanina, que limita o consumo de alimentos ricos em proteínas, como carnes, ovos, laticínios e alguns vegetais. Essa dieta é complementada por fórmulas nutricionais livres de fenilalanina, essenciais para garantir o aporte adequado de proteínas, vitaminas e minerais, permitindo o crescimento e

desenvolvimento normais dos pacientes. A adesão rigorosa à dieta, aliada ao monitoramento contínuo dos níveis séricos de Phe, constitui a base do manejo da PKU (Ministério da Saúde, 2025).

Nos últimos anos, surgiram terapias emergentes que complementam ou substituem parcialmente a dieta, oferecendo alternativas, especialmente para pacientes que não conseguem manter o controle metabólico apenas com restrição alimentar, dentre essas temos:

- Glicofenilalanina (Pegvaliase) - enzima recombinante peguilada que degrada diretamente o Phe no sangue, independentemente da atividade da PAH; administrada por injeção subcutânea diária, com início em doses baixas e aumento gradual. Estudos clínicos mostram melhora significativa nos níveis sanguíneos de Phe e em funções cognitivas e comportamentais, porém podendo ocasionalmente causar reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia. O medicamento ainda não está disponível pelo SUS, sendo fornecido apenas na rede privada. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou a pegvaliase como a primeira terapia enzimática para PKU, tornando-a acessível para pacientes brasileiros com formas graves da doença (Mayo Clinic, 2022).
- Edição genética (gene editing) - buscam corrigir diretamente mutações patogênicas no gene PAH, oferecendo potencial para um tratamento curativo da PKU. Técnicas como CRISPR/Cas9 e edição de base alteram nucleotídeos específicos do gene, restaurando a função da enzima. Estudos pré-clínicos demonstram normalização dos níveis de Phe em modelos animais, mas a aplicação clínica ainda é experimental e não está disponível no Brasil (Universidade da Penn, 2024).
- O SYN1618 - probiótico geneticamente modificado, desenvolvido para metabolizar o Phe no trato gastrointestinal antes que seja absorvido pelo organismo, reduzindo os seus níveis sanguíneos. Administrado por via oral em cápsulas ou pó, apresenta resultados promissores em estudos iniciais, mas ainda se encontra em fase experimental e não está disponível no SUS ou na rede privada (Checkrare, 2022).
- Dicloridrato de sapropterina - forma sintética do cofator tetraidrobiopterina(BH4) - atua como cofator da PAH e pode reduzir os níveis plasmáticos de Phe em pacientes responsivos e melhora sintomas neuropsiquiátricos em pessoas com PKU (redução de aproximadamente 21% dos níveis sanguíneos de Phe e melhora nos escores de atenção e hiperatividade) (Mitzie *et al.*, 2023). Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde para o tratamento da PKU, o

Dicloridrato de Sapropterina pode ser utilizado em situações específicas, como: mulheres em período periconcepcional (nos três meses que antecedem a tentativa de concepção), gestantes com PKU independentemente da idade gestacional, e pacientes comprovadamente responsivas ao medicamento, após a realização do teste de responsividade conforme estabelecido em protocolo. Esse teste pode ser realizado em todas as mulheres com PKU clássica, PKU leve ou hiperfenilalaninemia não-PKU, a partir da menarca. Por outro lado, o PCDT também define critérios de exclusão para o uso da Sapropterina, os quais envolvem: pacientes do sexo masculino (independentemente da gravidade da doença), mulheres não responsivas ao teste, aquelas que não estejam grávidas ou em período periconcepcional, e gestantes que não foram submetidas à avaliação de responsividade. Em relação à eficácia e segurança, a bula do medicamento indica seu uso no tratamento da hiperfenilalaninemia em pacientes de todas as idades com fenilcetonúria ou deficiência em tetrahidrobiopterina, desde que apresentem resposta ao tratamento. Ressalta-se que o acompanhamento deve incluir a monitorização periódica dos níveis sanguíneos de Phe e a manutenção de um suporte nutricional adequado. Contudo, como se trata de um fármaco relativamente recente, ainda há a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Além disso, os estudos envolvendo crianças menores de 4 anos são limitados, embora existam relatos de uso em formulações similares nessa faixa etária. No Brasil, a oferta gratuita do medicamento é apenas aos pacientes que atendem aos critérios do PCDT. Entretanto, o acesso efetivo ainda enfrenta obstáculos, entre os quais destacam-se: a burocracia administrativa nos processos de solicitação, problemas de desabastecimento, restrições orçamentárias e a aplicação excessivamente rígida dos critérios de inclusão. Apresenta custo elevado, estimado em cerca de R\$5.000,00 (cinco mil reais) mensais por paciente. Esse valor, entretanto, pode variar conforme o peso corporal e a dose prescrita, o que faz com que em adultos o custo supere esse montante. Esse fator econômico representa um desafio para a sustentabilidade do tratamento em larga escala no sistema público de saúde (Fenilcetonúria: o direito ao tratamento, 2024).

Em gestantes com PKU, o principal desafio é a manutenção do metabolismo controlado diante das demandas aumentadas de proteína e energia típicas da gestação. A dieta restrita em Phe pode se tornar ainda mais complexa nesse período, exigindo monitorização frequente dos seus níveis séricos e suplementação com fórmulas especiais isentas desse aminoácido. Mulheres sem tratamento ou com controle inadequado podem apresentar náuseas

intensas, perda de peso, deficiências nutricionais e risco de descompensação metabólica, impactando diretamente o crescimento fetal (Vockley *et al.*, 2025).

A exposição do feto a altos níveis de fenilalanina materna pode resultar na síndrome da fenilcetonúria materna, caracterizada por retardo do crescimento intrauterino (RCIU), microcefalia, malformações cardíacas congênitas, dismorfismos faciais, deficiência intelectual, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e aumento da taxa de abortamento espontâneo. Estudos demonstram que manter a Phe sérica entre 120–360 µmol/L antes da concepção e durante a gravidez reduz significativamente os riscos fetais, tornando o planejamento reprodutivo e a adesão rigorosa à dieta pré-concepcional e gestacional, essenciais. O acompanhamento deve ser multiprofissional, incluindo obstetra, geneticista, nutricionista, pediatra e psicólogo, com monitorização frequente da Phe sérica, suplementação nutricional adequada e exames obstétricos especializados (Levy, 2009; Vockley *et al.*, 2025).

4 CONCLUSÃO

A PKU, desde sua identificação, tornou-se um exemplo emblemático da importância do diagnóstico precoce e da intervenção terapêutica na prevenção de sequelas neurológicas graves. O desenvolvimento e a implementação do teste do pezinho e a incorporação de tecnologias moleculares consolidaram-se como ferramentas essenciais para a detecção da doença ainda nos primeiros dias de vida, possibilitando a adoção imediata de medidas terapêuticas, como a dieta restrita em Phe, Glicofenilalanina (pegvaliase), Edição Genética, SYMB1618 e o Dicloridrato de Sapropterina.

Dessa forma, evidencia-se que a integração entre políticas públicas de saúde, triagem neonatal ampliada e inovações biotecnológicas representa um caminho fundamental para o fortalecimento da medicina personalizada, garantindo melhor qualidade de vida aos pacientes e prevenindo complicações irreversíveis associadas à doença.

5 REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA BRASÍLIA. Teste do pezinho no DF passa a detectar 58 doenças raras. Brasília: Agência Brasília, 2023.
- BHATTACHARYA, S. *et al.* The evolution of blood-spot newborn screening. *Translational Pediatrics*, v. 3, n. 3, p. 63-70, 2014.

BLAU, N.; VAN SPRONSEN, F. J.; LEVY, H. L. Phenylketonuria. *The Lancet*, v. 376, n. 9750, p. 1417–27, 2010.

BMC MEDICAL GENETICS. A comprehensive multiplex PCR-based exome-sequencing assay for rapid bloodspot confirmation of inborn errors of metabolism. *BMC Medical Genetics*, v. 19, n. 1, p. 73, 2018.

BOTLER, J.; CAMACHO, L. A. B.; CRUZ, M. M. da; DÓREA, A. J. P. Triagem neonatal para fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito no Brasil. *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 32, n. 4, p. 317–25, 2012.

CARVALHO, T. M. *et al.* Cobertura e desafios da triagem neonatal no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 36, n. 7, e00201219, 2020.

CAVALCANTI, D. F. B. *et al.* Ampliação da triagem neonatal: desafios, perspectivas e novas tecnologias. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 55, n. 2, p. 130–40, 2023.

CHECKRARE. SYN1618 shows promise for phenylketonuria treatment. 2022. Disponível em: <https://checkrare.com/>. Acesso em: 20 set. 2025.

COSTA, A. C. C. *et al.* Genetic variants in the PAH gene in Brazilian patients with phenylketonuria: molecular and clinical correlations. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, v. 24, 100627, 2020.

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO. Lei nº 14.154, de 26 de maio de 2021. Altera a Lei nº 8.069/1990 para ampliar as doenças rastreadas pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal. Brasília, DF, 2021.

FENILCETONÚRIA: o direito ao tratamento e o acesso ao dicloridrato de sapropterina pelo SUS. JusBrasil, [S. l.], 2024.

FLEURY GENÔMICA. Painel genético para triagem neonatal por NGS. São Paulo: Grupo Fleury, 2025.

GUTHRIE, R.; SUSI, A. Simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*, v. 32, p. 338–43, 1963.

HART, J. *et al.* Application of next-generation sequencing panels for newborn screening of phenylalanine metabolism disorders. *Genetics in Medicine*, v. 25, n. 3, p. 451–63, 2023.

HO, G. *et al.* Phenylalanine hydroxylase deficiency: genotype–phenotype correlations and treatment strategies. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 136, n. 1, p. 1–12, 2022.

HOSSAIN, M. *et al.* Challenges of implementing newborn screening in developing countries: Bangladesh perspective. *Journal of Global Health Reports*, v. 8, n. 2, p. 112–9, 2024.

LEVY, H. L. Maternal phenylketonuria: reproductive outcomes and management. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 99, suppl. 1, p. S22–S26, 2009.

LI, X. *et al.* Application of a next-generation sequencing (NGS) panel in newborn screening efficiently identifies inborn disorders of neonates. *Frontiers in Genetics*, v. 13, n. 843587, 2022.

LIANG, S. *et al.* Newborn screening for inborn errors of metabolism by next-generation sequencing combined with tandem mass spectrometry. *Frontiers in Pediatrics*, v. 12, n. 1433025, 2024.

MAYO CLINIC. Pegvaliase (Palynziq®) for phenylketonuria: clinical overview and safety considerations. Rochester, MN, 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria (PKU). Brasília: Ministério da Saúde, 2025.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

MITZIE, L. G. *et al.* Advances in the management of phenylketonuria: from dietary therapy to enzyme and gene-based treatments. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, v. 46, n. 2, p. 355–72, 2023.

MORRONE, A. *et al.* A custom AmpliSeq™ panel based on next-generation sequencing improves diagnosis of hyperphenylalaninemia. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, v. 1, p. 324–30, 2014.

MURDOCH, P. S.; SMITH, J.; WALTER, J. H. Phenylketonuria and the brain. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 139, n. 1, p. 104–12, 2023.

SCRIVER, C. R.; KAUFMAN, S. The hyperphenylalaninemias. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8. ed. New York: McGraw-Hill, 2001. p. 1667–724.

SHORAKA, H. R. *et al.* Global prevalence of phenylketonuria and its geographical variations: a meta-analysis. *BMC Medical Genetics*, v. 21, n. 1, p. 1–10, 2020.

SOUZA, C. F. M. de *et al.* Triagem neonatal ampliada no Brasil: aspectos técnicos e desafios. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 36, n. 4, p. 485–93, 2018.

THERRELL, B. L. *et al.* Expansion of newborn screening worldwide: current status and future directions. *International Journal of Neonatal Screening*, v. 10, n. 1, p. 1–18, 2024.

UNIVERSIDADE DA PENNSYLVANIA. Gene editing strategies for phenylketonuria using CRISPR/Cas9. Philadelphia, 2024. Disponível em: <https://www.med.upenn.edu/>. Acesso em: 20 set. 2025.

VOCKLEY, J. *et al.* Maternal phenylketonuria: updated recommendations for management during pregnancy. *Genetics in Medicine*, v. 27, n. 2, p. 250–62, 2025.

WANG, J. *et al.* Molecular spectrum and clinical features of phenylketonuria: a worldwide systematic review. *Frontiers in Genetics*, v. 12, 637, 2021.

WIEMANN, S. *et al.* Identification of deep intronic PAH variants by next-generation sequencing improves diagnostic yield in hyperphenylalaninemia. *Human Mutation*, v. 44, n. 3, p. 241–56, 2023.