



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Caracterização clínica de indivíduos em investigação para hiperfenilalaninemias em ambulatórios de referência de Salvador, Bahia

Beatriz Kelly Oliveira Silva

Salvador (Bahia)
Julho, 2017

FICHA CATALOGRÁFICA

Silva, Beatriz Kelly Oliveira

Caracterização clínica de indivíduos em investigação para hiperfenilalaninemias em ambulatórios de referência de Salvador, Bahia/ Beatriz Kelly Oliveira Silva. – Salvador, 2017

VIII 48 f.

Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Professor orientador: Angelina Xavier Acosta

Palavras chaves: 1. Hiperfenilalaninemias. 2. Deficiência intelectual. 3. Transtornos do espectro autista. I. Acosta, Angelina Xavier II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU:



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Caracterização clínica de indivíduos em investigação para hiperfenilalaninemias em ambulatórios de referência de Salvador, Bahia

Beatriz Kelly Oliveira Silva

Professora orientadora: **Angelina Xavier Acosta**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60 como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia, apresentado ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina

Salvador (Bahia)
Julho, 2017

Monografia: *Caracterização clínica de indivíduos em investigação para hiperfenilalaninemias em ambulatórios de referência de Salvador, Bahia*, de **Beatriz Kelly Oliveira Silva**.

Professor orientador: **Angelina Xavier Acosta**

COMISSÃO REVISORA:

- **Angelina Xavier Acosta** (Presidente, Professor orientador), Professora Associada III do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Rita de Cássia Saldanha de Lucena**, Professora Associada III do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Marco Antônio Vasconcelos Rêgo**, Professor Associado IV do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no XIII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em 30 de julho de 2017.

“Mas quanto mais pensava sobre o assunto, tanto mais claro lhe parecia que, no fundo, saber que não se sabe também é uma forma de conhecimento.”

(Extraído do livro “O mundo de Sofia” de **Jostein Gaarder**)

Aos meus pais, minha irmã, familiares, meus queridos amigos e todos aqueles presentes durante esse período de crescimento.

EQUIPE

- Beatriz Kelly Oliveira Silva, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: biakelly94@gmail.com
- Angelina Xavier Acosta, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.
- Paula Brito Corrêa, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos (COM-HUPES)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) – Estudo faz parte do projeto “Implantação de uma Rede de Investigação das Hiperfenilalaninemias nas Regiões Norte e Nordeste do Brasil”

AGRADECIMENTOS

- À minha professora orientadora, Dra. **Angelina Acosta**, por toda a atenção, contribuição e ensinamentos.
- À **Paula Brito** e toda equipe da pesquisa pela ajuda na coleta dos dados e construção do trabalho.
- Aos serviços de **Genética Médica e Psiquiatria infantil** do COM-HUPES por disponibilizarem seus espaços para que a pesquisa fosse realizada.
- À Dra. **Rita Lucena** e ao Dr. **Marco Rêgo** pela disponibilidade e interesse na revisão do trabalho.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE TABELAS	2
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	3
I. RESUMO	4
II. OBJETIVOS	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E JUSTIFICATIVA	6
IV. METODOLOGIA	10
IV.1. DESENHO DO ESTUDO	10
IV.2. AMOSTRA	10
IV.3. VARIÁVEIS	10
IV.4. ANÁLISE DE DADOS	11
IV.5. ASPECTOS ÉTICOS	11
V. RESULTADOS	12
VI. DISCUSSÃO	16
VII. CONCLUSÃO	21
VIII. SUMMARY	22
IX. REFERÊNCIAS	23
X. ANEXOS	28
•ANEXO I: Ficha de coleta	28
•ANEXO II: Termo de consentimento livre e esclarecido	32
•ANEXO III: Termo de assentimento	39
•ANEXO IV: Parecer substanciado do CEP	43

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1.	13
Distribuição dos indivíduos com DI e TEA de acordo com variáveis sociodemográficas, Salvador, 2017	
TABELA 2.	14
Distribuição dos indivíduos com DI e TEA de acordo com características clínicas e do período gestacional e perinatal, Salvador, 2017	
TABELA 3.	15
Distribuição dos indivíduos com DI de acordo com IDH municipal e mesorregião dos municípios de naturalidade, Salvador, 2017	
TABELA 4.	16
Distribuição dos indivíduos com TEA de acordo com IDH municipal e mesorregião dos municípios de naturalidade, Salvador, 2017	

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

APAE	Associação de pais e amigos dos excepcionais
BH4	Tetrahidrobiopterina
CEP	Comitê de ética em pesquisa
COM-HUPES	Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos
DI	Deficiência intelectual
DSM-V	Manual diagnóstico e estatístico dos transtornos mentais
EIM	Erros inatos do metabolismo
HPA	Hiperfenilalaninemias
IDH	Índice de desenvolvimento humano
PAH	Fenilalanina hidroxilase
Phe	Fenilalanina
PKU	Fenilcetonúria
PNTN	Programa nacional de triagem neonatal
QI	Coefficiente intelectual
SRTN	Serviço regional de triagem neonatal
TEA	Transtorno do espectro autista
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TGD-SOE	Transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação

I. RESUMO

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DE INDIVÍDUOS EM INVESTIGAÇÃO PARA HIPERFENILALANINEMIAS EM AMBULATÓRIOS DE REFERÊNCIA DE SALVADOR, BAHIA.

Introdução: A hiperfenilalaninemia (HPA) pode ser uma das causas de deficiência intelectual (DI) e de transtorno do espectro autista (TEA), distúrbios do neurodesenvolvimento. Desde 2001, a investigação para Fenilcetonúria (PKU – principal causa da HPA) faz parte da triagem neonatal no estado da Bahia. Porém, podem existir casos não identificados, seja pela não realização da triagem ou devido falhas diagnósticas. A DI e TEA produzem forte impacto social, sendo importante a investigação etiológica como diagnóstico diferencial de HPA, tendo em vista a heterogeneidade causal dessas condições e pelo fato dos sintomas de HPA serem frequentes em indivíduos com DI e TEA. **Objetivos:** Caracterizar o perfil clínico e epidemiológico de indivíduos com DI e TEA acompanhados em ambulatórios de referência em Salvador em investigação etiológica para HPA. **Metodologia:** estudo observacional descritivo, transversal, a partir de dados obtidos em prontuários e entrevistas com pacientes ou responsáveis atendidos nos ambulatórios de Psiquiatria infantil e de Genética do Ambulatório Magalhães Neto, no período de junho de 2016 a março de 2017. Além dos dados clínicos, foram coletadas amostras de sangue para dosagem de fenilalanina (Phe) para investigação de HPA. **Resultados:** A amostra constou de 57 pacientes, 64,9% com DI e 35,1% com TEA e DI associado. A média de idade foi 10,5 anos (± 5). Nos indivíduos com DI, 78,4% eram homens e havia consanguinidade entre os pais em 15,5% dos casos. Já naqueles com TEA, 75% eram homens e não houve relato de consanguinidade. A maioria dos indivíduos em ambos os grupos era proveniente de Salvador. Não foram encontrados pacientes com diagnóstico de HPA. **Conclusão:** O presente estudo contribuiu na descrição clínica de pacientes com DI e TEA de etiologia indefinida na Bahia, dados escassos na literatura. A ausência de identificação de pacientes com HPA pode ser justificada pelo baixo tamanho amostral, e composição da amostra de pacientes que realizaram triagem neonatal incluindo a investigação prévia para HPA.

II. OBJETIVOS

- Geral: Determinar o perfil clínico e epidemiológico de pacientes com TEA e DI em investigação para HPA.
- Específicos: Verificar a frequência de HPA em pacientes com TEA e DI nos ambulatórios de Psiquiatria Infantil e Genética do Ambulatório Magalhães Neto.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E JUSTIFICATIVA

Hiperfenilalaninemia (HPA) é um erro inato do metabolismo dos aminoácidos caracterizado pela desordem causada pela metabolização inadequada da fenilalanina (Phe), seja por alteração na função da fenilalanina hidroxilase (PAH), uma enzima produzida no fígado, ou das enzimas relacionadas com a síntese ou redução da coenzima tetrahydrobiopterina (BH₄)⁽¹⁾. Nesta última, a alteração da função da PAH é decorrente de uma anomalia secundária⁽²⁾.

A Phe é um aminoácido essencial, não produzido pelo organismo humano, que quando consumido é convertido em tirosina pela PAH em conjunto com seu cofator, o BH₄⁽²⁾. A tirosina, por sua vez, vai participar das vias de síntese de neurotransmissores como dopamina, epinefrina, norepinefrina e serotonina⁽²⁾. Quando há déficit na conversão da Phe, há aumento das concentrações séricas desse aminoácido e diminuição das concentrações de tiamina⁽²⁾. Essas alterações, principalmente a elevação de Phe, podem levar, por exemplo, ao surgimento de alterações como déficits neurológicos e eczema⁽³⁾.

Segundo o programa de triagem neonatal, níveis de Phe sérico em recém-nacidos na faixa de 3,5 a 10 mg/dL já enquadra o indivíduo como tendo HPA⁽⁴⁾. A HPA pode ser um quadro transitório por conta de imaturidade da função hepática (principalmente em prematuros) ou uma forma benigna persistente, ou seja, elevação persistente dos níveis de Phe entre 3,5 e 10 mg/dL mesmo sem seguimento de uma dieta adequada⁽⁴⁾.

A Fenilcetonúria (PKU) é a causa mais comum de HPA, sendo decorrente de uma deficiência grave da PAH, levando à necessidade de intervenção terapêutica, tendo suas primeiras descrições entre 1934 e 1936^(5,6,7). A PKU clássica é caracterizada por uma atividade de PAH <1% com níveis plasmáticos de Phe >20mg/dL que leva a uma tolerância de <150-350 mg/dia de consumo de Phe para manter a concentração plasmática deste aminoácido <5 mg/dL⁽⁴⁾. A PKU leve apresenta uma atividade de PAH de 1 a 3% com níveis séricos de Phe de 10 a 20 mg/dL. Em ambos os casos há necessidade de tratamento precoce baseado num controle dietético do consumo de Phe e com a monitorização constante dos seus níveis séricos, principalmente em crianças⁽⁴⁾.

O controle do consumo de Phe em indivíduos com PKU é importante pois níveis elevados desse aminoácido podem levar a problemas de desenvolvimento assim como a alterações neurológicas e comportamentais^(5,8). Uma metanálise feita por Waisbren et al em 2007 mostrou uma associação entre PKU e deficiência intelectual (DI), através da

relação existente entre elevação dos níveis séricos de Phe e diminuição do coeficiente de inteligência (QI) ⁽⁹⁾. Em 2000, Smith e Knowles desenvolveram uma revisão sistemática para comparar prevalência de alterações comportamentais entre indivíduos com PKU com início do tratamento precoce e da população geral, tendo como resultado uma maior quantidade de pessoas com alterações neuropsicológicas e comportamentais dentre aqueles com PKU ⁽¹⁰⁾.

A DI é um transtorno de desenvolvimento que tem prevalência de aproximadamente 1% na população jovem, tendo a PKU como uma de suas causas ^(11,12,13,14,15,16,17). De acordo com o censo do IBGE de 2010, 1,4% da população brasileira apresenta DI ⁽¹⁸⁾. Segundo a *American Psychiatric Association*, no seu manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais, o diagnóstico desse transtorno se dá com a presença dos seguintes critérios: déficits de funções intelectuais; déficits de funções adaptativas diárias e o aparecimento desses déficits durante a fase de desenvolvimento ⁽¹³⁾. O sexo masculino é mais propenso a ter DI, apresentando uma prevalência que chega a 1,9 homens para cada 1 mulher ^(11,13,17,18,19,20). Outras características que foram demonstradas como preditivas de DI foram baixo peso ao nascer, baixo nível escolar materno e maior idade da genitora ao nascimento ^(11,13,17).

As causas da DI podem ser tanto relacionadas com o período pré-natal, perinatal ou pós-natal. Entre as etiologias relacionadas ao período pré-natal destacam-se as malformações fetais; uso de substâncias como agentes teratogênicos, álcool e outras toxinas; infecções congênitas e os erros inatos do metabolismo (EIM), destacando-se neste último a HPA ^(11,13,17,21,22,23,24). Com relação às causas perinatais e pós-natais, são citadas a encefalopatia neonatal, lesão isquêmica, intoxicação entre outros. Apesar desse conhecimento a respeito das possíveis causas de DI, 30 a 50% dos pacientes permanecem sem diagnóstico etiológico definido ^(11,13,17,21,22,23,24).

Estudos nas últimas décadas demonstraram que a PKU também poderia ser citada com uma possível causa genética de transtornos do espectro autista (TEA) ^(15,25,26,27,28,29,30,31). Em 1986, Reiss et al. em uma revisão sistemática de literatura, mostraram uma associação entre essas duas condições ⁽²⁵⁾. Bailei et al. em 2003 demonstrou uma relação entre autismo e PKU clássica, porém numa baixa prevalência ⁽²⁶⁾. Em um estudo feito no Brasil em 2007, Steiner et al analisou três pacientes com diagnóstico tardio de PKU e comportamento autista, encontrando em todos a mutação homozigótica IVS10nt11g/a, uma das principais mutações no gene PAH responsável pela

PKU, sendo a primeira vez em que foi demonstrado um achado molecular em pacientes com PKU e TEA ⁽²⁷⁾. Mais recentemente, em 2016, Khemir et al demonstraram uma relação entre idade do início do tratamento da PKU com controle dietético com o aparecimento dos sintomas autistas, porém as mutações encontradas nos pacientes com TEA não se correlacionaram com mutações no gene da PAH ⁽²⁸⁾.

A *American Psychiatric Association* classifica TEA como um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizados por alterações na interação social e um padrão comportamental repetitivo e restritivo que prejudicam o funcionamento diário do indivíduo ⁽¹³⁾. Englobam várias outras desordens como a Síndrome de Asperger e o transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação (TGD-SOE) e podem ter a DI como um transtorno associado ⁽¹³⁾. Assim como a DI, o TEA apresenta uma maior prevalência no sexo masculino, também estando associado a diversas etiologias ^(13,15,25,26,27,28,29,32,33). Além de causas genéticas como a própria PKU e síndrome do X-frágil, fatores ambientais como idade materna avançada, baixo peso ao nascer e uso de determinadas substâncias, como ácido valpróico durante a gestação, estiveram relacionados com risco de desenvolvimento de TEA ^(13,25,26,27,28).

Desde 1992 a triagem neonatal para PKU vem sendo feita pela Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) em Salvador, Bahia ⁽⁴⁾. Porém, somente com a implementação da portaria GM/MS nº 82 em 2001 com criação do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), a APAE passou a ser cadastrada como Serviço Regional de Triagem Neonatal (SRTN), realizando a triagem neonatal com uma cobertura ampla e regular ⁽⁴⁾.

O diagnóstico e início do tratamento precoce da HPA é importante para evitar um atraso do neurodesenvolvimento ⁽¹⁾. Como o PNTN só foi iniciado 2001, muitos indivíduos nascidos antes dessa data não tiveram acesso à triagem neonatal, podendo não ter sido diagnosticados casos com HPA ^(3, 4). Apesar do SRTN no estado da Bahia apresentar um bom funcionamento, 10% da população do estado não participa desse serviço e a cobertura não é completa, podendo haver possíveis casos de HPA não identificados ^(34,35,36). Outros fatores, como ocorrência de partos fora do ambiente hospitalar, realização do teste do pezinho no período inadequado, troca de amostras e presença de falsos positivos, podem contribuir com a não identificação de indivíduos com HPA ^(1,4,27). O projeto “Censo Genética no Sertão” em realização no município de Monte Santo-BA, demonstra essa possibilidade de falha diagnóstica para HPA, pois dentre os

casos de DI e TEA investigados para causas genéticas, foram detectados dois paciente com PKU dentre 92 investigados (dados obtidos através de comunicação individual).

TEA e DI são doenças que possuem grandes repercussões na qualidade de vida não só do paciente, mas também da sua família. Familiares apresentam uma sobrecarga tanto emocional quanto física para lidar com as dificuldades, bem como complicações de saúde em geral dos indivíduos diagnosticados com esses transtornos, além do precário acesso ao sistema de saúde e acompanhamento periódico ^(37, 38). No Brasil, o diagnóstico de TEA ocorre por volta dos três anos de idade e é visto como um fator precipitante de estresse familiar, além de se relacionar com maiores gastos financeiros ⁽³⁷⁾.

A presença de DI foi associada com níveis socioeconômicos em países da América Latina. Baixa renda está relacionada com maiores fatores de risco que podem levar ao desenvolvimento da deficiência, como desnutrição e exposição materna a agentes teratogênicos ⁽³⁸⁾. Por sua vez, indivíduos com DI, principalmente aqueles de baixa renda, têm menor acesso a saúde e a educação, além de sofrerem uma exclusão social ⁽³⁸⁾. DI também foi relacionado com maior suscetibilidade a violência e transtornos neuropsiquiátricos concomitantes ⁽³⁸⁾.

Apesar de sua importância e do seu impacto social, poucos estudos disponíveis mostram o perfil clínico e epidemiológico de pacientes com DI e TEA no Brasil e em outros países da América Latina. A falta de dados a respeito dessas populações no país pode ser uma barreira para a criação de políticas públicas voltadas para esses indivíduos ^(37, 39).

A caracterização clínica e epidemiológica dos pacientes com DI e TEA é fundamental para compreensão dessas doenças e das necessidades e impactos das mesmas na vida daqueles indivíduos e familiares afetados. Por conta da repercussão social que apresenta, o diagnóstico da HPA nessa população é de grande importância, principalmente pela existência de tratamentos disponíveis e pela necessidade do suporte multidisciplinar tanto para o paciente como para sua família ⁽³⁴⁾.

IV. METODOLOGIA

IV.1. DESENHO DO ESTUDO

Este trabalho consiste de um estudo observacional descritivo, transversal, que teve como base entrevista com pacientes e coleta de dados em prontuários. O trabalho faz parte da pesquisa intitulada “Rede de Investigação das Hiperfenilalaninemias nas Regiões Norte e Nordeste do Brasil”. Foram selecionados pacientes com DI e com TEA investigados para etiologias genéticas atendidos nos Ambulatórios de Psiquiatria Infantil e de Genética Médica, ambos serviços prestados no Ambulatório Magalhães Neto do Complexo Hospitalar Professor Edgar Santos (COM-HUPES), sendo uma das etiologias investigadas a HPA a partir da dosagem dos níveis de Phe por método enzimático em gotas de sangue seco obtidos dos pacientes.

IV.2. POPULAÇÃO

Foram estudados 57 pacientes com DI e com TEA em investigação para etiologias genéticas com acompanhamento nos Ambulatórios de Psiquiatria Infantil de Genética Médica do Ambulatório Magalhães Neto. Trata-se de uma amostra de conveniência dos pacientes acompanhados entre julho de 2016 a março de 2017 e que respeitaram os critérios de inclusão e exclusão. Os pacientes em atendimento nessas instituições foram convidados a participar do estudo. Foram incluídos pacientes atendidos nos ambulatórios citados no período de junho de 2016 a março 2017 e que apresentavam diagnóstico clínico de DI isolada e/ ou síndrômica e de TEA com DI associada, ambos transtornos de etiologia desconhecida. Solicitou-se a concordância em participar do estudo e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo responsável. Pacientes que não realizaram dosagem de Phe foram excluídos.

IV.3. VARIÁVEIS

Foram coletados e analisados dados demográficos e clínicos através de ficha de coleta padronizada, usando informações de prontuário e de entrevista com pacientes ou responsáveis. As variáveis foram constituídas de dados sociodemográficos (idade, ambulatório de origem, escolaridade dos pais, filiação biológica, consanguinidade entre os pais, naturalidade, índice de desenvolvimento humano do município de naturalidade, procedência, renda familiar mensal), caracterização fenotípica (análise de caracteres morfológicos como textura do cabelo, formato do nariz e lábios e cor da pele), dados clínicos (medicamentos em uso, diagnóstico clínico, realização de avaliação psicológica,

atraso no desenvolvimento, casos semelhantes na família), dados sobre gestação (realização de pré-natal, intercorrências, infecções maternas, tentativa de aborto), dados sobre período perinatal (intercorrências, local de nascimento, peso ao nascer, sofrimento fetal), e diagnóstico de HPA através de dosagem de Phe . O diagnóstico clínico de TEA e DI foi realizado de acordo com os critérios estabelecidos pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V). A avaliação neuropsicológica para TEA foi realizada pelos testes ABC e MCHAT e para DI pela Escala de Raven e WASI. Os dados do índice de desenvolvimento humano (IDH) municipal foram obtidos através do Atlas de Desenvolvimento Humano no Brasil 2013 (Atlas Brasil), desenvolvido pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD). A versão mais recente desta plataforma apresenta o IDH do ano de 2010 e o classifica em: muito baixo (IDH entre 0 e 0,499), baixo (IDH entre 0,500 e 0,599), médio (IDH entre 0,600 e 0,699), alto (IDH entre 0,700 e 0,799) e muito alto (IDH entre 0,800 e 1).

IV.4. ANÁLISE DE DADOS

Dados foram coletados e organizados em bancos de dados no programa Word Excel versão 2013. Foram calculadas as proporções das variáveis categóricas; médias e desvio padrão das variáveis quantitativas.

IV.5. ASPECTOS ÉTICOS

Os procedimentos realizados neste trabalho respeitaram os Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para os responsáveis dos pacientes selecionados devido a vulnerabilidade dos pacientes com DI. O projeto de pesquisa do qual este trabalho faz parte recebeu aprovação do Comitê de Ética do Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos (CEP/COM-HUPES) em 16/02/2016, parecer de aprovação nº 14.109.34.

V. RESULTADOS

Durante o período de coleta foram selecionados 67 pacientes que respeitavam os critérios de inclusão. Dez pacientes foram excluídos por não terem realizado a dosagem de Phe gerando uma amostra final de 57 indivíduos. Vinte e três indivíduos (40,4%) foram provenientes do ambulatório de Psiquiatria infantil e 34 (55,6%) do ambulatório de Genética Médica. A idade média dos indivíduos foi de 10,3 anos com desvio padrão de 5,0. Trinta e sete (64,9%) apresentaram diagnóstico de DI isolada e/ou síndrome e 20 (35,1%) apresentaram diagnóstico de TEA com DI associada. A Tabela 1 mostra os dados sociodemográficos de cada grupo de acordo com o diagnóstico.

TABELA 1. Distribuição dos indivíduos com DI e TEA de acordo com variáveis sociodemográficas. Salvador, 2017

VARIÁVEIS	DI – n (%)	TEA – n (%)
Sexo masculino	29 (78,4)	15 (75,0)
Naturalidade		
Salvador	21 (56,8)	14 (70,0)
Interior do estado	16 (43,2)	6 (30,0)
Escolaridade – Pai		
Analfabeto	3 (8,1)	0 (0)
1º grau (completo ou incompleto)	16 (43,2)	2 (10,0)
2º grau (completo ou incompleto)	10 (27,0)	9 (45,0)
3º grau (completo ou incompleto)	0 (0)	3 (15)
Não soube informar	8 (21,6)	6 (30)
Escolaridade – Mãe		
Analfabeto	1 (2,7)	0 (0)
1º grau (completo ou incompleto)	14 (37,8)	4 (20,0)
2º grau (completo ou incompleto)	17 (46,0)	8 (40,0)
3º grau (completo ou incompleto)	1 (2,7)	4 (20,0)
Não soube informar	4 (10,8)	4 (20,0)
Fenótipo		
Negro	6 (21,6)	5 (25,0)
Mulato escuro	2 (5,4)	2 (10,0)
Mulato médio	13 (35,1)	1 (50,0)
Mulato claro	5 (13,5)	3 (15,0)
Branco	9 (24,3)	9 (45,0)
Filiação biológica	35 (94,6)	19 (95,0)
Consanguinidade entre pais	5 (13,5)	0 (0)

TABELA 1. Continuação

VARIÁVEIS	DI – n(%)	TEA – n(%)
Renda familiar mensal		
≤ 1 salário mínimo	26 (70,3)	8 (40,0)
> 1 a ≤ 2 salários mínimos	11 (29,7)	5 (25,0)
> 2 a ≤ 3 salários mínimos	0 (0)	1 (5,0)
Mais de 3 salários mínimos	0 (0)	3 (15,0)
Não sabe informar	0 (0)	3 (15,0)

Entre os pacientes com DI, 29 (78,4%) eram do sexo masculino e a média de idade foi de 10,8 anos (desvio padrão de 5,0). O nível de escolaridade materna mais frequente foi 2º grau completo ou incompleto (46,0%). Consanguinidade entre os pais foi referida em 5 indivíduos (13,5%), sendo destes 2 casos (40,0%) de parentesco de 1º grau. Dentre os 6 indivíduos (16,2%) que apresentaram casos de DI confirmados na família, 4 (66,7%) foram em parentes de 1º grau. Outros aspectos da caracterização clínica assim como do período gestacional e perinatal estão demonstrados na Tabela 2.

TABELA 2. Distribuição dos indivíduos com DI e TEA de acordo com características clínicas e do período gestacional e perinatal, Salvador, 2017

VARIÁVEIS	DI – n(%)	TEA – n(%)
Uso contínuo de medicamentos	17 (46,0)	12 (60,0)
Realização de avaliação psicológica	25 (67,6)	17 (85,0)
Atraso no desenvolvimento	29 (78,9)	16 (80,0)
Casos na família	6 (16,2)	5 (25,0)
Características do período gestacional e perinatal		
Pré-natal completo	34 (91,9)	18 (90,0)
Intercorrências na gestação	11 (29,8)	9 (45,0)
Infecção na gestação	6 (16,2)	1 (5,0)
Tentativa de aborto	2 (5,4)	0 (0)
Tabagismo na gestação	1 (2,7)	0 (0)
Bebidas alcoólicas na gestação	4 (10,8)	1 (5,0)
< 1500 gramas ao nascimento	0 (0)	2 (10,0)
Sufrimento fetal	5 (13,5)	1 (5,0)

Duas genitoras (5,4%) não realizaram acompanhamento pré-natal completo na gestação e 6 (16,7%) apresentaram alguma infecção no período, sendo destes 4 casos (66,7%) infecções do trato urinário e 2 casos (33,3%) de rubéola. A mãe que apresentou rubéola na gestação não realizou acompanhamento pré-natal. Onze genitoras (29,8%)

sofreram algum tipo de intercorrência na gestação, destes, um caso (9,1%) foi decorrente de agressão física. Somente um (2,7%) indivíduo referiu parto em ambiente extra-hospitalar e dos 29 indivíduos (78,4%) que souberam referir o peso ao nascimento, nenhum teve baixo peso ao nascer.

A maioria dos pacientes com DI era natural de Salvador (56,8%), como mostrado na Tabela 3. Dentre aqueles indivíduos naturais de outras cidades houve predomínio de municípios pertencentes a mesorregião metropolitana de Salvador (31,3%). Vinte e dois indivíduos (59,5%) foram naturais de municípios com alto IDH, 10 (27,0%) de municípios com médio IDH e 5 (13,5%) de municípios com baixo IDH.

TABELA 3. Distribuição dos indivíduos com DI de acordo com IDH municipal e mesorregião dos municípios de naturalidade, Salvador, 2017

MUNICÍPIO	n(%)	MESORREGIÃO	IDH MUNICIPAL
Cariranha	1 (2,7)	Vale do São Francisco	Baixo
Itaquara	1 (2,7)	Centro Sul	Baixo
Lapão	1 (2,7)	Centro norte	Baixo
Santa Inês	1 (2,7)	Centro sul	Baixo
Tapeorá	1 (2,7)	Sul	Baixo
Barra dos Mendes	1 (2,7)	Centro norte	Médio
Conceição de Feira	1 (2,7)	Centro norte	Médio
Gandu	2 (5,4)	Sul	Médio
Governador Mangabeira	1 (2,7)	Metropolitana de Salvador	Médio
Jequié	1 (2,7)	Centro sul	Médio
Pojuca	1 (2,7)	Metropolitana de Salvador	Médio
São Félix	1 (2,7)	Metropolitana de Salvador	Médio
São Sebastião do Passé	1 (2,7)	Metropolitana de Salvador	Médio
Vitória da Conquista	1 (2,7)	Centro Sul	Médio
Lauro de Freitas	1 (2,7)	Metropolitana de Salvador	Alto
Salvador	21 (56,9)	Metropolitana de Salvador	Alto

Nos indivíduos com TEA, 15 (75,0%) eram do sexo masculino e a média de idade da amostra foi de 9,3 anos com desvio padrão de 5,2 anos. O nível de escolaridade mais

frequente nas genitoras foi 2º grau completo ou incompleto (40,0%). Somente um indivíduo (5,0%) não apresentou filiação biológica e este não soube referir a consanguinidade entre os pais. Dos 5 indivíduos (25,0%) que apresentarem casos confirmados de TEA na família, 2 (40%) apresentaram parentesco de 1º grau. Outros dados sociodemográficos, características clínicas e características do período gestacional e perinatal podem ser vistos nas Tabelas 1 e 2. Duas mães (10,0%) não realizaram pré-natal completo. Houve 1 episódio (5,0%) de infecção na gestação, sendo este uma infecção do trato urinário.

TABELA 4. Distribuição dos indivíduos com TEA de acordo com IDH municipal e mesorregião dos municípios de naturalidade, Salvador, 2017

MUNICÍPIO	N (%)	MESORREGIÃO	IDH MUNICIPAL
Candeias	1 (5,0)	Metropolitana de Salvador	Médio
Cruz das Almas	1 (5,0)	Metropolitana de Salvador	Médio
Sapeaçu	1 (5,0)	Metropolitana de Salvador	Médio
Serrinha	1 (5,0)	Nordeste	Médio
Lauro de Freitas	1 (5,0)	Metropolitana de Salvador	Alto
Madre de Deus	1(5,0)	Metropolitana de Salvador	Alto
Salvador	14 (70,0)	Metropolitana de Salvador	Alto

Dentre os indivíduos com TEA a maioria era natural de Salvador (70,0%), sendo que apenas um (5,0%) não foi natural da mesorregião metropolitana de Salvador, como demonstrado na Tabela 4. O IDH municipal alto foi visto no município de origem de 16 (80,0%) indivíduos e o médio no município de origem de 4 (20,0%). Não foram observados indivíduos naturais de regiões com baixo IDH.

Todos os pacientes foram submetidos a testes de dosagem de Phe porém nenhum apresentou diagnóstico de HPA (níveis de Phe superiores a 3,5 mg/dL).

VI. DISCUSSÃO

A DI é descrita como um transtorno que engloba déficits de funções intelectuais e adaptativas com início durante o período de desenvolvimento (adolescência e infância) ⁽¹³⁾. Sua prevalência é referida como em torno de 1% ^(11,13,17). No Brasil, segundo o censo do IBGE de 2010, a prevalência é de 1,4% ⁽¹⁸⁾, enquanto que a prevalência auto-referida relatada pela Pesquisa Nacional de Saúde em 2013 foi de 0,8% ⁽¹⁹⁾.

As etiologias da DI são várias e incluem fatores pré-natais, perinatais e pós-natais ^(13,17). As causas perinatais estão relacionadas com intercorrências no parto e logo após o nascimento enquanto que as etiologias pós-natais englobam causas adquiridas como infecções, intoxicações e lesões cerebrais traumáticas além de outros fatores como lesão isquêmica-hipóxica, doenças convulsivas, síndromes metabólicas, dentre outros ^(13,17). Dentre as causas pré-natais há etiologias diversas de origem genética, como alterações gênicas cromossômicas, além de vários EIM; doenças maternas e influências ambientais ^(13,17). Causas genéticas foram atribuídas em 20% dos casos de DI, sendo que os EIM, dentre eles a PKU, apresentaram uma baixa prevalência ^(12,16,40). Porém, aproximadamente metade dos casos de DI permanecem sem etiologia definida ⁽¹⁷⁾.

Na amostra estudada a prevalência de indivíduos do sexo masculino dentre aqueles com DI foi de 78,4%, o que está de acordo com outros estudos da literatura que mostra maior acometimento deste sexo ^(12,17,19,20,21). Em estudos que também avaliaram DI de causa desconhecida essa maior prevalência se manteve ^(12,20), incluindo naqueles que foram diagnosticados com PKU ou HPA ⁽²¹⁾. Essa predileção pelo sexo masculino tem relação com a presença de mutações no cromossomo X que podem estar relacionadas com desenvolvimento de DI ^(2,41).

Estudos de prevalência em pacientes com DI mostraram um maior número de casos em países de baixa renda e em população de periferias urbanas ⁽²⁷⁾. Análises socioeconômicas em outros países (EUA e China) também mostraram um maior acometimento de DI em filhos de mães com menor grau de escolaridade ^(32,33,42). Esses dados foram coerentes com o que foi encontrado na amostra estudada na qual houve maior frequência de genitoras sem apresentar 3º grau completo ou incompleto (86,5%) e de famílias com renda abaixo de 1 salário mínimo (70,3%), apesar do predomínio de pacientes naturais de Salvador e sua região metropolitana e de áreas com IDH alto ⁽⁴³⁾. Não foram encontrados na literatura dados socioeconômicos e sobre escolaridade parental em pacientes com DI de causa desconhecida em investigação para EIM e HPA. Análises

de pacientes com PKU na Bahia também encontraram um maior número de casos em cidades no interior do estado, em famílias de baixa renda (menos de 1 salário mínimo) e baixa escolaridade dos genitores ⁽³⁴⁾.

A presença de consanguinidade entre os pais levantou a suspeita de EIM com causa de DI ^(14,20,44). Isso foi ratificado por uma metanálise de 2015 que avaliou a investigação de EIM em pacientes com DI e mostrou que um dos aspectos da história clínica que aumenta a suspeita de DI é a consanguinidade ⁽⁴⁴⁾. Já numa análise metabólica de indivíduos com DI não sindrômica de causa desconhecida a taxa de consanguinidade foi de 30,66% ⁽¹⁴⁾. Uma avaliação de pacientes com DI de etiologia não identificada na Tunísia mostrou consanguinidade de 52,4% ⁽²⁰⁾. Nesse mesmo estudo foi identificada uma prevalência de EIM de 3,9%, todos apresentando parentesco entre os genitores ⁽²⁰⁾. Em nenhum dos estudos citados o grau de parentesco foi referido. Na amostra avaliada neste estudo a frequência de consanguinidade foi inferior (13,5%), porém os indivíduos incluídos não se limitaram a apresentar DI não sindrômica. A relação com parentesco entre os pais é explicada pela maior probabilidade que esses casais têm de gerar filhos com herança autossômica recessiva, relacionada com o aparecimento de EIM ^(2,14).

Fatores de risco pré-natais são importantes na avaliação etiológica de pacientes com DI ^(13,17,21,22,23,24). Exposição a substâncias como álcool e tabagismo são fatores fortemente associados ao desenvolvimento de DI ⁽²³⁾. Intercorrências durante a gestação como diabetes, infecção do trato urinário e hemorragias gestacionais são importantes fatores de risco ⁽²⁴⁾. Na amostra estudada a frequência de tabagismo e etilismo na gestação, assim como intercorrências e infecções, não foram altas já que pacientes com etiologia relacionada a esses fatores pré-natais foram excluídos da amostra. O mesmo pode ser observado com relação aos fatores de risco perinatais ^(22,23,24). A relação vista na literatura entre baixo peso ao nascer e DI foi significativa ^(22,23,24), mas nesta amostra nenhum indivíduo que soube referir o peso ao nascer apresentou menos de 1500g. Não foi encontrado nenhum estudo em pacientes com DI de etiologia indeterminada e em investigação para HPA e EIM que avaliou a prevalência de fatores de risco pré-natais, perinatais e pós-natais.

O TEA é um acometimento que engloba déficits na comunicação e interação social e padrões restritos e repetitivos de comportamento que surgem no período do desenvolvimento causando prejuízo no funcionamento social ⁽¹³⁾. DI e TEA podem ser transtornos comórbidos ⁽¹³⁾, sendo estes casos avaliados na amostra deste estudo. É um transtorno com forte impacto no ambiente familiar, sendo causa importante de estresse

físico e psicológico para os pais das crianças acometidas ⁽³⁷⁾. TEA também apresenta etiologias heterogêneas, incluindo causas genéticas e, entre elas, a PKU ^(13,25,26,27,28).

Na amostra deste estudo, dentre os pacientes com TEA, 70% eram do sexo masculino, enquanto que na amostra de DI 78,4% eram homens. Esse achado difere do encontrado na literatura em que indica um maior acometimento no sexo masculino em pacientes com TEA quando comparados com pacientes com DI seja em estudos de prevalência na população geral ^(32,33) como em estudos de indivíduos com TEA e DI em investigação para EIM ^(15,29). Naqueles com TEA associada a DI essa superioridade persiste, porém nesses pacientes a prevalência de homens é inferior quando comparado com TEA isolado ⁽³³⁾.

TEA isolada ou associada com DI esteve relacionada com maior escolaridade materna, diferente do que é visto com DI isolado ^(21,33,42), mas em nenhum estudo com pacientes com TEA de etiologia desconhecida ou em investigação para EIM e HPA esse dado foi avaliado. Nesta amostra a maioria das genitoras dos pacientes tanto de DI como de TEA não apresentaram 3º grau. Porém, enquanto que no grupo de DI a prevalência de mãe com 3º grau completo ou incompleto foi de 2,7%, no grupo de TEA foi de 20%.

A consanguinidade entre pacientes com TEA varia de 2,3% a 28,6%, sendo que a consanguinidade aumenta o risco de TEA em 3,22 vezes ^(45,46,47). Neste estudo, diferente do encontrado na literatura, a taxa de consanguinidade entre os pais foi zero, o que pode ser explicado pela heterogeneidade dos resultados a depender da origem da população estudada e dos grupos étnicos, além da amostra dos estudos referidos não englobarem somente pacientes com transtorno de causa desconhecida ^(45,46,47).

Entre os pacientes com TEA a presença de fatores de risco pré-natais e perinatais também são importantes ^(22,48,49,50,51). Com relação aos fatores pré-natais, infecção na gestação, independente do agente etiológico e da idade gestacional, está associada a maior risco de desenvolvimento de TEA, sobretudo quando associado com DI ⁽⁴⁸⁾, porém existem dados mostrando que infecção do trato urinário não é um fator de risco ⁽⁴⁹⁾. A mesma dualidade é vista no quesito tabagismo durante a gestação ^(49,50). Outros fatores importantes relacionados com o desenvolvimento de TEA é o nascimento pré-termo, baixo peso ao nascer, complicações na gestação e no nascimento como hipertensão, diabetes, sangramento pré parto e sofrimento fetal ^(22,49,51). Assim como o relatado no grupo de pacientes com DI, as frequências desses fatores de risco permaneceram baixas neste estudo pelo fato que os pacientes com etiologia já conhecida de TEA foram excluídos. Também não foram encontrados estudos que descreviam essas variáveis em

pacientes com TEA associado com DI de etiologia desconhecida em investigação para EIM e HPA.

A prevalência de EIM, HPA e PKU como etiologias de DI e TEA é baixa (12,14,15,16,29,30,31). Em um estudo realizado no Irã em 2009 com pacientes com DI de causa desconhecida a prevalência de PKU foi de 2,1% e HPA leve de 0,4% (16). Outro estudo de 2010 realizado na Espanha investigou a presença de EIM em pacientes com DI através de análise da urina e encontrou uma prevalência de 0,8% (14). Um estudo da Turquia encontrou uma prevalência de PKU de 0,7% em pacientes com TEA (29).

Na amostra deste estudo nenhum paciente apresentou níveis de Phe maiores que 3,5 mg/dL na dosagem através de papel filtro, não havendo nenhum paciente diagnosticado com HPA ou PKU. Em 02 de outubro de 2001, pela porta MS/SAS 429, a APAE foi cadastrada como SRTN no estado da Bahia e o estado entrou na fase II do PNTN, realizando triagem, a partir de então, para PKU, hipotireoidismo congênito, anemia falciforme e outras hemoglobinopatias (4). A amostra estudada apresentou uma média de idade baixa ($10,3 \pm 5$ anos), tendo os pacientes nascido no período em que a triagem neonatal para PKU já estava vigente, o que diminuiu a possibilidade de se encontrar casos não diagnosticados precocemente, sendo um dos fatores que podem ter contribuído para a não identificação de casos de HPA e PKU no estudo.

Apesar da cobertura populacional da triagem neonatal na Bahia ter crescido com o tempo, passando de 71,52% em 2003 para 90% em 2009, sendo superior a outros estados como Mato Grosso e Sergipe, cerca de 10% de municípios do interior continuam sem cobertura (35,36). Juntamente como isto foi observada uma associação de DI em áreas de baixa renda esteve relacionada com o maior número de nascimentos e falta de triagem pré-natal adequada (17). Com isso, o fato de a maioria da amostra avaliada neste estudo ser natural de áreas com alto IDH municipal e ser natural de Salvador e de sua área metropolitana pode ter contribuído para os achados na dosagem de Phe. No município de Monte Santo-BA o projeto “Censo Genética no Sertão” está avaliando a falha diagnóstica para HPA em uma amostra semelhante, tendo detectado, até o momento, 2 indivíduos com PKU entre os 92 estudados (dados obtidos através de comunicação individual). Esse achado positivo, comparado com o negativo encontrado nesta amostra, pode ser explicado pelo menor acesso do município ao serviço de triagem neonatal e a maior média de idade da amostra avaliada.

Além das limitações citadas com relação à média da idade da amostra e maior prevalência da naturalidade na capital do estado e de áreas com alto IDH municipal,

outros fatores como baixo tamanho amostral podem ter contribuído para alguns achados diferentes dos vistos na literatura e a ausência de casos de HPA e PKU. Por ser um estudo de caráter descritivo não pode ser avaliada a relação de causalidade entre nenhuma das variáveis estudadas e a presença de TEA e PKU.

VII. CONCLUSÃO

O presente trabalho descreveu uma amostra de pacientes com DI e TEA de etiologia desconhecida em investigação para HPA, tendo sua importância apesar de seu caráter descritivo e de suas limitações, pela pequena quantidade de trabalhos com o mesmo objetivo no cenário nacional.

Enquanto fatores como sexo masculino, escolaridade e condições socioeconômicas estiveram de acordo com dados encontrados na literatura relacionados à descrição geral de pacientes com DI e TEA, o mesmo não foi visto nas variáveis de fatores de risco pré-natais e perinatais, principalmente pelo caráter desta amostra que excluiu pacientes com etiologia já conhecida.

Nenhum paciente incluído no estudo foi diagnosticado com HPA ou PKU. Dentre os fatores que podem ter influenciado em tal resultado lista-se o pequeno tamanho amostral, baixa idade média da amostra, a predominância de indivíduos naturais de Salvador, portanto com mais acesso ao diagnóstico e menor prevalência de consanguinidade entre os genitores.

VIII. SUMMARY

CLINICAL CHARACTERIZATION OF INDIVIDUALS IN INVESTIGATION FOR HYPERPHENYLALANINEMIAS ON REFERENCE OUTPATIENT CLINIC IN SALVADOR, BAHIA

Introduction: Intellectual disability (ID) and autism spectrum disorder (ASD) are neurodevelopmental disorders that can have hyperphenylalaninemia (HPA) as one of its etiology. Since 2001, research for Phenylketonuria (PKU – the main cause of HPA) is part of neonatal screening in the state of Bahia. However, there may be unidentified cases, either by not performing the screening or due to diagnostic failures. ID and ASD have a strong social impact and your etiological investigation is important as a differential diagnosis of HPA, considering the heterogeneity of these conditions and the fact that HPA symptoms are frequent in individuals with ID and ASD. **Objectives:** To characterize the clinical and epidemiological profile of individuals with ID and ASD followed up at the reference outpatient clinics in Salvador in a etiological investigation for HPA. **Methodology:** A descriptive, cross-sectional, observational study based on data obtained from medical records and interviews with patients or caregivers at the outpatient clinics of Child Psychiatry and Genetic at the Magalhães Neto outpatient clinic from June 2016 to March 2017. In addition, were collected blood samples for the determination of phenylalanine (Phe) for the investigation of HPA. **Results:** The sample consisted of 57 individuals, 64,9% with ID and 35,1% with ID and associated ASD. The mean age was 10,5 years (± 5). In the population with ID, 78,4% were men and there was consanguinity among the parents in 15,5% of the cases. In the population with TEA, 75% were men and there was no report of consanguinity. The majority of the population in both groups were born in Salvador. There were no individuals diagnosed with HPA. **Conclusion:** The present study contributed to the clinical description of patients with ID and ASD of unknown etiology in Bahia, data that are scarce in the literature. The absence of identification of patients with HPA can be justified by the low sample and the composition of the sample of individuals who underwent neonatal screening, including prior investigation for HPA.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management. Bethesda: National Institutes of Health; 2001.
2. Nussbaum RL, Mcinnes RR, Willard HF. *Genética Médica*. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.
3. Och RK, Urton BB, Oganson GH, Etersson RP, Head WR. Phenylketonuria in adulthood : A collaborative study. *J Inherit Metab Dis* 2002 Set; 25(5):333-46.
4. Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Salvador. Manual de Práticas do Programa de Triagem Neonatal na Bahia. Salvador: Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Salvador; 2010.
5. Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, et al. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8 ed. New York: McGraw Hill; 2001. p.1667-1724.
6. Følling I. The discover of phenylketonuria. *Acta Paediatr Suppl* 1994 Dec; 407:4-10.
7. Penrose L, Quastel JH. Metabolic studies in phenylketonuria. *Biochem J* 1937 Feb; 31(2):266-74.
8. Anderson PJ, Wood SJ, Francis DE, Coleman L, Anderson V, Boneh A. Are neuropsychological impairments in children with early-treated phenylketonuria (PKU) related to white matter abnormalities or elevated phenylalanine levels? *Dev Neuropsychol* 2007;32(2):645-68.
9. Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab* 2007 Set; 92(1-2):63-70.
10. Smith I, Knowles J. Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2000 Out; 159(Suppl 2):S89-S93.
11. Vasconcelos MM. Retardo Mental. *J Pediatr* 2004; 80(2):71-82.
12. Sempere A, Arias A, Farré G, García-Villoria J, Rodríguez-Pombo P, Desviat LR, et al. Study of inborn errors of metabolism in urine from patients with unexplained mental retardation. *J Inherit Metab Dis* 2010 Fev;33(1):1-7.

13. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais DSM-5. American Psychiatric Association; 2015.
14. Ali YF, El-Morshedy S, Elsayed RM, El-Sherbini AM, El-Sayed SA, Abdelrahman NIA, et al. Metabolic screening and its impact in children with nonsyndromic intellectual disability. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017 Abr;13:1065-1070.
15. Balasubramanian B, Bhatt CV, Goyel NA. Genetic studies in children with intellectual disability and autistic spectrum of disorders. *Indian J Hum Genet* 2009 Set;15(3):103-107.
16. Ghiasvand NM, Aledavood A, Ghiasvand R, Borojeny FS, Aledavood AR, Seyed S, et al. Prevalence of classical phenylketonuria in mentally retarded individuals in Iran. *J Inherit Metab Dis* 2009 Set, 32(Suppl1):S283-S287.
17. Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, Dua T, Saxena S. Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies. *Res Dev Disabil* 2011 Mar-Abr;32(2):419-436.
18. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage na internet]. Censo demográfico do Brasil 2010 [acesso em 23 abr 2016]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>.
19. Malta DC, Stopa SR, Canuto R, Gomes NL, Mendes VLF, Goulart BNG, et al. Prevalência autorreferida de deficiência no Brasil segundo a Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Ciênc saúde coletiva* 2016;21(10):3253-3264.
20. Trabelsi M, Chelly I, Maazoul F, Chaabouni M, Ouertani I, Kraoua L. Epidemiologic and clinical characteristics of 458 Tunisian patients with intellectual deficiency and a reconsidered diagnostic strategy. *Eur J Med Genet* 2013 Jan;56(1):13-9.
21. Schieve LA, Clayton HB, Durkin MS, Wingate MS, Drews-Botsch C. Comparison of perinatal risk factors associated with autism spectrum disorder (ASD), intellectual disability (ID) and cooccurring ASD and ID. *J Autism Dev Disord* 2015 Ago;45(8):2361-2372.
22. Schieve LA, Tian LH, Rankin K, Kogan MD, Yeargin-Allsopp M, Visser S. Population impact of preterm birth and low birth weight on developmental disabilities in US children. *Ann Epidemiol* 2016 Abr;26(4):267-274.

23. Huang J, Zhu T, Qu Y, Mu D. Prenatal, perinatal and neonatal risk factors for intellectual disability: a systemic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016 Abr;11(4):e0153655.
24. Langridge AT, Glasson EJ, Nassar N, Jacoby P, Pennell C, Hagan R. Maternal conditions and perinatal characteristics associated with autism spectrum disorder and intellectual disability. *PLoS One* 2013;8(1):e50963.
25. Reiss AL, Feinstein C, Rosenbaum KN. Autism and genetic disorders. *Schizophr Bull* 1986; 12(4):724-38.
26. Baieli S, Pavone L, Meli C, Fiumara A, Coleman M. Autism and phenylketonuria. *J Autism Dev Disord* 2003 Abr; 33(2):201-4.
27. Steiner CE, Acosta AX, Guerreiro MM, Marques-de-Faria AP. Genotype and natural history in unrelated individuals with phenylketonuria and autistic behavior. *Arq Neuropsiquiatr* 2007 Jun; 65(2A):202-5.
28. Kheimer S, Halayem S, Azzuouz H, Siala H, Ferchichi M, Guedria A, et al. Autism in phenylketonuria patients: from clinical presentation to molecular defects. *J Child Neurol* 2016 Jun; 31(7):843-9.
29. Kiykim E, Zeybek CA, Zubarioglu T, Cansever S, Yalcinkaya, Soyucen E. Inherited metabolic disorders in Turkish patients with autism spectrum disorders. *Autism Res* 2016 Fev;9(2)217-223.
30. Spilioti M, Evangeliou AE, Tramma D, Theodoridou Z, Metaxas S, Michailidi E, et al. Evidence of treatable inborn errors of metabolism in a cohort of 187 Greek patients with autism spectrum disorder (ASD). *Front Hum Neurosci* 2013 Dez;7:858.
31. Campistol J, Díez-Juan M, Callejón L, Fernandez-De Miguel A, Casado M, Garcia Cazorla A, et al. Inborn error metabolic screening in individuals with nonsyndromic autism spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol* 2016 Ago;58(8):842-847.
32. Pinborough-Zimmerman J, Bilder D, Bakian A, Satterfield R, Carbone PS, Nangle BE. Sociodemographic risk factors associated with autism spectrum disorders and intellectual disability. *Autism Res* 2011 Dez;4(6):438-448.
33. Ayoub-Delobel M, Ehlinger V, Klapouszczak D, Maffre T, Raynaud J, Delpierre C. Socioeconomic disparities and prevalence of autism spectrum disorders and intellectual disability. *PLoS One* 2015;10(11):e0141964.

34. Amorim T, Boa-Sorte N, Leite, EFQ, Acosta, AX. Aspectos clínicos e demográficos da fenilcetonúria no Estado da Bahia. *Rev Paul Pediatr* 2011; 29(4):612-7
35. Marqui ABT. Panorama da triage neonatal para fenilcetonúria no Brasil. *Med (Ribeirão Preto Online)* 2016;49(6):517-525.
36. Almeida AM, Godinho TM, Rehem APP, Jalil HM, Fukuda TG, Araújo EP. Avaliação do programa de triagem neonatal na Bahia no ano de 2003. *Rev Bras Saúde Matern Infant* 2006 Jan;6(1):85-91.
37. Gomes TMP, Lima LHL, Bueno MKG, Araújo LA, Souza NM. Autism in Brazil: a systematic review of family challenges and coping strategies. *J Pediatr* 2015; 91(2):111-121
38. Tomaz RVV, Rosa TL, Van DB, Melo DG. Políticas públicas de saúde para deficientes intelectuais no Brasil: uma revisão integrativa. *Ciênc Saúde coletiva* 2016 Jan; 21(1):155-172.
39. Mercadante MT, Evans-Lacko S, Paula CS. Perspectives of intellectual disability in Latin America countries: epidemiology, policy and services for children and adults. *Curr Opin Psychiatry* 2009 Set; 22(5):469-74.
40. Karam SM, Riegel M, Segal SL, Félix TM, Barros AJ, Santos IS, et al. Genetic causes of intellectual disability in a birth cohort: a population-based study. *Am J Med Genet A* 2015 Jun;167(6):1204-1214.
41. Chelly J, Mandel JL. Monogenic causes of X-linked mental retardation. *Nat Rev Genet* 2001 Set;2(9):669-680.
42. Zheng X, Chen R, Li N, Du W, Pei L, Zhang J. Socioeconomic status and children with intellectual disability in China. *J Intellect Disabil Res* 2012 Fev;56(2):212-220.
43. Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil [homepage na internet]. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. Fundação João Pinheiro. [acesso em 28 jun 2017]. Disponível em:<http://www.atlasbrasil.org.br>
44. Hope S, Johannessen CH, Aanonsen NO, Stromme P. The investigation of inborn errors of metabolism as an underlying cause of idiopathic intellectual disability in adults in Norway. *Eur J Neurol* 2016 Jan;23(Suppl1):36-44.

45. Al-Salehi SM, Al-Hifthy EH, Ghaziuddin M. Autism in Saudi Arabia: presentation, clinical correlates and comorbidity. *Transcult Psychiatry* 2009 Jun;46(2):340-347.
46. Mahajnah M, Sharkia R, Shalabe H, Terkel-Dawer R, Akawi A, Zeknik N. Clinical characteristics of autism spectrum disorder in Israel: impact of ethnic and social diversities. *Biomed Res Int* 2015 Apr.
47. Mamidala MP, Kalikiri MK, Praveen Kumar PT, Rajesh N, Vallamakonda OR, Rajesh V. Consanguinity in India and its association with autism spectrum disorder. *Autism Res* 2015 Apr;8(2):224-228.
48. Lee BK, Magnusson C, Gardner RM, Blomström A, Newachaffer CJ, Burstyn I. Maternal hospitalization with infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun* 2015 Feb;44:100-105.
49. Hadjkacem I, Ayadi H, Mariem T, Sourour Y, Khemekhem K, Walha A. Prenatal, perinatal and postnatal factors associated with autism spectrum disorder. *J Pediatr* 2016 Nov;92(6):595-601.
50. Kalkbrenner AE, Braun JM, Durkins MS, Maenner MJ, Cunniff C, Lee LC. Maternal smoking during pregnancy and the prevalence of autism spectrum disorders, using data from the autism and developmental disabilities monitoring network. *Environ Health Perspect* 2012 Jul;120(7):1042-1048.
51. Joseph RM, O'Shea TM, Alred EN, Heeren T, Hirtz D, Paneth N. Prevalence and associated features of autism spectrum disorder in extremely low gestational age newborns at age 10 years. *Autism Res* 2017 Feb;10(2):224-232.

X. ANEXOS

ANEXO I: FICHA DE COLETA

DADOS GERAIS DA INVESTIGAÇÃO METABÓLICA AUTISMO E/OU DI	
1.	NOME DO PACIENTE:
2.	DATA DE NASCIMENTO: IDADE:
3.	PROCEDÊNCIA: () Baiana () HUPES/ Genética () HUPES/ Amb Autismo () OUTROS: _____
4.	DADOS COLETADOS: () Revisão de Prontuário () Consulta () OUTROS: _____
5.	NOME DO PAI: ESCOLARIDADE:
	OCUPAÇÃO:
6.	NOME DA MÃE: ESCOLARIDADE:
	OCUPAÇÃO:
7.	FILIAÇÃO BIOLÓGICA: () 1. Sim () 2. Não () 3. NS
8.	CONSANGUINIDADE ENTRE OS PAIS: () 1. Sim () 2. Não () 3. NS Grau: _____
9.	CIDADE DE NASCIMENTO: CIDADE DE RESIDÊNCIA:
10.	ENDEREÇO:
	CEP:
11.	TELEFONE:
12.	RG (Caso menor colocar RG do responsável):
13.	CARTÃO SUS:
14.	Renda familiar mensal por faixa salarial (salário mínimo): 1. Até ¼ () 2. De mais de ¼ a ½ () 3. De mais de ½ a 1 () 4. De mais de 1 a 2 () 5. De mais de 2 a 3 () 6. De 3 a 4 () 7. Mais de 4 ()
CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA	
15.	Raça/Cor () 1. Negro () 2. Pardo () 3. Branco () 4. Indígena (Auto-denominação): () 5. Outro _____
16.	Cabelo (Textura): () 1. Crespo () 2. Ondulado () 3. Liso
17.	Nariz: () 1. Achatado () 2. Médio () 3. Fino
18.	Lábios (Forma): () 1. Grossa () 2. Média () 3. Fina
19.	Pele (Cor): () 1. Preta () 2. Marrom () 3. Branca
20.	Raça/Cor () 1. Negro () 2. Mulato Escuro () 3. Mulato Médio () 4. Mulato Claro (Análise fenotípica): () 5. Branco () 6. Outros _____
ANCESTRALIDADE REFERIDA DOS PAIS E AVÓS DO PACIENTE	
(1) Negro (2) Mulato (3) Branco (4) Índio (5) Não sabe informar (6) Outro	
21.	Pai: () Local de nascimento:
22.	Avó Paterna: () Local de nascimento:
23.	Avô Paterno: () Local de nascimento:
24.	Mãe: () Local de nascimento:
25.	Avó Materna: () Local de nascimento:
26.	Avô Materno: () Local de nascimento:

DADOS CLÍNICOS	
1.	MEDICAMENTOS EM USO:
2.	DIAGNÓSTICO CLÍNICO (marcar mais de dois itens caso sejam mais de um sintoma apresentado): 1. () Deficiência Intelectual Qual: () Sindrômica () Isolada () Outra Descrever: _____ 2. () Atraso de Desenvolvimento Neuropsicomotor Demorou: () Sugar () Sentar () Engatinhar () Falar () Dependente 3. () TEA (autista) Qual: () Alto Rendimento () Outros: _____
3.	CID:
4.	AVALIAÇÃO PSICOLÓGICA: () SIM () NÃO
5.	QUAL INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO PSICOLÓGICO: PARA TEA: Apresentou DI: () SIM () NÃO PARA DI: Apresentou TEA: () SIM () NÃO
6.	OUTRAS COMORBIDADES: () SIM () NÃO Sintomatologia: () agitação psicomotora () irritabilidade () agressividade () nervosismo () psicose () distúrbio comportamento () convulsão () epilepsia () retardo do crescimento () regressão neurológica () hepatoesplenomegalia () vômitos () dificuldade de alimentação () dismorfias () hipotonia () intoxicação () alterações visuais () infecções recorrentes () hipoglicemia () OUTROS: _____
7.	Com quantos anos... Sentou?_____ Engatinhou?_____ Andou?_____ Primeiras palavras?_____ Primeiras frases?_____ Controlou os esfíncteres: dia?_____ noite? _____ Problemas de linguagem 1. Sim () 2. Não () Qual(is) _____ Foi observado algum atraso no desenvolvimento, quando comparado a crianças da mesma idade? 1. Sim (Qual) () _____ 2. Não () _____
ESCOLA	
8.	Escola: 1. Pública () 2. Particular () 3. Especial () Nome da escola _____ Idade de início da vida escolar: _____ A criança frequentou a pré-escola? () Não () por 1 ano () por 2 anos () por 3 anos () por 4 anos Ler: 1. Sim () 2. Não () Escreve: 1. Sim () 2. Não () Série atual: _____ No caso de evasão, qual o motivo? _____ Repetência: 1. Sim () 2. Não () Série (s)? _____ Dificuldades (matérias) _____ Fez reforço escolar ou acompanhamento psicopedagógico (qualquer outro especializado)? 1. Sim () 2. Não () Qual? _____ Duração? _____
GESTAÇÃO	
9.	Pré-natal: 1. Sim () 2. Não () 3. Não sabe informar ()
10.	Intercorrências: 1. Sim () Qual: _____ 2. Não () 3. Não sabe informar ()
11.	Infec. maternas: 1. Sim () : 1. CMV () 2. Rubéola () 3. HIV () 4. toxoplasmose () 5. sífilis () 6. herpes () 7. Outra () Qual: _____ 8. Não sabe informar () 2. Não () 3. Não sabe informar ()
12.	Uso de medicamento pela mãe: 1. Sim () Qual: _____ 2. Não () 3. Não sabe informar () Uso de droga pela mãe: 1. Sim () Qual: _____ 2. Não () 3. Não sabe informar ()
13.	Tentativa de aborto na gestação: 1. Sim () Método: _____ 2. Não () 3. Não informado ()

PERÍODO PERINATAL	
14.	Intercorrências: 1.Sim() Qual: _____ 2.Não() 3. Não sabe informar()
15.	Local de nascimento: 1.Hospital() 2.Casa() 3.Outros() _____ Permanência no hospital: 1.Sim() quanto tempo: _____ 2.Não() 3. Não lembra()
16.	Peso ao nascer inferior a 1.500g: 1.Sim() 2.Não() 3.Não sabe informar()
17.	Sufrimento fetal: 1.Sim() 2.Não() 3. Não sabe informar() Cronologia: 1.Termo() 2.Pré-termo() 3.Pós-termo()
HISTÓRIA FAMILIAR	
18.	<p>MARCAR CASO POSITIVO:</p> <p>1. () História de morte neonatal:</p> <p>A. Idade Falecimento (dias/meses): _____ Motivo: _____</p> <p>B. Idade Falecimento (dias/meses): _____ Motivo: _____</p> <p>C. Idade Falecimento (dias/meses): _____ Motivo: _____</p> <p>D. Idade Falecimento (dias/meses): _____ Motivo: _____</p> <p>2. () Outros casos semelhantes na família:</p> <p>A. Com diagnóstico () Qual: _____ Sem Diagnóstico () Descrever Sintomas: _____ Falecimento: () Sim () Não Idade: _____</p> <p>B. Com diagnóstico () Qual: _____ Sem Diagnóstico () Descrever Sintomas: _____ Falecimento: () Sim () Não Idade: _____</p> <p>C. Com diagnóstico () Qual: _____ Sem Diagnóstico () Descrever Sintomas: _____ Falecimento: () Sim () Não Idade: _____</p> <p>D. Com diagnóstico () Qual: _____ Sem Diagnóstico () Descrever Sintomas: _____ Falecimento: () Sim () Não Idade: _____</p> <p>3. () História de outras doenças na família</p> <p>A. Descrever Quais: _____ Parentesco: _____</p> <p>B. Descrever Quais: _____ Parentesco: _____</p> <p>C. Descrever Quais: _____ Parentesco: _____</p> <p>D. Descrever Quais: _____ Parentesco: _____</p>
EXAMES	
19.	<p>EXAMES DE PRIMEIRA TRIAGEM:</p> <p>1. Em Plasma/Sangue Impregnado em Papel Filtro</p> <p><input type="checkbox"/> Amônia <input type="checkbox"/> Perfil Acilcarnitinas</p> <p><input type="checkbox"/> Lactato <input type="checkbox"/> Quitotriosidase</p> <p><input type="checkbox"/> Homocisteína <input type="checkbox"/> Cromatografia de aminoácidos</p> <p>2. Em urina</p> <p><input type="checkbox"/> Ácidos Orgânicos <input type="checkbox"/> Triagem Eim simples</p> <p><input type="checkbox"/> Glicosaminoglicos <input type="checkbox"/> Creatina/creatinina</p> <p>EXAMES DE SEGUNDA TRIAGEM:</p> <p>1. Imagem:</p> <p>() RMN: _____</p> <p>() TC: _____</p>

	<p>() USG: _____</p> <p>2. Dosagens bioquímicas:</p> <p>() Ensaio Enzimático Qual: _____</p> <p>() Dosagens Metabólicas Qual: _____</p>
HIPOTESE DIAGNÓSTICA	
20.	<p>Qual: _____</p> <p>Confirmada: () SIM () NÃO Data Confirmação: _____</p> <p>Diagnóstico final: _____</p>

ANEXO 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Estudo: "**Implantação de uma Rede de Investigação das Hiperfenilalaninemias nas Regiões Norte e Nordeste do Brasil**"

Pesquisador Responsável: **Prof. Dra. Angelina Xavier Acosta**

O (A) Senhor (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que o (a) senhor (a) não consiga entender, converse com o pesquisador responsável pelo estudo ou com um membro da equipe desta pesquisa para esclarecê-los.

A proposta deste termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) é explicar tudo sobre o estudo e solicitar a sua permissão para participar do mesmo.

OBSERVAÇÃO: Caso o paciente não tenha condições de ler e/ou compreender este TCLE, o mesmo poderá ser assinado e datado por um membro da família ou responsável legal pelo paciente.

Objetivo do Estudo

O objetivo principal do estudo é Implantar um centro colaborativo especializado no diagnóstico e acompanhamento das HPA no âmbito do SUS nas regiões NO e NE. Dentro disso, os objetivos específicos são:

- Determinar o perfil clínico e epidemiológico das HPA na população estudada;
 - Detectar mutações no gene da PAH em indivíduos com diagnóstico de HPA;
 - Descrever da distribuição das mutações do gene da PAH nas regiões norte/nordeste brasileiras;
 - Propor painel de mutações mais comuns em cada estado do nordeste e alguns estados do norte do Brasil, para avaliação individualizada;
 - Definir as bases moleculares responsáveis pela HPA, disponibilizando técnicas de biologia molecular para os indivíduos procedentes dos estados das regiões NO e NE do Brasil;
 - Identificar mutações potencialmente responsivas ao tratamento com o cofator tetrahydrobiopterina (BH4);
 - Testar a resposta bioquímica ao BH4 nos pacientes com mutações potencialmente responsivas a este fármaco;
 - Comparar o nível de funcionamento intelectual e cognitivo de pacientes responsivos ao BH4 com grupo de pacientes com intervenção dietética apenas;
 - Investigar HPA, aminoacidopatias, deficiência da biotinidase, ácidos orgânicos, mucopolissacaridoses, X-frágil e MLPA para X em pacientes com DI e TEA,
-

atendidos no Serviço de Genética Médica do HUPES e do Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Autismo (LABIRINTO) da Escola Bahiana de Medicina;

- Elaborar protocolos de investigação metabólica e molecular para pacientes com DI e TEA.
- Disponibilizar a cromatografia de aminoácidos por HPLC para os pacientes com DI e TEA cuja triagem para HPA tenha sido negativa, disponibilizando exame laboratorial de forma criteriosa e eficiente para diagnóstico de EIM atendendo à demanda dessas regiões que não dispõem dessa tecnologia no âmbito SUS, minimizando as desigualdades nacionais;
- Disponibilizar laboratórios equipados para pesquisas, auxiliando em projetos de pós-graduação, doutorados e mestrados, e graduação, iniciação científica.

Duração do Estudo

A duração total do estudo é de 2 anos, mas a sua participação no estudo será de aproximadamente 4 dias para os participantes que testarão a resposta bioquímica para o BH₄ e, um turno para os participantes com DI e/ou TEA atendidos no Serviço de Genética Médica do HUPES e do Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Autismo (LABIRINTO).

Descrição do Estudo

Participarão do estudo aproximadamente 200 indivíduos com diagnóstico confirmado de PKU e em torno de 100 indivíduos com diagnóstico de DI e/ou TEA. Este estudo será realizado em centros de acompanhamento de pacientes com PKU, os testes moleculares serão realizados na APAE-Salvador e os testes bioquímicos no Serviço de Genética Médica – HUPES/UFBA.

O (a) Senhor (a) foi escolhido (a) a participar do estudo porque é responsável pelo pacientes e/ou pacientes com diagnóstico confirmado de PKU; ou com diagnóstico confirmado de DI; ou com diagnóstico confirmado de TEA. Vale salientar que os pacientes com diagnóstico confirmado de DI e/ou TEA não participarão do teste de resposta bioquímica ao BH₄ e virse/versa.

Procedimento do Estudo

Após entender e concordar em participar, serão realizados:

- Avaliações clínicas e neuropsicológicas, através de exames clínicos e testes psicológicos;
 - Triagens mutacionais para o gene da fenilalanina-hidroxilase, alterações nesse gene provocam o distúrbio da PKU. Para a realização deste procedimento será
-

necessário coletar 10ml de sangue da veia do antebraço. Este exame não faz parte da rotina para o tratamento dos pacientes com PKU (somente para os pacientes que participarão do teste de resposta ao BH4);

- Dosagens de Phe através da técnica de HPLC - cromatografia líquida de alta eficiência serão realizadas no momento da administração do BH4, 4 e 8 horas depois. Todas as dosagens serão realizadas em duplicata, sendo a média entre as duas dosagens considerada como resultado final. Este exame não faz parte da rotina para o tratamento dos pacientes com PKU (somente para os pacientes que participarão do teste de resposta ao BH4);
- Avaliação de resposta ao BH4, através do teste de sobrecarga com BH4. Neste procedimento os pacientes com diagnóstico de PKU e que apresentarem genótipo potencialmente responsivo ao BH4 serão instruídos a permanecer dois dias recebendo dieta normal, não restrita em fenilalanina. Serão então hospitalizados para melhor controle e no dia anterior ao teste, os níveis de Phe serão dosados em 3 ocasiões (8h, 12h e 16h) para avaliar a variação dos níveis de Phe. No dia seguinte, os pacientes receberão por via oral o BH4 em dose única de 20mg/kg. Esta intervenção não faz parte da rotina para o tratamento dos pacientes com PKU (somente para os pacientes que participarão do teste de resposta ao BH4);
- Dosagem de aminoácidos em plasma sanguíneo através da técnica de HPLC - cromatografia líquida de alta eficiência, dosagem da biotinidase, creatina, estudo molecular para X-frágil e MLPA para X. Dosagens de glicosaminoglicanos em urina. Para a realização destes procedimentos será necessário coletar 10ml de sangue da veia do antebraço e 30 ml de urina (somente os pacientes com diagnóstico confirmado de DI e/ou TEA);
- A determinação dos níveis de Phe para fins de triagem e diagnóstico de pacientes com DI e TEA será realizada através de análise de gotas de santo seco por método enzimático. Para a realização deste procedimento será necessário impregnar o papel filtro com gotas de sangue do dedo indicador. Este exame faz parte da rotina das triagens neonatais (somente os pacientes com diagnóstico confirmado de DI e/ou TEA);

O prazo para entrega do resultado dependerá da quantidade de testes genéticos a serem realizados. Ao final da avaliação será entregue um relatório contendo

informações do paciente, material utilizado para análise, testes realizados com as respectivas metodologias utilizadas, resultado dos testes e conclusão diagnóstica. Este relatório conterá as informações necessárias para que você possa receber um aconselhamento genético adequado e obtenha informações sobre possibilidades terapêuticas.

Riscos Potenciais, Efeitos Colaterais e Desconforto

Como o projeto possui duas linhas diferentes de pesquisa. Para os participantes da pesquisa que forem incluídos na linha de DI e TEA; e também para os participantes com PKU os riscos estão associados com a coleta de sangue que incluem: dor, hematoma, ou outro desconforto no local da coleta. Raramente desmaio ou infecções no local de punção podem ocorrer. Cuidados devem ser tomados para minimizar esses riscos. Somente os pacientes com PKU que participarem da avaliação de resposta ao BH4 podem ocorrer efeitos colaterais que não são conhecidos até o momento ou não foram relatados.

Benefícios para o participante

Para os participantes da pesquisa diagnosticados com PKU será possível implantar a nível SUS a identificação de mutações potencialmente responsivas ao tratamento com o cofator tetrahidrobiopterina (BH4); além de ser possível para estes pacientes responsivos a este tipo de tratamento propor este protocolo no âmbito SUS, especialmente para aqueles pacientes com graves dificuldades em seguir a dietoterapia padrão. Já para os pacientes com DI e TEA será possível determinar a etiologia destas doenças, o que poderá beneficiar, e muito, o participante da pesquisa já que para as hiperfenilalaninemias existem tratamentos disponíveis.

Compensação

Você não receberá nenhuma compensação para participar desta pesquisa e também não terá nenhuma despesa adicional. Se você vier a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, têm direito à indenização, por parte do pesquisador, do patrocinador e das instituições envolvidas nas diferentes fases da pesquisa. E caso você tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa haverá ressarcimento em dinheiro, ou mediante depósito em conta-corrente.

Participação Voluntária/Desistência do Estudo

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária, ou seja, você somente participa se quiser.

A não participação no estudo não implicará em nenhuma alteração no seu acompanhamento médico tão pouco alterará a relação da equipe médica com o mesmo. Após assinar o consentimento, você terá total liberdade de retirá-lo a qualquer momento e deixar de participar do estudo se assim o desejar, sem quaisquer prejuízos à continuidade do tratamento e acompanhamento na instituição.

Novas Informações

Quaisquer novas informações que possam afetar a sua segurança ou influenciar na sua decisão de continuar a participação no estudo serão fornecidas a você por escrito. Se você decidir continuar neste estudo, terá que assinar um novo (revisado) Termo de Consentimento informado para documentar seu conhecimento sobre novas informações.

Em Caso de Danos Relacionados à Pesquisa

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Utilização de Registros Médicos e Confidencialidade

Todas as informações colhidas e os resultados dos testes serão analisados em caráter estritamente científico, mantendo-se a confidencialidade (segredo) do paciente a todo o momento, ou seja, em nenhum momento os dados que o identifique serão divulgados, a menos que seja exigido por lei.

O material coletado e o questionário respondido serão processados, analisados e estocados no Laboratório de Genética Médica do HUPES/UFBA. Os registros médicos que trazem a sua identificação e esse termo de consentimento assinado poderão ser inspecionados por agências reguladoras e pelo CEP. Os resultados desta pesquisa poderão ser apresentados em reuniões ou publicações, contudo, sua identidade não será revelada nessas apresentações.

Quem Devo Entrar em Contato em Caso de Dúvida

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os responsáveis pelo estudo nesta instituição são:

Pesquisador Responsável:

Dra Angelina Xavier Acosta

Professora Adjunta da FMB/UFBA

Chefe do Serviço de Genética Médica do HUPES/UFBA

Instituições Envolvidas:

Laboratório de Genética Médica HUPES/UFBA
Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular- LABIMUNO/ICS/UFBA
Departamento de Ciências da Vida – DCV/UNEB
Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais – APAE/Salvador

Em caso de dúvida entrar contato com o pesquisador responsável:

E-mail: axacosta@hotmail.com

Telefones: (71) 3283 8109/ (71) 3176 2246

Contato e/ou denúncias ao Comitê de Ética em Pesquisa:

CEP HUPES

Hospital Universitário Prof. Edgar Santos

Av Augusto Viana, s/n, Canela

Telefone: (71) 3283 8043

Declaração de Consentimento

Concordo em participar do estudo intitulado "Implantação de uma Rede de Investigação das Hiperfenilalaninemias nas Regiões Norte e Nordeste do Brasil".

Li e entendi o documento de consentimento e o objetivo do estudo, bem como seus possíveis benefícios e riscos. Tive oportunidade de perguntar sobre o estudo e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Entendo que estou livre para decidir não participar desta pesquisa. Entendo que ao assinar este documento, não estou abdicando de nenhum de meus direitos legais.

Eu autorizo a utilização dos meus registros médicos (prontuários médico) pelo pesquisador, autoridades regulatórias e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição.

Nome do Sujeito de Pesquisa Letra de Forma ou à
Máquina

Data

Assinatura do Sujeito de Pesquisa

Nome do Representante Legal do Sujeito de Pesquisa
Letra de Forma ou à Máquina (quando aplicável)

Data

Assinatura do Representante Legal do Sujeito de
Pesquisa (quando aplicável)

Nome da pessoa obtendo o Consentimento

Data

Assinatura da Pessoa Obtendo o Consentimento

Nome do Pesquisador Principal

Data

Assinatura e Carimbo do Pesquisador Principal

ANEXO 3: TERMO DE ASSENTIMENTO

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa **"Implantação de uma Rede de Investigação das Hiperfenilalaninemias nas Regiões Norte e Nordeste do Brasil"**. Neste estudo pretendemos implantar um centro colaborativo especializado no diagnóstico e acompanhamento das HPA no âmbito do SUS nas regiões NO e NE. O motivo que nos leva a estudar esse assunto é diagnosticar precocemente as HPA, pois existem tratamentos disponíveis. Este projeto foi dividido em duas linhas de pesquisa: a primeira vai avaliar se um novo tipo de tratamento para pacientes com HPA é eficaz; e a outra linha vai investigar se pacientes com Deficiência Intelectual e/ou Transtorno do Espectro Autista tem alterações metabólicas ou moleculares. O tratamento dietético é o padrão ouro para o tratamento dessa doença, mas apresenta alguns inconvenientes, tais como a adesão do paciente a uma dieta restritiva e as implicações socio-afetivas que podem advir desta realidade. Vias alternativas de tratamento devem ser propostas, por isso a identificação de indivíduos responsivos ao BH₄ em nosso meio através da investigação molecular será de grande relevância. Além disso, a partir da investigação metabólica e/ou molecular dos pacientes com DI e/ou TEA é possível fazer um esclarecimento à família afetada, permitindo inclusive tratamentos mais adequados. Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos:

- Avaliações clínicas e neuropsicológicas, através de exames clínicos e testes psicológicos;
- Triagens mutacionais para o gene da fenilalanina-hidroxilase, alterações nesse gene provocam o distúrbio da PKU. Para a realização deste procedimento será necessário coletar 10ml de sangue da veia do antebraço. Este exame não faz parte da rotina para o tratamento dos pacientes com PKU (somente para os pacientes que participarão do teste de resposta ao BH₄);
- Dosagens de Phe através da técnica de HPLC - cromatografia líquida de alta eficiência serão realizadas no momento da administração do BH₄, 4 e 8 horas depois. Todas as dosagens serão realizadas em duplicata, sendo a média entre as duas dosagens considerada como resultado final. Este exame não faz parte da rotina para o tratamento dos pacientes com PKU (somente para os pacientes que participarão do teste de resposta ao BH₄);

- Avaliação de resposta ao BH₄, através do teste de sobrecarga com BH₄. Neste procedimento os pacientes com diagnóstico de PKU e que apresentarem genótipo potencialmente responsivo ao BH₄ serão instruídos a permanecer dois dias recebendo dieta normal, não restrita em fenilalanina. Serão então hospitalizados para melhor controle e no dia anterior ao teste, os níveis de Phe serão dosados em 3 ocasiões (8h, 12h e 16h) para avaliar a variação dos níveis de Phe. No dia seguinte, os pacientes receberão por via oral o BH₄ em dose única de 20mg/kg. Esta intervenção não faz parte da rotina para o tratamento dos pacientes com PKU (somente para os pacientes que participarão do teste de resposta ao BH₄);
- Dosagem de aminoácidos em plasma sanguíneo através da técnica de HPLC - cromatografia líquida de alta eficiência, dosagem da biotinidase, creatina, estudo molecular para X-frágil e MLPA para X. Dosagens de glicosaminoglicanos em urina. Para a realização destes procedimentos será necessário coletar 10ml de sangue da veia do antebraço e 30 ml de urina (somente os pacientes com diagnóstico confirmado de DI e/ou TEA);
- A determinação dos níveis de Phe para fins de triagem e diagnóstico de pacientes com DI e TEA será realizada através de análise de gotas de sangue por método enzimático. Para a realização deste procedimento será necessário impregnar o papel filtro com gotas de sangue do dedo indicador. Este exame faz parte da rotina das triagens neonatais (somente os pacientes com diagnóstico confirmado de DI e/ou TEA);

Para participar deste estudo, o responsável por você deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido(a) em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se. O responsável por você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido(a) pelo pesquisador que irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Você não será identificado em nenhuma publicação. Este estudo apresenta risco mínimo, isto é, o mesmo risco existente em atividades rotineiras como conversar, tomar banho, ler etc. Apesar disso, você tem assegurado o direito a ressarcimento ou indenização no caso de quaisquer danos eventualmente produzidos pela pesquisa. Os resultados estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique

sua participação não será liberado sem a permissão do responsável por você. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 anos, e após esse tempo serão destruídos. O material coletado e o questionário respondido serão processados, analisados e estocados no Laboratório de Genética Médica do HUPES/UFBA. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida a você.

Eu, _____, portador(a) do documento de Identidade _____, fui informado(a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações, e o meu responsável poderá modificar a decisão de participar se assim o desejar. Tendo o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo assentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Salvador, ____ de _____ de _____

Assinatura do(a) menor

Assinatura do(a) pesquisador(a)

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar:

PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL: DRA ANGELINA XAVIER ACOSTA

ENDEREÇO: AV. AUGUSTO VIANA, S/N, HUPES, CANELA

SALA: SETOR GENÉTICA MÉDICA ANDAR: 6ª ANDAR

HORÁRIOS DE ATENDIMENTO: 8:00 AS 16:00 HORAS

SALVADOR (BA) - CEP: 40160-110

FONE: (71) 3283 8109 / E-MAIL: AXACOSTA@HOTMAIL.COM

CEP/HUPES- COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS- UFBA
SALVADOR (BA) - CEP: 4011060
FONE: (71) 3283-8043 / E-MAIL: cep.hupes@gmail.com

ANEXO 4: PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Implantação de uma Rede de Investigação das Hiperfenilalaninemias nas Regiões Norte e Nordeste do Brasil

Pesquisador: Angelina Xavier Acosta

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP);

Versão: 1

CAAE: 44708615.1.1001.0049

Instituição Proponente: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

Patrocinador Principal: CNPQ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.410.934

Apresentação do Projeto:

As hiperfenilalaninemias (HPA), em especial, a Fenilcetonúria (PKU) estão entre os erros inatos do metabolismo (EIM) mais bem estudados, por fazerem parte de programas de triagem neonatal em todo o mundo. No Brasil, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) garante o rastreamento, confirmação diagnóstica e tratamento desta condição em todo o país, através dos Serviços de Referência em Triagem Neonatal

(SRTN). Apesar do PNTN do estado da Bahia oferecer o diagnóstico bioquímico de PKU, a maioria das quantificações para acompanhamento dos níveis de fenilalanina e tirosina é encaminhada para as regiões sul e sudeste do país, realidade também observada nos outros SRTNs da região norte-nordeste. Além disso, a investigação molecular, através da detecção de mutações no gene da fenilalanina hidroxilase (PAH) não está prevista,

e existem poucos dados a este respeito na região norte (N) e nordeste (NE) do Brasil. Ademais, como o tratamento clássico para essa doença é baseada na dietoterapia que é complexa e de longa duração, a adesão ao tratamento torna-se mais difícil principalmente a partir da idade escolar. Sendo, assim, outras opções terapêuticas que também controlam os níveis de fenilalanina estão sendo sugeridas como a administração oral de tetrahydrobiopterina (BH4). A responsividade

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
 Bairro: Canaleta CEP: 40.110-060
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-6043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.410.034

a este tipo de tratamento parece ser multifatorial, sendo o genótipo um dos seus fatores determinantes. Ademais, como a principal sintomatologia dos pacientes com PKU não tratados é a deficiência intelectual (DI), assim como transtornos do espectro autista (TEA), triagens desse EIM em indivíduos com DI e TEA tomam-se a primeira etapa de investigação de desordens bioquímicas neste grupo de pacientes. Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo implantar um centro especializado no diagnóstico e acompanhamento das HPA, no âmbito do SUS nas regiões N e NE, permitindo caracterizar os pacientes com HPA, quanto aos seus aspectos clínicos, demográficos, epidemiológicos, moleculares e de responsividade ao BH4; além de reavaliar pacientes com DI que não realizaram a triagem neonatal e podem estar diagnosticados erroneamente. Além disso, alguns trabalhos relataram que Transtornos do Espectro Autista (TEA) também foram associados ao PKU. Participarão do estudo pacientes com diagnóstico confirmado de PKU provenientes da região Norte e Nordeste para a caracterização genotípica e avaliação da responsividade ao BH4. Além disso, serão selecionados pacientes com DI e TEA de alguns centros de Salvador-BA para avaliação de aminoacidopatias. O estabelecimento desta Rede envolvendo as regiões Norte e NE permitirá o acesso à investigação/acompanhamento de alta tecnologia de pacientes com HPA no SUS dessas regiões. Além disso, será possível estimar a frequência de HPA como causa de DI não diagnosticado e TEA, o que permitirá um estabelecimento de políticas específicas, visando não só a atenção adequada a esse grupo da população e às suas famílias, mas também o desenvolvimento de programas de prevenção garantindo atendimento adequado na área da genética clínica para a população geral. Por isso, a implantação de um centro colaborativo especializado no diagnóstico e acompanhamento em HPA será de fundamental importância para atender a demanda dessa população.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Implantar um centro colaborativo especializado no diagnóstico e acompanhamento das HPA no âmbito do SUS nas regiões NO e NE.

Objetivo Secundário:

- Determinar o perfil clínico e epidemiológico das HPA na população estudada;- Detectar mutações no gene da PAH em indivíduos com diagnóstico

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
 Bairro: Canela CEP: 40.110-060
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGAR SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.410.834

de HPA;

- Descrever a distribuição das mutações do gene da PAH nas regiões norte/nordeste brasileiras;
- Propor painel de mutações mais comuns em cada estado do nordeste e alguns estados do norte do Brasil, para avaliação individualizada;
- Definir as bases moleculares responsáveis pela HPA, disponibilizando técnicas de biologia molecular para os indivíduos procedentes dos estados das regiões NO e NE do Brasil;
- Identificar mutações potencialmente responsivas ao tratamento com o cofator tetrahidrobiopterina (BH4);
- Testar a resposta bioquímica ao BH4 nos pacientes com mutações potencialmente responsivas a este fármaco;
- Comparar o nível de funcionamento intelectual e cognitivo de pacientes responsivos ao BH4 com grupo de pacientes com intervenção dietética apenas;
- Investigar HPA em pacientes com DI e TEA, atendidos no Serviço de Genética Médica do HUPES e do Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Autismo (LABIRINTO) da Escola Bahiana de Medicina;
- Disponibilizar a cromatografia de aminoácidos por HPLC para os pacientes com DI e TEA cuja triagem para HPA tenha sido negativa, disponibilizando exame laboratorial de forma criteriosa e eficiente para diagnóstico de EIM atendendo a demanda dessas regiões que não dispõem dessa tecnologia no âmbito SUS, minimizando as desigualdades nacionais;
- Disponibilizar laboratórios equipados para pesquisas, auxiliando em projetos de pós-graduação, doutorados e mestrados, e graduação, iniciação científica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Como o projeto possui duas linhas diferentes de pesquisa. Para os participantes da pesquisa que forem incluídos na linha de DI e TEA; e também para os participantes com PKU os riscos estão associados com a coleta de sangue que incluem: dor, hematoma, ou outro desconforto no local da coleta. Raramente desmaio ou infecções no local de punção podem ocorrer. Cuidados devem ser tomados para minimizar esses riscos. Somente os pacientes com PKU que participarem da avaliação de resposta ao BH4 podem ocorrer efeitos colaterais que não são conhecidos até o momento ou não foram relatados.

Benefícios:

Para os participantes da pesquisa diagnosticados com PKU será possível implantar a nível SUS a identificação de mutações potencialmente responsivas ao tratamento com o cofator

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
 Bairro: Canela CEP: 40.110-060
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.410.034

tetrahidrobiopterina (BH4); além de ser possível para estes pacientes responsivos a este tipo de tratamento propor este protocolo no âmbito SUS, especialmente para aqueles pacientes com graves dificuldades em seguir a dietoterapia padrão. Já para os pacientes com DI e TEA será possível determinar a etiologia destas doenças, o que poderá beneficiar, e muito, o participante da pesquisa já que para as hiperfenilalaninemias existem tratamentos disponíveis.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide conclusões.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE e Termo de Assentimento adequados.

Recomendações:

Vide conclusões.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise do protocolo e do TCLE e do Termo de Assentimento postados posteriormente pelo Pesquisador, o CEP foi favorável a aprovação do protocolo.

Considerações Finais a critério do CEP:

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar

Bairro: Canela

CEP: 40.110-060

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-8043

Fax: (71)3283-8140

E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.410.004

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em ____/____/____ e ao término do estudo.

Situação: Projeto Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	TCLE PKU.doc	12/08/2015 15:03:01		Postado
Outros	Termo de Assentimento Para Menores.doc	12/08/2015 15:02:42		Postado
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_482460.pdf	04/05/2015 12:56:29		Acelto
Outros	Equipe 2.jpg	04/05/2015 12:55:52		Acelto
Outros	Equipe.pdf	04/05/2015 12:54:58		Acelto
Outros	Carta Encaminhamento ao CEP.pdf	04/05/2015 12:54:21		Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta Anuência Serviço de Genética.pdf	04/05/2015 12:53:54		Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta Anuência FMJ.pdf	04/05/2015 12:53:38		Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta Anuência Ceára.pdf	04/05/2015 12:53:24		Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta Anuência APAE.pdf	04/05/2015 12:53:10		Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta Anuência Bahiana.pdf	04/05/2015 12:52:59		Acelto
Folha de Rosto	Folha de Rosto.pdf	04/05/2015 12:51:47		Acelto
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE PKU.pdf	25/03/2015 10:30:19		Acelto

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar

Bairro: Canela

CEP: 40.110-060

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-8043

Fax: (71)3283-8140

E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.410.034

Justificativa de Ausência	TCLE PKU.pdf	25/03/2015 10:30:19		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CNPq Doenças Raras Angelina Xavier.pdf	25/03/2015 09:25:24		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 16 de Fevereiro de 2016

Assinado por:
REGINA SANTOS
 (Coordenador)

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
 Bairro: Canela CEP: 40.110-060
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: ccp.hupes@gmail.com