

FENILCETONÚRIA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE: AVALIAÇÃO DE ADEÇÃO AO TRATAMENTO EM UM CENTRO DE ATENDIMENTO DO RIO GRANDE DO SUL**PHENYLKETONURIA IN THE PUBLIC HEALTH SYSTEM: ASSESSMENT OF ADHERENCE TO TREATMENT IN A MEDICAL CARE CENTER IN RIO GRANDE DO SUL**

Tatiéle Nalin¹, Ingrid Dalira Schweigert Perry², Lília Farret Refosco³, Cristina Brinckmann Oliveira Netto³, Carolina Fischinger Moura de Souza³, Tatiane Alves Vieira³, Paulo Dornelles Picon⁴,
Ida Vanessa Doederlein Schwartz^{1,3,5}

RESUMO

Introdução: Fenilcetonúria (PKU) é um erro inato do metabolismo no qual ocorre um aumento dos níveis séricos do aminoácido fenilalanina.

Objetivo: O presente estudo teve como objetivo avaliar a adesão ao tratamento de pacientes com PKU atendidos em um centro de referência do Rio Grande do Sul.

Métodos: Estudo transversal de pacientes com PKU atendidos no ambulatório do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil. Os parâmetros de adesão considerados foram a mediana de fenilalanina plasmática no último ano (critério 1); o consumo de fenilalanina (critério 2); o consumo de fórmula metabólica (critério 3); e o questionamento direto aos pacientes/familiares (critério 4).

Resultados: Dos 45 pacientes incluídos no estudo, (mediana de idade de 11 anos), 51% eram do sexo masculino. De acordo com o critério utilizado, foram considerados aderentes 20 (critério 1); 16 (critério 2); 27 (critério 3) e 33 (critério 4) pacientes, respectivamente. Não houve concordância entre os critérios de adesão utilizados. Foram encontradas diferenças quando comparados os critérios 1 e 2 ($P=0,027$), critérios 1 e 3 ($P=0,002$) e critérios 3 e 4 ($P=0,015$).

Conclusão: A adesão ao tratamento é dificilmente quantificada por parâmetros isolados. A distinta percepção por parte dos pacientes dá suporte à necessidade de busca de novas estratégias que promovam adesão, bem como do estudo de métodos que avaliem a mesma.

Palavras-chave: Erros inatos do metabolismo; Fenilcetonúria; tratamento

ABSTRACT

Introduction: Phenylketonuria (PKU) is an inborn error of metabolism in which there is an increase in the serum amino acid phenylalanine.

Aim: This study aimed at evaluating the adherence to treatment of patients with PKU treated at a center of reference in Rio Grande do Sul.

Methods: A cross-sectional study of PKU patients seen at the outpatient clinic of the Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. The parameters considered for adherence were: median of plasma phenylalanine in the past year (criterion 1); consumption of phenylalanine (criterion 2); consumption of metabolic formula (criterion 3); and direct questioning of patients/families (criterion 4).

Results: Of the 45 patients included in the study (median age of 11 years), 51% were male. According to the criteria used, the following number of patients were considered compliant: 20 (criterion 1); 16 (criterion 2); 27 (criterion 3); and 33 (criterion 4), respectively. There was no agreement among the adherence criteria used. Differences were found when comparing criteria 1 and 2 ($P=0.027$), criteria 1 and 3 ($P=0.002$), and criteria 3 and 4 ($P=0.015$).

Conclusion: Adherence to treatment is barely quantified by isolated parameters. The patients' different perception support the need of searching for new strategies to promote adherence and also new methods of assessment.

Keywords: Inborn errors of metabolism; Phenylketonuria; treatment

Rev HCPA 2010;30(3):225-232

A Fenilcetonúria (PKU) é um erro inato do metabolismo, com herança autossômica recessiva, causado pela atividade deficiente da enzima fenilalanina hidroxilase (PAH). Em indivíduos com PKU, a fenilalanina (Phe) não pode ser convertida à tirosina (Tyr), ocorrendo aumento dos níveis plasmáticos da primeira. O não tratamento da PKU é associado a retardo mental

grave, convulsões e dificuldades comportamentais (1). Ainda são descritos diminuição da pigmentação de cabelos, pele e íris, devido à reduzida síntese de melanina, e crescimento reduzido. Segundo Carvalho (2), a prevalência da PKU no Brasil é de 1:24.780 habitantes. Na região sul do Brasil, segundo Jardim et al (3), essa razão é de 1:12.500 recém-nascidos (RN) vivos.

1. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

2. Departamento de Medicina Interna, UFRGS e Curso de Nutrição, Centro de Estudos em Alimentação e Nutrição.

3. Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

4. Departamento de Medicina Interna, UFRGS.

5. Departamento de Genética, UFRGS.

Contato: Ida Vanessa Doederlein Schwartz. E-mail: ischwartz@hcpa.ufrgs.br (Porto Alegre, RS, Brasil).

Do ponto de vista de gravidade, a PKU pode ser classificada em Clássica e Leve. Na PKU Clássica, os pacientes apresentam concentração plasmática de Phe ao diagnóstico superior a 20 mg/dl e tolerância à Phe inferior a 350 mg/dia. Na PKU Leve, o valor de Phe plasmática ao diagnóstico é de 6-20 mg/dl e a tolerância à Phe é mais elevada (4,5).

O tratamento padrão da PKU envolve duas estratégias conjuntas principais: a dieta restrita em Phe e o uso de fórmula metabólica (FM) rica em aminoácidos, mas isenta de Phe. Através deste tratamento, os níveis sanguíneos de Phe diminuem, evita-se o dano neurológico nos pacientes que têm diagnóstico precoce, e mantém-se o consumo de Phe/proteínas suficiente para satisfazer as necessidades de crescimento do paciente (1). A adesão à dieta é influenciada por fatores cognitivos, emocionais, fisiológicos e culturais. Além disso, a capacidade e disposição em seguir a dieta variam entre os pacientes e cuidadores (6).

Considerando estes aspectos, o presente estudo teve como objetivo principal avaliar a adesão ao tratamento de pacientes com PKU atendidos no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SGM/HCPA), Brasil. Dentro do contexto do Sistema Único de Saúde (SUS) isto torna-se extremamente relevante, uma vez que a PKU está incluída no Programa Nacional de Triagem Neonatal e a FM é financiada e fornecida pelas Secretarias Estaduais de Saúde (SES).

MÉTODOS

Este é um estudo do tipo transversal e observacional, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA. Foram incluídos os pacientes com PKU que compareceram ao ambulatório de Distúrbios Metabólicos do SGM/HCPA durante o período de junho a outubro de 2008, que não possuíam outra doença associada à PKU e que também provocava retardo mental, e que concordaram em participar mediante a assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido.

O ambulatório de Distúrbios Metabólicos do SGM/HCPA atende 65 pacientes com PKU, ou seja, aproximadamente a metade dos pacientes do estado do Rio Grande do Sul (RS). Os paci-

entes recebem atendimento mensal nos primeiros anos de vida, após isso o mesmo passa a ser trimestral até os 13 anos. A partir dos 13 anos o atendimento é semestral, desde que o paciente apresente valores aceitáveis de Phe plasmática. Esse ambulatório funciona desde a década de 80, e presta assistência médica, nutricional, psicológica e de assistência social também a pacientes com vários tipos de erros inatos do metabolismo. Em relação à PKU, foi o primeiro ambulatório do estado a diagnosticar e a tratar pacientes com esta doença, sendo o único ambulatório do RS especializado em tal condição até a implantação do Programa Nacional de Triagem Neonatal (2001). Desde 2007, está sendo feito um trabalho conjunto entre a equipe multidisciplinar do ambulatório e a Secretaria do Estado do Rio Grande do Sul (SES-RS) de forma a estabelecer o Centro de Referência de PKU/HCPA e a promover o fornecimento regular e o uso racional da FM.

Foi considerada como idade de diagnóstico aquela correspondente à primeira coleta de Phe realizada no SGM/HCPA, sendo o valor dessa medida um dos critérios utilizados para classificação do tipo de PKU. A idade de início do tratamento foi considerada como sendo a idade correspondente à primeira medida de Phe plasmática, após início do tratamento dietético, com valor inferior a 10 mg/dl; este ponto de corte foi escolhido por ser o nível de Phe determinado pelo Ministério da Saúde para início do tratamento da PKU (7).

A classificação do tipo de PKU foi realizada em duas etapas. A primeira etapa foi realizada de acordo com fluxograma (figura 1). Essa classificação baseou-se no valor da Phe na primeira dosagem realizada no SGM/HCPA (sem tratamento), na presença ou não de algum valor de Phe em tratamento acima de 20 mg/dl, no teste de sobrecarga de Phe e na razão fenilalanina/tirosina (Razão Phe/Tyr) da primeira medida realizada no SGM/HCPA (sem tratamento). Os pacientes que permaneceram com diagnóstico não definido após a primeira etapa, passaram para a segunda etapa da classificação, na qual foi verificado o genótipo do paciente. Se o genótipo encontrado já possuía relação com fenótipo descrito na literatura por Güttler e Guldborg (8), foi classificado o tipo de PKU; se a associação ainda não havia sido descrita na literatura ou se as mutações ainda não haviam sido determinadas, o paciente permanecia com diagnóstico não definido.

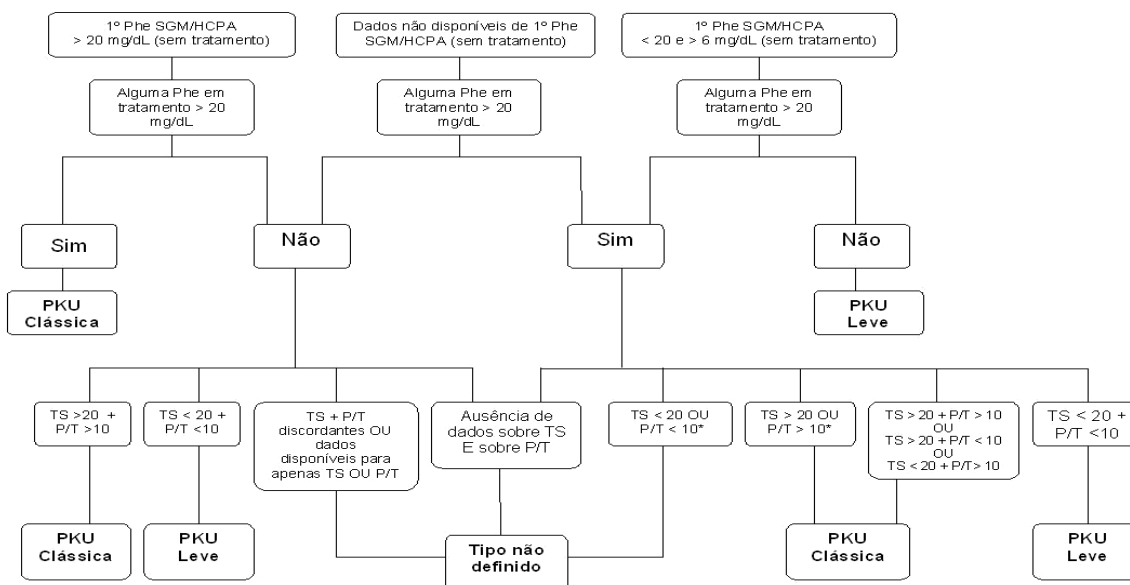


Figura 1 – Classificação do tipo de Fenilcetonúria dos pacientes incluídos no presente estudo – passo 1: critérios utilizados. TS: Teste de sobrecarga; P/T: Razão Phe/Tyr na 1ª dosagem SGM/HCPA; PKU: Fenilcetonúria; *: paciente somente com TS ou somente com P/T disponível.

Para verificar a adesão ao tratamento dos pacientes foram utilizados os seguintes critérios: 1) mediana de Phe plasmática das medidas realizadas durante o ano anterior à realização do estudo – estes valores foram comparados com os valores alvo descritos por Blau e Blaskovics (9) (tabela 1), sendo considerados como aderentes os pacientes com até 13 anos de idade que obtiveram mediana de Phe menor ou igual a 6mg/dl, e os pacientes maiores de 13 anos que obtiveram mediana menor ou igual a 15 mg/dl. Além disso, os pacientes com até 13 anos deveriam ter pelo menos três medidas de Phe no último ano e os maiores de 13 anos deveriam ter pelo menos duas medidas de Phe neste período para serem considerados aderentes. Os pacientes que não tiveram o número de dosagens de Phe necessárias foram classificados automaticamente como não aderentes ao tratamento; 2) avaliação da adequação do consumo de Phe - foram considerados aderentes os pacientes que consumiram quantidade entre 80 e 120% da Phe prescrita. O consumo de Phe foi obtido através do cálculo do inquérito alimentar utilizando o programa de apoio a nutrição *Nut-Win* versão 1.5 – 2002 (10). Para as medidas caseiras dos alimentos que o programa não continha foram utilizadas as descritas por Pinheiro (11) ou ainda, de forma direta por pesagem do alimento em balança digital com capacidade de 5 kg e precisão de 1g. Foi realizada a comparação entre a Phe consumida e a prescrita, verificando o percentual de adequação do consumo das mesmas; 3) consumo da FM - foram considerados aderentes os pacientes que consumiram 100% da FM prescrita. A informação foi obtida por inquérito alimentar, recordatório de 24 horas; 4) questionamento direto ao

paciente ou familiar quanto a sua opinião em relação ao seguimento das prescrições alimentares - foram considerados como aderentes os que responderam seguir “sempre” e “na maioria das vezes” as prescrições alimentares e como não aderentes os pacientes que escolheram a opção “às vezes” e “nunca”.

Tabela 1 – Níveis alvo de Fenilalanina ao tratamento.

Idade	Phe alvo (μmol/l)	Phe alvo (mg/dl)
0 - 12 meses	120 – 360	2 – 6
1- 13 anos	120 – 360	2 – 6
> 13 anos		
- permitido	120 – 900	2 – 15
- desejável	120 – 600	2 – 10
- gestação	120 – 360	2 – 6

Fonte: Blau e Blaskovics (1996)

As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências e percentuais e as variáveis contínuas como média $\pm$ desvio padrão e mediana com intervalo interquartil. O teste do χ^2 foi empregado para testar a associação entre as variáveis categóricas e o teste *t* de Student para a comparação entre amostras independentes; quando necessário foram utilizados testes não paramétricos Mann-Whitney e Wilcoxon. O Índice Kappa foi utilizado para avaliar a concordância entre os critérios de adesão. Os resultados do estudo foram considerados significativos quando $P < 0,05$. Para análise estatística foi utilizado o Programa Statistical Package for Social Sciences, versão 14.0.

RESULTADOS

Entre os 65 pacientes com HPA acompanhados no Ambulatório de Distúrbios Metabóli-

cos do SGM/HCPA, quatro apresentavam Hiperfenilalaninemia Não – PKU (nível de fenilalanina sanguínea entre 2–6 mg/dl em dieta normal) e dois apresentavam outra doença associada à PKU e que também provoca retardo mental (síndrome de West idiopática e síndrome de Down). Esses seis pacientes, portanto, não foram incluídos no estudo. Dos 59 pacientes que preenchiam os critérios de inclusão, quarenta e oito compareceram no ambulatório durante o período de realização do estudo. Três pacientes, entretanto, não aceitaram participar do mesmo. Assim sendo, quarenta e cinco pacientes, oriundos de 39 famílias não-relacionadas, foram incluídos.

Dos 45 pacientes, vinte e três (51%) eram do sexo masculino. Consanguinidade parental esteve presente em 3/39 (7,69%) famílias. A mediana de idade no momento da inclusão no estudo foi de 11 anos (Intervalo Interquartil = 8–18 anos; amplitude =1–56 anos), a mediana de idade ao diagnóstico foi de 2 meses (Intervalo Interquartil =1–6,75 meses; amplitude =0,6–124 meses, N=38) e a mediana de idade de início de tratamento foi de 3 meses (Intervalo Interquartil =2–11,75 meses; amplitude =–171 meses, N=38). Quando comparadas idade ao diagnóstico e ao início de tratamento encontrou-se diferença estatisticamente significativa ($P<0,001$).

Quanto à classificação do tipo de PKU, vinte e quatro pacientes (53%) foram classificados como possuindo PKU Clássica, treze (29%) como PKU Leve e 8 (18%) não tiveram seu diagnóstico do tipo de PKU definido.

Quando questionados sobre o fornecimento da FM no ano anterior, 16/44 pacientes ou familiares responderam ter recebido de forma

correta a quantidade prescrita, e 25/44 pacientes ou familiares relataram ter recebido o tipo correto de FM para a sua idade.

Os valores da mediana de Phe plasmática no último ano puderam ser calculados para 43/45 pacientes, sendo que 6/29 pacientes com idade inferior a 13 anos foram classificados como aderentes; já entre aqueles com idade igual ou superior a 13 anos, 14/16 mostraram-se aderentes ao tratamento. Ao comparar a adesão ao tratamento entre pacientes com idade superior e inferior a 13 anos, percebe-se uma diferença significativa, sendo que pacientes com idade superior a 13 anos aderem mais ao tratamento ($P<0,001$).

Os pacientes (N=44) consumiram em média $46,09\pm 18,94$ g/dia de FM, o que não diferiu da quantidade prescrita ($51,13\pm 10,83$ g/dia). O número de ingestões diárias da FM pelos pacientes foi de $2,95\pm 1,12$. Em relação ao consumo de Phe, os pacientes (N=44) tinham média de prescrição da mesma de 401,14 mg/dia e a quantidade consumida foi de $578,4\pm 307,91$ ($P<0,001$). Um dos pacientes permaneceu sem classificação relativa ao consumo de FM (não aceita consumi-la) e Phe (segue dieta parcialmente restrita), por não ter prescrição das mesmas. Além disso, 3/44 pacientes que tinham prescrição de FM, não a consumiram no dia anterior, dois desses por estarem sem fornecimento da mesma e o terceiro mesmo tendo a FM disponível não relatou seu consumo.

Dados referentes à adesão ao tratamento são apresentados na tabela 2, assim como a comparação entre idade atual, idade ao diagnóstico e idade de início de tratamento, em relação aos critérios de adesão ao tratamento.

Tabela 2 – Comparação entre idade atual, ao diagnóstico e de início de tratamento, em relação aos critérios de adesão ao tratamento, dos pacientes com Fenilcetonúria do Serviço de Genética Médica do HCPA, Brasil (N=45).

Critério de adesão	Idade Atual (anos)*	Idade ao diagnóstico (meses)*	Idade de início de tratamento (meses)*
Mediana do nível de Phe plasmática no último ano			
<i>Aderentes</i>	18 (10,5 - 23,25) (N=20,44%)	3 (1 - 27) (N=15,39%)	5 (3 - 73) (N=15,39%)
<i>Não aderentes</i>	9 (7 - 11) (N=25,56%)	2 (1 - 6) (N=23,61%)	2 (1 - 8) (N=23,61%)
<i>p†</i>	0,002	0,431	0,037
Comparação entre Phe prescrita e consumida			
<i>Aderentes</i>	10,5 (8 - 18) (N=16,36%)	1 (1 - 4,5) (N=13,35%)	2 (1 - 14,5) (N=13,35%)
<i>Não aderentes</i>	11 (7,25 - 17,25) (N=28,64%)	2,5 (1,25 - 18,25) (N=24,65%)	3,5 (2 - 20,75) (N=24,65%)
<i>p†</i>	0,932	0,093	0,094
Consumo de fórmula metabólica			
<i>Aderentes</i>	11 (8 - 18) (N=27,61%)	2 (1 - 6) (N=24,65%)	3 (2 - 20,75) (N=24,65%)
<i>Não aderentes</i>	10 (7 - 13,5) (N=17,39%)	2 (1 - 14,5) (N=13,35%)	3 (1,5 - 16,5) (N=13,35%)
<i>p†</i>	0,505	0,674	0,923
Questionamento direto			
<i>Aderentes</i>	11 (7,5 - 18) (N=33,73%)	2 (1 - 6,5) (N=29,76%)	3 (2 - 16,5) (N=29,76%)
<i>Não aderentes</i>	11,5 (9,25 - 19,5) (N=12,27%)	1 (1 - 48) (N=9,24%)	2 (1,5 - 63,5) (N=9,24%)
<i>p†</i>	0,545	0,566	0,768

*Dados expressos em Mediana (Intervalo Interquartis). Os dados de todas as variáveis não eram disponíveis para todos os pacientes. † Teste de Mann – Whitney

Não houve concordância entre os critérios de adesão utilizados no estudo (Índice Kappa). Houve diferença quando comparados os critérios de adesão: questionamento direto e Phe consumida ($P=0,002$); questionamento direto e a mediana de Phe plasmática ($P=0,015$). Um número maior de pacientes não aderentes de acordo com a Phe consumida e com a mediana de Phe plasmática relataram ser aderentes no questionamento direto. Da mesma forma, encontrou-se diferença quando comparados os critérios de adesão: consumo de FM e Phe consumida ($P=0,027$), onde mais pacientes foram aderentes ao consumo de FM em relação ao consumo de Phe.

A média de quantidade de Phe consumida no recordatório 24h entre os pacientes com PKU Clássica e Leve foi de $574,7 \pm 295,2$ mg e $473,3 \pm 148,2$ mg, respectivamente, não havendo diferença de consumo entre os grupos ($P=0,18$). A média das medianas de Phe plasmática no último ano nos pacientes com PKU Clássica foi de $11,9 \pm 4,5$ mg/dl e nos com PKU Leve de $8,3 \pm 3,3$ mg/dl ($P=0,01$).

Na Figura 2 são apresentados os valores da mediana de Phe plasmática no último ano e a idade atual de todos os pacientes incluídos no estudo. Ainda na mesma figura pode ser visualizada a presença ou não de adesão ao tratamento dos pacientes de acordo com esse critério.

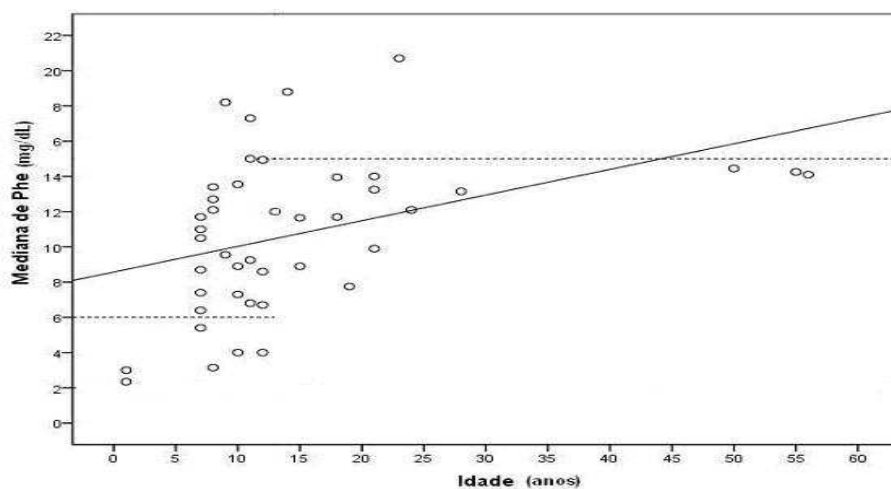


Figura 2 – Distribuição da mediana de Phe plasmática do último ano, de acordo com a idade, apresentada pelos pacientes incluídos no estudo ($N=43$). Valores alvo de Phe plasmática de acordo com a idade (linha tracejada) e tendência apresentada pelos valores da amostra (linha contínua).

DISCUSSÃO

A adesão é a medida do comportamento de uma pessoa que corresponde com as recomendações de um profissional da saúde, seja seguindo uma dieta, tomando um medicamento ou mudando seu estilo de vida (12). Apesar de não haver medida padrão para estabelecer adesão, estima-se que as taxas de não adesão aos diversos tratamentos terapêuticos sejam altas (13).

Em nosso estudo utilizamos como critério de início de tratamento a primeira dosagem de Phe abaixo de 10 mg/dl, diferentemente do habitual, onde início do mesmo é considerado como a primeira prescrição dietética. Isto foi feito porque, muitas vezes, mesmo após a prescrição dietética, os pacientes mantêm níveis Phe plasmática acima dos considerados de tratamento, indicando assim que não estão seguindo as prescrições. Quando é considerada a idade na primeira prescrição, a idade de diagnóstico e de início de tratamento acabam sendo muito semelhantes, pois logo que chega ao serviço de refe-

rência o paciente prontamente recebe a prescrição dietética. Contudo, o tratamento, nesse momento - que quase sempre corresponde à infância - depende muito, da habilidade e disciplina dos pais em aplicar e supervisionar a dieta continuamente. Esses fatores podem ser influenciados pela compreensão de uma dieta com baixa Phe, motivação, organização, coesão familiar e suporte social (14).

Podemos avaliar adesão na PKU através de medidas como a adesão auto-relatada, a concentração de Phe plasmática, avaliação da dieta através de registro alimentar, o controle da emissão e retorno de produtos como, por exemplo, da FM, e técnicas de observação como a videovigilância (15).

Os dados dietéticos de nosso estudo foram obtidos através de recordatório de 24 h, que tem como características: um curto tempo de aplicação; não alterar a ingestão; ser de baixo custo; e, além disso, pode ser aplicado para qualquer faixa etária e analfabetos (16), embora apresente limitações como a percepção do que se come, a memória do entrevistado, a variação ali-

mentar diária, a habilidade do entrevistador em obter informações e a disposição do paciente em colaborar (17).

Os pacientes consumiram quantidade significativamente maior de Phe em relação à quantidade prescrita, e número expressivo de pacientes foi considerado como não aderentes ao tratamento em relação a esse critério. Inclusive, alguns alimentos que são retirados da dieta de pacientes com PKU, pelo alto teor de Phe, ou ainda alimentos controlados, foram consumidos pelos pacientes no dia anterior à entrevista (dados não demonstrados). Uma das dificuldades encontradas para o correto tratamento da PKU são as limitadas informações sobre conteúdo de Phe nos alimentos comercializados (15), assim como o fato de ser uma dieta muito restritiva. A utilização de produtos com baixo teor protéico torna teoricamente mais fácil a adesão à dieta, fornece energia livre de Phe e melhora a variedade da dieta (18). Contudo, o que pôde ser visto através do inquérito alimentar, é que vários pacientes têm uma dieta monótona em relação à variedade de alimentos (dados não demonstrados). Entre as dificuldades para manter a concentração normal de Phe está a dificuldade de acesso a produtos com baixo teor protéico, além dos substitutos protéicos, devido a condições socioeconômicas (19). Além destes fatores, é de importância a compreensão dos pais e/ou pacientes sobre a dieta a fim de evitar erros alimentares secundários ao entendimento sobre o teor de Phe nos alimentos, uma vez que esta exerce expressiva influência na adesão e seguimento da dieta (20). O alto nível de conhecimento dos pais de pacientes com PKU foi associado com menores níveis plasmáticos de Phe (21). Contudo, por ser a Phe um aminoácido essencial, é necessário o consumo suficiente para satisfazer as necessidades corporais. Alguns pacientes do estudo consumiram Phe em quantidade menor à prescrita. Por isso reforça-se a necessidade de acompanhamento da quantidade consumida de Phe pelos pacientes, para que não haja excessos ou déficit, e para que um estado nutricional adequado seja mantido nos mesmos.

Por outro lado, a FM é um componente fundamental no tratamento da PKU (15). Dessa forma é indispensável que o fornecimento da mesma seja correto. No presente estudo, foi expressivo o número de pacientes que referiu não ter recebido a quantidade correta de FM prescrita no ano anterior, como também o tipo prescrito. Esse fornecimento irregular da FM deve-se a problemas de fornecimento da mesma pelo estado, tanto por falta aquisição do produto, como também na sua distribuição. Quanto ao fracionamento da FM, recomenda-se que a ingestão seja dividida em pelo menos três vezes ao dia, para se aproximar o máximo possível das condições fisiológicas. Além disso, juntamente com as refeições, para assim ser

combinada com ingestão de proteína natural que forneça Phe (22). A média de vezes de consumo de FM encontrada no presente estudo indica que os pacientes estão se adaptando em relação ao consumo fracionado da FM, conforme recomendado. A dificuldade apresentada por alguns dos pacientes na manutenção deste padrão de consumo pode estar relacionada à palatabilidade da mesma. Nem sempre ingerir a FM corretamente pode nos dizer mais sobre a adesão à dieta em geral. Não utilizar a FM adequadamente pode indicar que a dieta não é considerada de forma séria e que a importância do consumo da mesma não é compreendida (23).

Segundo a literatura internacional, a adesão ao tratamento parece declinar com a idade na PKU (23,24). Contudo, em nosso estudo, pacientes com mais idade foram classificados como aderentes ao tratamento em relação à mediana de Phe plasmática no último ano, assim como pacientes com início de tratamento mais tardio. A maior adesão pode ser devida ao valor e nível alvo de Phe plasmática em tratamento utilizado para classificação da adesão em pacientes com mais idade. Para os pacientes maiores de 13 anos foi utilizado o nível alvo de Phe plasmática permitido (15 mg/dl) e não o desejável (10 mg/dl). Tal divisão não ocorre para o nível alvo de Phe plasmática em tratamento em menores de 13 anos. Além disso, apesar de estudos sugerirem que a concentração de Phe aumenta com a idade, recentemente dados de centros europeus de tratamento de PKU sugerem que a adesão está melhorando entre os adolescentes (6).

Em relação ao fato dos pacientes não aderentes de acordo com critério da mediana de Phe plasmática terem idade inferior de início de tratamento, acredita-se que este achado deva-se ao fato de que a maioria dos pacientes com diagnóstico precoce tem atualmente idade inferior a 13 anos e, dessa forma, tenham que apresentar valores de Phe plasmática inferiores a 6 mg/dl para serem considerados aderentes.

Os pacientes que não tinham valores de Phe necessários para o cálculo da mediana da mesma, ambos com menos de 13 anos, período em que ainda as consultas são mais frequentes, foram considerados como não aderentes, porque o comparecimento às consultas e o monitoramento dos níveis plasmáticos de Phe fazem parte do tratamento.

Quando comparados os diferentes critérios de classificação da adesão ao tratamento, não foi encontrada concordância entre os mesmos. Contudo, existe diferença quando comparados os critérios questionamento direto e Phe consumida e a mediana de Phe plasmática, sendo que maior número de pacientes não aderentes conforme a Phe consumida e a mediana de Phe plasmática relataram ser aderentes no questio-

namento direto; este achado pode estar mais relacionado ao conhecimento dos pacientes sobre o que compõe uma dieta restrita em Phe. Já a diferença entre a maior adesão ao tratamento relacionada ao consumo de FM em comparação ao consumo de Phe dos alimentos, poderia advir do fato de que para a adesão ao tratamento pela FM há necessidade: 1. de que ela esteja disponível e 2. de que quotas sejam respeitadas. Quanto a os alimentos é possível que o desconhecimento do teor de Phe nos mesmos, ou ainda, a dificuldade em seguir as recomendações relativas aos alimentos por outros aspectos relacionados à carência de produtos específicos e acessíveis dificulte a adesão.

A média das medianas de Phe plasmática no último ano mostrou diferença significativa entre tipos de PKU, sendo que o consumo de Phe não apresentou diferença. Isso indica, conforme esperado, que os pacientes com PKU Leve têm uma tolerância maior ao consumo de Phe em relação aos pacientes com PKU Clássica. A concentração de Phe sanguínea é determinada pelo consumo de Phe e pela gravidade da mutação da PAH, sendo o principal indicador de tolerância à dieta na PKU Clássica a monitoração dos níveis de Phe sanguíneos (25).

Em relação à percepção dos pacientes/familiares quanto à adesão ao tratamento, e que não foi ratificada pela mediana de Phe plasmática dos pacientes, pode ser reflexo da falta de entendimento, por parte dos pacientes/familiares, sobre o que é uma dieta restrita em Phe. A educação continua é, portanto, uma das maneiras de melhorar o conhecimento e, dessa forma, aumentar a motivação, gerando uma atitude positiva em relação à dieta (12).

Conclui-se que a adesão ao tratamento é dificilmente quantificada, embora alguns parâmetros de adesão associados possam fornecer uma indicação. Pelo inquérito alimentar, os pacientes apresentam maior adesão ao consumo de FM do que ao consumo de Phe. Em relação ao questionamento direto, a qualidade de adesão ao consumo de Phe pode ser considerada satisfatória, o que não está de acordo com os outros critérios utilizados. Esse achado sugere que este não seja um bom critério para avaliar a adesão do paciente ao tratamento e fortalece a necessidade de utilização de mais de um método de avaliação. A distinta percepção de adesão ao tratamento por parte dos pacientes, assim como os níveis plasmáticos elevados da amostra estudada, que conferem pouca adesão ao tratamento dão suporte à necessidade de busca de novas estratégias que promovam adesão e do estudo de métodos que avaliem a mesma.

Da mesma forma, a pertinência de prescrições diferenciadas de Phe de acordo com o tipo de PKU pela aparente maior tolerância de pacientes com PKU Leve, poderá ser avaliada por pesquisas futuras.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Fundo de Incentivo à Pesquisa do HCPA; à FAPERGS (Edital PPSUS 2009); à assessoria estatística do GPPG-HCPA; aos pacientes incluídos no presente estudo; aos profissionais do Serviço de Genética Médica do HCPA, em especial aos integrantes do Ambulatório de Distúrbios Metabólicos; a Bárbara Krug; a Profa. Maria Luiza Saraiva-Pereira pela genotipagem; a Secretária Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul (SES-RS).

REFERÊNCIAS

1. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th. Ed. New York; 2001.
2. Carvalho TM. Resultados do levantamento epidemiológico da sociedade brasileira de triagem neonatal (SBTN). Rev Méd Minas Gerais. 2003; S109 – S35 .
3. Jardim LB, Palma-Dias R, Silva LC, Ashton-Prolla P, Giuliani R. Maternal hyperphenylalaninaemia as a cause of microcephaly and mental retardation. Acta Paediatrica. 1996; 85:943-6.
4. Marsden D, Levy HL. Classification of PKU. In: Blau N. PKU and BH4 Advances in Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin. Heilbronn; 2006.
5. Mitchell JJ, Scriver CR. Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. [site na Internet] Disponível na Internet via WWW. URL: <http://www.geneclinics.org/servlet/access?db=genetics&site=gt&id=8888891&key=PFKG7IJB5IkgL&gry=&fnc=y&fw=-Fi5&filename=/profiles/pku/index.html>. Última atualização em 29 de março de 2007.
6. MacDonald A, Gokmen-Ozel H, Van Rijn M, Burgard P. The reality of dietary compliance in the management of phenylketonuria. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2010; [Epub ahead of print].
7. Ministério da Saúde. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal, 2º Ed, 2004
8. Güttler F, Gulderg P. Genotype/phenotype correlations in phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Blau N, PKU and BH4 – Advances in Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin, Heilbronn: SPS Verlagsgesellschaft, 2006; 311–20.

9. Blau N, Blaskovics M. Hyperphenylalaninemia. In: Blau N, Duran M, Blaskovics M. *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*. London ; 1996. p. 65-78.
10. Programa de Apoio a Nutrição – NutWin [software]. Departamento de Informática em Saúde. Universidade Federal de São Paulo; 2002.
11. Pinheiro ABV, Lacerda EMA, Benzecry EH, Gomes MCS, Costa VM. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. São Paulo, 2004.
12. World Health Organization. Adherence to Long Term Therapies. Evidence for Action.; Switzerland, 2003, disponível on-line: http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/lttherapies/en/. Acesso em 22/11/2008.
13. Chimenti BM, Bruno MLM, Nakasaco M, Isosaki M. Estudo sobre adesão: fatores intervenientes na dieta hipocalórica de coronariopatas internados em um hospital público de São Paulo. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*. 2006; 21: 204–10.
14. MacDonald A, Davies P, Daly A, Hopkins V, Hall SK, Asplin D, et al. Does maternal knowledge and parent education affect blood phenylalanine control in phenylketonuria? *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2008; 21: 351– 8.
15. MacDonald A. Diet and compliance in phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, 2000, 159: S136 – S141.
16. Fisberg RM, Martini LA, Slater B. Métodos de inquéritos alimentares. In: Fisberg RM, Slater B, Marchioni DML, Martini LA. *Inquéritos Alimentares: métodos e bases científicas*. São Paulo; 2005; 1–29.
17. Witschi JC. Short-term dietary recall and recording methods. In: Willett W. *Nutritional Epidemiology*. New York: Oxford University Press; 1990; 52 – 68.
18. Durham – Shearer SJ, Judd PA, Whelan K, Thomas JE. Knowledge, compliance and serum phenylalanine concentrations in adolescents and adults with phenylketonuria and the effect of a patient-focused educational resource. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 2008, 21: 474–85.
19. Gokmen-Ozel H et al. Does maternal knowledge impact blood phenylalanine concentration in Turkish children with phenylketonuria? 2008; [Epub ahead of print].
20. Cameron C. Patient Compliance: recognition of factors involved and suggestions for promoting compliance with therapeutic regimens. *Journal of Advance Nursing*. 1996; 24: 244–50.
21. Bekhof J, van Sprosen FJ, Crone MR, Van Rijn M, Oudshoorn CGM, Verkerk PH. Influence of knowledge of the disease on metabolic control in phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, 2003; 162: 440–2.
22. Przyrembel H, Bremer HJ. Nutrition, physical growth, and bone density in treated phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*. 2000; 159: S129 - 35.
23. Crone MR, Van Spronsen FJ, Oudshoorn K, Bekhof J, Van Rijn G, Verkerk PH. Behavioural factors related to metabolic control in patients with phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2005; 28: 627–37.
24. Walter JH, White FJ, Hall SK, MacDonald A, Ryland G, Boneh A, et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet*, 2002, 360: 55–7.
25. Williams RA, Mamotte CC, Burnett JR. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *The Clinical Biochemist Reviews*, 2008, 29: 31–41.

Recebido: 11/08/2010

Aceito: 23/08/2010