

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

**FATORES ASSOCIADOS À ADESÃO AO TRATAMENTO DOS
PACIENTES COM FENILCETONÚRIA ACOMPANHADOS PELO
SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE**

TATIANE ALVES VIEIRA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, 2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

**FATORES ASSOCIADOS A ADEÇÃO AO TRATAMENTO DOS
PACIENTES COM FENILCETONÚRIA ACOMPANHADOS PELO
SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE**

TATIANE ALVES VIEIRA

Orientadora: Ida Vanessa Doederlein Schwartz

A apresentação dessa dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, 2010

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora Profa. Ida Vanessa Doerdelein Schwartz pelo carinho incentivo, oportunidades proporcionadas, dedicação e amizade.

Ao Paulo, e principalmente ao meu filho Júnior, pelo apoio e pela compreensão nas horas de ausência: vocês foram extremamente importantes nessa caminhada.

A todos os amigos e demais familiares que participaram de formas diferenciadas neste período.

À equipe do ambulatório de tratamento de distúrbios metabólicos do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Lilia Farret Refosco, Luciana Giugliani, Carolina Fischinger Moura de Souza, Camila Bittar e Felippo Vairo pela ajuda e disponibilidade em todos os momentos.

Em especial as amigas Tatiéle Nalin e Bárbara Krug.

Ao Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela oportunidade e a todos que contribuíram para a realização desse estudo.

Ao Fundo de Incentivo a Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA), pelo suporte financeiro.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoa de Nível Superior (CAPES) pela ajuda financeira concedida ao pesquisador.

À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

Em especial a todos os pacientes e familiares entrevistados, sem eles esse trabalho não existiria.

À UFRGS, pelo conhecimento proporcionado.

EPIGRAFE

Talvez não tenhamos conseguido fazer o melhor, mas lutamos para que o melhor fosse feito....Não somos o que deveríamos ser, não somos o que iremos ser, mas graças a Deus não somos o que éramos.

Martin Luther King

SUMÁRIO

1. Introdução.....	13
2. Revisão da Literatura.....	14
2.1 Erros Inatos do Metabolismo.....	14
2.1.2 Classificação dos Erros Inatos do Metabolismo.....	15
2.2 Hiperfenilalaninemia.....	15
2.2.1 Causas da Hiperfenilalaninemia.....	16
2.2.2 Classificação das Hiperfenilalaninemias.....	16
2.3 Fenilcetonúria.....	16
2.3.1 Aspectos Epidemiológicos.....	18
2.3.2 Manifestações Clínicas.....	19
2.3.3Diagnóstico.....	19
2.3.4 Tratamento.....	20
2.4 Adesão.....	22
2.4.1 Medindo Adesão.....	23
2.4.2 Fatores associados na adesão ao tratamento.....	23
3. Justificativa.....	25
4. Objetivos.....	26
Artigo em Inglês.....	27
Artigo em Português.....	52
5. Considerações finais e perspectivas.....	77
6. Conclusão.....	78
7. Referências.....	79
Anexos.....	81
Anexo I – Aprovação da Comissão Científica e Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde.....	83
Anexo II– Termo de consentimento livre e esclarecido.....	84
Anexo III – Questionário I – Entrevista com o paciente/familiar.....	86
Anexo IV- Questionário II –Familiar/Cuidador.....	89
Anexo V- Questionário III –Paciente.....	91
Anexo VI – Questionário IV –Prontuário Paciente.....	93

LISTA DE ABREVIATURAS

SGM/HCPA: Ambulatório de Tratamento de Distúrbios Metabólicos do Serviço de Genética

Médica/Hospital de Clínicas de Porto Alegre

EIM: Erros Inatos do Metabolismo

DLD: Doença lisossômica de depósito

BH4: Metabolismo da biopterina

FM: Fórmula Metabólica

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HPA: Hiperfenilalaninemia

HPA-PAH: Hiperfenilalaninemia por deficiência de fenilalanina hidroxilase

PAH: Fenilalanina Hidroxilase

phe: Fenilalanina

PKU: Fenilcetonúria

RN: Recém-nascido

PNTN: Programa Nacional de Triagem Neonatal

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação Esquemática dos EIM.....	12
Figura 2: Sistema de Hidroxilação da Fenilalanina.....	16

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Incidência de HPA- PAH em diferentes países	17
Tabela 2 : Níveis alvo de phe ao tratamento.....	19

RESUMO

Introdução: Os Erros Inatos do Metabolismo ocorrem devido a um defeito enzimático que determina um bloqueio em uma via metabólica, sendo a maioria herdada de forma autossômica recessiva. A fenilcetonúria (PKU) é um erro inato do metabolismo associado à atividade deficiente da enzima hepática fenilalanina hidroxilase, a qual converte a fenilalanina em tirosina. Em consequência, os pacientes apresentam níveis séricos elevados de fenilalanina. Quando não diagnosticada e tratada precocemente a PKU causa danos neurológicos irreversíveis. O tratamento consiste em uma dieta restrita em fenilalanina, complementada com uma fórmula metabólica. Semelhante a outras doenças crônicas, o sucesso do tratamento depende dos pacientes e suas famílias. O Ambulatório de Tratamento de Distúrbios Metabólicos do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre iniciou suas atividades em 1991 e atualmente tem 65 pacientes em acompanhamento, sendo um serviço de referência no tratamento da fenilcetonúria. Estima-se que a adesão dos pacientes seja insatisfatória.

Objetivo: O presente trabalho tem por objetivo identificar os fatores associados à adesão ao tratamento dos pacientes acompanhados no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Métodos: Estudo transversal de base ambulatorial que incluiu 56 pacientes com diagnóstico de fenilcetonúria clássica ou atípica. Os pacientes foram classificados em aderentes e não aderentes de acordo com a mediana de phe dos últimos 12 meses de tratamento. Os dados foram coletados a partir de revisão de prontuário e entrevista com pacientes e familiares. Três questionários foram aplicados aos pacientes ou familiares e continham questões sobre condições socioeconômicas, escolaridade, variabilidade intra-familiar, conhecimento sobre a doença, percepção da dieta e principais problemas associados ao tratamento da fenilcetonúria.

Resultados: A mediana de idade dos pacientes foi de 12 anos. Dezoito pacientes (32,1%) pacientes foram classificados como aderentes, sendo que 11 deles apresentavam idade superior a 13 anos. Fatores como convívio com os familiares e nível de escolaridade da mãe influenciaram na adesão dos pacientes ao tratamento. Outros fatores analisados como classe socioeconômica e conhecimento sobre a doença não foram associados à adesão ao tratamento.

Conclusão: Os pacientes possuem uma adesão insatisfatória ao tratamento. Embora diversos fatores possam estar associados à mesma, outros parecem não ter influência direta sobre a adesão. A adesão ao tratamento é um assunto complexo, e que necessita do entendimento e conhecimento por parte dos pacientes e de seus familiares em relação ao tratamento e a

doença, e principalmente suporte e confiança na equipe médica. As dificuldades associadas ao tratamento da PKU devem ser trabalhadas em conjunto a fim de serem encontradas para cada caso, as intervenções mais efetiva.

Palavras chaves: Fenilcetonúria, tratamento, adesão ao tratamento, erros inatos do metabolismo.

ABSTRACT

Background: The Inborn Errors of Metabolism occurs, mostly inherited as an autosomal recessive trait. Phenylketonuria (PKU) is an inborn error of metabolism associated with deficient activity of the hepatic enzyme phenylalanine hydroxylase, which converts phenylalanine to tyrosine. As a result, patients have high serum levels of phenylalanine. When not diagnosed and treated promptly cause irreversible neurological damage. The treatment involves a diet restricted in phenylalanine, complemented with a metabolic formula. Similar to other chronic treatment success depends on patients and their families. The Ambulatory Treatment of Metabolic Disorders, Medical Genetics Service, Hospital de Clinicas de Porto Alegre starting its activities in 1991 and currently has 65 patients monitored, and a referral service for the treatment of PKU. It is estimated that compliance of patients is unsatisfactory.

Objective: This study aims to identify factors associated with treatment adherence of patients followed in the Department of Medical Genetics, Hospital de Clinicas de Porto Alegre.

Methods: Cross-sectional study that included 56 ambulatory patients with classical or atypical phenylketonuria. Patients were divided into compliant and noncompliant according to the median of phenylalanine in the last 12 months of treatment. Data were collected from chart review and interviews with patients and families. Three questionnaires were administered to patients or relatives and contained questions on socioeconomic status, educational level, family status, housing conditions and intra-familial variability, knowledge about the disease, perception of diet and major problems related to treatment of phenylketonuria.

Results: The median age of the 56 patients was 12 years. Eighteen patients (32.1%) patients were classified as compliant, with 11 of them were older than 13 years. Factors such as contact with family members and mother's education level influenced the patients' adherence to treatment. Other factors such as socioeconomic status and knowledge about the disease were not associated with adherence to treatment.

Conclusions: Patients have a poor adherence to treatment. Although several factors may be associated with it, others seem to have no direct influence on adherence. Treatment adherence is a complex issue and requires the understanding and knowledge of patients and their families regarding treatment and disease, and mainly support and confidence in the medical

team. The difficulties associated with the treatment of PKU should be worked together in order to be found for each case, the most effective interventions.

Keywords: Phenylketonuria, treatment treatment adherence, inborn errors of metabolism.

1. INTRODUÇÃO

O Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SGM/HCPA) é um centro de referência para diagnóstico e tratamento de erros inatos do metabolismo (EIM), entre eles a fenilcetonúria (PKU). O ambulatório de PKU do iniciou suas atividades em 1991 e conta com uma equipe multidisciplinar (composta por médicos, nutricionistas, assistente social, psicóloga, enfermeira e estudantes) e atende, atualmente, 65 pacientes. A PKU está associada à atividade deficiente da enzima fenilalanina-hidroxilase (PAH). Em consequência, os pacientes apresentam níveis séricos elevados de phe, os quais são tóxicos ao sistema nervoso central. O tratamento consiste em uma dieta restrita em phe e complementada com uma fórmula metabólica (FM) especial. A adesão ao tratamento da PKU é geralmente estimada pela comparação dos níveis séricos de phe apresentados pelos pacientes em tratamento com os níveis alvos recomendados pela literatura. A qualidade desta adesão pode ser influenciada por fatores tais como educação, religiosidade, circunstâncias sociais, como acesso a produtos específicos para PKU, renda familiar, condições de moradia e ainda o relacionamento e confiança na equipe de saúde. Observamos que a adesão dos pacientes em acompanhamento no ambulatório de PKU é insatisfatória. O presente estudo tem como objetivo identificar os fatores associados à adesão ao tratamento desses pacientes.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ERROS INATOS DO METABOLISMO

Os EIM ocorrem devido a um defeito enzimático que determina o bloqueio em uma via metabólica, tendo como consequência o acúmulo de seus substratos e derivados e/ou a falta final de seu produto (SCRIVER, et al, 2001). Na figura 1 é apresentada a representação esquemática dos EIM.

A maioria é herdada de modo autossômico recessivo. Sendo descrito primeiramente Archibald Garrod, em 1908, após verificar que dois irmãos filhos de pais hígidos e consangüíneos, excretavam altas quantidades de ácido homogentísico o qual denominou de alcaptonúria. Atualmente são descritos cerca de 500 tipos diferentes de EIM, apesar de individualmente raros afetam cerca de 1/1000 nascidos vivos. O diagnóstico precoce permite evitar seqüelas no desenvolvimento físico e cognitivo da criança (SCRIVER & KAUFMANN, 2001; SCHWARTZ et al., in FERREIRA, 2005; SOUZA et al.,2002).

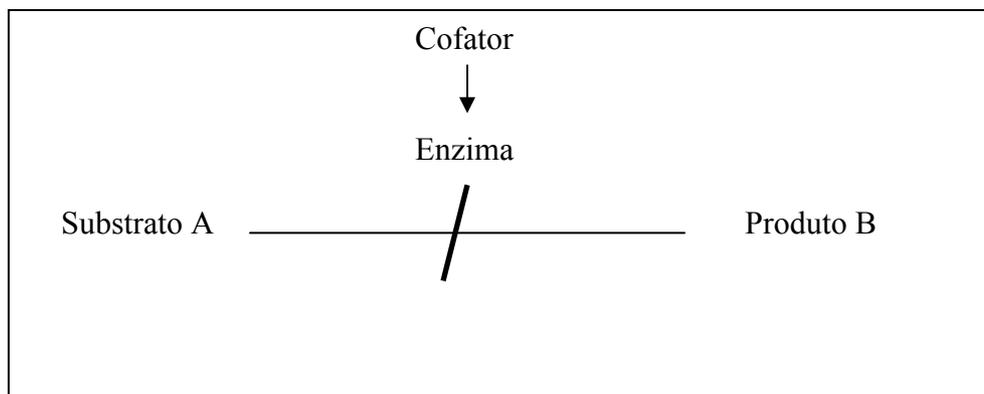


Figura 1. Representação Esquemática dos EIM, adaptado de Schwartz et al., in Ferreira, 2005.

2.1.1 Classificação dos EIM

Pode-se classificar os EIM de um modo geral em dois grandes grupos, o grupo no qual o substrato da enzima deficiente consiste em moléculas pequenas e o grupo no qual existe acúmulo intracelular de moléculas maiores (SCHWARTZ, et al, in FERREIRA, 2005):

- EIM do metabolismo intermediário ou de pequenas moléculas: incluem os EIM que envolvem o metabolismo de aminoácidos, ácidos orgânicos, carboidratos, cobalamina, folato, minerais, oxidação dos ácidos graxos e as doenças mitocondrias. As manifestações clínicas são encefalopatia aguda, descompensação metabólica rápida, coma, convulsões, insuficiência respiratória, hipoglicemia e hiperlactemia, manifesta-se nos primeiros dias/meses de vida do recém-nascido(RN);

- EIM do metabolismo das moléculas complexas ou de grandes moléculas: incluem os EIM que envolvem o metabolismo dos ácidos biliares, a glicosilação de proteínas, as doenças lisossômicas de depósito (DLD) e as doenças peroxissomais. Suas manifestações clínicas são encefalopatia crônica, regressão neurológica lenta, alterações esqueléticas e dismorfias ao nascimento e manifestam-se mais tardiamente;

2.2 HIPERFENILALANINEMIA

A hiperfenilalaninemia (HPA) é caracterizada pelo aumento persistente nos níveis séricos do aminoácido phe. A HPA, é definida como o valor de phe plasmática superior a 2 mg/dL (SCRIVER e KAUFMANN, 2001).

2.2.1 Causas da HPA

As causas para HPA são: deficiência de PAH; defeitos no metabolismo da biopterina (BH4); prematuridade; alto consumo de proteína; doença hepática, incluindo galactosemia e tirosinemia; doença renal; resposta inflamatória grave e ainda pode estar relacionada ao consumo de drogas como trimetopim e metotrexato (SMITH e LEE, 2000).

2.2.2 Classificação das HPA

PKU Clássica: É causada pela perda total ou quase-total da atividade da enzima PAH. As concentrações plasmáticas de phe ao diagnóstico, com uma dieta normal, são superiores a 20mg/dL (BLAU et al, 2001).

PKU Leve ou Moderada: A atividade da enzima residual é inferior a 10%. As concentrações plasmáticas de phe variam entre 6 a 20mg/dL (BLAU et al, 2001).

Hiperfenilalaninemia Não-PKU: É causada pela presença de atividade parcial da enzima PAH. As concentrações plasmáticas de phe são inferiores a 6 mg/dL e superiores aos valores de referência (2-4 mg/dL) (BLAU et al, 2001).

2.3 FENILCETONÚRIA

A PKU é um EIM associado à atividade deficiente da enzima hepática PAH, a qual converte a phe em tirosina (OLSSON et al, 2007). Em consequência, os pacientes apresentam níveis séricos elevados de phe, os quais são tóxicos para o sistema nervoso central. A PKU foi

umas das primeiras doenças neurogenéticas identificadas, tendo sido descrita por Folling em 1934 ao observar dois irmãos que tinham retardo mental e o primeiro EIM tratado com sucesso, em estudo pioneiro de Bickel em 1953 (ZSCHOCKE e HOFFMANN, 2004).

A PKU é o mais freqüente EIM (LION et al, 2006). A deficiência de PAH é transmitida com padrão autossômico recessivo; atualmente são descritas mais de 500 mutações diferentes no gene que codifica esta enzima (WALTER et al, 2006).

A PKU não tratada causa retardo mental e motor graves, além de epilepsia. Estes transtornos manifestam-se a partir dos 6-8 meses de vida. Por este motivo, existem, em um grande número de países, programas de detecção precoce desta doença, e que são realizados no período neonatal e em nível populacional (triagem neonatal ou “teste do pezinho”). A triagem neonatal para PKU permite o diagnóstico e o tratamento precoce dos pacientes, indispensáveis para evitar o desenvolvimento das manifestações clínicas associadas (CAMPISTAL et al, 2001). Na figura 2 é apresentado o sistema de hidroxilação da phe.

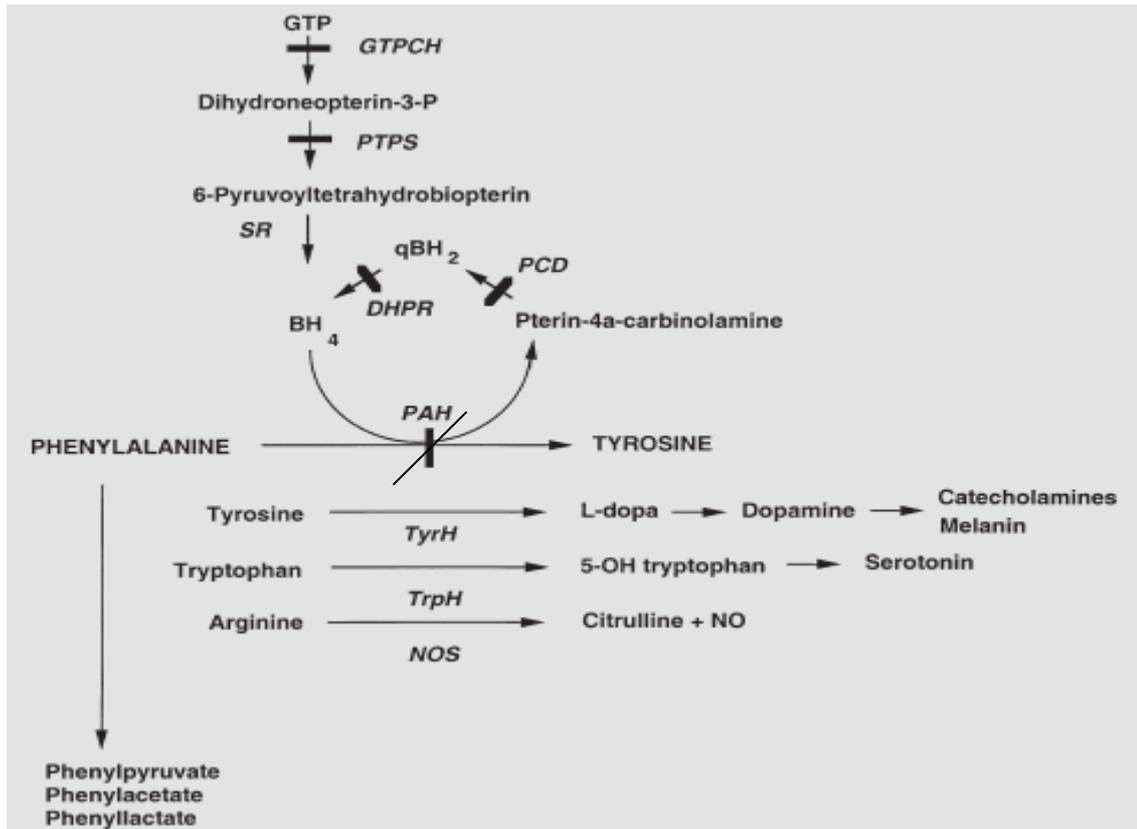


Figura 2: Sistema de Hidroxilação da Fenilalanina - adaptado de Fernandes, 2006.

2.3.1 Aspectos Epidemiológicos

A incidência da PKU pode variar de acordo com os pacientes e regiões. A PKU é mais comum no norte da Europa, especialmente na Irlanda (Tabela 1).

Tabela 1 – Incidência de HPA- PAH em diferentes países

País	Incidência	Citação
Países Baixos	1: 18.000	VERKERK et al., 1994
Reino Unido	1: 10.000	CLARK, 1992
França	1:17.000	ABADIE, 2001
Irlanda	1:4.000	WHITEHEAD, 1996
Canadá	1:22.000	SCRIVER, 1995
Portugal	1:12.500	VAZ-OSÓRIO, 1999
Brasil (Região sul)	1:12.500	JARDIM, 1996
África	1:132.000	ELSA e ACOSTA, 2003

2.3.2 Manifestações Clínicas

A manifestação clínica mais comumente apresentada por pacientes não tratados é o retardo mental grave, freqüentemente associado a um odor característico na urina. Outros sinais/sintomas que podem estar presentes são o atraso global do desenvolvimento; hiperatividade; autismo; sinais piramidais; tremores; convulsões; eczema; rarefação de cabelos; redução da pigmentação da pele e íris (como consequência da redução da síntese da melanina); atraso de crescimento; e microcefalia (WALTER, 2006; SCRIVER e KAUFMANN, 2001).

2.3.3 Diagnóstico

A triagem para PKU é usualmente realizada por meio da dosagem de phe sanguínea em amostras colhidas em papel filtro, preferencialmente entre o 3º e o 7º dia de vida do recém

nascido (RN) (BRASIL, 2004; SOUZA et al, 2002). Quando a triagem neonatal detecta níveis altos de phe, é necessária a realização de diagnóstico diferencial com outras condições que também estão associadas a altos níveis deste aminoácido, tais como deficiência de tetrahydrobiopterina e tirosinemias (CAMPISTAL et al, 2006).

Em 1976, iniciou no Brasil, no estado de São Paulo o primeiro programa de triagem, que posteriormente foi adotado por outros estados. Em 1990 o Estatuto da Criança e do Adolescente determinou que os hospitais e outros estabelecimentos de atenção à saúde fizessem exames visando o diagnóstico e terapêutica de anormalidades no metabolismo do RN, bem como prestar orientação aos pais (COLETÂNEA DE LEIS, 2005). E, em 2001, foi implantado o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), com o objetivo de cobrir 100% dos nascidos vivos para triagem neonatal (BRASIL, 2004).

2.3.4 Tratamento

O controle da HPA por deficiência da PAH é conseguido através de uma dieta com baixos níveis de phe (PONZONE et al, 2006). Como a phe é um aminoácido essencial, é necessário consumo suficiente da mesma para satisfazer as necessidades para um crescimento adequado, sendo necessária a avaliação frequente dos níveis de phe sanguíneos (NYHAN e OZAND, 1998).

A dieta com restrição de phe é individualizada, e ajustada conforme a tolerância individual de cada paciente a este aminoácido, devendo ser mantida por toda a vida do paciente. Alimentos de origem animal devem ser ingeridos em baixa quantidade, resultando em baixa ingestão de proteínas de alto valor biológico (MIRA, 2000). Fórmulas metabólicas são geralmente prescritas. Elas são isentas em phe e fornecem os nutrientes necessários para a suplementação da dieta, contendo uma mistura de aminoácidos livres que provém 50-90% de

equivalentes de proteínas, 90-100% de vitaminas e de elementos-traços e 50-70% de energia. No Brasil, as FM para PKU fazem parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde, sendo financiadas pelos estados (BRASIL, 2009).

As mulheres com deficiência de PAH devem receber aconselhamento genético sobre os efeitos teratogênicos das altas concentrações de phe no plasma durante a gravidez (TREFZ e BLAU, 2003).

Os níveis alvos de phe sanguínea recomendados são descritos na tabela 2.

Tabela 2: Níveis alvo de Phe 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)

A dieta restrita e seu controle é relativamente fácil no início da vida, podendo tornar-se mais difícil na idade escolar. O abandono ou relaxamento da dieta ocorre na adolescência, juntamente com as crises de desenvolvimento (MIRA, MARQUEZ, 2000). Nas crianças com PKU, a qualidade do controle de phe depende da habilidade e disciplina dos pais de continuamente aplicar e supervisionar o regime dietético, o que pode ser influenciado pelo entendimento dos pais sobre a dieta, motivação, habilidades organizacionais, coesão familiar e suporte social (MACDONALD, 2008).

Na PKU, a maioria das concentrações de phe no sangue estão acima do limites alvos, especialmente em adolescentes e adultos, indicando uma adesão inadequada ao tratamento (MACDONALD, 2010).

Algumas razões contribuem para que haja essa descontinuidade no tratamento da PKU, como: pressões sociais que dificultam a integração do indivíduo com PKU na sociedade; disponibilidade de tempo para adequar-se a dietoterapia; dificuldade financeira devido ao elevado custo dos alimentos especiais; independência familiar; desconhecimento da quantidade de phe nos alimentos; escassez de produtos com baixo teor de phe; falta de conhecimento sobre as implicações da dieta-doença. (MARQUEZ, 1996 apud MIRA, MARQUEZ, 2000).

2.4 ADESÃO

Podemos definir adesão como a medida de seguimento das instruções médicas pelos pacientes, ou ainda, como uma colaboração ativa entre o paciente e seu médico (MILLER,1997; WHO, 2003). Embora a maioria das pesquisas enfoque a adesão em relação à medicação, ela envolve várias outras condutas relacionadas à saúde que vão além de consumir a medicação prescrita (WHO, 2003).

A baixa adesão às intervenções médicas prescritas é um problema complexo e presente especialmente em pacientes com doenças crônicas (VERMEIRE, 2001). Semelhante a outras condições crônicas como a diabetes e a hipertensão o tratamento da PKU depende dos pacientes e de suas famílias (BILGINSOY, 2005).

Como o tratamento da PKU feito através da restrição dietética, o mesmo é praticamente impossível de ser quantificado cientificamente e, por isso, existem poucas tentativas de avaliar os efeitos sociais de como o tratamento dietético limitado afeta a adesão (MACDONALD, 2010).

2.4.1 Medindo a adesão

Não existe um padrão ouro para medir a adesão, porém duas maneiras são mais comumente utilizadas:

Medidas diretas: Envolvem a detecção bioquímica em um fluido corpóreo (urina ou sangue) e são consideradas as mais acuradas, apesar de serem invasivas e não muito aceitas pelos pacientes (WHO, 2003; VERMEIRE, 2001).

Medidas indiretas: São frequentemente reportadas na literatura, incluem processos e medidas como entrevistas, diários, tabelas de contagem, datas das prescrições e medidas de desfecho terapêutico (WHO, 2003; VERMEIRE, 2001).

2.4.2 Fatores associados à adesão ao tratamento

Estudo feito por Reiners (2008), a partir de uma revisão bibliográfica, apontou alguns fatores que contribuem para a não adesão dos pacientes ao tratamento: custo elevado da medicação, palatabilidade dos medicamentos, localização do centro de tratamento (distância do domicilio do pacientes ao centro de tratamento), falta de confiança do pacientes no profissional, fatores culturais, dificuldade financeira, pouco conhecimento sobre a doença e o tratamento.

A efetividade do tratamento está diretamente ligada à adesão dos pacientes. A adesão ao tratamento é uma atitude influenciada por diversos fatores, como: conhecimento sobre a doença, educação, religião, circunstâncias sociais, relacionamento e confiança na equipe de saúde, além de fatores cognitivos, psicológicos e culturais (FISCH, 2000; MACDONALD, 2000).

No estudo de Olsson (2007), por exemplo, pacientes com pais separados ou divorciados estavam propensos a ter níveis mais altos de phe além disso, no trabalho de

MacDonald (2000), foi descrito que algumas crianças podem apresentar problemas no convívio escolar devido à restrição da dieta.

A adesão ao tratamento da PKU envolve o controle diário da dieta, seguimento das orientações nutricionais e dos profissionais da saúde, e monitorização dos níveis de phe. O sucesso desta adesão reflete-se nos níveis sanguíneos aceitáveis da phe e na inteligência normal do paciente Para atingir esse objetivo, tanto a cooperação dos pais quanto do paciente são necessárias (OLSSON et al, 2007).

3. JUSTIFICATIVA

O SGM-HCPA possui um ambulatório específico para o atendimento de pacientes com PKU. Ao longo dos anos, a equipe multidisciplinar que acompanha estes pacientes observou que uma grande parcela dos pacientes apresenta baixa adesão ao tratamento. Considerando que uma boa adesão ao tratamento é fundamental para manter estes pacientes com níveis aceitáveis de phe no sangue, este estudo pretende identificar quais fatores socioeconômicos estão agindo, nesta população, de forma a impossibilitar uma boa adesão ao tratamento. Desta forma, espera-se elaborar formas de intervenção para fazer contraposição aos mesmos.

4. OBJETIVOS

Objetivo Geral

Identificar os fatores socioeconômicos associados à adesão ao tratamento de pacientes com PKU acompanhados no SGM-HCPA.

Objetivos Específicos

- 1) Estimar o nível de adesão ao tratamento dos pacientes com PKU do SGM-HCPA.
- 2) Avaliar o conhecimento de pacientes e familiares sobre a PKU.

Desdobramentos

- 1) Delineamento de estratégias que possibilitem a melhora da adesão ao tratamento de pacientes com Fenilcetonúria do ambulatório do SGM- HCPA.
- 2) Fortalecimento do papel do Assistente Social na equipe multidisciplinar que presta atendimento a pacientes com Fenilcetonúria em tal ambulatório.

ARTIGO EM INGLES

**A SER SUBMETIDO A REVISTA JOURNAL OF HUMAN NUTRITION AND
DIETETICS**

Article title: Socioeconomic factors influencing adherence to phenylketonuria treatment: a study in Southern Brazil

Keywords: Phenylketonuria, treatment, treatment adherence, inborn errors of metabolism.

Authors: Tatiane Vieira,^{1,2,3} Tatiéle Nalin,^{1,2,3} Camila Bittar,³ Bárbara Corrêa Krug,^{1,2} Ida Vanessa Schwartz^{1,2,3,4}

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

² Graduate Medical Sciences Program, FAMED – UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

³ Medical Genetics Service, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil.

⁴ Department of Medical Genetics, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

Role of each author:

- 1- Tatiane Vieira: Collection of data for all patients. Study design and article preparation. Data analysis and interpretation.
- 2- Tatiéle Nalin: Data analysis and interpretation. Article preparation.
- 3- Bárbara Corrêa Krug: Data analysis and interpretation. Article preparation.
- 4- Camila Bittar: Data analysis and interpretation.
- 5- Ida Vanessa Schwartz: Study design and article preparation. Data analysis and interpretation.

Conflicts of interest: None declared.

Source of funding: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and Fundação de amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS)

Correspondence:

Tatiane Vieira

Serviço de Genética Médica

Hospital de Clinicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350

CEP 90035-903 – Porto Alegre, RS, Brazil.

Tel.: + 55 51 3359-8011

Fax: + 55 51 3359 8010

E-mail: tatianeavieira@hotmail.com

Socioeconomic factors influencing adherence to phenylketonuria treatment: a study in Southern Brazil

Abstract

Background: Phenylketonuria (PKU) is an inborn error of metabolism associated with deficiency in the enzyme phenylalanine hydroxylase. Several factors may act as determinants of successful treatment compliance in PKU, including knowledge of the disease, social conditions, and level of education. The primary aim of this study was to identify the socioeconomic factors associated with treatment adherence among PKU patients who receive follow-up at the Medical Genetics Service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

Methods: Cross-sectional, outpatient-based study of 56 patients diagnosed with classical or atypical phenylketonuria. Patients were considered adherent or non-adherent depending on median phenylalanine levels for the 12 months prior to study. Data were collected through a review of patient's medical records and a set of interviews with patients and their relatives.

Results: Median patient age was 12 years. Eighteen patients (32.1%) were classified as treatment-adherent, 11 of whom were over the age of 13. Factors such as living with one's parents and maternal educational achievement influenced patient adherence to treatment.

Conclusions: Treatment adherence was low in the study sample. Although various factors may be associated with this finding, others appear to have no direct influence on adherence. Challenges associated with PKU treatment should be discussed and addressed jointly by families and health professionals, so that the most effective interventions can be identified for each case.

INTRODUCTION

Phenylketonuria (PKU; OMIM 261600) is an inborn error of metabolism (IEM) associated with a deficiency in activity of the enzyme phenylalanine hydroxylase (PAH; EC1.14.16.1), which catalyzes conversion of the amino acid phenylalanine (Phe) into tyrosine. Consequently, patients develop elevated serum levels of Phe, which are toxic to the central nervous system. Currently, most cases of PKU are diagnosed through neonatal screening programs (Scriver & Kaufman, 2001); PKU screening usually consists of measurement of Phe levels in blood spotted on filter paper, preferably between the third and seventh day of life (Brazilian Ministry of Health, 2004; Souza *et al.*, 2002).

Management of PKU consists of a restrictive low-Phe diet—including use of a specific metabolic formula (MF)—individually adjusted according to target Phe levels for each age range (Blau & Blaskovics, 1996), which should usually be followed throughout the patient's life (Lord *et al.*, 2008). With early diagnosis and treatment, patients are practically asymptomatic (Scriver & Kaufman, 2001). In untreated patients, the most common clinical manifestation is mental retardation; hyperactivity, autism, pyramidal tract signs, tremor, seizures, and microcephaly are also common (Walter *et al.*, 2006; Scriver & Kaufman, 2001).

Adherence to PKU treatment is usually estimated by comparing the patient's serum Phe levels with target levels recommended in the literature (Blau & Blaskovics, 1996). In many chronic conditions, treatment adherence decreases over time, and the finding that Phe levels increase with age shows that PKU is no exception (MacDonald *et al.*, 2008). This may be due to poor understanding of dietary restrictions, decreased motivation to comply with treatment, and inability to cope with the disease. Adherence to PKU treatment may also be influenced by factors such as education, religion, socioeconomic circumstances—such as access to specific products for management of PKU, family income, and housing conditions—and also by the patient's relationship with and trust in his or her team of health

care providers (MacDonald *et al.*, 2008; Fisch, 2000). Patients with separated or divorced parents, for instance, may have higher Phe levels (Olsson *et al.*, 2007).

This study sought to identify the socioeconomic factors associated with treatment adherence in patients with PKU seen at the Medical Genetics Service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SGM-HCPA), Rio Grande do Sul, Brazil, a national referral center for diagnosis and management of inborn errors of metabolism.

MATERIALS AND METHODS

The present study employed a cross-sectional, outpatient-based design, and was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Data were collected over a 12-month period.

The study sample included patients with a diagnosis of classical or atypical PKU followed up at the SGM-HCPA outpatient PKU clinic. Classification of PKU was based on serum levels of Phe at diagnosis (before treatment); patients with Phe levels above 20 mg/dL were classified as having classical PKU, and those with Phe levels between 6 and 20 mg/dL, atypical PKU. Patients for whom data on Phe levels at diagnosis were unavailable were classified as having “PKU of undefined type” (Nalin, 2008).

The SGM-HCPA PKU clinic, which has been operating since 1991, has a multidisciplinary team (consisting of a physician, a dietitian, a social worker, a psychologist, and several students) and currently includes 65 patients—approximately half of the patients with PKU currently being treated for the condition in the state of Rio Grande do Sul. Patients in the first year of life are seen at the clinic every month, those aged 1–18 years have appointments every three months, and adult patients are seen at least twice a year.

Patients were classified as treatment-adherent or non-adherent according to median Phe levels over the past 12 months of follow-up and number of Phe measurements. Patients

under the age of 18 who underwent fewer than three Phe measurements over the 12-month follow-up period were considered non-adherent to treatment, regardless of median Phe level; adult patients required at least two yearly Phe measurements to be considered adherent. Patients under the age of 13 were required to have serum Phe levels ≤ 6 mg/dL, and those 13 or older were required to have a median Phe level ≤ 15 mg/dL.

After informed consent forms had been signed, all necessary information was obtained through a review of patients' medical records and interviews with patients and their relatives.

Only data concerning the 12 months of follow-up preceding study inclusion were collected from patient records. The presence of mental retardation was acknowledged according to the assistant physician's opinion as noted in each patient's records; in most cases, no IQ tests were performed.

Three structured questionnaires (I, II, and III) devised by the PKU clinic multidisciplinary team, mostly comprising multiple-choice questions, were administered to patients and their relatives.

Questionnaire I was administered to patients aged 12 or older (or, when the patient's cognitive abilities were insufficient to allow completion, to his or her parents), and contained questions on family history and socioeconomic conditions, educational level, intrafamilial variability, and access to the MF. Questionnaire II was administered to family members, and consisted of 12 questions meant to assess understanding of PKU, perception of the PKU diet, and main challenges to treatment adherence. Questionnaire III comprised 12 questions also meant to assess understanding of PKU, perception of the PKU diet, and main challenges to treatment adherence, and was administered to adolescent (aged 12 or older) or adult patients, when cognitive ability allowed. Table 1 shows the awareness assessment questions contained in Questionnaires II and III. Knowledge of the condition was classified as satisfactory (8.0 to

6.1 points), fair (6.0 to 4.1 points), and unsatisfactory (4.0 points or fewer), according to questionnaire score (one point was assigned for each correct answer).

Data were entered into an electronic spreadsheet in the *Microsoft*® Excel software application. Descriptive statistics consisted of frequencies and percentages. Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation or median and interquartile range. The chi-square test and Fisher's exact test were used to test for association between categorical variables. Adjustment for confounding factors was accomplished with the use of Poisson regression to test for association between variables. The Mann-Whitney U test was used for comparison of independent samples. Correlation between parameters was assessed with Spearman's correlation coefficient. The level of significance was set at 0.05. Statistical analysis was carried out using SPSS for Windows, version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

Of the 65 patients followed, four were excluded due to non-PKU hyperphenylalaninemia and five declined to take part in the study. Of the 56 patients included in the study, 49 had been born to unrelated parents; parental consanguinity was therefore present in 10/49 families (20.4%).

Median age at the time of inclusion was 12 years (interquartile range, 9–17 years; absolute range, 0–56 years), and at diagnosis, 2 months (interquartile range, 1–19.2 months; absolute range, 0.6–137 months).

As for PKU phenotype, 32 patients (58.9%) were classified as having classical PKU and 17 (28.6%) as having atypical PKU; disease subtype was undefined in the remaining patients.

In terms of treatment adherence, 18 (32.1%) patients were considered adherent (median age, 13 years; interquartile range, 7.75–17), 11 of whom were over the age of 13. Thirty-eight patients were considered non-adherent (median age, 11.5 years; interquartile range, 9–18).

There was no difference in frequency of clinical manifestations between the adherent and non-adherent groups. Mental retardation was the most common clinical manifestation (Table 2). The association between median serum Phe levels in the first 12 months after diagnosis and occurrence of clinical manifestations of PKU showed that, the later the diagnosis, the higher the frequency of mental retardation. We also found a positive relation between serum Phe level and risk of mental retardation, seizures, and hyperactivity. The same analysis was performed on median Phe level for the 12 months preceding the study; the only significant association was with mental retardation (RR 1.19, 95%CI 1.037–1.028, $P = 0.004$).

Demographic and social characteristics

A summary of demographic and social characteristics of the study sample is shown in Table 3. Patients whose mothers had a lower educational level—namely, less than 4 years of formal education—were at a greater risk of treatment non-adherence. Adjusted analysis of the association between sociodemographic characteristics and treatment adherence showed an association between educational achievement and adherence; patients whose mothers had 4 years of formal education or less were at greater risk for non-adherence (RR_s1.596, CI 1.013–2.515, $P = 0.044$).

Origin

The patients included in the study sample came from various microregions of the state of Rio Grande do Sul (Figure 1), and mostly were from the countryside ($n = 33/56$; adherent = $11/33$). Twenty-three patients (seven treatment-adherent) were from the Porto Alegre metropolitan area. We found no association between patient origin and treatment adherence ($P = 0.0819$). Mean distance between patient residence and the SGM-HCPA PKU clinic was 329.57 ± 95.45 km. Among non-adherent patients living in the countryside ($n = 22$), mean distance was 118.13 ± 193.08 km, versus 207.06 ± 208.60 km in the treatment-adherent group living in the countryside ($n = 11$) ($P = 0.792$). Distance between the patient's town of origin and the PKU clinic did not correlate with median Phe levels in the 12 months prior to study inclusion (Figure 2; adherent patients, $n = 18$, $r = -0.122$, $P = 0.629$; non-adherent patients, $n = 34$, $r = 0.063$, $P = 0.724$).

Living with relatives

Most patients ($n = 38/55$, 69.1%) lived with both parents; of these, 22 (57.9%) did not adhere to treatment. Among patients who lived with only one parent ($n = 17/55$, 30.9%), 15 (27.3%) were non-adherent ($P = 0.027$). Adjusted analysis of this variable revealed that living with both parents is a protective factor for treatment adherence (RR_s 0.559, IC 0.391–0.800, $P = 0.001$). This variable was not assessed in one patient, who lived alone. There was no significant difference in treatment adherence between patients who lived with their siblings and those who did not ($P = 0.394$).

Intrafamilial

Of the siblings included in the study sample ($n = 16$, seven families), nine diverged in compliance (four sibships). In family 34, which comprised a pair of brothers, one patient (age

8 years) was considered non-adherent because he had high Phe levels for his age (9.2 mg/dL); conversely, his brother (age 14) had Phe levels within the acceptable range for age (12.1 mg/dL; maximum recommended, 15 mg/dL). In family 19, one brother (age 21) was classified as non-adherent for failure to achieve the minimum number of Phe measurements (see Methods), whereas his 17-year-old sister had adequate Phe levels (7.7 mg/dL) and was therefore considered adherent. In family 12, a 10-year-old patient was considered non-adherent due to high Phe levels (13.4 mg/dL), which may be justified by a lack of adequate MF supply, as reported in the patient's interview. In family 15, one 17-year-old patient (11.5 mg/dL) was considered adherent as he followed dietary recommendations more strictly than did his two brothers (ages 10 and 14).

Knowledge of PKU

In the treatment-adherent group ($n = 18/56$), nine patients (50%) were classified as having satisfactory knowledge of PKU, six (33.3%) had fair knowledge of the condition and three (16.7%) had an unsatisfactory understanding of the disease. In the non-adherent group ($n = 38 /56$), fourteen patients (41.8%) were satisfactorily knowledgeable about the condition, 20 (54.1%) were fairly knowledgeable and 3 (8.1%) had an unsatisfactory score. There was no significant difference in knowledge of PKU between the adherent and non-adherent groups ($P = 0.297$), and no association between median Phe levels and knowledge of the condition ($r = 0.181$, $P = 0.311$).

Diet

Forty-seven patients claimed to always use MF as directed by the clinic dietitian. Three patients used it as recommended only occasionally, and one never did; six patients failed to answer the question. In the non-adherent group, 31 patients claimed to always follow

recommendations regarding use of MF, versus 16 patients in the adherent group ($P = 0.686$). Patients were then asked about MF supply in the 12 months prior to interview. Of the 54 patients or family members who answered the question, only four (7.4 %) claimed to have received it on a regular basis during the aforementioned period. One patient did not use MF at all, and one failed to answer the question. Analysis of MF supply and median Phe levels over the 12 months prior to study showed that, in the group of patients who received the formula regularly ($n=4$), median Phe level was 9.6 mg/dL (interquartile range, 6-11.3), versus 10.9 (interquartile range, 2.8-19.4) in patients who reported not receiving it on a regular basis ($P=0.450$).

Treatment challenges

Table 4 shows the reported frequency of challenges or difficulties associated with PKU treatment. Of the 56 patients included in the sample, 53 answered the multiple-choice question through which the data in Table 4 were obtained.

Only one patient claimed to have no difficulty in adhering to treatment. When asked whether PKU was in any way a nuisance in their lives, eight of the 19 patients aged 12 or older and cognitively capable of answering the questionnaire (42.1%) replied in the affirmative. Of these eight, three claimed that eating out was a nuisance, one reported out-of-town follow-up as an issue, three complained of dietary restrictions, and one reported forgetfulness, which interfered with treatment adherence.

DISCUSSION

In Brazil, PKU was the first condition to be included in a neonatal screening program, in the 1970s; however, the first specific program establishing a nationwide screening

network—the National Neonatal Screening Program (*Programa Nacional de Triagem Neonatal*)—was only established in 2001 (Brazilian Ministry of Health, 2004). Phe-free MF is made available as a PKU treatment aid through the Brazilian Ministry of Health's Specialized Program for Pharmaceutical Assistance (*Componente Especializado da Assistência Farmacêutica*), and is thus state-funded (Brazilian Ministry of Health, 2009).

A high level of treatment non-adherence was found in the present study. We used number of Phe measurements and median blood Phe levels in the 12 months prior to study inclusion (as compared with target levels recommended in the literature) as parameters for adherence assessment. These parameters are recommended as a direct and reliable measurement of adherence (Vermeire *et al.*, 2001). Adherence to PKU treatment is hard to quantify and has been the subject of little study; there is no single measurement to assess it, and other parameters are used as well, such as dietary recall, MF consumption, and self-reported compliance in interviews with health professionals (MacDonald, 2000; MacDonald *et al.*, 2010).

Regarding patient origin and distance to the PKU clinic, most patients lived in the countryside, and although distance and transportation cost were reported as challenges associated with PKU treatment, there was no association between adherence and distance. This finding may be due to the fact that free transportation to the PKU clinic is made available to patients who live outside the city of Porto Alegre by their municipal governments, and because the MF is provided to patients at their municipalities of origin.

The present study showed an association between treatment adherence and living with both parents; patients who did not live with both parents were therefore more likely to have higher Phe levels. A prior study conducted in Sweden found that children of divorced parents were more likely to have high Phe levels, as found in the present study, showing that coping strategies for PKU must be viewed within a family relations context (Olsson, 2007).

Parental knowledge of PKU is absolutely essential for proper treatment and control (Lord *et al.*, 2008), and the quality of control depends on parental ability to and discipline in implementing and supervising an appropriate diet (MacDonald *et al.*, 2008). In our study, most patients and family members were found to have satisfactory and fair knowledge of PKU; nonetheless, patients' Phe levels exceeded those recommended in the literature.

A study conducted in England tested maternal knowledge and found that the higher the score of PKU patients' mothers, the better their annual Phe control, and that the mothers of patients with higher Phe levels tended to have lower educational achievement (MacDonald *et al.*, 2008). In the present study, we indeed found an association between maternal educational achievement and treatment adherence, with patients whose mothers had lower levels of formal education being at greater risk of non-adherence.

In chronic diseases such as PKU, treatment adherence tends to decrease over time, and serum Phe levels exceed target limits, especially in adolescents and adults (Bilginsoy *et al.*, 2005; Walter, 2002). In the present study, most adherent patients were over the age of 13; this may be explained by our choice of 15 mg/dL as the upper target for Phe levels in this age range. A recent study conducted in European centers, however, suggests that adherence is improving in adolescent and adult patients (MacDonald *et al.*, 2010).

Difficulty in living with an invisible (and possibly socially unaccepted) condition, coupled with the dearth of studies assessing the social effects of the lifestyle limitations and dietary restrictions of PKU, may be directly associated with treatment adherence (MacDonald, 2000; Lord *et al.*, 2008). We found dietary restriction to be one of the challenges most frequently reported by the patients and family members interviewed in this study, as was obtaining an adequate supply of MF, which is a key component of PKU treatment. Identifying factors associated with dietary adherence, assessing knowledge of therapeutic regimen and treatment, and highlighting the importance of family relations in maintaining adherence to an

appropriate diet plays an essential role in supporting families and making treatment more effective. Interventions such as home visits, educational materials, games, courses, and cooking classes in which the food issue is given due importance have all been described as having positive effects on adherence to PKU treatment (Kemper *et al.*, 2010; Durham-Shearer *et al.*, 2008; MacDonald *et al.*, 2008; Lord *et al.*, 2008).

Our findings with regard to the clinical manifestations of PKU are in accordance with the literature, and demonstrate the importance of keeping Phe levels within the recommended range and achieving early detection through early diagnosis (Scriver & Kaufman, 2001; Blau & Blaskovics, 1996).

One of the limitations we encountered was the absence of more diversified questions for assessing knowledge of PKU. In future studies, we intend to assess family stance on religion, which was not addressed at the present time, and factors associated with intrafamilial variability in adherence, as well as undertake a more in-depth analysis of the MF supply issue that does not rely solely on patient reports.

We conclude that the issue of adherence to PKU treatment still requires further study. Although various factors are associated with treatment adherence in this population, many appear to have no direct influence on it. The challenges associated with PKU treatment should be discussed and addressed jointly by families and health professionals, so the most effective interventions can be identified for each case.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank the GPPG-HCPA, for providing statistical assistance; the patients included in our sample; the staff at the Medical Genetics Service, particularly Taiane Vieira; and the PKU clinic team, particularly Cristina Netto, Lilia Refosco, Carolina Moura de Souza, Filippo Vairo, and Luciana Guigliani.

REFERENCES

- Associação Nacional de Empresas de Pesquisa (ANEP). Critério de Classificação Econômica Brasil.2010 Available at: <http://www.abep.org/novo/Content.aspx?ContentID=301>.
Access: 15 June 2010.
- Bilginsoy, C., Waitzaman, N., Leonard, C.O. & Ernst, S.L. (2005) Living with phenilketonuria: perspectives of patients and their families. *J. Inherit. Metab. Dis.* 28, 639-649.
- Blau, N. & Blaskovics, M. (1996) Hyperphenylalaninemia. In: *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*. eds. N. Blau, M. Duran, M. Blaskovics, pp. 65-78. London: Chapman & Hall.
- Brazilian Ministry of Health. (2004) *Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal*. 2nd edn. Brasília: Ministry of Health Press.
- Brazilian Ministry of Health. (2009) *Portaria 2981 de 26 de novembro de 2009*. Available at: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria_2981_26_11_2009_retificada_343_2010.pdf. Access: 15 June 2010.
- Durham-Shearer, S.J., Judd, P.A., Whelan, K. & Thomas, J.E. (2008) Knowledge, compliance and serum phenylalanine concentrations in adolescents and adults with phenilketonuria and the effect of patient-focused educational resource. *J. Hum. Nutr. Diet.* 21, 474-485.
- Fisch, R.O. (2000) Comments on diet and compliance in phenylketonuria. *Eur. J. Pediatr.* 159 Suppl 2: S142-S144.
- Kemper, A.R., Brewer, C.A. & Singh, R.H. (2010) Perspectives on dietary adherence among women with inborn errors of metabolism. *J. Am. Diet. Assoc.* 110, 247-252.
- Lord, B., Ungerer, J. & Waltell, C. (2008) Implications of resolving the diagnosis of PKU for parents and children. *J. Pediatr Psychol.* 33, 1-12.

- MacDonald, A. (2000) Diet and compliance in phenylketonuria. *Eur. J. Pediatr.* 159 Suppl 2: S136-S141.
- MacDonald, A., Davies, P., Daly, A., Hopkins, V., Hall, S.K., Asplin, D., Hendriksz, C. & Chakrapani, A. (2008) Does maternal knowledge and parent education affect blood phenylalanine control in phenylketonuria? *J. Hum. Nutr. Diet.* 21: 351-358.
- MacDonald, A., Gokmen-Ozel, H, Van Rijn, M. & Burgard, P. (2010) The reality of dietary compliance in the management of phenylketonuria. *J. Inherit. Metab. Dis.* Apr 7. [Epub ahead of print].
- Nalin, T. (2008) *Avaliação do estado nutricional de pacientes com fenilcetonúria por deficiência de fenilalanina hidroxilase do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA.* Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- Olsson, G.M., Montgomery, S.M. & Alm, J. (2007) Family conditions and dietary control in phenylketonuria. *J. Inherit. Metab. Dis.* 30, 708-715.
- On Line Mendelian Inheritance in Man (OMIM). *MIM #261600 - Phenylketonuria; PKU.* Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/261600>. Access: 01 June 2010.
- Scriver, C.R. & Kaufman, S. (2001) Hyperphenylalaninemia hydroxylase deficiency. In: Scriver, C.R., Beaudet, A., Sly, W. & Valle, D. eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8 th edn. pp. 1667-1724. New York: McGraw-Hill.
- Souza, C.F.M., Schwartz, I.V. & Giugliani, R. (2002) Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. *Cien. Saude Colet.* 7, 129-137.
- Vermeire, E., Hearnshaw, H., Van Royen, P. & Denekens, J. (2001) Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J. Clin. Pharm. Therap.* 26, 331-342.

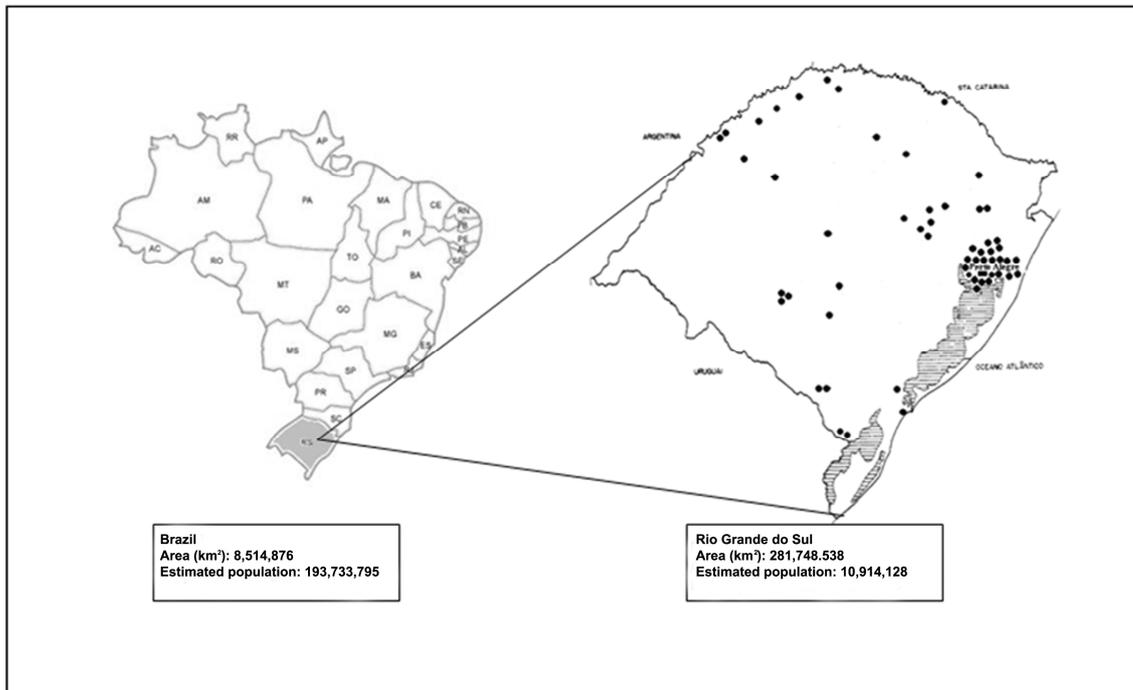
Walter, J., Lee, P. & Burgard, P. (2006) The hyperphenylalaninemias. In: *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. 4th edn. eds. J. Fernandes, M. Saudubray, G. Van Den Bergue & J. Walter, pp. 221-232. Germany: Springer.

Walter, J.H., White, F.J., Hall, S.K., MacDonald, A., Rylance, G, Boneh, A., Francis, D.E., Shortland, G.J., Schmidt, M. & Vail, A. (2002) How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet*. 360: 55-57.

FIGURE LEGENDS

Figure 1 – Origin of PKU patients included in the study sample ($n = 56$).

Figure 2 – Correlation between median phenylalanine (Phe) levels and distance to the PKU clinic ($n = 52$) according to the adherence to treatment. Four patients were not classified in this variable for not having the dosages needed to calculate the median of phe in the last 12 months.



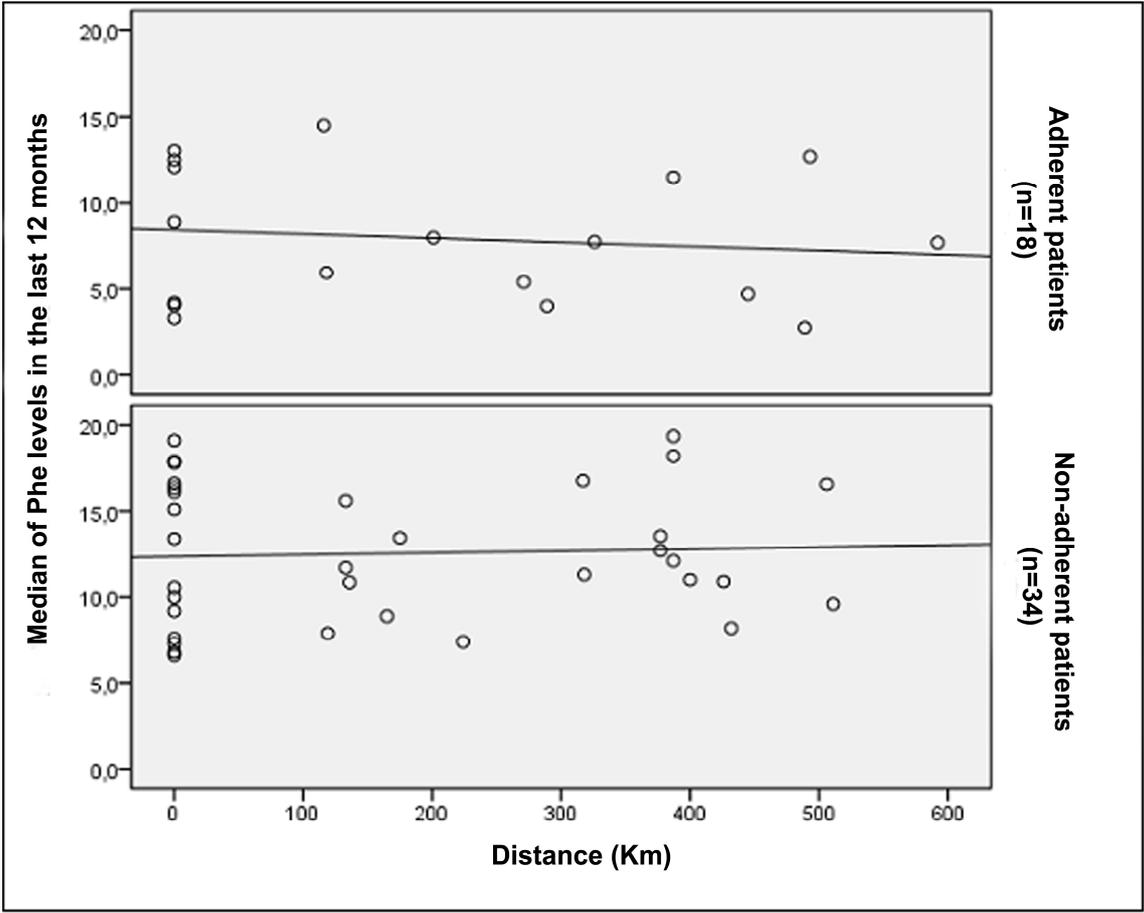


Table 1 – Questionnaires II and III – questions designed to gauge knowledge of PKU*

1- Is PKU a genetic disease?

2- If a couple have children with PKU, what are the odds another child of theirs will be affected?

3- Name at least 5 Phe-rich foods:

4- Name at least 5 low-Phe foods:

5- What are the optimal Phe levels for you or your relative?

6- Name at least 5 problems that someone with PKU can develop if the condition is left untreated:

7- Until which age should people with PKU be treated with formula and a Phe-free diet?

8- If young women with PKU and high Phe levels get pregnant, can their children have congenital malformations?

*Questions 3, 4, and 6 were open-ended; the rest were multiple-choice.

Table 2 – Clinical manifestations of PKU and their association with age at diagnosis and Phe levels in the first 12 months of follow-up ($n = 48$)

	Median Phe in first 12 mos.			Age at diagnosis		
	RR	CI (95%)	P^*	RR	CI (95%)	P^*
Mental retardation ($n = 21$)	1.006	1.024-1.111	0.002	1.005	1.001-1.009	0.006
Learning disability ($n = 18$)	1.063	0.978-1.155	0.149	0.990	0.979-1.002	0.103
Hyperactivity ($n = 9$)	1.174	1.070-1.289	0.001	0.989	0.977-1.101	0.079
Microcephaly ($n = 8$)	0.870	0.727-1.042	0.130	1.012	0.995-1.028	0.169
Seizures ($n = 8$)	1.151	1.017-1.303	0.026	0.988	0.974-1.002	0.087
Low weight ($n = 7$)	0.885	0.744-1.053	0.169	1.014	0.999-1.029	0.066
Short stature ($n = 6$)	0.935	0.760-1.151	0.526	1.013	0.999-1.027	0.080
Aggressiveness ($n = 6$)	1.082	0.978-1.196	0.125	1.004	0.992-1.016	0.509
Attention deficit ($n = 4$)	1.240	1.009-1.523	0.041	0.982	0.957-1.008	0.170

RR – relative risk
 IC – confidence interval
 P – P-value
 *Poisson regression

Table 3 – Demographic and social characteristics of PKU patients included in the study ($n = 56$)

Characteristics	Adherent n (%)	Non-adherent n (%)	<i>p</i>
Age at time of study ($n = 56$)			0.088**
Age \geq 13 years	11 (44.0)	14 (56.0)	
Age < 13 years	7 (22.6)	24 (77.4)	
Gender ($n = 56$)			0.579**
Male	9 (29.0)	22 (71.0)	
Female	9 (36.0)	16 (64.0)	
Origin ($n = 56$)			1.000 ⁺⁺
Rural area	2 (33.3)	4 (66.7)	
Urban area	16 (32.0)	34 (68.0)	
Housing ($n = 56$)			0.759 ⁺⁺
Owned	16 (34.8)	30 (65.2)	
Rented	1 (20.0)	4 (80.0)	
Shared	1 (20.0)	4 (80.0)	
Maternal educational achievement (in years of schooling) ($n = 55$)¹			0.899 ⁺⁺
4 years or less	5 (33.3)	10 (66.7)	
5 to 8 years	5 (29.4)	12 (70.6)	
9 to 12 years	6 (31.6)	13 (68.4)	
More than 12 years	2 (50.0)	2 (50.0)	
Parental educational			0.695 ⁺⁺

achievement (in years of schooling) (*n* = 52)²

4 years or less	5 (26.3)	14 (73.7)
5 to 8 years	3 (27.3)	8 (72.7)
9 to 12 years	8 (44.4)	10 (55.6)
More than 12 years	1 (25.0)	3 (75.0)

Patients' educational

0.667⁺⁺

achievement (in years of schooling) (*n* = 56)

0 to 4 years	6 (26.1)	17 (73.9)
5 to 8 years	5 (31.3)	11 (68.8)
9 to 12 years	3 (50.0)	3 (50.0)
Special education	4 (36.4)	7 (63.6)

Economic class* (*n* = 50)

0.500⁺⁺

Class B	9 (37.5)	15 (62.5)
Class C	6 (25.0)	18 (75.0)
Class D	1 (50.0)	1 (50.0)

*Economic class was established according to the Brazilian Economic Classification Criterion developed by the Brazilian Association of Research Companies (Associação Nacional de Empresas de Pesquisa), which uses acquisition of consumer goods (as a surrogate for family purchasing power) and educational achievement of the head of household. No families could be classified into class A. Six families were not classified, as they did not answer the questions meant to assess economic status.

** Chi-square test

⁺⁺ Fisher's exact test

¹One patient did not answer the question on maternal educational achievement.

²Four patients did not answer the question on the educational achievement of their parents.

Table 4 – Reported frequency of challenges associated with management of phenylketonuria

	Adherent (<i>n</i> = 18)	Non-adherent (<i>n</i> = 38)	
	n (%)	n (%)	<i>P</i>
Dietary restrictions	12 (70.6)	24 (66.7)	0.775*
Palatability of MF*	10 (58.8)	23 (63.9)	0.723*
FM* supply issues	10 (58.8)	23 (63.9)	0.723*
High cost of MF*	9 (52.9)	18 (50.0)	0.842*
Distance to the PKU clinic	8 (47.1)	18 (50.0)	0.842*
Cost of transportation to the PKU clinic	5 (29.4)	11 (30.6)	0.933*
Impaired social interaction with non-PKU patients	4 (23.5)	8 (22.2)	1.000 ⁺⁺
High cost of other PKU-diet foods	2 (11.8)	1 (2.8)	0.238*

PKU – Phenylketonuria

*MF (metabolic formula) is funded and supplied by each state's Department of Health (Brazilian Ministry of Health, 2009).

** Chi-square test

⁺⁺ Fisher's exact test

ARTIGO EM PORTUGUÊS

Título do Artigo: Fatores socioeconômicos que influenciam a adesão ao tratamento de pacientes com fenilcetonúria: um estudo no sul do Brasil

Palavras Chaves: Fenilcetonúria, tratamento, adesão ao tratamento, erros inatos do metabolismo

Nome dos autores: Tatiane Vieira^{1,2,3}, Tatiéle Nalin^{1,2,3}, Camila Bittar³, Bárbara Corrêa Krug^{1,2}, Ida Vanessa Schwartz^{1,2,3,4}

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Porto Alegre, Brasil

² Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas, FAMED – UFRGS, Porto Alegre, Brasil

³ Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil

⁴ Departamento de Genética Médica, UFRGS, Porto Alegre, Brasil

Contribuição específica de cada autor:

- 6- Tatiane Vieira: Realizou a coleta de dados de todos os pacientes. Elaboração do projeto e do artigo. Análise e interpretação dos dados
- 7- Tatiéle Nalin: Análise e interpretação dos dados. Elaboração do artigo
- 8- Bárbara Corrêa Krug: Análise e interpretação dos dados. Elaboração do artigo.
- 9- Camila Bittar: Análise e interpretação dos dados.
- 10- Ida Vanessa Schwartz: Elaboração do projeto e do artigo. Análise e interpretação dos dados

Conflito de Interesse: “nada a declarar”

Fonte de Financiamento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoa de Nível Superior (CAPES) e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

Correspondência para autor:

Tatiane Vieira

Serviço de Genética Médica

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350

90035-903 – Porto Alegre – RS – Brasil

Tel + 55 51 3359-8011

Fax + 55 51 3359 8010

Email: tatianeavieira@hotmail.com

RESUMO

Introdução: fenilcetonúria (PKU) é um erro inato do metabolismo associado à deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase (PAH). Fatores como conhecimento sobre a doença, condições sociais, nível de escolaridade podem ser determinantes para o sucesso da adesão ao tratamento a esta doença. **Objetivo:** identificar os fatores socioeconômicos associados à adesão ao tratamento de pacientes com PKU acompanhados pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Rio Grande do Sul – Brasil. **Métodos:** estudo transversal de base ambulatorial que incluiu 56 pacientes com diagnóstico de fenilcetonúria clássica ou atípica. Os pacientes foram classificados em aderentes e não aderentes de acordo com a mediana de fenilalanina dos últimos 12 meses de tratamento. Os dados foram coletados a partir de revisão de prontuário e entrevista com pacientes e familiares. **Resultados:** a mediana de idade dos 56 pacientes foi de 12 anos. Dezoito pacientes (32,1%) pacientes foram classificados como aderentes, sendo que 11 deles apresentavam idade superior a 13 anos. Fatores como convívio com os familiares e nível de escolaridade da mãe influenciaram na adesão dos pacientes ao tratamento. **Conclusões:** a amostra estudada evidenciou uma baixa adesão dos pacientes ao tratamento. Embora diversos fatores possam estar associados à mesma, outros parecem não ter influência direta sobre a adesão. As dificuldades associadas ao tratamento da PKU devem ser trabalhadas em conjunto com as famílias e profissionais da saúde a fim de encontradas, para cada caso, as intervenções mais efetivas.

INTRODUÇÃO

A fenilcetonúria (PKU; OMIM#261600) é um erro inato do metabolismo (EIM) associado à atividade deficiente da enzima fenilalanina hidroxilase (PAH; EC1.14.16.1), a qual converte o aminoácido fenilalanina (phe) em tirosina. Em consequência, os pacientes apresentam níveis séricos elevados de phe, os quais são tóxicos ao sistema nervoso central. Atualmente, a maioria dos pacientes são diagnosticados em programas de triagem neonatal (Beaudet et al.,2001); a triagem para PKU é usualmente realizada por meio da dosagem de phe sanguínea em amostras colhidas em papel filtro, preferencialmente entre o 3º e o 7º dia de vida do recém nascido. (BRASIL, 2004; Souza et al., 2002).

O tratamento da PKU consiste em uma dieta restrita em phe, com fórmula metabólica (FM) específica, individualizada, ajustada de acordo com os níveis alvos de phe para cada faixa etária (Blau e Blaskovics, 1996), e usualmente recomendada por toda vida (Lord et al., 2008). Quando diagnosticados e tratados precocemente, os pacientes são praticamente assintomáticos. (Scriver e Kaufman, 2001). A manifestação clínica mais comumente apresentada por pacientes não tratados é o retardo mental, além de hiperatividade, autismo, sinais piramidais, tremores, convulsões, e microcefalia (Walter et al., 2006; Scriver e Kaufman, 2001).

A adesão ao tratamento da PKU é geralmente estimada pela comparação dos níveis séricos de phe apresentados pelos pacientes em tratamento com os níveis alvos recomendados pela literatura (Blau e Blaskovics, 1996). Em muitas doenças crônicas, a adesão ao tratamento declina com o passar do tempo e o aumento das concentrações de phe com a idade demonstra que a PKU não é uma exceção (MacDonald et al., 2008). É possível que este achado seja consequência do pobre conhecimento sobre a dieta; da diminuição da motivação para seguir o tratamento; e da incapacidade para lidar com a doença. A adesão ao tratamento em PKU ainda pode ser influenciada por fatores tais como educação, religiosidade, circunstâncias sociais, como acesso a produtos específicos para PKU, renda familiar, condições de moradia e ainda o

relacionamento e confiança na equipe de saúde (MacDonald et al., 2008; Fisch 2000,). Fatores como separação ou divórcio dos pais, por exemplo, podem fazer com que os pacientes estejam propensos a ter níveis mais altos de phe (Olsson et al., 2007).

O presente estudo teve como objetivo identificar os fatores socioeconômicos associados à adesão dos pacientes com PKU acompanhados pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Rio Grande do Sul (SGM-HCPA), centro de referência nacional para o diagnóstico e tratamento de erros inatos do metabolismo.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo teve delineamento transversal de base ambulatorial, e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA. A coleta de dados foi realizada em um período de 12 meses.

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de PKU clássica e atípica acompanhados no ambulatório de PKU do SGM-HCPA. A classificação do tipo de PKU foi baseada no valor da phe plasmática ao diagnóstico (sem tratamento), sendo classificados em PKU clássica os pacientes com níveis de phe superior a 20 mg/dL e PKU atípica os pacientes com níveis de phe entre 6 – 20 mg/dL. Aqueles sem dados de dosagem disponíveis ao diagnóstico foram considerados "PKU tipo não-definido" (Nalin, 2008).

O ambulatório de PKU do SGM-HCPA iniciou suas atividades em 1991 e conta com uma equipe multidisciplinar (composta por médico, nutricionista, assistente social, enfermeira, psicóloga e estudantes) e atende, atualmente, 65 pacientes (aproximadamente a metade dos pacientes em tratamento no Estado do Rio Grande do Sul com esta doença). Os pacientes com até um ano de idade têm consultas mensais no ambulatório; entre um e 18 anos, trimestrais; os adultos, por sua vez, têm pelo menos duas consultas anuais.

Em relação à adesão ao tratamento, os pacientes foram classificados em aderentes e não aderentes de acordo com a mediana dos níveis de phe nos últimos 12 meses de acompanhamento e com o número de dosagens de phe realizadas. Os pacientes com idade inferior a 18 anos e que não possuíam no mínimo três dosagens de phe realizadas neste período foram considerados como não aderentes, independente da mediana de phe; para os pacientes adultos, o número mínimo de dosagens necessárias era duas. Os pacientes com idade inferior a 13 anos deveriam ter mediana de níveis de phe plasmática igual ou inferior a 6 mg/dL e os pacientes com idade superior a 13 anos deveriam ter mediana de nível de phe plasmática igual ou inferior a 15 mg/dL.

As informações necessárias para a realização deste estudo foram obtidas, após assinatura do termo de consentimento informado, por meio de revisão de prontuário e de entrevistas com os pacientes e seus familiares.

Foram consideradas somente as informações dos últimos 12 meses de acompanhamento contidas nos prontuários. A presença de retardo mental foi considerada de acordo com o registro no prontuário e com a impressão do médico assistente, não tendo sido realizada, na maioria dos casos, testagem de QI.

Três questionários estruturados (I, II e III) elaborados pela equipe multidisciplinar do ambulatório, e que continham, na sua maioria, questões de múltipla escolha, foram aplicados aos pacientes/familiares.

O questionário I foi aplicado aos pacientes com idade igual ou superior a 12 anos, ou aos seus familiares (nos casos em que os pacientes não apresentavam capacidade cognitiva suficiente para a execução desta tarefa) e continha perguntas sobre a história familiar, condições socioeconômicas das famílias, escolaridade, variabilidade intrafamiliar e formas de acesso à FM. O questionário II foi aplicado aos familiares, e continha 12 perguntas sobre conhecimento da doença, percepção da dieta e principais dificuldades encontradas para o

seguimento do tratamento. O questionário III, por sua vez, foi aplicado aos pacientes adolescentes ou adultos com idade igual ou superior a 12 anos e que apresentavam capacidade cognitiva suficiente para a execução desta tarefa, e continha 12 perguntas sobre conhecimento da doença, percepção da dieta e principais dificuldades encontradas para seguimento do tratamento. Na Tabela 1 são apresentadas as perguntas para avaliação do conhecimento contidas nos questionários II e III. O nível de conhecimento foi classificado em satisfatório (8,0 a 6,1 acertos), regular (6,0 a 4,1 acertos) e insatisfatório (inferior a 4,0 acertos), de acordo com o escore de pontos obtidos, considerando um ponto para cada questão correta.

Os dados foram digitados em planilha eletrônica utilizando o programa *Microsoft® Excel*. A análise descritiva foi realizada com o fornecimento das frequências e percentuais. As variáveis contínuas foram apresentadas como médias \pm desvio padrão e mediana com intervalo interquartil. O teste do χ^2 e o teste exato do Fisher foram empregados para testar a associação entre as variáveis categóricas. Para realização de análise ajustada por possíveis fatores de confusão foi utilizada a Regressão de Poisson para testar a associação entre as variáveis. Para comparação entre amostras independentes foi utilizado o teste de Mann Whitney. O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para analisar a correlação entre variáveis contínuas. O nível de significância utilizado foi de 5%. Para análise estatística foi utilizado o Programa Statistical Package for Social Sciences, versão 18.0.

RESULTADOS

Dos 65 pacientes acompanhados no ambulatório, quatro foram excluídos por apresentarem hiperfenilalaninemia não PKU e 5 por não concordarem em participar do estudo. Dos 56 pacientes incluídos, 49 eram provenientes de famílias não relacionadas, estando a consangüinidade parental presente em 7/49 (12,2%) famílias.

A mediana de idade dos pacientes na inclusão do estudo foi de 12 anos (intervalo interquartil = 9 -17 anos, amplitude = 0-56 anos), e a mediana de idade ao diagnóstico foi de 2 meses (intervalo interquartil =1 – 19,2, amplitude = 0,6-137 meses).

Quanto à classificação do tipo de PKU, trinta e dois pacientes (58,9%) foram classificados como apresentando PKU clássica, dezessete (28,6%) como apresentando PKU atípica e os demais não tiveram o diagnóstico de tipo de PKU definido.

Em relação à adesão ao tratamento, dezoito (32,1%) pacientes foram classificados como aderentes (mediana de idade = 13 anos, intervalo interquartil = 7,75 – 17), sendo que 11 deles apresentavam idade superior a 13 anos. Trinta e oito pacientes foram considerados não aderentes (mediana de idade = 11,5 anos, intervalo interquartil = 9 – 18).

O retardo mental foi à manifestação clínica mais freqüentemente encontrada (Tabela 2). Quando feita a associação entre a mediana de phe plasmática nos primeiros 12 meses após o diagnóstico do paciente com as manifestações clínicas associadas à PKU verifica-se que, quanto mais tardio o diagnóstico, mais freqüente a presença de retardo mental, bem como quanto mais elevado os níveis de phe maior o risco de ocorrência da mesma manifestação, além de crises convulsivas e hiperatividade. A mesma análise foi realizada em relação à mediana de phe dos últimos 12 meses; neste caso, a única associação significativa foi com retardo mental (RR 1,19, IC 95% 1,037-1,028, p 0,004).

Características demográficas e sociais

Um resumo das características demográficas e sociais dos pacientes incluídos no estudo, e sua relação com a adesão é apresentado na Tabela 3.

Quando realizada uma análise ajustada das características demográficas e sociais com a adesão ao tratamento houve uma associação entre a escolaridade e a adesão, identificando um risco maior para não adesão dos pacientes cujas mães possuíam um nível de escolaridade menor, ou seja, até quatro anos de estudo. ($RR_{s=}$ 1,596, $p=0,044$ IC 1,013-2,515).

Procedência

Os pacientes incluídos no estudo eram procedentes das várias microrregiões do estado (Figura 1), a maioria deles do interior ($n = 33/56$; aderentes = $11/33$). Vinte e três pacientes eram procedentes da região metropolitana (aderentes = 7). Não foi encontrada associação entre procedência dos pacientes e adesão ao tratamento ($p= 0,0819$). A média da distância da cidade de residência dos pacientes até o ambulatório de PKU do SGM-HCPA foi de $329,57 \pm 95,45$ Km. Para o grupo de pacientes não-aderentes e que era procedente do interior do Estado ($n =22$), a média de distância foi de $118,13 \pm 193,08$ Km e para o grupo dos aderentes ($n=11$) foi de $207,06 \pm 208,60$ Km ($p = 0,792$). Não foi encontrada correlação entre a distância das cidades de procedência dos pacientes e o ambulatório de PKU com a mediana de phe dos últimos 12 meses (Figura 2, $n=52$ quatro pacientes não foram classificados, pois não apresentavam as dosagens necessárias para o cálculo da mediana de phe dos últimos 12 meses; pacientes aderentes $r= -0,122$, $p=0,629$, pacientes não aderentes $r= 0,063$ $p=0,724$).

Convívio com familiares

A maioria dos pacientes reside na presença do pai e da mãe (n= 38/55 ou 69,1%); destes, 22 (57,9%) não são aderentes ao tratamento; entre os pacientes que residem na presença ou do pai, ou da mãe (n= 17/55 ou 30,9%), 15 (27,3%) não são aderentes ao tratamento (p=0,027). Quando realizada uma análise ajustada dessa variável evidenciou-se que morar com o pai e com a mãe é um fator de proteção para a adesão ao tratamento. (RR_s= 0,559 p=0,001 IC 0,391-0,800). Somente um paciente não foi classificado nessa variável por residir sozinho. Não foi encontrada diferença significativa na adesão ao tratamento considerando a presença ou não de irmãos no local de residência do paciente (p=0,394).

Variabilidade intra-familiar

Dos irmãos incluídos no estudo (n=16) de sete famílias, nove irmãos provenientes de 04 famílias, foram divergentes na classificação da adesão. Na família 34 composta por dois irmãos, um dos irmãos (8 anos – 9,2 mg/dL) foi considerado não aderente por apresentar níveis elevados de phe para a idade, esse paciente sempre apresentou níveis elevados de phe e possui um grave comprometimento neurológico, seu irmão foi considerado aderente (14 anos – 12,1 mg/dL). Na família 19, um irmão (21 anos) foi classificado como não aderente, pois não possuía as dosagens mínimas necessárias e sua irmã foi considerada aderente (17 anos- 7,7 mg/dL). Na família 12, um irmão (10 anos- 13,4 mg/dL) foi considerado não aderente por apresentar níveis superiores ao preconizado, o que pode ser justificado pelo relato da falta da FM na ocasião da entrevista. Na família 15 um irmão (17 anos – 11,5 mg/dL) foi considerado aderente, pois relatou que segue a dieta recomendada de forma mais adequada que seus dois irmãos (10 e 14 anos).

Nível de conhecimento

Quanto ao nível de conhecimento sobre a PKU, no grupo dos pacientes considerados aderentes (n= 18/56), nove (50%) foram classificados como possuindo conhecimento considerado satisfatório, seis (33,3%) regular e 3 (16,7%) tiveram o conhecimento considerado insatisfatório. No grupo dos pacientes não-aderentes (n= 38/56), quatorze (41,8%) possuíam grau de conhecimento satisfatório, 20 (54,1%) conhecimento regular e 3 (8,1%) insatisfatório. Não houve diferença significativa de conhecimento entre os grupos aderentes e não aderentes (p= 0,297). Também não foi encontrada correlação entre a mediana de phe e o conhecimento sobre a PKU (r=0,181, p=0,311).

Dieta

Quarenta e sete pacientes responderam ou familiares responderam sempre consumir a fórmula metabólica de acordo com as orientações da nutricionista, três pacientes às vezes e um paciente nunca; seis pacientes não responderam a questão. No grupo dos pacientes não aderentes, trinta e um responderam sempre seguir as recomendações em relação à fórmula metabólica (FM); entre os aderentes, isto foi relatado por 16 pacientes (p=0,686).

Os pacientes foram questionados sobre o recebimento da FM, no período de 12 meses anterior a realização da entrevista. Dos cinquenta e quatro pacientes ou familiares que responderam a questão, apenas quatro (7,4 %) disseram receber a mesma regularmente durante o período. Um paciente não estava utilizando a FM e outro paciente não respondeu a questão. Quando analisado o recebimento da FM e a mediana de phe nos últimos 12 meses foi evidenciado que nos grupo dos pacientes que receberam a FM regularmente (n=4) a mediana de phe foi de 9,6 (intervalo interquartil 6-11,3) e no grupo dos pacientes que relataram não

receber a FM regularmente a mediana de phe foi de 10,9(intervalo interquartil 2,8-19,4) $p=0,450$.

Quando questionados sobre o consumo protéico, quarenta e cinco pacientes ou familiares responderam sempre seguir a orientação nutricional, seis pacientes às vezes e um paciente nunca, quatro pacientes não responderam a questão. No grupo dos pacientes não aderentes, trinta responderam sempre seguir as recomendações em relação ao consumo protéico; entre os aderentes isto foi relatado por 15 pacientes responderam sempre ($p=1,000$).

Dificuldades associadas ao tratamento

Na Tabela 4 é citada a frequência relatada das dificuldades associadas no tratamento da PKU. Dos 56 incluídos no estudo, cinquenta e três responderam esta questão, que era de múltipla escolha.

Somente um paciente relatou que não há dificuldade em seguir o tratamento. Quando questionados sobre se a PKU acarretava algum incômodo para a sua vida, dos 19 pacientes com idade igual ou maior de 12 anos e com capacidade cognitiva que responderam a questão, 8 (42,1%) responderam que sim. Destes, três disseram que um dos incômodos e a alimentação fora do domicílio, um relatou o acompanhamento médico fora da cidade de domicilio, três a alimentação restrita e um paciente relatou ter problemas de memória.

DISCUSSÃO

No Brasil a PKU foi à primeira doença a ser incluída na triagem neonatal, na década de 70, porém somente em 2001 foi criado um programa específico a fim de organizar uma rede de triagem neonatal no país, o Programa Nacional de Triagem Neonatal. (BRASIL, 2004). O tratamento para PKU é complementado com a FM isenta de fenilalanina que faz parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde, sendo financiada pelos Estados. (BRASIL, 2009).

Foi evidenciado no presente estudo um alto nível de não adesão ao tratamento. Utilizamos como parâmetro para medir a adesão o número de dosagens de phe e a mediana dos níveis sanguíneos de phe dos últimos 12 meses de acompanhamento, comparados com os níveis alvos recomendados pela literatura. Esse parâmetro é recomendado por tratar-se de uma medida de adesão direta e mais fidedigna (Vermeire et al, 2001). A adesão em PKU é difícil de ser quantificada e ainda pouco pesquisada, não existindo uma medida única para determiná-la; outras formas de medida também são usadas, tais como: recordatório alimentar, consumo da FM, auto relato dos pacientes através de entrevistas realizadas pelos profissionais de saúde. (MacDonald, 2000; MacDonald et al, 2010).

Em relação à procedência dos pacientes e a distância até o Ambulatório de PKU, a maioria dos pacientes reside no interior do Estado e apesar de ter citado como uma das dificuldades associadas ao tratamento da PKU, assim como o custo oneroso do transporte, não foi evidenciada associação entre a adesão e esta distância. Esse resultado pode ser secundário ao fato dos pacientes procedentes do interior do Rio Grande do Sul terem a sua disposição transporte gratuito até o Ambulatório de PKU, fornecida pelos municípios de origem dos pacientes e também pelo fato de que o acesso ao tratamento com a fórmula seja feito no próprio município de origem do paciente.

Nesse estudo, houve uma associação para adesão quando os pacientes residem na presença do pai e da mãe, portanto, os pacientes que não residem na presença do pai e da mãe estão propensos a ter níveis mais elevados de phe. Estudo anterior realizado na Suécia identificou que pacientes filhos de pais divorciados também estavam propensos a ter níveis mais elevados de phe, demonstrando que o enfrentamento para o tratamento da PKU deve ser entendido no âmbito das relações familiares. (Olsson et al, 2007).

O conhecimento dos pais é fundamental para o tratamento e controle da PKU (Lord et al, 2008) e a qualidade desse controle vai depender da habilidade e disciplina dos pais em aplicar e supervisionar a dieta (MacDonald, et al.,2008). No presente estudo a maioria dos familiares e pacientes entrevistados demonstrou ter um conhecimento satisfatório e regular sobre a PKU; apesar disso, os níveis de phe dos pacientes foram superiores aos preconizados..

Um estudo feito na Inglaterra avaliou o conhecimento materno e identificou que quanto maior o escore de acertos melhores eram os controles anuais de phe dos pacientes, e que os pacientes que apresentavam níveis de phe mais elevados tinham as mães com um nível de escolaridade menor (MacDonald, 2008). Nesse estudo houve uma associação entre a escolaridade das mães e à adesão ao tratamento evidenciando um risco maior de não adesão para aqueles pacientes cujas mães tinham um nível de escolaridade baixo.

Nas doenças crônicas, como a PKU, a adesão ao tratamento tende a declinar com o passar do tempo e os níveis das concentrações sanguíneas ficam acima dos limites alvos, principalmente em adolescentes e adultos (Bilginsoy et al, 2005. Walter, 2002.) Este estudo demonstrou que no grupo dos pacientes aderentes a maioria tinha idade superior a 13 anos; isso pode ser justificado pelo fato de termos considerado como nível alvo, para esta faixa etária, até 15 mg/dL. Estudo recente feito em Centros Europeus, entretanto, sugeriu que a adesão está melhorando em pacientes adolescentes e adultos (MacDonald, 2010).

Dificuldade de conviver com uma condição invisível e que pode não ser socialmente aceita, e a existência de poucos estudos que avaliam os efeitos sociais da limitação e da restrição dietética em PKU pode estar diretamente associada à adesão ao tratamento (MacDonald, 2000, Lord et al, 2008). Evidenciamos que a restrição dietética foi umas das dificuldades mais citadas pelos pacientes e familiares entrevistados no estudo, bem como o recebimento da FM, que é um componente essencial ao tratamento da PKU.

Identificar os fatores associados na adesão à dieta, além do conhecimento sobre o regime terapêutico e o tratamento, assim como ressaltar a importância das famílias na manutenção da adesão a dieta, é essencial para dar suporte as famílias e tornar o tratamento mais efetivo. Intervenções como visitas domiciliares, materiais educativos, jogos, cursos, aulas de culinária onde a questão do alimento seja um evento importante, são descritos como tendo efeitos positivos na adesão ao tratamento da PKU (Kemper et al., 2010; Durham-Shearer, 2008; MacDonald et al., 2008; Lord et al, 2008).

Os achados em relação às manifestações clínicas associadas à PKU estão de acordo com a literatura, demonstrando a importância de ter níveis de phe dentro dos preconizados e a detecção da doença através do diagnóstico precoce (Scriver e Kaufman, 2001, Blau e Blaskovics, 1996).

Uma das limitações encontradas foi à ausência de perguntas mais diversificadas para a avaliação sobre o conhecimento da PKU. Estudos futuros pretendem identificar a religiosidade das famílias e também quais os fatores que estão associados na adesão em relação à variabilidade intra-familiar, bem como analisar de forma mais completa a questão do recebimento da FM, não utilizando somente como meio o relato dos pacientes.

Conclui-se que a adesão ao tratamento da PKU ainda é uma questão que necessita estudos; apesar de diversos fatores estarem associados à mesma, muitos parecem não ter influência direta sobre a adesão. As dificuldades associadas ao tratamento da PKU devem ser

trabalhadas em conjunto com as famílias e profissionais da saúde a fim de encontradas, para cada caso, as intervenções mais efetivas.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a assessoria estatística do GPPG-HCPA, aos pacientes incluídos no presente estudo, aos todos os profissionais do Serviço de Genética Médica, em especial à Taiane Vieira, a equipe do ambulatório de PKU em especial: a Cristina Netto, Lilia Refosco, Carolina Moura de Souza, Filippo Vairo e Luciana Guigliani

REFERÊNCIAS

Bilginsoy, C. Waitzaman N. Leonard CO. Ernst SL. Living with phenilketonuria: Perspectives of patients and their families. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2005 (28), 639-649.

Blau N, Blaskovics M. Hyperphenylalaninemia. In: Blau N, Duran M, Blaskovics M, editors. *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*. London: Chapman & Hall, 1996. p. 65-78.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria 2981 de 26 de novembro de 2009. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1349 .acesso em 15 de junho de 2010.

Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal, 2º Ed, 2004.

Critério de Classificação Econômica Brasil disponível em www.datavale-sp.com.br/CCEB.pdf. acesso em 15 de junho de 2010.

Durham-Shearer SJ, Judd PA, Whelan K, Thomas JE. Knowledge, compliance and serum phenylalanine concentrations in adolescents and adults with phenilketonuria and the effect of patient-focused educational resource. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. (21),2008, 474-485.

Fisch R. O. Comments on diet and compliance in phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*.2000, 159: S142-S144.

Kemper AR, Brewer CA, Singh RH. Perspectives on Dietary adherence among womem with inborn errors of metabolics. *Americam Dietetic Association*. 2010, 110 (2) 247-252.

Lord B, Ungerer J, Waltell C. Implications of resolving the diagnosos of PKU for parents and children. *Jounal of Pediatric Psychology*. 2008; 1-12.

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: 351-58.

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.

MacDonald A. Diet and compliance in phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, 2000, 159: S136 – S141.

Nalin T. Avaliação do estado nutricional de pacientes com fenilcetonúria por deficiência de fenilalanina hidroxilase do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio grande do Sul; 2008.

Olsson G. M. Montgomery S. M. Alm J. Family conditions and dietary control in phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2007, 30:708-715.

OMIM, On Line Medelian Inheritance Man. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/261600> acesso em 01 de junho de 2010.

Scriver, c. R.; kaufman, s. Hyperphenylalaninemia hydroxylase deficiency. In: Scriver, c. R. Et al. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8º ed., new york, p. 1667 – 1724, 2001.

Souza CFM, Schwartz IV, Giugliani R. Triagem Neonatal de distúrbios metabólicos. *Ciência & Saúde Coletiva*, 7(1), 2002, 129-137.

Vermeire E, Hearnshaw H, Royen Van P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *Journal of Clinical and Therapeutics*, 2001, 26, 331-342.

Walter J, Lee P, Burgard P. The Hyperphenylalaninemias. In: Fernandes J, Saudubray M, Van Den Bergue G, Walter J, editors. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. 4th ed. Germany: Springer; 2006. p. 221-32.

Walter JH, White FJ, Hall SK, MacDonald A, Rylance G, Boneh A, et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet*, 2002, 360: 55 – 57.

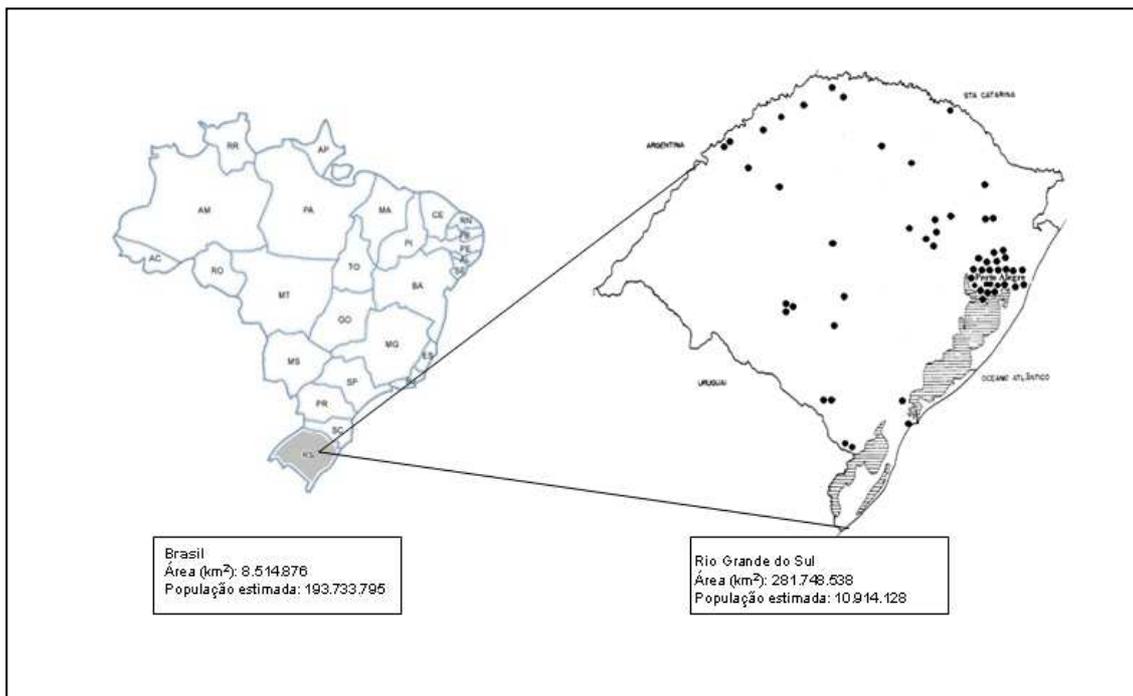


FIGURA 1 – Procedência dos pacientes com Fenilcetonúria incluídos no presente estudo (n= 56).

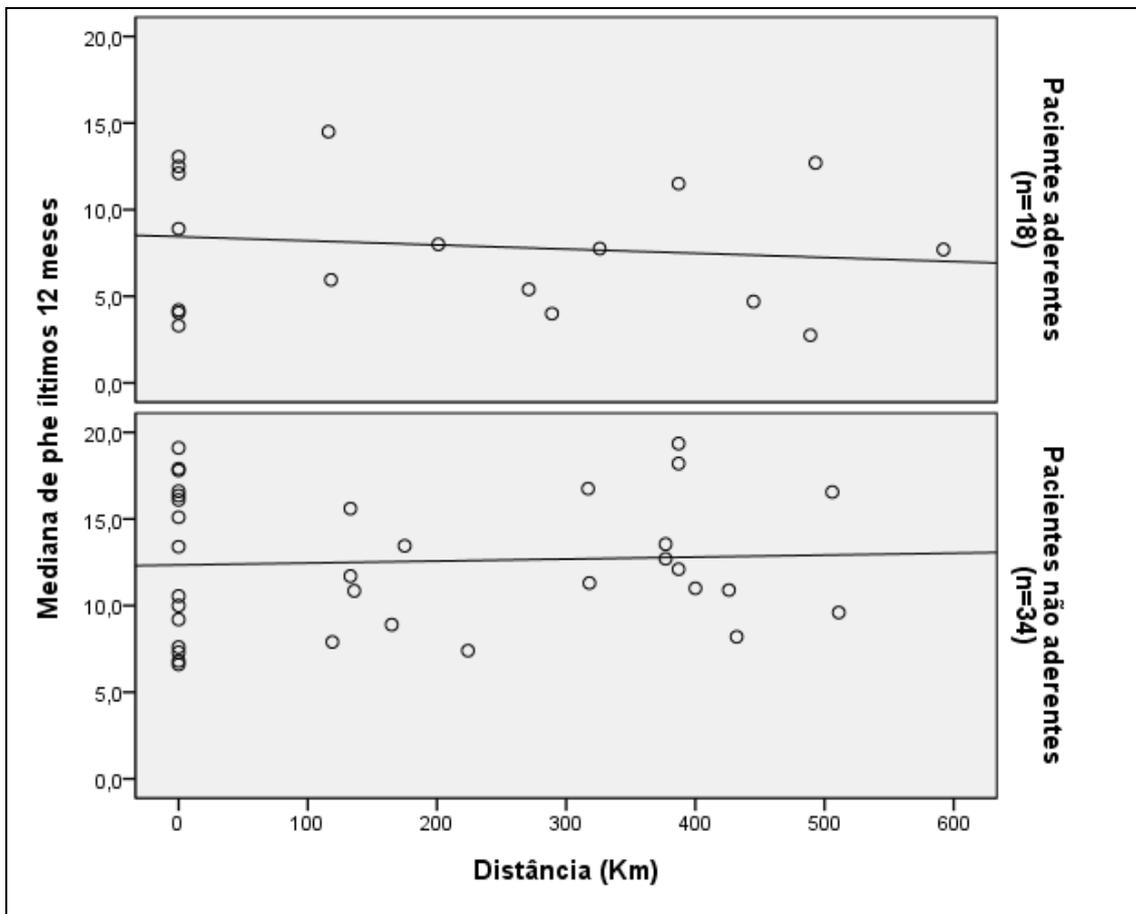


Figura 2 – Correlação da mediana de phe e a distância até o centro de tratamento (n=52). Quatro pacientes não foram classificados, pois não apresentaram o número de dosagens mínimas para o cálculo da mediana de phe dos últimos 12 meses.

Tabela 1 – Questionários II e III – perguntas sobre conhecimento da Fenilcetonúria*

- 1- A PKU é uma doença genética?
 - 2- Se um casal tem filhos com PKU, qual a chance de terem ter outro filho afetado?
 - 3- Cite pelo menos 5 alimentos que são ricos em phe:
 - 4- Cite pelo menos 5 alimentos que são pobres em phe:
 - 5- Quais os níveis ideais de phe para você ou seu parente?
 - 6- Cite pelo menos 5 problemas que uma pessoa com PKU que não é tratada pode apresentar:
 - 7- Até que idade a pessoa com PKU deve ser tratada com fórmulas e dieta livre?
 - 8- Moças com PKU que têm níveis altos de phe, e que engravidam, podem ter filhos com malformações congênitas?
-

*As questões 3, 4 e 6 eram abertas. As demais eram de múltipla escolha

Tabela 2 – Manifestações Clínicas associadas à fenilcetonúria e sua relação idade ao diagnóstico e níveis de Phe nos primeiros 12 meses de acompanhamento (n=48)*

	Mediana phe 12 primeiros meses			Idade ao diagnóstico		
	RR	IC(95%)	p*	RR	IC(95%)	p*
Retardo mental (n=21)	1,006	1,024-1,111	0,002	1,005	1,001-1,009	0,006
Dificuldade escolar(n=18)	1,063	0,978-1,155	0,149	0,990	0,979-1,002	0,103
Hiperatividade (n=9)	1,174	1,070-1,289	0,001	0,989	0,977-1,101	0,079
Microcefalia (n=8)	0,870	0,727-1,042	0,130	1,012	0,995-1,028	0,169
Crises Convulsivas (n=8)	1,151	1,017-1,303	0,026	0,988	0,974-1,002	0,087
Baixo peso (n=7)	0,885	0,744-1,053	0,169	1,014	0,999-1,029	0,066
Baixa estatura (n=6)	0,935	0,760-1,151	0,526	1,013	0,999-1,027	0,080
Agressividade (n=6)	1,082	0,978-1,196	0,125	1,004	0,992-1,016	0,509
Déficit de atenção (n=4)	1,240	1,009-1,523	0,041	0,982	0,957-1,008	0,170

*Oito pacientes não apresentaram sintomas clínicos associados a PKU.

RR – risco relativo

IC – intervalo de confiança

p – desvio padrão

*Regressão de Poisson

Tabela 3 – Características demográficas e sociais dos pacientes com fenilcetonúria incluídos no estudo (n= 56)

CARACTERÍSTICAS	Aderentes n (%)	Não-aderentes n (%)	P
Idade atual (n= 56)			0,088**
Idade ≥ 13 anos	11 (44,0)	14 (56,0)	
Idade < 13 anos	7 (22,6)	24 (77,4)	
Sexo (n=56)			0,579**
Masculino	9 (29,0)	22 (71,0)	
Feminino	9 (36,0)	16 (64,0)	
Procedência (n=56)			1,000 ⁺⁺
Zona Rural	2 (33,3)	4 (66,7)	
Zona Urbana	16 (32,0)	34 (68,0)	
Residência (n=56)			0,759 ⁺⁺
Própria	16 (34,8)	30 (65,2)	
Alugada	1 (20,0)	4 (80,0)	
Cedida	1 (20,0)	4 (80,0)	
Escolaridade das Mães (em anos de estudo) (n=55)¹			0,899 ⁺⁺
Até 04 anos	5 (33,3)	10 (66,7)	
05-08 anos	5 (29,4)	12 (70,6)	
09-12 anos	6 (31,6)	13 (68,4)	
Acima de 12 anos	2 (50,0)	2 (50,0)	
Escolaridade dos Pais (em anos de estudo) (n=52)²			0,695 ⁺⁺
Até 04 anos	5 (26,3)	14 (73,7)	
05 -08 anos	3 (27,3)	8 (72,7)	
09-12 anos	8 (44,4)	10 (55,6)	
Acima de 12 anos	1 (25,0)	3 (75,0)	
Escolaridade dos Pacientes (em anos de estudo) (n=56)			0,667 ⁺⁺
Zero - 04 anos	6 (26,1)	17 (73,9)	
05-08 anos	5 (31,3)	11 (68,8)	
09-12 anos	3 (50,0)	3 (50,0)	
Escola especial	4 (36,4)	7 (63,6)	
Classe Econômica* (n=50)			0,500 ⁺⁺
Classe b	9 (37,5)	15 (62,5)	
Classe c	6 (25,0)	18 (75,0)	
Classe d	1 (50,0)	1 (50,0)	

*A classe econômica foi considerada de acordo com o critério de classificação econômica Brasil que utiliza a capacidade de compra das famílias através da aquisição de bens de consumo e o nível de escolaridade do chefe da família. Não houve famílias na classe econômica A. Seis famílias não foram classificadas, pois não responderam as questões do questionário relativas a classificação econômica.

** Teste de X^2

⁺⁺Teste exato de Fisher's

¹Um paciente não respondeu sobre a escolaridade de sua mãe.

²Quatro pacientes não responderam sobre a escolaridade de seus pais.

Tabela 4 – Frequência relatadas das dificuldades associadas ao tratamento da Fenilcetonúria

	Aderentes (n=18) n (%)	Não-aderentes (n=38) n (%)	p
Restrição dietética	12 (70,6)	24 (66,7)	0,775*
Palatabilidade da FM*	10 (58,8)	23 (63,9)	0,723*
Falhas no fornecimento da FM*	10 (58,8)	23 (63,9)	0,723*
Alto custo da FM*	9 (52,9)	18 (50,0)	0,842*
Distância até o Ambulatório PKU	8 (47,1)	18 (50,0)	0,842*
Custo do transporte até o Ambulatório PKU	5 (29,4)	11 (30,6)	0,933*
Prejuízo no convívio com pessoas sem PKU	4 (23,5)	8 (22,2)	1,000 ⁺⁺
Custo elevado dos outros alimentos para PKU	2 (11,8)	1 (2,8)	0,238*

A FM (formula metabólica) é financiada e fornecida pelas Secretárias de Estado de Saúde (MS/PORTARIA Nº 29818/2009).

PKU - Fenilcetonúria

** Teste de χ^2

⁺⁺Teste exato de Fisher's

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Esse estudo teve como limitações, a dificuldade em elaborar um questionário que fosse de fácil entendimento para os pacientes. A questão da religiosidade não foi abordada. Em relação à avaliação do conhecimento sobre a PKU, a limitação do número de perguntas pode ter influenciado nos resultados sobre o grau de conhecimento dos pacientes e familiares sobre a doença. Embora diversos fatores possam estar associados à adesão, outros parecem não ter influência direta sobre a mesma, o que foi evidenciado em nosso estudo. Em virtude da baixa adesão dos pacientes ao tratamento estratégias educacionais foram elaboradas pela equipe. Entre elas estão o Encontro para pacientes com PKU, onde são abordados temas relacionados à doença; Cozinhas Experimentais onde os familiares e pacientes tem a oportunidade de desmontar seu conhecimento através da elaboração de receitas específicas para PKU; A criação de um Grupo para pacientes e familiares com Distúrbios Metabólicos, com encontros quinzenais onde os pacientes dispõem de um espaço para tirar dúvidas em relação ao tratamento, muitas vezes não esclarecidas durante uma consulta de rotina, além de visitas domiciliares que estão sendo pela Assistente Social e Nutricionista da equipe.

A adesão ao tratamento em PKU é um tema complexo e ainda pouco pesquisado, estudos futuros deverão ser realizados a fim de identificar fatores associados à adesão ao tratamento não elucidados no presente estudo.

6. CONCLUSÃO

Conclui-se que a adesão ao tratamento da PKU ainda é uma questão que necessita estudos. As dificuldades associadas ao tratamento da PKU devem ser trabalhadas em conjunto com as famílias e profissionais da saúde a fim de serem encontradas, para cada paciente intervenções mais efetivas.

Em relação aos objetivos propostos neste estudo são apresentadas as conclusões abaixo:

Identificar os fatores socioeconômicos associados à adesão ao tratamento de pacientes com PKU acompanhados no SGM-HCPA:

Os fatores socioeconômicos associados à adesão ao tratamento foram: a escolaridade das mães (quanto menor o nível de escolaridade maior o risco para não adesão ao tratamento) e a convivência familiar (pacientes que residem na presença do pai e da mãe são mais aderentes ao tratamento).

Estimar o nível de adesão dos pacientes com PKU do SGM- HCPA:

O nível de adesão ao tratamento dos pacientes com Fenilcetonúria do Serviço de Genética Médica do HCPA é insatisfatório, pois a maioria dos pacientes apresenta níveis de phe sanguínea acima dos limites recomendados pela literatura..

Avaliar o conhecimento de pacientes e familiares sobre a PKU:

O conhecimento dos pacientes e familiares sobre a PKU de uma maneira geral foi regular e essa variável não foi associada à adesão. Estudos futuros avaliarão de maneira mais completa o conhecimento sobre a doença.

7. REFERÊNCIAS

ABADIE V, BERTHELOT J, FEILLET F, MAURIN N, MERCIER A, DE BAULNY HO, et al. Neonatal screening and long-term follow-up of phenylketonuria: the French database. *Early Hum Dev.* 2001 Dec;65(2):149-58.

BILGINSOY, C. WAITZAMAN N. LEONARD CO. ERNST SL. Living with phenilketonuria: Perspectives of patients and their families. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2005 (28), 639-649.

BLAU N, BLASKOVICS M. Hyperphenylalaninemia. In: BLAU N, DURAN M, BLASKOVICS M, editors. *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases.* London: Chapman & Hall, 1996. p. 65-78.

BLAU N, THÖNY B, COTTON RGH, HYLAND K. Disorders of tetrahydrobiopterin and related biogenic amines. In: SCRIVER CR, BEAUDET AL, SLY WS, VALLE D, CHILDS B, VOGELSTEIN B, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 1275-1776.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria 2981 de 26 de novembro de 2009. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1349 .acesso em 15 de junho de 2010.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal, 2º Ed, 2004.

CAMPISTOL J, LAMBRUSCHINI N, VILASELA MA, PERÉZ-DUENAS B, FUSTE E, GÓMEZ L. Hiperfenilalaninemia. In: SANJURJO P, BALDELLON A. **Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditárias. 2001; 195-204.**

CLARK BJ. After a positive Guthrie--what next? Dietary management for the child with phenylketonuria. *Eur J Clin Nutr.* 1992 Jun;46 Suppl 1:S33-9.

COLETÂNEA DE LEIS. Conselho Regional de Serviço Social. CRESS 10º Região, 2005.

ELSA L, ACOSTA P. Suporte nutricional nas doenças metabólicas hereditárias. In: Shils Mea, editor. *Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença.* 9th ed. São Paulo 2003. p. 1069-127.

FERNANDES J, SAUDUBRAY JM, BERGHUE G, WALTER J. Inborn Metabolic Diseases Diagnostic and Treatment, 4^o Revides Edition, Springer, 2006, 221-231.

FISCH R. O. Comments on diet and compliance in phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*.2000, 159: S142-S144.

JARDIM LB, PALMA-DIAS R, SILVA LC, ASHTON-PROLLA P, GIUGLIANI R. Maternal hyperphenylalaninaemia as a cause of microcephaly and mental retardation. *Acta Paediatrica* 1996 Aug;85(8):943-6.

LION, GILLES. KOLODY, EDWIN H. PASTORES, GREGORY M. *Neurology of hereditary metabolic diseases of children*. 3rd ed. 2006. 131-134.

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: 351-58.

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.

MACDONALD A. Diet and compliance in phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, 2000, 159: S136 – S141

MARQUEZ, U. M. L.; Fenilcetonúria: aspectos bioquímicos, nutricionais e importância da alimentação. *Caderno de Nutrição*, v. 11, p. 51 – 68, 1996 apud Mira, N. V. M.;

MARQUEZ, U. M. L. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria. *Revista de Saúde Pública*, v. 34, n. 1, p. 86 – 96, 2000.

MILLER, NH. Compliance with treatment regimens in chronic asymptomatic diseases. *The American Journal of Medicine*, 102 (2A), 43-48.

MIRA, N. V. M.; MARQUEZ, U. M. L. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria. *Revista de Saúde Pública*, v. 34, n. 1, p. 86 – 96, 2000.

NYHAN, W.; OZAID, P. Phenylketonuria. In: *Atlas of Metabolic Diseases*, 1^o ed., London, p. 109 – 116, 1998.

OLSSON G. M. Montgomery S. M. Alm J. Family conditions and dietary control in phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2007, 30:708-715.

PONZONE A, FERRARIZ S, BAGLIER S, SPADA M. Treatment of tetrahydrobiopterin deficiencies. In: Blau N ed. PKU and BH4: Advances in phenylketonuria and tetrahydrobiopterin. 1st ed. 2006; 613-31.

REINERS A, AZAVEDO R, VIEIRA M, ARRUDA, AL. Produção Bibliográfica sobre adesão/não adesão de pessoas ao tratamento de saúde. *Ciência e Saúde Coletiva*, 13 (Sup 2), 2008, 2299-2306.

SCHWARTZ IV, PUGA AN, SOUZA CM E GIUGLIANI R. Erros inatos do metabolismo in Pediatria: diagnóstico e tratamento. Ferreira, JP. Porto Alegre, Artmed, 2005, 767-778.

SCRIVER C, KAUFMANN S. Hyperphenylalaninemia hydroxylase deficiency. In: SCRIVER C, BEAUDET A, SLY W, VALLE D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1667-724.

SMITH I, LEE P. The Hyperphenylalaninaemias. In: FERNANDES J, SAUDUBRAY M, VAN DEN BERGUE G, editors. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. 3th ed. Germany: Springer; 2000. p. 171-84.

SOUZA C, SCHWARTZ I, GIUGLIANI, R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. *Revista Ciência & Saúde Coletiva*. 2002:129-37.

TREFZ FK, BLAU N Potential role of tetrahydrobiopterin in the treatment of maternal phenylketonuria. *Pediatrics*. 2003, 112:1566-9.

VERKERK PH, VAN SPRONSEN FJ, VAN HOUTEN M, SMIT GP, SENGERS RC. Predictors of mean phenylalanine levels during the first five years of life in patients with phenylketonuria who were treated early. Dutch National PKU Steering Committee. *Acta Paediatr Suppl*. 1994 Dec;407:70-2.

VAZ-OSÓRIO R. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (20 anos de rastreio neonatal). *Arquivos de Medicina*. 1999;13(3):193-68.

VERMEIRE E, HEARNshaw H, ROYEN VAN P, DENEKENS J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *Journal of Clinical and Therapeutics*, 2001, 26, 331-342.

WALTER J, LEE P, BURGARD P. The Hyperphenylalaninemias. In: Fernandes J, Saudubray M, Van Den Bergue G, Walter J, editors. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 4th ed. Germany: Springer; 2006. p. 221-32.

WHITEHEAD H, HOLMES J, ROBERTS R, AL-MANDHARI NA, GREER A, THOM R, et al. Maternal phenylketonuria 1987 to 1993, pregnancy outcome and early infant development: the Northern Ireland experience. Br J Obstet Gynaecol. 1996 Oct;103(10):1041-4.

WORLD HEALTH ORGANIZATIO. **Adherence to Long Term Therapies. Evidence for Action.**; Switzerland, 2003, disponível on-line: http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/lttherapies/en/. acessado em 22/11/2008.

ZSCHOCKE J . HOFFMANN G F. Vademecum Metabolicum. 2º ed. 2004.

ANEXO II
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“Fatores socioeconômicos associados à adesão ao tratamento de pacientes com Fenilcetonúria acompanhados pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre”

A Fenilcetonúria (PKU) é uma doença genética tratável, na qual, em razão da ausência de uma enzima (a fenilalanina hidroxilase), o organismo não consegue metabolizar (quebrar) de maneira adequada uma substância (aminoácido) chamado de fenilalanina. Assim, os pacientes com essa doença não conseguem processar completamente os alimentos ricos em proteínas e aminoácidos e passam a apresentar níveis sanguíneos elevados de fenilalanina.

O objetivo desta pesquisa é identificar fatores sociais que possam influenciar na adesão ao tratamento de pacientes com PKU.

Serão convidados a participar todos os pacientes com PKU e familiares de pacientes com PKU do ambulatório de Fenilcetonúria do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SGM-HCPA). Os pacientes/familiares que decidirem participar dessa pesquisa serão solicitados a responder dois questionários diferentes (um a ser respondido, quando possível, por pacientes com idade igual ou superior a 12 anos); outro a ser respondido pelos familiares presentes na consulta), com o objetivo de avaliar a adesão ao tratamento. Nestes questionários serão abordadas questões como o conhecimento sobre a PKU, dificuldades encontradas no tratamento, dados de nascimento e informações da família do paciente com PKU. O tempo destinado ao preenchimento dos questionários é de, aproximadamente, 30 minutos.

Você ou seu familiar podem não ter algum benefício direto com esta pesquisa. Porém, com os dados gerados, pretende-se traçar estratégias de intervenção para que os pacientes do ambulatório de Fenilcetonúria do SGM-HCPA tornem-se mais aderentes ao tratamento da PKU.

Você tem o pleno direito de se recusar a participar do estudo e esta recusa não afetará de nenhuma maneira a assistência recebida no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

As informações dessa pesquisa são mantidas em sigilo, sendo apenas utilizadas de forma científica e anônima, em relatos especializados.

Os pesquisadores responsáveis por esse projeto são Dra. Ida Schwartz (investigador responsável) e a Assistente Social Tatiane Vieira, que estão à disposição para esclarecimentos pelo telefone (51) 21018011.

Consentimento:

Concordo em participar desta pesquisa e declaro que fui informado de forma clara e detalhada sobre esta pesquisa e que tive todas as minhas dúvidas esclarecidas. Recebi uma cópia deste documento para meus arquivos pessoais.

Nome do paciente

Assinatura do paciente

Data

Nome do Responsável Legal

Assinatura do Responsável Legal

Data

Nome do Profissional que aplicou o Termo de Consentimento

Assinatura

Data

ANEXO III – Questionário I

“Fatores socioeconômicos associados à adesão ao tratamento de pacientes com Fenilcetonúria acompanhados pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre”
Observação: Este questionário será preenchido pela pesquisadora Tatiane Vieira, por meio de entrevista com familiares/pacientes.

Data de preenchimento: _____

Entrevista realizada com: () mãe () pai () paciente () outro: _____

NOME DO PACIENTE:

Data de Nascimento: _____

Sexo: () Masculino () Feminino

Idade de início do tratamento: _____ Naturalidade: _____

Filiação:

Pai: _____

Idade: _____

Escolaridade: _____

Profissão: _____

Mãe: _____

Idade: _____

Escolaridade: _____

Profissão: _____

Endereço Atual: _____

Telefone: _____ e-mail: _____

História familiar (Fazer heredograma no verso):

Consangüinidade: () sim () não

Outros afetados na família? () sim () não

Paciente freqüente Escola/ Creche? () Sim () Não

Escola: _____

Série: _____

Tipo: () Particular () Estadual () Municipal

Turno: () manhã () tarde () integral

Já repetiu o ano escolar? () Sim () Não

Qual série e quantas vezes? _____

Professor/responsável: _____

Paciente faz refeições na escola: () Sim () Não () às vezes

Na escola, os professores / funcionários/ colegas têm conhecimento da dieta a ser seguida?

() sim () não

Como é a alimentação do paciente na escola, segue a dieta? () sim () não

() às vezes

Quem prepara o lanche na escola? _____

Situação socioeconômica da família:

Renda Familiar: _____

Posse de itens:

	Quantidade de itens				
	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	1	2	3	4
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	4	5	6	7
Automóvel	0	4	7	9	9
Empregada mensalista	0	3	4	4	4
Máquina de lavar	0	2	2	2	2
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	4	4	4	4
Freezer(aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	2	2	2	2

Quem é o principal provedor da renda familiar? _____

Pais são separados? () sim. Desde quando? _____ () não

Possui convênio de saúde privado? () sim () não

Residência: () Própria () Alugada () Outros: _____

() Alvenaria () Madeira () Mista

A residência possui saneamento básico? () sim () não

Quem mora na residência com o paciente? _____

Está inserido em algum programa assistencial do Governo Federal?

() Sim - Bolsa Família () Não

O paciente recebe fórmula metabólica da SES-RS por:

() processo administrativo

() processo judicial

Nos últimos 12 meses, o fornecimento da fórmula foi:

() regular () irregular

Quem prepara as refeições do paciente: _____

Quem é o responsável por buscar a fórmula metabólica na Coordenadoria da Saúde e por levar a documentação para renovação do processo? _____

Com que tipo de transporte o paciente/familiar vem às consultas no Ambulatório?

Transporte Prefeitura

Prefeitura fornece passagem paciente/familiar

Transporte próprio

Se o transporte é fornecido pela prefeitura, alguma vez o paciente deixou de comparecer a consulta por falta do mesmo? (especificar o número de vezes)

ANEXO IV – Questionário II

“Fatores socioeconômicos associados à adesão ao tratamento de pacientes com Fenilcetonúria acompanhados pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre”

Observação: Este questionário deve ser preenchido SOMENTE pelos cuidadores de pacientes com Fenilcetonúria.

Data de preenchimento: _____

Você tem algum parente com Fenilcetonúria? () Sim () Não

Caso você tenha algum parente com Fenilcetonúria, qual é o nome e idade do paciente?

Qual é o seu grau de parentesco com este paciente? _____

Fale um pouco sobre Fenilcetonúria:

1 - A Fenilcetonúria é uma doença genética?

() sim () não () não sei

2 - Se um casal tem um filho com fenilcetonúria, qual é a chance dele ter outro filho afetado pelo mesmo problema?

() 100% () 75% () 50% () 25% () 0% () não sei

3- Cite pelo menos 5 tipos de alimentos que são ricos em fenilalanina:

4- Cite pelo menos 5 tipos de alimentos que são pobres em fenilalanina:

5- Quais são os níveis ideais de fenilalanina para o seu parente?

() menor que 2 () entre 2 e 6 () entre 6 e 10 () entre 10 e 15

() entre 15 e 20 () maior que 10 () não sei

6- Cite pelo menos 5 problemas que uma pessoa com fenilcetonúria e que não é tratada pode apresentar:

7- Até que idade a pessoa com fenilcetonúria deve ser tratada com leites e/ou dieta pobre em proteínas?

() até os 10 anos () até os 18 anos () até os 5 anos () por toda a vida

8 - Moças com fenilcetonúria que têm níveis altos de fenilalanina, e que engravidam, podem ter filhos com malformações congênitas?

() Sim () não

Fale sobre o tratamento do seu parente:

9 - O seu **PARENTE** use leite especial, ele atualmente usa de acordo com as orientações da nutricionista?

() sempre () nunca () às vezes

10 - Dieta com pouca proteína foi **prescrita** ao seu parente, ele atualmente segue a dieta de acordo com as orientações da nutricionista?

sempre nunca às vezes

Fale sobre as dificuldades encontradas:

11- Em sua opinião quais são os problemas associados ao tratamento da fenilcetonúria (podem ser marcadas várias alternativas):

o gosto da fórmula é ruim

a pessoa não pode comer alimentos saborosos, tais como churrasco e chocolate

a dieta diferente prejudica o convívio com as pessoas sem fenilcetonúria

a fórmula é cara

o governo apresenta falhas no fornecimento da fórmula

o transporte até o hospital de clínicas é “caro”

o hospital de clínicas fica longe da minha cidade

não tem nenhum problema, o tratamento é fácil de ser seguido.

outro. Qual?

11.1 - Você já tomou a fórmula metabólica (leite especial) que o seu parente utiliza?

não sim. O que você achou? _____

12- Quem prepara a fórmula metabólica (leite especial) que o seu parente utiliza? Caso seja você, por favor, diga se ela é fácil ou difícil de ser preparada. Se for difícil, diga o motivo: _____

ANEXO V – Questionário III

“Fatores socioeconômicos associados à adesão ao tratamento de pacientes com Fenilcetonúria acompanhados pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre”

Observação: Este questionário deve ser preenchido SOMENTE pelos pacientes com Fenilcetonúria, desde que adolescentes e capazes de executar esta tarefa

Data de preenchimento: _____

Qual é o seu nome e idade?

O fato de você ter fenilcetonúria traz algum incômodo para a sua vida? Quais

Fale um pouco sobre Fenilcetonúria:

1- A Fenilcetonúria é uma doença genética?

sim não não sei

2- Se um casal tem um filho com fenilcetonúria, qual é a chance dele ter outro filho afetado pelo mesmo problema?

100% 75% 50% 25% 0% não sei

3- Cite pelo menos 5 tipos de alimentos que são ricos em fenilalanina:

4- Cite pelo menos 5 tipos de alimentos que são pobres em fenilalanina:

5- Quais são os níveis ideais de fenilalanina para você?

menor que 2 entre 2 e 6 entre 6 e 10 entre 10 e 15

entre 15 e 20 maior que 10 não sei

6- Cite pelo menos 5 problemas que uma pessoa com fenilcetonúria e que não é tratada pode apresentar:

7- Até que idade a pessoa com fenilcetonúria deve ser tratada com leites e/ou dieta pobre em proteínas?

até os 10 anos até os 18 anos até os 5 anos por toda a vida

8- Moças com fenilcetonúria que têm níveis altos de fenilalanina, e que engravidam, podem ter filhos com malformações congênitas? Sim não

Fale sobre o seu tratamento:

9- Você use leite especial, você atualmente o usa de acordo com as orientações da nutricionista? sempre nunca às vezes

10 -Dieta com pouca proteína foi prescrita a você, você atualmente segue a dieta de acordo com as orientações da nutricionista?

sempre nunca às vezes

Fale sobre as dificuldades encontradas:

11- Quais são os problemas associados ao tratamento da fenilcetonúria (pode ser marcadas várias alternativas):

- o gosto da fórmula é ruim
- a pessoa não pode comer alimentos saborosos, tais como churrasco e chocolate
- a dieta diferente prejudica o convívio com as pessoas sem fenilcetonúria
- a fórmula é cara
- o governo apresenta falhas no fornecimento da fórmula
- o transporte até o hospital de clínicas é “caro”
- o hospital de clínicas fica longe da minha cidade
- não tem nenhum problema, o tratamento é fácil de ser seguido.
- outro. Qual?

12 - Quem prepara a fórmula metabólica (leite especial) que você utiliza? Caso seja você, por favor, diga se ela é fácil ou difícil de ser preparada. Se for difícil, diga o motivo: _____

ANEXO VI – Questionário IV

“Fatores socioeconômicos associados à adesão ao tratamento de pacientes com Fenilcetonúria acompanhados pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre”

Observação: Este questionário será preenchido através de revisão dos prontuários dos pacientes.

NOME DO PACIENTE:

Data de Nascimento: _____

Sexo: () Masculino () Feminino

Dados sobre o diagnóstico:

Idade do diagnóstico: _____ Nível de Phe ao diagnóstico: _____

Tipo de PKU: () clássica () atípica () PKU não definido

Lista de problemas associados à fenilcetonúria

Segundo o prontuário/ médico assistente, o paciente apresenta:

() baixa estatura () baixo peso () perímetro cefálico diminuído

() retardo mental () crises convulsivas () hiperatividade

() déficit de atenção () agressividade () outro _____

Dados sobre tratamento

Tratamento atual:

() fórmula metabólica. Qual? _____

() dieta restrita em proteína () outro. Qual? _____

Níveis de Fenilalanina nos últimos 24 meses:

Data	Phe (mg/dL)	Data	Phe (mg/dL)

Níveis de Fenilalanina nos primeiros 24 meses de vida:

