

Avaliação da eficiência da dietoterapia recomendada para pacientes fenilcetonúricos pelo acompanhamento periódico dos níveis de fenilalanina sanguínea

A. F. C. Pessoa¹; V. C. Souza¹; A. C. F. L. Melo²; R. A. Trindade^{3*}

¹ Departamento de Biomedicina, Universidade Federal do Piauí, CEP 64.202-020, Parnaíba-PIAUI, Brasil

² Departamento de Patologia e Medicina Legal – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, CEP: 60.441-750, Fortaleza-CEARÁ, Brasil

³ Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas/Faculdade de Farmácia/Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21-941-902, Rio de Janeiro-RIO DE JANEIRO, Brasil

* rtrindade@pharma.ufrj.br

(Recebido em 26 de junho de 2014; aceito em 12 de setembro de 2014)

As hiperfenilalaninemias são distúrbios metabólicos que causam aumento nos níveis sanguíneos do aminoácido fenilalanina levando ao desenvolvimento anormal dos pacientes quando não tratados adequadamente. Neste trabalho avaliou-se a eficiência do tratamento de restrição dietética recomendado para pacientes fenilcetonúricos por meio do acompanhamento mensal dos níveis de fenilalanina sanguínea. Tratou-se de estudo descritivo transversal com amostra populacional de 21 pacientes fenilcetonúricos submetidos à dietoterapia, e acompanhados no Laboratório Central do Piauí (LACEN-PI). Os níveis de fenilalanina sanguínea mensais foram analisados ao longo de um ano após o início do tratamento. Dos pacientes estudados, 52,4 % eram do sexo masculino e 47,6 % do sexo feminino. A confirmação do diagnóstico de fenilcetonúria ocorreu entre 31-60 dias e após o segundo mês de nascimento em 60 % e 40 % dos casos, respectivamente. Os valores da fenilalanina sanguínea permitiram classificar os pacientes em três grupos: responsivos (33,3%), não responsivos (23,8%) e de resposta anômala (42,9%). Todos os pacientes responsivos tinham idade inferior a quatro anos, e a maioria do perfil anômalo tinha idade superior a nove anos, mostrando menor adesão ao tratamento. A eficácia do tratamento com dietoterapia na redução dos níveis de fenilalanina sanguínea foi vista principalmente em pacientes mais jovens (<4 anos). Pressupõe-se que nesta idade o tratamento seja mais eficaz, possivelmente devido ao maior acompanhamento das equipes multidisciplinares, além do maior controle exercido pelos pais. Outros estudos de caráter individual são necessários para investigar e redirecionar o tratamento dos pacientes não responsivos.

Palavras-chave: Dietoterapia; Fenilalanina; Fenilcetonúria.

Evaluation of the recommended dietotherapy efficiency for phenylketonuric patients by monitoring of blood phenylalanine levels.

The hyperphenylalaninemias are metabolic disorders causing increased blood levels of the phenylalanine and may lead to abnormal development of patients if they are not adequately treated. In this study, it was evaluated treatment efficiency of dietary restriction recommended for phenylketonuric patients by monthly monitoring of blood phenylalanine levels. It was performed a cross-sectional population based study with twenty-one phenylketonuric patients undergoing dietotherapy. These patients were accomplished in the Central Laboratory of the state of Piauí. Blood phenylalanine levels were followed over a one year after initiation of the treatment. Of the studied patients, 52.4 % were male and 47.6 % were female. Phenylketonuria was diagnosed between 31-60 days and over the second month of birth in 60 % and 40 % of the patients, respectively. Based on blood phenylalanine levels, patients were classified into three groups: responders (33.3 %), non-responders (23.8 %) and anomalous responders (42.9 %). All responder patients were under four years old, and the majority in the anomalous group was aged over nine years, showing lower treatment adherence. The efficacy of treatment with diet therapy for reducing blood phenylalanine levels was mainly seen in younger patients (<4 years). It is believed that in the infant age the treatment tends to be more effective, possibly due to better monitoring of multidisciplinary care teams, besides the control accomplished by parents. Other individual patient studies are needed to better investigate and/or readapt the treatment for non-responders patients.

Keywords: Dietotherapy; phenylalanine; phenylketonuria.

1. INTRODUÇÃO

Desde 2001, quando foi implantado o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) dentro do Sistema Único de Saúde (SUS), todos os estados da federação brasileira criaram estratégias para se adequar ao programa e expandir o serviço para toda a população. No estado do Piauí, o Laboratório Central (LACEN-PI) é responsável pelo serviço de diagnóstico da fenilcetonúria (PKU do inglês *Phenylketonuria*) e hipotireoidismo congênito, correspondentes à fase I do PNTN^[1]. Recentemente, o estado do Piauí foi habilitado na Fase IV de implantação do PNTN pela Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde, por meio da Portaria nº 1.395 de 11 de Dezembro de 2013, a qual prevê a triagem neonatal, a confirmação diagnóstica, o acompanhamento e o tratamento da PKU, hipotireoidismo congênito, doença falciforme e outras hemoglobinopatias, fibrose cística, deficiência de biotinidase e hiperplasia adrenal congênita^[2].

Classicamente, a hiperfenilalaninemia (HPA - *hyperphenylalaninemia*) é detectada quando os níveis sanguíneos do aminoácido fenilalanina (Phe) são superiores a 4 mg/dL, podendo atingir valores superiores a 20 mg/dL. Como o aumento de Phe sanguínea é uma consequência de alterações nas vias metabólicas, a PKU é classificada tanto pela intensidade do aumento de Phe sanguínea quanto pela causa subjacente. Assim, a PKU clássica é caracterizada pela incapacidade funcional total da fenilalanina-hidroxilase (PHA - *phenylalanine hydroxylase*), enzima responsável pela hidroxilação da fenilalanina à tirosina (Tyr - *tyrosine*), que causa aumentos de Phe sanguínea acima dos 20 mg/dL. Entretanto, outras classificações são utilizadas: Hiperfenilalaninemia transiente (níveis de Phe de 3 a 6 mg/dL), a qual é uma condição temporária causada pela imaturidade da PHA; Hiperfenilalaninemia benigna persistente, que é uma condição associada com a diminuição da atividade da PHA; e PKU não-atípica que é resultado de uma deficiência do co-factor tetrahydrobiopterina (BH4 - *tetrahydrobiopterin*) participante da reação enzimática da PHA. Há ainda a PKU materna, que é uma síndrome que se manifesta no feto devido à PKU não tratada na mãe durante a gravidez, que manifesta-se clinicamente por um retardo no crescimento fetal intrauterino, microcefalia, retardo mental e cardiopatias congênitas^[3-4].

Em termos genéticos e epidemiológicos, a PKU é uma doença recessiva autossômica comum com incidência de 1/10.000 em caucasianos e frequência variável em outras populações^[5]. Não há informações completas sobre o total de casos de PKU no Brasil, mas alguns estudos indicam uma prevalência de aproximadamente 1/20.000 indivíduos^[6-7].

Os indivíduos PKU são clinicamente normais ao nascimento, diferenciando-se das síndromes e também das infecções congênitas por não possuírem correlação entre peso e doença. Os primeiros sintomas da presença da PKU não tratada, com diagnóstico tardio e hiperfenilalaninemia severa, são vistos quando os valores de Phe sanguínea são superiores a 20 mg/dL. Os sintomas surgem a partir dos seis meses de idade, e são representados por espasmos, hipotonia, erupções da pele, cheiro característico devido à excreção de ácido fenilacético, alterações no eletroencefalograma, microcefalia, diminuição na pigmentação e epilepsia^[8]. Portanto, a detecção precoce da doença é crucial para se evitar os danos causados pelo acúmulo da Phe no sangue.

O diagnóstico laboratorial da PKU é baseado na dosagem dos níveis de Phe sanguíneo. Após o nascimento, o teste é realizado com uma amostra de sangue coletada em papel filtro do calcanhar do recém-nascido, conhecido por “teste do pezinho”. Existem muitas variantes para esta mesma análise, mas no LACEN-PI ela é executada por uma reação enzimática colorimétrica automatizada.

Uma vez diagnosticada, o tratamento preconizado da PKU baseia-se na redução dos níveis de Phe sanguíneo para menos de 6 mg/dL nas crianças com idade de 0-12 anos e manter os níveis de Phe em até 15 mg/dL para as pessoas com idade superior a 12 anos. Para isso, se implanta a restrição no consumo de proteínas na dieta ao longo da vida. Por vezes, se faz necessária suplementar a dieta com uma mistura de aminoácidos livres de Phe^[9].

A relação entre o controle dietético nos níveis de Phe e seus efeitos benéficos está bem estabelecida para a fase da infância^[10]. A interrupção prematura do tratamento coloca em risco o bom desenvolvimento dos sentidos cognitivos, emocionais, incluindo a perda de QI, dificuldades de aprendizagem, ansiedade, transtornos de personalidade^[11].

O estado do Piauí, que já foi considerado pelo Ministério da Saúde deficiente na implantação do PNTN quando comparado aos demais estados da federação, onde menos da metade dos recém-nascidos eram testados para a PKU (36,97% em 2005), tem aumentado a cobertura de atendimento, alcançando valores próximos a 58%, 68% e 77% nos anos de 2006, 2008 e 2009, respectivamente^[12]. Não há nenhuma publicação relatando a avaliação do tratamento da PKU no estado do Piauí.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), os programas de triagem neonatal para PKU têm sido extraordinariamente bem-sucedidos nos locais em que a doença é diagnosticada precocemente no período neonatal e é tratada rapidamente alcançando um bom controle metabólico, propiciando uma vida normal e desenvolvimento saudável às crianças portadoras^[13]. Deste modo, é importante não apenas o diagnóstico e tratamento precoce da doença, mas seu acompanhamento visando verificar sua eficiência tornando o PNTN muito mais completo e adequado^[14-15].

Neste ponto, convém ressaltar que o tratamento indicado consiste no que é preconizado pelo Ministério da Saúde^[9], ou seja, ingestão de alimentos com teores reduzidos de Phe. Segundo Monteiro e Cândido (2006)^[8], a dieta é dividida em uma listagem de alimentos permitidos (grupo verde) que contenha baixos teores de Phe (zero a 20mg PHE/100g de alimento) e alimentos proibidos (grupo vermelho) com alto teor de Phe. Há ainda os alimentos (grupo amarelo) que poderão ser indicados dependendo da resposta de paciente quanto à tolerância, idade e nível sanguíneos de Phe. Para um maior esclarecimento em relação às recomendações dietéticas para pacientes PKU consultar a referência^[9].

Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo descrever a incidência de casos de PKU no estado do Piauí, mostrar a importância do diagnóstico precoce da PKU, evidenciar a relação idade/adesão ao tratamento dietético proposto. Os valores de Phe sanguínea dos pacientes foram acompanhados ao longo de um ano após o tratamento com a dieta recomendada (alimentos com baixos teores de Phe) ter sido iniciado. Além disso, discute-se sobre a necessidade de implantação de novas metodologias para diagnosticar corretamente os pacientes que não respondem adequadamente ao tratamento.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Caracterização do estudo

Tratou-se de um estudo descritivo transversal realizado com os dados dos pacientes com diagnóstico confirmado de PKU detectados por testes de triagem regulares (teste do pezinho) realizados no LACEN-PI e Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) de outros estados. Os pacientes PKU positivos (n=21), ou seja, pacientes que tiveram seus níveis de Phe sanguínea acima de 4 mg/dL (Obs.: um dos pacientes, diagnosticado em outro estado, teve valor de Phe sanguínea de 2,29 mg/dL na primeira dosagem realizada no LACEN-PI), foram acompanhados mensalmente quanto aos níveis de Phe sanguíneos ao longo de um ano após a indicação do tratamento por dietoterapia ter sido iniciada.

2.2 Coleta dos dados

Os dados utilizados neste estudo consistiram dos valores de Phe sanguínea constantes nos prontuários médicos de todos os pacientes que até o ano de 2010 estavam sendo acompanhados pelo setor de triagem neonatal do LACEN-PI. Alguns pacientes não tiveram todas as dosagens mensais reportadas neste estudo devido a não adesão ou não retorno periódico ao LACEN-PI.

2.3 Análise dos dados coletados

Inicialmente, foi realizada uma análise comparativa dos níveis sanguíneos de Phe de todos os pacientes para verificar a tendência comportamental destes valores ao longo de um ano (por exemplo: com tendência ao decréscimo dos valores de Phe sanguínea, aumento, ou com reduções e aumentos presentes no mesmo paciente).

De acordo com a tendência dos valores apresentados, foi aplicado o teste não-paramétrico de Wilcoxon com p -valor de até 0,05 para verificar diferenças significativas entre os valores de Phe sanguínea observados antes (primeira dosagem para estabelecer o diagnóstico) e após a indicação de tratamento com a dieta recomendada, ou seja, a última dosagem obtida. Com os resultados desta análise, foi possível dividir os pacientes em três grupos: 1) perfil responsivo: foram incluídos todos os pacientes que tiveram valores sanguíneos de Phe reduzidos de forma significativa (comparando-se a primeira e a última dosagem) ao longo das dosagens periódicas; 2) perfil não-responsivo: foram incluídos todos os pacientes que não apresentaram mudanças significativas nos valores sanguíneos de Phe; e 3) perfil anômalo: foram incluídos todos os pacientes que tiveram alterações significativas nos valores de Phe sanguínea, entretanto ora aumentados ora reduzidos ao longo do acompanhamento periódico.

Seguiu-se uma análise descritiva de associação entre a eficiência do tratamento e a idade do paciente, e desenvolveu-se uma discussão sobre os efeitos do tratamento e as possíveis causas da sua falha. Como eficiência de tratamento, foram consideradas reduções de Phe sanguínea abaixo de 10 mg/dL, de acordo com o Ministério da Saúde^[9], e para os pacientes que já possuíam valores abaixo de 10 mg/dL foram consideradas apenas as reduções consecutivas.

2.4 Considerações éticas

Este trabalho obteve autorização formal da diretoria do LACEN-PI, e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal do Piauí sob nº CAAE nº 0402.045.000.11.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Análise descritiva dos dados coletados no LACEN-PI

Os dados obtidos a partir da plataforma de informações do LACEN-PI com resultados dos “testes do pezinho” realizados pela instituição revelaram que desde o ano de 2005, quando foi dado início o PNTN no estado do Piauí, quinze crianças foram diagnosticadas com PKU. Outros seis pacientes tiveram a confirmação do diagnóstico realizada em Serviços de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) de outros estados da federação, antes da implementação do programa no estado do Piauí, mas fazem o tratamento e o acompanhamento no LACEN-PI. É importante ressaltar que o diagnóstico dos pacientes incluídos neste estudo foi baseado apenas em valores elevados de Phe sanguínea (> que 3 mg/dL), e não permitiu classificar a PKU em seus subtipos, pois para isso seriam necessários testes moleculares mais específicos, que atualmente não são oferecidos pelas instituições públicas do estado.

De acordo com a Secretaria de Saúde do estado do Piauí, a partir de 2009 foram implantados pontos de coleta sanguínea para a triagem neonatal em 212 municípios do estado, representando uma cobertura de 96,87% dos municípios.

Todos os pacientes com diagnóstico confirmado de PKU foram acompanhados por uma equipe multidisciplinar do Hospital Infantil Lucídio Portela (HILP), e todas as amostras de sangue mensalmente coletadas para monitoramento foram enviadas para o LACEN-PI.

Do total de 21 pacientes acompanhados, 52,4 % (11) eram do sexo masculino e 47,6 % (10) eram do sexo feminino. A tabela 1 apresenta a distribuição dos pacientes PKU positivos em função da idade.

Tabela 1: Distribuição etária dos pacientes.

Característica (Idade em 2011):	N	%
0-1 ano	6	28,56
2-3 anos	8	38,10
4-5 anos	1	4,76
6-8 anos	-	-
9-12 anos	2	9,50
13-19 anos	-	-
>20 anos	4	19,04

FONTE: LACEN-PI: Dados extraídos do banco de dados do setor de triagem neonatal do LACEN – Outubro de 2011. Nota de Rodapé: A idade refere-se à idade atual dos pacientes no ano da coleta dos dados, ou seja, 2011. Portanto, o diagnóstico foi realizado anteriormente, mas estes pacientes continuavam sendo acompanhados pelo serviço do LACEN-PI.

A tabela 2 apresenta a incidência anual de casos em função do período pós-nascimento em que ocorreu o diagnóstico.

Tabela 2: Idade do diagnóstico de acordo com o ano de nascimento. (N = 15*: número de pacientes triados pelo LACEN-PI).

Ano de nascimento	Período do diagnóstico após o nascimento			Total
	< 30 dias	31-60 dias	>60 dias	
2006	-	1 (100%)	-	1 (6,8%)
2007	-	-	-	-
2008	-	1 (25%)	3 (75%)	4 (26,6%)
2009	-	2 (50%)	2 (50%)	4 (26,6%)
2010	-	5 (83,4%)	1 (16,6%)	6 (40%)
Total:	-	9 (60%)	6 (40%)	15 (100%)

* Os demais seis pacientes foram diagnosticados em serviços do PNTN de outros estados da federação, não sendo possível estabelecer o período exato pós-nascimento foi feito o diagnóstico.

O PNTN tem como objetivo principal propiciar o diagnóstico de doenças congênitas, permitindo que o seu tratamento, quando existente, seja iniciado precocemente evitando, assim, os danos consequenciais às crianças. Entretanto, para um maior sucesso do programa, seria necessário e primordial que todas as crianças fossem submetidas ao PNTN e tivessem os resultados do teste nos primeiros dez dias após o nascimento, com coleta de amostra nas primeiras 24 horas e o resultado entregue em até sete dias subsequentes^[13]. O diagnóstico da PKU deve ser confirmado após um período de 48 horas de vida, que é tempo suficiente para o recém-nascido ter sido alimentado no peito ou mamadeira, expressando fenotipicamente a deficiência^[11,16]. Tem se verificado uma grande dificuldade no cumprimento desta recomendação mesmo em países desenvolvidos. Na Suécia, todas as crianças com diagnóstico de PKU na triagem neonatal são tratadas a partir da 3ª semana de idade^[17], que representa um progresso, mas ainda é tardio de acordo com as recomendações da OMS. No estado do Piauí, em alguns casos, essa triagem é realizada pelo LACEN-PI em conjunto com o HILP, proporcionando resultados mais rápidos. Esta celeridade nos resultados resulta em benefícios observados pelo aumento no número de pacientes (5 de 6) diagnosticados para PKU entre 30 e 61 dias após o nascimento no ano de 2010, em comparação com o ano de 2008 (1 de 4) dentro do período pós-nascimento. A confirmação do diagnóstico é feita após a solicitação de uma segunda amostra. Uma vez confirmada, o paciente é encaminhado para o tratamento no HILP. Atualmente, o único tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde é a dieta com restrição de proteínas ricas em Phe^[8-9,11].

3.2 Níveis de Phe sanguínea ao longo do tratamento

Para que fosse realizada uma avaliação mais organizada do efeito do seguimento à dieta recomendada para estes pacientes, ou seja, alimentos com baixos teores de Phe, e para uma melhor discussão dos resultados, os pacientes foram divididos em três perfis. Esta divisão foi realizada de acordo com as diferenças nos níveis de Phe antes (dosagem 1) e após o tratamento, representado pela última dosagem obtida. Uma vez comparados os valores, foi aplicado o teste de Wilcoxon ($p \leq 0,05$), e o p -valor obtido foi utilizado para avaliar se houve diferença significativa nos valores de Phe sanguínea após a dieta.

Nos pacientes classificados no perfil responsivo, foram encontradas reduções significativas nos níveis de Phe sanguínea obtidos na última dosagem em comparação à primeira dosagem ($p=0,015$). Nos pacientes classificados no perfil não-responsivo, não foi verificada diferença significativa entre a primeira e última dosagem de Phe sanguínea ($p=1,000$). Já nos pacientes classificados no perfil anômalo, foram encontradas diferenças significativas ($p=0,003$), entretanto, tais diferenças nos níveis de Phe sanguínea não apresentaram tendência à redução, ou seja, ora aumentaram ora diminuíram ao longo das diversas dosagens.

Os resultados das dosagens mensais de Phe sanguínea (mg/dL) são mostradas em curvas de resposta ao tratamento dietético (figura 1A-C), para os três grupos, respectivamente. Cada linha representa o nível de Phe sanguínea individual encontrado em cada paciente.

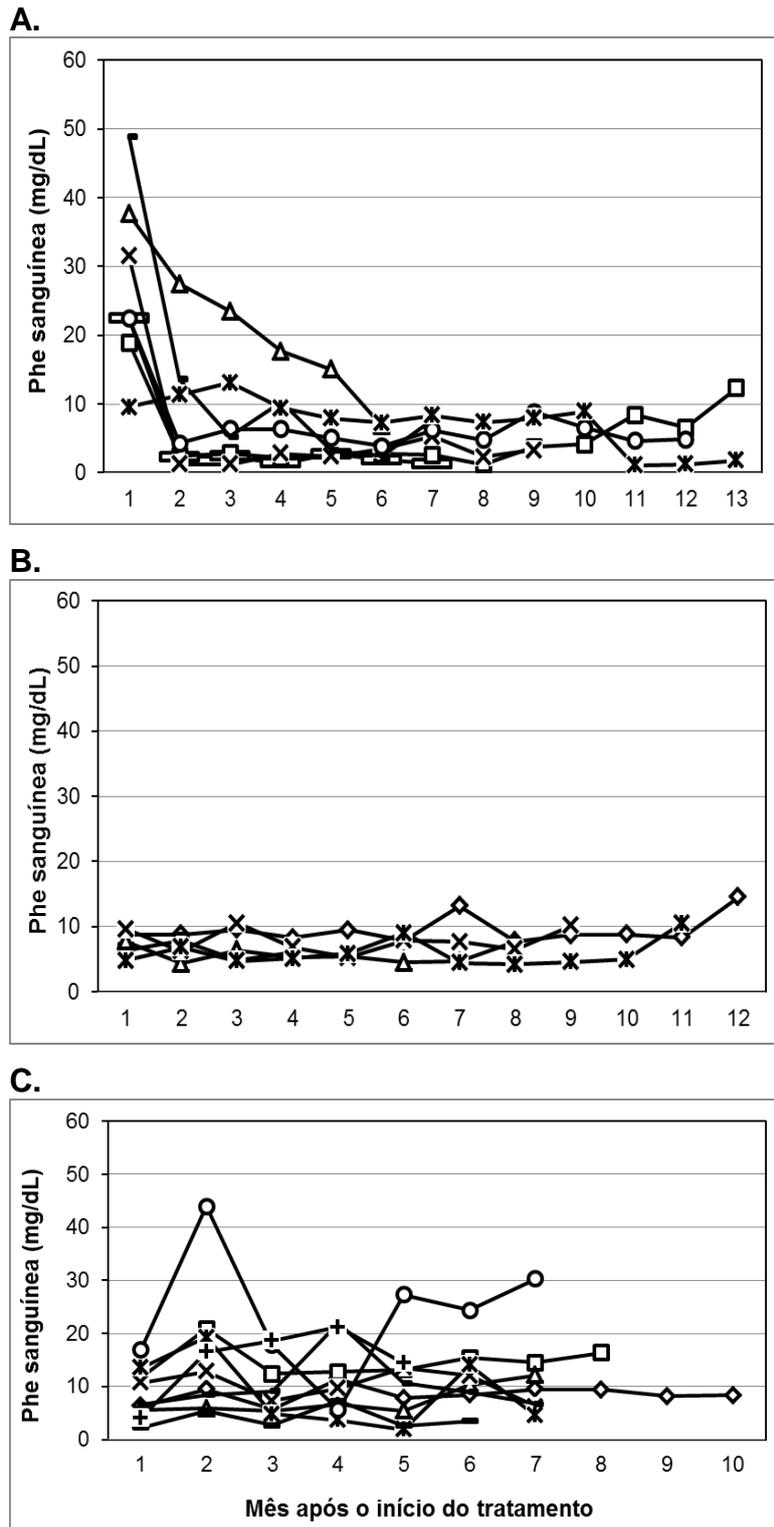


Figura 1: Perfil dos níveis de fenilalanina acompanhados ao longo de 12 meses após o início do tratamento. (A) Pacientes com perfil responsivo ao tratamento ($p=0.015$); (B) Pacientes com perfil não-responsivo ao tratamento ($p=1.000$); (C) Pacientes com perfil de resposta anômala ao tratamento ($p=0.003$). * Cada linha corresponde a um paciente do grupo (total 21 pacientes). A dosagem realizada no mês 1 refere-se a dosagem de diagnóstico. Alguns pacientes não tiveram adesão ou não retornaram para acompanhamento mensal, e por isso, algumas linhas estão finalizadas antes dos doze meses de análise.

Comumente, uma equipe multidisciplinar é responsável por monitorar o tratamento do paciente PKU. Esta equipe deverá ser composta por no mínimo pediatra e nutricionista, mas outros profissionais poderão ser incluídos^[8], os quais estabelecem reuniões mensais com os pais e as crianças até um ano de idade e trimestral para aquelas acima de 1 ano. Nestes encontros são coletadas as amostras de sangue e enviadas para análise laboratorial, que posteriormente retorna o resultado ao hospital. Estes procedimentos, em teoria, garantem a avaliação da eficácia do tratamento. Entretanto, a pergunta crucial que ainda permanece é: quando e como detectar se o paciente não apresenta resposta ao tratamento de dieta? Qual a conduta a adotar para aplicar novos procedimentos e modificar o tratamento?

Neste estudo, foi realizada uma abordagem exploratória nos resultados obtidos que revelaram a necessidade de outros planos terapêuticos para indivíduos não responsivos ao tratamento dietoterápico. É crucial que o sistema público de saúde seja capaz não só de identificar os pacientes PKU na triagem, por vezes utilizando outros testes complementares, mas também verificar a eficiência do tratamento ou a necessidade de tratamento especial, como a suplementação com tetrahidrobiopterina (BH4)^[14].

Algumas hipóteses são inferidas aos pacientes que não respondem à dietoterapia, por exemplo, a detecção da classe da doença não foi adequadamente realizada, não sendo possível prever se este tratamento seria o mais apropriado. Considerando que o tratamento de restrição dietética tem sua eficiência reconhecida mundialmente, em casos de maior prevalência de PKU clássica, espera-se que a adesão contínua ao tratamento seja um importante fator para a sua eficiência^[11,19-23].

Embora recomenda-se que a coleta de sangue seja feita entre o terceiro e sétimo dia de vida^[8], existe uma tolerância maior e o tratamento poderá ser iniciado dentro do primeiro mês de vida^[8,21-24]. Nos pacientes relatados neste estudo, a confirmação do diagnóstico ocorreu entre 31-60 dias em 60% dos casos e a partir do segundo mês de nascimento em 40 % dos casos, representando uma melhoria no serviço de diagnóstico. Entretanto, outros problemas ainda precisam ser contornados, tais como o tempo entre a coleta e o envio da amostra ao laboratório central. Todas essas situações podem influir como fatores determinantes de um diagnóstico tardio e como consequência causar efeitos irreversíveis ao paciente.

De acordo com o Ministério da Saúde^[9], recomenda-se o monitoramento quinzenal dos níveis de Phe sanguínea para pacientes menores de um ano de idade e para as mulheres PKU grávidas; e mensal para os demais, podendo ser adaptada para as necessidades dos pacientes e das condições do centro de tratamento. No estado do Piauí, o monitoramento foi adaptado para um acompanhamento mensal durante o primeiro ano de vida, e trimestralmente a partir do segundo ano, mas este protocolo ainda sofre adaptações de acordo com outros fatores, tais como o quadro clínico de cada paciente, distância para acesso ao serviço, entre outros.

Os resultados do grupo responsivo, os quais apresentaram resposta eficiente ao tratamento mostraram rápida diminuição dos níveis sanguíneos de Phe já no mês seguinte, suportando a comprovação da eficácia do tratamento proposto. Esta eficiência observada também pode ter sido atingida pelo estrito cumprimento do tratamento proposto, o que em segundo plano reflete o compromisso dos pais e dos pacientes com a dieta recomendada. Paralelamente, a eficiência ainda pode ser devida a uma boa adaptação do organismo à dieta proposta, auxiliando na sua aceitação e cumprimento. Além disso, esses pacientes poderiam ser incluídos na classe da PKU clássica, que são comumente bons respondedores à dietoterapia^[11]. A hipótese de ter ocorrido uma maior adesão ao tratamento é a mais aceita nestes casos, uma vez que todos os pacientes são menores de quatro anos de idade, e nesta idade, os pais exercem um melhor controle na decisão dos filhos, e asseguram a manutenção da restrição de dieta^[17,27].

Os resultados do grupo de pacientes não-responsivos mostraram altos níveis de Phe sanguíneas e indicam diferentes possibilidades para explicar o tratamento não eficaz: uma das hipóteses é que a dieta recomendada pode ter causado desconforto de sabor e odor de alimentos, incluindo aqueles alimentos com baixo teor de Phe; a falta de disciplina no seguimento da dieta, dificuldade para encontrar produtos livres de Phe, principalmente nas pequenas cidades distantes dos grandes centros^[15,28]. Em termos fisiológicos, esta ausência de eficiência do tratamento também pode ser devida à resistência orgânica. Alguns estudos mostram que pacientes que não respondem ao tratamento ou aqueles com níveis ainda aumentados de Phe

podem se encaixar no perfil de deficiência de HPA, os quais são deficientes ou apresentam ausência da coenzima BH4 ou da BH4 sintase redutase ^[26]. Para estes pacientes, preconiza-se o tratamento mais específico, por exemplo, com a administração simultânea de BH4, 5-hidroxitriptofano, L-Dopa e inibidor da Dopa descarboxilase, que permitem a penetração do BH4 no sistema nervoso central, e assim a biossíntese dos neurotransmissores é reestabelecida ^[11].

Ainda dentro deste grupo de não-responsivos, observou-se que mesmo crianças com idade entre 5 e 9 anos, as quais ainda em teoria permanecem sob o controle exercido pelos pais para seguimento da dieta proposta, o tratamento não foi suficiente para reduzir os valores de Phe para baixo dos valores recomendados (<6 mg/dL). Estes pacientes são mais prováveis de se encaixarem em outras classes de PKU ^[29]. Em razão do exposto acima, é de fundamental importância o diagnóstico diferencial da PKU para melhor tratar esses pacientes não-responsivos à dieta, além de identificar a existência de outros HPA variantes, que em conjunto garantirão um PNTN com 100% de eficácia.

No terceiro grupo são mostrados os pacientes que apresentaram um tipo de resposta considerada anômala ao longo do tratamento, ou seja, não tiveram linearidade nem tendência definida nos valores de Phe sanguínea. É possível que a causa mais provável dessa ocorrência tenha sido a baixa adesão ao tratamento, uma vez que nestes grupos, a maioria dos pacientes tem idade superior a 10 anos. Além disso, consideram-se outras razões para o paciente abandonar o tratamento, como por exemplo, o odor ou sabor característico da mistura de aminoácidos, que faz com que este paciente inclua alimentos proibidos na dieta, e rejeite o tratamento ^[28]. Nota-se que a família encontra muita dificuldade em manter a adesão do paciente a uma dieta controlada, pois ainda que um alimento seja preparado especialmente para aquele indivíduo, sempre há outros tipos de alimentos disponíveis para os demais membros do núcleo familiar, e frequentemente o paciente não resiste ao consumo, ainda sabendo de suas limitações dietéticas ^[17,28].

3.3 Relação entre a redução nos níveis de Phe sanguínea e a idade do paciente

A figura 2 mostra a eficiência do tratamento de acordo com a idade dos pacientes. Todos os pacientes classificados no perfil responsivo estavam na faixa etária de até quatro anos, enquanto que todos os pacientes com idade superior a nove anos foram classificados no perfil anômalo de resposta ao tratamento de restrição dietética. Como perfil anômalo, foram classificados todos os pacientes que apresentaram ora aumentos ora reduções nos níveis de Phe sanguínea ao longo do tratamento. Classificados no perfil não-responsivo também estavam pacientes menores do que 4 anos. Estes pacientes são aqueles que devem ser alvo de investigação mais detalhada a respeito da causa base da PHA, por parte das equipes multiprofissionais de acompanhamento, pois possivelmente não são casos de PKU clássica.

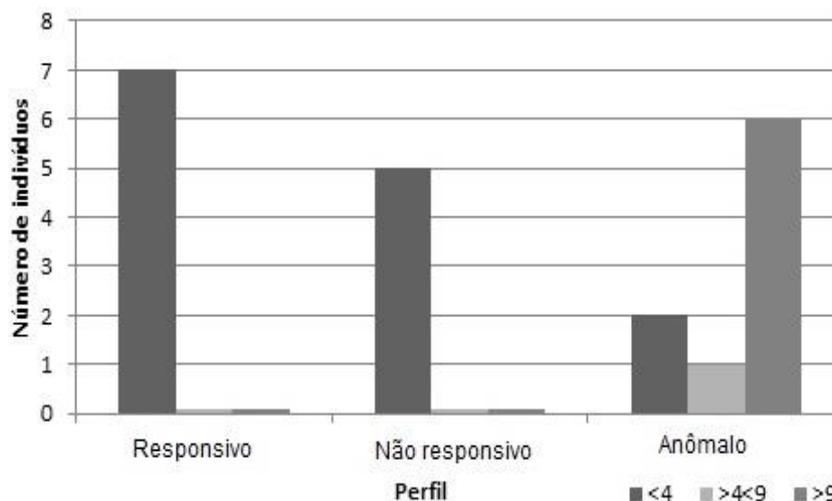


Figura 2: Número de indivíduos em função da idade e da resposta apresentada ao tratamento.

Ao analisar a distribuição dos pacientes por faixa etária, foi possível observar que nossos resultados corroboram com Olsson et al. (2007) ^[17] e Alaei et al. (2011) ^[27] que relatam que quanto menor a idade, maior a eficácia do tratamento. Isto possivelmente ocorre devido a um maior controle da adesão à dieta feita pelos pais, além disso, ao longo dos anos, os pacientes PKU se tornam mais autônomos sobre suas escolhas alimentares desconsiderando o efeito do HPA sobre a sua saúde.

No Brasil, foi relatado por Santos e Haack (2013) ^[31] o caso de uma criança do sexo feminino de cinco anos de idade com PKU confirmada, a qual foi acompanhada após tratamento com restrição da dieta para verificar a eficiência do tratamento. É relatado no referido trabalho que os valores de Phe sanguínea alcançaram níveis maiores de 50 mg/dL antes do tratamento, e já no mês seguinte após o início do tratamento com restrição, os níveis sanguíneos de Phe reduziram para 1,8 mg/dL. Entretanto, a manutenção destes valores foi estritamente dependente de uma dieta controlada quanto as concentrações de Phe ^[31].

Todas estas discussões apontam para a necessidade de implantação de setores específicos dentro do PNTN que sejam capazes de detectar a não eficiência do tratamento para alguns pacientes e propiciar o diagnóstico diferencial da HPA. Deste modo, estes pacientes não-responsivos poderão ser tratados de uma forma específica e direcionada, que tornará o programa com uma ação mais completa. Nos EUA, vários serviços de triagem neonatal já realizam outros testes para diferenciar estes pacientes PKU não-clássica, tais como, a espectrometria de massa *in tandem*, que permite a análise da Phe e também da Tyr no sangue, ou a dosagem da pterina na urina ou no sangue ^[32-34].

A literatura brasileira ainda é bastante escassa em artigos abordando diagnóstico e tratamento da PKU. Santos e Haack (2012) ^[35] realizaram uma revisão bibliográfica de 1999 a 2012 em bases de dados como SCIELO, PUBMED e LILACS, excluindo publicações em outras línguas estrangeiras, e encontraram apenas vinte e sete publicações abordando a temática, revelando a lacuna existente na discussão deste tema, principalmente após a implantação do PNTN.

4. CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos, foi possível mostrar a necessidade de implementação de outras técnicas para o diagnóstico correto dos pacientes com PKU não-clássica, onde a restrição alimentar não é importante ou não é o único fator envolvido na redução dos níveis sanguíneos de Phe. Além disso, observou-se que os mais altos níveis de Phe não estão concentrados apenas na faixa etária mais jovem, e sim são compartilhados entre os diferentes grupos etários. No entanto, a eficiência do tratamento dietético preconizado para a redução dos níveis de Phe sanguínea foi visto majoritariamente em pacientes mais jovens, ou seja, menores que quatro anos de idade. Estes resultados pressupõem que o tratamento nesta faixa etária tende a ser mais eficaz, possivelmente devido a um acompanhamento mais próximo e controlado pelos pais.

5. AGRADECIMENTOS

Ao LACEN/PI pela autorização de acesso aos dados para esta pesquisa.

NOTA

Este artigo é parte do Trabalho de Conclusão do Curso de Bacharelado em Biomedicina das autoras A.F.C. Pessoa e V.C. Souza na Universidade Federal do Piauí. Portanto, essas duas autoras contribuíram igualmente na elaboração deste trabalho, ambas tendo equivalência de primeiras autoras.

-
1. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria GM/MS n.º 822/GM de 06 de junho de 2001. Criação do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2001.

2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS nº 1.395. Habilita o Estado do Piauí na Fase IV de implantação do Programa Nacional de Triagem Neonatal. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2013.
3. Carakushansky G. Doenças genéticas em pediatria. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. 503 p.
4. Figueiró-Filho EA, Lopes AHA, Senefonte FRA, et al. Fenilcetonúria Materna: Relato de Caso. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2004;26(10):813-7.
5. Yang Y, Drummond-Borg M, Garcia-Heras J. Molecular Analysis of Phenylketonuria (PKU) in Newborns from Texas. *Human Mutation*. 2001;17(6):523.
6. Santos LL, Magalhães MC, Reis AO. et al. Frequencies of phenylalanine hydroxylase mutations I65T, R252W, R261Q, R261X, IVS10nt11, V388M, R408W, Y414C, and IVS12nt1 in Minas Gerais Brazil. *Genetic Molecular Research*. 2006;5(1):16-23.
7. Aguiar MJ. Genetic services and research in the state of Minas Gerais, Brazil. *Community Genetic*. 2004;7:117-20.
8. Monteiro LTB, Cândido LMB. Fenilcetonúria no Brasil: evolução e casos. *Revista de Nutrição*. 2006;19(3):381-7.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS nº 712. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Fenilcetonúria. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2010.
10. Anastasoie V. Stability of blood phenylalanine levels and IQ in children with phenylketonuria: *Molecular Genetic Metabolism*. 2008;95:17.
11. Mira NVM, Marquez UML. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria. *Revista de Saúde Pública*. 2000; 34 (1):86-6.
12. Santos LRO, Rocha SS da, Gouvêia MTO et al. Teste do pezinho: avaliação de desempenho de um programa de triagem neonatal. *Revista de Enfermagem UFPE on line*. 2013;7(1):773-8.
13. Senemar S, Ganjekarimi H, Fathzadeh M, Senemar S, Tarami B, Bazrgar M. Epidemiological and Clinical Study of Phenylketonuria (PKU) Disease in the National Screening Program of Neonates, Fars Province, Southern Iran. *Iranian Journal of Public Health*. 2009; 38(2):58-64.
14. Sonnevile LJ, Huijbregts SJ, Licht R, Sergeant J, Spronsen F. Pre-attentive processing in children with early and continuously-treated PKU. Effects of concurrent Phe level and lifetime dietary control. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2011;34(4):953-62.
15. Jahja R, Huijbregts SCJ, de Sonnevile LMJ. et al. Neurocognitive Evidence for Revision of Treatment Targets and Guidelines for Phenylketonuria: *The Journal of Pediatrics*. 2014;164(4):895-99.
16. Mabry CC. Phenylketonuria: contemporary screening and diagnosis. *Annals of Clinical Laboratory Science*. 1990;20:393-7.
17. Olsson GM, Montgomery SM, Alm J. Family conditions and dietary control in phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolism Disorders*. 2007;30:708-15.
18. Santos LL, Magalhães MC, Januário JN. et al. The time has come: a new scene for PKU treatment. *Genetic Molecular Research*. 2006;5(1):33-44.
19. Albrecht J, Garbade SF, Burgard P. Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: A meta-analysis. *Neuroscience Biobehaviour Review*. 2009;33:414-21.
20. Almeida MF. Consenso para o tratamento nutricional de fenilcetonúria. *Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas: Acta Pediátrica Portuguesa*. 2007;38(1):44-54.
21. Dion E, Prévost MJ, Carrière S. et al. Phenylalanine Restricted Diet Treatment of the Aggressive Behaviours of a Person with Mental Retardation. *The British Journal of Development Disability*. 2001;47(92):21-9.
22. Gómez-López L, Sánchez AG, Ferri NL. et al. Aplicación del protocolo de actuación para embarazadas con fenilcetonuria clásica: tres gestaciones con éxito. *Acta Pediatrica Espanhola*. 2006;64:225-31.
23. Vilarinho L, Queirós A, Leandro P. et al. Fenilcetonúria Revisitada. *Arquivos de Medicina*. 2006; 20(5-6):161-172.
24. Brandalize SRC, Czeresnia D. Avaliação do programa de prevenção e promoção da saúde de fenilcetonúricos. *Revista de Saúde Pública*. 2004;38(2):300-6.
25. Carvalho CDS. Fenilcetonúria. Projecto tutorial. Instituto Superior de Ciências da Saúde: Norte, 2008.
26. Giugliani L, Sitta A, Vargas CR. et al. Responsividade à tetrahydrobiopterina em pacientes com deficiência de fenilalanina hidroxilase. *Journal of Pediatrics*. 2011;87(3):245-51.
27. Alaei M, Asadzadeh-Totonchi G, Gachkar L. et al. Family Social Status and Dietary Adherence of Patients with Phenylketonuria. *Iran Journal of Pediatrics*. 2011;21(3):379-84.

28. Owada M, Aoki K, Kitagawa T. Taste preferences and feeding behaviour in children with phenylketonuria on a semisynthetic diet. *European Journal of Pediatrics*. 2000;159(11):846-50.
29. Simon E, Schwarz M, Roos J. et al. Evaluation of quality of life and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria (PKU). *Health Quality Life Outcomes*. 2008;6(25):1-7.
30. MacLeod EL, Ney DM. Nutritional Management of Phenylketonuria. *Annales Nestlé [English ed.]*. 2010;68(2):58–69.
31. Santos MP, Haack A. Fenilcetonúria em escolar: um relato de caso. *Comunicação em Ciências da Saúde*. 2013; 24(2): 187-200.
32. Banta-Wright SA, Steiner RD. Tandem Mass Spectrometry in Newborn Screening A Primer for Neonatal and Perinatal Nurse. *Journal of Perinatal Neonatology Nursing*. 2004;18(1):41–58.
33. Opladen T, Abu-Seda B, Rassi A. et al. Diagnosis of tetrahydrobiopterin deficiency using filter paper blood spots: further development of the method and 5 years experience. *Journal of Inherited Metabolism Disorders*. 2011;34:819–26.
34. Mitchell JJ. Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. 2000 [Atualizado em 2013]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/>
35. Santos MP, Haack A. Fenilcetonúria: diagnóstico e tratamento. *Comunicação em Ciências da Saúde*. 2012; 23(4):263-70.