



## Universidades Lusíada

Laúndes, Ana Filipa Padrão Pacheco de Salazar

### **Défices cognitivos específicos em crianças e adolescentes com fenilcetonúria diagnosticada e tratada precocemente**

<http://hdl.handle.net/11067/256>

#### **Metadados**

<b>Data de Publicação</b>	2013-04-19
<b>Resumo</b>	Défices cognitivos específicos em crianças e adolescentes com fenilcetonúria diagnosticada e tratada precocemente. A fenilcetonúria foi a primeira alteração metabólica a ser considerada como factor etiológico de atraso mental. Neste sentido, o objectivo principal deste trabalho consistiu em caracterizar a população portuguesa de crianças e adolescentes com fenilcetonúria em vários aspectos do seu funcionamento cognitivo e neuropsicológico, definindo factores e grupos de risco para os défices cog...
<b>Palavras Chave</b>	Psicologia, Psicologia clínica, Psicologia do desenvolvimento, Desenvolvimento e capacidades mentais, Vida cognitiva, Fenilcetonúria
<b>Tipo</b>	masterThesis
<b>Revisão de Pares</b>	Não
<b>Coleções</b>	[ULP-IPCE] Dissertações

Esta página foi gerada automaticamente em 2024-04-27T06:16:03Z com informação proveniente do Repositório

Dissertação  
para a obtenção  
do Grau de Mestre em:  
**Psicologia Clínica**



**DÉFICES COGNITIVOS ESPECÍFICOS EM CRIANÇAS  
E ADOLESCENTES COM FENILCETONÚRIA  
DIAGNOSTICADA E TRATADA PRECOCEMENTE**

*Ana Filipa Padrão Pacheco de Salazar Laúndes*

**PORTO 2010**



**Instituto de Psicologia  
e Ciências da Educação**  
Universidade Lusíada do Porto

## AGRADECIMENTOS

---

Agradeço à Doutora Carla Maria Carmona pela amizade sempre demonstrada e por tudo o que me ensinou nos últimos três anos no Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães, valorizando o meu percurso profissional.

Agradeço ao Professor Doutor Enrique Vázquez-Justo por ter aceite o convite para orientar a minha Tese de Mestrado. Tem sido um enorme privilégio trabalhar com o Professor. Agradeço, também, todo o apoio e disponibilidade.

Agradeço à Universidade Lusíada do Porto, aos seus docentes e funcionários, por me terem acolhido nos últimos sete anos. Agora, que se aproxima o fim desta etapa académica, recordo com saudade tudo o que envolve o contexto universitário.

Agradeço a todos os fenilcetonúricos e aos seus familiares e professores pela colaboração e simpatia. Foi uma experiência muito enriquecedora conhecer estas crianças e estes adolescentes. Espero ter dado um contributo no conhecimento desta doença.

Agradeço a todos os meus familiares e amigos pela motivação que sempre me deram e por acreditarem no meu trabalho. Agradeço, em particular, à minha amiga e colega de curso Daniela Monteiro por toda a sua ajuda e empenho.

Agradeço aos meus pais. Não é possível qualificar e quantificar tudo o que me proporcionaram ao longo destes anos. Agradeço-vos por tudo e tentarei sempre retribuir todo o amor, carinho e dedicação.

Agradeço e dedico esta tese de mestrado ao meu irmão, finalizando com uma frase de Richard Bach que defende que *“nunca nos é concedido um desejo, sem nos ser dado o poder de o tornar real”*.

# ÍNDICE

---

<b>Índice de figuras e gráficos</b>	<b>VII</b>
<b>Índice de tabelas</b>	<b>X</b>
<b>Resumo</b>	<b>XII</b>
<b>Abstract</b>	<b>XIII</b>
<b>Palavras-chave</b>	<b>XIV</b>
<b>Lista de abreviaturas</b>	<b>XV</b>
<b>1. Introdução</b>	<b>1</b>
1.1. A fenilcetonúria	2
1.2. Funcionamento cognitivo em doentes com fenilcetonúria	4
1.3. Funcionamento escolar e social em doentes com fenilcetonúria	7
1.4. A fenilcetonúria em Portugal	12
1.4.1. Caracterização da população portuguesa com fenilcetonúria	15
<b>2. Planeamento Empírico</b>	<b>22</b>
2.1. Objectivos	23
2.2. Variáveis	23
2.2.1. Classificação da hiperfenilalaninemia	23
2.2.2. Qualidade do controlo dietético	24
2.2.3. Nível de desenvolvimento mental global e em áreas cognitivas específicas	26
2.2.4. Nível de realização escolar global e em áreas curriculares específicas	29
2.3. Hipóteses	30
2.3.1. Nível de desenvolvimento mental global	30
2.3.2. Nível de desenvolvimento mental em áreas cognitivas específicas	33
2.3.3. Nível de realização escolar global e em áreas curriculares específicas	34

## ÍNDICE (continuação)

---

<b>3.</b>	<b>Método</b>	<b>37</b>
3.1.	Amostra	38
3.1.1.	Caracterização da amostra	39
3.2.	Instrumentos	45
3.2.1.	Escala de Inteligência de Wechsler para Crianças – 3ª Edição	45
3.2.2.	Escala de Avaliação do Nível de Realização Escolar Global e em áreas Curriculares Específicas	46
3.3.	Procedimentos	46
<b>4.</b>	<b>Análise de dados e resultados</b>	<b>48</b>
4.1.	Análise de dados e resultados em função de objectivos definidos	49
4.1.1.	Nível de desenvolvimento mental global e em áreas cognitivas específicas	50
4.1.1.1.	Nível de desenvolvimento mental global e em áreas cognitivas específicas em função dos valores de Phe de rastreio	50
4.1.1.2.	Nível de desenvolvimento mental global e em áreas cognitivas específicas em função dos valores de Phe de confirmação	52
4.1.1.3.	Nível de desenvolvimento mental global e em áreas cognitivas específicas em função da QCD de acordo com os valores históricos de Phe	55
4.1.1.4.	Nível de desenvolvimento mental global e em áreas cognitivas específicas em função da QCD de acordo com os valores actuais de Phe	57
4.1.2.	Nível de realização escolar global e em áreas curriculares específicas	60
4.1.2.1.	Nível de realização escolar global e em áreas curriculares específicas em função dos valores de Phe de rastreio	60

## ÍNDICE (continuação)

---

<b>Análise de dados e resultados (continuação)</b>	
4.1.2.2. Nível de realização escolar global e em áreas curriculares específicas em função dos valores de Phe de confirmação	60
4.1.2.3. Nível de realização escolar global e em áreas curriculares em função da QCD de acordo com os valores históricos de Phe	60
4.1.2.4. Nível de realização escolar global e em áreas curriculares em função da QCD de acordo com os valores actuais de Phe	61
<b>5. Discussão</b>	<b>62</b>
5.1. Nível de desenvolvimento mental global	63
5.1.1. Classificação da hiperfenilalaninemia	63
5.1.2. Qualidade do controlo dietético	63
5.2. Nível de desenvolvimento mental em áreas cognitivas específicas	64
5.2.1. Classificação da hiperfenilalaninemia	64
5.2.2. Qualidade do controlo dietético	65
5.3. Nível de realização escolar global e em áreas curriculares específicas	66
5.3.1. Classificação da hiperfenilalaninemia	66
5.3.2. Qualidade do controlo dietético	67
<b>6. Conclusões</b>	<b>68</b>
I. Conclusão	69
II. Conclusão	69
III. Conclusão	69

## **ÍNDICE (continuação)**

---

<b>7. Considerações finais</b>	<b>70</b>
<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>73</b>
<b>Anexos</b>	<b>76</b>
Anexo I – Consentimento Informado	77
Anexo II – Escala de Avaliação do Nível de Realização Escolar	78

## ÍNDICE DE FIGURAS E GRÁFICOS

---

Figura 1 – Distribuição da População Portuguesa com PKU em Função da Zona Geográfica	15
Gráfico 1 – Distribuição da População Portuguesa com PKU em Função do Centro de Tratamento	16
Gráfico 2 – Distribuição da População Portuguesa com PKU em Função do Tipo de Diagnóstico	16
Gráfico 3 – Distribuição da População Portuguesa com PKU em Função do Género	17
Gráfico 4 – Distribuição da População Portuguesa com PKU em Função do Nível Sociocultural	17
Gráfico 5 – Distribuição da População Portuguesa com PKU em Função do Valor de Phe ao Rastreo	18
Gráfico 6 – Distribuição da População Portuguesa com PKU em Função da Classificação da HPA de acordo com os valores de Phe de rastreio	19
Gráfico 7 – Distribuição da população portuguesa com PKU em Função do valor de Phe de confirmação	19
Gráfico 8 – Distribuição da população portuguesa com PKU em Função da classificação da HPA de acordo com os valores de Phe de confirmação	20
Gráfico 9 – Distribuição da População Portuguesa com PKU em Função da Variável Tratamento Continuado	20
Gráfico 10 – Distribuição da população portuguesa com PKU em função da idade	21
Gráfico 11 – Distribuição da amostra em função do género	39



## ÍNDICE DE FIGURAS E GRÁFICOS (continuação)

---

Gráfico 12 – Distribuição da amostra em função do nível sociocultural	39
Gráfico 13 – Distribuição da amostra em função do valor de Phe de rastreio	40
Gráfico 14 – Distribuição da amostra em função do valor de Phe de confirmação	40
Gráfico 15 – Distribuição da amostra em função da classificação da HPA de acordo com os valores de Phe de rastreio	41
Gráfico 16 – Distribuição da amostra em função da classificação da HPA de acordo com os valores de Phe de confirmação	42
Gráfico 17 – Distribuição da amostra em função dos valores históricos de Phe	43
Gráfico 18 – Distribuição da amostra em função dos valores actuais de Phe	43
Gráfico 19 – Distribuição da amostra em função da idade	44
Gráfico 20 – Distribuição da amostra em função do ano de escolaridade	44
Gráfico 21 – Nível de desenvolvimento mental global em função dos valores de rastreio	51
Gráfico 22 – Nível de desenvolvimento mental em áreas cognitivas específicas em função dos valores de rastreio	52
Gráfico 23 – Nível de desenvolvimento mental global em função dos valores de confirmação	54

## ÍNDICE DE FIGURAS E GRÁFICOS (continuação)

---

Gráfico 24 – Nível de desenvolvimento mental em áreas cognitivas específicas em função dos valores de confirmação	54
Gráfico 25 – Nível de desenvolvimento mental global em função da QCD de acordo com os valores históricos de Phe	56
Gráfico 26 – Nível de desenvolvimento mental em áreas cognitivas específicas em função da QCD de acordo com os valores históricos de Phe	57
Gráfico 27 – Nível de desenvolvimento mental global em função da QCD de acordo com os valores actuais de Phe	59
Gráfico 28 – Nível de desenvolvimento mental em áreas cognitivas específicas em função da QCD de acordo com os valores actuais de Phe	59

## ÍNDICE DE TABELAS

---

Tabela 1 – Classificação Fenotípica definida pela Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce a partir dos Valores de Phe ao Rastreio	18
Tabela 2 – Classificação da HPA	24
Tabela 3 – Classificação da QCD	25
Tabela 4 – Diferenças no perfil psicométrico global e em áreas cognitivas específicas dos doentes fenilcetonúricos, a partir dos resultados médios obtidos nos diferentes subtestes da WISC-III, em função dos valores de rastreio	51
Tabela 5 – Diferenças no perfil psicométrico global e em áreas cognitivas específicas dos doentes fenilcetonúricos, a partir dos resultados médios obtidos nos diferentes subtestes da WISC-III, em função dos valores de confirmação	53
Tabela 6 – Diferenças no perfil psicométrico global e em áreas cognitivas específicas dos doentes fenilcetonúricos, a partir dos resultados médios obtidos nos diferentes subtestes da WISC-III, em função da QCD de acordo com os valores históricos de Phe	56
Tabela 7 – Diferenças no perfil psicométrico global e em áreas cognitivas específicas dos doentes fenilcetonúricos, a partir dos resultados médios obtidos nos diferentes subtestes da WISC-III, em função da QCD de acordo com os valores actuais de Phe	58

## ÍNDICE DE TABELAS (continuação)

---

Tabela 8 – Diferenças no perfil psicométrico global e em áreas curriculares específicas dos doentes fenilcetonúricos, a partir dos resultados médios obtidos nos diferentes subtestes da WISC-III, em função da QCD de acordo com os valores históricos de Phe	61
---	----

## RESUMO

---

### **Défices cognitivos específicos em crianças e adolescentes com fenilcetonúria diagnosticada e tratada precocemente**

A fenilcetonúria foi a primeira alteração metabólica a ser considerada como factor etiológico de atraso mental. Neste sentido, o objectivo principal deste trabalho consistiu em caracterizar a população portuguesa de crianças e adolescentes com fenilcetonúria em vários aspectos do seu funcionamento cognitivo e neuropsicológico, definindo factores e grupos de risco para os défices cognitivos específicos.

Dos 181 casos de fenilcetonúria diagnosticados e seguidos pelo Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães no Porto, foram estudados 68 sujeitos. Na investigação foram utilizadas a Escala de Inteligência de Wechsler para Crianças e uma escala de avaliação do nível de realização escolar. Para efectuar o estudo de diferenças inter-individuais, foi realizada uma análise estatística correlacional descritiva bivariada. Na comparação de médias entre grupos, foi utilizado um teste paramétrico.

Os resultados remetem para grupos de risco nesta população. As crianças e os adolescentes com valores de rastreio e/ou de confirmação superiores a 20 mg/dl inserem-se neste grupo. De igual modo, crianças e adolescentes que não cumprem adequadamente o tratamento, ou seja, que apresentam valores históricos e/ou actuais de Phe superiores a 6 mg/dl também são contemplados no grupo. Estes grupos correm um maior risco de apresentar défices cognitivos específicos.

Em conclusão, enfatiza-se o cumprimento do tratamento dietético a longo termo, definindo um valor de segurança, ou seja, um valor a partir do qual se pode prever um desenvolvimento cognitivo normal. Neste sentido, sugere-se o intervalo entre 2 a 6 mg/dl como o valor de Phe a seguir.

## ABSTRACT

---

### **Specific cognitive deficits in children and adolescents with phenylketonuria early diagnosed and treated**

Phenylketonuria was the first metabolic disease considered as an etiological factor in mental retardation. The main objective of this study was to characterize the Portuguese population of children and adolescents with phenylketonuria on different aspects of cognitive and neuropsychological functioning, defining risk factors and groups for specific cognitive deficits.

Of the 181 cases of phenylketonuria diagnosed and followed in Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães in Porto, we studied 68 subjects. In the investigation it was used the Wechsler Intelligence Scale for Children and a scale measuring the level of academic achievement. To make the study of inter-individual differences, it was performed a correlational descriptive bivariate statistical analysis. In the comparison of means between groups, it was used a parametric test.

The results suggest groups at risk in this population. Children and adolescents with screening and confirmed values higher than 20 mg/dl fall in this group. Children and adolescents who do not comply the treatment adequately, who present historical and current levels of Phe over 6 mg/dl, are also inserted in the group. These groups are at greater risk for specific cognitive deficits.

In conclusion, this investigation emphasizes the long term fulfillment of dietary treatment, defining a security value, a value that can provide a normal cognitive development. It is suggested that this value of Phe ranges between 2-6 mg/dl.

## **PALAVRAS-CHAVE**

---

Fenilalanina

Fenilcetonúria

Hiperfenilalaninemia

Nível de Desenvolvimento Escolar em Áreas Curriculares Específicas

Nível de Desenvolvimento Escolar Global

Nível de Desenvolvimento Mental em Áreas Cognitivas Específicas

Nível de Desenvolvimento Mental Global

Qualidade de Controlo Dietético

Quociente de Inteligência

Valor de Confirmação

Valor de Fenilalanina Actual

Valor de Fenilalanina Histórico

Valor de Rastreio

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

BH<sub>4</sub> – Tetrahidrobiopterina (Tetrahydrobiopterin)

CGM – Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães

DA – Dopamina (Dopamine)

HPA – Hiperfenilalaninemia (Hyperphenylalaninemia)

PAH – Fenilalanina Hidroxilase (Phenylalanine Hydroxylase)

Phe – Fenilalanina (Phenylalanine)

PKU – Fenilcetonúria (Phenylketonuria)

QCD – Qualidade de Controlo Dietético (Dietary Quality Control)

QD – Quociente de Desenvolvimento (Developmental Quocient)

QI – Quociente de Inteligência (Intelligence Quocient)

SNC – Sistema Nervoso Central (Central Nervous System)

Trp – Triptofano (Tryptophan)

Tyr – Tirosina (Tyrosine)

WISC – Escala de Inteligência para Crianças de Wechsler (Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC))



## **1. INTRODUÇÃO**

---

A fenilcetonúria (PKU) (OMIM 261600) é um erro autossômico recessivo, que ocorre no metabolismo da fenilalanina (Phe) e resulta de uma deficiência na fenilalanina hidroxilase (PAH). A maioria das formas de PKU e hiperfenilalaninemia (HPA) são causadas por mutações no gene PAH do cromossoma 12. A PKU não tratada está associada a um fenótipo anormal, que inclui atrasos no crescimento, alterações na pigmentação da pele, microcefalia, convulsões, atraso no desenvolvimento mental global e comprometimento intelectual grave, causado pela acumulação de substâncias tóxicas no metabolismo da Phe, danificando estruturas cerebrais (Williams, Mamotte, & Burnett, 2008).

A incidência da PKU ou HPA é aproximadamente 1 em 10.000 nascimentos, sendo mais elevada entre os caucasianos do que em outras raças. A PKU pode ser detectada na triagem neo-natal, como tem sido executada na maioria dos países ocidentais, e o seu tratamento habitual consiste numa dieta baixa em proteínas com restrição de Phe, de forma a impedir o desenvolvimento de sequelas metabólicas e patológicas, incluindo a deficiência intelectual, iniciada precocemente (Williams et al., 2008).

Com a introdução dos programas de triagem neo-natal e com a intervenção dietética precoce, as crianças nascidas com PKU podem agora ter uma vida relativamente normal. A melhor compreensão sobre a bioquímica, a genética e as bases moleculares da PKU, bem como a necessidade de melhorar as opções de tratamento das equipas multidisciplinares, conduziram ao desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

### **1.1. A fenilcetonúria**

A fenilcetonúria foi a primeira alteração metabólica a ser considerada como factor etiológico de atraso mental. Observada pela primeira vez em 1934, pelo médico e biólogo norueguês Asbjorn Fölling, é uma alteração genética que resulta da mutação de um gene autossômico recessivo. Está associada a mutações no cromossoma 12 (12q22-12q24.1) que codifica a PAH. O gene normal controla a síntese da enzima hepática PAH, a qual oxida a

Phe, um aminoácido essencial, em Tyr, outro aminoácido, em presença do co-factor natural, a Tetrahydrobiopterina (BH<sub>4</sub>) (Carmona, 2007).

Uma vez que o gene está mutado, e com uma actividade reduzida, a enzima não pode ser produzida e a reacção não se processa normalmente. A Phe acumula-se no sangue e os seus metabolitos alternativos, os fenil ácidos, são excretados na urina. Assim, enquanto os níveis normais de fenilalanina no sangue são de, aproximadamente, 1 a 3 mg/dl, os níveis de fenilalanina plasmática em doentes fenilcetonúricos não tratados chega até aos 30 mg/dl e, por vezes, ultrapassa estes valores (Cabral, Tasso, Eusébio, & Gaspar, 2003).

A alteração genética debilita o desenvolvimento pós-natal do cérebro resultando quase sempre em atraso mental severo em crianças não tratadas. O quociente intelectual (QI) na PKU não tratada é geralmente inferior a 50 (98% dos casos) e muito frequentemente inferior a 20, surgindo ainda, progressivamente: alterações graves do comportamento (agitação e/ou agressividade), tremores, alterações electroencefalográficas, convulsões, microcefalia, eczemas, atraso de crescimento, hipertonia muscular, odor particular do corpo e da urina, e hipopigmentação da pele, do cabelo e dos olhos. A maioria dos pacientes mais velhos não detectados precocemente e não tratados vivem em instituições, incapazes de tomar conta de si próprios (Cabral, et al., 2003).

O tratamento da PKU é dietético. Consiste numa dieta pobre em Phe para reduzir a Phe plasmática e prevenir os níveis elevados, que são as causas dos sintomas clínicos, especialmente as lesões do sistema nervoso central. Assim, para além de açúcar puro, gordura, alguns tipos de saladas e vegetais, quase todos os alimentos naturais contêm Phe. Os alimentos com alto teor proteico, como carne, peixe e leite, entre outros, são completamente proibidos; Outros, como batatas, são apenas permitidos em quantidades calculadas. Sendo a Phe um aminoácido essencial, necessário ao crescimento, não pode ser totalmente removida da dieta. Numa criança com PKU, os níveis de Phe são constantemente verificados e a dieta é calculada para permitir uma quantidade de Phe limitada, geralmente entre 10 a 20 miligramas por quilogramas de peso corporal (numa criança normal, esta quantidade é de 100 a 200 mg por kg de peso corporal). Esta quantidade irá manter os níveis sanguíneos de Phe dentro do intervalo aceitável (2-6 mg/dl) para prevenir os sintomas (Acosta, Fiedler, & Koch, 1968).

Contudo, o número e a natureza das restrições, as mudanças de comportamento alimentar necessárias, a natureza preventiva do tratamento e a ausência de sintomas imediatos visíveis fazem com que o tratamento da PKU tenha uma alta probabilidade de não-adesão, exigindo das equipas clínicas e multidisciplinares que acompanham estes casos uma abordagem inovadora. A intervenção envolve necessariamente técnicos de saúde, crianças e família sendo feita ao nível dos diferentes contextos de interacção com os quais a criança se confronta ao longo do seu desenvolvimento (Acosta, et al., 1968).

## **1.2. Funcionamento cognitivo em doentes com fenilcetonúria**

No início da década de 70, estava já suficientemente comprovado que o tratamento dietético prevenia o atraso mental. Os estudos da população com PKU centravam-se, sobretudo, nas relações dos níveis de QI global com a data do início do tratamento, a qualidade do controlo dietético e a data da interrupção do tratamento. Como o desenvolvimento das crianças com PKU parecia normal, não se sentia a necessidade de outro tipo de avaliação em indivíduos tratados precocemente. Assim, a seguir ao aparecimento dos rastreios sistemáticos no final dos anos 60, alguns países optaram por interromper a dieta por volta dos 6 anos de idade (Carmona, 2007).

O QI foi sempre uma das medidas chave para avaliar os resultados da PKU tratada. Os dados da avaliação do nível intelectual global realizados em vários países forneceu informações pertinentes.

Os registos britânicos referem uma influência negativa dos níveis de Phe sobre o QI até à idade de 10 anos. Um estudo de Smith, Hanley, Clark e Klim (1998) refere que num grupo de crianças com níveis médios de Phe de 4,1 mg/dl até aos 10 anos, não se verificava nenhuma descida significativa no QI entre a adolescência e a idade adulta, altura em que os níveis de Phe se elevavam até valores de 15 mg/dl. O grupo com níveis mais elevados de Phe durante os 5 primeiros anos revelava valores mais baixos de QI global, mas estáveis a longo termo, durante a adolescência.

O estudo colaborativo alemão não encontra efeitos significativos dos níveis médios de Phe a partir dos 5 anos no QI subsequente. Em particular, os indivíduos de uma sub-amostra do estudo, com níveis médios de Phe de 4,5 mg/dl durante os primeiros 5 anos de vida e 5 mg/dl entre os 5 e os 9 anos de idade, não eram diferentes dos indivíduos de um grupo de controlo saudável relativamente ao QI global na Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) aos 9 anos. Por outro lado, um subgrupo com níveis mais elevados de Phe durante os 5 primeiros anos de vida revelava níveis de QI global mais baixos, mesmo no primeiro teste de QI realizado aos 5 anos (Carmona, 2007).

No estudo colaborativo americano (Azen, Koch, & Gross-Friedman, 1991), os resultados nos testes de QI aos 12 anos de idade estão negativamente correlacionados com os níveis de Phe entre os 4 e os 10 anos e com a idade na qual a dieta foi interrompida.

Porém, em 1979, um estudo neuropsicológico pioneiro (Koff, Kammerer, Boyle, & Pueschel, 1979) refere níveis de realização inferiores no teste de maturidade visual de Bender em crianças tratadas precocemente que interromperam a dieta. A partir daí, os resultados do tratamento passam a ser cada vez mais quantificados por instrumentos de avaliação neuropsicológica.

A abordagem neuropsicológica do tratamento da PKU tem como principal objectivo avaliar até que ponto os défices cognitivos e neurológicos subtis podem ser atribuídos aos níveis de Phe plasmática. Os estudos neuropsicológicos efectuados permitem aceder às conclusões dos estudos anteriormente referidos através de uma análise quantitativa e qualitativa do desempenho dos indivíduos com PKU em áreas de funcionamento cognitivo específicas. De facto, resultados de estudos recentes revelam défices cognitivos, neurológicos e psicomotores em indivíduos com PKU apesar do tratamento precoce e de um bom controlo dietético.

Situações de HPA podem afectar de modo adverso a neurotransmissão e, consequentemente, as funções cognitivas. Sabe-se que a Phe inibe a entrada do precursor dos aminoácidos Tyr e Triptofano (Trp), bem como a síntese dos neurotransmissores dopamina e serotonina. O metabolismo da dopamina no córtex pré-frontal é mais sensível a uma redução moderada da Tyr do que o metabolismo da dopamina na maioria das outras áreas cerebrais. Como o córtex pré-frontal é rico em neurónios dopaminérgicos,

Pennington, Doorninck, McCabe e McCabe (1985) colocam a hipótese segundo a qual a elevação do balanço entre os níveis de Phe e Tyr na PKU leva à depleção que ocorre ao nível das sinapses e que se manifesta como uma disfunção executiva nos testes neuropsicológicos. Esta passou a ser conhecida como a hipótese dos défices na função executiva, e prevê que as funções de controlo superior como a capacidade de atenção, planeamento e fluência de pensamento sejam afectadas por níveis elevados de Phe durante e após a liberalização da dieta.

Neste sentido, Welsh, Pennington, Ozonoff, Rouse e McCabe (1990) referem dados consistentes com a hipótese de disfunção executiva ao manifestar a existência de dificuldades na fluência verbal, na procura visual e no planeamento em crianças com PKU que se encontram em idade pré-escolar. Como os níveis médios de Phe a longo termo e os níveis médios actuais eram de 9,6 e 9,4 mg/dl, respectivamente, os autores concluíram que concentrações de Phe em idade pré-escolar superiores a 8 mg/dl podem ser prejudiciais.

Diamond (1994) refere défices específicos em tarefas que envolvem o controlo do comportamento e a flexibilidade de cognitiva. Também refere que os níveis de Phe entre 6 e 10 mg/dl podem não ser tão benignos como se pensava. Por isso, este autor recomenda níveis de Phe entre 2 e 6 mg/dl como concentrações óptimas para a idade pré-escolar.

Griffiths, Tarrini e Robinson (1997), utilizando uma bateria de testes para avaliar a função executiva, estudaram indivíduos tratados precoce e continuamente com níveis médios de Phe de 5,9 mg/dl durante os primeiros 5 anos, 8 mg/dl entre os 5 e os 9 anos de idade e 9 mg/dl até à idade de 12 anos. Não foi encontrado nenhum efeito dos níveis de Phe nos testes utilizados. Os autores pensam poder-se concluir que manter valores médios de Phe até 6 mg/dl no período pré-escolar e de 8 mg/dl ou inferior durante a escolaridade elementar não resultam em alterações neuropsicológicas na adolescência.

A importância de manter um bom controlo dietético a longo-termo, revelado em vários estudos, bem como a hipótese de uma maior sensibilidade a valores actuais elevados de Phe em crianças com bom controlo a longo-termo, levou à necessidade de definir os valores que pudessem ser considerados de segurança, ou seja, os valores a partir dos quais se pode prever um desenvolvimento físico e cognitivo normal. Em 1992, no VI Encontro da Sociedade Europeia de PKU na Polónia, foram definidas duas orientações importantes

para todos os centros que seguem crianças com PKU: o intervalo de 2-6 mg/dl como os valores de Phe a seguir em relação ao tratamento destas crianças, e o conselho de dieta para toda a vida.

Apesar de terem sido feitos poucos estudos em pacientes fenilcetonúricos em idade adulta, o conhecimento que existe das consequências em termos de desenvolvimento cognitivo e neurológico da PKU não tratada, a referência feita em alguns estudos a descidas significativas nos valores globais de QI e a observação de défices em funções neuropsicológicas específicas em adolescentes e jovens adultos que interromperam a dieta (resultante do impacto dos valores altos de Phe sobre o sistema nervoso central (SNC), permitem afirmar que as alterações neurológicas são um risco se a dieta for interrompida (Carmona, 2007).

### **1.3. Funcionamento escolar e social em doentes com fenilcetonúria**

Os factores não-intelectuais, de natureza sócio-afectiva, também deverão ser considerados, uma vez que podem condicionar a capacidade de realização dos fenilcetonúricos enquanto indivíduo total. De facto, pelo que se pode observar dos dados da literatura, um início precoce do tratamento e um controlo dietético adequado durante a vida são condições necessárias para um desenvolvimento físico e intelectual normal. No entanto, nem sempre a relação entre bom controlo dietético e uma adaptação social e escolar sem problemas é directa. Vários autores referem problemas de adaptação de crianças e adolescentes com PKU a situações e contextos de interacção específicos, por exemplo, na escola (Koff et al., 1979).

Sabe-se que os resultados em testes de QI e uma adaptação escolar sem problemas dependem de muitos factores que podem não estar relacionados com os níveis de fenilalanina, nomeadamente, o empenho e esforço individual, a estimulação ambiental, a motivação para o saber, os problemas pessoais e familiares, e as experiências pessoais.

Este facto levou os investigadores a interessarem-se por outras características psicológicas susceptíveis de influenciar esta adaptação, como a autonomia, a auto-estima e o auto-controlo, e a debruçarem-se sobre as características familiares que podem estar na

sua origem. As características de personalidade e de desenvolvimento sócio-afectivo passam a ser consideradas, uma vez que a maioria dos estudos considera, sobretudo, uma população em idade escolar e adolescentes. Nestas idades, estes aspectos são determinantes e importantes na adaptação aos diferentes contextos (Pennington, et al., 1985).

As características de comportamento escolar e de personalidade são muito mais influenciadas por práticas educativas demasiado restritivas do que das consequências dos níveis de Phe elevados. Neste sentido, surge a importância de um apoio psicológico às crianças, adolescentes e jovens adultos com PKU, bem como às suas famílias.

Por outro lado, um dos objectivos afectivos da educação é a construção de um sentido de competência em relação à aprendizagem e à realização (White, 1963). Esta percepção de competência é um dos determinantes motivacionais importantes em termos de realização escolar. O sentido de competência na escola traduz-se, entre outros, pelo conhecimento da criança no que se refere ao seu controlo sobre os resultados obtidos e pela crença interiorizada de que é capaz de conseguir tais resultados (Skinner e Chapman, 1987).

A percepção de controlo da criança com PKU nos domínios social, físico, geral e cognitivo tem vindo a ser avaliada. Os resultados significativos encontrados incidem, sobretudo, nas variáveis auto-avaliativas: as crianças fenilcetonúricas atribuem menos os seus resultados no domínio académico a competências pessoais. De facto, isto parece ser interpretável em função da consciência precoce que a criança tem de uma situação diferente. Provavelmente as chamadas de atenção frequentes às consequências possíveis do não cumprimento da dieta, a preocupação constante da família e da equipa clínica com os resultados obtidos em avaliações de desenvolvimento, talvez lhe transmitam a mensagem de que não é tão dotada como as outras crianças. Por outro lado, a transgressão da dieta é sempre apontada como tendo uma relação directa com o seu aproveitamento escolar. O cumprimento de uma dieta restrita implica empenho pessoal, e associa sempre os resultados no domínio académico com o controlo dietético (Welsh, et al., 1990).

O facto de a criança não ver as suas capacidades pessoais como mediando os seus resultados no domínio académico, poderá também resultar numa menor mobilização interior em situações de maior competitividade. Quanto ao nível de aproveitamento global,



os professores percebem as crianças fenilcetonúricas como tendo menos competências de aprendizagem do que as crianças sem PKU (Carmona, 2007). Relativamente à capacidade de auto-controlo, as crianças com PKU eram percebidas pelos seus professores como menos auto-controladas intrinsecamente.

Carmona (2007) apresentou os resultados de uma investigação realizada com a mesma população, ou seja, a população de crianças, jovens e adultos com PKU diagnosticados e tratados precocemente.

□ Num primeiro plano, este estudo centrou-se na caracterização desta população relativamente a aspectos directamente relacionados com a doença, nomeadamente: qualidade de controlo dietético, tipo de hiperfenilalaninemia e parâmetros relacionados com o desenvolvimento físico e mental.

□ Num segundo plano, o estudo visava caracterizar a mesma população em relação a aspectos específicos de desenvolvimento que possam ajudar a compreender o modo de adaptação individual à situação específica de doença crónica e aos diferentes contextos com os quais estes indivíduos se vão confrontando ao longo da vida, estudando aspectos como o auto-controlo, a auto-estima, e o stress familiar.

Os resultados encontrados foram os seguintes:

Em relação às crianças e jovens, e no que se refere ao seu nível intelectual global, tendo em consideração a última avaliação efectuada, os resultados globais de quociente de desenvolvimento (QD) e QI, eram inferiores à média da população geral. Surgiram resultados significativos no estudo dos valores medianos de Phe, com os indivíduos com valores medianos de Phe inferiores a 6 mg/dl a terem os níveis globais de QD/QI mais elevados. Foram confirmados, também, resultados significativos no estudo dos valores de rastreio no grupo com valores superiores a 20 mg/dl. Este facto parece indicar o maior risco que os indivíduos com PKU correm de manifestar défices no seu nível de desenvolvimento mental global, quando os níveis de Phe estão acima dos valores recomendados para a idade (Carmona, 2007).

Em relação às crianças, no que se refere ao nível de aproveitamento escolar global, foi estudada a relação existente entre o sucesso escolar e, primeiramente, a qualidade de controlo dietético (QCD), e, posteriormente, os valores de rastreio. Concluiu-se que o insucesso escolar é mais elevado nos grupos com pior QCD e é mais frequente nos indivíduos com valores de rastreio superiores a 20 mg/dl.

Esses estudos procuraram, também, avaliar como os diferentes níveis de controlo dietético se reflectiam no desempenho de áreas curriculares específicas, nomeadamente, na expressão e compreensão, na leitura e matemática, assim como, na adaptação sócio-afectiva ao contexto escolar.

O desempenho dos doentes fenilcetonúricos nas áreas curriculares específicas consideradas (expressão e compreensão, leitura e matemática) era significativamente inferior nos grupos com níveis de Phe mais elevados.

No que se refere à adaptação sócio-afectiva ao contexto escolar, verificaram-se resultados significativos nas áreas sócio-afectivas mais relacionadas com a realização em tarefa, onde os doentes com pior controlo dietético eram avaliados pelos seus professores como sendo menos criativos, com menor capacidade de organização do trabalho individual e menor capacidade de orientação para a tarefa / autonomia. Os valores de Phe parecem não interferir com as capacidades de relacionamento social destes doentes, não tendo sido encontrados resultados significativos nas áreas sócio-afectivas, isto é, na relação afectiva com pares e com adultos, na iniciativa, no espírito de entajuda, e na participação em trabalhos de grupo. Carmona (2007) concluiu que as crianças e os jovens com PKU podem ter os seus contactos sociais mais limitados em termos quantitativos, mas não em termos qualitativos. Ou seja, a adaptação e a integração nos diferentes contextos é feita de forma competente.

Considerando a variável QCD, verificou-se um resultado significativo na correlação entre os valores medianos de Phe e o auto-controlo cognitivo. Assim, quanto mais elevados são os valores de Phe, menor era o auto-controlo cognitivo e, conseqüentemente, maior era a impulsividade cognitiva destes indivíduos. O mesmo não se verifica em relação ao auto-controlo comportamental, ou seja, os níveis elevados de Phe parecem não se reflectir de

forma significativa. A autora concluiu que as crianças parecem controlar bem o seu comportamento e adaptar-se ao ambiente de sala de aula.

A auto-estima, sendo uma variável auto-avaliativa importante a condicionar a adaptação escolar, também foi considerada para efeitos de investigação. Tendo em consideração a variável QCD, verificaram-se resultados significativos ao nível da auto-estima total e da auto-estima académica em função da QCD. Deste modo, as crianças com valores mais elevados de Phe tinham menor auto-estima nestes domínios.

A família dos doentes também tem sido estudada. Alguns aspectos relacionados com a PKU tratada levaram a supor que ter uma criança com esta condição iria afectar o sistema familiar. Em primeiro lugar, porque é uma doença genética em que ambos os pais são portadores de um gene mutado e em que o risco de terem uma criança afectada é de 25% em cada gravidez. Em segundo lugar, porque a implementação da dieta é extremamente exigente, com restrições constantes na alimentação durante muitos anos. Os pais vivem com o conhecimento que o desenvolvimento intelectual dos seus filhos depende do modo como a dieta é gerida, ou seja, depende da QCD.

Foram feitos estudos diferenciais em relação ao nível de stress familiar tendo em conta os resultados obtidos com pais e mães destas crianças. Quando é feita a comparação entre os pais e as mães em relação ao nível de stress familiar, observa-se diferenças significativas, sendo o nível de stress experienciado pelas mães superior ao nível de stress experienciado pelos pais. Estes resultados não surpreendem se pensarmos que na PKU, como em quase todas as doenças crónicas, cabe às mães a maior responsabilidade pelo cumprimento das prescrições dietéticas e, conseqüentemente, pelo desenvolvimento global da criança.

De todos os dados obtidos no estudo desta população, pode-se concluir que há, claramente, um grupo de risco, que surge na análise de quase todas as variáveis consideradas: os indivíduos com valores de rastreio superiores a 15 mg/dl e com mau controlo dietético. Embora competentes em relação a alguns aspectos do desenvolvimento social, diferenciam-se claramente das crianças com o mesmo diagnóstico e com um bom controlo dietético. A informação dada aos pais sobre o tipo de hiperfenilalaninemia e o modo como o apoio da equipa clínica é dado deverá ter em consideração estes aspectos,

não apenas na intervenção individual, mas também na intervenção a nível familiar, e mais tarde, ao nível do contexto educativo e profissional (Carmona, 2007).

#### **1.4. A fenilcetonúria em Portugal**

Em Portugal, o programa de rastreio neo-natal da PKU iniciou-se no final de 1979. Organizado a nível nacional, tem presentemente uma cobertura superior a 99% dos recém-nascidos, sendo as colheitas efectuadas entre o terceiro e o quinto dia de vida.

Todos os testes laboratoriais são executados num único centro – Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães (CGM) – no Porto. O tratamento e o acompanhamento desta população são realizados no CGM e em hospitais de referência de Porto, Coimbra, Lisboa, Açores e Madeira.

Até Dezembro de 2009, foram rastreados 3.003.159 recém-nascidos, tendo sido detectados 274 casos de PKU, com uma frequência de 1/10960 (dados da Comissão Nacional para Diagnóstico Precoce).

O valor de cut-off da Phe plasmática é de 3,0 mg/dl. Os recém-nascidos com valores entre 3,0 e 5,9 mg/dl ficam sem tratamento, com uma dieta normal, e são mantidos sob controlo periódico. O tratamento dietético é iniciado em todos os recém-nascidos com valores superiores a 6,0 mg/dl.

Os níveis da Phe plasmática são verificados semanalmente até ao primeiro ano de idade, quinzenalmente até aos 12 anos, mensalmente a partir dos 12 anos e bimensalmente durante a gravidez. O desenvolvimento mental é, também, avaliado periodicamente de 6 em 6 meses até aos 3 anos, e a partir dessa idade anualmente.

Sabe-se que nas doenças crónicas, um dos aspectos a condicionar a adesão ao tratamento nos primeiros anos de vida é a motivação da família para cumprir as exigências dietéticas. Por essa razão, manter uma comunicação constante com a família, directa e indirectamente, tem-se revelado como um dos factores importantes no seguimento desta população. A família é contactada regularmente por carta ou telefone para informar sobre

os resultados dos valores de controlo da Phe. Assim, para além de um feedback constante aos pais sobre o modo como estão a conseguir controlar a situação de HPA dos seus filhos, é possível fazer uma adequação das restrições dietéticas individuais, permitindo, assim, melhorar a QCD e, conseqüentemente, a concordância com a dieta.

A importância dos grupos de apoio sociais (família, comunidade e equipa clínica) na adesão ao tratamento e no desenvolvimento de competências sociais e afectivas surge documentado na literatura sobre doenças crónicas. O apoio dado pelas equipas terapêuticas condiciona de forma evidente os resultados clínicos e a qualidade de vida, resultando quase sempre numa melhor concordância com as prescrições médicas impostas pelo tratamento (Levy, & Waisbren, 1994).

Para facilitar a dieta na infância e na adolescência, foi introduzida em Portugal uma grande quantidade de produtos comerciais com baixo teor em Phe. Estes produtos, inicialmente comparticipados a 40%, são agora comparticipados a 100% pelo estado português. Simultaneamente, foi criada uma Escola de Cozinha onde os pais têm a oportunidade de tirar as suas dúvidas sobre a confecção de certos alimentos e partilhar as suas experiências. Assim, nasceu em 1992 a publicação do primeiro livro de receitas para crianças com PKU. Também existe em Portugal a Associação Portuguesa de Fenilcetonúria e Outras Doenças Hereditárias do Metabolismo que, além de promover encontros científicos sobre o tema, faz também o intercâmbio com outras associações europeias, permitindo a troca de experiências e o convívio entre os indivíduos com PKU, através da organização de encontros e acampamentos.

No início, após a comunicação do diagnóstico, uma pergunta subsiste e condiciona o posicionamento da família em relação ao tratamento: a criança com PKU diagnosticada e tratada precocemente pode ter um desenvolvimento físico e cognitivo normal?

A maioria dos trabalhos publicados e os resultados das investigações efectuadas em Portugal permitem responder afirmativamente a esta questão. No entanto, sabe-se que um bom controlo dietético e valores de QI global normais não garantem por si só a adaptação sócio-afectiva sem problemas ao contexto académico e o sucesso escolar. Burgard (2000) refere que um bom controlo dietético, em crianças com PKU, é uma condição necessária, embora não suficiente, para que os outros factores sejam efectivos.

Se em outras doenças crônicas a adesão aos tratamentos é problemática, o mesmo se verifica na PKU, em que a não-concordância com a dieta é caracterizada em termos fisiológicos pela ausência de sintomas visíveis. Esta situação é frequente, sobretudo, com a entrada no primeiro ciclo de escolaridade.

É também com a entrada na escola que os pais se apercebem da importância de manter um bom controlo dietético. Muitos pais, confrontados com algumas dificuldades de aprendizagem agora visíveis em consequência de um controlo dietético menos adequado, optam por uma mudança de atitude face ao cumprimento das restrições dietéticas procurando mais o apoio da equipa clínica.

1.4.1. Caracterização da população portuguesa com fenilcetonúria

Em função da zona geográfica, a população portuguesa com PKU distribui-se de acordo com a figura apresentada:

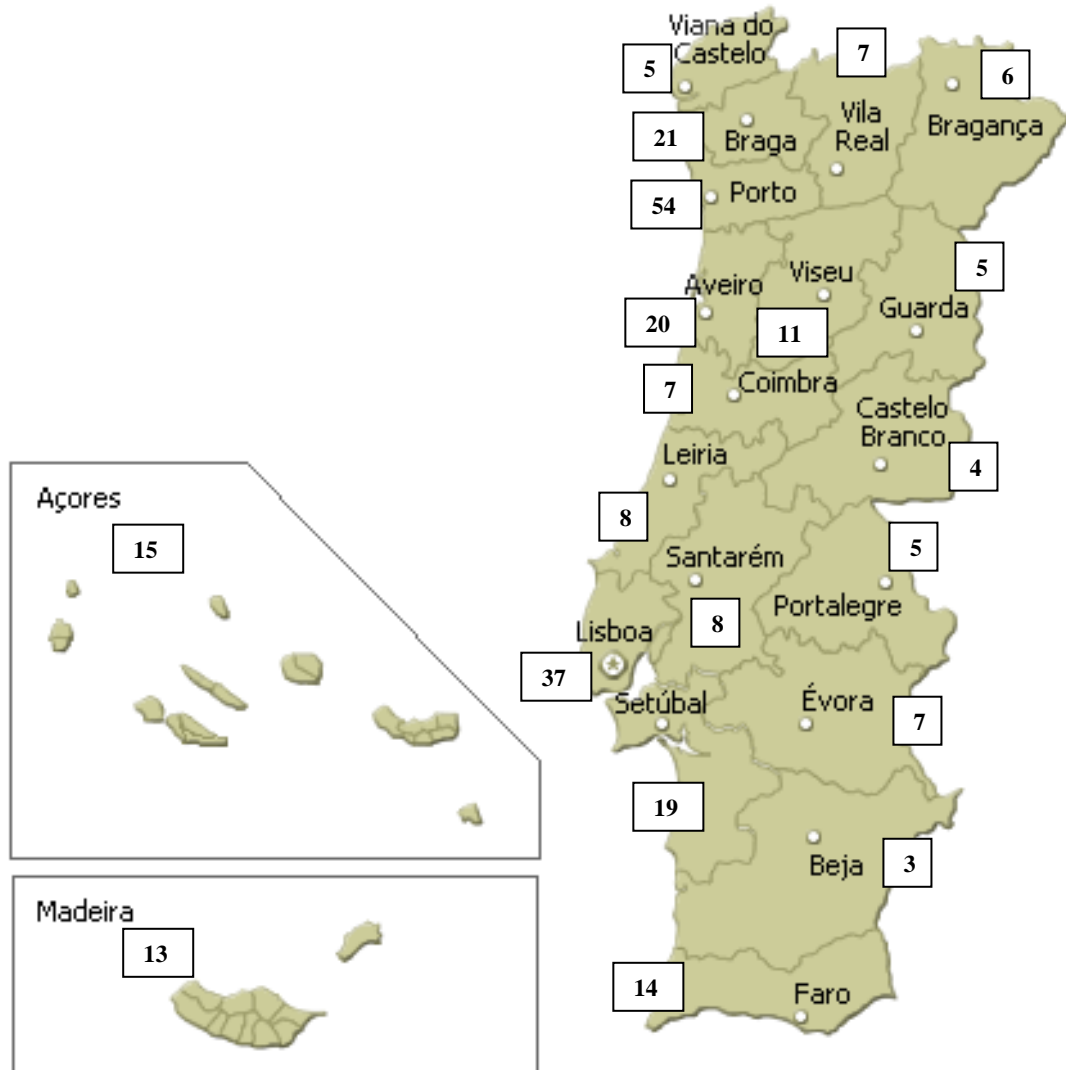
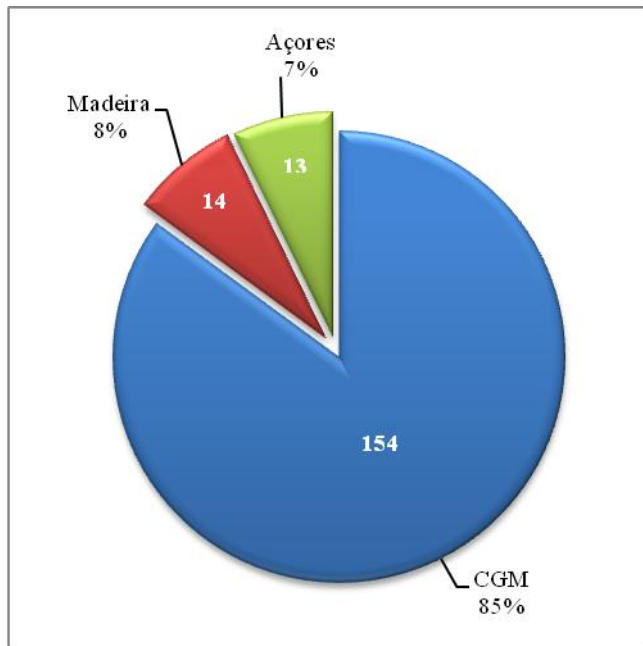


Figura 1 – Distribuição da população portuguesa com PKU em função da zona geográfica

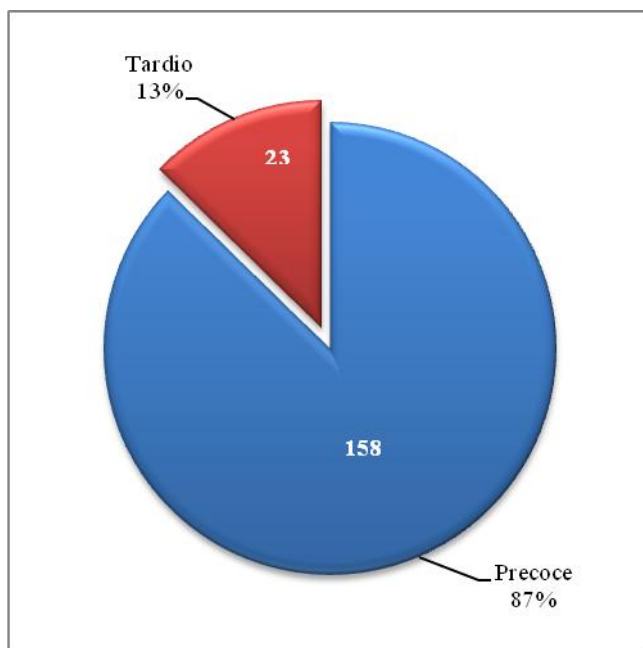
Até Dezembro de 2009 foram diagnosticados ao nível nacional 269 casos de PKU. Actualmente, existe informação relativa a 181 casos, seguidos no CGM e nas regiões autónomas dos Açores e da Madeira.

Assim, relativamente à localização do centro de tratamento, a população de doentes fenilcetonúricos distribui-se da seguinte forma:



**Gráfico 1 – Distribuição da população portuguesa com PKU em função do centro de tratamento**

No que se refere ao tipo de diagnóstico, a classificação é feita considerando a data de início do tratamento. Quando este é iniciado até ao trigésimo dia de vida designa-se diagnóstico precoce. Quando o tratamento tem início depois dos 30 dias de vida denomina-se diagnóstico tardio. A distribuição da população portuguesa com PKU na variável tipo de diagnóstico ocorre de acordo com o seguinte gráfico:



**Gráfico 2 – Distribuição da população portuguesa com PKU em função do tipo de diagnóstico**



Relativamente à variável género, a distribuição da população portuguesa com PKU apresenta-se do seguinte modo:

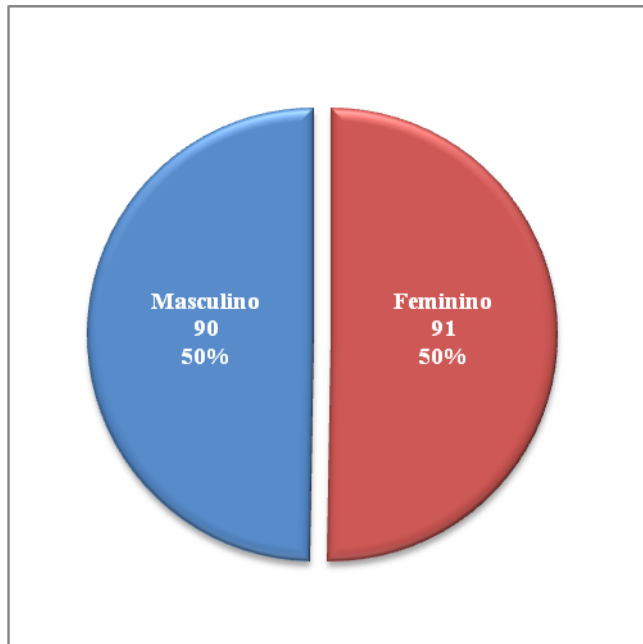


Gráfico 3 – Distribuição da população portuguesa com PKU em função do género

O nível sociocultural do agregado familiar onde se insere o doente foi calculado a partir da profissão e do nível de estudo do pai e da mãe. A população de doentes fenilcetonúricos distribui-se de acordo com o gráfico apresentado:

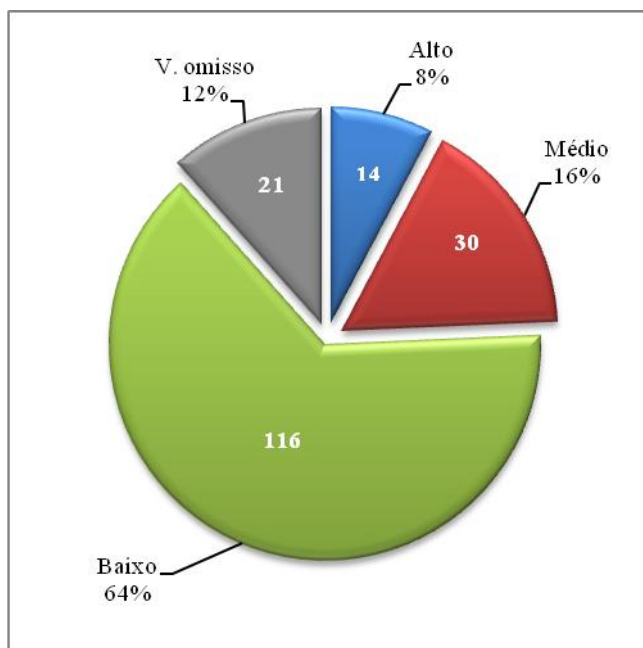
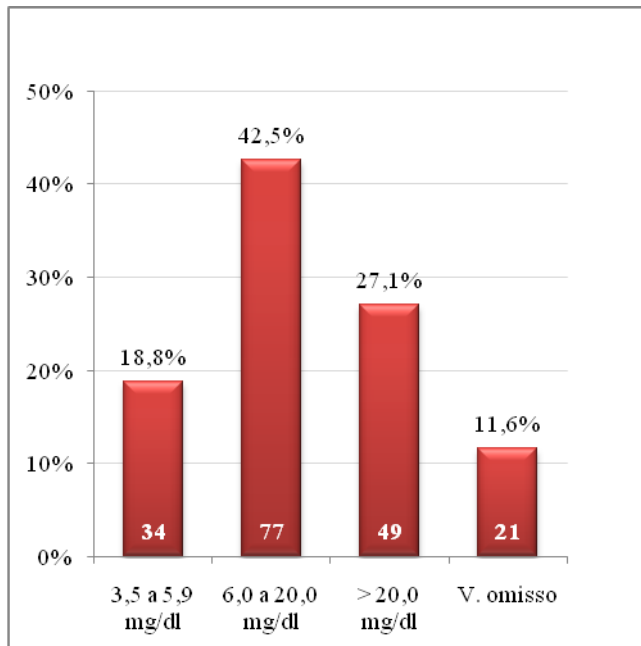


Gráfico 4 – Distribuição da população portuguesa com PKU em função do nível sociocultural

Pelo seguimento da população portuguesa com PKU, conclui-se que existe uma variável importante a considerar na compreensão da variabilidade fenotípica destes doentes, nomeadamente o valor de Phe ao rastreio. Graficamente, a distribuição da população portuguesa com PKU no que diz respeito a esta variável apresenta-se da seguinte forma:



**Gráfico 5 – Distribuição da população portuguesa com PKU em função do valor de Phe ao rastreio**

A variável valor de Phe ao rastreio permite classificar os casos de HPA. Neste sentido, a classificação fenotípica da HPA definida pela Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce é a seguinte:

**Tabela 1 – Classificação fenotípica da HPA definida pela Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce a partir dos valores de Phe ao rastreio (Vaz-Osório, et al., 1999)**

<b>Valor de Phe ao Rastreio</b>	<b>Classificação da HPA</b>
Inferior a 3,5 mg/dl	Normal
3,5 a 5,9 mg/dl	HPA
6,0 a 20,0 mg/dl	PKU Moderada
Superior a 20 mg/dl	PKU Clássica

Considerando esta definição de acordo com os valores de Phe ao rastreio, na variável classificação da HPA a população portuguesa com PKU distribui-se de acordo com o gráfico apresentado:

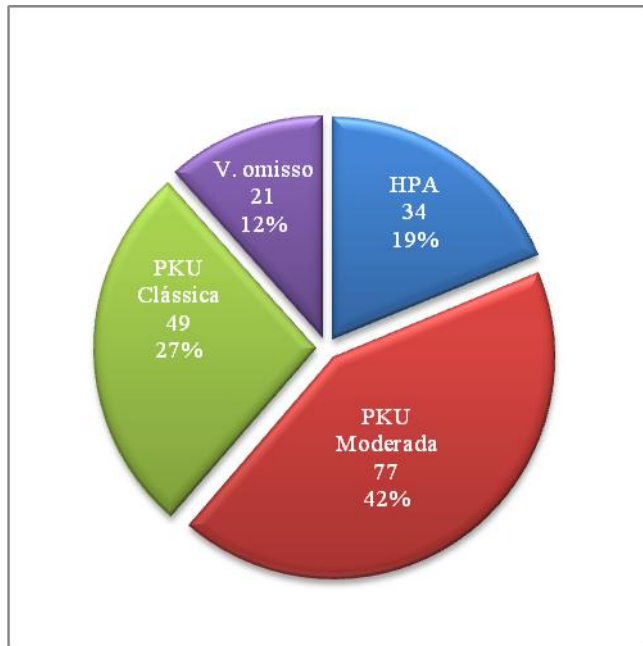


Gráfico 6 – Distribuição da população portuguesa com PKU em função da classificação da HPA de acordo com os valores de Phe de rastreio

Posteriormente, é efectuada uma análise de confirmação, com vista a comprovar e a compreender a evolução da doença e dos seus níveis de tolerância. Atendendo aos valores de confirmação, os doentes fenilcetonúricos distribuem-se do seguinte modo:

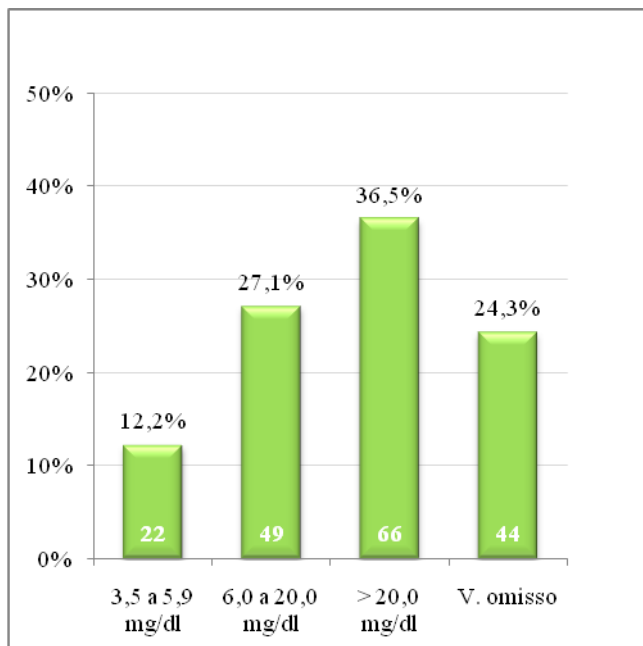


Gráfico 7 – Distribuição da população portuguesa com PKU em função do valor de Phe de confirmação

Considerando a classificação fenotípica da HPA definida pela Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce de acordo com os valores de Phe de confirmação a população portuguesa com PKU distribui-se de acordo com o gráfico apresentado:

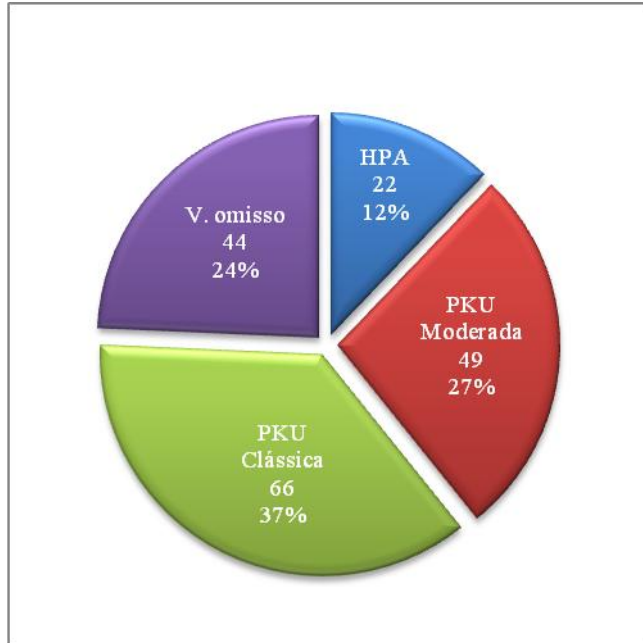


Gráfico 8 – Distribuição da população portuguesa com PKU em função da classificação da HPA de acordo com os valores de Phe de confirmação

Na variável tipo de tratamento, os doentes fenilcetonúricos apresentam-se do seguinte modo:

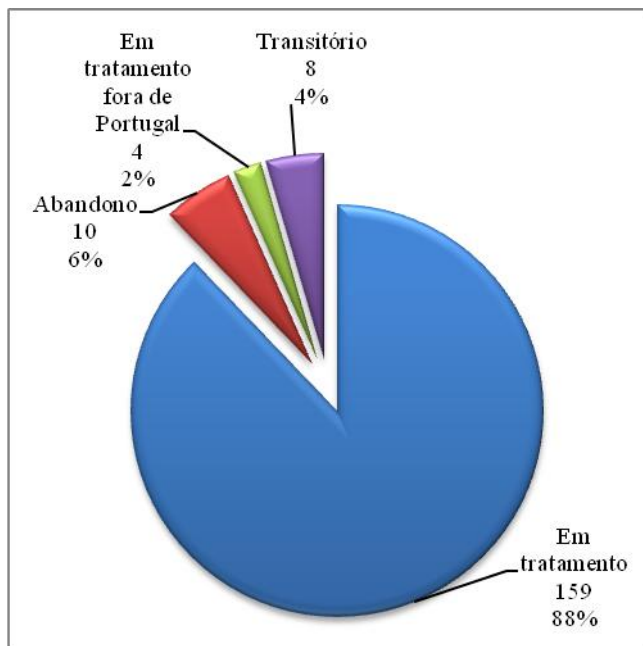
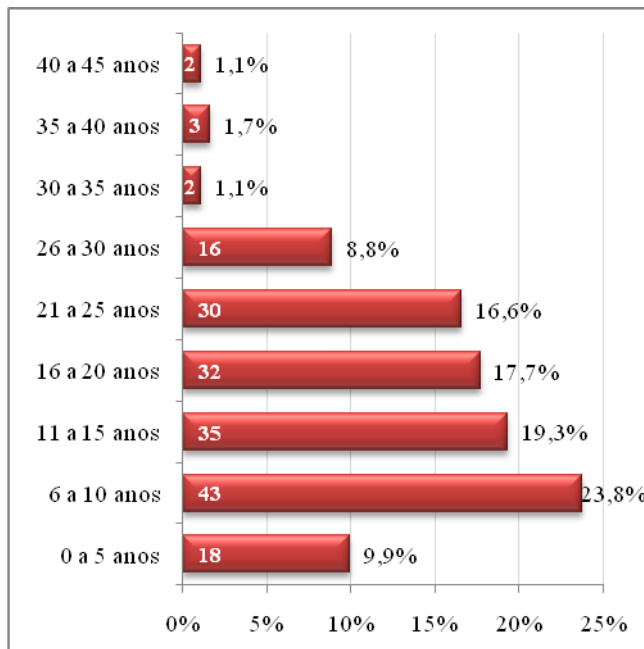


Gráfico 9 – Distribuição da população portuguesa com PKU em função do tipo de tratamento

Até Dezembro de 2009, a população portuguesa com PKU era composta por indivíduos com idades compreendidas entre 1 e 45 anos de idade. No que se refere a esta variável, a população de doentes fenilcetonúricos distribui-se de acordo com o gráfico apresentado:



**Gráfico 10 – Distribuição da população portuguesa com PKU em função da idade**

## **2. PLANEAMIENTO EMPÍRICO**

---

## **2.1. Objectivos**

Esta tese de mestrado insere-se na temática sobre os défices cognitivos específicos em crianças e adolescentes com PKU diagnosticada e tratada precocemente, e sobre as consequências irreversíveis quando não se cumpre o tratamento dietético proposto.

Um dos objectivos desta tese de mestrado consiste em caracterizar a população portuguesa de crianças e adolescentes com PKU em vários aspectos do seu funcionamento cognitivo e neuropsicológico, definindo factores e grupos de risco para os défices cognitivos específicos. Serão considerados os níveis de desenvolvimento global e, também, aspectos específicos de desenvolvimento neuropsicológico, através, sempre que possível, da análise do perfil psicométrico nos testes utilizados.

Este estudo centrar-se-á nas crianças e nos adolescentes, diagnosticados e tratados precocemente, seguidos no CGM, e na sua caracterização em função de variáveis normalmente consideradas nos estudos sobre esta doença crónica, nomeadamente, a classificação da HPA, a QCD, o nível de desenvolvimento mental global (QI) e em áreas cognitivas específicas (perfil na WISC-III), e o nível de realização escolar global e em áreas curriculares específicas.

## **2.2. Variáveis**

Para além de variáveis sócio-demográficas, serão também avaliadas variáveis como a classificação da HPA, a QCD, o nível de desenvolvimento mental global (QI) e em áreas cognitivas específicas (perfil na WISC-III), e o nível de desempenho escolar global e em áreas curriculares específicas.

### **2.2.1. Classificação da hiperfenilalaninemia**

Considerando os valores de diagnóstico da Phe, e tendo como base a classificação definida pela Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce, foi estabelecida uma classificação da HPA:

Tabela 2 – Classificação da HPA

Valor de Phe (mg/dl)	Classificação da HPA
Inferior ou igual a 20,0 mg/dl	PKU Moderada
Superior a 20 mg/dl	PKU Clássica

A classificação da PKU obtida nos primeiros dias de vida, inicialmente, em função dos valores de Phe ao rastreio e, posteriormente, em função dos valores de Phe de confirmação, permite dividir esta população em dois grupos. Os indivíduos que apresentam valores de Phe inferiores ou iguais a 20 mg/dl são englobados no grupo da PKU moderada. Doentes com valores superiores a 20 mg/dl inserem-se no grupo da PKU clássica. Estes intervalos vão permitir uma diferenciação mais objectiva e precisa desta população, e vão ajudar a determinar grupos de risco para os défices cognitivos.

### 2.2.2. Qualidade do controlo dietético

A QCD, habitualmente calculada a partir das medianas anuais dos valores de Phe plasmática obtidos nas diversas colheitas efectuadas, bem como através dos valores de Phe actuais (obtidos no mesmo momento da aplicação da WISC-III), é uma das variáveis consideradas em todos os estudos sobre a PKU, e a variável em função da qual é possível diferenciar grupos de indivíduos nesta população.

Os estudos mais recentes relacionam a QCD não apenas com os níveis de QI Global, mas também com a capacidade de realização dos indivíduos em funções neuropsicológicas específicas e com a sua capacidade de adaptação social e afectiva a diferentes contextos ao longo da vida (Carmona, 2007).

Estudos recentes sobre o desempenho de indivíduos, diagnosticados e tratados precocemente, em funções cognitivas específicas, chamaram à atenção para a importância de um bom controlo dietético ao longo da vida. Mostrou-se importante definir um intervalo de segurança, ou seja, um nível a partir do qual fosse possível prever um desenvolvimento físico e cognitivo normal. No VI Encontro da Sociedade Europeia de Fenilcetonúria na



Polónia foi definido como intervalo de segurança os valores de Phe entre 2 e 6 mg/dl. No entanto, só a partir de 1992 se passou a adoptar estes valores pelo menos até à idade de 10 a 12 anos, altura a partir da qual alguns países liberalizam a dieta. Assim, um bom controlo dietético é definido com valores de Phe situados entre 2 e 6 mg/dl, calculado a partir das medianas dos valores de Phe obtidos nas várias colheitas efectuadas.

Neste sentido, de acordo com os valores estabelecidos, em Portugal, no CGM, a QCD é definida em função da idade, da seguinte forma:

Até aos 12 anos:

- 2-6 mg/dl (bom controlo);
- 6-8 mg/dl (controlo razoável);
- Superior a 8 mg/dl (mau controlo).

A partir dos 12 anos:

- 2-8 mg/dl (bom controlo);
- 8-10 mg/dl (controlo razoável);
- Superior a 10 mg/dl (mau controlo).

Neste trabalho, considerando as medianas de Phe e tendo como base a classificação definida pelo CGM, foi estabelecida uma classificação da QCD:

**Tabela 3 – Classificação da QCD**

<b>Valor de Phe (mg/dl)</b>	<b>QCD</b>
Inferior ou igual a 6,0 mg/dl	Cumprimento
Superior a 6,0 mg/dl	Incumprimento

Estes intervalos permitiram caracterizar o modo como evoluiu o controlo dietético da população portuguesa com PKU ao longo dos anos e como este se associava com os valores médios anuais de QI.

2.2.3. Nível de desenvolvimento mental global e em áreas cognitivas específicas

O nível de desenvolvimento mental global (QI) é uma das variáveis avaliadas em todos os estudos sobre PKU, sobretudo por ser uma das consequências da QCD. Por outro lado, não só em relação às crianças e adolescentes com PKU, mas também em relação aos indivíduos em geral, este pode ser um dos factores directamente relacionados com a performance escolar das crianças e com os resultados obtidos em algumas das escalas.

Para avaliação desta variável foi utilizado o seguinte instrumento:

- WISC-III (Wechsler Intelligence Scale for Children III). Adaptada para a população portuguesa pelo Professor Mário Simões (2003);

O insucesso escolar de crianças e adolescentes fenilcetonúricos com um QI global normal leva à necessidade de considerar cada vez mais a análise do seu perfil psico-métrico e/ou a avaliação do seu desempenho em testes neuropsicológicos.

Investigações recentes sobre indivíduos com PKU tratados precocemente procuraram explorar funções cognitivas específicas que não são avaliadas por testes tradicionais de QI (Griffiths, et al., 1997).

Os estudos efectuados diferem nas medidas utilizadas, mas algumas generalizações preliminares parecem surgir. Como já foi referido, enquanto a linguagem, a percepção, a memória e o funcionamento motor parecem ser normais, os estudos documentam deficiência em alguns domínios incluindo a atenção (Crowie, 1971), o funcionamento perceptivo-motor (Koff, et al., 1979; Brunner, Jordan, & Berry, 1983), a capacidade de planeamento e de organização (Crowie, 1971), a aplicação flexível de estratégias (Pennington et al., 1985) e a formação de conceitos (Brunner, et al., 1983; Pennington et al., 1985).

Uma hipótese de disfunção pré-frontal em crianças e adolescentes com PKU tratadas precocemente foi sugerida por alguns investigadores (Pennington et al., 1985). Esta hipótese da disfunção pré-frontal sugere que os efeitos principais na cognição dos

indivíduos com PKU são causados especificamente por um esgotamento de dopamina (DA). Pensa-se que este esgotamento debilita o funcionamento pré-frontal e resulta em défices na função executiva.

O racional para esta hipótese é que mesmo as elevações moderadas nos níveis de Phe podem levar a níveis centrais mais baixos de aminas biogénicas, incluindo a DA. Os autores colocam a hipótese que este esgotamento moderado de DA causa disfunções pré-frontais subtis, que, por sua vez, afectam as funções executivas como a atenção contínua, o planeamento e a pesquisa organizada. Mesmo com um tratamento precoce é possível que a PKU possa causar défices cognitivos específicos muito subtis que não são geralmente detectados por medidas cognitivas tradicionais. Os resultados preliminares forneceram apoio para a hipótese de disfunção pré-frontal dos fenilcetonúricos (Carmona, 2007).

Estes resultados são consistentes com os de estudos anteriores (Pennington et al., 1985), encontrando défices na função executiva em crianças e adolescentes com PKU tratados precocemente.

Em 1993, Schmidt, Rupp e Burgard apresentaram no Second International Workshop on Phenilketonuria dados relativos aos resultados numa prova de processamento de informação (comparação serial). Os autores verificaram que é importante dividir as crianças e os adolescentes com PKU em relação à QCD a longo-termo e aos seus níveis de Phe actuais. Na sua opinião, os resultados dos testes neuropsicológicos em indivíduos com PKU dependem de uma combinação dos efeitos da Phe a longo e a curto termo.

De facto, os défices no processamento de informação foram encontrados em crianças e adolescentes com mau controlo dietético a longo-termo, bem como em crianças com bom controlo dietético a longo-termo e níveis de Phe actuais elevados. Crianças com bom controlo dietético a longo-termo e com níveis de Phe baixos no dia do teste não mostravam défices no processamento de informação (Diamond, 1994). Estes estudos e a observação na nossa população de crianças e adolescentes com dificuldades de aprendizagem indiciam défices em funções cognitivas específicas, apesar do QI global normal, e levam a considerar a necessidade da avaliação de aspectos específicos do funcionamento neuropsicológico (Carmona, 2007).

Desde o início dos rastreios sistemáticos para a PKU, os resultados do tratamento durante a idade escolar foram avaliados principalmente com a WISC. Em geral, os estudos procuraram correlacionar o QI na WISC com as variáveis independentes tais como, a gravidade da doença, o início do tratamento, a QCD e a idade de relaxamento da dieta. A maioria dos estudos seleccionava o QI global como a variável dependente e este paradigma caracterizou a abordagem feita pelo estudo colaborativo americano e do Reino Unido (Smith, et al., 1998).

Os resultados do QI verbal e do QI de realização foram ocasionalmente referidos, e os resultados obtidos em algumas investigações de um QI verbal superior ao QI de realização sugerem que o funcionamento cognitivo visuo-espacial pode ser inferior ao das competências cognitivas linguísticas. Um dado frequentemente referido é o do QI global inferior ao das normas da população em geral e ao dos irmãos ou pares saudáveis (Koff, et al., 1979).

A história da investigação sobre a PKU é marcada por relatos sugerindo défices em competências específicas. No entanto, apesar de a WISC ser a escala preferencialmente utilizada para avaliar funcionamento cognitivo, durante e após o tratamento, raramente ou mesmo nunca foi examinado o perfil dos subtestes da WISC, tentando avaliar pontos fortes e fracos, ou mesmo o modo como estes podiam reflectir o controlo dietético da PKU (Welsh, et al., 1990; Diamond, 1994).

Apesar do QI global proporcionar um resumo cómodo do desenvolvimento cognitivo, esconde a riqueza de informação acerca dos perfis individuais ou de grupo das competências mentais inerentes às avaliações da WISC. Griffiths, et al. (1997) foram os primeiros a considerar os resultados dos 10 subtestes nos quais se baseiam a cotação de QI da escala global e das subescalas verbal e de realização. O objectivo foi verificar até que ponto existia na PKU tratada um perfil psico-métrico específico. Procuraram considerar não apenas os resultados ao nível de QI global, mas também ao nível das subescalas verbal e de realização. Os resultados obtidos revelaram que o QI das escalas total, verbal e de realização apresentavam uma distribuição normal.

No entanto, a diferença entre o QI verbal e o QI de realização era significativa, sendo o QI verbal superior ao QI de realização. O QI da escala total estava

significativamente abaixo da norma da população, assim como o QI da escala verbal e o QI da escala de realização. De facto, no que se refere aos resultados obtidos nos diferentes subtestes da WISC, os dados revelam que apesar do QI verbal e de realização serem significativamente inferiores aos da norma da população, nem todos os subtestes reflectem este padrão. Os subtestes Semelhanças, Aritmética, Vocabulário e Compreensão não diferem de forma significativa da média prevista em função da idade. Assim, verificaram que todos os subtestes da escala de realização tinham resultados significativamente inferiores aos da norma da população, mas na escala verbal, apenas o subteste Informação tinha valores significativamente inferiores. Os autores concluem que o tratamento precoce e contínuo da PKU não leva necessariamente à normalização do QI global. A inteligência verbal na escolaridade elementar parece normalizar se os valores de Phe se mantiverem em níveis inferiores a 6 mg/dl durante a infância, mas a inteligência espacial pode permanecer enfraquecida (Carmona, 2007).

Por este motivo e como já foi referido, este trabalho visa analisar o resultado global obtido e o perfil psico-métrico das crianças e dos adolescentes com PKU a quem foi possível administrar a WISC-III.

Na WISC-III, cinco subtestes verbais linguísticos estão subjacentes ao QI verbal. Com os constructos psicológicos que avaliam entre parêntesis, são eles: Informação (conhecimento factual geral), Semelhanças (conhecimento lógico-abstracto), Aritmética (raciocínio aritmético), Vocabulário (conhecimento de palavras), e Compreensão (maturação social e compreensão de normas sociais). Cinco subtestes visuo-espaciais estão subjacentes ao QI de realização. São eles: Completamento de Gravuras (reconhecimento e identificação visual), Disposição de Gravuras (sequenciação temporal), Cubos (visualização espacial), Composição de Objectos (organização perceptiva) e Código (velocidade de processamento).

#### 2.2.4. Nível de realização escolar global e em áreas curriculares específicas

Os resultados de vários estudos sobre a realização escolar de crianças e adolescentes com PKU dão a indicação de insucesso e/ou problemas de adaptação escolar,

associado muitas vezes a um padrão de dificuldades específicas (Koff, et al., 1979; Pennington, et al., 1985; Burgard, 2000).

A informação relativa ao nível de desempenho escolar das crianças e dos adolescentes será obtido através de um questionário administrado aos professores onde serão considerados quatro níveis de realização: satisfaz bastante, satisfaz, satisfaz pouco e não satisfaz.

Este questionário, elaborado a partir dos questionários de avaliação do Ministério da Educação, deverá também dar informação sobre a avaliação em domínios específicos nomeadamente, expressão verbal, leitura, escrita e cálculo.

### **2.3. Hipóteses**

As hipóteses colocadas serão relativas às diferenças esperadas entre as crianças e os adolescentes, distribuídos pelos dois grupos de classificação da HPA, isto é, valores de Phe inferiores ou iguais a 20 mg/dl e valores de Phe superiores a 20 mg/dl, bem como distribuídos pelos dois grupos de QCD definidos, ou seja, cumprimento do controlo dietético e incumprimento do controlo dietético.

#### **2.3.1. Nível de desenvolvimento mental global**

O nível intelectual é uma das variáveis avaliadas em todos os estudos sobre a PKU, sobretudo por ser uma das consequências possíveis de um mau controlo dietético. Vários estudos publicados referem diferenças entre o QI dos fenilcetonúricos e o QI de indivíduos saudáveis, estando este défice muitas vezes associado à QCD (Welsh, et al., 1990; Burgard, 2000; Koch, et al., 2000).

Por outro lado, não só em relação às crianças e aos adolescentes com PKU, mas também em relação aos indivíduos em geral, este pode ser um dos factores directamente relacionados com a performance escolar.

As hipóteses colocadas em função dos valores de rastreio:

**Hipótese 1** – Espera-se que o QI Global das crianças e dos adolescentes com PKU com valores de rastreio superiores a 20 mg/dl seja inferior ao QI Global dos fenilcetonúricos do grupo com valores de rastreio inferiores ou iguais a 20 mg/dl.

**Hipótese 2** – Espera-se que o QI Verbal das crianças e dos adolescentes com PKU com valores de rastreio superiores a 20 mg/dl seja inferior ao QI Verbal dos fenilcetonúricos do grupo com valores de rastreio inferiores ou iguais a 20 mg/dl.

**Hipótese 3** – Espera-se que o QI de Realização das crianças e dos adolescentes com PKU com valores de rastreio superiores a 20 mg/dl seja inferior ao QI de Realização dos fenilcetonúricos do grupo com valores de rastreio inferiores ou iguais a 20 mg/dl.

As hipóteses colocadas em função dos valores de confirmação:

**Hipótese 4** – Espera-se que o QI Global das crianças e dos adolescentes com PKU com valores de confirmação superiores a 20 mg/dl seja inferior ao QI Global dos fenilcetonúricos do grupo com valores de confirmação inferiores ou iguais a 20 mg/dl.

**Hipótese 5** – Espera-se que o QI Verbal das crianças e dos adolescentes com PKU com valores de confirmação superiores a 20 mg/dl seja inferior ao QI Verbal dos fenilcetonúricos do grupo com valores de confirmação inferiores ou iguais a 20 mg/dl.

**Hipótese 6** – Espera-se que o QI de Realização das crianças e dos adolescentes com PKU com valores de confirmação superiores a 20 mg/dl seja inferior ao QI de Realização dos fenilcetonúricos do grupo com valores de confirmação inferiores ou iguais a 20 mg/dl.

As hipóteses colocadas em função da QCD – valor histórico de Phe:

**Hipótese 7** – Espera-se que o QI Global das crianças e dos adolescentes com PKU que cumprem adequadamente o tratamento dietético seja superior ao QI Global dos fenilcetonúricos do grupo que não cumpre adequadamente o tratamento dietético.

**Hipótese 8** – Espera-se que o QI Verbal das crianças e dos adolescentes com PKU que cumprem adequadamente o tratamento dietético seja superior ao QI Verbal dos fenilcetonúricos do grupo que não cumpre adequadamente o tratamento dietético.

**Hipótese 9** – Espera-se que o QI de Realização das crianças e dos adolescentes com PKU que cumprem adequadamente o tratamento dietético seja superior ao QI de Realização dos fenilcetonúricos do grupo que não cumpre adequadamente o tratamento dietético.

As hipóteses colocadas em função da QCD – valor actual de Phe:

**Hipótese 10** – Espera-se que o QI Global das crianças e dos adolescentes com PKU que cumprem adequadamente o tratamento dietético seja superior ao QI Global dos fenilcetonúricos do grupo que não cumpre adequadamente o tratamento dietético.

**Hipótese 11** – Espera-se que o QI Verbal das crianças e dos adolescentes com PKU que cumprem adequadamente o tratamento dietético seja superior ao QI Verbal dos fenilcetonúricos do grupo que não cumpre adequadamente o tratamento dietético.

**Hipótese 12** – Espera-se que o QI de Realização das crianças e dos adolescentes com PKU que cumprem adequadamente o tratamento dietético seja superior ao QI de Realização dos fenilcetonúricos do grupo que não cumpre adequadamente o tratamento dietético.



2.3.2. Nível de desenvolvimento mental em áreas cognitivas específicas

Como já foi referido, os aspectos relacionados com o desempenho de crianças e adolescentes em testes neuropsicológicos passam a ser cada vez mais considerados. Investigações recentes sobre indivíduos tratados cedo procuraram explorar funções cognitivas específicas que não são avaliadas por testes tradicionais de QI.

Todos os estudos efectuados e a observação na população portuguesa com PKU de défices em funções cognitivas específicas, apesar do QI global normal, levam a considerar a necessidade da avaliação de aspectos específicos do funcionamento neuropsicológico.

Estes aspectos vão ser estudados a partir do perfil psico-métrico obtido na WISC-III. As hipóteses colocadas:

**Hipótese 13** – Em função dos valores de rastreio, as crianças e os adolescentes com PKU apresentam na WISC-III um perfil psico-métrico específico, com maiores dificuldades em algumas provas, sugerindo défices cognitivos específicos.

**Hipótese 14** – Em função dos valores de confirmação, as crianças e os adolescentes com PKU apresentam na WISC-III um perfil psico-métrico específico, com maiores dificuldades em algumas provas, sugerindo défices cognitivos específicos.

**Hipótese 15** – Em função da QCD – valor histórico de Phe – as crianças e os adolescentes com PKU apresentam na WISC-III um perfil psico-métrico específico, com maiores dificuldades em algumas provas, sugerindo défices cognitivos específicos.

**Hipótese 16** – Em função da QCD – valor actual de Phe – as crianças e os adolescentes com PKU apresentam na WISC-III um perfil psico-métrico específico, com maiores dificuldades em algumas provas, sugerindo défices cognitivos específicos.

2.3.3. Nível de realização escolar global e em áreas curriculares específicas

Os resultados de vários estudos sobre a realização escolar de crianças e adolescentes com PKU indicam a presença de insucesso e/ou problemas de adaptação escolar, associado muitas vezes a um padrão de dificuldades específicas (Koff, et al., 1979; Pennington, et al., 1985; Welsh, et al., 1990; Azen, et al., 1991; Burgard, 2000).

As hipóteses colocadas em função dos valores de rastreio:

**Hipótese 17** – Espera-se que o nível de realização escolar global das crianças e dos adolescentes com PKU com valores de rastreio superiores a 20 mg/dl seja inferior ao nível de realização escolar global dos fenilcetonúricos do grupo com valores de rastreio inferiores ou iguais a 20 mg/dl.

**Hipótese 18** – Espera-se que o nível de realização escolar a língua portuguesa – expressão verbal e compreensão – das crianças e dos adolescentes com PKU com valores de rastreio superiores a 20 mg/dl seja inferior ao nível dos fenilcetonúricos do grupo com valores de rastreio inferiores ou iguais a 20 mg/dl.

**Hipótese 19** – Espera-se que o nível de realização escolar a língua portuguesa – leitura – das crianças e dos adolescentes com PKU com valores de rastreio superiores a 20 mg/dl seja inferior ao nível dos fenilcetonúricos do grupo com valores de rastreio inferiores ou iguais a 20 mg/dl.

**Hipótese 20** – Espera-se que o nível de realização escolar a matemática das crianças e dos adolescentes com PKU com valores de rastreio superiores a 20 mg/dl seja inferior ao nível dos fenilcetonúricos do grupo com valores de rastreio inferiores ou iguais a 20 mg/dl.

As hipóteses colocadas em função dos valores de confirmação:

**Hipótese 21** – Espera-se que o nível de realização escolar global das crianças e dos adolescentes com PKU com valores de confirmação superiores a 20 mg/dl seja inferior ao nível de realização escolar global dos fenilcetonúricos do grupo com valores de confirmação inferiores ou iguais a 20 mg/dl.

**Hipótese 22** – Espera-se que o nível de realização escolar a língua portuguesa – expressão verbal e compreensão – das crianças e dos adolescentes com PKU com valores de confirmação superiores a 20 mg/dl seja inferior ao nível dos fenilcetonúricos do grupo com valores de confirmação inferiores ou iguais a 20 mg/dl.

**Hipótese 23** – Espera-se que o nível de realização escolar a língua portuguesa – leitura – das crianças e dos adolescentes com PKU com valores de confirmação superiores a 20 mg/dl seja inferior ao nível dos fenilcetonúricos do grupo com valores de confirmação inferiores ou iguais a 20 mg/dl.

**Hipótese 24** – Espera-se que o nível de realização escolar a matemática das crianças e dos adolescentes com PKU com valores de confirmação superiores a 20 mg/dl seja inferior ao nível dos fenilcetonúricos do grupo com valores de confirmação inferiores ou iguais a 20 mg/dl.

As hipóteses colocadas em função da QCD – valor histórico de Phe:

**Hipótese 25** – Espera-se que o nível de realização escolar global das crianças e dos adolescentes com PKU que cumprem adequadamente o tratamento dietético seja superior ao nível de realização escolar global dos fenilcetonúricos que não cumprem adequadamente o tratamento dietético.

**Hipótese 26** – Espera-se que o nível de realização escolar a língua portuguesa – expressão verbal e compreensão – das crianças e dos adolescentes que cumprem adequadamente o tratamento dietético seja superior ao nível dos fenilcetonúricos que não cumprem adequadamente o tratamento dietético.

**Hipótese 27** – Espera-se que o nível de realização escolar a língua portuguesa – leitura – das crianças e dos adolescentes que cumprem adequadamente o tratamento dietético seja superior ao nível dos fenilcetonúricos que não cumprem adequadamente o tratamento dietético.

**Hipótese 28** – Espera-se que o nível de realização escolar a matemática das crianças e dos adolescentes que cumprem adequadamente o tratamento dietético seja superior ao nível dos fenilcetonúricos que não cumprem adequadamente o tratamento dietético.

As hipóteses colocadas em função da QCD – valor actual de Phe:

**Hipótese 29** – Espera-se que o nível de realização escolar global das crianças e dos adolescentes com PKU que cumprem adequadamente o tratamento dietético seja superior ao nível de realização escolar global dos fenilcetonúricos que não cumprem adequadamente o tratamento dietético.

**Hipótese 30** – Espera-se que o nível de realização escolar a língua portuguesa – expressão verbal e compreensão – das crianças e dos adolescentes que cumprem adequadamente o tratamento dietético seja superior ao nível dos fenilcetonúricos que não cumprem adequadamente o tratamento dietético.

**Hipótese 31** – Espera-se que o nível de realização escolar a língua portuguesa – leitura – das crianças e dos adolescentes que cumprem adequadamente o tratamento dietético seja superior ao nível dos fenilcetonúricos que não cumprem adequadamente o tratamento dietético.

**Hipótese 32** – Espera-se que o nível de realização escolar a matemática das crianças e dos adolescentes que cumprem adequadamente o tratamento dietético seja superior ao nível dos fenilcetonúricos que não cumprem adequadamente o tratamento dietético.

### **3. MÉTODO**

---

### **3.1. Amostra**

Dos 181 casos de PKU diagnosticados e seguidos pelo Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães no Porto, foram estudados 68 sujeitos.

Para efeitos de elaboração da amostra foram considerados a localização do centro de tratamento e o tipo de diagnóstico, ou seja, foram contemplados exclusivamente os doentes seguidos no CGM e pertencentes ao grupo de diagnóstico precoce. De igual modo, também foi considerada a variável idade, apresentando os indivíduos que constituem a amostra idades compreendidas entre os 6 anos e os 16 anos 11 meses e 30 dias.

Atendendo aos critérios de inclusão apresentados na constituição da amostra, pode-se afirmar que se trata de uma amostragem por conveniência.

No controlo de variáveis parasitas, procurou-se explorar nestes doentes a existência de eventuais atrasos de desenvolvimento não relacionados com a PKU mas com outras condições clínicas, que podem alterar ou condicionar as variáveis estudadas.

Numa primeira análise, foram seleccionados da amostra dois grupos de crianças e adolescentes com PKU: inicialmente, a divisão foi realizada em função dos valores de rastreio e, posteriormente, em função dos valores de confirmação. Em ambos os estudos, procedeu-se à divisão dos indivíduos considerando dois intervalos: indivíduos com valores inferiores ou iguais a 20 mg/dl e indivíduos com valores superiores a 20 mg/dl.

Numa segunda análise, foram determinados da amostra dois grupos de crianças e adolescentes com PKU em função da QCD: inicialmente, foram considerados os valores das medianas anuais de Phe, ou seja, os valores históricos, e posteriormente, os valores de Phe actuais, isto é, os valores obtidos no momento da aplicação da WISC-III. Assim, estabeleceu-se: indivíduos que cumprem adequadamente o tratamento dietético e indivíduos que não cumprem adequadamente o tratamento dietético.

### 3.1.1. Caracterização da amostra

Relativamente ao género, a amostra de doentes considerados distribui-se de acordo com o gráfico apresentado:

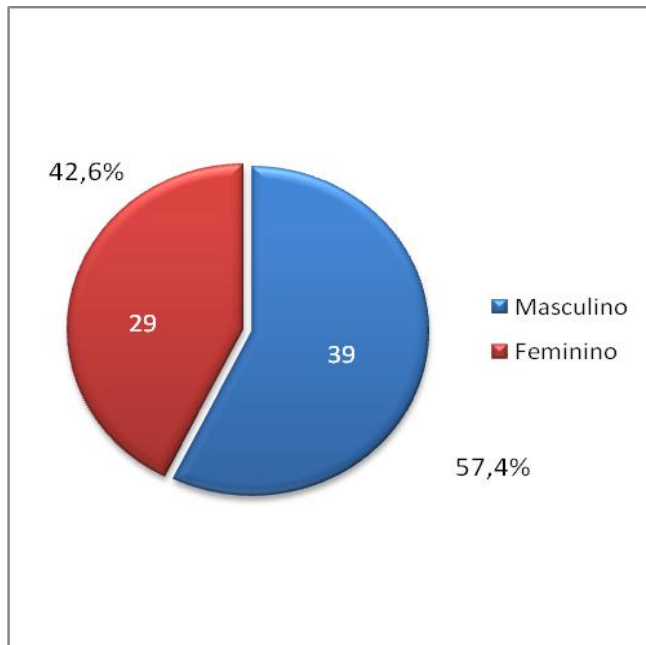


Gráfico 11 – Distribuição da amostra em função do género

Mais uma vez, o nível sociocultural do agregado familiar onde se insere o doente foi calculado a partir da profissão e do nível de estudo do pai e da mãe. A distribuição da amostra considerada nesta variável distribui-se da seguinte forma:

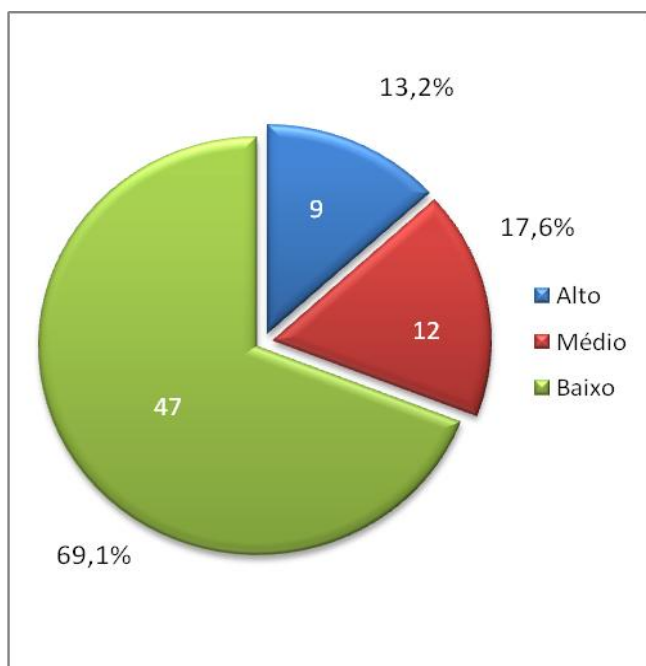


Gráfico 12 – Distribuição da amostra em função do nível sociocultural

Relativamente ao valor de Phe de rastreio, a amostra distribui-se de acordo com o gráfico apresentado:

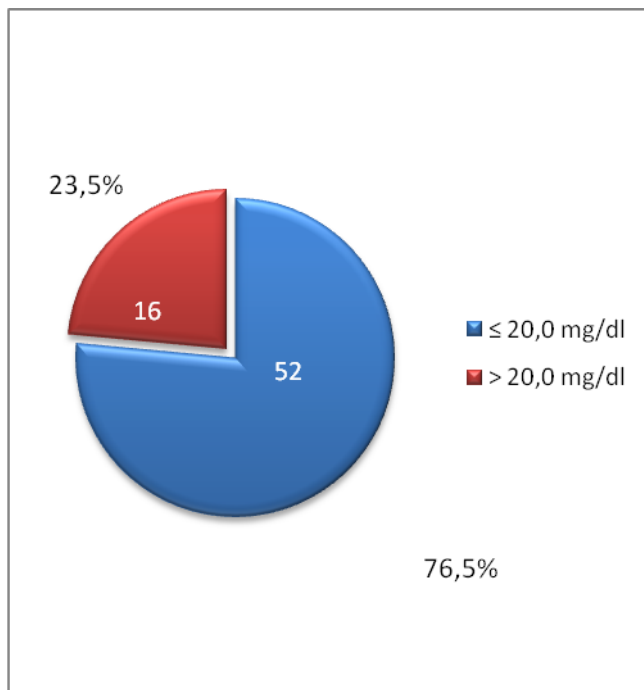


Gráfico 13 – Distribuição da amostra em função do valor de Phe de rastreio

Graficamente, a distribuição da amostra no que se refere aos valores de Phe de confirmação apresenta-se do seguinte modo:

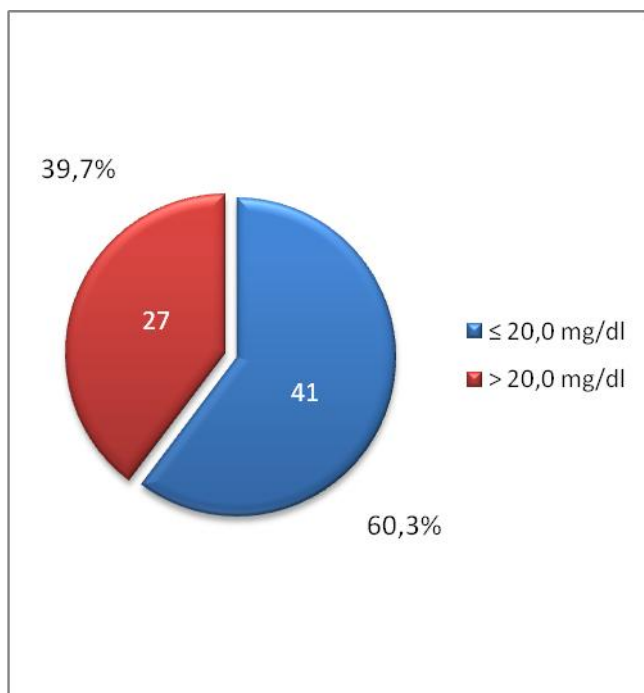


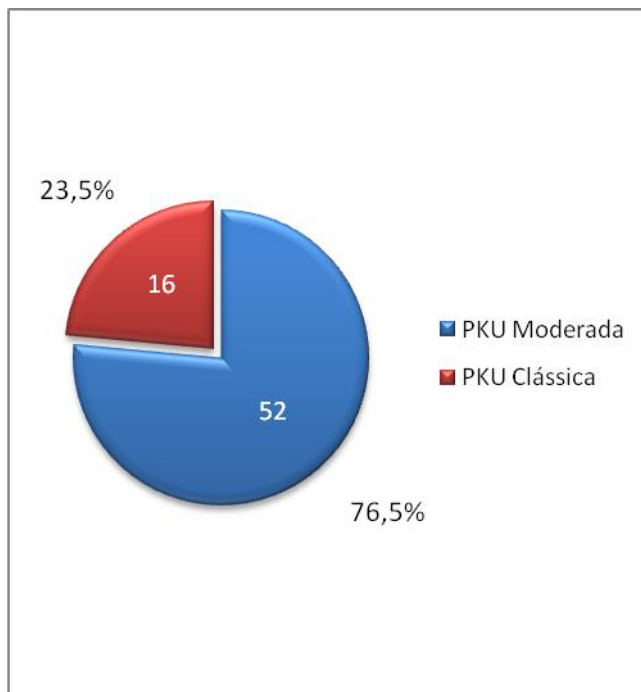
Gráfico 14 – Distribuição da amostra em função do valor de Phe de confirmação



Como já foi referido, os valores de Phe de rastreio e de confirmação permitem classificar os casos de HPA. Neste sentido, a classificação fenotípica definida para este trabalho é a seguinte:

Os indivíduos que apresentam valores de Phe inferiores ou iguais a 20 mg/dl são englobados no grupo da PKU moderada. Doentes com valores superiores a 20 mg/dl inserem-se no grupo da PKU clássica.

Considerando esta definição, de acordo com os valores de Phe de rastreio, na variável classificação da HPA a amostra distribui-se de acordo com o gráfico apresentado:



**Gráfico 15 – Distribuição da amostra em função da classificação da HPA de acordo com os valores de Phe de rastreio**

Considerando a mesma definição, de acordo com os valores de Phe de confirmação, na variável classificação da HPA a amostra distribui-se de acordo com o gráfico seguinte:

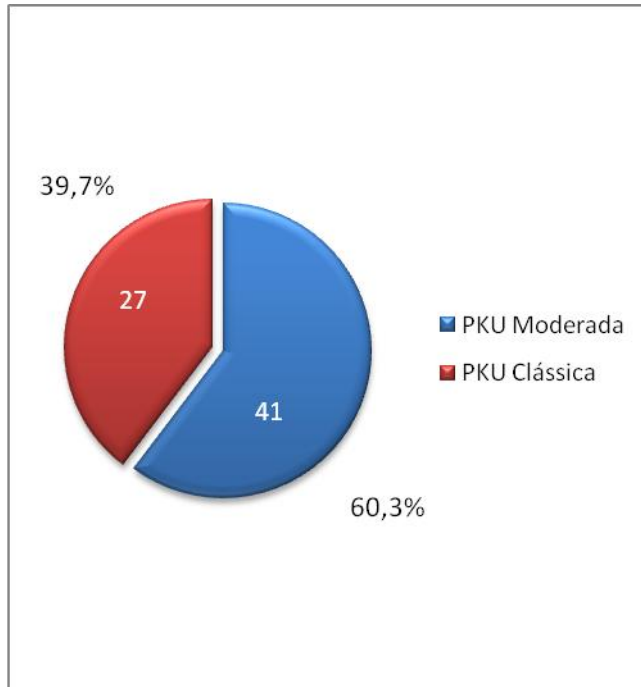


Gráfico 16 – Distribuição da amostra em função da classificação da HPA de acordo com os valores de Phe de confirmação

Como já foi mencionado, calculado a partir das medianas dos valores de Phe obtidos nas várias colheitas efectuadas, e tendo como base a classificação definida pelo CGM, estabeleceu-se uma classificação da QCD:

Assim, o cumprimento dietético adequado é definido com valores de Phe situados entre 2 e 6 mg/dl, s. O incumprimento dietético assume os valores de Phe superiores a 6 mg/dl.

Graficamente, a distribuição da amostra no que diz respeito aos valores históricos de Phe apresenta-se do seguinte modo:

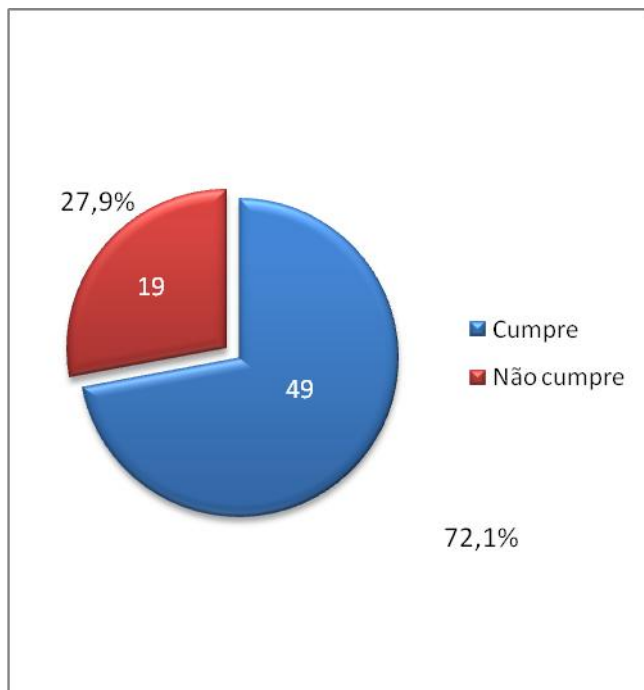


Gráfico 17 – Distribuição da amostra em função dos valores históricos de Phe

Relativamente aos valores actuais de Phe, a amostra distribui-se de acordo com o gráfico apresentado:

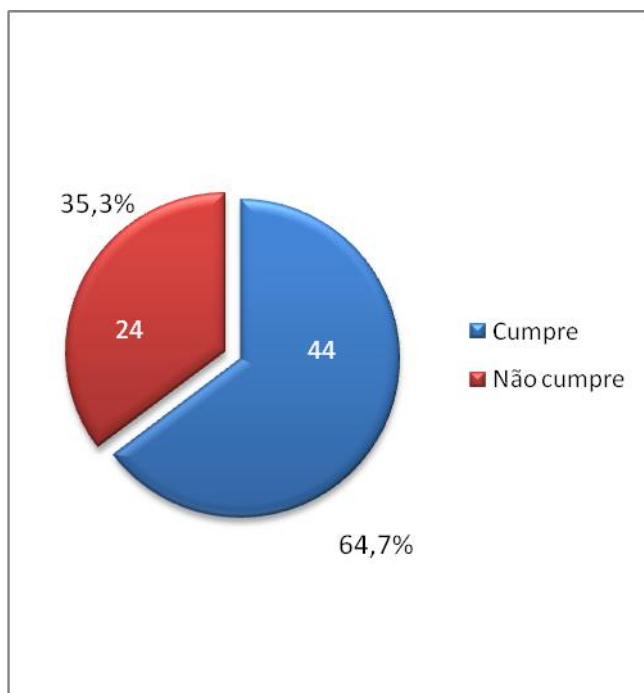
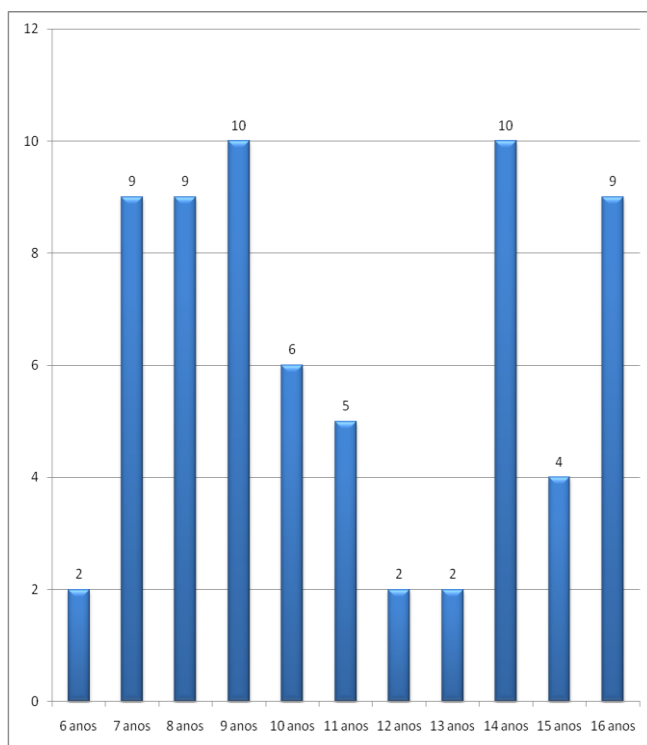


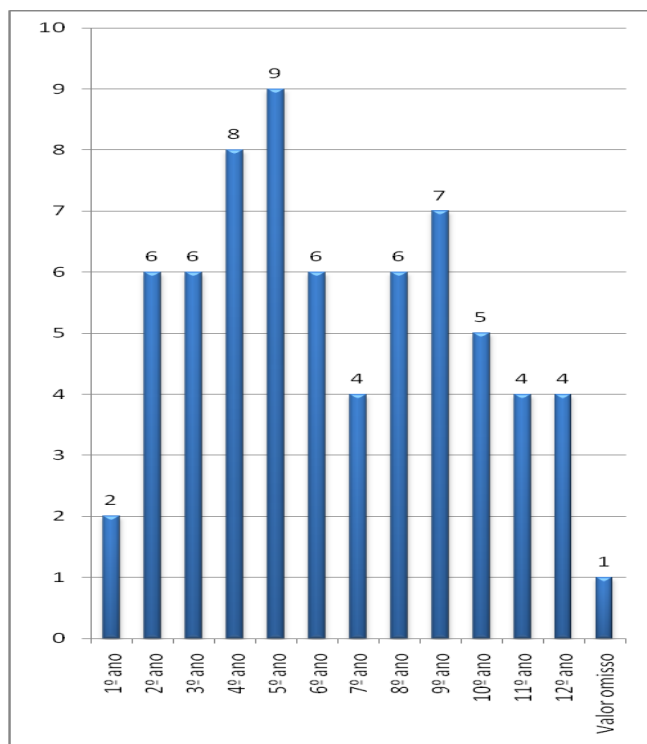
Gráfico 18 – Distribuição da amostra em função dos valores actuais de Phe

Até Dezembro de 2009, a distribuição da amostra no que diz respeito à idade distribui-se de acordo com o gráfico apresentado:



**Gráfico 19 – Distribuição da amostra em função da idade**

Graficamente, a distribuição da amostra no que se refere ao ano de escolaridade (ano lectivo 2009/2010) apresenta-se da seguinte forma:



**Gráfico 20 – Distribuição da amostra em função do ano de escolaridade**

### 3.2. Instrumentos

Para a realização deste estudo, foi utilizado um instrumento de avaliação adaptado para a população portuguesa e foi feita a adaptação de outro para crianças e adolescentes.

#### 3.2.1. Escala de Inteligência de Wechsler para Crianças – 3ª Edição (WISC-III)

Para o estudo das variáveis nível de desenvolvimento mental global e em áreas cognitivas específicas, foi utilizado, como instrumento de avaliação, a Escala de Inteligência de Wechsler para Crianças – 3ª Edição (WISC-III), adaptada para a população portuguesa, pelo Professor Mário Simões, em 2003.

A WISC-III corresponde à terceira edição da versão americana da *Wechsler Intelligence Scale for Children*. Esta escala é um instrumento clínico de administração individual, que avalia a inteligência de sujeitos com idades compreendidas entre os 6 e os 16 anos 11 meses e 30 dias. À semelhança de todas as escalas de inteligência de Wechsler, a WISC-III é constituída por vários subtestes, cada um deles avaliando um aspecto diferente da inteligência.

Em termos de análise dos resultados, o desempenho dos sujeitos pode ser sintetizado em três resultados compósitos, identificados como QI Verbal, QI de Realização e QI Global. A análise destes resultados permite ao avaliador determinar a qualidade do desempenho do indivíduo relativamente a um conjunto de aptidões intelectuais.

Na WISC-III, cinco subtestes verbais linguísticos estão subjacentes ao QI verbal. Com os constructos psicológicos que avaliam entre parêntesis, são eles: Informação (conhecimento factual geral), Semelhanças (conhecimento lógico-abstracto), Aritmética (raciocínio aritmético), Vocabulário (conhecimento de palavras), e Compreensão (maturação social e compreensão de normas sociais).

Cinco subtestes visuo-espaciais estão subjacentes ao QI de realização. São eles: Completamento de Gravuras (reconhecimento e identificação visuais), Disposição de

Gravuras (sequenciação temporal), Cubos (visualização espacial), Composição de Objectos (organização perceptiva) e Código (velocidade de processamento).

### 3.2.2. Escala de Avaliação do Nível de Realização Escolar Global e em áreas Curriculares Específicas

Construída para obter, além do nível de realização global dos alunos, aspectos relativos à sua realização em áreas curriculares específicas, nomeadamente: leitura, escrita e matemática. Este questionário foi preenchido pelos professores das crianças e adolescentes com PKU contemplados na amostra.

A avaliação global e a avaliação em áreas específicas consideram a avaliação em quatro níveis:

- Nível 1 – Não Satisfaz;
- Nível 2 – Satisfaz com Dificuldades Específicas;
- Nível 3 – Satisfaz;
- Nível 4 – Satisfaz Bastante.

### **3.3. Procedimentos**

O tipo de desenho deste trabalho de investigação enquadra-se nos estudos correlacionais prospectivos, onde se procura estabelecer uma base-line das variáveis independentes, primeiramente, o valor de rastreio e o valor de confirmação e, posteriormente, a qualidade do controlo dietético de acordo com os valores históricos de Phe e de acordo com os valores actuais de Phe. Depois da acção destas variáveis sobre as variáveis dependentes, nomeadamente, o nível de desenvolvimento mental global e em áreas cognitivas específicas, e o nível de realização escolar global e em áreas curriculares específicas, mede-se as variáveis dependentes para avaliar o impacto das variáveis independentes.

O processo de recolha dos dados considerou preocupações éticas, que se prendem com a elaboração de um documento que informa os participantes acerca dos procedimentos da investigação, bem como garante o seu anonimato e a sua confidencialidade.

A análise e o tratamento estatístico dos dados foi realizado, recorrendo aos programas informáticos *Microsoft Office Excel 2007* e *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) para Windows com a versão 15.0.

Para realizar o estudo de diferenças inter-individuais, foi realizada uma análise estatística correlacional descritiva bivariada.

Na comparação de médias entre grupos, foi utilizado um teste paramétrico (T de Student), uma vez que em cada uma das análises existia apenas uma variável dependente.

#### **4. ANÁLISE DE DADOS E RESULTADOS**

---



#### **4.1. Análise de dados e resultados em função dos objectivos definidos**

Como já foi referido, esta tese de mestrado insere-se na temática sobre os défices cognitivos específicos em crianças e adolescentes com PKU diagnosticada e tratada precocemente, e sobre as consequências irreversíveis quando não se cumpre o tratamento dietético proposto.

Procurou-se efectuar uma caracterização em função de variáveis normalmente consideradas nos estudos sobre esta doença crónica, nomeadamente, a classificação da HPA, a QCD, o nível de desenvolvimento mental global e em áreas cognitivas específicas, e o nível de realização escolar global e em áreas curriculares específicas.

Os resultados referem-se às diferenças esperadas entre as crianças e os adolescentes, distribuídos pelos dois grupos de classificação da HPA, com valores de Phe inferiores ou iguais a 20 mg/dl e valores de Phe superiores a 20 mg/dl, bem como distribuídos pelos dois grupos de QCD definidos, com cumprimento do controlo dietético e incumprimento do controlo dietético.

4.1.1. Nível de desenvolvimento mental global e em áreas cognitivas específicas

4.1.1.1. Nível de desenvolvimento mental global e em áreas cognitivas específicas em função dos valores de Phe de rastreio:

Relativamente ao QI Global, verifica-se uma diferença significativa ( $t(60)=3,316$ ;  $p=0,00$ ) entre as médias dos sujeitos cujos valores de rastreio são superiores a 20 mg/dl ( $M=78,94$ ;  $DP=18,74$ ) e os sujeitos cujos mesmos valores são iguais ou inferiores a 20 mg/dl ( $M=97,1$ ;  $DP=18,87$ ). Da mesma forma, verificam-se diferenças significativas relativamente ao QI Verbal e QI de Realização ( $t(60)=2,698$ ;  $p=0,01$  e  $t(60)=3,365$ ;  $p=0,00$ , respectivamente) entre as médias do grupo de sujeitos com valores de rastreio iguais ou inferiores a 20 mg/dl ( $M=97,7$ ;  $DP=19,82$  e  $M=98,4$ ;  $DP=17,39$ ) e naqueles cujos valores são superiores a 20 mg/dl ( $M=82,25$ ;  $DP=19,67$  e  $M=81,38$ ;  $DP=17,52$ ). (Tabela 4)

No estudo do perfil psicométrico das provas da escala verbal, verificaram-se diferenças significativas nas provas de informação ( $t(60)=2,476$ ;  $p=0,02$ ), semelhanças ( $t(60)=2,172$ ;  $p=0,03$ ), aritmética ( $t(60)=2,141$ ;  $p=0,04$ ) e vocabulário ( $t(60)=2,225$ ;  $p=0,03$ ), entre as médias dos sujeitos cujos valores de rastreio são superiores a 20 mg/dl ( $M=7,19$ ;  $DP=3,04$  e,  $M=8,31$ ;  $DP=4,38$  e,  $M=7,13$ ;  $DP=2,87$  e,  $M=7,38$ ;  $DP=3,44$ , respectivamente) e os sujeitos cujos mesmos valores são iguais ou inferiores a 20 mg/dl ( $M=9,6$ ;  $DP=3,51$  e,  $M=10,8$ ;  $DP=3,75$  e,  $M=9,1$ ;  $DP=3,34$  e,  $M=10,0$ ;  $DP=4,25$ , respectivamente). (Tabela 4)

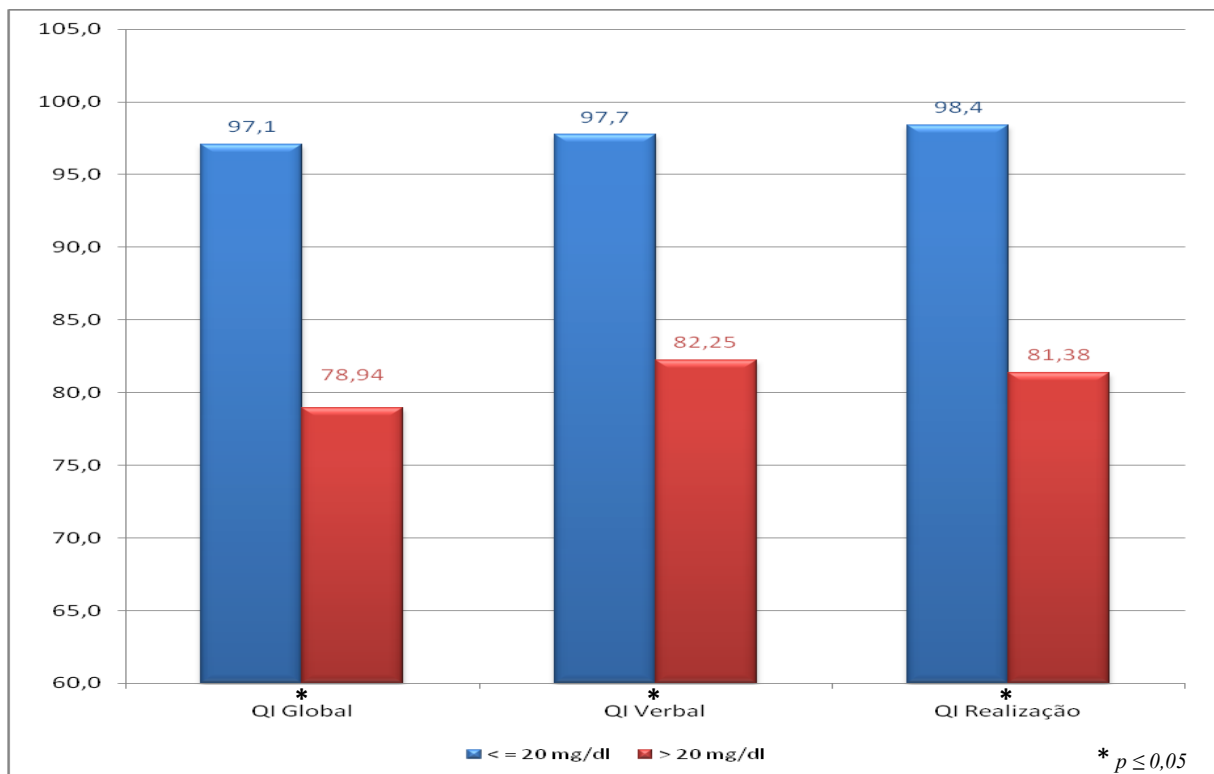
No estudo do perfil psicométrico das provas da escala de realização, verificaram-se diferenças significativas nas provas de código ( $t(60)=3,137$ ;  $p=0,00$ ), disposição de gravuras ( $t(60)=2,442$ ;  $p=0,02$ ), cubos ( $t(60)=2,915$ ;  $p=0,01$ ) e composição de objectos ( $t(60)=3,216$ ;  $p=0,00$ ), entre as médias dos sujeitos cujos valores de rastreio são superiores a 20 mg/dl ( $M=6,63$ ;  $DP=2,68$  e,  $M=7,94$ ;  $DP=4,55$  e,  $M=6,50$ ;  $DP=2,92$  e,  $M=7,63$ ;  $DP=2,50$ , respectivamente) e os sujeitos cujos mesmos valores são iguais ou inferiores a 20 mg/dl ( $M=9,3$ ;  $DP=3,02$  e,  $M=10,7$ ;  $DP=3,64$  e,  $M=9,0$ ;  $DP=2,93$  e,  $M=10,2$ ;  $DP=2,77$ , respectivamente). (Tabela 4)

**Tabela 4 – Diferenças no perfil psicométrico global e em áreas cognitivas específicas dos doentes fenilcetonúricos, a partir dos resultados médios obtidos nos diferentes subtestes da WISC-III, em função dos valores de rastreio**

Dimensões	Valores de rastreio				<i>T</i>	<i>gl</i>	<i>p</i>
	≤ 20 mg/dl		> 20 mg/dl				
	M	DP	M	DP			
QI Global	97,1	18,87	78,94	18,74	3,316	60	0,00 *
QI Verbal	97,7	19,82	82,25	19,67	2,698	60	0,01 *
QI Realização	98,4	17,39	81,38	17,52	3,365	60	0,00 *
Informação	9,6	3,51	7,19	3,04	2,476	60	0,02 *
Semelhanças	10,8	3,75	8,31	4,38	2,172	60	0,03 *
Aritmética	9,1	3,34	7,13	2,87	2,141	60	0,04 *
Vocabulário	10,0	4,25	7,38	3,44	2,225	60	0,03 *
Compreensão	9,3	3,97	7,06	4,46	1,884	60	0,06
Composição de Gravuras	10,2	3,72	8,13	4,57	1,787	60	0,08
Código	9,3	3,02	6,63	2,68	3,137	60	0,00 *
Disposição de Gravuras	10,7	3,64	7,94	4,55	2,442	60	0,02 *
Cubos	9,0	2,93	6,50	2,92	2,915	60	0,01 *
Composição de Objectos	10,2	2,77	7,63	2,50	3,216	60	0,00 *

\*  $p \leq 0,05$ .

Graficamente, as três dimensões globais do nível de desenvolvimento mental, em função dos valores de rastreio, apresentam-se de acordo com o gráfico:



**Gráfico 21 – Nível de desenvolvimento mental global em função dos valores de rastreio**

No que se refere ao perfil nos diferentes subtestes da WISC-III, atendendo aos valores de rastreio, os resultados apresentam-se do seguinte modo:

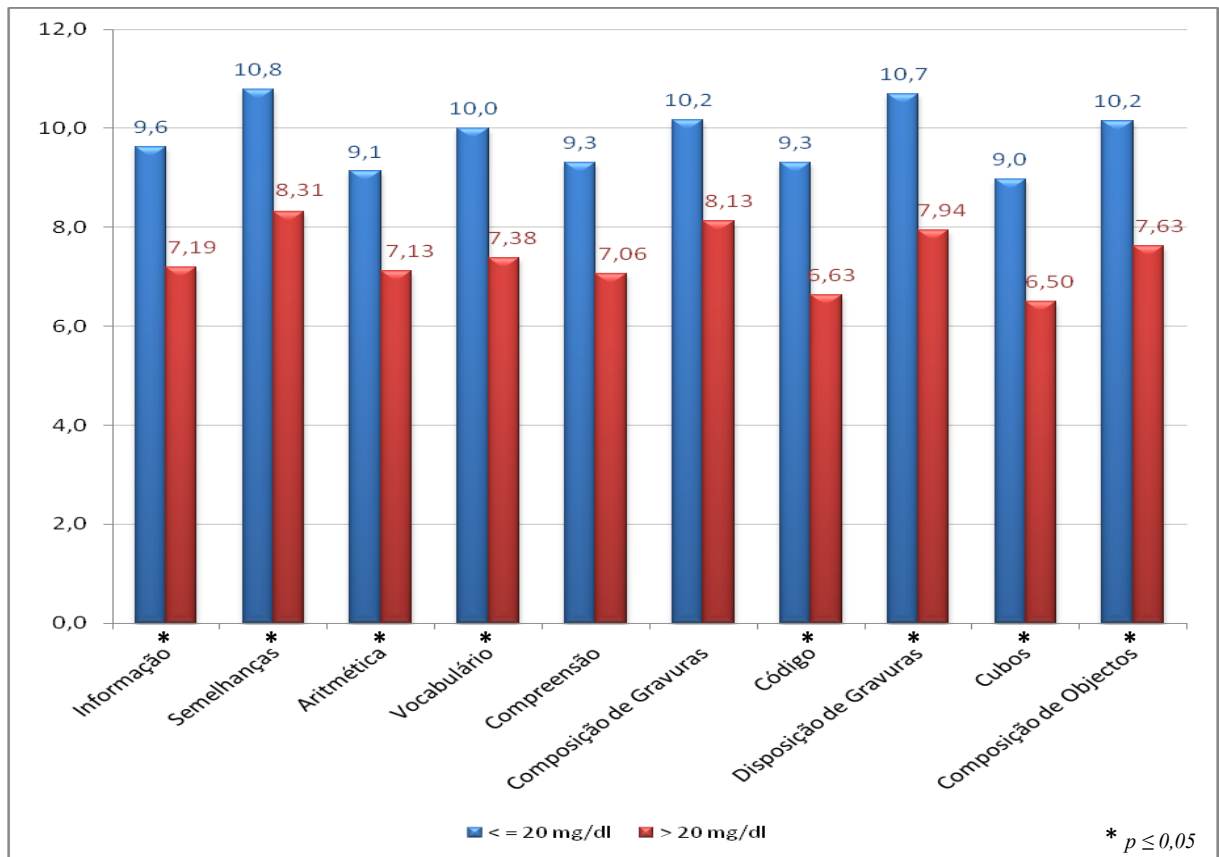


Gráfico 22 – Nível de desenvolvimento mental em áreas cognitivas específicas em função dos valores de rastreio

#### 4.1.1.2. Nível de desenvolvimento mental global e em áreas cognitivas específicas em função dos valores de Phe de confirmação:

Relativamente ao QI Global, verifica-se uma diferença significativa ( $t(60)=2,491$ ;  $p=0,02$ ) entre as médias dos sujeitos cujos valores de confirmação são superiores a 20 mg/dl ( $M=84,9$ ;  $DP=20,6$ ) e os sujeitos cujos mesmos valores são iguais ou inferiores a 20 mg/dl ( $M=97,5$ ;  $DP=18,8$ ). Da mesma forma, verificam-se diferenças significativas relativamente ao QI Verbal e QI de Realização ( $t(60)=2,359$ ;  $p=0,02$  e  $t(60)=2,242$ ;  $p=0,03$ , respectivamente) entre as médias do grupo de sujeitos com valores de confirmação iguais ou inferiores a 20 mg/dl ( $M=98,7$ ;  $DP=19,8$  e  $M=98,3$ ;  $DP=17,4$ ) e naqueles cujos valores são superiores a 20 mg/dl ( $M=86,4$ ;  $DP=20,4$  e  $M=87,7$ ;  $DP=19,5$ ). (Tabela 5)

No estudo do perfil psicométrico das provas da escala verbal, verificaram-se diferenças significativas nas provas de aritmética ( $t(60)=2,825$ ;  $p=0,01$ ), vocabulário ( $t(60)=2,029$ ;  $p=0,05$ ) e compreensão ( $t(60)=3,432$ ;  $p=0,00$ ), entre as médias dos sujeitos cujos valores de confirmação são superiores a 20 mg/dl ( $M=7,2$ ;  $DP=2,8$  e,  $M=8,4$ ;  $DP=3,3$  e,  $M=9,5$ ;  $DP=3,9$ , respectivamente) e os sujeitos cujos mesmos valores são iguais ou inferiores a 20 mg/dl ( $M=9,5$ ;  $DP=3,3$  e,  $M=9,4$ ;  $DP=3,7$  e,  $M=10,6$ ;  $DP=4,1$ , respectivamente). (Tabela 5)

No estudo do perfil psicométrico das provas da escala de realização, verificaram-se diferenças significativas nas provas de disposição de gravuras ( $t(60)=2,361$ ;  $p=0,02$ ) e cubos ( $t(60)=2,863$ ;  $p=0,01$ ), entre as médias dos sujeitos cujos valores de confirmação são superiores a 20 mg/dl ( $M=6,7$ ;  $DP=3,8$  e,  $M=9,4$ ;  $DP=4,5$ , respectivamente) e os sujeitos cujos mesmos valores são iguais ou inferiores a 20 mg/dl ( $M=10,1$ ;  $DP=3,9$  e,  $M=9,8$ ;  $DP=3,7$ , respectivamente). (Tabela 5)

**Tabela 5 – Diferenças no perfil psicométrico global e em áreas cognitivas específicas dos doentes fenilcetonúricos, a partir dos resultados médios obtidos nos diferentes subtestes da WISC-III, em função dos valores de confirmação**

Dimensões	Valores de confirmação				<i>t</i>	<i>gl</i>	<i>p</i>
	≤ 20 mg/dl		> 20 mg/dl				
	M	DP	M	DP			
QI Global	97,5	18,8	84,9	20,6	2,491	60	0,02 *
QI Verbal	98,7	19,8	86,4	20,4	2,359	60	0,02 *
QI de Realização	98,3	17,4	87,7	19,5	2,242	60	0,03 *
Informação	9,4	3,7	8,4	3,3	1,174	60	0,24
Semelhanças	10,6	4,1	9,5	3,9	1,003	60	0,32
Aritmética	9,5	3,3	7,2	2,8	2,825	60	0,01 *
Vocabulário	9,4	3,7	8,4	3,3	2,029	60	0,05 *
Compreensão	10,6	4,1	9,5	3,9	3,432	60	0,00 *
Composição de Gravuras	9,5	3,3	7,2	2,8	0,456	60	0,65
Código	10,2	4,1	8	4	1,784	60	0,08
Disposição de Gravuras	10,1	3,9	6,7	3,8	2,361	60	0,02 *
Cubos	9,8	3,7	9,4	4,5	2,863	60	0,01 *
Composição de Objectos	9,2	3	7,8	3,2	1,672	60	0,10

\*  $p \leq 0,05$ .

Graficamente, as três dimensões globais do nível de desenvolvimento mental, em função dos valores de confirmação, apresentam-se de acordo com o gráfico:

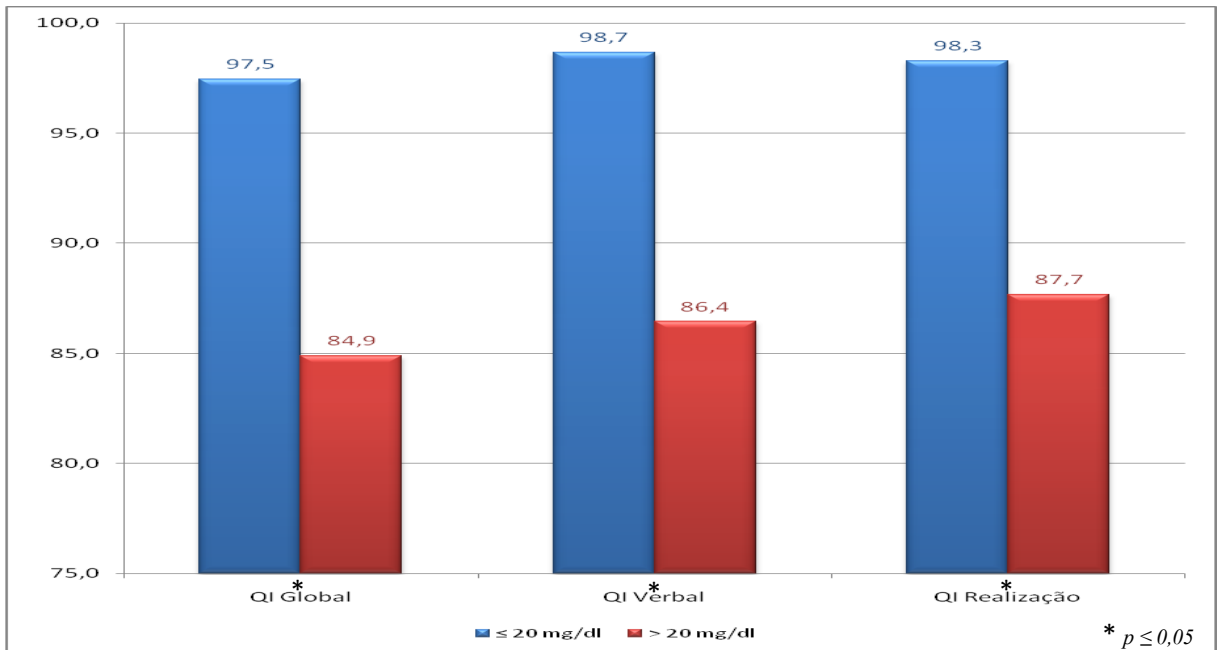


Gráfico 23 – Nível de desenvolvimento mental global em função dos valores de confirmação

No que se refere ao perfil nos diferentes subtestes da WISC-III, atendendo aos valores de confirmação, os resultados apresentam-se da seguinte forma:

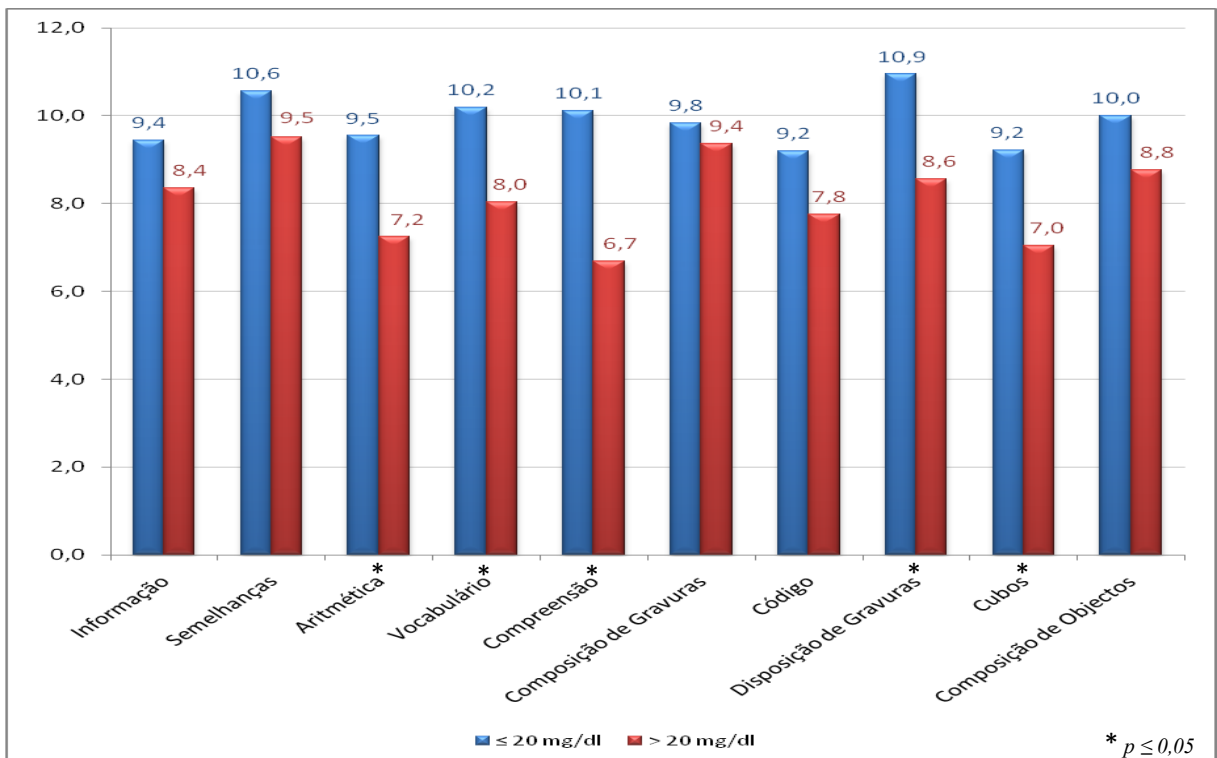


Gráfico 24 – Nível de desenvolvimento mental em áreas cognitivas específicas em função dos valores de confirmação

4.1.1.3. Nível de desenvolvimento mental global e em áreas cognitivas específicas em função da QCD de acordo com os valores históricos de Phe:

Relativamente ao QI Global, verifica-se uma diferença significativa ( $t(60)=8,888$ ;  $p=0,00$ ) entre as médias dos sujeitos que não cumprem adequadamente o tratamento ( $M=69,53$ ;  $DP=14,98$ ) e os sujeitos que cumprem adequadamente o tratamento ( $M=102,5$ ;  $DP=12,76$ ). Da mesma forma, verificam-se diferenças significativas relativamente ao QI Verbal e QI de Realização ( $t(60)=7,239$ ;  $p=0,00$  e  $t(60)=7,324$ ;  $p=0,00$ , respectivamente) entre as médias do grupo de sujeitos que cumprem adequadamente o tratamento ( $M=103,1$ ;  $DP=14,81$  e  $M=102,5$ ;  $DP=12,63$ ) e aqueles que não cumprem adequadamente o tratamento ( $M=72,58$ ;  $DP=16,39$  e  $M=74,68$ ;  $DP=16,22$ ). (Tabela 6)

No estudo do perfil psicométrico das provas da escala verbal, verificaram-se diferenças significativas em todas as provas, ou seja, informação ( $t(60)=4,819$ ;  $p=0,00$ ), semelhanças ( $t(60)=6,236$ ;  $p=0,00$ ), aritmética ( $t(60)=6,342$ ;  $p=0,00$ ), vocabulário ( $t(60)=5,413$ ;  $p=0,00$ ) e compreensão ( $t(60)=4,320$ ;  $p=0,00$ ), entre as médias dos sujeitos que não cumprem adequadamente o tratamento ( $M=6,21$ ;  $DP=2,99$  e,  $M=6,37$ ;  $DP=3,74$  e,  $M=5,47$ ;  $DP=2,48$  e,  $M=5,74$ ;  $DP=2,45$  e,  $M=5,68$ ;  $DP=4,18$ , respectivamente) e os sujeitos que cumprem adequadamente o tratamento ( $M=10,2$ ;  $DP=3,05$  e,  $M=11,8$ ;  $DP=2,89$  e,  $M=10,0$ ;  $DP=2,64$  e,  $M=10,9$ ;  $DP=3,82$  e,  $M=10,1$ ;  $DP=3,45$ , respectivamente). (Tabela 6)

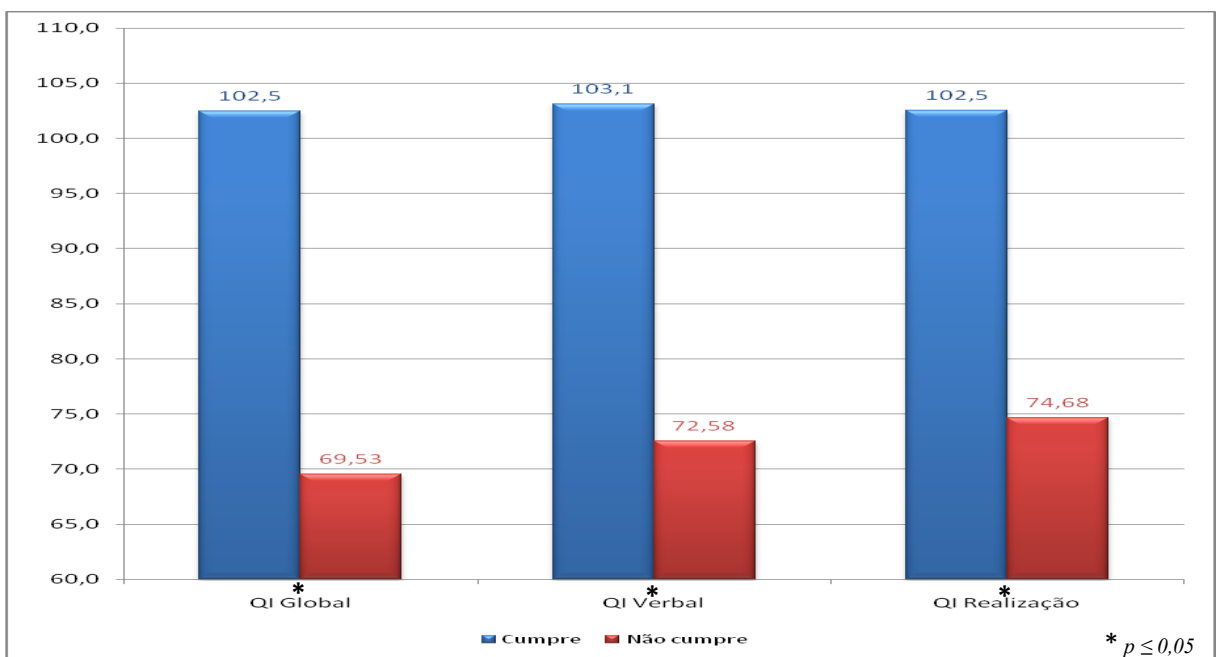
No estudo do perfil psicométrico das provas da escala de realização, verificaram-se diferenças significativas em todas as provas, isto é, composição de gravuras ( $t(60)=5,050$ ;  $p=0,00$ ), código ( $t(60)=4,747$ ;  $p=0,00$ ), disposição de gravuras ( $t(60)=5,288$ ;  $p=0,00$ ), cubos ( $t(60)=5,578$ ;  $p=0,00$ ) e composição de objectos ( $t(60)=5,129$ ;  $p=0,00$ ), entre as médias dos sujeitos que não cumprem adequadamente o tratamento ( $M=6,37$ ;  $DP=4,42$  e,  $M=6,16$ ;  $DP=3,24$  e,  $M=6,58$ ;  $DP=3,72$  e,  $M=5,63$ ;  $DP=3,06$  e,  $M=7,11$ ;  $DP=2,54$ , respectivamente) e os sujeitos que cumprem adequadamente o tratamento ( $M=11,1$ ;  $DP=2,84$  e,  $M=9,7$ ;  $DP=2,44$  e,  $M=11,5$ ;  $DP=3,21$  e,  $M=9,5$ ;  $DP=2,28$  e,  $M=10,6$ ;  $DP=2,40$ , respectivamente). (Tabela 6)

**Tabela 6 – Diferenças no perfil psicométrico global e em áreas cognitivas específicas dos doentes fenilcetonúricos, a partir dos resultados médios obtidos nos diferentes subtestes da WISC-III, em função da QCD de acordo com os valores históricos de Phe**

Dimensões	QCD de acordo com os valores históricos de Phe				<i>t</i>	<i>gl</i>	<i>P</i>
	Cumpre		Não cumpre				
	M	DP	M	DP			
QI Global	102,5	12,76	69,53	14,98	8,888	60	0,00 *
QI Verbal	103,1	14,81	72,58	16,39	7,239	60	0,00 *
QI Realização	102,5	12,63	74,68	16,22	7,324	60	0,00 *
Informação	10,2	3,05	6,21	2,99	4,819	60	0,00 *
Semelhanças	11,8	2,89	6,37	3,74	6,236	60	0,00 *
Aritmética	10,0	2,64	5,47	2,48	6,342	60	0,00 *
Vocabulário	10,9	3,82	5,74	2,45	5,413	60	0,00 *
Compreensão	10,1	3,45	5,68	4,18	4,320	60	0,00 *
Composição de Gravuras	11,1	2,84	6,37	4,42	5,050	60	0,00 *
Código	9,7	2,44	6,16	3,24	4,747	60	0,00 *
Disposição de Gravuras	11,5	3,21	6,58	3,72	5,288	60	0,00 *
Cubos	9,5	2,28	5,63	3,06	5,578	60	0,00 *
Composição de Objectos	10,6	2,40	7,11	2,54	5,129	60	0,00 *

\*  $p \leq 0,05$ .

Graficamente, as três dimensões globais do nível de desenvolvimento mental, em função da QCD de acordo com os valores históricos de Phe, apresentam-se do seguinte modo:



**Gráfico 25 – Nível de desenvolvimento mental global em função da QCD de acordo com os valores históricos de Phe**



No que se refere ao perfil nos diferentes subtestes da WISC-III, atendendo à QCD de acordo com os valores históricos de Phe, os resultados apresentam-se da seguinte forma:

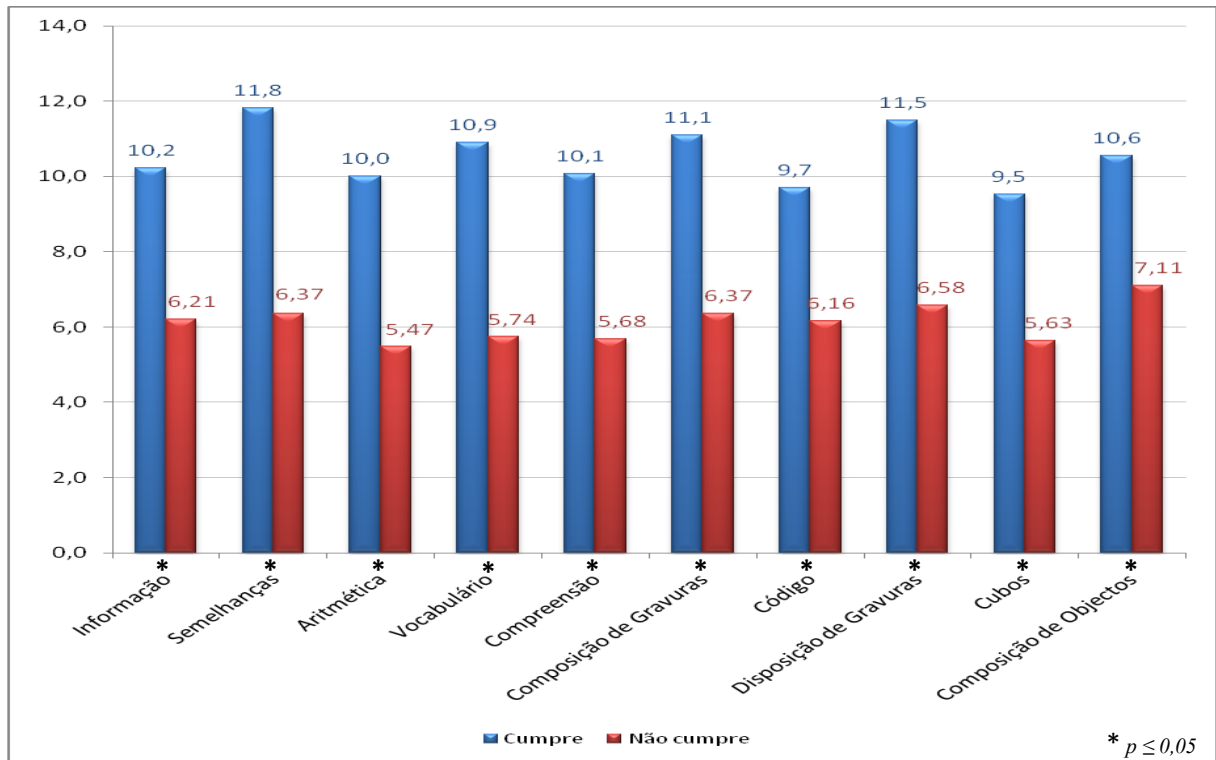


Gráfico 26 – Nível de desenvolvimento mental em áreas cognitivas específicas em função da QCD de acordo com os valores históricos de Phe

#### 4.1.1.4. Nível de desenvolvimento mental global e em áreas cognitivas específicas em função da QCD de acordo com os valores actuais de Phe:

Relativamente ao QI Global, verifica-se uma diferença significativa ( $t(60)=4,240$ ;  $p=0,00$ ) entre as médias dos sujeitos que não cumprem adequadamente o tratamento ( $M=80,21$ ;  $DP=19,34$ ) e os sujeitos que cumprem adequadamente o tratamento ( $M=100,1$ ;  $DP=17,07$ ). Da mesma forma, verificam-se diferenças significativas relativamente ao QI Verbal e QI de Realização ( $t(60)=3,235$ ;  $p=0,00$  e  $t(60)=4,661$ ;  $p=0,00$ , respectivamente) entre as médias do grupo de sujeitos que cumprem adequadamente o tratamento ( $M=100,1$ ;  $DP=18,27$  e  $M=101,7$ ;  $DP=15,91$ ) e aqueles que não cumprem adequadamente o tratamento ( $M=83,75$ ;  $DP=20,92$  e  $M=81,88$ ;  $DP=16,86$ ). (Tabela 7)

No estudo do perfil psicométrico das provas da escala verbal, verificaram-se diferenças significativas nas provas de semelhanças ( $t(60)=2,676$ ;  $p=0,01$ ), aritmética

( $t(60)=4,007$ ;  $p=0,00$ ), vocabulário ( $t(60)=2,298$ ;  $p=0,03$ ) e compreensão ( $t(60)=3,244$ ;  $p=0,00$ ), entre as médias dos sujeitos que não cumprem adequadamente o tratamento ( $M=8,50$ ;  $DP=4,50$  e,  $M=6,71$ ;  $DP=2,96$  e,  $M=7,83$ ;  $DP=3,77$  e,  $M=6,71$ ;  $DP=4,50$ , respectivamente) e os sujeitos que cumprem adequadamente o tratamento ( $M=11,2$ ;  $DP=3,38$  e,  $M=9,8$ ;  $DP=2,99$  e,  $M=10,3$ ;  $DP=4,22$  e,  $M=10,0$ ;  $DP=3,46$ , respectivamente). (Tabela 7)

No estudo do perfil psicométrico das provas da escala de realização, verificaram-se diferenças significativas em todas as provas, isto é, composição de gravuras ( $t(60)=2,098$ ;  $p=0,04$ ), código ( $t(60)=3,819$ ;  $p=0,00$ ), disposição de gravuras ( $t(60)=4,184$ ;  $p=0,00$ ), cubos ( $t(60)=4,176$ ;  $p=0,00$ ) e composição de objectos ( $t(60)=3,636$ ;  $p=0,00$ ), entre as médias dos sujeitos que não cumprem adequadamente o tratamento ( $M=8,33$ ;  $DP=4,35$  e,  $M=6,88$ ;  $DP=3,37$  e,  $M=7,58$ ;  $DP=3,90$  e,  $M=6,50$ ;  $DP=2,84$  e,  $M=7,96$ ;  $DP=2,51$ , respectivamente) e os sujeitos que cumprem adequadamente o tratamento ( $M=10,5$ ;  $DP=3,61$  e,  $M=9,7$ ;  $DP=2,47$  e,  $M=11,5$ ;  $DP=3,38$  e,  $M=9,5$ ;  $DP=2,70$  e,  $M=10,5$ ;  $DP=2,74$ , respectivamente). (Tabela 7)

**Tabela 7 – Diferenças no perfil psicométrico global e em áreas cognitivas específicas dos doentes fenilcetonúricos, a partir dos resultados médios obtidos nos diferentes subtestes da WISC-III, em função da QCD de acordo com os valores actuais de Phe**

Dimensões	QCD de acordo com os valores actuais de Phe				<i>t</i>	<i>gl</i>	<i>p</i>
	Cumpre		Não cumpre				
	M	DP	M	DP			
QI Global	100,1	17,07	80,21	19,34	4,240	60	0,00 *
QI Verbal	100,1	18,27	83,75	20,92	3,235	60	0,00 *
QI Realização	101,7	15,91	81,88	16,86	4,661	60	0,00 *
Informação	9,6	3,33	8,08	3,73	1,643	60	0,11
Semelhanças	11,2	3,38	8,50	4,50	2,676	60	0,01 *
Aritmética	9,8	2,99	6,71	2,96	4,007	60	0,00 *
Vocabulário	10,3	4,22	7,83	3,77	2,298	60	0,03 *
Compreensão	10,0	3,46	6,71	4,50	3,244	60	0,00 *
Composição de Gravuras	10,5	3,61	8,33	4,35	2,098	60	0,04 *
Código	9,7	2,47	6,88	3,37	3,819	60	0,00 *
Disposição de Gravuras	11,5	3,38	7,58	3,90	4,184	60	0,00 *
Cubos	9,5	2,70	6,50	2,84	4,176	60	0,00 *
Composição de Objectos	10,5	2,74	7,96	2,51	3,636	60	0,00 *

\*  $p \leq 0,05$ .

Graficamente, as três dimensões globais do nível de desenvolvimento mental, em função da QCD de acordo com os valores actuais de Phe, apresentam-se do seguinte modo:

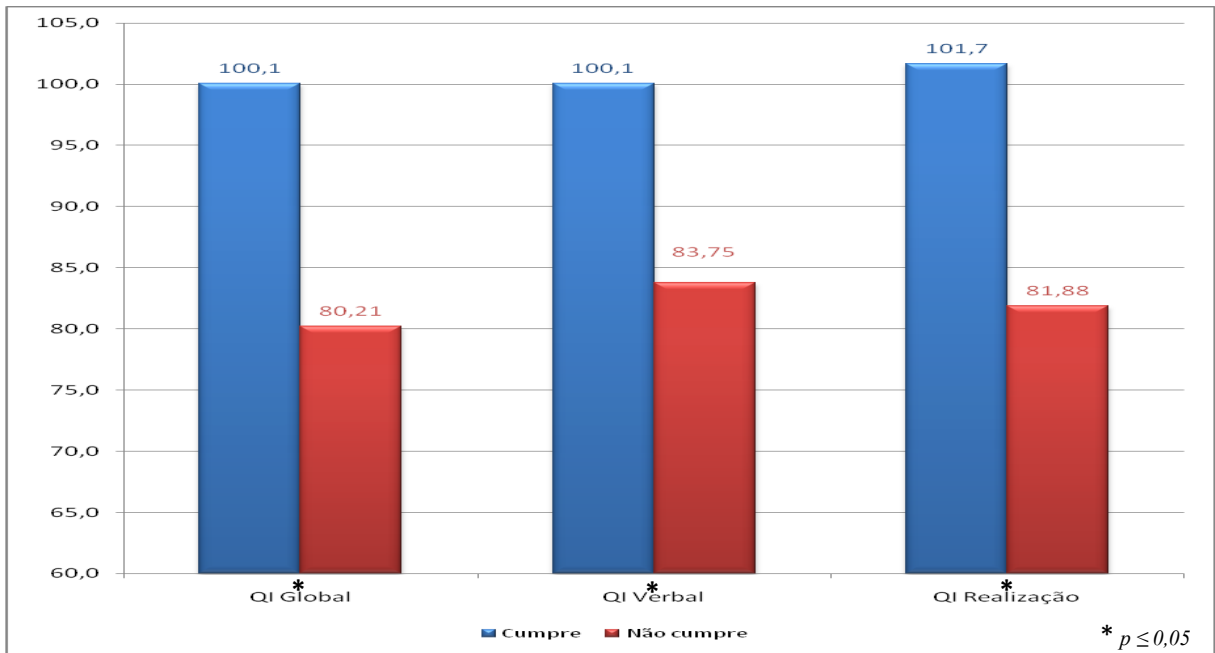


Gráfico 27 – Nível de desenvolvimento mental global em função da QCD de acordo com os valores actuais de Phe

No que se refere ao perfil nos diferentes subtestes da WISC-III, atendendo à QCD de acordo com os valores actuais de Phe, os resultados apresentam-se da seguinte forma:

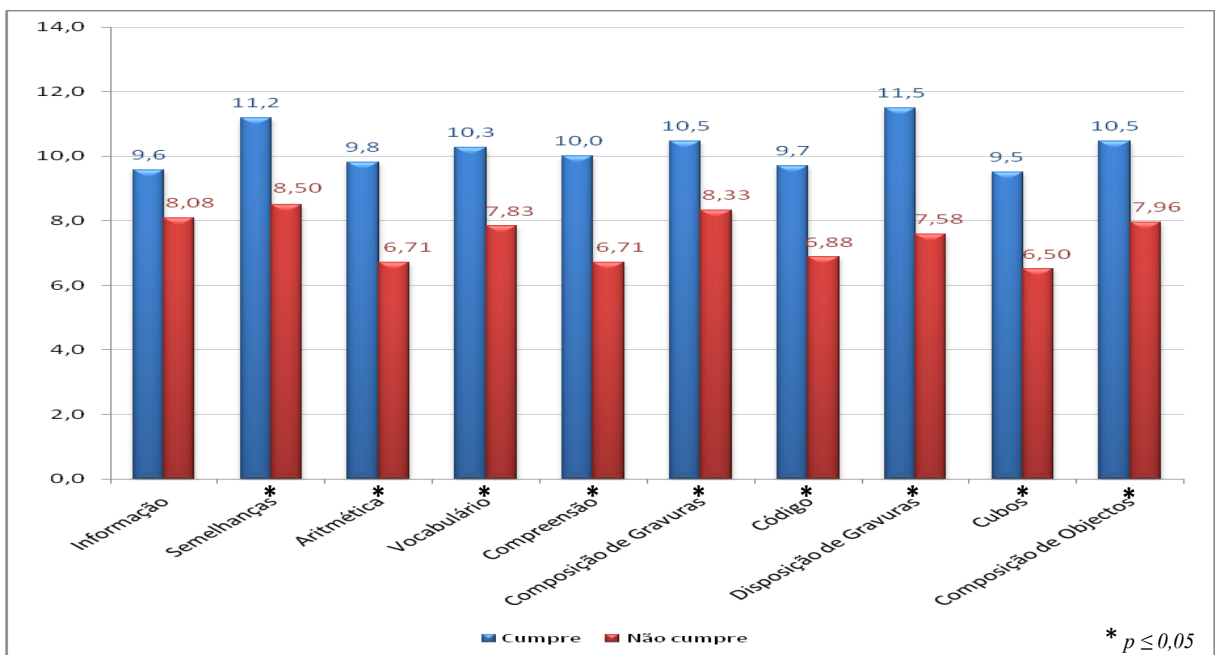


Gráfico 28 – Nível de desenvolvimento mental em áreas cognitivas específicas em função da QCD de acordo com os valores actuais de Phe

4.1.2. Nível de realização escolar global e em áreas curriculares específicas

4.1.2.1. Nível de realização escolar global e em áreas curriculares específicas em função dos valores de Phe de rastreio:

Relativamente ao nível de realização escolar global e em áreas curriculares específicas em função dos valores de Phe de rastreio, não se verificaram diferenças significativas entre as médias dos sujeitos cujos valores de rastreio são superiores a 20 mg/dl e os sujeitos cujos mesmos valores são iguais ou inferiores a 20 mg/dl.

4.1.2.2. Nível de realização escolar global e em áreas curriculares específicas em função dos valores de Phe de confirmação:

Relativamente ao nível de realização escolar global e em áreas curriculares específicas em função dos valores de Phe de confirmação, não se verificaram diferenças significativas entre as médias dos sujeitos cujos valores de confirmação são superiores a 20 mg/dl e os sujeitos cujos mesmos valores são iguais ou inferiores a 20 mg/dl.

4.1.2.3. Nível de realização escolar global e em áreas curriculares específicas em função da QCD de acordo com os valores históricos de Phe:

Relativamente ao nível de realização escolar global e em áreas curriculares específicas em função da QCD de acordo com os valores históricos de Phe, não se verificaram diferenças significativas ao nível da realização escolar global e da realização a Língua Portuguesa (na expressão verbal e compreensão, bem como na leitura).

Contudo, verificaram-se diferenças significativas ao nível da realização na disciplina de Matemática ( $t(60)=2,192$ ;  $p=0,03$ ) entre as médias dos sujeitos que não cumprem adequadamente o tratamento ( $M=2,00$ ;  $DP=0,63$ ) e os sujeitos que cumprem adequadamente o tratamento ( $M=2,91$ ;  $DP=0,98$ ). (Tabela 8)

**Tabela 8 – Diferenças no perfil psicométrico global e em áreas curriculares específicas dos doentes fenilcetonúricos, a partir dos resultados médios obtidos nos diferentes subtestes da WISC-III, em função da QCD de acordo com os valores históricos de Phe**

Dimensões	Qualidade do controlo dietético				<i>t</i>	<i>gl</i>	<i>p</i>
	Cumpre		Não cumpre				
	M	DP	M	DP			
Nível de Realização Escolar Global	3,03	0,92	2,67	0,82	0,900	39	0,37
Nível de Realização Língua Portuguesa - Expressão Verbal e Compreensão	3,09	0,89	2,50	0,84	1,505	39	0,14
Nível de Realização Língua Portuguesa – Leitura	3,11	1,02	3,00	0,89	0,257	39	0,80
Nível de Realização Matemática	2,91	0,98	2,00	0,63	2,192	39	0,03 *

\*  $p \leq 0,05$ .

#### 4.1.2.4. Nível de realização escolar global e em áreas curriculares específicas em função da QCD de acordo com os valores actuais de Phe:

Relativamente ao nível de realização escolar global e em áreas curriculares específicas em função da QCD de acordo com os valores actuais de Phe, não se verificaram diferenças significativas entre as médias dos sujeitos que não cumprem adequadamente o tratamento e os sujeitos que cumprem adequadamente o tratamento.

## **5. DISCUSSÃO**

---

Como já foi referido, este estudo centrou-se nas crianças e nos adolescentes com PKU diagnosticada e tratada precocemente, seguidos no CGM, e na sua caracterização em função de variáveis normalmente consideradas nos estudos sobre esta doença crónica, nomeadamente, a classificação da HPA e a QCD.

## **5.1. Nível de desenvolvimento mental global**

### **5.1.1. Classificação da hiperfenilalaninemia**

Em função dos valores de rastreio, os resultados obtidos confirmam a existência de diferenças significativas no QI Global, bem como no QI Verbal e no QI de Realização. Os sujeitos que apresentam valores de rastreio superiores a 20 mg/dl registam desempenhos inferiores nas três dimensões, comparativamente com os sujeitos cujos valores de rastreio se apresentam inferiores ou iguais a 20 mg/dl.

Em função dos valores de confirmação, os resultados obtidos confirmam a existência de diferenças significativas no QI Global, bem como no QI Verbal e no QI de Realização. Os indivíduos que apresentam valores de confirmação superiores a 20 mg/dl manifestam desempenhos inferiores nas três dimensões, comparativamente com os sujeitos cujos valores de confirmação se apresentam inferiores ou iguais a 20 mg/dl.

O valor de rastreio e o valor de confirmação interferem na tolerância à Phe, ou seja, condicionam a gravidade da doença (Carmona, 2007). Relativamente ao nível de desenvolvimento mental global, os resultados apresentam diferenças significativas no QI Global, no QI Verbal e no QI de Realização. Assim, valores de Phe superiores a 20 mg/dl ao rastreio e, posteriormente, na análise de confirmação podem ser indicadores de um nível de desenvolvimento mental global inferior nas três dimensões consideradas.

### **5.1.2. Qualidade do controlo dietético**

Em função da QCD, considerando os valores históricos de Phe, os resultados obtidos confirmam a existência de diferenças significativas no QI Global, bem como no QI

Verbal e no QI de Realização. Os sujeitos que não cumprem adequadamente o tratamento apresentam desempenhos inferiores nas três dimensões, comparativamente com os sujeitos que cumprem adequadamente o tratamento.

Em função da QCD, considerando os valores actuais de Phe, os resultados obtidos confirmam a existência de diferenças significativas no QI Global, bem como no QI Verbal e no QI de Realização. Os sujeitos que não cumprem adequadamente o tratamento apresentam desempenhos inferiores nas três dimensões, comparativamente com os sujeitos que cumprem adequadamente o tratamento.

Assim, um valor histórico e um valor actual de Phe superior a 6 mg/dl influenciam negativamente o nível de desenvolvimento mental global destes doentes.

Conforme foi descrito por Smith, et al. (1998), os níveis elevados de Phe têm um impacto negativo sobre o QI até à idade de 10 anos. Atendendo à heterogeneidade da amostra considerada na variável idade, apresentando muitos dos sujeitos idades superiores a 10 anos, pode-se afirmar que os níveis elevados de Phe têm um impacto negativo sobre o QI não só até à idade de 10 anos, mas também nas idades seguintes, nomeadamente durante a adolescência.

## **5.2. Nível de desenvolvimento mental em áreas cognitivas específicas**

### **5.2.1. Classificação da hiperfenilalaninemia**

Em função dos valores de rastreio, os resultados obtidos confirmam a existência de diferenças significativas em alguns subtestes da WISC-III, como Informação, Semelhanças, Aritmética, Vocabulário, Código, Disposição de Gravuras, Cubos e Composição de Objectos. Assim, em provas de cariz verbal, os sujeitos que apresentam valores de rastreio superiores a 20 mg/dl registam maiores dificuldades ao nível do conhecimento factual geral, do conhecimento lógico-abstracto, do raciocínio aritmético e do conhecimento de palavras, comparativamente com os sujeitos cujos valores de rastreio se apresentam inferiores ou iguais a 20 mg/dl. Nas provas de realização, os sujeitos



apresentam mais dificuldades na velocidade de processamento, na sequenciação temporal, na visualização espacial e na organização perceptiva.

Em função dos valores de confirmação, os resultados obtidos confirmam a existência de diferenças significativas em alguns subtestes da WISC-III, como Aritmética, Vocabulário, Compreensão, Disposição de Gravuras e Cubos. Deste modo, nas provas verbais, os indivíduos que apresentam valores de confirmação superiores a 20 mg/dl manifestam maiores dificuldades ao nível do raciocínio aritmético, do conhecimento de palavras e da maturidade social, comparativamente com os sujeitos cujos valores de confirmação se apresentam inferiores ou iguais a 20 mg/dl. Nas provas de realização, os sujeitos apresentam mais dificuldades na sequenciação temporal e na visualização espacial.

Como já foi referido, o valor de rastreio e o valor de confirmação interferem na tolerância à Phe, ou seja, condicionam a gravidade da doença. Relativamente ao nível de desenvolvimento mental em áreas cognitivas específicas, os resultados apresentam diferenças significativas em subtestes específicos, nomeadamente Informação, Semelhanças, Aritmética, Vocabulário, Compreensão, Código, Disposição de Gravuras, Cubos e Composição de Objectos. Neste sentido, valores de Phe superiores a 20 mg/dl ao rastreio e, posteriormente, na análise de confirmação podem ser indicadores de défices cognitivos específicos.

#### 5.2.2. Qualidade do controlo dietético

Em função da QCD, considerando os valores históricos de Phe, os resultados obtidos confirmam a existência de diferenças significativas em todos os subtestes da WISC-III. Os sujeitos que não cumprem adequadamente o tratamento apresentam desempenhos inferiores em todas as provas avaliadas, comparativamente com os sujeitos que cumprem adequadamente o tratamento.

Em função da QCD, considerando os valores actuais de Phe, os resultados obtidos confirmam a existência de diferenças significativas em quase todos os subtestes da WISC-III, nomeadamente nas provas de Semelhanças, Aritmética, Vocabulário, Compreensão, Código, Disposição de Gravuras, Cubos e Composição de Objectos. Os sujeitos que não

cumprem adequadamente o tratamento apresentam desempenhos inferiores em nove subtestes da WISC-III, comparativamente com os sujeitos que cumprem adequadamente o tratamento. Ao nível verbal verificam-se dificuldades em provas que avaliam o conhecimento lógico-abstracto, o raciocínio aritmético, o conhecimento de palavras e a maturidade social. Ao nível dos subtestes de realização, em provas de cariz visuo-espacial, as dificuldades surgem em todos os subtestes aplicados.

Conforme foi descrito por Diamond (1994) os défices cognitivos específicos parecem surgir em tarefas que envolvem o controlo do comportamento e a flexibilidade cognitiva. Por este motivo, o autor recomenda níveis de Phe entre 2 e 6 mg/dl como concentrações óptimas para a idade pré-escolar e escolar. De facto, os défices cognitivos específicos foram encontrados em crianças e adolescentes com mau controlo dietético a longo-termo, bem como em crianças com bom controlo dietético a longo-termo e níveis de Phe actuais elevados.

### **5.3. Nível de realização escolar global e em áreas curriculares específicas**

#### **5.3.1. Classificação da hiperfenilalaninemia**

Em função dos valores de rastreio, os resultados obtidos não confirmam a existência de diferenças significativas entre os sujeitos cujos valores de rastreio são superiores a 20 mg/dl e os sujeitos cujos mesmos valores são iguais ou inferiores a 20 mg/dl no que se refere ao nível do desempenho escolar global e em áreas curriculares específicas.

Em função dos valores de confirmação, os resultados obtidos não confirmam a existência de diferenças significativas entre os sujeitos cujos valores de confirmação são superiores a 20 mg/dl e os sujeitos cujos mesmos valores são iguais ou inferiores a 20 mg/dl relativamente ao nível do desempenho escolar global e em áreas curriculares específicas.

Burgard (2000) enfatiza os resultados de vários estudos sobre a realização escolar de crianças e adolescentes com PKU e indica a presença de insucesso escolar. Ao nível da

classificação da hiperfenilalaninemia, o estudo sobre o desempenho escolar global e em áreas curriculares específicas remete para a não apresentação de diferenças significativas. Assim, uma classificação de hiperfenilalaninemia superior a 20 mg/dl ao rastreio e, posteriormente, na análise de confirmação parece não ter influência no nível de desempenho escolar global e em áreas curriculares específicas.

### 5.3.2. Qualidade do controlo dietético

Em função da QCD, considerando os valores históricos de Phe, os resultados obtidos não confirmam a existência de diferenças significativas no nível de desempenho global e ao nível da disciplina de Língua Portuguesa. Contudo, confirmam a existência de diferenças significativas ao nível da disciplina de Matemática. Assim, os sujeitos que não cumprem adequadamente o tratamento apresentam um desempenho inferior na área da matemática, comparativamente com os sujeitos que cumprem adequadamente o tratamento. Estas dificuldades são descritas, sobretudo, por limitações no cálculo mental, bem como no raciocínio de situações problemáticas. Este facto remete para a sugestão de Burgard (2000) sobre a realização escolar caracterizada por insucesso muitas vezes associado a um padrão de dificuldades específicas.

Em função da QCD, considerando os valores actuais de Phe, os resultados obtidos não confirmam a existência de diferenças significativas. Ao nível da QCD, os valores de Phe actuais parecem não causar impacto sobre o desempenho escolar global e em áreas curriculares específicas.

## **6. CONCLUSÕES**

---

Do estudo efectuado em crianças e adolescentes com PKU diagnosticada e tratada precocemente, seguidos no CGM, e da sua caracterização em função do nível de desenvolvimento mental global (QI) e em áreas cognitivas específicas (perfil na WISC-III), e do nível de realização escolar global e em áreas curriculares específicas, foi possível aceder a algumas conclusões.

### **I. Conclusão**

As crianças e os adolescentes com PKU que apresentam ao rastreio e/ou na análise de confirmação valores de Phe superiores a 20 mg/dl manifestam um funcionamento cognitivo mais deficitário comparativamente com os sujeitos que nos mesmos momentos apresentam valores de Phe inferiores ou iguais a 20 mg/dl.

### **II. Conclusão**

De acordo com os resultados obtidos, pode-se afirmar que o cumprimento do controlo dietético é um factor protector da deterioração cognitiva manifestada em doentes fenilcetonúricos. Os indivíduos que apresentam um valor histórico de Phe superior a 6 mg/dl apresentam défices cognitivos específicos a um nível global, mas também em áreas cognitivas específicas. De igual modo um valor de Phe actual, ou seja, obtido no momento da avaliação efectuada, superior a 6 mg/dl também tem repercussões negativas no desempenho destes sujeitos.

### **III. Conclusão**

Relativamente ao nível de realização escolar global e em áreas curriculares específicas, as crianças e os adolescentes com PKU manifestam dificuldades específicas, em particular, ao nível da disciplina de Matemática, sugerindo um défice específico na capacidade de atenção/concentração e no raciocínio abstracto.

## **7. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

---

Esta tese de mestrado em psicologia clínica incidiu no estudo sobre os défices cognitivos específicos em crianças e adolescentes com PKU diagnosticada e tratada precocemente. Para esse efeito, realizou-se uma caracterização destes sujeitos em vários aspectos do seu funcionamento cognitivo, definindo factores de risco. Foram estudadas variáveis directamente relacionadas com a doença, nomeadamente a classificação da HPA ou a QCD.

O nível de desenvolvimento mental global (QI) tem sido contemplado em várias investigações sobre a PKU com vista a avaliar o impacto desta doença no desenvolvimento cognitivo dos sujeitos. Este trabalho procurou estudar, também, o nível de desenvolvimento mental em áreas cognitivas específicas, bem como o nível de desempenho escolar global e em áreas curriculares específicas. Deste modo, pretende-se questionar a paragem precoce do tratamento feita por alguns centros de tratamento

Os resultados remetem para grupos de risco nesta população. As crianças e os adolescentes com valores de rastreio e/ou de confirmação superiores a 20 mg/dl inserem-se neste grupo. De igual modo, crianças e adolescentes que não cumprem adequadamente o tratamento, ou seja, que apresentam valores históricos e/ou actuais de Phe superiores a 6 mg/dl também são contemplados no grupo. Estes grupos correm um maior risco de apresentar défices cognitivos específicos.

Como já foi referido, situações de hiperfenilalaninemia podem afectar de modo adverso a neurotransmissão e, conseqüentemente, funções cognitivas específicas. Os défices cognitivos específicos são encontrados, sobretudo, em sujeitos com valores de rastreio e/ou de confirmação superiores a 20 mg/dl, ou seja, na forma clássica da doença.

Os valores históricos e/ou actuais de Phe superiores a 6 mg/dl influenciam negativamente o nível de desenvolvimento mental global destes doentes. Os níveis elevados de Phe podem ter um impacto negativo sobre o QI até ao final da adolescência, etapa da vida em que o funcionamento cerebral ainda está a decorrer.

Pennington, et al. (1985) sugeriram que os efeitos principais na cognição dos indivíduos com PKU são causados especificamente por um esgotamento DA. Pensa-se que este esgotamento debilita o funcionamento pré-frontal e resulta em défices na função executiva, afectando a atenção contínua, o planeamento e a pesquisa organizada.

Deste modo, o insucesso escolar de crianças e adolescentes fenilcetonúricos pode ser melhor compreendido, nomeadamente na disciplina de Matemática. Estas dificuldades manifestam-se de forma mais evidente a partir do 3.º ano de escolaridade, altura em que ao nível curricular é exigida uma maior capacidade de atenção/concentração e flexibilidade de raciocínio, bem como uma maior capacidade de compreensão e interpretação. O insucesso escolar surge entre os sujeitos que não cumprem adequadamente o tratamento.

Em conclusão, enfatiza-se o cumprimento do tratamento dietético a longo termo, definindo um valor de segurança, ou seja, um valor a partir do qual se pode prever um desenvolvimento cognitivo normal. Neste sentido, sugere-se o intervalo entre 2 a 6 mg/dl como o valor de Phe a seguir.

Como se sabe, um cérebro normal atravessa processos degenerativos que podem conduzir a estados demenciais. Nos doentes fenilcetonúricos, face à patologia manifestada, existe um maior risco de o processo degenerativo se verificar. A degeneração pode provocar maiores défices cognitivos e, conseqüentemente, quadros demenciais.

Apesar de terem sido feitos poucos estudos em pacientes fenilcetonúricos em idade adulta, o conhecimento que existe das consequências em termos de desenvolvimento cognitivo e neurológico da PKU, como as descidas de QI e os défices em funções cognitivas específicas, remete para o aumento do risco destes doentes desenvolverem a longo prazo alterações neurológicas ou quadros demenciais. Por este motivo, aconselha-se o cumprimento dietético para toda a vida.

Por último, importa referir que com uma intervenção dietética precoce os doentes fenilcetonúricos podem ter uma vida relativamente normal, abrindo a possibilidade de um desenvolvimento cognitivo normal.



## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

ACOSTA, P.B., FIEDLER, J.L., KOCH, R. 1968. Mothers' dietary management of PKU children, *Journal of the American Dietetic Association*, 53, pp. 460.

AZEN, C.G., KOCH, R., GROSS-FRIEDMAN, E. 1991. Intellectual development in 12 year-old children treated for phenylketonuria. *American Journal of Diseases of Children*, 145, pp. 35-39.

BRUNNER, R.L., JORDAN, M.K., BERRY, H.K. 1983. Early treated phenylketonuria: neuropsychological consequences. *Journal of Pediatrics*, 102, pp. 831-835.

BURGARD, P. 2000. Development of intelligence in early treated phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, 159, pp. 846-850.

CABRAL, A., TASSO, T., EUSÉBIO, F., GASPAR, A. 2003. Novo tratamento da fenilcetonúria em adolescentes e adultos. *Acta Pediátrica Portuguesa*, 34, pp. 271-276.

CARMONA, C. 2007. Fenilcetonúria clássica: aspectos psicológicos na abordagem de uma doença crónica. *BUM – Teses de Doutoramento*.

CROWIE, V.A. 1971. Neurological and psychiatric aspects of phenylketonuria. *Verlag*, pp. 29-39.

DIAMOND, A. 1994. Phenylalanine levels of 6-10 mg/dl may not be as benign as once thought. *Acta Paediatrica Supplement*, 407, pp. 89-91.

GRIFFITHS, P., TARRINI, M., ROBINSON, P. 1997. Executive function and psychosocial adjustment in children with early treated phenylketonuria: correlation with historical and concurrent phenylalanine levels. *Journal of Intellectual Disability Research*, 41, pp. 317-323.

KOCH, R., MOATS, R., GUTTLER, F., GULDBERG, P., NELSON, M. 2000. Blood-brain phenylalanine relationships in persons with phenylketonuria. *Journal of Pediatrics*, 106, pp. 1093-1096.

KOFF, E., KAMMERER, B., BOYLE, P., PUESCHEL, S. 1979. Intelligence and phenylketonuria: effects of diet termination. *Journal of Pediatrics*, 94, pp. 534-537.

LEVY, H.L., WAISBREN, S.E. 1994. PKU in adolescents: rationale and psychosocial factors in diet continuation. *Acta Paediatrica*, 83, pp. 92-97.

PENNINGTON, B.F., VAN-DOORNINCK, W.J., MCCABE, L.L., MCCABE, E.R. 1985. Neuropsychological deficits in early treated phenylketonuric children. *American Journal of Mental Deficiency*, 89, pp. 467-474.

SCHMIDT, E., RUPP, A., BURGARD, P. 1993. Early treated phenylketonuria and the information processing stage serial comparison. *Second International Workshop on Phenylketonuria*, Troina, Italy.

SKINNER, E.A., CHAPMAN, M. 1987. Resolution of a developmental paradox: How can perceived internality increase, decrease, and remain the same across middle childhood? *Developmental Psychology*, 23, pp. 44-48.

SMITH, M.L., HANLEY, W.B., CLARK, J.T., KLIM, P. 1998. Randomized controlled trial of tyrosine supplementation on neuropsychological performance in phenylketonuria. *Archives of Disease in Childhood*, 78, pp. 116-121.

VAZ-OSÓRIO, R., VILARINHO, L., PIRES-SOARES, M., ALMEIDA, M.F., CARMONA, C., MARTINS, E. 1999. Programa nacional para o diagnóstico precoce – 20 anos de rastreio neo-natal. *Arquivos de Medicina*, 13, pp. 163-168.

WELSH, M.C., PENNINGTON, B.F., OZONOFF, S., ROUSE, B., MCCABE, E.R. 1990. Neuropsychology of early treated phenylketonuria: specific executive function deficits. *Child Development*, 61, pp. 1697-1713.

WILLIAMS, R.A., MAMOTTE, C.D., BURNETT, J.R. 2008. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *Clinical Biochemist Review*, 29, pp. 31-41.

## **ANEXOS**

---

## CONSENTIMENTO INFORMADO

Eu, \_\_\_\_\_, declaro ter sido informado(a) da natureza e dos procedimentos do presente estudo, bem como das garantias de anonimato e de confidencialidade, e autorizo que o meu (minha) filho(a) / educando(a) \_\_\_\_\_ responda aos protocolos de avaliação utilizados.

Porto, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
(Assinatura)

## ESCALA DE AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE REALIZAÇÃO ESCOLAR GLOBAL

Nome do aluno: _____
Ano que frequenta: _____
Anos de insucesso: Sim ___ Não ___ Em que anos: _____

### I – Em termos globais qual o nível de realização da criança?

- a) Bom ou muito bom ..... (satisfaz bastante)
  - b) Médio ..... (satisfaz)
  - c) Médio, mas com dificuldades específicas ..... (satisfaz pouco)
- Quais? .....
- .....
- .....
- d) Mau ..... (não satisfaz)

### II – Avaliação do nível de realização na área da Língua portuguesa

#### 1 – Capacidade de Expressão Verbal e Compreensão:

- a) Bom ou muito bom ..... (satisfaz bastante)
- b) Médio ..... (satisfaz)
- c) Médio, mas com dificuldades específicas ..... (satisfaz pouco)

Quais? .....

.....

.....

d) Mau ..... (não satisfaz)

**2 – Avaliação do Nível de Realização na Leitura**

a) Bom ou muito bom ..... (satisfaz bastante)

b) Médio ..... (satisfaz)

c) Médio, mas com dificuldades específicas ..... (satisfaz pouco)

Quais? .....

.....

.....

d) Mau ..... (não satisfaz)

**III – Avaliação do nível de realização na área da Matemática**

a) Bom ou muito bom ..... (satisfaz bastante)

b) Médio ..... (satisfaz)

c) Médio, mas com dificuldades específicas ..... (satisfaz pouco)

Quais? .....

.....

.....  
d) Mau ..... (não satisfaz)

**IV – Qual a regularidade dos contactos que esta família mantém com a escola?**

1. Raros: no início do ano e final de cada período .....

2. Início do ano, final de cada período e sempre que são convocados .....

3. Frequentes: gostam de estar informados acerca do percurso escolar da criança .....