ISABEL PIMENTA SPÍNOLA CASTRO

AVALIAÇÃO DA INTELIGÊNCIA DE PACIENTES COM FENILCETONÚRIA ATENDIDOS PELO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL DE MINAS GERAIS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

BELO HORIZONTE
- 2008-

ISABEL PIMENTA SPÍNOLA CASTRO

AVALIAÇÃO DA INTELIGÊNCIA DE PACIENTES COM FENILCETONÚRIA ATENDIDOS PELO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL DE MINAS GERAIS

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde-área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Marcos José Burle Aguiar
Co-Orientadora: Profa. Dra Ana Lúcia Pimenta Starling

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
BELO HORIZONTE
-2008-

Castro, Isabel Pimenta Spínola
C355a
Avaliação da inteligência de pacientes com fenilcetonúria atendidos pelo Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais/ Isabel Pimenta Spinola Castro. - 2008.
112f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Orientador: Prof. Dr. Marcos José Burle Aguiar
Co-Orientador: Prof. Dra. Ana Lúcia Pimenta Starling

1.Fenilcetonúrias/psicologia. 2. Inteligência. 3. Cognição. 4. Fenilalanina. 5.Testes de Inteligência. 6.Testes Psicológicos.
I. Aguiar, Marcos Burle. II. Starling, Ana Lucia Pimenta.
III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.
IV. Título.

CDU: 616-053
NLM: WD 205.5

Ciências da Saúde
Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Reitor: Prof. Ronaldo Tadêu Pena

Vice- Reitora: Profª. Heloisa Maria Murgel Starling

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Jaime Arturo Ramirez

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Francisco José Pena

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Chefe do Departamento de Pediatria: Profª. Cleonice de Carvalho Coelho Mota

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde- Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente: Prof.Joel Alves Lamounier

Sub-Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente: Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde- Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente:

Profª Ana Cristina Simões e Silva
Prof. Francisco José Penna
Profª Ivani Novato Silva
Prof. Lincoln Marcelo Silveira Freire
Prof. Marco Antônio Duarte
Profª Regina Lunardi Rocha
Ludmila Teixeira Fazito Rezende (Rep. Discente)

“E há que se cuidar do broto para que a vida nos dê flor e fruto.”

Milton Nascimento e Fernando Brant

Para Laura, Júlia e Mateus.

AGRADECIMENTOS

Durante a realização desse trabalho, recebi apoio de muitos amigos e familiares. É com imenso prazer que expresso a todos os meus agradecimentos. De maneira especial, agradeço àqueles cujo apoio foi essencial para a realização dessa pesquisa:

Aos tios, tias, primos e primas, em especial, minha avó Donana, exemplo de vida e tia Heloisa, colega de profissão e amiga.

Ao Professor Marcos José Burle de Aguiar, orientador deste trabalho, pelo apoio, preocupação e atenção que manifestou em cada uma das frases escritas, e principalmente, pelas constantes discussões que possibilitaram a construção deste trabalho.

À Professora Ana Lúcia Pimenta Starling, co-orientadora, amiga. Agradeço de maneira especial, por ter me apresentado à fenilcetonúria e todo seu universo. Além disso, agradeço todo o empenho e dedicação a este trabalho. Suas contribuições foram fundamentais para o resultado final desta dissertação. Você é um dos meus exemplos de profissional e de pessoa que levo comigo.

Ao Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG — NUPAD/FM/UFMG — na pessoa de seu coordenador Prof. José Nélio Januário, pelo apoio institucional, pelo incentivo e pela oportunidade de executar a pesquisa.

À Andréia Rodrigues, amiga querida, Jacqueline Matos e Glauciane Oliveira, da Central de Projetos/NUPAD/FM/UFMG, por organizarem toda a logística necessária à execução do estudo.

A todos os amigos do Setor de Controle do Tratamento, em especial ao Ivan Magalhães Xavier, pela ajuda na busca ativa dos pacientes avaliados.

À Heloísa Alves Chagas e Juliana Martins Borges, estagiárias de psicologia, pelas importantes contribuições em todas as etapas da pesquisa.

Às amigas do CEAPS/NUPAD/FM/UFMG, Michelle, Mérupe, Gislaine, Maria Cristina, Cristiane Rust, por acreditarem e dividirem comigo o desejo de construir uma proposta de atenção integral aos pacientes e familiares do PETN-MG. Agradeço a confiança diária. Somos verdadeiramente uma equipe de trabalho!

À amiga Ana Palmira, pelo imenso carinho e constante companhia nas horas de alegria e de “sufoco” sempre com palavras acolhedoras de ânimo.

Às amigas do Ambulatório de Fenilcetonúria, Rocksane, Viviane Jacqueline, Rosângelis pelas discussões e aprendizagens constantes acerca da fenilcetonúria.

À Jacqueline Tibúrcio e à Professora Arminda pelo trabalho estatístico e pela atenção dedicada à pesquisa.

À Piedade e à Vera do Setor de Documentação, responsáveis pela pesquisa bibliográfica. Agradeço toda a disponibilidade e eficiência em ajudar na busca pelos artigos científicos.

À Kelen Cristina Sant’anna de Lima e Kênia Mara Kattah pela disponibilidade , atenção e carinho em todos os momentos.

Aos amigos da Superintendência Central de Perícia Médica e Saúde Ocupacional, em especial, Mônica, Sandra, Cláudia, Heike, Otávio, Daniela, Etienne, Walkíria, Vanessa, Fabiane, Renata e Cláudia Valéria. Agradeço o apoio e a torcida de sempre, e por serem tão especiais em minha vida!

À amiga de vida, Andréa, pela cumplicidade e companheirismo em todos os momentos da minha vida. Pelo carinho e cuidado com a nossa amizade!

À Lina Márcia, Mariana, Márcio, Juliana, Júlia, Mateus, Marcinho por serem pessoas que levo comigo em todos os meus caminhos!

Aos meus cunhados, Rodrigo e Josefine pela companhia e amizade constantes. Ao meu irmão André, pelo apoio incondicional de sempre! Mesmo distante, seu apoio se faz presente e me dá forças para continuar. Obrigada!

À minha irmã Marina, por ser um dos eixos da minha vida, minha força e exemplo do que pretendo seguir!

À pequena Laura, que ainda não compreende a importância de sua presença em nossas vidas.

Ao Fernando, por ter acreditado no meu projeto de vida e por ter sonhado comigo!

Aos meus queridos pais, Céres e Lindenberg, por serem meus alicerces, minhas bases. Agradeço a generosidade e dedicação de uma vida inteira. Espero poder retribuir seus esforços e poder chegar perto do lugar que vocês desejaram para mim.

A cada criança fenilcetonúrica e aos seus responsáveis pela participação neste estudo. Agradeço cada sorriso, abraço ou aperto de mão dados. A presença de cada um de vocês, em nossas vidas, é o que nos faz caminhar em direção à utopia, afinal, a utopia só existe para fazer com que caminhemos!

RESUMO

A fenilcetonúria (PKU) é uma doença autossômica recessiva que acomete 1/21.000 nascidos vivos no Estado de Minas Gerais. O tratamento precoce impede o aparecimento das manifestações clínicas e o acometimento do sistema nervoso central, de forma irreversível. Entretanto, estudos revelam alterações cognitivas leves nos casos de tratamento precoce.

Este trabalho teve como objetivo principal avaliar a inteligência de pacientes fenilcetonúricos diagnosticados e tratados precocemente pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal e pelo Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico, órgão complementar da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Foram avaliadas 63 crianças, submetidas ao teste de inteligência WISC-III, instrumento padronizado e validado para a população brasileira.

Foram realizadas análises dos controles das concentrações sangüíneas de fenilalanina de todos os pacientes do estudo para verificar a existência de associação entre o desempenho intelectual e o controle da doença. Foram, ainda, realizadas análises de regressão ordinal para verificar as chances de crianças com bom controle dietético obterem melhores resultados nos testes de inteligência em comparação com crianças com pior controle. Foram analisadas as chances de crianças com melhor condição sócio-econômica apresentarem melhores resultados na avaliação da inteligência quando comparadas com crianças de nível de vida mais precário. Foi utilizado o teste estatístico de ANOVA.

Os resultados da avaliação da inteligência geral demonstraram que 58,7% dos pacientes avaliados tiveram rendimento compatível com a classificação média, enquando 14% deles foram classificados com rendimento de acordo com a categoria superior — superior e muito superior — e 27% encontravam-se na zona de pior rendimento — limítrofe e intelectualmente deficiente.

Foi verificada associação entre a média geral de phe no sangue, ao longo do tratamento, e os QIs Total, Verbal e de Execução. Verificou-se ainda, melhor rendimento no QI Verbal quando comparado com QI de Execução. Houve associação entre as concentrações sanguíneas de phe, em todos os períodos, com exceção da faixa etária até dois anos para QI Total, de Execução e Verbal. A avaliação sócio-econômica mostrou que 69,9% das famílias se encontravam na categoria baixo inferior ou baixo superior.

Os pacientes com melhor condição sócio-econômica apresentaram 4,03 mais chances de terem QI superior e médio quando comparadas com crianças com condição sócio-econômica mais precária.

Os achados do estudo demonstraram que uma criança fenilcetonúrica, com controle adequado dos níveis sangüíneos de fenilalanina, ao longo do tratamento, teve 4,29 mais chances de obter melhor resultado no WISC- III quando comparada com uma criança com pior controle da dieta.

Palavras-Chaves: Inteligência. Fenilcetonúrias. Cognição. Fenilalanina.

ABSTRACT

Phenylketonuria (PKU) is an autosomal recessive disease affecting 1/21,000 live births in the State of Minas Gerais. Early treatment prevents the onset of clinical manifestations and irreversible damages in the central nervous system. According to some studies, however, mild cognitive impairment can be found even in cases of early treatment.

The aim of study was evaluate the intelligence among PKU patients diagnosed and treated early by (who have been provided with early treatment within) Minas Gerais State Newborn Screening Program and Support Diagnosis Center (School of Medicine, Federal University of Minas Gerais).

The sample includes 63 children who were submitted to WISC-III intelligence test (a standardized and validated test for the Brazilian population).

All the subjects had their blood phenylalanine (phe) concentration analyzed in order to probe the association between intellectual performance and disease control.

In addition, ordinal regression analyses determined the chances of children under proper dietary control having better intelligence test results compared to children under less accurate control.Were analysed the chances of children with best socio-economical levels present better intelligence performance when compared with children belong to low income families.The statistic test ANOVA was used.

According to Total IQ parameters 58,7% of the patients have cognitive performance similar to the average performance, while 14% of the pacients were classified according to higher categorie – higher and much higher – and 27% was in a area of lower income – borderline and disabled intellectually.

A statistical association was found between the blood phe concentration, over treatment, and Total/Accomplishment/Verbal IQs.

Results also indicate better Verbal IQ performance compared to Accomplishment IQ performance. A statistical association was found between Total/Accomplishment/Verbal IQs and blood phe concentration for all age groups, except under-2-year-old children.

The socio-economic assessment reveals that 69,9% of the families belong to low income families, in the categories low lower and low higher.

Patients belonging to upper income groups presented 4,03 times more chances have superior or medium IQ compared to those belonging to lower income groups.

The findings of this study reveals that, a PKU child, under more accurate controls of blood phenylalanine concentration, over treatment, 4,29 times mores chances to have better intelligence performance in WISC-III compared to children under worse controls.

Key-words: Intelligence.Phenylketonurias. Cognition. Phenylalanine.

LISTA DE ABREVIATURAS

ANT	Amsterdam Neuropsychological Task
COEP-UFMG	Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Minas Gerais
CV	Compreensão verbal
ECTs	Tarefas cognitivas elementares
FHEMIG	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
FM	Faculdade de Medicina
Gc	Inteligência cristalizada
Gf	Inteligência fluida
HC	Hipotireoidismo Congênito
HC- UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HPA	Hiperfenilalaninemia
MCP	Memória de Curto Prazo
MLP	Memória de Longo Prazo
MT	Memória de Trabalho
NUPAD-FM-UFMG	Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina de Universidade Federal de Minas Gerais
OP	Organização perceptual
PAH	Fenilalanina hidroxilase
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
PETN-MG	Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais

Phe	Fenilalanina
PKU	Fenilcetonúria
QI	Quociente Intelectual
RD	Resistência à distração
SEG-HC-UFMG	Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas de Universidade Federal de Minas Gerais
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TR	Tempo de Reação
Trip	Triptofano
tyr	Tirosina
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
USP	Universidade de São Paulo
VP	Velocidade de processamento
WAIS	Wechsler Adult Intellingence Scale
WISC-III	Weshler Inteligence Scale for Children terceira edição
WISC-R	Wechsler Intelligence Scale for Children versão revisada
WRAT	Wilde Range Achievement Test

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.2.1 - Características Gerais do teste WISC-III **34**

Tabela2.2.2 - Composição do WISC-III **35**

Tabela 2.2.3 - Descrição dos Subtestes do WISC-III **36**

Tabela 2.3.1.1 - Classificação do controle dietético dos pacientes fenilcetonúricos, de acordo com os níveis sanguíneos phe, para cada faixa etária.....**41**

Tabela 4.5.1 - Classificação do controle dietético dos pacientes fenilcetonúricos, de acordo com os níveis sanguíneos phe, para cada faixa etária.....**60**

Tabela 5.1.1 - Resultado do QI Total de pacientes com fenilcetonúria, entre seis e doze anos de idade, com diagnóstico e tratamento precoces, segundo WISC-III **64**

Tabela 5.1.2 - Resultado do QI Verbal de pacientes com fenilcetonúria, entre seis e doze anos de idade, com diagnóstico e tratamento precoces, segundo WISC-III **65**

Tabela 5.1.3 - Resultado do QI de Execução de pacientes com fenilcetonúria, entre seis e doze anos de idade, com diagnóstico e tratamento precoces, segundo WISC-III **66**

Tabela 5.2.1 - Avaliação Sócio-Econômica das famílias de pacientes com fenilcetonúria, entre seis e doze anos de idade, com diagnóstico e tratamento precoces, atendidos no SEG-H-UFMG.....**67**

Tabela 5.3.1 - Classificação das concentrações médias de phe sangüínea das crianças fenilcetonúricas, entre recém-nascido e até dois anos de idade, com diagnóstico e Tratamento precoces, atendidas no SEG-HC-UFMG **68**

Tabela 5.3.2 - Classificação das concentrações média de phe sangüínea, das crianças fenilcetonúricas, entre dois e seis anos de idade, com diagnóstico e tratamento precoces, atendidas no SEG-HC-UFMG **68**

Tabela 5.3.3 - Classificação das concentrações médias anuais de phe sangüínea das crianças fenilcetonúricas, entre seis e dez anos de idade, em atendimento no SEG-HC-UFMG **69**

Tabela 5.3.4 - Classificação das concentrações médias anuais de phe sangüínea das crianças maiores de dez anos de idade, atendidas no SEG-HC-UFMG **69**

Tabela 5.5.1 - Associação entre o resultado do QI de execução pelo teste WISC-III e a classificação do controle dos níveis sangüíneos médios de phe das crianças com fenilcetonúria até dois anos de idade, atendidas no SEG-HC-UFMG **70**

Tabela 5.5.2 - Associação entre o resultado do QI verbal no teste WISC-III e a classificação do controle dos níveis sangüíneos médios de phe nas crianças fenilcetonúricas até dois anos de idade, atendidas no SEG-HC-UFMG **71**

Tabela 5.5.3 - Associação entre o resultado do QI total pelo teste WISC-III e a classificação das médias dos níveis sangüíneos de phe nas crianças fenilcetonúricas até dois anos de idade, atendidas no SEG-HC-UFMG **71**

Tabela 5.5.4 - Associação entre o resultado do QI verbal pelo teste WISC-III e a classificação do controle das concentrações sanguíneas médias de phe de crianças fenilcetonúricas entre dois e seis anos de idade, atendidas no SEG-HC-UFMG **72**

Tabela 5.5.5 - Associação entre o resultado do QI de execução pelo WISC-III, e a classificação do controle das concentrações sangüíneas médias de phe de crianças fenilcetonúricas entre dois e seis anos de idade, atendidas no SEG-HC-UFMG **72**

Tabela 5.5.6 - Associação entre o resultado do QI total pelo WISC-III, e a classificação do controle das concentrações sangüíneas médias de phe de crianças com fenilcetonúria entre dois e seis anos de idade, atendidas no SEG-HC-UFMG **72**

Tabela 5.5.7 - Associação entre o QI verbal, pelo WISC-III, e a classificação do controle dos níveis sanguíneos médios anuais de phe de crianças com fenilcetonúria entre seis e dez anos de idade, atendidas no SEG-HC-UFMG.....**73**

Tabela 5.5.8 - Associação entre o QI execução, pelo WISC-III, e a classificação do controle dos níveis sanguíneos médios de phe de crianças com fenilcetonúria entre seis e dez anos de idade, atendidas no SEG-HC-UFMG.....**73**

Tabela 5.5.9 - Associação entre o QI total,pelo WISC-III e a classificação do controle dos níveis sangüíneos médios de phe de crianças com fenilcetonúria entre seis e dez anos de idade atendidas no SEG-HC-UFMG **74**

Tabela 5.6.1 - Associação entre o QI total, pelo WISC-III, e a classificação do controle dos níveis sangüíneos médios de phe no período do estudo, das crianças com fenilcetonúria atendidas no SEG-HC-UFMG **75**

Tabela 5.7.1 - Modelo de chances proporcionais tendo como resposta o nível de QI total da criança no período em estudo em relação à classificação do controle dos níveis de phe no sangue e à classificação sócio-econômica das famílias estudadas.....**76**

LISTA DE ANEXOS

Anexo I - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para a participação do Presente estudo: Avaliação da Inteligência de pacientes fenilcetonúricos atendidos pelo Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais.....**105**

Anexo II - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para a participação do Presente estudo: Avaliação da Inteligência de pacientes fenilcetonúricos atendidos pelo Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais – Carta aos Pais.....**108**

Anexo III - Questionário da Avaliação Sócio-Econômica.....**109**

Anexo IV – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP).....**111**

Anexo V – Aprovação da Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG.....**112**

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....14

2. MARCOS CONCEITUAIS.....20

2.1– INTELIGÊNCIA: UM CONCEITO NUCLEAR E CONTROVERSO.....21

2.1.1 – Histórico.....23

2.1.2 – Abordagem Neurofisiológica da Inteligência.....25

2.1.3 – Abordagem Cognitiva da Inteligência.....28

2.1.4 – Abordagem Psicométrica da Inteligência.....29

2.2– INSTRUMENTO PSICOMÉTRICO DE AVALIAÇÃO DA INTELIGÊNCIA: WISC III.....34

2.3 - FENILCETONÚRIA.....37

2.3.1 – Tratamento.....39

2.3.2 – Equipe Multiprofissional.....41

2.4 - INTELIGÊNCIA X FENILCETONÚRIA.....42

3. OBJETIVOS.....53

3.1– OBJETIVO GERAL.....54

3.2– OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....54

4. METODOLOGIA.....55

4.1– SUJEITOS.....56

4.2– INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DE INTELIGÊNCIA.....57

4.3– AVALIAÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA 57

4.4– PROCEDIMENTOS DE APLICAÇÃO.....58

4.5– ÍNDICE DE CONTROLE DIETÉTICO.....59

4.6– ANÁLISE ESTATÍSTICA.....60

4.7– ASPECTOS ÉTICOS.....61

5. RESULTADOS.....62

5.1– RESULTADOS DO WISC III.....64

5.2– RESULTADOS DA AVALIAÇÃO SOCIOECONÔMICA.....66

5.3–RESULTADOS DA CLASSIFICAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES MÉDIAS DE FENILALANINA, POR FAIXA ETÁRIA.....67

5.4–DESEMPENHO NO RESULTADO DO WISC-III E OS NÍVEIS DE FENILALANINA POR FAIXA ETÁRIA E AO LONGO DO TRATAMENTO 70

5.5-ASSOCIAÇÃO ENTRE O RESULTADO DO WISC III E A CLASSIFICAÇÃO DO CONTROLE DOS NÍVEIS SANGUÍNEOS MÉDIOS DE FENILALANINA, POR FAIXA ETÁRIA.....70

5.6–ASSOCIAÇÃO ENTRE O RESULTADO DO WISC III E A CLASSIFICAÇÃO DO CONTROLE DOS CONTROLE DOS NÍVEIS SANGUÍNEOS MÉDIOS DE FENILALANINA, USANDO A MÉDIA GERAL.....74

5.7– REGRESSÃO LOGÍSTICA ORDINAL.....75

6. DISCUSSÃO.....77

6.1 – CONSIDERAÇÕES FINAIS.....90

7. CONCLUSÕES.....92

REFERÊNCIAS.....95

ANEXOS.....104

1. INTRODUÇÃO

"Você diz:
-É cansativo aturar crianças.
-Tem razão.
Porque é necessário colocar-se em seu plano, baixar-se,
curvar-se, fazer pequeno.
-Aí, é que você se engana.
O que é mais cansativo, não é isso,
Mas ser obrigado a elevar-se
Até a altura dos sentimentos delas...
Esticar-se, colocar-se nas pontas dos pés...
Para evitar machucá-las."

J. Korczak

Introdução

A triagem neonatal tem sido implementada em vários países como programa de saúde pública, garantindo atendimento integral à população (Nussbaum et al., 2001). O Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PETN-MG) teve início em 1993, com a triagem para hipotireoidismo congênito (HC) e fenilcetonúria (PKU). Em 1998 a doença falciforme foi inserida no programa e, em 2003, foi introduzida a triagem para fibrose cística, em todo o Estado de Minas Gerais. Desde 2001, quando foi implantado o Programa Nacional de Triagem Neonatal, o Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico, órgão complementar da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (NUPAD-FM-UMFG), tornou-se o único centro de referência para triagem neonatal em Minas Gerais, fato que veio sedimentar a parceria estabelecida, desde 1993, com a Secretaria Estadual de Saúde e com as secretarias municipais de saúde de todo o estado.

Outras instituições, como a Fundação Hemominas e a Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), também participam do trabalho realizado pelo NUPAD-FM-UFMG.

Os atendimentos aos pacientes são realizados por equipes multiprofissionais e, para cada doença, existem profissionais especializados: médicos, nutricionistas, psicóloga, assistente social, entre outros. O acompanhamento dos pacientes com PKU e/ou familiares é feito também por meio de parceria entre o NUPAD-FM-UFMG e o Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG).

Uma equipe de busca ativa identifica e localiza os pacientes que, na triagem neonatal, tiveram exame com suspeita de doença incluída entre

aquelas que são objeto da atenção do Programa. Tais pacientes são encaminhados ao NUPAD-FM-UFMG, pois é este Núcleo que realiza todos os contatos relativos ao Programa de Triagem Neonatal junto aos 853 municípios mineiros.

Atualmente são realizados, aproximadamente, 23.000 exames mensais encaminhados pelos postos de coletas do conjunto de municípios mineiros cadastrados no PETN-MG. Todos os recém-nascidos com suspeita de terem fenilcetonúria são encaminhados ao Ambulatório de Fenilcetonúria do Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG (SEG-HC-UFMG). Confirmado o diagnóstico, inicia-se o tratamento imediatamente (Starling et al.,1999).

A realização do teste de triagem neonatal para fenilcetonúria é fundamental, pois quando o diagnóstico e o tratamento são realizados precocemente evita-se o retardo mental de intensidade variada, mas sempre irreversível (Zagreda et al., 1999).

Quando não tratados precocemente os fenilcetonúricos irão apresentar vários sinais e sintomas típicos da doença. As manifestações clínicas tornam-se evidentes entre o 3º e o 6º mês de vida, sendo as mais comuns a hiperatividade, irritação, convulsões, desnutrição, cheiro característico (mofo), hiperreflexia, atraso do desenvolvimento e retardo mental (Scriver et al., 1995). Estudos, também, evidenciam quadros de ansiedade generalizada, anorexia, problemas de comportamento — como agressividade — nos pacientes com diagnósticos tardios (Wood et al., 1967).

A fenilcetonúria é uma doença genética, autossômica recessiva, causada pela deficiência ou ausência de atividade da enzima Fenilalanina

Hidroxilase, ocasionando uma diminuição ou ausência de conversão de fenilalanina (phe) em tirosina (tyr). Por sua vez, a tirosina é um aminoácido fundamental para o desenvolvimento cerebral, pois é um precursor da dopamina (Huijbregts et al., 2002b). Este neurotransmissor é muito utilizado nas atividades do córtex frontal — responsável pela maioria das funções cognitivas, como atenção, memória e funções executivas.

Atualmente, estão em acompanhamento no ambulatório de fenilcetonúria, 264 pacientes, 180 com diagnóstico precoce, 54 com diagnóstico tardio — com seqüelas variadas — e 30 com diagnóstico de hiperfenilalaninemia — transitória ou permanente.

Existe uma preocupação quanto à avaliação do desenvolvimento cognitivo dos pacientes com fenilcetonúria — mesmos aqueles tratados precocemente — pois alguns estudos apontam para alterações significativas no que diz respeito ao desempenho intelectual global destes indivíduos (Huijbregts et al.,2002a). A literatura descreve a obtenção de menores escores por fenilcetonúricos em algumas áreas cognitivas, quando comparados a pacientes sem a doença. Atenção, habilidade executiva, rendimento e performance escolar são relatadas como as áreas mais comuns nas quais ocorrem alterações em pacientes fenilcetonúricos, tratados precocemente (Shalev et al., 2000, Diamond et al., 1997, Azen et al., 1991).

Além disso, alguns trabalhos tentam estabelecer a relação entre concentrações sangüíneas de fenilalanina e capacidade intelectual (Malloy-Diniz et al., 2004; Seashore et al.,1985; White et al., 2002; Arnold et al.,1998). É preciso enfatizar que estudos desta natureza, na população brasileira, são escassos e necessitam ser realizados de forma mais consistente para que se

possa avançar na compreensão destas questões e pensar na possibilidade de futuras intervenções que ajudem a melhorar o atendimento aos pacientes.

Nessa perspectiva, vários estudos têm sido realizados pela equipe que tem sob seu encargo o acompanhamento dos pacientes fenilcetonúricos em Minas Gerais. Dentre eles, destaca-se o trabalho realizado por Starling (2005) denominado “Densitometria óssea em pacientes fenilcetonúricos entre 4 e 14 anos de Idade”. Em 2004, Cerqueira fez um estudo sobre o engajamento dos cuidadores na dieta para as crianças fenilcetonúricas. Em 2004, Malloy-Diniz et al. (2004) fizeram um estudo sobre as funções executivas em lactentes fenilcetonúricos. Kanufre publicou, em 2006, estudo sobre a utilização do leite materno no tratamento da fenilcetonúria. Em 2007, Santos realizou um estudo sobre a avaliação do consumo alimentar de lactentes com fenilcetonúria em aleitamento materno. Constata-se, assim, a existência de iniciativas na área científica voltadas para a compreensão das questões que envolvem o atendimento do paciente com PKU, nas diversas dimensões que constituem a atenção à saúde de forma mais global.

Tais esforços expressam tentativas de se buscar o aprimoramento contínuo do atendimento prestado aos pacientes. Em decorrência, surgiu interesse por um estudo na área da psicologia — com foco na avaliação do desenvolvimento cognitivo de pacientes fenilcetonúricos com diagnóstico precoce — que pudesse também contribuir para a elucidação, de forma mais elaborada, das implicações psicológicas surgidas a partir do tratamento da doença, de maneira a produzir efeitos diretos na adesão ao tratamento, em

especial à dieta recomendada e, dessa forma, na qualidade de vida dos pacientes.

Acredita-se, ainda, que o resultado deste estudo será útil, também, para avaliar os resultados do Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais, uma vez que o objetivo da triagem para fenilcetonúria é evitar o retardo mental (Levy & Waisbren, 1994). Espera-se que a avaliação do desenvolvimento cognitivo dos pacientes fenilcetonúricos permita, inclusive, propor medidas de intervenção, no caso da identificação de atrasos significativos nesta área.

2. MARCOS CONCEITUAIS

"Eu quase que nada sei. O senhor concedendo, eu digo: para pensar longe, sou cão mestre. O senhor solte na minha frente uma idéia ligeira, e eu rastreio essa por fundo de todos os matos, amém!"

Guimarães Rosa

Marcos Conceituais

2. 1. Inteligência: Um Conceito Nuclear e Controverso

.

Estudos e pesquisas relacionados ao tema da inteligência humana têm sido importantes no campo da Psicologia desde o final do século XIX. O que é inteligência; como pode ser conceituada; se há apenas um tipo de inteligência ou se seriam vários; se ela é inata ou sofre influência do meio ambiente; como pode ser avaliada, são questões que se apresentam nas investigações realizadas sobre o tema, demonstrando tratar-se de questão complexa e, especialmente controversa. É, portanto, como disse Oliveira-Castro & Oliveira-Castro (2001), uma longa história:

> (...) repleta de discordâncias sobre a maneira de descrever, medir e investigar os fenômenos de interesse, além de envolver sérias controvérsias sobre a utilização dos resultados provenientes dos testes que supostamente medem o nível de inteligência dos indivíduos. De acordo com vários autores, muitas destas discordâncias provêm da falta de consenso sobre a definição e conceituação de *inteligência* (Oliveira-Castro &Oliveira-Castro, 2001:p 61).

Entretanto, em que pesem as controvérsias acerca do conceito e de suas várias dimensões, percebe-se que o termo encontra-se presente em vários momentos do cotidiano, sem que se dê conta disso e sem que os sentidos que lhe são atribuídos no uso comum se tornem claros. Tanto é assim que estudiosos do tema conseguiram mapear mais de 60 fenômenos sociais relacionados à inteligência, como rendimento escolar, capacidade de liderança, rendimento no trabalho, entre outros, demonstrando que ela constitui um fenômeno de primeira magnitude, (Colom, 2006a) e que sua definição continua sendo uma tarefa difícil (Almeida et al.,1989). Os vários conceitos a respeito do tema, a rigor, expressam tentativas de clarear e organizar a compreensão

deste complexo fenômeno, confirmando que não há sobre ele, ainda, consenso universal (Neisser et al., 1996). Não se encontra concordância sobre a natureza do fenômeno, sobre o tipo de abordagem a ser adotada (em geral, biológica, cognitiva e pscicométrica), nem sobre o nível adequado de análise dentre cada uma dessas abordagens.

Existem muitos estudos que buscam investigar a *natureza* da inteligência, o que, de certa maneira, revela uma multiplicidade de visões que tem sido produzida sobre o fenômeno, constatando-se, ainda, que a investigação acerca da inteligência humana tem sido um dos campos mais fecundos da psicologia, nos últimos 100 anos.

Além desses diversos modos de pensar e refletir sobre o construto *inteligência*, sua definição também parece sofrer influência das diferentes culturas. Por exemplo, enquanto a cultura americana enfatiza aspectos cognitivos da inteligência, em alguns países da África as pesquisas se concentram no estudo das habilidades sociais, indicando que diferentes culturas apresentam concepções próprias do que venha a ser inteligência ou aspectos específicos do que consideram relevante investigar (Cunha, 1993). Certamente, tais diferenças na forma de interpretar, definir e conceituar o tema, podem, em parte, ser uma das razões da existência de tamanhas controvérsias.

Outra razão que poderia explicar a dificuldade de se obter consenso a respeito da definição da inteligência dentre as diversas abordagens deve-se ao fato de que determinados conceitos psicológicos são, freqüentemente, utilizados na linguagem cotidiana (Oliveira-Castro & Oliveira-Castro, 2001). A

mídia, por exemplo, tem grande interesse pelo tema inteligência, o que pode, muitas vezes, acarretar idéias errôneas sobre o assunto (Primi, 2003).

Foi constatado que, no senso comum, a descrição de alguém ou de uma ação inteligente está relacionada às ações desempenhadas com sucesso. Os não-especialistas, provavelmente, vão dizer que *inteligência* é uma faculdade que as pessoas usam para resolver problemas: quanto mais inteligente a pessoa for, maior sua capacidade de resolução das dificuldades que encontra. É comum ouvirmos o termo *inteligência* na conversa informal do dia-a-dia. Também é usual a relação entre *inteligência* e conhecimento. Como já mencionado, estes fatos podem ser denominados de aderência de significados produzidos no senso comum. E o mais interessante é que a algumas das definições populares coincide, em parte, com a visão ou versão acadêmica e científica do construto *inteligência* (Colom, 2006b).

2.1.1. Histórico

Os primeiros estudos científicos sobre inteligência nos remetem à Escola Experimental de Wundt, em 1862. Este autor foi o precursor da psicologia experimental com escritos sobre a teoria da percepção sensorial (Figueiredo, 2000). O seu laboratório é considerado o ponto inicial da psicologia moderna por substituir a experimentação fisiológica pela experimentação direta de eventos mentais (Gomes, 2004). Em seguida, ao apresentarem a hipótese de que os fenômenos intelectuais seriam respostas de processos associativos, desencadeados por sensações simples para depois atingirem o pensamento, Sir Francis Galton e James Cattell tornaram-se, também, referências na área (Almeida et al., 1989). Dentro desta perspectiva, surgiram, nos Estados Unidos

e na Inglaterra, vários testes sensoriais e motores, caracterizados como sendo, nestes países, os primeiros ensaios de instrumentos de avaliação das capacidades intelectuais. É interessante assinalar que Galton e Cattell deram ênfase, em suas investigações, às diferenças individuais, configurando-se, assim, o principal objeto de estudo da inteligência na primeira metade de século XX (Almeida et al., 1989).

Na França, a partir de uma solicitação ministerial, em 1905, surge um instrumento de diagnóstico escolar, criado por Alfred Binet (Costa et al., 2004). Este material que foi, posteriormente, considerado o primeiro teste de inteligência e o primeiro estudo sobre QI, consistia em um conjunto de tarefas breves. O objetivo deste teste – denominado escala de inteligência Binet-Simon - era identificar crianças com dificuldades em acompanhar um programa escolar normal e reconhecer uma população que necessitava de educação especial (Almeida et al., 1989)

A partir da experiência de Binet, os instrumentos psicométricos tiveram muito êxito, sobretudo na Europa e nos Estados Unidos. Surge a abordagem psicométrica, considerada, então, um marco da objetividade científica na área da psicologia.

A maioria dos instrumentos usados na época — como os testes de Binet- Simon (Almeida et al.,1989) — avaliava, não diretamente a inteligência, mas algo muito próximo dela, como desempenho escolar e habilidades específicas (Neisser et al., 1996). Binet não propõe uma teoria da inteligência e sim um conceito a respeito do tema e, comumente, encontramos seu nome relacionado ao surgimento de estudos na área.

Desde então, as investigações acerca deste fenômeno desenvolveram-se enormemente e, mesmo nos dias de hoje, a inteligência tem sido um construto exaustivamente investigado pelos psicólogos. Esses esforços acabaram por oferecer uma multiplicidade de definições acerca da inteligência ainda que existam alguns atributos que permeiam várias dessas definições. De acordo com Roberto Colom, a inteligência pode ser definida como "capacidade mental muito geral que permite raciocinar, planejar, resolver problemas, pensar de maneira abstrata, compreender idéias complexas e aprender" (Colom, 2006b).

Atualmente, existem três concepções teóricas de muito destaque que são consideradas como as linhas de estudo de maior evidência e maior capacidade explicativa: a abordagem neurofisiológica (ou biológica), a cognitiva e a psicométrica (Flores-Mendonza & Nascimento, 2001). Cada uma dessas perspectivas utiliza conceitos próprios e se debruça sobre a inteligência a partir de referenciais teóricos específicos. Entretanto, é possível considerar tais diferenças como complementares e não excludentes. Têm ocorrido tentativas de aproximar as diversas correntes, no sentido de relacionar resultados dos testes psicológicos com os processos cognitivos. Percebe-se aí o desejo de buscar características universais da inteligência humana, articulando matrizes teóricas diferentes na tentativa de uma compreensão mais global deste fenômeno.

2.1.2. Abordagem Neurofisiológica da Inteligência

Sabe-se que a pesquisa sobre as bases biológicas da inteligência tem avançado muito, sobretudo no começo do século XXI (Gignac et al., 2003).

Essa abordagem enfatiza a hereditariedade genética nas diferenças individuais e, portanto, investiga a possibilidade de existir uma base biológica para a inteligência (Jensen, 1998, *apud* Haier, 2006). Os pesquisadores desta abordagem estudam a base biológica deste construto e têm como objetivo verificar qual a sua relação com as propriedades cerebrais, embora seja um tanto quanto complicado identificar essas propriedades específicas. A importância de se reconhecer e localizar determinada propriedade do cérebro relacionada à inteligência está na possibilidade de existir maneiras de se aprimorar a capacidade intelectual.

Estudos experimentais recentes, em animais com lesões cerebrais, sugerem que um conjunto de áreas no cérebro pode estar relacionado ao desempenho de tarefas específicas para solução de problemas e que outro conjunto de áreas estaria associado a uma capacidade geral para solução de problemas, denominado de *g* biológico. (Thompson et al.,1990 *apud* Haier, 2006). Nesse estudo, os pesquisadores "provocaram" lesões em mais de mil ratos para tentar mapear e compreender a organização cerebral e sua relação com a inteligência.

O resultado desse trabalho permitiu identificar oito áreas do cérebro que podem influenciar a capacidade geral e a solução de problemas: tálamo ventro-lateral; formação reticular da ponte, caudado-putâmen dorsal, globo pálido, substância-negra, áreas tegmentais ventrais, rafe mediana e colículo superior. Lesões em qualquer dessas áreas representaram uma piora significativa no desempenho cognitivo (Thompson et al.,1990 *apud* Haier, 2006).

Estes achados significaram um marco importante para o estudo da abordagem neurofisiológica da inteligência porque sinalizaram a possibilidade

da existência de áreas do cérebro humano que explicariam as diferenças individuais, principalmente no que diz respeito à solução de problemas.

Outra metodologia, atualmente muito usada nos estudos sobre a base biológica da inteligência é a que utiliza a técnica de imagem com tomografia por emissão de pósitrons (PET) para obtenção de imagens cerebrais, que fornece uma importante gama de informações sobre o funcionamento do cérebro. Esta técnica consiste em injetar um traçador radioativo ligado a uma glicose especial que será captada pelo cérebro do sujeito a ser avaliado. Toda vez que um neurônio é ativado a glicose é consumida, com emissão de radiação. Quanto maior a atividade cerebral maior o consumo de glicose (Haier, 2006).

Nessa técnica, o sujeito é orientado a realizar uma função cognitiva após a injeção do traçador de modo que seja possível verificar, por meio de tomografias, as áreas mais ativas do cérebro durante a realização da atividade. Este procedimento tem sido muito utilizado pela psicologia (Haier, 2006).

Haier et al. (2004) têm realizado estudos utilizando PET na tentativa de localizarem “centros de inteligência” no cérebro. Um destes revelou que algumas regiões cerebrais eram mais ativadas do que outras. Entre elas, estariam áreas do córtex frontal, temporal e occipital. Foi levantada a hipótese de que estas áreas seriam correspondentes aos “centros de inteligência”. Os autores, entretanto, relutaram em chegar a essa conclusão, pois a amostra do estudo era pequena, com apenas oito sujeitos investigados (Haier,1998).

A hipótese atual estudada pelos pesquisadores da abordagem biológica acerca da inteligência é que ela estaria relacionada com as funções do lobo frontal e do temporal (Haier, 2006). De acordo com Jensen (1998), os mesmos

fatores biológicos responsáveis pela inteligência seriam também fundamentais para a diferenciação individual.

Ainda que não seja essa a abordagem adotada neste trabalho, alguns destes conceitos serão evocados posteriormente.

2.1.3. Abordagem Cognitiva da Inteligência

No final dos anos 60, a psicologia cognitiva iniciou estudos na tentativa de compreender as diferenças nos resultados dos testes de inteligência entre os indivíduos, apontadas pelos testes psicológicos (Colom, 2006a). Estes estudos começaram explorando tarefas em laboratórios e relacionando as diferenças individuais apresentadas nestas tarefas com as diferenças observadas a partir dos testes padronizados. Dessa maneira, tais estudos sugeriam uma relação entre as capacidades medidas pelos testes de inteligência e determinados parâmetros do processamento da informação.

Ao longo dos anos, pesquisas com o enfoque cognitivo têm sido empreendidas com o objetivo de conhecer as capacidades intelectuais — como memória e atenção. A psicologia cognitiva propõe um conceito de inteligência como resultado de processos mentais com o interesse incidindo sobre os modos de processar informações e não apenas no resultado final do processo. O controle das variáveis recai sobre a compreensão da situação por parte do sujeito e da sua compreensão sobre esta mesma situação (Almeida et al., 1989).

A rigor, a abordagem cognitiva acerca da inteligência investiga determinados parâmetros do processamento de informação por meio de tarefas

cognitivas elementares (ECTs). A maioria das ECTs são tão básicas, que qualquer pessoa — independentemente do nível intelectual — é capaz de executar. As diferenças entre os indivíduos são mensuradas a partir do Tempo de Reação (TR). Outras capacidades mentais muito avaliadas nesta abordagem são a Memória de Curto Prazo (MCP) e a Memória de Longo Prazo (MLP). A memória de curto prazo inclui a memória primária e a memória de trabalho (MT) e caracteriza-se por ser uma capacidade limitada de armazenamento. A memória de longo prazo inclui a memória episódica e a memória semântica, sendo que a primeira serviria como "depósito" e a segunda como local de armazenamento de informações codificadas simbolicamente (Colom & Flores-Mendonza, 2006).

A MT parece fundamental para explicar a relação entre tempo de reação e inteligência. Isto porque a MT tem características específicas que interferem na velocidade de processamento: limitada capacidade de armazenamento e transitoriedade da informação, ou seja, as informações são retidas por um curto tempo (Colom & Flores- Mendonza, 2006).

Os estudos sobre o processamento humano de informação, ou seja, a respeito da abordagem cognitiva da inteligência parecem apontar para a capacidade da MT como elemento comum entre as diferenças nos rendimentos individuais.

2.1.4. Abordagem Psicométrica da Inteligência

Considerada a mais antiga das abordagens, a concepção psicométrica da inteligência é utilizada na descrição dos indivíduos e de seus comportamentos (Almeida et al.,1989). Para Yela (1991) essa abordagem tem enfoque nas diferenças entre as pessoas e se ocupa em identificar as aptidões cognitivas e

suas estruturas e são maneiras de se descrever a inteligência ou os elementos que a compõem. São teorias que foram desenvolvidas ao longo do século XX e foram fundamentais para a discussão da psicologia como ciência e sua aplicação prática (Andrés-Pueyo, 2006).

Essa abordagem recebe o nome de psicométrica porque os resultados são obtidos por meio, sobretudo, de testes psicológicos e os estudos abordam o desenvolvimento cognitivo. A teoria psicométrica acerca da inteligência significa uma clara contribuição das diferenças individuais, para a psicologia (Andrés-Pueyo, 2006). Ela contribuiu para o conhecimento do fenômeno da inteligência na prática educacional, clínica e organizacional.

A psicometria pressupõe a existência de fatores, ou aptidões, internos subjacentes à atividade intelectual (Almeida et al.,1989). Desta forma, a mensuração da inteligência, por meio dos testes psicológicos, parte da concepção de que inteligência é uma faculdade mental mensurável.

Os estudos psicométricos a respeito da inteligência iniciaram-se nos primeiros anos do século XX com os achados de Charles Spearman (Colom, 2006). Ele propôs seguir a tradição de Galton para compreender a variabilidade do rendimento cognitivo entre os indivíduos e se essa variação originava-se de uma ou mais capacidades intelectuais. A análise fatorial também é fruto de seus estudos e a sua principal concepção é a de que um conjunto aparentemente complexo de medidas de variáveis observáveis pode ser simplificado por meio de um conjunto menor de variáveis hipotéticas não-observáveis, as variáveis-fonte (Pasquali & Primi, 2003).

Spearman (1927) contribuiu para o estudo da concepção psicométrica da inteligência, especialmente quando ele propôs a adoção de um conceito, o

fator g, por se tratar de um conceito de grande utilidade preditiva nos processos de aprendizagem laboral e educacional. Spearman - e não só ele - defendeu a idéia de que a inteligência teria um caráter unitário, a partir dos resultados dos testes de inteligência, evidenciando que cada teste não media um atributo independente. Ele observou, por meio do cálculo de correlações, que havia uma relação positiva entre as tarefas e concluiu que todas as medidas de inteligência relacionavam-se com alguma coisa geral e comum da inteligência, o que a posteriori foi denominado de *fator g* (Andrés-Pueyo, 2006).

A partir dessa teoria explica-se a existência de uma capacidade geral que influi em todas, ou em quase todas, as capacidades que expressam o rendimento cognitivo. A corrente de teóricos que apóia o *fator g* acredita que a inteligência é uma capacidade única com aplicações variadas e que pode ser aplicada a qualquer situação-problema.

Atualmente, é sabido que o *fator g* está relacionado, principalmente, com "tarefas de indução, raciocínio, compreensão de linguagem, atenção, velocidade de processamento, processamento da informação e memória de trabalho" (Colom, 2006b).

Segundo a concepção do *fator g* toda atividade mental intelectual envolveria, em maior ou menor grau, uma única capacidade, indicando a existência de processos cognitivos comuns aos diferentes tipos de atividades mentais. Dessa maneira, *o fator g* permearia o nível de todas as realizações do indivíduo.

Spearman (1927) buscou estudar a natureza do *fator g* em termos de funcionamento cognitivo e o definiu a partir de três processos básicos: (a) *apreensão das experiências,* significando uma capacidade ligada à percepção,

à rapidez e à acuidade com que as pessoas percebem os estímulos, bem como aos processos de auto-percepção da atividade consciente; (b) *edução de relações,* referindo-se à capacidade maior ou menor de estabelecer relações entre duas ou mais idéias, sejam elas originadas da percepção ou de representações mnêmicas (por exemplo, pensar ou ver um elefante e uma garça e relacioná-los a uma categoria: animais; (c) *edução de correlatos,* referindo-se à capacidade maior ou menor que as pessoas demonstram de criar novas idéias a partir de uma idéia e uma relação (por exemplo: a partir de uma categoria como a dos animais, evocar idéias particulares como jacarés, gorilas, etc). Estes processos estariam presentes em todas as atividades mentais não importando o conteúdo (matemático, verbal, artístico, etc).

David Wechsler é outro pesquisador importante da abordagem psicométrica, tendo desenvolvido uma escala de inteligência, em 1938, e que recebeu, inicialmente, o nome de Wechsler-Bellevue. Uma das características desta escala – e que permanece em todas as outras versões – é a mensuração de uma capacidade geral da inteligência, além de avaliar a capacidade verbal e a execução. Durante a segunda guerra, Wechsler desenvolveu a segunda edição da Escala de Inteligência Wechsler-Bellevue. Essa versão foi importantíssima percussora das Escalas WISC- III (Wechsler, 2002).

Dentro da abordagem psicométrica da inteligência, outra forma de ver o fenômeno, sendo, de certa maneira, distinta da teoria do *fator g,* é a corrente denominada "teoria das inteligências múltiplas". Iniciada por Thurstone (Thurstone 1935 *apud* Colom, 2006b), quase à mesma época que Spearman, essa versão propõe diversos tipos específicos de inteligência, servindo de várias maneiras para o comportamento adaptativo dos indivíduos. A *posteriori*,

essa corrente teve outras referências como Guilford e atualmente Sternberg e Gardner (Colom, 2006b).

Desta maneira, o termo psicométrico é utilizado como conceito amplo para indicar que se trata de estudo quantitativo a respeito da inteligência e se fundamenta na análise quantitativa das diferenças individuais a partir do modelo da análise fatorial (Colom, 2006b).

Uma crítica feita de forma recorrente à teoria psicométrica é que ela apresenta uma visão restrita a respeito da influência do ambiente. De modo geral, os resultados dos testes psicológicos não levam em conta as condições ou competências de sujeitos que têm condições de vida mais precárias. Portanto, ao tirar as conclusões finais ou realizar análises dos resultados é necessário ter clareza sobre as limitações dos instrumentos e de seu caráter relativo (Almeida et al.,1989) .

A grande maioria dos testes não possui, em seus conteúdos, a solução de problemas relacionada com o cotidiano ou com a experiência dos sujeitos de culturas específicas ou de grupos de minorias étnicas. Assim, sujeitos que pertencem a comunidades onde as atividades práticas são mais valorizadas do que as acadêmicas provavelmente apresentarão resultados inferiores nos testes psicológicos (Cunha, 1993).

O que pode ser feito, a fim de minimizar essa limitação — uma vez que é sabido que abster os aspectos culturais dos testes psicológicos é uma ilusão— é conhecer – e levar em consideração – as características e as diferenças culturais de determinada sociedade antes de se aplicar um dado instrumento (Cunha, 1993).

Apesar de tais aspectos negativos e de suas críticas, a abordagem psicométrica ainda representa a corrente mais sólida, a mais antiga — e, portanto, a mais bem estabelecida — e com pesquisas mais robustas no que diz respeito ao estudo da inteligência. Por todas essas razões, foi utilizada, no presente estudo, a abordagem psicométrica da inteligência, que tem sido, atualmente, a mais adotada em investigações deste tipo (Neisser et al., 1996). Além disso, é preciso ressaltar que os testes utilizados nesta pesquisa são instrumentos validados para nossa população e com grande credibilidade no meio acadêmico, construídos à luz dos conceitos psicométricos da inteligência.

2.2. Instrumento Psicométrico de Avaliação da Inteligência: WISC- III

Na década de 1930, David Wechsler desenvolveu a Escala de Inteligência Wechsler-Bellevue com o objetivo de avaliar a medida geral de capacidades mentais, divididas em duas escalas: verbal e execução.

O WISC- III faz parte da Escala de Inteligência Wechsler para crianças, em sua terceira edição. Tem o objetivo de avaliar a capacidade intelectual de crianças entre 06 anos e 16 anos e 11 meses e, tal como em modelos anteriores, possibilita investigação minuciosa das habilidades cognitivas de crianças e adolescentes. Assim como nas as edições anteriores, o WISC- III é composto por vários subtestes, todos avaliando aspectos distintos da inteligência e fornece três medidas: o QI total, o QI de execução e o QI verbal. Além disto, nesta versão quatro índices fatoriais são fornecidos (Nascimento & Figueiredo, 2002): velocidade de processamento (VP); organização perceptual

(OP); compreensão verbal (CV) e resistência à distração (RD). Na tabela 2.2.1 são apresentadas as características gerais do teste.

Tabela 2.2.1 Características Gerais do teste WISC- III

População	6 anos a 16 anos e 11 meses
Forma de Aplicação	Individual
Tempo de Aplicação	Em torno de 90 minutos
Número de subtestes	13
Resultados em QI	Total, Verbal e Execução
Resultados em índices Fatoriais	ICV, IOP, IVP e IRD

Nota: ICV= Índice de Compreensão Verbal; IOP= Índice de Organização Perceptual; IVP= Índice de Velocidade de Processamento; IRD= Índice de Resistência à Distração. De acordo com Nascimento & Figueiredo, 2002.

Para se compreender a natureza do teste e a lógica utilizada pelo autor, na criação de cada item, é importante ressaltar o conceito de inteligência formulado por David Wechsler, em 1994. Para o autor, inteligência é "uma capacidade global e agregada do indivíduo agir com propósito, pensar racionalmente e lidar efetivamente com seu meio ambiente" (Wechsler, 2002). Em decorrência dessa maneira de se conceber a inteligência, como algo complexo e abrangente, o WISC- III, assim como as versões anteriores, é composto por vários subtestes, avaliando habilidades diferentes que, somadas, vão resultar na capacidade geral do indivíduo, sendo possível, dessa maneira, mensurar uma capacidade global, mas que se mostra, às vezes, de forma segregada. O WISC - III americano possui 13 subtestes. Na versão brasileira o subteste Labirintos não foi validado. O teste é dividido em duas grandes partes:

uma verbal e outra de execução. Seis subtestes compõem cada parte como demonstrado na tabela 2.2.2.

Tabela 2.2.2 - Composição do WISC- III

Conjunto Verbal	Conjunto de Execução
Informação	Completar Figuras
Semelhança	Códigos
Aritmética	Arranjos de Figuras
Vocabulário	Cubos
Compreensão	Armar Objetos
Dígitos	Procuras Símbolos
	Labirintos

De acordo com Nascimento & Figueiredo, 2002.

Assim sendo, os subtestes que compõem o WISC- III foram propostos para avaliar as diferentes habilidades intelectuais como raciocínio abstrato, memória, informações e vocabulário, como apresentados na tabela 2.2..3.

Tabela 2.2.3 - Descrição dos Subtestes do WISC- III

Subteste	O que avalia
Vocabulário	Desenvolvimento da linguagem e o conhecimento de palavra.
Semelhanças	Formação do conceito verbal e pensamento lógico abstrato (categórico)
Aritmética	Capacidade de resolver as quatro operações matemáticas básicas e a habilidade de resolução de problemas complexos.
Dígitos	Recordação e repetição imediata
Informação	Quantidade de informação geral que a pessoa assimila do seu ambiente circundante
Compreensão	Manifestação de informação prática, avaliação e uso de experiências passadas e conhecimento dos padrões convencionais de comportamento
Completar Figuras	Diferenciar o essencial dos detalhes não essenciais e requer o conhecimento do objeto, algum raciocínio e memória de longo prazo. Reconhecimento visual sem atividade motora essencial.
Códigos	Aprender tarefas não familiares, envolvendo velocidade e acurácia na coordenação olho/mão e

	memória visual de curto prazo.
Cubos	Organização perceptual e visual, conceptualização abstrata (análise do todo em suas partes componentes), formação de conceito não-verbal e visualização espacial)
Arranjo de Figuras	Reconhecer a essência da estória e antecipar e compreender a seqüência de eventos sociais, estando então envolvidas a capacidade de antecipação das conseqüências, habilidade de planejamento e seqüência temporal e conceitos temporais.
Procurar Símbolos	Atenção e rapidez de processamento
Armar Objetos	Coordenação visomotora e habilidade de organização perceptual, bem como a capacidade de percepção das partes e do todo.
Labirintos	Capacidade de planejamento e coordenação visomotora.

De acordo com Nascimento & Figueiredo, 2002.

Na Tabela 2.2.3 percebemos que cada subteste avalia um conjunto de habilidades cognitivas, indo ao encontro da definição de Wechsler de que a inteligência é global — porque é única — sendo também a somatória de capacidades específicas. Os resultados finais permitem traçar o perfil intelectual do examinando, além de oferecer uma idéia geral da sua capacidade mental.

2.3. Fenilcetonúria

A fenilcetonúria (PKU), inicialmente denominada de oligofrenia fenilpirúvica, foi a primeira desordem metabólica, identificada como uma doença associada ao retardo mental (Sullivan & Chang,1999). Foi descoberta em 1934 pelo norueguês Dr. Asbern Folling, a partir do estudo de dois irmãos que apresentavam deficiência mental grave, além de um odor característico na urina, entre outros vários sintomas (Fölling I, 1994).

É uma doença genética, autossômica recessiva, causada por uma mutação em um gene localizado no braço longo do cromossomo 12,

responsável pela codificação da enzima fenilalanina hidroxilase (PAH) (Scriver & Kaufman, 2001).

Essa enzima é responsável pela conversão da fenilalanina (phe) em tirosina (tyr) (Huijbregts et al., 2002a). Devido à mutação, o indivíduo fenilcetonúrico produz uma enzima mutante sem atividade metabólica ou com atividade deficiente. A conversão de phe em tyr é parte de uma via metabólica eficiente que, quando não funciona perfeitamente, ocasiona acúmulo do aminoácido e de vários de seus metabólitos, como os ácidos fenilpirúvico, fenilacético e fenilático, sintetizados por uma via fisiológica do metabolismo, não usual e pouco eficaz.

Além disso, a metabolização de phe em tyr é um processo importante para a biogênese dos neurotransmissores dopamina e norepinefrina: a enzima tirosina hidroxilase converte a tyr em L-dopa que é a base para a produção da dopamina (Guyton, 2002). Na fenilcetonúria não tratada, a fenilalanina não é convertida em tirosina e resulta em altos níveis de phe na corrente sangüínea, os quais produzem efeitos tóxicos no sistema nervoso central. O excesso de fenilalanina causa, também, uma diminuição da entrada de tirosina e de triptofano, nos neurônios — por competição pelos sítios de ligação na membrana citoplasmática ou pela barreira hematoencefálica — ocasionando, portanto, um declínio na produção de neurotransmissores, sobretudo da dopamina.

A dopamina é um neurotransmissor que produz sensações de satisfação e prazer. Os neurônios dopaminérgicos podem ser divididos em três grupos, com diferentes funções. O primeiro grupo regula os movimentos e sua deficiência e tem sido associado à doença de Parkinson. O segundo grupo,

chamado de mesolímbico, funciona na regulação do comportamento emocional. O terceiro grupo — associado com déficits neuropsicológicos — é denominado de mesocortical, projeta-se apenas para o córtex pré-frontal e está envolvido com várias funções cognitivas e comportamentais, assim como a aspectos emocionais, especialmente com o estresse.

Quando não tratada em tempo a PKU manifesta-se clinicamente entre três e seis meses de idade, por hiperatividade, irritação, convulsões, desnutrição protéico-energética, cheiro característico (mofo), hiperreflexia, atraso do desenvolvimento e retardo mental, de graus e intensidades variáveis, mas sempre irreversível (Scriver & Kaufman, 2001).

Nos indivíduos fenilcetonúricos não tratados, ou tratados tardiamente, os níveis sangüíneos de phe podem ser até 10 vezes maiores que os níveis de uma pessoa sem a doença, provocando comprometimento cerebral difuso. Desta forma, o diagnóstico e o tratamento precoces são fundamentais e possíveis pelo teste de triagem neonatal, evitando-se o retardo mental (Huijbregts et al, 2002b).

Em Minas Gerais, a triagem neonatal para fenilcetonúria é realizada desde 1993. Popularmente conhecido como “teste do pezinho”, pela relação com o local onde é retirada a amostra de sangue do recém-nascido (região do calcanhar), ele deve ser realizado no quinto dia de vida da criança. Em Minas Gerais a doença está presente em vários grupos étnicos, tem incidência variada e é de cerca de 1/21.000 recém-nascidos vivos (Martins, 2005).

2.3.1. Tratamento

O tratamento da fenilcetonúria é feito pela utilização de uma dieta restrita em alimentos ricos em phe e, portanto, restrita em proteínas naturais, em particular, daquelas de alto valor biológico. Alimentos como carne, leite, farinha de trigo, soja, feijão e outras leguminosas, e todos os alimentos derivados ou contendo estes nutrientes, são proibidos na dieta do fenilcetonúrico. A ingestão de algumas verduras, legumes e cereais é controlada (por exemplo: batata, abóbora, arroz), com a intenção de se manter os níveis sangüíneos de phe dentro do preconizado para a faixa etária do indivíduo. Alimentos como açúcar, óleos vegetais e algumas frutas são permitidos de maneira mais livre. Para completar o aporte protéico diário, necessário para crescimento e desenvolvimento adequados, utiliza-se uma mistura de aminoácidos – ou hidrolisado protéico – com nenhum conteúdo ou com pequena concentração de phe. Em geral, este composto é suplementado com vitaminas e minerais.

Como a fenilalanina não pode ser eliminada completamente da dieta do paciente, por se tratar – também para os fenilcetonúricos - de um aminoácido essencial, é necessário controle permanente dos alimentos ingeridos, a fim de se monitorar a ingestão do aminoácido, mantendo-se nível sangüíneo dentro de limites considerados seguros, para cada faixa etária.

Na grande maioria dos países, incluindo o Brasil, preconiza-se a manutenção do tratamento durante toda a vida. Estudos têm mostrado que a liberação da dieta pode acarretar vários danos no desenvolvimento cognitivo, como redução da inteligência, alteração na atenção e na concentração e até mesmo mudanças comportamentais, como agressão e irritabilidade (Weglage et al., 1992, Waisbren et al., 1991).

Em Minas Gerais, o Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (SEG-HC-UFMG) é o centro de referência para atendimento aos pacientes fenilcetonúricos e seus familiares. (Starling et al., 1999). No dia da primeira consulta dosa-se a phe no sangue, para definição da conduta a ser adotada. Neste exame, caso a dosagem de phe sangüínea esteja entre $\geq$ 240 mcmol/L e < 600 mcmol/L, a criança recebe o diagnóstico de provável hiperfenilalaninemia não-PKU. É indicada uma dieta adequada em relação à concentração protéica e a criança passa a ser acompanhada até os seis anos de idade, quando recebe alta. No caso de paciente do sexo feminino, os pais recebem orientação para que a filha retorne ao Serviço no início da puberdade, para que receba informações – e conduta - a respeito da possível teratogenicidade dos níveis sangüíneos elevados de phe.

Caso o resultado da dosagem de phe no sangue, no exame realizado na primeira consulta, seja $\geq$ 600mcmol/L, o tratamento da criança é iniciado imediatamente.

Na tabela 2.3.1.1 encontram-se especificados os valores de referência das concentrações de fenilalanina sangüínea e a classificação dos pacientes quanto ao controle dietético, nas diversas faixas etárias, da forma utilizada no SEG-HC-UFMG.

Tabela 2.3.1.1: Classificação do controle dietético dos pacientes fenilcetonúricos, de acordo com os níveis sangüíneos phe, para cada faixa etária.

Idade	Dosagem de phe (mcmol/L)	Controle
Recém-nascido < 6anos	< 360 > 360 ≤ 480 > 480	Adequado Regular Inadequado
≥ 6 < 10 anos	≤ 480 > 480 ≤ 600 > 600	Adequado Regular Inadequado
≥ 10 anos	≤ 600 >600≤700 >700	Adequado Regular Inadequado

De acordo com Starling, 2005.

O acompanhamento destes pacientes é realizado por meio de consultas periódicas com os diversos profissionais da equipe: médicos, nutricionistas, psicólogos, assistentes sociais.

2.3.2. Equipe Multiprofissional

Uma equipe multidisciplinar — composta por médicos, nutricionistas, psicólogos e assistentes sociais — é responsável pelo tratamento e acompanhamento dos pacientes atendidos no SEG-HC-UFMG. Cada um destes profissionais atende o fenilcetonúrico e/ou seus familiares a partir da perspectiva de atenção integral.

As consultas nutricionais são realizadas semanalmente até os seis meses de idade, quinzenalmente entre seis e doze meses, mensalmente entre o primeiro e o segundo ano. A partir daí os pacientes são atendidos bimensalmente pela equipe de nutrição, mas as dosagens sangüíneas de phe são realizadas mensalmente.

A equipe de psicologia atende a família no dia da primeira consulta. Depois, os atendimentos individuais são realizados de acordo com a

necessidade de cada família. Ao mesmo tempo, acontece o acompanhamento do desenvolvimento da criança por meio de aplicação de provas piagetianas, de entrevistas com os responsáveis, relatórios escolares periódicos, da aplicação do Teste Matrizes Progressivas Coloridas de Raven e pela observação do próprio paciente.

2.4. Inteligência X Fenilcetonúria

Tratar de fenilcetonúria e inteligência, neste contexto, se faz necessário. Em primeiro lugar, como se pretende expor ao longo deste tópico, este ainda é um assunto pouco, ou quase nada, explorado no Brasil. Existe um número significativo de estudos na literatura internacional, porém ainda é raro encontrar estudos publicados que abordem a população brasileira.

Em segundo lugar, ainda não foi realizado nenhum estudo, desta natureza, com a população mineira e este trabalho possibilitará a construção do perfil cognitivo destes pacientes, como forma de reconhecer ganhos e/ou perdas cognitivas, a partir do tratamento da fenilcetonúria que é realizado com tais pacientes.

A triagem neonatal para PKU, iniciada em 1960, tem como objetivo principal evitar o retardo mental. Com identificação precoce e dieta restrita na ingestão de fenilalanina, as crianças com PKU mantêm perfomances dentro do limite intelectual geral. Seus escores, entretanto, costumam ser ligeiramente menores que os de seus irmãos sem PKU (Waisbren et al., 1994).

A rigor, alguns estudos relatam que, mesmo tratados precocemente, os indivíduos acometidos pela fenilcetonúria podem apresentar atrasos do desenvolvimento, principalmente relativos à cognição, como uma leve redução

da inteligência, pequenos danos neurológicos e brandas alterações das funções cognitivas (Seashore et a., 1985; Waisbren et al., 1994; Arnold et al., 1998, Huijbregts et al., 2002a, White et al., 2002).

Nos casos em que a alteração do desenvolvimento é sutil, somente a avaliação psicológica quantitativa poderá mensurar o quanto estes pequenos danos repercutem na vida intelectual do indivíduo acometido.

Uma das explicações para a existência destas leves alterações cognitivas seria a de que, mesmo com a dieta restrita em fenilalanina, não é possível eliminar ou diminuir a ingestão do aminoácido o suficiente para que se mantenham níveis sangüíneos dentro dos limites encontrados nos indivíduos normais, sob pena de acontecerem danos sistêmicos e neurológicos tão graves quanto os que ocorrem com o excesso. Neste caso, para conseguir ingestão protéico-energética adequada ao crescimento e ao desenvolvimento do indivíduo, são mantidos níveis sangüíneos de phe muito superiores aos encontrados em pessoas sem a doença: em geral de duas a dez vezes maiores, dependendo da faixa de idade em que se encontra o paciente (Huijbregts et al., 2002b).

A conversão deficitária de phe em tyr — precursor da dopamina — torna este último, em geral, um aminoácido essencial para os fenilcetonúricos. Alguns autores acreditam que, nem sempre, a dieta instituída seria capaz de manter as necessidades orgânicas em relação a este micronutriente (Acosta et al.,2003). No córtex pré-frontal — região responsável pela maioria das funções cognitivas e área do planejamento e execução dos processos cognitivos — o excesso de phe determinaria, por competição, menor entrada de tirosina *(tyr)* e de triptofano (trip) no neurônio. A deficiência desses dois aminoácidos

diminuiria a formação de neurotransmissores, sobretudo das catecolaminas, interferindo no desenvolvimento cognitivo (Diamond,1996). O desenvolvimento do lobo frontal depende fundamentalmente da presença de níveis normais de neurotransmissores. Quando há ausência ou diminuição destes — como acontece com a PKU — o desenvolvimento é interrompido (Dennis et al., 1999).

Outra explicação para o surgimento de danos cognitivos nestes pacientes é que as altas concentrações sangüíneas e liquóricas da fenilalanina, em especial, e de seus metabólitos estão relacionadas com a redução da biossíntese da mielina – que atua como isolante elétrico, contribuindo para a velocidade de propagação do impulso nervoso ao longo do axônio - e com a realização das sinapses, além de uma diminuição da arborização dos dendritos (Gassió, 2005a).

Shalev et al. (2000) relataram que danos neurológicos têm sido encontrados na velocidade do processamento de informação dos pacientes fenilcetonúricos. A hipótese investigada por estes autores é a de que danos específicos relacionados com altas concentrações de phe e baixas concentrações de tyr na fenilcetonúria podem contribuir para disfunção da porção dorsolateral do córtex pré-frontal. De acordo com essa hipótese os neurônios “dependentes” da dopamina no córtex pré-frontal teriam características especificas, causando, nesta região do cérebro, em particular, sensibilidade às oscilações da tirosina.

Azen et al. (1991) publicaram o resultado de um estudo colaborativo entre 16 centros de tratamento da fenilcetonúria nos Estados Unidos, iniciado em 1967. Eles estudaram, prospectivamente, os efeitos da dieta restrita em

phe no crescimento e desenvolvimento destas crianças até os 12 anos de idade. Todos os pacientes foram diagnosticados a partir de triagem neonatal e iniciaram tratamento com menos de cento e vinte dias de vida. Os testes utilizados foram o Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-R) e o Wilde Range Achievement Test (WRAT). Os responsáveis, pelas crianças, foram avaliados pelo Wechsler Adult Intellingence Scale (WAIS). Foram analisadas outras variáveis como a data de inicio do tratamento e o controle dietético por um período de seis meses aos 2, 4, 6, 8 e 10 anos de idade. Foi realizada, ainda, análise de regressão múltipla para determinar qual variável seria preditora do desempenho intelectual dos pacientes. Os autores encontraram uma correlação positiva entre o desempenho intelectual das crianças, o QI dos responsáveis e a falta de controle dietético. Crianças que mantiveram concentrações sangüíneas de phe menores que 900 mcmol/L, até os dez anos de idade, não apresentaram diferenças nos escores, exceto na habilidade aritmética. Percebeu-se um declínio no desempenho entre seis e 12 anos de idade em 90% dos pacientes. Entretanto, os resultados mostraram que a variável de maior influência no QI das crianças foi o QI de seus pais, sendo seguida pela idade de início do tratamento, como a segunda variável de mais forte influência.

Outra alteração descrita na literatura diz respeito à atenção sustentada. Huijbregts et al. (2002a) relataram avaliação da função cognitiva em 57 pacientes fenilcetonúricos, entre sete e 14 anos de idade, comparados a 65 crianças de grupo controle, sem a doença. A avaliação do QI foi realizada utilizando o WISC- R, tendo sido utilizada uma bateria de testes selecionada a partir da Amsterdam Neuropsychological Task (ANT), com tarefas de atenção

sustentada. Foram estudadas as correlações entre a média de phe sangüínea no primeiro mês de vida, durante os dois primeiro meses de idade e dos dois anos que antecederam a aplicação do teste, além do QI e da condição sócio-econômica dos pacientes. Os resultados mostraram que pacientes fenilcetonúricos que apresentaram níveis sangüíneos de phe maiores que 360 mcmol/L, nas idades em que foram dosados os níveis de phe, mostraram-se mais lentos e menos consistentes quando comparados ao grupo controle. Importante ressaltar, que os pacientes que tiveram exames menores que 360mcmol/L não apresentaram resultados piores que os controles e tiveram desempenho significativamente melhor que o grupo com altas concentrações de phe no sangue.

A ausência de diferença entre o grupo com baixos níveis sangüíneos de phe e o grupo controle e a significativa diferença entre este grupo e o grupo com altas concentrações de phe no sangue, no que diz respeito à atenção sustentada e ao tempo de resposta de execução das tarefas, reforça a tese sobre a importância de se continuar com a restrição alimentar, sobretudo até a adolescência.

A importância do controle dietético nos primeiros anos de vida está universalmente reconhecida. Porém, a necessidade da continuação da restrição alimentar de forma mais rígida nos anos que se seguem ainda não está clara e é motivo de controvérsia entre diversos centros de estudo (Greeves et al, 2000). Entretanto, tem sido verificada uma redução nos escores de QI em indivíduos que interromperam o tratamento dietético, no início da adolescência (Greeves et al., 2000).

Malloy-Diniz et al. (2004) pesquisaram déficit específico das funções executivas nas crianças fenilcetonúricas em acompanhamento pelo SEG-HC-UFMG, cuja média sangüínea de fenilalanina encontrava-se entre 360 e 600 mcmol/L. Participaram deste estudo 21 crianças fenilcetonúricas de nove meses de idade, diagnosticadas e tratadas precocemente, que foram comparadas a 18 crianças, sem fenilcetonúria, com a mesma idade. Os participantes foram separados em três grupos: a) grupo com pacientes com níveis sangüíneos médios de phe entre 120 e 360 mcmol/L; b) grupo com pacientes com níveis sangüíneos médios de phe entre 360 e 600 mcmol/L; c) grupo de crianças sem a doença. Os autores utilizaram os testes Escala Bayley de Desenvolvimento Infantil para avaliar o desenvolvimento mental das crianças e a Tarefa AB para avaliar as funções executivas. Concluíram que não houve diferenças significativas entre os três grupos, no desenvolvimento mental global. Porém, as crianças que apresentavam níveis sangüíneos médios de fenilalanina entre 360 e 600 mcmol/L, apresentaram resultados inferiores nas funções executivas mostrando, com isso, a importância do controle dietético na manutenção de um adequado desenvolvimento cognitivo.

Segundo os autores, a explicação para danos nas funções executivas em crianças com o nível de phe elevado, já no primeiro ano de vida, estaria na relação entre as altas concentrações deste aminoácido, a tirosina e os neurotransmissores. A enzima tirosina hidroxilase converte tirosina em L-dopa, a base da produção da dopamina. A diminuição da tyr no sistema nervoso central prejudicaria as vias dopaminérgicas, principalmente nas regiões dorsolaterais do córtex pré-frontal.

Esse trabalho assume importância significativa, pois, além dos relevantes resultados apresentados, foi o único estudo identificado que avalia aspectos do desenvolvimento cognitivo da população atendida pelo NUPAD-SEG-HC-UFMG. Além disto, não foi possível localizar qualquer outro trabalho publicado acerca de avaliações do desenvolvimento cognitivo de pacientes fenilcetonúricos, em idade escolar, no País. Sabemos que alguns serviços de triagem têm na sua rotina de acompanhamento, avaliações do desenvolvimento, mas a revisão bibliográfica realizada para este estudo não identificou nenhum outro artigo, em revista indexada, sobre este assunto.

Gassió et al. (2005b) na Espanha, avaliaram a função cognitiva em pessoas com PKU e hiperfenilalaninemia não-fenilcetonúrica, que foram comparadas, ainda, com grupo controle de pessoas saudáveis. Investigaram a relação entre função cognitiva e níveis sangüíneos de phe. Participaram do estudo 37 indivíduos com fenilcetonúria (média de idade de nove anos e nove meses), em tratamento desde o primeiro mês de vida. Foram divididos em dois grupos: 1) grupo com bom controle e 2) grupo com mau controle. Também fizeram parte do estudo 35 pacientes com HPA (média de idade de sete anos e dez meses), cuja concentração do aminoácido no sangue mantinha-se abaixo de 360mcmol/L sem tratamento dietético e que apresentavam tolerância a ingestão de fenilalanina de 600 mg/dia. Participaram como grupo controle 29 indivíduos não-fenilcetonúricos (média de idade de nove anos e oito meses) dos quais 14 colegas de classes dos pacientes em questão e 15 voluntários da mesma área geográfica. Todos foram pareados por idade e sexo.

Os participantes foram avaliados por uma bateria de testes, de acordo com a idade: WISC-R para aqueles com até 12 anos; WAIS para aqueles com

até 17 anos; Figuras Complexas de Rey para os participantes maiores de cinco anos; CALVT-2 para aqueles entre 6 e 17 anos, na avaliação da memória imediata; RAVLT para sujeitos maiores de 18 anos, na avaliação da aprendizagem verbal; a função executiva foi avaliada pelo WISC-R para os participantes maiores de 6 anos; função motora fina pelo Purdue Perboard test.

Houve diferença significativa entre o grupo controle e o grupo de PKU no que diz respeito à inteligência, função visuo-espacial, função motora e funções executivas. Escores menores, do grupo PKU, foram observados na função motora quando comparados com o grupo de HPA.

Os valores significativamente menores de inteligência estavam associados ao mau controle dietético, sugerindo que um adequado controle dos níveis sangüíneos de fenilalanina, nos primeiros anos de vida, é crucial para o desenvolvimento adequado.

White et al. (2002) examinaram a trajetória da memória de trabalho de pacientes fenilcetonúricos, em idade escolar. Os autores definem memória de trabalho como um sistema cognitivo em que a informação pode ser armazenada e manipulada por breve período de tempo, necessário para a execução de tarefas cognitivas. De acordo com eles, estudos de neuroimagens funcionais com adultos saudáveis mostram que a área do córtex pré-frontal é ativada durante a realização de tarefas verbais e não-verbais envolvendo a memória de trabalho. Foi investigada, ainda, a hipótese de que alterações pré-frontais, em escolares com diagnóstico precoce de PKU, estariam associadas a interrupções do desenvolvimento da memória de trabalho. Com este objetivo foram avaliados 20 pacientes (11 meninas e nove meninos) com diagnóstico precoce de PKU, que iniciaram tratamento até a sexta semana de vida. No

momento da avaliação, todas as crianças estavam sob controle dietético, portanto com restrição de fenilalanina. O grupo com PKU foi comparado com outras 20 crianças (dez meninos e dez meninas) com típico desenvolvimento cognitivo. Foi utilizada uma bateria de exames neuropsicológicos para avaliar a memória de trabalho. Tarefas verbais e não-verbais do Wooscoock-Johnson Psycho-education Battery-Revised fizeram parte desta bateria. O teste estatístico empregado para tentar estabelecer a associação dos níveis de phe e a habilidade cognitiva foi o ANOVA.

Esse estudo tem alguns aspectos interessantes porque examina a associação entre a alteração da dopamina com a memória de trabalho, ainda na infância, enquanto a maioria dos estudos examina esta relação na fase adulta. Além disso, associa anormalidades na síntese da dopamina com anormalidades na massa branca encefálica. Eles concluíram que pacientes com PKU tiveram perfomances da memória de trabalho mais empobrecidas que o grupo controle. Porém, um achado discrepante deste estudo revela que os prejuízos na memória de trabalho aparecem mais tarde do que se esperava, provavelmente depois do segundo ano de vida, sugerindo que a memória de trabalho, em pacientes com PKU, tende a declinar com a idade. Os autores propõem um estudo longitudinal a fim de esclarecer essa questão.

Waisbren et al. (1994) fizeram uma revisão a respeito das funções neuropsicológicas no tratamento da fenilcetonúria, abordando, sobretudo, o processamento da informação. Para estes autores, o processamento de informação refere-se a um processo cerebral que permite que a pessoa responda a um estímulo ou a um conjunto de informação. Este processo contém vários componentes, incluindo a recepção da informação, a atenção, a

memória e a própria resposta ao estimulo inicial. Eles perceberam que a maioria dos estudos avaliava os processos de informações por meio de tarefas de resolução de problemas, testes de atenção e tempo de reação. O objetivo principal de muitos estudos era examinar funções psicológicas específicas e tentar identificar áreas cerebrais responsáveis pelos déficits no processamento da informação. Em seguida, o foco de investigação incluía as funções executivas – relacionada com a performance do lobo frontal - e a capacidade de reter a informação e usá-la na resolução de problemas.

Os estudos concluíram que a solução de problemas, o tempo de reação, velocidade do processo mental e atenção sustentada freqüentemente aparecem com déficits em pacientes tratados com PKU. E que não há dúvida de que o excesso de fenilalanina tem efeito tóxico neurológico. A explicação mais comum, embora não seja ainda muito bem entendida, refere-se à redução dos neurotransmissores como resultado do bloqueio feito pelo excesso da fenilalanina sangüínea, mas principalmente liquórica.

Estudos mais recentes têm sido realizados utilizando ressonância magnética e imagens cerebrais para avaliar a quantidade de phe cerebral (Pietz et al., 2002; Moller et al., 2008; Matalon et al., 2003. Avison et al. (Avison et al 1990 *apud* Moller et al., 2008) foram os primeiros pesquisadores a quantificar a phe cerebral, a partir de experimentos em ratos. Eles verificaram a existência de correlação entre as concentrações intra-cerebrais de phe e a análise deste aminoácido no cérebro dos ratos, depois de mortos. Entretanto, não identificaram uma quantidade semelhante de phe entre os dois lados da barreira hematoencefálica. Estes achados têm relevância, pois podem indicar as variações entre as concentrações de phe no sangue e no cérebro, o que

explicaria, nos seres humanos, as diferenças entre os resultados cognitivos. Porém, tais pesquisas ainda não conseguiram estabelecer as causas para as alterações da massa branca em pacientes fenilcetonúricos, pois os resultados de Moller et al. (2008) não demonstraram correlação com déficits neurológicos e com os resultados de QI.

3. OBJETIVOS

Aquilo que você persiste, resiste.

Carl Jung

OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Avaliar a inteligência dos pacientes fenilcetonúricos, entre seis e 12 anos de idade, atendidos pelo PETN-MG e em tratamento no SEG-HC-UFMG.

3.2. Objetivos Específicos

- Verificar a existência de associação entre os níveis sangüíneos médios de fenilalanina, ao longo do tratamento, e a inteligência medida pelo WISC- III.
- Verificar a existência de associação entre os níveis sócio-econômicos das crianças e a inteligência medida pelo WISC- III.
- Verificar a existência de associação entre os níveis sangüíneos médios de fenilalanina, por faixa etária – recém-nascido até dois anos; de dois a seis; de seis a 10 e maior ou igual a 10 anos - e a inteligência medida pelo WISC- III.
- Verificar a chance que uma criança fenilcetonúrica, com bom controle dos níveis sangüíneos de fenilalanina, ao longo do tratamento, tem de obter melhor resultado no WISC- III comparada com uma criança com pior controle dos níveis sanguíneos de fenilalanina.
- Verificar a chance que uma criança fenilcetonúrica, com melhor nível sócio-econômico, ao longo do tratamento, tem de obter melhor resultado no WISC- III comparada com uma criança fenilcetonúrica com pior condição sócio-econômica.

4.METODOLOGIA

Não tenho caminho novo. O que tenho de novo é o jeito de caminhar"

Thiago de Mello

Metodologia

4.1. Sujeitos

Foram convidados a participar deste estudo 70 pacientes fenilcetonúricos, de seis a doze anos, acompanhados pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais, em tratamento no Serviço Especial de Genética, do Hospital das Clínicas, da Universidade Federal de Minas Gerais. Os critérios de inclusão utilizados foram:

1) Estar em tratamento no Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, sendo triados ou não pelo PETN-MG.
2) Ter iniciado o tratamento até 90 dias de vida
3) Não apresentar nenhuma outra doença - física ou mental - que comprometesse o desenvolvimento cognitivo.
4) Ter o termo de consentimento livre e esclarecido assinado por um dos pais ou responsável legal (ANEXO I e ANEXO II).

Os critérios de exclusão foram:

1) Não ter o termo de consentimento livre e esclarecido assinado por um dos pais ou responsável legal.
2) Não ter autorização da criança para a realização do teste psicológico
3) Não ter informações suficientes acerca das dosagens séricas de fenilalanina, no caso de pacientes transferidos de outros Centros de Tratamento para PKU.

4.2. Instrumentos de avaliação de inteligência

Foi utilizado o teste Wechsler Intelligence Scale for Chlidren 3ª edição, (WISC- III), por ser um teste que avalia a capacidade geral do indivíduo, além de fornecer informações adicionais sobre várias funções cognitivas como velocidade de processamento, memória, atenção, capacidade verbal, entre outras. Como já mencionado anteriormente, o WISC- III fornece o QI total, o QI verbal e o QI de execução. Além disto, esta versão do teste possibilita análise de quatro índices fatoriais — compreensão verbal, organização perceptual, velocidade de processamento e resistência à distração — importantes dados para uma avaliação mais abrangente do examinando.

O WISC- III é formado por 13 subtestes, sendo que a padronização brasileira não validou o último deles, denominado "labirinto". A sua concepção lúdica auxilia a aplicação, uma vez que as crianças não percebem o caráter avaliativo do instrumento e acabam sentindo-se mais soltas e encarando o momento da aplicação do teste como uma brincadeira.

4.3. Avaliação Sócio-Econômica

Foi utilizada a avaliação sócio-econômica desenvolvida pelo Setor de Assistência Social da Clínica Psicológica do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo (USP) (Souza, 1995), obtida por rmeio da dissertação de Mestrado denominada "O engajamento dos cuidadores na dieta para suas crianças fenilcetonúticas: influência de fatores sócio-demográficos e psicossociais" (Cerqueira, 2004) (ANEXO III).

O questionário da referida avaliação aborda quatro aspectos: *(1)* profissão dos responsáveis; *(2)* número de pessoas da família; *(3)* nível educacional dos responsáveis; *(4)* renda mensal dos responsáveis. O escore global, que indica o nível sócio-econômico, obtido pela soma da pontuação alcançada em cada item analisado, é classificado em seis categorias: baixo inferior (BI - 00 a 05 pontos), baixo superior (BS - 06 a 11 pontos), médio inferior (MI – 12 a 20 pontos), médio (M – 21 a 29 pontos), médio superior (MS – 30 a 38 pontos) e alto (A – a partir de 39 pontos).

As entrevistas para a avaliação sócio-econômica foram realizadas nos mesmos dias em que as consultas. As informações necessárias a esta avaliação foram obtidas com os responsáveis.

4.4. Procedimentos de Aplicação

Os testes psicométricos e a avaliação sócio-econômica foram aplicados nos mesmos dias das consultas médicas e nutricionais. Como o tempo médio de duração do WISC- III é de 90 minutos, decidiu-se por dividir a aplicação em duas sessões: seis subtestes na primeira sessão e seis subtestes na segunda sessão.

Como a maioria dos pacientes participantes é do interior do Estado (50 pacientes) e a periodicidade das consultas, nesta faixa etária, é de dois meses, em geral, optou-se — como forma de controlar essa variável — por avaliar metade das crianças começando pelo subteste 1(Completar Figuras) e a outra metade começando pelo subteste 7 (Cubos).

Todos os instrumentos foram aplicados por duas estagiárias-bolsistas do Curso de Psicologia da Faculdade de Filosofia e Ciências Humanas da UFMG, treinadas e supervisionadas pela pesquisadora principal do estudo.

4.5. Índice de Controle Dietético

De acordo com o protocolo usado no SEG-HC-UFMG, os pacientes fenilcetonúricos fazem consulta nutricional e, portanto, colhem sangue para dosagem de phe, semanalmente, até o sexto mês de vida. Entre seis e 12 meses tanto a consulta nutricional quanto a dosagem sangüínea de phe são quinzenais. A partir de um ano, o paciente deverá dosar a phe sangüínea mensalmente, independentemente da periodicidade de suas consultas, que após dois anos de idade é, em geral, bimestral.

Para este estudo foi realizado um levantamento no Banco de Dados do NUPAD/FM/UFMG, de todas as dosagens de fenilalanina de cada paciente e obtidas as médias que foram analisadas de acordo com o recomendado para cada faixa de idade (tabela 4.5.1.). Em um segundo momento, estudou-se a média geral — média de todos os exames da criança independentemente da faixa etária — do controle sanguíneo de fenilalanina. Foram utilizadas três categorias de adequação da média anual; Inadequado; regular e adequado. Foi também calculada a média de phe de cada criança estudada nos seguintes períodos: recém-nascido a dois anos; de seis a 10 anos e de 10 a 12 anos.

Tabela 4.5.1: Classificação do controle dietético dos pacientes fenilcetonúricos, de acordo com os níveis sangüíneos phe, para cada faixa etária.

Idade	Dosagem de phe (mcmol/L)	Controle
Recém-nascido < 6anos	< 360 > 360 ≤ 480 > 480	Adequado Regular Inadequado
≥ 6 < 10 anos	≤ 480 > 480 ≤ 600 > 600	Adequado Regular Inadequado
≥ 10 anos	≤ 600 >600≤700 >700	Adequado Regular Inadequado

De acordo com Starling, 2005.

4.6. Análise Estatística

Foi utilizado o programa SPSS, versão 13, para fazer a análise dos níveis sanguíneos de fenilalanina.

Para verificar a diferença estatística entre o resultado médio do WISC- III e a classificação da média geral de phe sangüínea foi utilizado o teste estatístico de ANOVA. Foi também verificada a existência de associação estatística entre o resultado médio de WISC- III e a classificação média de phe sanguínea nas diferentes faixas etárias.

Para avaliar a associação entre o desenvolvimento intelectual de crianças com fenilcetonúria e os resultados dos exames de fenilalanina no sangue bem como a associação entre o desenvolvimento intelectual e a situação sócio-econômica das crianças foi utilizado o modelo de regressão logística ordinal. Esta técnica é empregada quando a variável resposta — no caso o resultado do WISC- III — é originalmente contínua e posteriormente agrupada.

4.7. Aspectos Éticos

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFMG (COEP-UFMG), pela Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina - UFMG e pelo Núcleo de Ações e Pesquisas em Apoio Diagnóstico (NUPAD-FM-UFMG). A coleta dos dados ocorreu entre os meses de maio de 2006 a julho de 2007.

Participaram da pesquisa apenas aquelas crianças cujos responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO I e ANEXO II).

5.RESULTADOS

"Sempre que se começa a ter amor a alguém, no ramerrão, o amor pega e cresce é porque, de certo jeito, a gente quer que isso seja, e vai, na idéia, querendo e ajudando, mas quando é destino dado, maior que o miúdo, a gente ama inteiriço fatal, carecendo de querer, e é um só facear com as surpresas. Amor desse, cresce primeiro; brota é depois."

Guimarães Rosa

Resultados

Do total de 70 pacientes, em tratamento no SEG-HC-UFMG, na faixa etária compreendida pelo estudo, dois se recusaram a realizar o teste de inteligência, um responsável se negou a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, uma criança veio transferida de outro Estado e não foi possível obter os resultados dos exames nos primeiros dois anos de vida e três crianças iniciaram o tratamento com mais de 90 dias de vida.

Portanto, o presente estudo foi realizado com 90% dos pacientes (63) que obedeceram aos critérios de inclusão e exclusão dentro do universo de pacientes fenilcetonúricos, atendidos no Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, dentro da faixa etária estabelecida.

Foi realizado estudo transversal no qual foram avaliados 63 pacientes com diagnóstico e tratamento de fenilcetonúria iniciado até, no máximo, 90 dias de vida, com idades entre seis e doze anos, completos até primeiro de Julho de 2006. Deste grupo, 33 (52,4%) eram do sexo feminino; seis (9,5%) moravam em Belo Horizonte e 57(90,5%) residiam em outros municípios mineiros, 10 (15,9%) deles na zona rural. Nove (14.3%) crianças estudavam em escolas particulares e 54 (85.7%) em escolas públicas. De acordo com a tolerância à ingestão de fenilalanina, 52 (82,5%) pacientes tinham diagnóstico de fenilcetonúria clássica (phe $\geq$1200mcmol/L) e 11 (17,5%) de fenilcetonúria leve (600mcmol/L$\leq$phe <1200mcmol/L).

No momento da aplicação do teste de inteligência a distribuição das crianças por faixa etária foi a seguinte: oito crianças com seis anos de idade;

16 com sete anos; 16 com oito anos; quatro crianças com nove anos; 14 com 10 anos; quatro com 11 anos e uma criança com 12 anos de idade.

5.1 Resultados do WISC- III

Na tabela 5.1.1 encontram-se os resultados do QI total dos pacientes estudados. Observa-se que dos 63 pacientes fenilcetonúricos submetidos ao teste de inteligência, seis (9,5%) foram classificados como intelectualmente deficientes; 11 (17,5%) como limítrofes; oito (12,7%) como médio inferiores; 25 (39,7%) como médios; quatro (6,3%) como médio superiores, seis (9,5%) como superiores e três (4,8%) como muito superiores.

Tabela 5.1.1: Resultado do QI Total de pacientes com fenilcetonúria, entre seis e 12 anos de idade, com diagnóstico e tratamento precoces, segundo WISC- III

Resultado do Teste (QI Total)	Número	%
Intelectualmente deficiente	6	9,5
Limítrofe	11	17,5
Médio Inferior	8	12,7
Médio	25	39,7
Médio Superior	4	6,3
Superior	6	9,5
Muito Superior	3	4,8
Total	63	100

A avaliação do QI verbal (tabela.5.1.2) classificou dois (3,2%) pacientes como sendo intelectualmente deficientes; cinco (7,9%) como limítrofes; sete (11,2%) como médio inferiores; 29 (46%) como médios; 10 (15,9%) como

médio superiores; quatro (6.3%) como superiores e seis (9,5%) como muito superiores.

Tabela 5.1.2 : Resultado do QI Verbal de pacientes com fenilcetonúria, entre seis e 12 anos de idade, com diagnóstico e tratamento precoces, segundo WISC- III

Resultado do Teste (QI Verbal)	Número	%
Intelectualmente Deficiente	2	3.2
Limítrofe	5	7.9
Médio Inferior	7	11.2
Médio	29	46
Médio Superior	10	15.9
Superior	4	6.3
Muito Superior	6	9.5
Total	63	100

Os resultados da análise do QI de execução (tabela 5.1.3) classificaram cinco (7,9%) pacientes como intelectualmente deficientes; oito (%) como limítrofes; 16 (25,4%) como médio inferiores; 23 (36,5%) como médios; oito (12,7%) como médio superiores; dois (3,2%) como superiores e um (1,6%) como muito superior.

Tabela 5.1.3: Resultado do QI de Execução de pacientes com fenilcetonúria, entre seis e 12 anos de idade, com diagnóstico e tratamento precoces, segundo WISC- III

Resultado do Teste (QI Execução)	Número	%
Intelectualmente Deficiente	5	7,9
Limítrofe	8	12,7
Médio Inferior	16	25,4
Médio	23	36,5
Médio Superior	8	12,7
Superior	2	3,2
Muito Superior	1	1,6
Total	63	100

5.2 Resultado da Avaliação Sócio-econômica

Das 63 famílias submetidas à avaliação sócio-econômica, 06 (9,5%) foram classificadas dentro da categoria denominada de baixo nível econômico; 38 (60,4%) estavam na categoria baixo superior; 18 (28,6%) no nível médio inferior; e uma (1,6%) família no nível médio. Não houve nenhuma família que se encaixou na classificação de nível alto (tabela 5.2.1).

Tabela 5.2.1: Avaliação Sócio-Econômica das famílias de pacientes com fenilcetonúria, entre seis e 12 anos de idade, com diagnóstico e tratamento precoces, atendidos no SEG-H-UFMG

Classificação	Número de Família	%
Baixo Inferior	6	9,5
Baixo Superior	38	60,3
Médio Inferior	18	28,6
Médio	1	1,6
Médio Superior	0	0
Total	63	100

SEG-HC-UFMG: Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

5.3 Resultados da Classificação das Concentrações Médias de Fenilalanina, por Faixa Etária.

As tabelas 5.3.1; 5.3.2; 5.3.3 e 5.3.4 mostram os resultados das classificações das adequações das concentrações médias de phe, por faixa etária, de pacientes com fenilcetonúria, entre seis e doze anos de idade, com diagnóstico e tratamento precoces.

Constatou-se que na faixa etária entre recém-nascido e dois anos de idade, seis (9,5%) crianças tiveram controle considerado inadequado; 22 (35%) tiveram controles regulares e 35 (55,5%) tiveram controles adequados (tabela 5.3.1)

Tabela 5.3.1: Classificação das concentrações médias de phe sangüínea das crianças fenilcetonúricas, entre recém-nascido e até dois anos de idade, com diagnóstico e Tratamento precoces, atendidas no SEG-HC-UFMG

Adequação das concentrações médias de phe	N	%
Inadequado	6	9,5
Regular	22	35
Adequado	35	55,5
Total	63	100

SEG-HC-UFMG: Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

A tabela 5.3.2 mostra a classificação dos pacientes em relação ao controle das concentrações sangüíneas médias de fenilalanina entre dois anos e seis anos de idade. Verificou-se que 32 (50,8%) pacientes tiveram níveis de fenilalanina inadequado; 18 (28,6%) regular e 13 (20,6%) adequado.

Tabela 5.3.2: Classificação das concentrações média de phe sangüínea, das crianças fenilcetonúricas, entre dois e seis anos de idade, com diagnóstico e tratamento precoces, atendidas no SEG-HC-UFMG

Adequação de phe	N	%
Inadequado	32	50.8
Regular	18	28.6
Adequado	13	20.6
Total	63	100

SEG-HC-UFMG: Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

A avaliação das concentrações médias de phe no sangue das crianças estudadas, na faixa etária entre seis e 10 anos de idade mostrou que 23 (36,5%) crianças tiveram níveis de controle considerados inadequados; 30 (47,6%) foram classificadas como tendo níveis de controle regulares e 10

(15,9%) pacientes foram considerados como tendo níveis de controle adequados (tabela 5.3.3).

Tabela 5.3.3: Classificação das concentrações médias anuais de phe sangüínea das crianças fenilcetonúricas, entre seis e 10 anos de idade, em atendimento no SEG-HC-UFMG

Adequação de phe	N	%
Inadequado	23	36.5
Regular	30	47.6
Adequado	10	15.9
Total	63	100

SEG-HC-UFMG: Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

A classificação das concentrações médias sangüíneas de phe das crianças após 10 anos de idade mostrou que seis (31,6%) tiveram controle inadequado, três tiveram (15,8%) controle regular e 10 (52,6%) controle adequado. (tabela 5.3.4)

Tabela 5.3.4: Classificação das concentrações médias anuais de phe sangüínea das crianças maiores de10 anos de idade, atendidas no SEG-HC-UFMG

Adequação de phe	N	%
Inadequado	6	31.6
Regular	3	15.8
Adequado	10	52.6
Total	19	100

SEG-HC-UFMG: Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

5.4 Desempenho no Resultado do WISC-III e os Níveis de Fenilalanina por Faixa Etária e ao Longo da Vida.

Quando estudadas as médias de phe por faixa etária e ao longo de toda a vida, as médias do QI Total, QI Verbal e QI de Execução foram menores nas crianças com controle inadequado, intermediárias naquelas com controle regular e maiores naquelas crianças com controle adequado (tabelas 5.5.1, 5.5.2, 5.5.3,5.5.4, 5.5.5,5.5.6, 5.5.7, 5.5.8, 5.5.9).

5.5 Associação entre o Resultado do WISC- III e a Classificação do Controle dos Níveis Sangüíneos Médios de Fenilalanina, por Faixa Etária.

Não houve diferença significativa entre a adequação do controle das concentrações médias de phe, até dois anos de idade e o rendimento no WISC- III no que diz respeito aos QIs Verbal, de Execução e Total (Tabelas 5.4.1; 5.4.2; 5.5.3).

Tabela 5.5.1: Associação entre o resultado do QI de execução pelo teste WISC- III e a classificação do controle dos níveis sangüíneos médios de phe das crianças com fenilcetonúria até dois anos de idade, atendidas no SEG-HC-UFMG

Classificação	N	QI execução (média±dp)	Mínimo	Máximo	P
Inadequado	6	83,83±15,07	69,00	103,00	
Regular	22	92,00±19,03	54,00	132,00	0,393
Adequado	35	93,00±14,08	59,00	121,00	

dp: desvio-padrão; Teste ANOVA – valor de $p \leq 0,05$
SEG-HC-UFMG: Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Tabela 5.5.2: Associação entre o resultado do QI verbal no teste WISC- III e a classificação do controle dos níveis sangüíneos médios de phe nas crianças fenilcetpnúricas até dois anos de idade, atendidas no SEG-HC-UFMG

Classificação de phe	N	QI verbal (média±dp)	Mínimo	Máximo	P
Inadequado	6	91,83±21,5	64,00	118,00	
Regular	22	98,45±18,83	61,00	137,00	0.321
Adequado	35	103,20±17,91	74,00	145,00	

dp:desvio-padrão;Teste ANOVA – valor de $p \leq 0,05$
SEG-HC-UFMG: Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Tabela 5.5.3: Associação entre o resultado do QI total pelo teste WISC- III e a classificação das médias dos níveis sangüíneos de phe nas crianças fenilcetonúricas até dois anos de idade, atendidas no SEG-HC-UFMG

Adequação de phe	N	QI total (média±dp)	Mínimo	Máximo	P
Inadequado	6	86,67±18,80	64,00	106,00	
Regular	22	94,95±20,19	54,00	137,00	0.319
Adequado	35	98,49±16,53	68,00	137,00	

dp:desvio-padrão; Teste ANOVA – valor de $p \leq 0,05$
SEG-HC-UFMG: Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Foi verificada associação estatística significativa entre a classificação do controle das concentrações sangüíneas médias de phe, entre dois e seis anos, e o rendimento no WISC- III no que diz respeito ao QI Verbal, ao QI de Execução e ao QI Total (tabelas 5.5.4; 5.5.5; 5.5.6).

Tabela 5.5.4: Associação entre o resultado do QI verbal pelo teste WISC- III e a classificação do controle das concentrações sanguíneas médias de phe de crianças fenilcetonúricas entre dois e seis anos de idade, atendidas no SEG-HC-UFMG

Classificação	N	QI verbal (média±dp)	Mínimo	Máximo	p
Inadequado	32	92,19±17,07	61,00	131,00	
Regular	18	108,17±17,61	80,00	145,00	0.001
Adequado	13	110,15±14,93	83,00	137,00	

dp:desvio-padrão;Teste ANOVA – valor de p ≤ 0,05
SEG-HC-UFMG: Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Tabela 5.5.5 Associação entre o resultado do QI de execução pelo WISC- III, e a classificação do controle das concentrações sangüíneas médias de phe de crianças fenilcetonúricas entre dois e seis anos de idade, atendidas no SEG-HC-UFMG

Classificação	N	QI execução (média±dp)	Mínimo	Máximo	p
Inadequado	32	85,66±15,99	54,00	121,00	
Regular	18	95,39±12,42	78,00	121,00	0.001
Adequado	13	103,46±13,59	82,00	132,00	

dp:desvio-padrão;Teste ANOVA – valor de p ≤ 0,05
SEG-HC-UFMG: Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Tabela 5.5.6: Associação entre o resultado do QI total pelo WISC- III, e a classificação do controle das concentrações sangüíneas médias de phe de crianças com fenilcetonúria entre dois e seis anos de idade, atendidas no SEG-HC-UFMG

Classificação	N	QI total (média±dp)	Mínimo	Máximo	p
Inadequado	32	88,09±17,32	54,00	129,00	
Regular	18	102,33±15,84	78,00	137,00	0,001
Adequado	13	107,31±14,22	85,00	137,00	

dp:desvio-padrão;Teste ANOVA – valor de p ≤ 0,05
SEG-HC-UFMG: Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Houve associação entre os resultados dos subtestes QI Verbal e QI de Execução e a adequação das concentrações sangüíneas médias de phe dos fenilcetonúricos entre seis e 10 anos de idade. Entretanto, não foi verificada associação estatisticamente significativa entre o controle dos níveis sangüíneos médios de phe e o QI Total das crianças, nesta faixa etária (tabelas 5.4.7; 5.5.8; 5.5.9).

Tabela 5.5.7: Associação entre o QI verbal, pelo WISC- III, e a classificação do controle dos níveis sanguíneos médios anuais de phe de crianças com fenilcetonúria entre seis e 10 anos de idade, atendidas no SEG-HC-UFMG

Classificação	N	QI verbal (média±dp)	Mínimo	Máximo	P
Inadequado	23	94,39±15,99	54,00	121,00	
Regular	30	102,83±12,42	78,00	121,00	0.001
Adequado	10	107,30±13,59	82,00	132,00	

dp:desvio-padrão;Teste ANOVA – valor de $p \leq 0,05$
SEG-HC-UFMG: Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Tabela 5.5.8: Associação entre o QI execução, pelo WISC- III, e a classificação do controle dos níveis sanguíneos médios de phe de crianças com fenilcetonúria entre seis e 10 anos de idade, atendidas no SEG-HC-UFMG

Classificação	N	QI verbal (média±dp)	Mínimo	Máximo	p
Inadequado	23	86,26±15,79	54,00	121,00	
Regular	30	93,50±16,40	59,00	132,00	0.034
Adequado	10	101,40±10,35	82,00	115,00	

dp:Desvio-padrão;Teste ANOVA – valor de $p \leq 0,05$
SEG-HC-UFMG: Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Tabela 5.5.9: Associação entre o QI total, pelo WISC- III e a classificação do controle dos níveis sangüíneos médios de phe de crianças com fenilcetonúria entre seis e 10 anos de idade atendidas no SEG-HC-UFMG

Classificação	N	QI verbal (média±dp)	Mínimo	Máximo	p
Inadequado	23	89,74±18,63	54,00	129,00	
Regular	30	98,20±18,33	68,00	137,00	0.064
Adequado	10	104,60±11,67	85,00	126,00	

dp: desvio padrão; Teste ANOVA – valor de $p \leq 0,05$
SEG-HC-UFMG: Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Não foi feita análise estatística para associação entre os QIs Total, Verbal e de Execução e a classificação do controle dos níveis sangüíneos médios de phe de crianças com fenilcetonúria entre 10 e 12 anos porque a mostra era reduzida (19 pacientes) o que impossibilitou a realização do teste estatístico.

5.6 Associação entre o Resultado do WISC- III e a Classificação do Controle dos Níveis Sanguíneos de phe, usando a Média Geral.

Foi encontrada associação estatisticamente significativa entre a média geral de phe no sangue e os resultados obtidos pelo WISC- III — QI Total, QI Verbal e QI de Execução. (tabela 5.6.1)

Tabela 5.6.1: Associação entre o QI total, pelo WISC- III, e a classificação do controle dos níveis sangüíneos médios de phe no período do estudo, das crianças com fenilcetonúria atendidas no SEG-HC-UFMG

Variável	Classificação (média geral)	Média±dp	Mediana	Mínimo	Máximo	p*
QI Verbal	Inadequado	91,5±17,0	90,5	61,0	131,0	0,001
	Regular	105,9±17,3	104,5	74,0	137,0	
	Adequado	110,6±16,1	108,0	83,0	145,0	
QI Execução	Inadequado	83,8±15,1	84,0	54,0	121,0	< 0,001
	Regular	97,0±14,8	98,0	71,0	132,0	
	Adequado	101,7±11,4	100,0	82,0	121,0	
QI Total	Inadequado	86,7±17,0	87,0	54,0	129,0	< 0,001
	Regular	101,8±16,4	103,5	70,0	136,0	
	Adequado	106,8±13,9	104,0	85,0	137,0	

dp: desvio-padrão*Teste ANOVA – valor de $p \leq 0,05$
SEG-HC-UFMG: Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

5.7 Regressão Logística Ordinal

Na avaliação realizada utilizando-se a média geral de phe para classificação do controle das concentrações sangüíneas do aminoácido, verificou-se que as crianças que foram classificadas na categoria regular tiveram 3,86 vezes mais chances de apresentar QI superior e médio quando comparadas às crianças que foram classificadas como tendo controle inadequado. As crianças que foram classificadas como tendo controle adequado das concentrações sangüíneas de phe, pela média geral, tiveram 4,29 vezes mais chance de apresentar QI superior e médio quando comparadas às crianças classificadas como tendo controle inadequado.

Em relação à classificação sócio-econômica das famílias, na mesma avaliação, foi verificado que as crianças, cujas famílias foram consideradas como tendo nível sócio-econômico médio, tiveram 4,03 vezes mais chances de

apresentar QI superior e médio, quando comparadas às crianças cujas famílias foram classificadas no nível sócio-econômico baixo (tabela.5.7.1)

Tabela 5.7.1: Modelo de chances proporcionais tendo como resposta o nível de QI total da criança no período em estudo em relação à classificação do controle dos níveis de phe no sangue e à classificação sócio-econômica das famílias estudadas.

Covariável	Categorias	β_i	OR^2_i	95% IC	p
Média geral de phe[1, 3]	Inadequado	-	1,00	-	-
	Regular	1,351	3,86	[1,18 ; 12,67]	0,026
	Adequado	1,456	4,29	[1,05 ; 17,48]	0,042
Nível sócio-Econômico[3]	Baixo	-	1,00	-	-
	Médio	1,394	4,03	[1,23 ; 13,23]	0,022

1 - No período em estudo
2 - OR=Odds Ratio (razão de chances)
3 – Teste de Pearson = 0,725 e teste de deviance = 0,544

6. DISCUSSÃO

"Se quer seguir-me, narro-lhe; não uma aventura, mas experiência, a que me induziram, alternadamente, séries de raciocínio e intuições. Tomou-me tempo, desânimo, esforços. Dela me prezo, sem vangloriar-me".

Guimarães Rosa

Discussão

O Ambulatório de fenilcetonúria do SEG-HC-UFMG é o local onde são tratados todos os pacientes com fenilcetonúria, diagnosticados pelo PETN-MG e conta com uma equipe multidisciplinar composta por médicos, nutricionistas, psicólogos e assistentes sociais. Toda a infra-estrutura necessária ao atendimento é partilhada pelo Hospital das Clínicas da UFMG e pelo NUPAD–FM-UFMG, o órgão responsável pela operacionalização do Programa Estadual de Triagem Neonatal desde o seu início em 1993.

Toda criança que apresenta no teste de triagem inicial um resultado acima de 600 mcmol/L é encaminhada imediatamente para o Ambulatório de fenilcetonúria do SEG-FM-HC-UFMG. Daqueles cujo resultado se situa entre 240mcmol/L e 600 mcmol/L é solicitado novo exame e se este resultado persistir acima de 240 mcmol/L a criança é encaminha para primeira consulta em Belo Horizonte com a equipe de referência. Na primeira consulta é realizada nova coleta e de acordo com o resultado a criança recebe a diagnóstico provável:

1) Hiperfenilalaninemia transitória (phe < 240 mcmol/L)
1) Hiperfenilalaninemia não PKU ou permanente (phe entre 240 mcmol/L e 600 mcmol/L).
2) Fenilcetonúria (phe > 600 mcmol/L)

Cabe ressaltar que, até o momento, nenhuma criança com exame de triagem, suspeito para PKU, deixou de comparecer ao Ambulatório. Essa classificação inicial orienta o começo do tratamento e será ratificada ou retificada de acordo com o teste de sobrecarga em fenilalanina com seis meses de idade.

A PKU é uma doença genética autossômica recessiva cuja repercussão mais importante se dá na inteligência, determinando, na maioria dos casos não tratados, retardo mental, com diferentes níveis de comprometimento (Zagreda et al.1999).

O tratamento, que impede o aparecimento das manifestações clínicas mais graves da fenilcetonúria, consiste de dieta vegetariana restrita e controlada - em quantidades e qualidades – associada ao uso de um substituto protéico. O não aparecimento de sinais e sintomas da doença faz com que o paciente fenilcetonúrico não pareça doente e não se sinta doente, apesar de ter uma doença. Este fato pode tornar-se um dificultador na adesão ao tratamento, tanto em relação aos familiares de crianças pequenas, quanto em relação às crianças maiores e adolescentes, uma vez que eles estão crescendo, aparentemente, sem maiores déficits no desenvolvimento cognitivo, (Starling, 2005). Outro fator complicador da adesão é a dieta restrita, ocasionando, em alguns casos dificuldade na socialização do paciente (Wood et al., 1967).

Atualmente, ainda persiste, embora com menos ênfase, a discussão sobre a necessidade de se manter a dieta, com controle tão rigoroso, para os fenilcetonúricos na adolescência e na fase adulta, justamente pela dificuldade em conseguir manter os níveis sangüíneos de phe dentro do recomendado e por se pensar que a fase mais perigosa do ponto de vista do comprometimento do Sistema Nervoso Central (SNC) seria a infância (Gómez & Ozores, 1988; Greeves et al., 2000). Junte-se a isto, o fato da dieta utilizada, por muitos dos pacientes, ser muito monótona, possivelmente devido à restrição imposta e, no caso dos países em desenvolvimento, pela baixa condição sócio-econômico-cultural da população, em geral, e pela dificuldade de acesso aos produtos especiais para fenilcetonúricos.

Porém, os achados de Surtees e Blau (2000) apresentam resultados relevantes quando mostram que, entre a segunda e a terceira décadas da vida, estes pacientes com o tratamento interrompido podem apresentar uma desordem motora progressiva e um processo de desmielinização ora focal, ora difuso, comprometendo, assim, as funções cognitivas. Weglage et al. (1992) afirmam, ainda, que a descontinuação da dieta pode acarretar problemas como agressividade, ansiedade generalizada e hiperatividade.

Por outro lado, o momento do diagnóstico e o início do tratamento são angustiantes e sofridos para os familiares, como em muitas doenças crônicas na infância, sobretudo nas doenças de origem genética (Silva & Correa, 2006). É comum o aparecimento de sentimentos como culpa, frustração, medo do futuro, incertezas quanto ao prognóstico e insegurança com relação à dieta pela falta de conhecimento da doença. Os responsáveis acabam utilizando o chamado “mecanismo de compensação” como tentativa de minimizar estes sentimentos e acabam super-protegendo suas crianças, não dividindo com elas a co-responsabilidade pelo tratamento. Existe, inicialmente, uma dificuldade em aceitar a doença e, por conseqüência o filho, porque a fenilcetonúria não foi “planejada”, muito menos desejada. É preciso, no primeiro momento, que a família vivencie o luto pela criança idealizada e que se debruce sobre a criança real.

Muitas são as questões psicológicas envolvidas no tratamento da fenilcetonúria. Identifica-se no atendimento destas famílias que umas das maiores resistências ao tratamento dietético diz respeito a uma questão de ordem cultural. A recomendação alimentar vai contra o que os familiares estão acostumados a utilizar e consideram como alimentos essenciais ao crescimento e ao desenvolvimento adequados. No tratamento são proibidos

alimentos que costumeiramente são estimulados e recomendados para a maioria das crianças. Não se pode oferecer para um fenilcetonúrico carne, leite e derivados, feijão entre outros alimentos. Existe também, o receio da exclusão social. Os responsáveis temem que seus filhos não consigam pertencer a nenhum grupo, justamente porque a alimentação, em nossa cultura, permeia boa parte das relações sociais.

Outro grande receio das famílias está relacionado à possibilidade de danos no desenvolvimento das crianças, apesar do diagnóstico precoce. Pesquisadores interessados em compreender os mecanismos que causam os danos cerebrais em pacientes com PKU, com tratamento iniciado precocemente, têm produzido estudos que buscam estabelecer associações entre as concentrações de fenilalanina no sangue e o desempenho intelectual (Schweitzer-Krantz & Burgard, 2000).

Com o objetivo de avaliar a inteligência dos pacientes fenilcetonúricos entre seis e 12 anos foi escolhido o teste WISC- III, um dos testes inteligência mais utilizados no mundo (Costa et al., 2004). Considera-se a escolha do instrumento de avaliação, neste estudo, um aspecto que merece ser ressaltado, pois o WISC- III faz parte de um conjunto de outros testes – Escala de Inteligência Wechsler para crianças — inseridos num contexto histórico que o fortalece do ponto de vista de credibilidade. Além do mais, é um instrumento padronizado e validado para a população brasileira (Wechsler, 2002) e utilizado em vários trabalhos como opção de mensuração da inteligência (Gassió et al., 2005a; Azen et al., 1991; Michals et al., 1988). Outro motivo da escolha deste teste é sua maneira pedagógica e lúdica de se apresentar ao examinando. As crianças, no momento de realizarem o teste, não se sentem intimidadas ou

pressionadas, o que de certo modo favorece o processo de avaliação, como ocorreu durante a realização do presente estudo.

Este trabalho destaca-se, ainda, pelo número de pacientes avaliados. A maioria dos estudos publicados conta com uma amostra menor ou são pesquisas colaborativas com a participação de mais de um centro de tratamento ((Malloy-Diniz et al., 2004; Dennis et al., 1999; Moller et al., 2008; White et al., 2002). Não foram encontrados trabalhos semelhantes realizados no Brasil. O número representativo de pacientes avaliados neste estudo decorre do fato de ser o NUPAD-FM-UFMG o único centro de referência do PETN-MG, possuindo um fluxo de funcionamento e uma estrutura de busca ativa que permitem amplo conhecimento dos fenilcetonúricos em tratamento por todo o estado. Além do mais, o NUPAD-FM-UFMG conta com a parceria de todos os municípios mineiros, o que permite que o protocolo – consultas freqüentes em Belo Horizonte e coleta de sangue mensal nos municípios – seja cumprido, o que é fundamental para um tratamento eficaz. Outro ponto relevante para se conseguir cumprir o rigoroso tratamento da fenilcetonúria é o fato do NUPAD-FM-UFMG ter uma infra-estrutura de acolhimento a este público na capital do Estado, facilitando a permanência das famílias, enquanto aguardam a realização do exame laboratorial e da consulta. Do total de 70 pacientes na faixa etária adequada à avaliação proposta por este estudo e em tratamento no SEG-HC-UFMG, 63 (90%) foram submetidos aos testes, o que revela um número muito pequeno de perdas de sujeitos, dentro do universo destes pacientes. Todas as perdas estavam relacionadas aos preenchimentos ou não dos critérios de inclusão ou exclusão. Desta forma, este trabalho avaliou a grande maioria dos pacientes fenilcetonúricos em tratamento em todo os

Estado de Minas Gerais, o que faz com que seus resultados sejam interpretados a partir desta dimensão.

Na avaliação da inteligência, no que diz respeito ao QI Total, verificou-se que quando comparadas com a população referência do teste, a maioria das crianças fenilcetonúricas avaliadas tiveram desempenho cognitivo semelhante ao da média das crianças avaliadas no estudo de padronização do WISC- III. Porém, chama a atenção o número de crianças com resultado intelectualmente deficiente. A população, em geral, possui de 2 % a 3% de seus integrantes dentro da classificação de retardo mental leve e a nossa amostra apresentou número três vezes maior. Uma hipótese para este resultado pode ser as condições sócio-culturais dos responsáveis pelas crianças. Muitas famílias residiam na zona rural e muitos dos responsáveis pelas crianças não tinham o primeiro grau completo. De acordo com Nascimento (2000), a influência do local de residência tem sido investigada como uma das variáveis ambientais que interferem na inteligência. Pesquisas recentes têm apontado para diminuição das diferenças entre a zona rural e a zona urbana sobre os resultados de QI. Tal diminuição poderia ser ocasionada pela redução da distância entre os dois ambientes, devido ao maior acesso aos meios de comunicação e à diminuição do isolamento rural com a globalização. Entretanto, é sabido que algumas das famílias avaliadas, neste estudo, vivem, ainda nos dias de hoje, em condições desfavoráveis, com precário acesso à informação e à educação, em regiões com baixo índice de desenvolvimento humano, como o Vale do Jequitinhonha. Muitas escolas funcionam por meio do sistema de salas multiseriadas, com uma única professora, atendendo alunos de diversas idades.

Ao analisar este resultado é preciso levar em conta outros dois fatores que podem ter influenciado na inteligência destas crianças: em primeiro lugar, o próprio efeito da doença, uma vez que mesmo aqueles pacientes com diagnóstico precoce e bom controle terão a ingestão de duas a 10 vezes mais quantidade de phe do que uma criança não-fenilcetonúrica (Huijbregts et al.,2002b). Outro fator é a qualidade do controle do tratamento. Quanto pior o controle dos níveis de fenilalanina, maior a quantidade de fenilalanina corporal, o que pode representar maior quantidade de phe cerebral – dependendo da atividade da barreira hematoencefálica – interferindo, assim, no SNC (Pietz et al., 2002; Moller et al., 2008; Matalon et al., 2003).

Chama atenção outra questão relevante encontrada no presente estudo. O objetivo final da triagem neonatal para PKU é evitar o retardo mental. Desta forma, analisando os resultados desta pesquisa, constata-se que 73% dos pacientes avaliados tiveram desempenho total no teste – QI Total – equivalente ou maior que médio inferior, ou seja, estes pacientes estavam preservados do ponto de vista cognitivo. Pode-se concluir com isto, que a triagem neonatal para PKU conseguiu exercer papel positivo e direto na inteligência da grande maioria das crianças (46) avaliadas neste trabalho.

Ao analisar os resultados do QI Verbal e do QI de Execução verificou-se um melhor desempenho na função verbal quando comparado ao rendimento da habilidade de execução, pois 11,1% das crianças fenilcetonúricas foram classificadas, na somatória, como intelectualmente deficientes e limítrofes no QI verbal, enquanto 20,6% delas foram classificadas dentro destas duas categorias no QI de Execução.

Este resultado está de acordo com o de Huijbregts et al. (2002a) que concluiram que crianças fenilcetonúricas, tratadas precocemente, tendem a ter

mais dificuldades em tarefas que exigem habilidades não-verbais – ou seja, tarefas de execução – do que em tarefas verbais. Outro estudo que relata rendimento pior na parte de execução foi o apresentado por Brum et al. (2004). Essa hipótese encontraria embasamento teórico no fato de que a área frontal responsável, sobretudo, pela execução das tarefas não-verbais demandaria um consumo maior de dopamina, justamente o neurotransmissor produzido em menor quantidade pelos fenilcetonúricos (Brum et al., 2004). Estes pesquisadores concluíram que apesar do tratamento precoce evitar comprometimentos mais sérios, a PKU está associada à disfunção executiva. Além disto, o desenvolvimento das habilidades executivas está relacionado com a questão da estimulação e do ambiente que, por sua vez, está associada a uma questão cultural. É preciso que os responsáveis compreendam a importância de seus papéis no desenvolvimento de seus filhos para que possam estimulá-los. Mais uma vez percebe-se, aqui, a influência do fator sócio-econômico-cultural, pois de acordo com a experiência do ambulatório, juntos às famílias, verifica-se que, muitas vezes, elas têm dificuldade em compreender seu papel na estimulação de suas crianças.

Verificou-se, também, que até os dois anos de idade, as crianças apresentaram melhor controle das concentrações médias de fenilalanina no sangue, quando 32 (55%) foram classificadas na categoria adequada. Entre dois e seis anos de idade, entretanto, 13 (20.6%) pacientes foram classificados na categoria adequada e 32 (50.8%) foram considerados como tendo controle inadequado dos níveis sangüíneos de phe.

A explicação para este fato pode estar na menor autonomia da criança na primeira faixa de idade, associada ao maior domínio da família sobre as atividades realizadas pelo paciente, nos primeiros anos de vida, incluindo maior

rigor na fiscalização da ingestão de alimentos. Até o segundo ano de vida, a família costuma ser a única referência da criança e com isto fica mais fácil controlar sua alimentação (Papalia & Olds, 2000). Nesta fase, a criança ainda experimenta pouco, não costuma sair de perto de seus pais ou responsáveis. O que se percebe com a experiência no Ambulatório de Fenilcetonúria é uma tentativa de os familiares prolongarem esta fase, ou seja, eles acabam adiando a inserção na escola, procuram se isolar socialmente não frequentando festas e outras celebrações, numa tentativa de manter o controle sobre a criança e sua dieta. Não percebem, contudo, que este contato social é inevitável. Não há como impedir que a criança, em algum momento de sua vida, conviva com outras pessoas que não sejam da sua família. Este comportamento familiar pode prejudicar, em tese, a autonomia futura do paciente. Uma criança que não tem condição de controlar sua dieta, provavelmente será um adolescente e um adulto com essa mesma dificuldade. A noção de responsabilidade deve ser construída, ainda na infância.

Entre o segundo e o sexto ano de vida, a criança experimenta mais, explora o ambiente. Do ponto de vista do desenvolvimento, ela está curiosa por conhecer o que está a sua volta e a alimentação está contida nesta exploração. É a partir do segundo ano que a criança sente necessidade de experimentar suas próprias idéias e tomar suas próprias decisões para mais tarde atingir o autocontrole (Papalia & Olds, 2000). Muitos dos pacientes comem escondido, transgridem em qualidade (alimentos proibidos) e quantidade (ingerir maior quantidade de alimentos de ingestão controlada) fazendo com que, nesta faixa etária, os exames oscilem muito, piorando o controle das concentrações sangüíneas de fenilalanina.

Entre o sexto e o décimo anos de vida, percebeu-se uma leve melhora no controle dietético dos pacientes, o que ficou mais evidente nas idades iguais ou acima de 10 anos. Este resultado pode sugerir um maior envolvimento do paciente com sua doença e com seu tratamento, destacando-se o papel fundamental da escola neste processo. As equipes de psicologia e do serviço social do NUPAD-FM-UFMG estabelecem contato com as escolas no sentido de auxiliar professores e demais profissionais, fornecendo informações sobre a doença, tratamento e acompanhamento do desenvolvimento cognitivo, por meio de relatórios periódicos.

Ao analisar os resultados do desempenho das crianças nos diversos QIs, chama atenção para a existência de uma ligação de caráter hierárquico entre os resultados obtidos pela criança, no teste, e o seu controle nos níveis de phe plasmático. Em todos os QIs e em todas as faixas etárias analisadas, as crianças com controle adequado tiveram melhores médias de desempenho do que aquelas com controle regular. As crianças com controle regular tiveram sempre melhores resultados do que aquelas com controle inadequado, destacando-se, assim, o papel chave que tem o controle dos níveis de phe na inteligência das crianças com fenilcetonúria.

Na análise estatística, por faixa etária, foi verificada associação significativa entre as concentrações sangüíneas de phe, em todos os períodos, com exceção da faixa etária até dois anos, para os QIs total, verbal e execução e, da faixa de seis a 10 anos para QI Total. Este resultado foi diferente do que o esperado no início, quando do delineamento do estudo. A expectativa era de que esta faixa etária — de recém-nascido até dois anos de idade — fosse a mais importante na interferência do futuro intelectual dos pacientes, pois a formação do Sistema Nervoso Central (SNC) se dá de maneira acelerada neste

período. Nessa fase do desenvolvimento, o SNC se modifica morfologicamente e, sobretudo, funcionalmente. De acordo com Gómez & Ozores (1988), o termo desenvolvimento refere-se a um conjunto de processos de mudanças mais ou menos contínuas, seqüenciadas, progressivas e irreversíveis, no âmbito molecular, fisiológico e comportamental. Toda essa evolução harmoniosa obedece a uma ordem da filogenia, porém, necessita do estímulo mediado pelo ambiente para alcançar sua plena expressão.

Uma possível hipótese para este achado seria o fato de que nesta faixa etária apenas 9,5% dos pacientes apresentaram controle inadequado dos níveis sangüíneos de phe, construindo assim, uma amostra de características homogêneas quanto ao controle de phe no sangue, criando um viés que teria influenciado no resultado estatístico. Entretanto, a existência de pacientes com mau controle das concentrações sanguíneas de phe, reforça a necessidade de se trabalhar com as famílias o controle do tratamento nesta faixa etária.

Estes resultados corroboram os de White et al. (2002) que verificaram diferenças na memória de trabalho em crianças maiores que dois anos, deduzindo que esta habilidade cognitiva sofre prejuízos no decorrer do tempo.

A avaliação sócio-econômica mostrou que grande parte das famílias estudadas tem poder aquisitivo mais baixo, com 69.8% delas na faixa denominada de baixo inferior ou na de baixo superior. Estudos sobre inteligência demonstram alta correlação entre o QI dos familiares, o nível sócio-econômico e o desempenho intelectual das crianças (Neisser et al., 1996).

O resultado da avaliação sócio-econômica, no presente estudo, foi de grande relevância para se tentar compreender o universo destes pacientes. A maioria dos pais ou responsáveis tem dificuldade de entender a doença e, portanto, seguir a dieta como recomendada pela equipe. Estas famílias não

conseguem, muitas vezes, perceber as dificuldades de aprendizagem de seus filhos, em decorrência do mau controle dietético, porque também tiveram dificuldades semelhantes derivadas das carências de seu meio social. Além disto, Florez-Mendonça & Nascimento (2007) falam de pesquisas que apontam que pessoas oriundas de zonas rurais apresentam quase sempre resultados inferiores às pessoas residentes na zona urbana. Azen et al. (1991) estudaram a relação entre desempenho intelectual de pacientes fenilcetonúricos e o QI dos responsáveis. Os pesquisadores encontraram associação estatisticamente significativa entre essas duas variáveis, demonstrando a importância da influência familiar no controle da doença e, sobretudo, no desenvolvimento da inteligência destes pacientes. Verifica-se em algumas famílias com nível sócio-econômico menos favorecido uma diminuição da expectativa em relação ao futuro de suas crianças, o que pode ser traduzida em pouca estimulação ambiental, social e cultural. Este dado é relevante, ainda, acerca da discussão sobre o desenvolvimento da inteligência. Sabe-se que a estimulação ambiental é condição fundamental para a aquisição de novos domínios e de novas habilidades (Gómez & Ozores, 1988).

É preciso destacar que a alta prevalência da categoria sócio-econômica mais desfavorecida neste estudo não representou um viés metodológico, e sim, um reflexo social da população mineira, uma vez que todos os fenilcetonúricos do Estado são atendidos no Ambulatório de Fenilcetonúria do SEG-FM-UFMG. Não existem pacientes fenilcetonúricos atendidos em outros serviços. Como a PKU tem incidência semelhante em todas as classes sociais, a configuração social dos pacientes avaliados reflete a composição da sociedade mineira.

Os achados da regressão logística do presente estudo, também estão de acordo com os resultados encontrados por Azen et al (1991). Os pacientes com

melhor nível sócio-econômico apresentaram 4,03 vezes mais chance de terem QI superior e médio, quando comparadas às crianças cujas famílias foram classificadas no nível sócio-econômico mais baixo. Mais uma vez fica clara a contribuição que o fator sócio-econômico tem sobre a capacidade intelectual destes pacientes.

De maneira geral, os achados da análise de regressão ordinal, do presente estudo, no que diz respeito ao nível médio de fenilalanina no sangue, demonstraram que existem maiores chances das crianças com bons controles apresentarem melhores desempenhos nos testes de inteligência quando comparadas com crianças de piores controles. Estas informações são semelhantes às encontradas no artigo de revisão de Waisbren et al. (1994) que afirma que o excesso de fenilalanina pode acarretar prejuízos no processamento de informação, capacidade essa associada diretamente à inteligência geral (Colom & Flores-Mendonza, 2006).

Isto é importante, também, pois sabemos que a inteligência é uma capacidade que se modifica ao longo da vida e que, com o passar dos anos, as condições externas influenciam mais do que as internas — ao contrário dos primeiros anos de vida (Gómez & Ozores, 1988).

6.1 Considerações Finais

Existem, ainda, muitas questões a serem abordadas em relação ao estudo da inteligência na fenilcetonúria. Sabe-se que este campo de pesquisa é fértil e muitos estudos precisam e devem acontecer nos próximos anos. Apesar da opção por usar a abordagem psicométrica da inteligência, no presente estudo, conceitos das abordagens neurofisiológica e cognitiva foram

também utilizados, pois acredita-se que a fenilcetonúria, não controlada afeta a inteligência de maneira mais abrangente.

Este trabalho demonstrou que a adesão à dieta e um bom controle dos níveis de fenilalanina têm papel importante na inteligência da criança com fenilcetonúria.

Constatou-se, ainda, que o controle dos níveis de fenilalanina em algumas faixas etárias ainda é um desafio para familiares e equipe de saúde.

De acordo com Cerqueira (2004) intervenções psicoeducacionais direcionadas para as crianças poderiam contribuir para aumentar a compreensão sobre o diagnóstico e tratamento. Orientações familiares podem auxiliar na estimulação da autonomia das crianças, ainda na primeira infância.

Para melhor adesão os resultados encontrados neste estudo deverão ser repassados para a família de cada paciente. As informações advindas do WISC- III deverão ser comunicadas por meio de entrevistas de devolução. Todas as informações deverão ser fornecidas de maneira detalhada para cada responsável. Afinal de contas, o grande objetivo da ciência é colher informações que possam ser aplicadas a uma prática, trazendo assim, melhoria na qualidade de vida da população.

7. CONCLUSÕES

"Uma coisa é por idéias arranjadas, outra é lidar com país de pessoas, de carne e sangue, de mil-e-tantas- misérias..."

Guimarães Rosa

Conclusões

- A avaliação da inteligência de pacientes fenilcetonúricos, diagnosticados e tratados precocemente e em acompanhamento pelo NUPAD-SEG-HC-UFMG, com idades entre seis e 12 anos mostrou que 58,7% deles tiveram rendimento compatível com a classificação média, em suas várias classificações, enquando 14% deles foram classificados com rendimento de acordo com a categoria superior — superior e muito superior — e 27% encontravam-se na zona de pior rendimento — limítrofe e intelectualmente deficiente.
- Houve associação entre a inteligência medida pelo WISC- III — QI Total, QI de Execução, QI Verbal — e as concentrações sangüíneas médias de fenilalanina, ao longo do tratamento.
- Não houve associação estatística entre a inteligência medida pelo WISC- III — QI Total, QI de Execução e QI Verbal — e as concentrações sanguíneas médias de fenilalanina de crianças na faixa etária de recém-nascido até dois anos de idade.
- Houve associação estatística entre a inteligência medida pelo WISC- III — QI Total, QI de Execução e QI Verbal — e as concentrações sanguíneas médias de fenilalanina, na faixa etária de dois a seis anos.
- Houve associação estatística entre o QI de Execução e o QI Verbal medidos pelo WISC- III e as concentrações sanguíneas médias de fenilalanina, na faixa etária de seis a dez anos. Entretanto, não foi verificada associação entre o QI Total das crianças e, nesta mesma faixa etária, e as concentrações sanguíneas médias de fenilalanina.

- Verificou-se que, uma criança fenilcetonúrica, com controle adequado dos níveis sangüíneos de fenilalanina, ao longo do tratamento, teve 4,29 mais chances de obter melhor resultado no WISC- III comparada com uma criança com pior controle da dieta e, conseqüentemente, maiores concentrações de phe no sangue.
- Verificou-se que uma criança fenilcetonúrica com controle regular, ao longo do tratamento, teve 3,86 vezes mais chances de apresentar QI superior e médio quando comparadas às crianças que foram classificadas como tendo controle inadequado.
- Verificou-se que uma criança fenilcetonúrica, com melhor nível sócio-econômico, teve 4,03 mais chances de obter melhor resultado no WISC-III comparada com uma criança fenilcetonúrica com pior condição sócio-econômica.

8. REFERÊNCIAS

Referências

Acosta PB, Fiedler JL, Koch MD. Mother's dietary management of PKU children. Journal of the American Dietetic Association 1968; 53 460-464

Acosta PB, Yannicelli S, Singh R, Mofidi S, Steiner R, DeVincentis E, et al. Nutrient intakes and Physical griwth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy. J Am Diet Assoc 2003 Set; 103 (9): 1167-1173.

Aguiar MJB. Genetic services and research in the estate of Minas Gerais, Brazil. Community Genet 2004; 7: 117-120.

Almeida L, Roazzi A, Spinillo A. O Estudo da Inteligência: Divergências, convergências e Limitações dos modelos. Psicologia: Teoria e Pesquisa 1989; 5 (2): 217-230. Brasília.

Andrés-Pueyo A. Modelos Psicométricos da Inteligência. In: Introdução à Psicologia das Diferenças Individuais. Flores- Mendonza C, Colom R, org.Porto Alegre: Artmed; 2006. p.73-99.

Andriola WB. Problemas e perspectivas quanto ao uso dos testes psicológicos no Brasil. Psique. 1995; 5 (6): 46-57.

Archer LA, Cunningham CE, Whelan DT. Coping with dietary in Phenylketonuria: a case report. Canadian Journal of Behavioral Science 1988; 20 (4): 461-466.

Arnold GL, Kramer BM, Kirby RS, Blakely EM, Sanger LSC, Davidson PW . Factors affecting cognitive, motor, behavioral and executive functioning in children with Phenylketonuria. Acta Paediatric 1998; 87: 565-570.

Azen CG, MS, Koch RMD, Friedman EG et al. Intellectual Development in 12-years –old children treated for phenylketonuria. American Journal Disease Children.1991 Janeiro; 145(1): 35-9.

Bandeira DR et al. Matrizes Progressivas e Coloridas de Raven. Escala Especial: Normas para Porto Alegre, RS. Psicologia em estudo. 2004; 9 (3): 479-486.

Bandeira DR, Alves ICB, Giacommel AE, Lorenzatto L. Matrizes Progressivas Coloridas de Raven – escala especial: normas para Porto Alegre. Psicologia em estudo. Maringá, vol9, nº3, p 479-486, set/dez, 2004.

Brum VL, Azen C, Moats RA, Stern AM, Broomand C, Nelson MD, Koch R. Neuropsychological outcome of subjects participating in the PKU adult

collaborative study: A preliminary review. Journal Inherit. Metab. Dis. 2004; 27: 549-566.

Channon S, Mockler C. Executive Functiong and Speed of Processing in Phenylketonuria. Neuropsychology 2005; 19 (5):679-686.

Cerqueira MMM. O engajamento dos cuidadores na dieta para suas crianças fenilcetonúrica: influência de fatores sócio-demográficos e psicossociais. Belo Horizonte; 2004. Dissertação [Mestrado em Psicologia]. Faculdade de Filosofia e Ciências Humanas da UFMG.

Colom R, Flores-Mendonza CE. Processamento Humano de Informação e Inteligência. In: Introdução à Psicologia das Diferenças Individuais. Flores-Mendonza C, Colom R, org.Porto Alegre: Artmed; 2006. p.101-130.

Colom R. História da Psicologia das Diferenças Individuais. In: Introdução à Psicologia das Diferenças Individuais. Flores- Mendonza C, Colom R, org. Porto Alegre: Artmed; 2006a. p. 15-36.

Colom R. O que é inteligência? In: Introdução à Psicologia das Diferenças Individuais. Flores- Mendonza C, Colom R, org.Porto Alegre: Artmed;2006b. p.59-72.

Costa DI, Azambuja LS, Portuguez MW, Costa J.C. Avaliação neuropsicológica da criança. Jornal de Pediatria 2004; 80 (2): 111-116.

Cunha JA. Aspectos culturais dos testes psicológicos. Psico. Porto Alegre 1993; 24 (1):69-74.

Dennis M, Lockyer L, lazenby AL, Donnelly RE, Wilkinson M, Schoonhey W. Intelligence patterns among children with high-functioning autism, phenilketonuria, and childhood head injury. Journal of autism and developmental disorders 1999;29 (1): 5-17.

Diamond A, Prevor M, Callender G, Druin D. Prefrontal cortex cognitive deficits treated in children early and continuous for PKU. Monographs of Society for Research in Child Development 1997; 62:1-208.

Diamond A. Evidence for the importance of dopamine for prefrontal cortex functions early in life. Philosophical Transactions: Biological Sciences, 1996; 351: 1483-1494.

Feldman R, Denecke J, Grenzebach M, Weglage J. J. Inherit Metb Dis 2005; 28: 445-455.

Fehrenbach, AM B, Peterson L. Parental problem-solving skills, stress, and dietary compliance in Phenilketonuria. Journal of Consulting and Clinical Psychology 1989; 57 (2): 237-241.

Figueiredo LCM. Psicologia, uma (nova)introduçao: uma visão histórica da psicologia como ciência. 2000; São Paulo, 2ª ed: EDUC.

Fisch RO. Comments on diet and compliance in phenylketonuria. Eur J Pediatr 2000; 159 Suppl: 142-144.

Florez-Mendonza CE, Nascimento E. Inteligência: o construto melhor investigado em Psciologia. Boletim de Psicologia 2001; 114:37-64.

Flores-Mendonza C. O Estudo das Diferenças Individuais no Brasil. In: Introdução à Psicologia das Diferenças Individuais. Flores- Mendonza CE, Colom R,org. Porto Alegre: Artmed; 2006. p. 37-55.

Flores-Mendonza CE, Nascimento E. Condição Cognitiva de crianças em zona rural. Estud Psicol 2007; 24 (1):13-22.

Fölling I. The Discovery of phenylketonuria. Acta Paediatr 1994:407 Suppl 4-10.

Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica. 2002;10ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, Fusté E, Boix C, Sans A. Cognitive function in classic phenylketonuria and mild hyperphenyl-alaninaemia: experience in a paediatric population. Developmental Medicine & Chile Neurology 2005a; 47:443-448.

Gassió R, Fusté E, López-Sala A, Artuch R, Vilaseca MA, Campistol J. School Performance in Early and Continuously Treated Phenylketonuria. Pediatric Neurology 2005b; 33 (4): 267-271.

Gignac G, Vernon PA, Wickett JC. Factors influencing the relationship between brain size and intelligence. The Scientific Study of General Intelligence. H.Nyborg 2003; Amsterdam: Pergamon: 93-106.

Gomes W B. Avaliação psicológica no Brasil: Testes de Medeiros e Albuquerque. Avaliação Psicológica. Porto Alegre 2004 Junho; 3(1) 35-49.

Gómez AD, Ozores LC. Desarrollo Neurológico Evolutivo del Preescolar Evaluación del Equilíbrio Estático y Dinâmico. Na Neuroped Latinoamer 1988; 1 (2): 27-35.

Greeves LG, Patterson CC, Carson DJ, Thom R, et al. Effect of genotype on changes in intelligence quotient after dietary relaxation in phenylketonuria and hyperphenylalaninaemia. Arch Dis Child 2000; 82: 216-221.

Griffiths P. Neuropsychological approaches to treatment policy issues in phenylketonuria. Eur J Pediatr 2000;153 Suppl 2: 82-6.

Haier, R et al. Cortical glucose matebolic rate correlated of abstract reasoning and attention studied with PET. Intelligence 1998; 12(3):199-217.

Haier RJ, Jung R, Yeo R, Head K, Alkire MT. Structural brain variation and general intelligence. Neuro Image 2004; 23 (1):425-433.

Haier RJ.Teoria Biológica da inteligência. In: Introdução à Psicologia das Diferenças Individuais. Flores- Mendonza C, Colom R, org.Porto Alegre: Artmed; 2006. p.131-142.

Huijbregts SCJ, Sonneville LMJ, Light R, Van Spronsen FJ, Verkerk PH, Sergeant JA. Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. Neuropsychologia 2002a; 40:7-15.

Huijbregts SCJ, Sonneville LMJ, Light R, Van Spronsen FJ, Sergeant JA. Short-term dietary interventions in children and adolecents with treated phenylketonuria: effects on neuropsychological outcome of a well-controled population. J.Inherit Metab. Dis. 2002b; 25:419-430.

Januário JN, Mourão OG. Manual de organização e normas técnicas para triagem neonatal. Programa Estadual de Triagem Neonatal – Minas Gerais. Belo Horizonte:Coopmed, 1998.

Jensen AR. The factor g. The science of mental ability. London 1998: Praeger.

Kanufre V. A Utilização do Aleitamento materno no tratamento da fenilcetonúria. Belo Horizonte; 2006. Dissertação. [Mestrado em Ciências da Saúde da Criança e do Adolescente] – Faculdade de Medicina da UFMG.

Kanufre V et al. O aleitamento materno na fenilcetonúria. J Pediatr. Rio de Janeiro 2007 ago; 83 (5): 47-52.

Levy HL, Waisbren SE. PKU in adolescents: rationale and psychosocial factors in diet continuation. Acta Paediatr 1994 Dez; 407 Suppl 2:92-97.

Lynn R, Irwing P. Sex differences on the progressive matrices: a meta-analysis. Intelligence 2004; 32: 481-498.

MacDonald A. Diet and compliance in Phenylketonuria. European Journal of Pediatrics 2000; 159 Suppl 2: 136-141.

Malloy-Diniz LF ; Cardoso- Martins C; Carneiro KC et al. Funções Executivas em Crianças Fenilcetonúricas. Arquivo Neuropsiquiatria. Rio de Janeiro, 2004; 62(2-B): 473-479.

Martins, S.R.R. Incidência de fenilcetonúria e outras hiperfenilalaninemias no Estado de Minas Gerais: dados do Programa de Triagem Neonatal de 2005. Belo Horizonte; 2005. Dissertação [Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente] – UFMG.

Matalon R, Suredran S, Matalon KM, Tyring S, Quast M, Jinga W, Ezell E, Szucs S. Future Role of Large Neutral Amino Acids in Transport of Phenylalanine Into the Brain. Pediatrics, 20003;112:1570-1574.

Michals K, Azen C, Acosta P, Koch R, Matalon R. Blood phenylalanine levels and intelligence of 10-year-old children with phenylketonuria in the National Collaborative Study. Journal of the American Dietary Association 1988; 88: 1226-1229.

Ministério da Saúde: Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais de Programa Nacional de Triagem Neonatal. 2º Ed.ampl. Brasília/DF (Brasil): Ministério da Saúde, 2004.

Moller H E, Weglage J, Bick U, Wiedermann D,Feldmann R, Ullrich K. Brain Imaging and Proton Magnetic Resonance Speectroscopy in Patients With Phenylketonuria. Pediatrics 2008; 112:1580-1583.

Monteiro L T B, Cândido LMB. Fenilcetonúria no Brasil: evolução e casos. Revista de Nutrição. Campinas 2006 Maio; 19 (3): 381-387.

Nascimento E, Figueiredo V.M. WISC- III- e WAIS –III: alterações nas versões originais americanas decorrentes das adaptações para uso no Brasil. Psicologia: Reflexão e Crítica Porto Alegre 2002; 15 (3): 603-612.

Nascimento E. Adaptação e Validação do Teste WAIS-III para um Contexto Brasileiro. Brasília; 2000 Tese [Doutorado em Psicologia) - Instituto de Psicologia da Universidade de Brasília.

Nascimento E, Figueiredo VLM. A Terceira Edição das Escalas Wechsler de Inteligência. In: Temas em Avaliação Psicológica. Primi R (org) 2002 Campinas: Impressão digital do Brasil.

National Institutes of Health. National Institutes of Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: screening and management. Pediatrics 2000; 108: 972-982.

Neisser U, Boodoo G, Bouchard T, Boykin A, Brody N, Ceci S, Halpern D et al. Intelligence: knowns and unknowns. American Psychologist 1996: 51 (2): 77-101.

Nussbaum RL, McInnes RP, Wilard HF. Genetic and Society. In: Nussbaum RL, McInnes HF. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 6ª ed. Philadelphia, 2001; 391-398.

Oliveira-Castro JM, Oliveira-Castro KM. A função Adverbial de “Inteligência”: Definições e Usos em Psicologia. Psicologia: Teoria e Pesquisa. Brasília, 2001 Setembro; 17(3): 257-264.

Papalia DE, Olds SW. Desenvolvimento Humano. Daniel Bueno (Trad). 7ª Ed. 2000, Porto Alegre: Artes Médicas Sul.

Pasquali L, Primi R. Fundamentos da teoria da resposta ao item- TRI. Avaliação Psicológica. Porto Alegre 2003 Dezembro; 2 (2): 99-110.

Petril S.A. Genes, Ambiente e Inteligência. In: Introdução à Psicologia das Diferenças Individuais. Flores- Mendonza C, Colom R. (org).Porto Alegre: Artmed; 2006.p.143-156.

Pietz J, Rupp A,Burgard P, Boesch C,Kreis R. No Evidence for Individual Blood-Brain Barrier Phenylketonuria Transport to Influence Clinical Outcome in Typical Phenilketonuria Patients. Annals of Neuroly. 2002 September; 52 (3):120-128.

Primi R, Bueno JMH, Muniz M. Inteligência emocional: validade convergente e discriminante do MSCEIT com a BPR-5 e o 16 PF. Psicologia: Ciência Profissional. Brasília 2006 Março; 26 (1): 26-45.

Primi R. Inteligência: avanços nos modelos teóricos e nos instrumentos de medida. Avaliação Psicológica. Porto Alegre 2003 Junho; 2 (1): 67-77.

Russel F F, Mills BC,Zucconi T. Relationship of parental attitudes and knowledge to treatment adherence in children with PKU. Pediatric Nursing 1988; 14 (6): 514-516.

Santos JS. Avaliação do Consumo Alimentar de Lactentes com Fenilcetonúria em uso de Aleitamento Materno. 2007. Belo Horizonte; 2007. Dissertação [Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente] – UFMG.

Schweitzer- Krantz S, Burgard P. Survey of national guidelines for the treatment of phenylketonuria. Eur J Pediatr 2000;159 Suppl 2: 70-73.

Scriver CR, Kaufman S, Eisensmith R, Woo SL. The hyperfenilalaninemias.In: Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle D, Stanbury JB, Wyngaarden J, Frederickson DS (eds.). The metabolic and molecular basis of inherited disease, 7th. Ed New York:McGraw-Hill 1995:1015-1075.

Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR,Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. Vol II. Ed New York McGraw-Hill 2001;1667-1724.

Seashore MR, Friedman E, Novelly RA, Bapat V. Loss of Intellectual Function in Children with Phenylketonuria After Relaxation of Dietary Phenylalanine Restriction. Pediatrics 1985; 75 (2):226-232.

Shalev RS, Auerbach J, Manor O, Gross-Tsur V. Developmental dyscalculia: prevalence and prognosis. Eur Child Adolesc Psychiatry 2000; Suppl 2: 158-164.

Silva FM, Correa I. Doença Crônica na Infância: Vivência do Familiar na Hospitalização da Criança. Revista Mineira de Enfermagem 2006 Jan/Mar; 10(1): 18-23.

Simões MR. Utilizações da WISC- III na Avaliação Neuropsicológica de Crianças e Adolescentes. Serviço de Avaliação Psicológica. Coimbra 2002 Maio; 1-26.
Spearmanm C. The abilities of man. 1927, New York: MacMillan.

Spearman, C. The abilities of man. 1927. London: Macmillan

Starling AL et al. Fenilcetonúria. Rev Med Minas Gerais, Belo Horizonte 1999 Jul/Set; 9 (3): 106-110.

Starling ALP. Densitometria óssea em fenilcetonúricos em idades entre 4 a 14 anos de idade. Belo Horizonte ,2005. Tese. [Doutorado em Ciências da Criança e do Adolescente] – UFMG.

Sullivan JE, Chang P. Review: Emotional and behavioral functioning in Phenylketonuria. Journal of Pediatric Psychology 1999; 24 (3): 281-299.
Surtees R, Blau N. The neurochemistry os phenylketonuria. Eur J Pediatr 2000;159 Suppl 2: 109-113.

Surtees R, Blau N. The neurochemistry of phenylketonuria. Eur J Pediatr 2000; 159 Suppl 2: 109-113.

Theuer RV, Flores-Mendonza CE. Avaliação da inteligência na primeira infância. Psico-USP 2003 Jan/Jun; 8 (1):21-32.

Waisbren SE, Levy HL.Agoraphobia in phenylketonuria. Journal of inherited Metabolic Disease 1991; 14: 755-764.

Waisbren SE, Brown MJ, Sonneville LMJ, Levy HL. Review of neuropsychological functioning in treted phenylketonuria: an information processing approach. Acta Pediatric 1994; Suppl 407: 98-103.

Wechsler, D. WISC- III: escala de inteligência para crianças: manual (3ª.ed.). Adaptação e padronização para uma amostra brasileira realizada por Vera Lúcia Marques de Figueiredo. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2002.

Weglage J, Funders B, Wilken B, Schubert D, Schmidt E, Burgard P,Ulrich K. Psychological and social findings in adolescents with phenylketonuria. European Journal Pediatrics 1992; 151:522-525.

Weglage J, Rupp A, Schmidt E. Personality characteristics in patients with phenilketonuria treated early. Pediatrics Research 1994; 35 (5): 611-613.

Weglage J,,Funders B, Wilken B, Shubert D, Schmidt E, Burgard P, Ullrich K. Psychological and social findings in adolescents with phenilketonuria. European Journal of Pediatrics 1992; 151: 522-525.

White DA, Nortz MJ, Mandernach T, Huntington K, Steiner R. Age-related working memory impairments in children with prefrontal dysfunction associated with phenylketonuria.Journal of the International Neuropschological Society 2002; 8:1-11.

Williamnson ML, Koch R, Azen C, Chang C. Correlates of intelligence test results in treated phenylketonuric children. Pediatrics 1981; 68:161-167.

Woo SLC, Lidsky AS, Guttler F, Chandra T, Robson KJH. Cloned human phenylketonuria hydroxylase gene allows prenatal diagnosis and carrier detection of classic phenylketonuria. Nature 1983; 306:151-155.

Wood AC, Friedman CJ, Steisel IM. Psychology factors in phenylketonuria. American Journal of Orthopychiatry 1967; 37:671-679.

Yela, M. La estructura diferencial de la inteligencia. El enfoque factorial. In R. Martinez Arias, y M..Yela (ed). Pensamento e inteligencia. Madrid: Alhambra,1991.

Zagreda L, Goodman J, Druin DP, MC Donald D, Diamond A. Cognitive deficits in a genetic mouse model of the most common biochemical cause of human mental retardation. Journal of Neuroscience 1999; 6175-6182.

Zeltzer L, Kellerman J, Ellenberg L, Dash J,Rigler D. Psychology effects of illness in adolescence. II. Impact of illness in adolescence: Crucial issues and coping styles. Journal of Pediatrics 1980; 97 (1): 132-138.

9. ANEXOS

Anexo I:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto
Avaliação da Inteligência de Fenilcetonúricos Atendidos no Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Esta carta de informação pode conter palavras que você não compreende. Por favor, pergunte ao responsável pelo estudo ou a um dos membros da equipe para que explique qualquer informação que você não compreenda com clareza.

Propósito do estudo:

Seu filho está sendo convidado a participar do estudo chamado "Avaliação da Inteligência de fenilcetonúricos atendidos no Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais".

Você conhece um pouco a fenilcetonúria e vem acompanhando o tratamento de seu filho. Ela é uma doença genética que causa uma alteração nas transformações que o aminoácido fenilalanina, sofre no organismo.

A fenilalanina é um aminoácido que está presente nas proteínas do leite, carnes, ovos queijos, feijão soja, e outros alimentos. Quando ele não se transforma corretamente, se acumula no organismo e pode causar retardo mental.

O diagnóstico precoce, pelo teste do pezinho, e o tratamento da fenilcetonúria evita o retardo mental. Porém, há estudos que relatam que mesmos pacientes tratados precocemente podem apresentar dificuldades intelectuais.

Este estudo tem como objetivo avaliar a inteligência dos pacientes com fenilcetonúria e detectar, se for o caso, possíveis alterações no desenvolvimento intelectual dos mesmos.

Procedimentos:

Para realizar esta avaliação aplicaremos um teste psicológico em duas sessões a serem combinadas previamente com os responsáveis pelas crianças. Cada sessão terá um tempo estimado de 40 minutos e acontecerá no mesmo dia da consulta médica, o que significa que não existirá custo extra para os familiares.

Duração da pesquisa:

A pesquisa tem uma previsão de duração de dois anos, sendo que a participação da criança é feita apenas nas duas sessões necessárias à aplicação do teste. Assim que tivermos os resultados todos os participantes, bem como seus responsáveis, serão informados.

Benefícios:

Este trabalho é de grande relevância no acompanhamento dos pacientes fenilcetonúricos porque, por meio dele, será possível identificar eventuais atrasos do desenvolvimento cognitivo e, posteriormente planejar intervenções psicológicas que possam ajudá-los. Além disso, será possível compreender como os nossos pacientes com fenilcetonúria estão respondendo ao tratamento, do ponto de vista dos diversos aspectos da inteligência, informação inexistente até o momento no nosso Estado.

Desconfortos e Riscos:

Este trabalho não envolve risco para a saúde do seu filho. Ele passará por dois testes psicológicos de 40 minutos cada um, feito por pessoa treinada e capacitada para isto.

Se você tiver qualquer dúvida relacionada ao procedimento deve procurar a psicóloga Isabel Pimenta Spínola Castro ou o Dr. Marcos José Burle de Aguiar, responsáveis por este estudo.

Custos:

Como foi dito anteriormente, não há despesas extras para o participante deste estudo. As sessões para a avaliação da inteligência acontecerão somente em dias em que houver a consulta médica. Não será oferecida também nenhuma compensação financeira para que seu filho participe da pesquisa.

Confidencialidade/ Participação:

A identidade de seu filho e de todos os participantes, bem como de seus familiares e dos familiares de todos os participantes será mantida em sigilo, bem como os resultados dos testes psicológicos. Só os responsáveis pela pesquisa, você e pessoas indicadas por você poderão ter acesso aos mesmos.

Por ocasião da publicação dos resultados obtidos na pesquisa não serão identificados os nomes daqueles que participaram da mesma.

A participação é voluntária e pode ser interrompida a qualquer momento sem acarretar prejuízos para o tratamento de seu filho. Ele continuará recebendo o mesmo tipo de atenção que sempre recebeu.

Cuidados:

Você tem o direito se ser mantido informado sobre os resultados parciais da pesquisa. Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimentos de eventuais dúvidas.

Se em qualquer momento da pesquisa você mudar de idéia e desejar que seu filho saia da pesquisa, não haverá qualquer impedimento. Ele poderá sair e continuará a receber de toda a equipe que o atende o mesmo tratamento que sempre recebeu.

Os pesquisadores responsáveis são a psicóloga Isabel Pimenta Spínola Castro, que pode ser encontrada nos telefones (31) 32739608, (31) 87139966, ou no endereço: Rua Alfredo Balena, 189 11º andar. Santa Efigênia. e o Dr. Marcos José Burle de Aguiar, telefones (31) 32739608 e (31) 32489772, endereço: Avenida Alfredo Balena, 189, 10º andar.

Caso tenha qualquer dúvida sobre a ética da pesquisa , entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG:
Endereço: Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II, 2º andar. Campus Pampulha. BH-MG. Brasil
Telefone : 03134994592

Anexo II:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto
Avaliação da Inteligência de fenilcetonúricos atendidos no serviço especial de genética do hospital das clínicas de Universidade Federal de Minas Gerais

Eu _____
responsável pelo menor
_____
___
Declaro que li (ou ouvi leitura) e entendi o que está explicando na carta informativa aos pais/responsáveis e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pessoalmente.

Assim, autorizo meu (a) filho (a) a participar da pesquisa "Avaliação da Inteligência de fenilcetonúricos atendidos no serviço especial de genética do hospital das clínicas de Universidade Federal de Minas Gerais".
Eu discuti com a psicóloga Isabel Castro sobre a minha decisão de permitir que meu (a) filho (a) participasse deste estudo. Ficaram claros para mim quais os propósitos da pesquisa, os procedimentos a serem realizados, seus benefícios e a garantia de confidencialidade. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas.
Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento sem penalidades e prejuízos ao atendimento ambulatorial ao meu (a) filho (a).

_____
Assinatura do responsável

Belo Horizonte, _____ de _____ de 200____

Assinatura da Criança: _____

Assinatura do (s) pesquisador(s) responsável(s): _____

Telefones de contato do pesquisador responsável: 031-32739608 ou 031-87139966

Anexo III:

Questionário para Avaliação do Nível Socioeconômico Familiar

Parentesco: **Idade:**	
Faixa salarial	**Pontos**
Acima de 60 s.m.	10
Entre 35 e 60 s.m.	07
Entre 15 e 35 s.m.	05
Entre 5 e 15 s.m.	03
Entre 03 e 5 s.m.	01
Abaixo de 3 s.m.	00
Número de membros da família	**Pontos**
1 a 2	08
3 a 4	05
5 a 7	03
Acima de 7	00
Escolaridade do (s) chefe (s)	**Pontos**
Superior completo / incompleto	06
Colegial completo / incompleto (1º a 3º ano)	04
Ginásio completo / incompleto (5ª a 8ª série)	02
Primário completo / incompleto (1ª a 4ª série)	01
Analfabeto / semi-analfabeto	00
Profissão do (s) chefe (s)	**Pontos**
Grande industrial, grande comerciante, grande fazendeiro, grande empresário.	10
Profissional liberal, oficial, funcionário de nível superior.	07
Médio industrial, médio comerciante, médio agricultor, médio empresário, profissional de nível médio e /ou técnico, médio funcionário.	05
Funcionário ou empregado de nível inferior (empregado burocrático e outros), mestre oficial, pequeno comerciante e pequeno agricultor (autônomo).	03
Pequeno funcionário ou trabalhador, operário, trabalhador rural, suboficial e outros.	02
Subempregado, trabalhador volante ou ambulante (rural e outros).	00

(Continua)

Continuação) Questionário para Avaliação do Nível Socioeconômico Familiar

Avaliação Geral	**Pontos Obtidos**
Situação econômica da família	
Número de membros na família	
Instrução do (s) chefe (s)	
Profissão do (s) chefe (s)	
Nível Socioeconômico Familiar	**Classificação**
00 a 05	Baixo inferior
06 a 11	Baixo superior
12 a 20	Médio inferior
21 a 29	Médio
30 a 38	Médio superior
39 e acima	Alto

ANEXO IV

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº. ETIC 294/06

Interessado: Prof. Marcos José Burle de Aguiar
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina-UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou, *ad referendum,* no dia 29 de novembro de 2006, depois de atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Avaliação da inteligência de fenilcetonúricos atendidos no serviço especial de genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

pl

Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II - 2º andar - sala: 2005 - 3.270-901– BH - MG
(31) 3499-4592 - FAX: (31) 3499-4516 - coep@prpq.ufmg.br

ANEXO V

Câmara do Departamento de Pediatria FM/UFMG

Parecer 13/2006

PROJETO: "Avaliação da Inteligência de Fenilcetonúricos Atendidos no Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais"

Interessados: Prof. Dr Marcos Burle de Aguiar e Isabel Pimenta Spínola Castro

Histórico: A Fenilcetonúria é uma doença genética, autossômica recessiva, causada pela deficiência ou ausência da atividade da enzima Fenilalanina Hidroxilase. Os casos detectados pelo Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais são encaminhados para tratamento no Ambulatório de Fenilcetonúria do Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG. Esta assistência é fundamental para se evitar o retardo mental grave e irreversível, todavia, apesar desta intervenção alguns pacientes podem apresentar atrasos do desenvovimento, principalmente relativos à cognição, como uma leve redução da inteligência e pequenos danos neurológicos. Este estudo tem como objetivo avaliar a inteligência de 74 crianças portadoras de Fenilcetonúria, sem atrasos aparentes do desenvolvimento, utilizando-se o WISC III (Wechsler Inteligence Scale for Children).

Mérito: O projeto é perfeitamente exeqüível e os pesquisadores asseguram que será respeitada a privacidade dos informantes. A adesão e a concordância dos pacientes, dos pais e dos profissionais da equipe são consideradas indispensáveis para o desenvolvimento do trabalho. Os pesquisadores esperam que os resultados da pesquisa ajudem na atuação junto aos familiares de portadores de Fenilcetonúria.

Conclusão: O projeto é relevante, somos pela sua aprovação.

Relatora

Aprovado o parecer do relator
em 30 / 03/06.

Prof.ª Eleonice de [illegible] Coelho Mota
Chefa do Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina / UFMG