



VIVIAN DE FREITAS DUTRA

**“AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA DE CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES COM HIPERFENILALANINEMIAS”**

**CAMPINAS  
2013**



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

VIVIAN DE FREITAS DUTRA

**“AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA DE CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES COM HIPERFENILALANINEMIAS”**

**Orientadora: Profa. Dra. Maria Augusta Santos Montenegro**

**Co-Orientadora: Profa. Dra. Catarina Abraão Guimarães**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas para obtenção de título de Mestra em Ciências Médicas, área de concentração em Ciências Biomédicas.

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA  
DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA VIVIAN DE FREITAS  
DUTRA E ORIENTADO PELA PROFA. DRA. MARIA AUGUSTA  
SANTOS MONTENEGRO**

-----  
Assinatura do Orientador

**CAMPINAS**  
**2013**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR  
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS – CRB8/8402  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP

D953a Dutra, Vivian de Freitas, 1985-  
Avaliação neuropsicológica de crianças e  
adolescentes com hiperfenilalaninemias / Vivian de  
Freitas Dutra. – Campinas, SP : [s.n.], 2013.

Orientador : Maria Augusta Santos Montenegro.  
Coorientador : Catarina Abraão Guimarães.  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de  
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Fenilcetonúrias. 2. Testes neuropsicológicos. 3.  
Função executiva. I. Montenegro, Maria Augusta  
Santos, 1972-. II. Guimarães, Catarina Abraão. III.  
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de  
Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em inglês:** Neuropsychological evaluation of children and adolescents with hyperphenylalaninaemia

**Palavras-chave em inglês:**

Phenylketonurias

Neuropsychological tests

Executive function

**Área de concentração:** Ciências Biomédicas

**Titulação:** Mestra em Ciências Médicas

**Banca examinadora:**

Maria Augusta Santos Montenegro [Orientador]

Carlos Eduardo Steiner

Denise Castilho Cabrera Santos

**Data da defesa:** 24-06-2013

**Programa de Pós-Graduação:** Ciências Médicas

---

**BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO**

VIVIAN DE FREITAS DUTRA

---

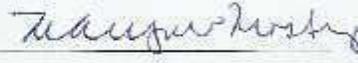
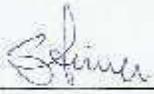
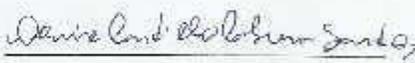
Orientador (a) PROF(A). DR(A). MARIA AUGUSTA SANTOS MONTENEGRO

Co-Orientador (a) PROF(A). DR(A). CATARINA ABRAÃO GUIMARÃES

---

---

**MEMBROS:**

1. PROF(A). DR(A). MARIA AUGUSTA SANTOS MONTENEGRO 
2. PROF(A). DR(A). CARLOS EDUARDO STEINER 
3. PROF(A). DR(A). DENISE CASTILHO CARRERA SANTOS 

---

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas  
da Universidade Estadual de Campinas

---

Data: 24/06/2013

---

## Agradecimentos

A Deus, pela família que me deu, e por tudo o que tem me proporcionado;

Aos meus queridos pais, Rosângela e Oswaldo, e minha irmã, Valéria, pelas lições cotidianas sobre amor incondicional;

Ao Marcelo, pelo cuidado, companheirismo e compreensão ao longo da caminhada;

A Dra Maria Augusta e Dra Catarina, pela orientação;

A Dra Maura Goto, por todo o investimento na minha formação;

Aos pacientes e familiares pela colaboração com o estudo e, principalmente, por compartilharem dores e alegrias, por me ensinarem tanto sobre a vida.

## SUMÁRIO

<b>Lista de abreviaturas .....</b>	<b>vi</b>
<b>Lista de tabelas .....</b>	<b>vii</b>
<b>Resumo .....</b>	<b>xix</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>xi</b>
<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>1. Fenilcetonúria .....</b>	<b>16</b>
<b>1.1 Fenótipos laboratoriais e classificação .....</b>	<b>17</b>
<b>1.2 Diagnóstico e tratamento .....</b>	<b>18</b>
<b>1.3 Avaliação neuropsicológica .....</b>	<b>21</b>
<b>1.4 Funções executivas .....</b>	<b>23</b>
<b>1.5 Fenilcetonúria e avaliação neuropsicológica .....</b>	<b>26</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>32</b>
<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS .....</b>	<b>34</b>
<b>1. Desenho do estudo .....</b>	<b>35</b>
<b>2. Seleção dos sujeitos e casuística .....</b>	<b>35</b>
<b>2.1 Critérios de inclusão .....</b>	<b>36</b>
<b>2.2 Critérios de exclusão .....</b>	<b>36</b>
<b>3. Variáveis estudadas e conceitos .....</b>	<b>36</b>
<b>3.1 Variáveis independentes .....</b>	<b>36</b>
<b>3.2 Variáveis dependentes .....</b>	<b>37</b>
<b>3.3 Variáveis de controle .....</b>	<b>41</b>
<b>4. Método de coleta e processamento de dados .....</b>	<b>42</b>

<b>4.1 Coleta de dados referente a variáveis de controle .....</b>	<b>42</b>
<b>4.2 Avaliação neuropsicológica .....</b>	<b>42</b>
<b>4.3 Avaliação neurológica .....</b>	<b>43</b>
<b>5. Processamento e análise dos dados .....</b>	<b>43</b>
<b>6. Aspectos éticos .....</b>	<b>44</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>45</b>
<b>1. Características dos participantes do estudo .....</b>	<b>46</b>
<b>1.1 Características clínicas e laboratoriais do grupo de pacientes .....</b>	<b>47</b>
<b>1.2 Distribuição de sexo entre os grupos .....</b>	<b>48</b>
<b>1.3 Características sócio- demográficas dos grupos .....</b>	<b>48</b>
<b>2. Comparação entre grupos: desempenho nos testes cognitivos .....</b>	<b>48</b>
<b>2.1 Comparação entre grupos: desempenho na Escala WISC-III .....</b>	<b>49</b>
<b>2.2 Análise do desempenho dos participantes na bateria para avaliação de funções executivas .....</b>	<b>53</b>
<b>2.2.1 Comparação entre grupos: RAVLT e RVDLT .....</b>	<b>53</b>
<b>2.2.2 Comparação entre grupos: Teste de Stroop .....</b>	<b>56</b>
<b>2.2.3 Comparação entre grupos: TMT .....</b>	<b>59</b>
<b>2.2.4 Comparação entre grupos: Torre de Hanói .....</b>	<b>61</b>
<b>2.2.5 Comparação entre grupos: Testes de fluência verbal .....</b>	<b>63</b>
<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>65</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>71</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>76</b>

## Lista de abreviaturas

<b>DF</b>	Doença Falciforme
<b>DNPM</b>	Desenvolvimento neuropsicomotor
<b>DP</b>	Desvio-padrão
<b>EIM</b>	Erro Inato do Metabolismo
<b>FE</b>	Funções executivas
<b>HC</b>	Hipotireoidismo congênito
<b>Hpa</b>	Hiperfenilalaninemia
<b>PAH</b>	Fenilalanina-hidroxilase
<b>Phe</b>	Fenilalanina ( <i>phenylalanine</i> )
<b>PKU</b>	Fenilcetonúria
<b>PNTN</b>	Programa Nacional de Triagem Neonatal
<b>QI</b>	Quociente Intelectual
<b>RAVLT</b>	Rey auditive verbal learning test
<b>RVDLT</b>	Rey visual design learning test
<b>SRTN</b>	Serviço de Referência em Triagem Neonatal
<b>TMT (partes A e B)</b>	Trail making test (partes A e B)
<b>Tyr</b>	Tirosina ( <i>Tyrosine</i> )
<b>WISC- III</b>	Wechsler Intelligence Scale for children – III

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Características clínicas e laboratoriais do grupo caso índice .....	47
<b>Tabela 2.</b> Distribuição da variável sexo entre os grupos .....	48
<b>Tabela 3.</b> Distribuição da variável sexo entre o grupo caso índice .....	48
<b>Tabela 4.</b> Características sociodemográficas dos grupos .....	46
<b>Tabela 5.</b> Análise dos escores de QI execução apresentados pelos grupos.....	50
<b>Tabela 6.</b> Análise dos escores de QI verbal apresentados pelos grupos.....	50
<b>Tabela 7.</b> Análise dos escores de ICV apresentados pelos grupos.....	51
<b>Tabela 8.</b> Análise dos escores de IOP apresentados pelos grupos.....	51
<b>Tabela 9.</b> Análise dos escores de IRD apresentados pelos grupos.....	52
<b>Tabela 10.</b> Análise dos escores de IVP apresentados pelos grupos.....	52
<b>Tabela 11.</b> Análise dos escores de RAVLT total apresentados pelos grupos.....	53
<b>Tabela 12.</b> Análise dos escores de RAVLT tardio apresentados pelos grupos.....	54
<b>Tabela 13.</b> Análise dos escores de RAVLT recon apresentados pelos grupos .....	54
<b>Tabela 14.</b> Análise dos escores de RVDLT total apresentados pelos grupos .....	55
<b>Tabela 15.</b> Análise dos escores de RVDLT tardio apresentados pelos grupos.....	55
<b>Tabela 16.</b> Análise dos escores de RVDLT recon apresentados pelos grupos .....	56
<b>Tabela 17.</b> Análise do tempo utilizado pelos grupos na tarefa de Stroop I .....	57
<b>Tabela 18.</b> Análise do número de erros apresentados pelos grupos na tarefa de Stroop I.....	57
<b>Tabela 19.</b> Análise do tempo utilizado pelos grupos na tarefa de Stroop II .....	58
<b>Tabela 20.</b> Análise do número de erros apresentados pelos grupos na tarefa de Stroop II.....	58
<b>Tabela 21.</b> Análise tempo (segundos) utilizado pelos grupos no TMT A .....	59

<b>Tabela 22.</b> Análise do número de erros apresentados pelos grupos no TMT A .....	60
<b>Tabela 23.</b> Análise do tempo (segundos) utilizado pelos grupos no TMT B .....	60
<b>Tabela 24.</b> Análise do número de erros apresentados pelos grupos no TMT B .....	61
<b>Tabela 25.</b> Análise do número de erros apresentados pelos grupos na Torre de Hanói .....	62
<b>Tabela 26.</b> Análise do tempo (segundos) utilizado pelos grupos na Torre de Hanói ....	62
<b>Tabela 27.</b> Análise do número de palavras emitidas pelos grupos no teste de fluência verbal – categoria “animais” .....	63
<b>Tabela 28.</b> Análise do número de palavras emitidas pelos grupos no teste FAS.....	64

Resumo

## Resumo

A fenilcetonúria é um erro inato do metabolismo, com incidência entre 1:10000 e 1:15000 nascidos vivos. Trata-se de uma doença de herança autossômica recessiva, caracterizada pela deficiência da enzima hepática fenilalanina hidroxilase ou de seu co-fator tetraidrobiopterina, que, na rota metabólica normal, são responsáveis por converter a fenilalanina em tirosina. O acúmulo de fenilalanina é tóxico ao Sistema Nervoso Central. O déficit nos níveis de tirosina leva ao desequilíbrio metabólico que pode causar hipotonia, irritabilidade, letargia, tonturas, microcefalia, características autistas, déficit cognitivo e atraso de desenvolvimento. O tratamento é baseado na dieta restrita em fenilalanina. Quando a dieta é iniciada precocemente, o prognóstico cognitivo é bom e os pacientes apresentam QI dentro da média. Embora não haja rebaixamento de QI, alguns estudos mostram que os resultados de avaliação neuropsicológica dos pacientes são piores do que irmãos e pares sem a doença, especialmente com relação a funções executivas. O objetivo deste trabalho foi avaliar e comparar o desempenho de crianças e adolescentes com fenilcetonúria tratados em um Serviço de Referência no Brasil em provas neuropsicológicas de memória e funções executivas, e comparar com aquele apresentado por pares sem a doença. Participaram do estudo 12 crianças e adolescentes com fenilcetonúria leve, oito com hiperfenilalaninemia permanente e uma com fenilcetonúria clássica. A idade do grupo caso índice variou entre seis e 15 anos ( $m=9,52\pm 2,82$ ). O grupo controle foi formado por 21 crianças e adolescentes com idade entre seis e 14 anos ( $m=9,19\pm 2,84$ ), recrutados em uma escola de rede municipal. Como instrumento para a avaliação neuropsicológica foi utilizada a Escala de Inteligência Wechsler para crianças (WISC-III, 2002) e uma bateria para avaliação de funções executivas, incluindo o Teste de Trilhas, Teste de aprendizagem verbal de Rey, Teste de aprendizagem visual de Rey, teste de fluência verbal FAS e categoria “animais”, teste de Stroop e Torre de Hanói. Os dados foram armazenados e analisados com programa estatístico SPSS – Statistic Package for Social Sciences, versão 13.5, considerando o nível de significância de 5%. Não foram encontradas diferenças significativas entre o desempenho do grupo de pacientes e o grupo controle, para nenhum dos achados neuropsicológicos. Apenas uma criança neste estudo apresentou diagnóstico de PKU clássica, a forma da doença com pior prognóstico cognitivo. A média de idade de

diagnóstico dos participantes foi de 35 dias e 75% dos participantes apresentaram resultados de exame de PHE < 8,0 no ano anterior à avaliação neuropsicológica. Os achados concordam com a literatura que indica a importância do tratamento para garantir um bom desenvolvimento cognitivo. Futuros estudos podem avaliar também funções não executivas, e estudos colaborativos entre diferentes centros de tratamento podem fornecer uma amostra mais significativa da população estudada.



# Abstract

Phenylketonuria is an autosomal recessive metabolic disease caused by a mutation in the gene for the hepatic enzyme phenylalanine hydroxylase which makes it nonfunctional. It is one of the most common inborn errors of metabolism, with an incidence of 1:10000 to 1:15000 live births. Accumulation of PHE is toxic to the central nervous system. Low levels of tyrosine add to the metabolic abnormality and patients may present hypotonia, irritability, lethargy, dizziness, microcephaly, autistic features, cognitive impairment and developmental delay. The standard treatment is based on a lifelong diet with low levels of phenylalanine. When PKU restricted diet is started early in life, the cognitive outcome is excellent, and patients have normal IQ. Although there is no cognitive impairment, some studies showed that their neuropsychological scores might be lower than the ones of their peers and siblings, especially regarding executive functions. The objective of this study was to evaluate the neuropsychological performance of children and adolescents with the different types of hyperphenylalaninemia treated at a tertiary center in Brazil and compare with a control group with similar age and socioeconomic level. 12 children and teenagers with mild PKU, eight with HPA and one with classic PKU were evaluated. Age ranged between six and 15 years ( $m=9,52\pm 2,82$ ). Control group were formed by 21 non-pku children and teenagers with ages between six and 14 years ( $m=9,19\pm 2,84$ ), recruited in a public school. Neuropsychological evaluation was performed using the Wechsler Intelligence Scale for Children-III (WISC-III, Stroop Test, Rey Auditive Verbal Learning Test (RAVLT), Rey Visual Design Learning Test (RVDLT), Trail Making Test (TMT), Verbal Fluency Test (category: animals and letters F,A,S) and Hanoi Tower. This study was approved by the Ethical Committee of our institution. Statistical analysis was performed using the *Statistical Package for Social Sciences for Personal Computer* (SPSS/PC), Version 13.5; with a level of significance of 0.05. There was no difference regarding the neuropsychological findings between both the hyperphenylalaninemia and mild phenylketonuria groups and control group. One children in this study had classic PKU. Mean diagnostic age were 35 days and 75% of participant present PHE concentrations < 8,0 mg/dl. These findings are in concordance to literature that indicates the importance of dietetic treatment for an adequate cognitive outcome. Further research could also evaluate non-executive functions and collaborative studies between different centers could provide a larger sample size.

# Introdução

## Revisão da literatura

### 1. Fenilcetonúria

A fenilcetonúria foi descrita pela primeira vez em 1934, pelo médico norueguês Ivan Asbjorn Folling, após ser procurado pela mãe de duas crianças de 4 e 7 anos, que referia atrasos desenvolvimentais e a existência de odor pronunciado na urina das crianças (Folling, 1994).

Folling realizou experimentos com amostras de urina destas crianças, os quais, a partir da reação com cloreto férrico, revelaram achados físico-químicos incomuns, como o ácido fenilpirúvico, um metabólito da fenilalanina. A investigação de outros indivíduos atendidos em instituições para deficientes mentais permitiu a confirmação da hipótese de que havia relação entre a presença dos subprodutos da degradação de fenilalanina nas amostras de urina e o retardo mental. Por este trabalho, Folling foi o primeiro a receber o prêmio Joseph P Kennedy International Award in Mental Retardation. O quadro clínico descrito foi designado “imbecillitas phenylpyruvica” e recebeu a nomeação de fenilcetonúria (PKU) anos depois, quando se tornou objeto de investigação de geneticistas, em função da alta frequência do distúrbio entre irmãos (Centerwall e Centerwall, 2000).

Embora apresente incidência de 1:10.000 a 1:15.000 nascidos vivos (Scriver , 2007; Widaman, 2009), a fenilcetonúria é considerada, atualmente, um dos mais comuns dentre os erros inatos do metabolismo (EIM). É caracterizada por um aumento nos níveis plasmáticos de fenilalanina, cujas consequências clínicas dependem da patogênese e do grau do distúrbio metabólico.

Segundo Scriver (2007), trata-se de uma condição geneticamente heterogênea, em que as causas podem ser primárias, quando associadas a mutações no gene que codifica a enzima fenilalanina hidroxilase (PAH) ou secundárias, quando associadas a mutações que interferem na síntese da tetrahydrobiopterina (BH-4) que atua como co-fator da fenilalanina hidroxilase. Ambas condições apresentam mecanismo de herança autossômica recessiva.

A fenilalanina (Phe) é um aminoácido essencial que, em condições normais, é metabolizado em tirosina. Segundo Surtees e Blau (2000), a biossíntese de dopamina, noradrenalina e serotonina é dependente da disponibilidade cerebral dos precursores

tirosina (Tyr) e triptofano, bem como de quantidades normais de Phe. A falha no mecanismo de conversão da Phe acarreta, portanto, baixos níveis de Tyr e possível desvio para uma rota metabólica alternativa em que são produzidos metabólitos secundários, como os ácidos fenilpirúvico e fenilacético (Williams, Mamotte e Burnett, 2008).

Em indivíduos não tratados, os níveis de PHE podem atingir concentrações 10 vezes superiores ao valor considerado normal. Nestas condições, o acúmulo de fenilalanina é tóxico ao Sistema Nervoso Central e às funções somáticas. A principal manifestação clínica da doença são atrasos no desenvolvimento e funcionamento cognitivo de indivíduos afetados pela doença ou em bebês gerados por mulheres com a doença (Scriver, 2007).

De acordo com Huttenlocher (2000), desde a década de 50 tem sido sugerida a relação entre a hiperfenilalaninemia e alterações na substância branca do cérebro de pacientes com fenilcetonúria, bem como no processo de mielinização. Embora as evidências ainda sejam limitadas, tem sido proposto que oligodendrócitos de regiões que passam pelo processo de mielinização após o nascimento (por exemplo, trato óptico, corpo caloso, substância branca subcortical e substância branca periventricular) são vulneráveis aos altos níveis de Phe, ao passo que oligodendrócitos associados a tratos de substância branca que sofrem mielinização durante o período pré-natal (por exemplo, cápsula interna, tronco cerebral) são resistentes ao excesso de Phe (Anderson e Leuzzi, 2010).

O excesso de fenilalanina e a insuficiente produção de tirosina podem resultar em sintomas como anormalidade em tônus muscular e movimentos, irritabilidade, letargia, tonturas, atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor e microcefalia (Surtees e Blau, 2000; Martynyuk, Spronsen e Zee, 2010). Mutações específicas podem estar associadas a fenótipos como o comportamento autista em indivíduos com fenilcetonúria (Steiner, Acosta, Guerreiro e Marques-de-Faria, 2007).

### **1.1 Fenótipos laboratoriais e classificação**

Para Moats, Sacadeng e Nelson (1999), a expressão da doença pode ser entendida enquanto um *continuum*, de acordo com o percentual de atividade enzimática apresentado por cada organismo e os consequentes níveis plasmáticos de fenilalanina. Algumas mutações permitem uma atividade residual da enzima, relacionando-se com um

menor grau de hiperfenilalaninemia e, portanto, a um melhor prognóstico quanto ao desenvolvimento cognitivo. A distinção clínica entre os tipos da doença é feita com base nos valores plasmáticos de fenilalanina e a literatura tem adotado diferentes termos para se referir a formas específicas (mais ou menos graves) da doença (Scriver, 2007).

No Brasil, por exemplo, o Ministério da Saúde (Portaria nº 847 de 06 de Novembro de 2002) apresenta a seguinte classificação:

- Fenilcetonúria Clássica (PKU clássica): quando a atividade da enzima fenilalanina hidroxilase é praticamente inexistente (atividade inferior a 1%) e os níveis plasmáticos encontrados de fenilalanina são superiores a 20 mg/dl.

- Fenilcetonúria Leve (PKU leve): quando a atividade da enzima é de 1 a 3% e os níveis plasmáticos de fenilalanina encontram-se entre 10 e 20 mg/dl.

- Hiperfenilalaninemia Transitória ou Permanente (HPA): quando a atividade enzimática é superior a 3% e os níveis de fenilalanina encontram-se entre 4 e 10 mg/dl; esta situação é considerada benigna, não ocasionando sintomas clínicos.

Já no “Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – Fenilcetonúria” de 2010 (Portaria nº 712 de 17 de dezembro de 2010), é considerada a classificação segundo a Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10), qual seja:

- Fenilcetonúria Clássica: quando os níveis séricos de FAL encontram-se persistentemente elevados e os níveis de tirosina estão normais ou diminuídos, tendo sido excluída a deficiência de BH 4.

- Outras hiperfenilalaninemias (por deficiência de fenilalanina-hidroxilase): quando os níveis plasmáticos de fenilalanina são superiores a 2mg/dl.

## **1.2 Diagnóstico e tratamento**

Em 1936, Penrose demonstrou que, ao reduzir a ingesta de fenilalanina por meio de restrição alimentar, havia também uma redução na quantidade de metabólitos encontrados

na urina dos pacientes. A partir de 1943, passaram a ser desenvolvidas técnicas para criar produtos à base de mistura de proteínas, mas isentos em fenilalanina, de forma que os pacientes realizassem uma dieta com quantidades adequadas de calorias e proteínas (Anderson e Leuzzi, 2010). Em 1954, Bickell et al. observaram que a dieta tinha impacto positivo sobre o comportamento de indivíduos com PKU e recomendaram a dieta restrita em fenilalanina desde o período neonatal como tratamento para a fenilcetonúria. Com diagnóstico precoce e adesão à dieta, vislumbrava-se, pela primeira vez, a possibilidade de evitar as sequelas da doença sobre o desenvolvimento (Centerwall e Centerwall, 2000; Brum e Grant, 2010).

A fenilcetonúria tornou-se não apenas o primeiro EIM a ser descrito e para o qual foi proposto tratamento, como também o primeiro a ter tratamento baseado em modificações na dieta alimentar. Avaliações de QI passaram a ser empregadas como medida da eficácia da dieta e em 1960, por meio de revisão de literatura, Knox observou que, de fato, quanto maior a idade do indivíduo ao iniciar a dieta, piores os resultados de QI. Na ocasião, só era possível o diagnóstico precoce da doença em indivíduos que apresentassem histórico familiar, de forma que muitas crianças só iniciavam o tratamento após o aparecimento dos sintomas (Anderson e Leuzzi, 2010).

Em 1963, Guthrie desenvolveu um método de testagem em laboratório, que permitia o diagnóstico de PKU a partir de amostras de sangue seco de recém-nascidos. Devido a facilidade, precisão e baixo custo do método, este passou a ser utilizado como forma de triagem em massa nos Estados Unidos e se tornou protótipo de triagem para outras doenças (Widaman, 2009).

No Brasil, a triagem neonatal – Teste do Pezinho – foi instituída no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) por meio da Portaria GM/MS n.º 22 de 15 de Janeiro de 1992 com legislação que determinava a obrigatoriedade do teste de triagem para fenilcetonúria (PKU) e hipotireoidismo congênito em todos os nascidos vivos.

Em 06 de junho de 2001, o Ministério da Saúde, por meio da portaria GM/MS 822 (Brasil, Ministério da Saúde, 2001), instituiu, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN).

Segundo a referida portaria, o PNTN deve ser executado de forma articulada pelo Ministério da Saúde e pelas secretarias de Saúde dos estados, Distrito Federal e

municípios e tem por objetivo o desenvolvimento de ações de triagem neonatal em fase pré-sintomática, acompanhamento e tratamento das doenças congênitas detectadas inseridas no Programa em todos os nascidos vivos, promovendo o acesso, o incremento da qualidade e da capacidade instalada dos laboratórios especializados e serviços de atendimento, bem como organizar e regular o conjunto dessas ações de saúde.

Em virtude dos diferentes níveis de organização das redes assistenciais existentes nos estados e no Distrito Federal, da variação percentual de cobertura dos nascidos vivos da triagem já realizada e da diversidade das características populacionais existentes no País, o PNTN vem sendo implantado em fases, sendo:

Fase I – Pku e hipotireoidismo congênito

Fase II – Pku, hipotireoidismo congênito e doença falciforme e outras hemoglobinopatias;

Fase III – Pku, hipotireoidismo congênito, doença falciforme e outras hemoglobinopatias e fibrose cística.

O estado de São Paulo encontra-se na fase III de implantação do PNTN (Brasil, Ministério da Saúde, 2010) com quatro serviços de referência em triagem neonatal (SRTN) credenciados, dentre eles a Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Esta havia sediado o projeto piloto de triagem neonatal em 1992 que levou à criação de uma lei municipal para detecção de hemoglobinopatias nas maternidades e estabelecimentos hospitalares congêneres do município de Campinas e 35 cidades pertencentes à região metropolitana da Diretoria Regional de saúde de Campinas (DIR XII). O Programa então instituído compreendia além dos cuidados de puericultura e vacinações específicas, o aconselhamento genético, treinamento das mães e familiares no manuseio destas crianças, interação com a escola dos pacientes, suporte social, psicológico e médico.

Desde a década de 1960, a Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza os programas populacionais de triagem neonatal para a prevenção de deficiência mental e agravos à saúde do recém-nascido e recomenda sua implementação, especialmente nos países em desenvolvimento. Segundo estimativa da OMS, 10% da população brasileira é portadora de algum tipo de deficiência e, dentre elas, a deficiência mental representa um sério problema de Saúde Pública (Brasil, Ministério da Saúde, 2002). Nesse sentido, o Ministério da Saúde inclui o psicólogo na equipe mínima de atenção às doenças triadas pelo

teste do pezinho, e estabelece como uma de suas atribuições a vigilância do desenvolvimento neuropsicomotor.

### **1.3 Avaliação neuropsicológica**

Os primeiros estudos sobre inteligência remetem a dois autores formados pela Escola Experimental de Wundt: James Cattell e Sir Francis Galton. Em 1884, Galton deu início aos seus estudos sobre capacidade cognitiva, baseado em medidas físicas como tamanho do crânio e também em tarefas de avaliação das habilidades sensoriais (Almeida, Roazzi e Spinillo, 1989). Em 1890, Cattell publicou o artigo “Mental Tests and Measurement”, utilizando pela primeira vez a expressão e baseado em avaliação acadêmica anual de estudantes norte americanos.

Por solicitação do governo francês, que desejava obter o diagnóstico de crianças com dificuldade de acompanhar tarefas escolares, Alfred Binet e Theodore Simon propuseram uma escala para medida da deficiência. A escala continha 30 itens, envolvendo julgamento, compreensão e raciocínio, organizados segundo um aumento gradual de dificuldade e obtidos a partir de estudo com 50 crianças (Urbina, 2007).

William Stern, na Alemanha, e posteriormente Lewis Terman, na Universidade de Stanford, nos Estados Unidos, aprimoraram a escala, propondo a criação de uma bateria de testes com novos itens e diferentes classificações de nível de inteligência, a partir do desempenho obtido. O período de guerras tornou necessário o uso de instrumentos que permitissem a avaliação coletiva de indivíduos. Em 1939, David Wechsler, psicólogo, definiu inteligência como a “capacidade de agir intencionalmente, pensar racionalmente e lidar com o meio” e elaborou uma escala capaz de avaliar tanto funções cognitivas com mediação verbal quanto funções sem mediação verbal (Figueiredo, 2002; Urbina, 2007).

A partir de então, outras instituições adotaram o uso dos instrumentos, inclusive de testes e inventários de personalidade e testes projetivos. As Escalas de Inteligência Wechsler (WISC) foram revistas e atualizadas ao longo dos anos, além de adaptadas para diferentes faixas etárias. A WISC se tornou o “padrão ouro” para a avaliação de inteligência de crianças e adolescentes (Costa, 2004).

Com o avanço dos estudos em neurociências, o uso de testes de medida de

inteligência passou a ser questionado, a partir da contestação de que algumas alterações de funções executivas têm reflexos comportamentais sutis, que podem mesmo ser ignorados (enquanto alterações neuropsicológicas) no atendimento de rotina a pacientes de serviços neurológicos e psiquiátricos. Nessas condições, pacientes com capacidade expressiva preservada, porém com prejuízo da capacidade para iniciar atividades, planejar e executar ações dirigidas a objetivos específicos, podem ser erroneamente taxados de preguiçosos, teimosos ou portadores de transtornos psiquiátricos (Lezak, 2004). Alguns autores relataram achados de QIs normais, em pacientes com lesão cerebral reconhecidamente associada a déficit de funções executivas e a grave acometimento de funções cognitivas (Simões, 2002).

Para Lezak (2004), QI, enquanto nível intelectual geral não representa uma idéia errada, mas sim arcaica. Os estudos em neuropsicologia têm demonstrado que não há uma função intelectual geral, mas sim muitas funções isoladas que no cérebro intacto, funcionam de forma tão organizada a ponto de serem percebidas como única.

Apesar das críticas mencionadas, ainda hoje, as Escalas de Inteligência Wechsler para Crianças são amplamente utilizadas para avaliação de crianças e adolescentes (Costa et al, 2004). Simões (2002) propõe que a Escala WISC seja utilizada como instrumento inicial na avaliação neuropsicológica, por fornecer um parâmetro intra e interindividual do funcionamento intelectual do indivíduo, além de oferecer uma linha de base para nortear hipóteses diagnósticas bem como a escolha de outros instrumentos mais específicos.

A neuropsicologia é o campo do conhecimento que estuda a organização cerebral dos processos cognitivo-comportamentais e suas alterações na presença de lesão ou disfunção cerebral. Baseia-se na localização dinâmica de funções e na interdependência e interrelação entre áreas cerebrais, organizadas como um sistema funcional complexo (Mesulam, 2000; Luria, 1981).

Segundo Lezak (2004), avaliação neuropsicológica é uma forma de estudo da expressão comportamental das disfunções cerebrais, feito a partir de entrevistas, instrumentos de desempenho e questionários padronizados (Spreen e Strauss, 2006). A avaliação neuropsicológica da criança é recomendada em qualquer caso em que exista suspeita de dificuldade cognitiva ou comportamental de origem neurológica. A escolha dos instrumentos deve sempre levar em conta que se trata de um cérebro em desenvolvimento.

As provas devem estar de acordo com os processos maturacionais e considerar a diversidade de parâmetros de desenvolvimento entre crianças da mesma idade (Costa et al, 2004).

Uma avaliação neuropsicológica completa deve envolver o exame das funções cognitivas e emocionais. As habilidades relacionadas à cognição (por exemplo, atenção, memória, linguagem, percepção, pensamento lógico abstrato e as funções executivas) podem ser separadas em duas classes distintas: uma, cuja expressão depende da mediação verbal ou simbólica, e outra cuja expressão não pode ser feita por meio de palavras ou símbolos (Lezak, 2004). A avaliação de cada habilidade específica depende da perspectiva e da escolha do instrumento por parte do avaliador.

No contexto das contribuições teóricas e metodológicas da psicometria, uma avaliação precisa depende de instrumentos apropriados de medida (Urbina, 2004). As baterias de testes podem ser fixas ou flexíveis. Nestas, os instrumentos são agrupados segundo demanda do caso específico em avaliação, ao passo que nas baterias fixas é constante um grupo de testes (agrupados previamente), destinado a aplicação em qualquer indivíduo e interpretados a partir de normas pré-estabelecidas (Reitan e Wolfson, 2004). A análise completa do desempenho do paciente, a comparação entre instrumentos, bem como a associação com exames neurológicos e de neuroimagem permite maior fidedignidade às conclusões de uma avaliação neuropsicológica (Costa et. al, 2004). Os resultados podem instrumentar profissionais de diversas áreas para intervenção precoce, o que, com crianças, significa maximizar as possibilidades de um desenvolvimento saudável.

#### **1.4 Funções executivas**

Embora o termo “funções executivas” (FE) assumam múltiplas descrições e conceitos na literatura, dois aspectos são comumente encontrados, quais sejam: menção a um conjunto de funções cognitivas superiores; a idéia de controle da execução de tarefas durante certo período de tempo, para atingir um objetivo futuro (Spreeen e Strauss, 2006).

Para Lezak (2004) trata-se das capacidades mentais necessárias à formulação de objetivos e ao planejamento de passos para atingi-los, executando-os eficazmente. Estão envolvidas atividades como controle dos impulsos, auto-regulação, iniciativa, flexibilidade mental, organização de estratégias de ação, seleção de sub-objetivos e de comportamentos

necessários para resolução de problemas. Relacionam-se diretamente com o comportamento independente, criativo e socialmente construtivo.

Miller e Cohen (2001) enfatizam a relação entre FE e comportamentos complexos, como aqueles que devem ser emitidos diante de uma mudança na demanda do ambiente. Mais especificamente, os autores citam situações em que a experiência levaria o indivíduo a se comportar com uma determinada resposta (já condicionada por aprendizado), porém que em um dado naquele momento é menos eficaz que outra resposta, ainda não testada ou aprendida.

Um exemplo de instrumento para estudo e avaliação de FE é a tarefa de Stroop. Conforme apresentado pelos trabalhos de Cattell e confirmado por outros autores (Stroop, 1935), provavelmente por efeito de aprendizado (letras são associadas à leitura de palavras na história de vida), o cérebro humano demora mais tempo para nomear uma cor, do que para ler a palavra que representa o nome desta cor. No Teste de Stroop, alternam-se as condições de demanda, isto é, apresenta-se um cartão quadriculado com fundo colorido e um nome de cor impressa, e ora o indivíduo deve nomear uma cor, ora ler o nome escrito da cor (a cor em que a palavra foi impressa nem sempre corresponde ao nome da cor impressa – condição de conflito ou incongruência). Tanto o estudo original quanto os que se seguiram apontam para diferenças no tempo gasto pelos indivíduos em cada uma das condições (MacLeod, 1991). Especialmente na condição de conflito (ou incongruência), os indivíduos devem atentar seletivamente para um atributo, que na condição de teste se torna relevante e que compete com outro pareamento, mais comum ao longo de sua história de vida (Miller e Cohen, 2001).

O Trail Making Test (Reitan e Wolfson, 2004; Costa et al., 2004) é outro instrumento para estudo e avaliação das funções executivas. Também composto por duas etapas, este teste apresenta (A) uma sequência de números, para rastreamento visual e, com o uso de um lápis, a conexão entre os círculos consecutivamente numerados; (B) círculos numerados e círculos contendo letras - e a conexão deve ser feita respeitando tanto a sequência numérica quanto a ordem alfabética, unindo sempre um número a uma letra, alternadamente. Reitan e Wolfson (2004) mencionam uma série de estudos que compararam o desempenho de um grupo de pacientes com lesão cerebral a um grupo controle, sem lesão, e todos indicam que os grupos com lesão levam um tempo maior para completar a tarefa. Embora, portanto, o teste seja adequado para detecção de disfunção executiva, visto que os resultados se confirmam para grupos com lesões de diferentes características (focal ou difusa, hemisfério direito ou esquerdo, anterior ou posterior), o instrumento não permite, isoladamente, supor qual a função neuropsicológica que está prejudicada. É, no entanto, de grande valor para triagem de casos que

devem ser encaminhados para avaliação mais detalhada e para uso conjunto com outros instrumentos.

A tarefa das torres de Hanói e Torre de Londres exemplificam a capacidade de inibição de um comportamento provável (aprendido por experiências anteriores) e a capacidade de planejamento. Ambas demandam a transferência de discos em pinos, de uma posição de largada para uma posição alvo, com o mínimo de movimentos possível e seguindo regras como manter discos maiores sempre sob discos menores e mover apenas um disco por vez (Batista et al., 2007). Uma estratégia eficiente de solução consiste em analisar o estado atual e a posição alvo do problema, decomposição em subalvos e uma sequência de movimentos para atingi-los. A sequência é refinada de acordo com ensaios mentais, até que solução adequada seja encontrada. Uma vez que a forma de apresentação das duas torres, bem como as instruções para executá-las são diferentes, os instrumentos recrutam diferentes processos cognitivos, não se tratando de instrumentos permutáveis.

De forma geral, os dados disponíveis na literatura científica envolvendo a utilização da tarefa das torres apresenta diferenças quanto a forma de aplicação e correção, dificultando a sua normatização. Além disso, a maioria dos trabalhos utiliza os instrumentos para especificar o diagnóstico neuropsicológico de pacientes com lesão cerebral já identificada (Santann'a et al., 2005). Entretanto, considerando os trabalhos envolvendo grupos de pacientes com lesão e grupos de indivíduos sem lesão, são frequentes as diferenças no desempenho, seja quanto ao tempo gasto, seja quanto ao número de movimentos e número de erros. Portanto, é reconhecida a relevância dos testes para identificação de disfunção em componentes das funções executivas (Lezak, 2004; Batista et al., 2007).

As bases neurológicas das funções executivas encontram-se essencialmente no córtex pré-frontal, que ocupa cerca de 1/3 do córtex cerebral. Nessas regiões ocorre a interconexão de informações provenientes de estruturas pré-frontais e límbicas, córtex de associação temporo-parietal-occipital e regiões motoras corticais e subcorticais. Os lobos frontais subdividem-se em diferentes estruturas anátomo funcionais, responsáveis por distintos componentes das funções executivas. O córtex orbito frontal, por exemplo, atua na inibição de ações inadequadas e impulsivas, e na coordenação de comportamentos voltados a gratificações futuras e duradouras. O córtex pré-frontal dorso lateral está envolvido na iniciação de ações, planejamento e flexibilidade mentais. O córtex pré frontal ventromedial relaciona-se às habilidades de aceitar regras socialmente estabelecidas, à tomada de decisão, à interpretação de emoções e à aprendizagem a partir de novas experiências. O cíngulo anterior atua em conjunto

com o córtex pré-frontal dorso lateral para garantir a atenção sustentada e com outras estruturas para discriminação de estímulos irrelevantes para uma dada tarefa (Gazzaniga, Ivry e Mangun, 2008).

A observação de anormalidades no desempenho de funções executivas remete ao século XIX, quando John Harlow descreveu o caso de Phineas Gage, um operário que após sofrer um acidente que levou a um ferimento no crânio, passou a apresentar alterações comportamentais. Pesquisadores reconstruíram as etapas do acidente e, utilizando técnicas de neuroimagem, concluíram por lesões nos lobos frontais (Gazzaniga et al, 1998). Na década de 1980, Luria encontrou constatações semelhantes em pacientes lesionados com ferimentos advindos da Segunda Guerra Mundial.

Nos casos em que há lesão ou disfunção do lobo frontal, pode haver comprometimento de ações cotidianas, como a dificuldade para iniciar tarefas, alternar entre uma tarefa e outra, aumento no tempo gasto para execução de tarefas, dificuldade no controle de impulsos, dificuldade de planejamento e sequenciamento de ações. A avaliação objetiva das capacidades do indivíduo permite um melhor encaminhamento de intervenções e fornecem uma linha de base para acompanhamento dos ganhos a elas relacionados.

### **1.5 Fenilcetonúria e avaliação neuropsicológica**

Entre crianças nascidas de mães com fenilcetonúria não tratada, os índices de retardo mental atingem 92% (Christ et al, 2010). Em crianças com fenilcetonúria, nascidas de mães heterozigotas, acredita-se que o desenvolvimento do cérebro ocorra normalmente até o momento do nascimento. Após o nascimento e exposição a alimento protéico, os níveis de Phe aumentam rapidamente, tornando-se neurotóxicos. Segundo Brumm e Grant (2010), cerca de 75% dos pacientes com fenilcetonúria não tratada apresentam alterações neurológicas, como consequência de dois processos já considerados neste trabalho: o excesso de fenilalanina compromete a mielinização dos tratos da substância branca, assim como a síntese de neurotransmissores dependentes da dopamina; o excesso de fenilalanina compete com outros neurotransmissores na barreira hematoencefálica.

Indivíduos não tratados apresentam QI médio inferior a 50, ao passo que em indivíduos tratados, há relação entre os níveis de Phe no sangue e o desempenho cognitivo.

Este é influenciado pela idade de início da dieta, níveis de Phe em períodos críticos do desenvolvimento e adesão ao tratamento. Utilizando como variável de controle as flutuações nas dosagens sanguíneas de Phe, Anastasoie et. al (2008) avaliaram 46 crianças com idade média de sete anos e encontraram correlação entre o desvio padrão nos níveis sanguíneos de Phe e o QI Total medido pelas Escalas de Inteligências Wechsler: a cada aumento de um ponto no desvio padrão dos níveis sanguíneos de PHE, correlacionou-se uma diminuição de 4.3 pontos no resultado de QI.

De acordo com Brumm e Grant (2010), estudos da década de 70 revelam que indivíduos cujo tratamento foi iniciado nas três primeiras semanas de vida apresentam QIs dentro da média, embora com resultados inferiores a outros membros da família e pares. Um estudo recente desenvolvido no Serviço de Triagem Neonatal de Minas Gerais avaliou, por meio da Escala WISC, 63 pacientes entre seis e 12 anos de idade. 73% dos pacientes apresentaram um valor de QI total dentro da media prevista pela escala (Castro, 2008). A análise estatística revelou que melhores níveis de fenilalanina ao longo da vida do indivíduo (bom controle da doença) e melhores condições socio-econômicas estão relacionados a um melhor desempenho na escala. Os resultados confirmaram dados já descritos na literatura sobre um maior valor de QI verbal do que QI de execução apresentado por pacientes com fenilcetonúria (Brum et al, 2004).

Em um estudo retrospectivo (dados de 1972 – 1998) que avaliou a relação entre o QI obtido por meio das Escalas Wechsler, aos oito anos de idade, e fatores relacionados ao tratamento, bem como a dados sócio-econômicos. Foram coletados dados de 57 pacientes diagnosticados com fenilcetonúria clássica e com início de tratamento até dois meses de vida. Concluiu-se que quanto maior o nível sócio-econômico, menores os níveis de Phe ao longo da vida do indivíduo e melhores os resultados em testes de inteligência. Além disso, o estudo mostrou que os níveis de Phe aos dois anos de idade tem relação com o QI apresentado aos oito anos de idade. Ainda, ao categorizar os indivíduos em dois grupos - altos níveis de Phe e baixos níveis - observou-se que a diferença entre os QIs totais foi de dez pontos, de forma que o primeiro grupo apresentou resultados inferiores às médias da escala. Por fim, considerando os subtestes agrupados, os indivíduos com alta taxa de Phe apresentaram desempenho inferior às médias da escala para todos os subtestes de execução, ao passo que, à exceção do subteste *informação*, os resultados para os

subtestes verbais encontraram-se dentro dos limites de normalidade. De forma geral, as crianças apresentaram ainda um leve decréscimo em tarefas envolvendo habilidades espaciais, o que os autores associam à superproteção familiar, considerando o contexto da doença crônica (Griffiths, et al. 2000).

Segundo Burgard (2000), o The United States Collaborative Study of children treated for PKU concluiu que a maioria das crianças tratadas antes de 65 dias de vida e cujos níveis de PHE foram mantidos abaixo de 15 mg/dl apresentou resultados satisfatórios e estabilidade nos escores da Escala Weschsler, quando avaliadas longitudinalmente. No entanto, comparando os escores referentes ao desempenho no subteste aritmética aos seis e aos 12 anos de idade, houve diminuição nos escores para 90% das crianças acompanhadas.

Desde a década de 1980, no entanto, as pesquisas têm sugerido que seja feita antes a avaliação de funções neuropsicológicas do que medidas de QI, considerando relatos de poucas diferenças entre medidas gerais de QI de pacientes com fenilcetonúria e pares sem doença, e significativa diferença no que concerne ao desempenho em funções executivas (Gassió et al., 2005; VanZutphen et al., 2007; Christ et al., 2010; Brumm e Grant, 2010).

Conforme observa Diamond (1997), neurônios dopaminérgicos do córtex pré frontal são particularmente sensíveis à diminuição de tirosina circulante. A redução nos níveis de tirosina pode acontecer tanto em casos de fenilcetonúria não tratada, quanto em casos em que, apesar do controle dietético, a taxa de fenilalanina ainda é superior à de tirosina. Essas alterações podem levar a déficits comportamentais específicos ou difusos.

Um estudo brasileiro avaliou o desempenho de bebês com fenilcetonúria em atividades envolvendo funções executivas. As crianças do grupo de estudo não apresentaram diferenças significativas quanto ao desenvolvimento cognitivo medido pelas Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil, quando comparadas ao grupo controle. No entanto, houve diferença entre os desempenhos na tarefa AB, uma medida das funções executivas, de forma que crianças com níveis de Phe entre 6mg/dl e 10 mg/dl apresentaram desempenho inferior ao grupo controle e ao grupo com Phe entre 2 mg/dl e 6 mg/dl (Malloy-Diniz et al, 2004).

Interessados no desempenho de pacientes com fenilcetonúria em idade escolar, Leuzzi et. al (2004) realizaram um estudo com 28 participantes com fenilcetonúria clássica

(idade média 10,8 anos), com início de tratamento até dois meses de vida, e um grupo controle formado por crianças e adolescentes sem a doença (média de idade 10,9 anos). Os grupos foram pareados por idade, sexo, classificação sócio econômica e desempenho na Escala WISC. Foram utilizados o Teste de Cartas Wisconsin, a Figura Complexa de Rey, *Motor Learning Test* e Torre de Londres. Os resultados indicaram pior pontuação do grupo de pacientes em todas as medidas, porém apenas três foram estatisticamente significativas, dentre elas o desempenho na Torre de Londres e na Figura de Rey. Considerando variáveis apenas do grupo de pacientes, não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre o desempenho nas provas e os níveis sanguíneos de Phe (seja no momento da avaliação, seja o histórico do indivíduo), nem entre o desempenho e a idade de início da dieta.

Participaram do estudo de Luciana, Sullivan e Nelson (2001) 18 adolescentes e jovens adultos com fenilcetonúria clássica e início de tratamento antes dos três meses de vida. Foram avaliados por meio da Escala WISC e de provas de funções executivas. O desempenho foi comparado ao desempenho de um grupo formado por pares sem a doença, a partir de indicação dos próprios pacientes. Além disso, os autores compararam o desempenho também com um grupo de pacientes com outras doenças crônicas (fibrose cística e diabetes) e com um grupo controle formado por adolescentes sem doença crônica, sem histórico de dificuldade de aprendizagem ou transtorno mental. Comparações entre todos os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas com relação a pontuação nos testes, que envolviam memória de trabalho, planejamento (*Torre de Londres*), atenção e controle inibitório. Quanto ao desempenho dos participantes apenas do grupo com a doença, os autores encontraram relação entre piores controles de fenilalanina e piores taxas de Phe/Tyr (medidas em diferentes momentos da vida do indivíduo, levantados por meio de prontuário médico) e o QI total (medido pela escala WISC) e demais medidas de funções executivas.

Gassió et al. (2005) avaliaram o desempenho cognitivo em pessoas com PKU e hiperfenilalaninemia permanente, que foram comparadas, ainda, com grupo controle. Participaram do estudo 37 indivíduos com fenilcetonúria (média de idade de nove anos e nove meses), em tratamento desde o primeiro mês de vida e que foram classificados segundo controles dos níveis sanguíneos de Phe. Também fizeram parte do estudo 35

pacientes com HPA (média de idade de sete anos e dez meses) e 29 indivíduos recrutados na mesma escola ou área geográfica dos pacientes, formando um grupo controle (média de idade de nove anos e oito meses). Os participantes foram avaliados por meio da Escala WISC e uma bateria formada, dentre outros testes, pela Figura Complexa de Rey, Wisconsin, Trail Making Test, Stroop e RAVLT. Houve diferença significativa entre o grupo controle e o grupo de PKU no que diz respeito à inteligência, função visuo-espacial e desempenho no Trail Making Test. Ainda para o grupo PKU, valores significativamente menores de inteligência e desempenho no Stroop foram associados ao mau controle dietético

Smith et. al (2000) estudaram as diferenças entre o desempenho cognitivo de 19 indivíduos (entre seis e 28 anos; diagnóstico de hiperfenilalaninemia leve) e 19 indivíduos sem a doença, selecionados dentre amigos e parentes dos participantes com a doença, além de participantes voluntários recrutados em uma escola de mesma característica sócio econômica. A avaliação envolveu medida de QI por meio das Escalas Wechsler, medidas comportamentais e medidas de funções executivas, por meio do Teste de Cartas de Wisconsin e Stroop. Não houve diferença entre o desempenho das crianças do grupo de estudo em relação ao grupo controle, para nenhuma das medidas. Os autores apontam para um crescente número de estudos indicando que o desempenho cognitivo apresentado por pacientes com diagnóstico de fenilcetonúria leve ou clássica difere significativamente daquele apresentado por pacientes com hiperfenilalaninemia.

Van Zutphen et. al (2007) avaliaram 15 pacientes com fenilcetonúria (tratamento iniciado no primeiro mês de vida), com idade média de 14,8 anos, por meio da forma abreviada da Escala WISC e uma bateria de funções executivas contendo, dentre outros instrumentos, o Trail Making Test, Teste de fluência verbal, Stroop e Torre de Londres. Os resultados foram analisados segundo tabela normativa da escala e da bateria de FE. Não foram encontradas diferenças quanto ao QI medido pela forma abreviada da Escala WISC, mas sim quanto ao desempenho no Trail Making Test, nas formas A e B. Baixo controle de níveis sanguíneos de fenilalanina foi associado a baixo desempenho no teste de fluência verbal e no Stroop e os autores associam a baixa influência dos níveis nos testes a uma baixa variação nos valores de exame ao longo da vida dos pacientes. Uma observação interessante apresentada pelos autores diz respeito ao fato de que quatro pacientes relataram

abandono da dieta após os 14 anos de idade. Os mesmos pacientes apresentaram queixa escolar, dificuldade de permanência em emprego e de lidar com muitas tarefas ao mesmo tempo. Assim como Azadi et al (2009), os autores apontam a possibilidade de que dificuldades de adesão por parte de adolescentes seja um dos reflexos do prejuízo em funções executivas, levando, portanto a um ciclo vicioso entre baixa adesão, maiores níveis de PHE e pior desempenho cognitivo.

O estudo de Azadi et. al (2009) avaliou 10 crianças e adultos (média de idade de 13 anos e três meses), diagnosticados com fenilcetonúria até dois anos de idade e em acompanhamento no serviço de Teerã, no Irã. Embora média menor do que o grupo controle, todos os pacientes tiveram resultado de QI dentro da média (avaliado pelo teste RAVEN) e os grupos foram submetidos a uma avaliação de funções executivas composta pela Torre de Londres, pelo Continuous Performance Test (CPT) e pelo Stroop. Com relação à Torre de Londres, o grupo de pacientes teve pior desempenho no que se refere ao tempo de planejamento (que foi até quatro vezes maior) e execução, mas não com relação ao número de movimentos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao desempenho no Stroop, para todos os critérios. Ainda, os autores não encontraram correlação significativa entre o desempenho nas provas e o valor do exame mais recente do paciente (Phe e Phe/Tyr). Os autores sugerem que a concentração sanguínea de Phe possa ser um indicador insuficiente da concentração de Phe no cérebro.

Conforme exposto até aqui, a literatura não apresenta um consenso sobre o real impacto da fenilcetonúria (tratada) sobre o desempenho apresentado pelos pacientes quando avaliados em termos de funções executivas e outras funções neuropsicológicas.

Se por um lado, são encontrados na literatura relatos de que as avaliações de crianças e adolescentes com fenilcetonúria De fato, Christ et al. (2010) realizaram um levantamento bibliográfico sobre funções executivas em pacientes com fenilcetonúria sob tratamento e concluíram que os resultados de diferentes estudos não são concordantes, mesmo quando utilizam os mesmos instrumentos de medidas. São escassos os estudos realizados com a população brasileira, sobretudo em idade escolar. Os resultados obtidos com o presente trabalho irão contribuir com a literatura da área e poderão auxiliar na intervenção junto aos pacientes.

## Objetivos

## **1. Objetivo geral**

- Avaliar e descrever o desempenho de crianças e adolescentes com hiperfenilalaninemias em provas de inteligência e em uma bateria para avaliação de memória e funções executivas.

## **2. Objetivos específicos**

- Comparar os dados obtidos com um grupo de crianças e adolescentes com hiperfenilalaninemias e um grupo formado por crianças sem a doença e com condições sócio-econômicas semelhantes.
- Comparar os dados obtidos em um grupo de crianças e adolescentes com HPA permanente e um grupo de crianças e adolescentes sem a doença e com condições sócio-econômicas semelhantes.
- Comparar os dados obtidos em um grupo de crianças e adolescentes com PKU leve e um grupo de crianças e adolescentes sem a doença e com condições sócio-econômicas semelhantes.
- Comparar os dados obtidos em um grupo de crianças e adolescentes com PKU leve e um grupo de crianças e adolescentes com HPA permanente.

## Casuística e Método

## **1. Desenho do estudo**

Foi realizado um estudo seccional caso-controle. Para cada criança ou adolescente com hiperfenilalaninemia selecionado no ambulatório de fenilcetonúria do SRTN/Unicamp, foi selecionado uma criança ou adolescente sem a doença, de mesma faixa etária e proveniente de ambiente de estímulo semelhante. Os resultados apresentados pelos dois grupos foram comparados.

## **2. Seleção de sujeitos e casuística**

Vinte e dois pacientes com diagnóstico de hiperfenilalaninemia com idade entre seis e 16 anos estavam em acompanhamento no ambulatório de fenilcetonúria do SRTN/UNICAMP. Uma adolescente com fenilcetonúria clássica com diagnóstico tardio foi excluída devido atraso de desenvolvimento neuropsicomotor que impossibilitou a aplicação dos instrumentos selecionados. Participaram do estudo 21 crianças e adolescentes acompanhados no ambulatório de fenilcetonúria do SRTN/UNICAMP. Três participantes do grupo caso índice não compareceram ao agendamento no ambulatório de neurologia e os 18 que passaram por exame neurológico obtiveram resultado normal.

O grupo controle foi composto por 21 crianças e adolescente sem a doença, recrutados em uma escola municipal de Campinas, escolhida por critério de conveniência e após obter autorização da direção e coordenação da escola. Os alunos participantes foram selecionados a partir da lista de chamada da classe, considerando números múltiplos de 4, segundo critério definido previamente pela pesquisadora e coordenadora da escola. Nas séries com mais de uma classe, os alunos foram selecionados equitativamente conforme número de casos necessários.

Dentre as 21 crianças sorteadas, três foram excluídas por não atenderem aos critérios de inclusão: uma proveniente de escola especial em processo de inclusão, com diagnóstico de síndrome associada a atraso de DNPM. Outras duas não apresentaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado. Nos três casos foram convidados os alunos de número de chamada subsequente que preencheram aos critérios de inclusão.

## **2.1. Critérios de inclusão no estudo**

### **- Grupo caso índice**

- Crianças e adolescente com diagnóstico de fenilcetonúria estabelecido segundo fenótipo laboratorial, conforme critérios definidos em protocolo do Ministério da Saúde;

- Crianças e adolescentes com idade entre seis e 16 anos cujos pais ou responsáveis legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

- Crianças e adolescentes sem histórico de outras doenças neurológicas associadas.

### **- Grupo controle**

- Crianças e adolescentes com idade entre seis e 16 anos cujos pais ou responsáveis legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

- Crianças e adolescentes sem histórico de outras doenças neurológicas, sem diagnóstico de dificuldade de aprendizagem.

## **2.2 Critérios de exclusão**

- Crianças e adolescentes cujos pais ou responsáveis legais não assinaram o TCLE;

- Crianças e adolescentes com diagnóstico confirmado de doença neurológica e/ou psiquiátrica ou outras síndromes que cursem com atrasos do desenvolvimento cognitivo.

## **3. Variáveis estudadas e conceitos**

### **3.1 Variáveis independentes**

Diagnóstico de hiperfenilalaninemia – serão considerados os seguintes fenótipos laboratoriais, de acordo com classificação sugerida no protocolo de 2002 do Ministério da Saúde:

	Atividade enzimática (PAH)	Phe sanguínea
Fenilcetonúria clássica	< 1%	> 20 mg/dl
Fenilcetonúria leve	1 a 3%	10 a 20 mg/dl
Hiperfenilalaninemia permanente	> 3%	≥ 4 < 10 mg/dl

### 3.2 Variáveis dependentes

#### - Avaliação do desenvolvimento cognitivo

Como instrumento para a avaliação da inteligência foi utilizada a Escala Wechsler de Inteligência para Crianças: adaptação e padronização de uma amostra brasileira, 1ª edição (WISC-III, 2002). Essa escala é composta pelos seguintes subtestes:

- Informação: subteste que exige informações adquiridas pela maioria dos indivíduos, por experiência ou por educação formal. Permite avaliar a qualidade da educação formal e motivação para o aproveitamento escolar; estimulação do ambiente e curiosidade intelectual, interesse no ambiente e memória remota;

- Dígitos: subteste que exige a retenção de dígitos apresentados pelo examinador e que devem ser repetidos pelo indivíduo em avaliação. Permite avaliar a retenção da memória imediata, memória e capacidade de reversibilidade, concentração e tolerância ao estresse;

- Vocabulário: subteste que avalia o conhecimento semântico adquirido principalmente a partir das experiências precoces de socialização. Permite avaliar a inteligência geral verbal, estimulação do ambiente e antecedentes educacionais;

- Aritmética: subteste composto por problemas que envolvem situações cotidianas e para os quais a solução exige o uso de operações matemáticas fundamentais. Permite avaliar a

capacidade computacional e rapidez no manejo de cálculos, concentração, resistência à distração, raciocínio lógico e abstração;

- Compreensão: subteste que apresenta situações problemas cuja solução exige a aplicação de conhecimentos práticos adquiridos. Permite avaliar a capacidade de senso comum, juízo social, conhecimento prático, compreensão verbal, memória, atenção e raciocínio abstrato;

- Semelhanças: subteste que apresenta um par de objetos ou temas diante dos quais o indivíduo deve estabelecer elementos em comum. Permite avaliar raciocínio lógico e abstrato, raciocínio indutivo, desenvolvimento da linguagem e fluência verbal;

- Completar figuras: subteste que envolve reconhecimento de material pictórico. Permite avaliar reconhecimento e memória visual, percepção das relações todo – parte, discriminação de aspectos essenciais e não essenciais;

- Arranjo de figuras: subteste que envolve a capacidade de significação de uma situação social. Permite avaliar o processamento visual, a capacidade para organizar e integrar sequencialmente estímulos complexos, determinar prioridades e antecipar consequências;

- Cubos: subteste que envolve a capacidade de análise e síntese, a partir das relações entre diferentes faces de um cubo, de acordo com um modelo apresentado. Permite avaliar a organização e velocidade perceptual, estratégia de solução de problemas e conceitualização visuo-espacial;

- Armar objetos: subteste que envolve a capacidade de síntese de partes em um conjunto organizado e integrado. Permite avaliar percepção e processamento visual, concentração, manipulação visuo-espacial, antecipação e estabelecimento de relações parte-todo;

- Código: subteste que envolve a associação entre números e símbolos e a memorização da associação, de forma a executar a tarefa de pareamento o mais rápido possível. Permite avaliar velocidade de processamento, capacidade de seguir instruções sob pressão de tempo, resistência à distração, flexibilidade mental, atenção seletiva e coordenação

visuomotora;

- Procurar símbolos: exige discriminação perceptiva, a partir da apresentação de uma seqüência de estímulos. Permite avaliar as mesmas capacidades consideradas no item anterior.

- Labirintos: subteste que examina a capacidade de antecipação e de planificação. Permite avaliar estratégia viso-espacial e memória de trabalho.

Individualmente, cada um dos subtestes prediz diferentes dimensões da habilidade cognitiva. Agrupados de forma específica, oferecem as escalas de QI verbal e de execução, e também os índices fatoriais, que estimam diferentes construtos subjacentes aos testes: velocidade de processamento, resistência à distração, organização perceptual e compreensão verbal.

Assim, os subtestes do WISC-III estão organizados nos seguintes conjuntos:

Escala verbal	Escala de execução
informação	completar figuras
semelhança	códigos
aritmética	arranjo de figuras
vocabulário	cubos
compreensão	armar objetos
dígitos	procurar símbolos <sup>a</sup>
	labirintos <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Subteste suplementar

<sup>b</sup>Subteste suplementar que só pode substituir Código

A soma dos pontos ponderados nos subtestes verbais e de execução fornecem os pontos ponderados em QI total (WISC-III, 2002).

#### **- Administração dos itens**

De acordo com o manual da WISC-III (2002), o tempo médio recomendado para

administração dos itens varia entre 65 e 85 minutos para cada criança. Quando a criança apresentar desmotivação ou cansaço ou ocorrerem situações que justifiquem a interrupção da avaliação, isto deve ser feito após o término de um subteste. A avaliação deve ser retomada em um intervalo máximo de uma semana.

Como regra, apenas o psicólogo e a criança devem permanecer na sala de avaliação, porém, o manual da WISC-III admite casos raros em que seja necessária a permanência de um adulto na sala, desde que em silêncio e fora do alcance de visão da criança.

### **Avaliação de funções executivas**

A avaliação de funções executivas ocorreu em data posterior à avaliação com a escala WISC-III, respeitando-se intervalo máximo de um mês e com tempo máximo de sessão de 60 minutos.

Os seguintes instrumentos foram utilizados na segunda etapa de avaliação:

- Teste de Stroop: baseado em evidências de que se leva mais tempo para nomear cores do que para ler nomes de cores, esse teste avalia atenção dirigida (controle inibitório) e flexibilidade mental. Consiste na apresentação de duas tarefas: a leitura de nomes de cores impressos na própria cor e a leitura de nomes de cores impressos em cores distintas das que nomeiam.

- Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey (RAVLT) e Teste de aprendizagem visual de Rey (RVDLT): teste que avalia a capacidade da memória imediata, susceptibilidade à interferência e memória de reconhecimento. Consiste na apresentação de 15 palavras (lista A) ao examinando, lidas em voz alta, em cinco tentativas consecutivas, seguidas, cada uma, por um teste de recordação e um teste tardio, realizado 30 minutos após a última apresentação. Testa-se também o reconhecimento, a partir da apresentação de um conjunto de 50 palavras, em que o indivíduo deve identificar as palavras da lista A. O mesmo procedimento é realizado utilizando símbolos geométricos no lugar de palavras.

- Teste de trilhas (Trail Making Test): teste que envolve rastreamento visual e atenção. É apresentado nas formas A e B, consistindo, na parte A, em 25 círculos, numerados de 1 a 25, distribuídos ao acaso, e que devem ser unidos em uma linha contínua, sem que o examinando retire o lápis do papel. Na forma B, 13 números e 12 letras devem ser unidos alternadamente (1-A; 2-B, etc). O teste é cronometrado e é relevante analisar a discrepância entre o tempo gasto na parte A e na parte B.

- Teste de fluência verbal FAS e categoria “animais”: medida que envolve a iniciação e inibição de respostas e visa mensurar a busca de informações verbais e produção de palavras sob condições delimitadas através da produção de palavras sob comando verbal e semântico. Consiste na solicitação de que o examinando verbalize o maior número possível de palavras iniciadas com as letras “F”, “A” e “S”, no período de 1 minuto para cada letra. Não são consideradas palavras repetidas, nomes próprios ou palavras derivadas (como casa, casinha e casebre, por exemplo). Em seguida o mesmo procedimento é solicitado, porém a criança deve dizer todos os nomes de “animais” que conseguir se lembrar. Novamente não é permitido repetir palavras e nem tampouco mencionar machos e fêmeas.

- Torre de Hanói: avalia memória de trabalho, planejamento e flexibilidade mental. Consiste na transferência de discos em pinos, de uma posição de largada, para uma posição-alvo com o mínimo de movimentos possíveis, dentro de um intervalo de tempo pré-estabelecido.

### **3.3 Variáveis de controle**

#### **Variáveis sociodemográficas**

- Grau de escolaridade da mãe: calculado em anos completos e categorizado em menor do que nove anos (ensino fundamental incompleto) ou maior ou igual a nove anos (ensino fundamental completo)

- Ocupação da mãe: Com trabalho fora do lar ou sem trabalho fora do lar

-Classificação socioeconômica: classificação de acordo com o Critério de Classificação Econômica Brasil (2008), desenvolvido pela Associação Brasileira de Empresas de

Pesquisa (ABEP). É baseado no consumo de bens; categorizada em classe econômica A1, A2, B1, B2, C1, C2, D e E.

### **Variáveis relacionadas a criança ou adolescente**

- Idade ao diagnóstico: calculada pela diferença entre a data do primeira dosagem de Phe e a data de nascimento.
- Níveis de Phe ao diagnóstico – considerado o maior valor entre a dosagem do Teste do Pezinho e o exame confirmatório subsequente.
- Média de fenilalanina de acompanhamento – calculada média aritmética simples e desvio padrão das últimas quatro dosagens de fenilalanina imediatamente anteriores à data de avaliação pela WISC III, com intervalo máximo de dois anos.
- Exame neurológico: foi realizado exame neurológico por neurologista infantil, sendo categorizado em exame neurológico normal; presença de sinais menores e exame neurológico alterado.
- Dominância manual: medida a partir do Inventário de Dominância Manual de Edinburgh (Oldfield, 1970)

## **4. Método de coleta e de processamento de dados**

### **Método de coleta**

#### **4.1 Coleta de dados referentes a variáveis de controle**

Para o grupo caso índice, o TCLE foi obtido diretamente com o responsável que acompanhava a criança na data de avaliação. Foi realizada entrevista com o acompanhante para levantamento de dados sócio econômicos. As variáveis de tratamento foram levantadas no prontuário, sob supervisão da médica responsável pelo ambulatório.

Para o grupo controle, o TCLE foi enviado pelas professoras, no caso de crianças entre seis e 11 anos e enviados pelos próprios alunos, no caso dos adolescentes. Com estes, foi realizada uma reunião para informar sobre o propósito e a forma de condução da pesquisa. As informações de caráter sócio econômico foram coletadas pela pesquisadora, por telefone, com pais ou responsáveis legais.

As informações sobre lateralidade foram coletadas diretamente com as crianças e adolescentes, antes de iniciar a primeira sessão de avaliação.

#### **4.2 Avaliação neuropsicológica**

As crianças e adolescentes selecionados foram avaliadas por meio da Escala de Inteligência Wechsler para crianças (WISC-III, 2002) e aquelas que obtiveram QI igual ou superior à média ( $QI \geq 80$ ) foram avaliadas também por uma bateria de instrumentos para avaliação de funções executivas.

Para o grupo caso índice, as avaliações foram realizadas em datas de coleta de exames ou de consulta no ambulatório de fenilcetonúria, com intervalo máximo de um mês entre as duas etapas de avaliação. O local de avaliação foi uma das salas do Centro de Investigações Onco-Hematológicas da Infância (CIPOI). Para o grupo controle, as avaliações foram realizadas em uma sala de aula da escola, disponibilizada semanalmente para a pesquisadora.

#### **4.3 Avaliação neurológica**

Os pacientes do grupo caso índice foram encaminhados para avaliação por neurologista infantil no ambulatório de neurologia do HC/Unicamp, na mesma data em que compareciam para consulta no ambulatório de fenilcetonúria. Essas avaliações ocorreram em datas agendadas conforme disponibilidade de vagas no ambulatório de neurologia próximas da data em que foi realizada a avaliação neuropsicológica.

### **5. Processamento e análise de dados**

Os dados registrados nas folhas de avaliação foram transcritos e armazenados em arquivo para o banco de dados no programa Statistical Package for Social Sciences for Personal Computer (SPSS/PC) - versão 13.5, e revisados para detecção e correção de possíveis erros de digitação pela pesquisadora.

Para análise estatística descritiva utilizou-se frequência, média e mediana. Para comparar variáveis categóricas utilizou-se o teste de qui-quadrado e para comparar médias entre dois grupos foi utilizado o teste *t de Student* quando os valores apresentaram

distribuição normal e o *teste de Mann-Whitney* quando não, e para comparar os três grupos foi utilizado o *teste de Kruskal-Wallis*. Foi adotado o nível de significância de 0,05.

## 6. Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/Unicamp (parecer nº 857/2011). Como toda pesquisa realizada com seres humanos, este estudo esteve em conformidade com os seguintes preceitos:

- O anonimato dos sujeitos incluídos foi preservado, identificando-os apenas por números;
- O responsável legal (mãe ou pai) concedeu seu consentimento, por escrito, após ter sido convenientemente informado a respeito da pesquisa;
- A participação dos sujeitos foi voluntária;
- O estudo foi realizado porque o conhecimento que se queria obter não poderia ser obtido por outros meios;
- A avaliação neuropsicológica não trouxe qualquer risco para a criança ou adolescente, a não ser as dificuldades pertinentes de, isoladamente, um profissional diagnosticar atrasos de desempenho cognitivo. As probabilidades dos benefícios esperados tais como o diagnóstico precoce de alterações cognitivas e intervenção adequada superaram essas possíveis falhas;
- Quando detectadas alterações no desempenho cognitivo esperado, o encaminhamento para esclarecimento diagnóstico foi realizado no tempo mais breve possível.
- As disposições e os princípios da Declaração de Helsinque, emendada na África do Sul (1996), foram integral e rigorosamente cumpridas;
- Os princípios da Resolução 196 do Conselho Nacional de Saúde (Informe Epidemiológico do Sistema Único de Saúde – Brasil, Ano V, nº 2, 1996) foram obedecidos.

Resultados

## 1. Características dos participantes do estudo

No grupo caso índice, 12 participantes (57%) apresentaram diagnóstico de fenilcetonúria leve (PKU leve), um (5%) de fenilcetonúria clássica (PKU clássica) e oito (38%) de hiperfenilalaninemia (HPA). Treze participantes (62%) receberam o diagnóstico até um mês de vida e a média de idade de diagnóstico do grupo foi de 35 dias.

Dezoito participantes passaram por exame neurológico e todos obtiveram resultado normal, enquanto três não compareceram a data agendada com neurologista. Dezesesseis participantes (75%) mantiveram níveis de Phe < 8,0 (bom controle), considerando-se o período de um ano (ou as quatro últimas dosagens) imediatamente anterior à data da avaliação neuropsicológica. A Tabela 1 apresenta de forma detalhada as características clínicas e laboratoriais do grupo caso índice.

Não houve diferença significativa entre os grupos caso índice e controle quanto ao sexo ( $p=0,537$ ), à idade ( $p=0,704$ ), ou à dominância manual ( $p=1$ ).

A idade na data de avaliação variou entre seis e 15 anos (média de  $9,52\pm 2,82$ ) para o grupo controle e entre seis e 14 anos (média de  $9,19\pm 2,84$ ) para o grupo caso índice. No grupo caso índice todos apresentaram dominância manual à direita e no grupo controle uma criança apresentou dominância à esquerda e 20 crianças dominância à direita. As Tabelas 2 e 3 apresentam a distribuição de sexo entre os participantes.

**Tabela 1.** Características clínicas e laboratoriais do grupo caso índice

Caso	Sexo	Fenótipo lab	PHE inicial (mg/dl)	Idade diag (dias)	Media PHE (mg/dl)	DP
1	M	PKU leve	---	28	6,54	---
2	M	PKU leve	---	---	4,67	0,40
3	F	HPA	3,96	81	5,65	2,45
4	F	PKU leve	8,40	25	5,30	0,83
5	M	PKU clássica	44,76	21	13,15	2,64
6	M	PKU leve	9,88	28	2,85	2,30
7	M	HPA	6,66	24	3,59	0,67
8	M	PKU leve	15,60	27	8,59	3,55
9	F	PKU leve	6,50	51	2,85	0,55
10	M	HPA	6,58	29	2,54	1,18
11	M	PKU leve	12,10	19	7,81	2,12
12	M	PKU leve	7,00	90	6,34	0,93
13	F	HPA	---	59	6,79	1,42
14	F	HPA	8,52	14	5,44	0,25
15	F	PKU leve	12,00	55	8,86	0,76
16	F	PKU leve	5,78	19	4,12	2,40
17	M	PKU leve	16,60	21	8,89	1,48
18	M	PKU leve	11,50	23	13,50	3,90
19	M	HPA	6,50	---	4,45	1,02
20	F	HPA	23,50	---	3,90	0,75
21	F	HPA	3,45	21	3,35	0,50

**Tabela 2.** Distribuição da variável sexo entre os grupos

Grupo	n	Sexo				p*=0,367
		feminino		masculino		
		f	%	f	%	
Caso índice	21	9	(42,9)	12	(57,1)	
Grupo controle	21	12	(57,1)	9	(42,9)	

\*  $\chi^2$ **Tabela 3.** Distribuição da variável sexo entre o grupo caso índice

Grupo	Sexo					
	n	feminino		masculino		
		f	%	f	%	
HPA	8	5	(62,5)	3	(37,5)	
PKU leve	12	4	(33,3)	8	(66,7)	
PKU clássica	1	0		1	(100)	

\*f= frequência

Os grupos são semelhantes com relação às características sociodemográficas conforme apresentado na Tabela 4. A classificação obtida a partir do questionário da ABEP foi agrupada em classe B (contendo B1 e B2), C (contendo C1 e C2) e D.

**Tabela 4.** Características sociodemográficas dos grupos

	n	Grupo				p*
		Caso índice		Controle		
		f	%	f	%	
Escolaridade materna						
< 9 anos	23	10	(47,62)	13	(61,90)	p*=0,358
> ou + a 9 anos	19	11	(52,38)	8	(38,10)	
Ocupação materna						
Com ocupação	24	9	(42,86)	15	(71,43)	p*=0,065
Sem ocupação	18	12	(57,14)	6	(28,57)	
Classificação socioeconômica						
Classe B	6	5	(23,81)	1	(4,76)	
Classe C	34	15	(71,43)	19	(90,48)	p*=0,141
Classe D	2	1	(4,76)	1	(4,76)	

\*  $\chi^2$

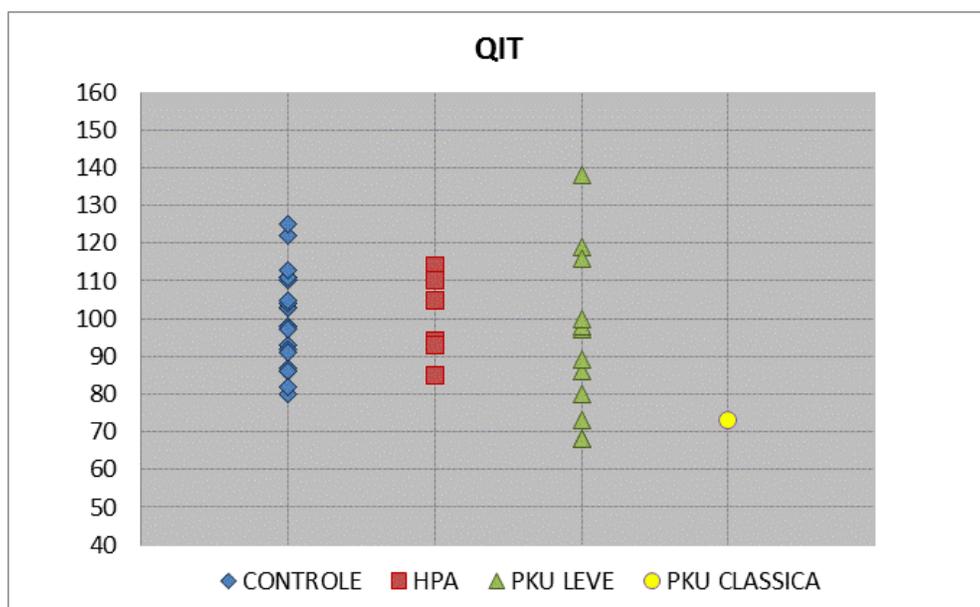
## 2. Comparação entre os grupos quanto ao desempenho em testes cognitivos

Para análise do desempenho nas provas da avaliação neuropsicológica, o desempenho dos grupos controle e dos subgrupos do grupo caso índice foi comparado simultaneamente e o desempenho do grupo com HPA e com PKU leve foi comparado, isoladamente, com o desempenho do grupo controle.

Além disso, foi feita comparação entre o desempenho do grupo com HPA e o grupo com PKU leve. Uma vez que só um paciente apresentou fenótipo laboratorial de PKU clássica, tal comparação não foi feita.

### 2.1 Comparação entre desempenho na Escala WISC-III

O Gráfico 1 apresenta os valores de QI total para os subgrupos do grupo caso índice e o grupo controle. Não houve diferença significativa entre os desempenhos.



**Gráfico 1.** Análise dos escores de QI total apresentado pelos grupos

Conforme mostram as tabelas a seguir, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos para QI de execução e QI verbal, bem como para os índices fatoriais obtidos pelos grupos na Escala WISC-III.

**Tabela 5.** Análise dos escores de QI de execução apresentado pelos grupos

Grupo	n	Média	DP	Mediana	Intervalo	p-valor
PKU leve	12	94,5	18,4	96	68-125	
HPA	8	99	11,6	98,5	79-114	p <sup>c</sup> =0,321
Controle	21	101,7	11,6	103	74-126	
PKU leve	12	94,5	18,4	96	68-125	
Controle	21	101,7	11,6	103	74-126	p <sup>b</sup> =0,139
HPA	8	99	11,6	98,5	79-114	p <sup>b</sup> =0,525
Controle	21	101,7	11,6	103	74-126	
PKU leve	12	94,5	18,4	96	68-125	p <sup>b</sup> =0,616
HPA	8	99	11,6	98,5	79-114	

DP=Desvio-padrão; p<sup>b</sup>=teste de *Mann Whitney*; p<sup>c</sup>=teste de *Kruskal-Wallis*

**Tabela 6.** Análise dos escores de QI de verbal apresentado pelos grupos

Grupo	n	Média	DP	Mediana	Intervalo	p-valor
PKU leve	12	95,2	23,9	87	67-144	
HPA	8	102,2	9,1	101,5	92-116	p <sup>c</sup> =0,470
Controle	21	98,7	14,5	99	73-124	
PKU leve	12	95,2	23,9	87	67-144	p <sup>a</sup> = 0,607
Controle	21	98,7	14,5	99	73-124	
HPA	8	102,2	9,1	101,5	92-116	p <sup>a</sup> =0,529
Controle	21	98,7	14,5	99	73-124	
PKU leve	12	95,2	23,9	87	67-144	p <sup>a</sup> =0,443
HPA	8	102,2	9,1	101,5	92-116	

DP=Desvio-padrão; p<sup>a</sup>= teste *t de student*; p<sup>c</sup>=teste de *Kruskal-Wallis*

**Tabela 7.** Análise do Índice de compreensão verbal apresentados pelos grupos

Grupo	n	Média	DP	Mediana	Intervalo	p-valor
PKU leve	12	98,4	22,6	90	69-139	
HPA	8	105	10	107	89-118	p <sup>c</sup> =0,583
Controle	21	100	14,5	99	71-125	
PKU leve	12	98,4	22,6	90	69-139	
Controle	21	100	14,5	99	71-125	p <sup>a</sup> =0,796
HPA	8	105	10	107	89-118	
Controle	21	100	14,5	99	71-125	p <sup>a</sup> =0,389
PKU leve	12	98,4	22,6	90	69-139	p <sup>a</sup> =0,452
HPA	8	105	10	107	89-118	

DP=Desvio-padrão; p<sup>a</sup>= teste *t de student*; p<sup>c</sup>=teste de *Kruskal-Wallis*

**Tabela 8.** Análise do Índice de organização perceptual apresentado pelos grupos

Grupo	n	Média	DP	Mediana	Intervalo	p-valor
PKU leve	12	93,3	15,4	94,5	51-144	
HPA	8	85	34,2	92	67-107	p <sup>c</sup> =0,149
Controle	21	99,8	12,2	101	64-119	
PKU leve	12	93,3	15,4	94,5	51-144	p <sup>b</sup> =0,082
Controle	21	99,8	12,2	101	64-119	
HPA	8	85	34,2	92	67-107	p <sup>b</sup> =0,156
Controle	21	99,8	12,2	101	64-119	
PKU leve	12	93,3	15,4	94,5	51-144	p <sup>b</sup> =0,847
HPA	8	85	34,2	92	67-107	

DP=Desvio-padrão; p<sup>b</sup>=teste de *Mann Whitney*; p<sup>c</sup>=teste de *Kruskal-Wallis*

**Tabela 9.** Análise do Índice de resistência à distração apresentado pelos grupos

Grupo	n	Média	DP	Mediana	Intervalo	p-valor
PKU leve	12	82,1	25,7	75	71-127	
HPA	8	91	12,8	93	90-136	p <sup>c</sup> =0,237
Controle	21	91,6	14,6	93	74-121	
PKU leve	12	82,1	25,7	75	71-127	p <sup>a</sup> =0,187
Controle	21	91,6	14,6	93	74-121	
HPA	8	91	12,8	93	90-136	p <sup>a</sup> =0,917
Controle	21	91,6	14,6	93	74-121	
PKU leve	12	82,1	25,7	75	71-127	p <sup>a</sup> =0,384
HPA	8	91	12,8	93	90-136	

DP=Desvio-padrão; p<sup>a</sup>= teste *t de student*; p<sup>c</sup>=teste de *Kruskal-Wallis*

**Tabela 10.** Análise do Índice de velocidade de processamento apresentado pelos grupos

Grupo	n	Média	DP	Mediana	Intervalo	p-valor
PKU leve	12	100,2	21,5	106	71-127	
HPA	8	106	14,7	104	90-136	p <sup>c</sup> =0,969
Controle	21	102,9	11,1	104	74-121	
PKU leve	12	100,2	21,5	106	71-127	p <sup>a</sup> =0,642
Controle	21	102,9	11,1	104	74-121	
HPA	8	106	14,7	104	90-136	p <sup>a</sup> =0,547
Controle	21	102,9	11,1	104	74-121	
PKU leve	12	100,2	21,5	106	71-127	p <sup>a</sup> =0,519
HPA	8	106	14,7	104	90-136	

DP=Desvio-padrão; p<sup>a</sup>= teste *t de student*; p<sup>c</sup>=teste de *Kruskal-Wallis*

## 2.2 Análise do desempenho dos participantes na bateria para avaliação de funções executivas

Seguindo ao critério de que apenas participantes com  $QI \geq 80$  seriam avaliados pela bateria de FE, participaram desta etapa 17 crianças do grupo caso índice. Visto que no grupo controle nenhuma criança apresentou QI abaixo da media, 21 crianças foram avaliadas com a bateria de FE.

### 2.2.1 Comparação entre desempenho dos grupos nos testes RAVLT e RVDLT

Ao analisar o desempenho do grupo nos escores do teste RAVLT e RVDLT (total, tardio e de reconhecimento), o desempenho entre os dois subgrupos do caso índice foi semelhante e não houve diferença significativa em relação ao grupo controle. As Tabelas 11 a 16 ilustram tais resultados.

**Tabela 11.** Análise dos escores de RAVLT total apresentados pelos grupos

Grupo	n	Média	DP	Mediana	Intervalo	p-valor
PKU leve	9	40	13,9	40	22-62	
HPA	8	40,7	6,9	39,5	32-53	$p^c=0,389$
Controle	21	34,9	10,4	35	14-50	
PKU leve	9	40	13,9	40	22-62	$p^a=0,281$
Controle	21	34,9	10,4	35	14-50	
HPA	8	40,7	6,9	39,5	32-53	$p^a=0,159$
Controle	21	34,9	10,4	35	14-50	
PKU leve	9	40	13,9	40	22-62	$p^a=0,892$
HPA	8	40,7	6,9	39,5	32-53	

RAVLT= Rey Auditive Verbal Learning Test; DP=Desvio-padrão;  $p^a$ = teste *t de student*;  $p^c$ =teste de *Kruskal-Wallis*

**Tabela 12.** Análise dos escores de RAVLT tardio apresentados pelos grupos

Grupo	n	Média	DP	Mediana	Intervalo	p-valor
PKU leve	9	9,6	3,5	9	7-15	
HPA	8	8,7	2,5	8,5	5-12	p <sup>c</sup> =0,236
Controle	21	7,3	3,0	8	1-14	
PKU leve	9	9,6	3,5	9	7-15	p <sup>a</sup> = 0,087
Controle	21	7,3	3,0	8	1-14	
HPA	8	8,7	2,5	8,5	5-12	p <sup>a</sup> =0,275
Controle	21	7,3	3,0	8	1-14	
PKU leve	9	9,6	3,5	9	7-15	p <sup>a</sup> =0,556
HPA	8	8,7	2,5	8,5	5-12	

RAVLT= Rey Auditive Verbal Learning Test; DP=Desvio-padrão; p<sup>a</sup>= teste *t de student*; p<sup>c</sup>=teste de *Kruskal-Wallis*

**Tabela 13.** Análise dos escores de RAVLT reconhecimento apresentados pelos grupos

Grupo	n	Média	DP	Mediana	Intervalo	p-valor
PKU leve	9	12,4	3,1	14	7-15	
HPA	8	12,8	2,3	13,5	9-15	p <sup>c</sup> = 0,928
Controle	21	12,2	2,8	12	6-15	
PKU leve	9	12,4	3,1	14	7-15	p <sup>b</sup> =0,851
Controle	21	12,2	2,8	12	6-15	
HPA	8	12,8	2,3	13,5	9-15	p <sup>b</sup> =0,806
Controle	21	12,2	2,8	12	6-15	
PKU leve	9	12,4	3,1	14	7-15	p <sup>b</sup> =0,960
HPA	8	12,8	2,3	13,5	9-15	

RAVLT= Rey Auditive Verbal Learning Test; DP=Desvio-padrão; p<sup>b</sup>=teste de *Mann Whitney*; p<sup>c</sup>=teste de *Kruskal-Wallis*

**Tabela 14.** Análise dos escores de RVDLT total apresentados pelos grupos

Grupo	n	Média	DP	Mediana	Intervalo	p-valor
PKU leve	9	44,2	12,6	42	29-64	
HPA	8	34	14,6	36	13-53	p <sup>c</sup> =0,444
Controle	21	39,6	11,8	38	22-57	
PKU leve	9	44,2	12,6	42	29-64	p <sup>a</sup> = 0,347
Controle	21	39,6	11,8	38	13-53	
HPA	8	34	14,6	36	13-53	p <sup>a</sup> =0,294
Controle	21	39,6	11,8	38	22-57	
PKU leve	9	44,2	12,6	42	29-64	p <sup>a</sup> =0,144
HPA	8	34	14,6	36	13-53	

RVDLT= Rey Visual Design Learning Test; DP=Desvio-padrão; p<sup>a</sup>= teste *t de student*; p<sup>c</sup>=teste de *Kruskal-Wallis*

**Tabela 15.** Análise dos escores de RVDLT tardio apresentados pelos grupos

Grupo	n	Média	DP	Mediana	Intervalo	p-valor
PKU leve	9	10,8	3,1	12	5-15	
HPA	8	8,8	4,8	10	1-14	p <sup>c</sup> =0,423
Controle	21	9	11,8	10	3-15	
PKU leve	9	10,8	3,1	12	5-15	p <sup>b</sup> =0,163
Controle	21	9	11,8	10	3-15	
HPA	8	8,8	4,8	10	1-14	p <sup>b</sup> =0,806
Controle	21	9	11,8	10	3-15	
PKU leve	9	10,8	3,1	12	5-15	p <sup>b</sup> =0,468
HPA	8	8,8	4,8	10	1-14	

RVDLT= Rey Visual Design Learning Test; DP=Desvio-padrão; p<sup>b</sup>=teste de *Mann Whitney*; p<sup>c</sup>=teste de *Kruskal-Wallis*

**Tabela 16.** Análise dos escores de RVDLT reconhecimento apresentados pelos grupos

Grupo	n	Média	DP	Mediana	Intervalo	p-valor
PKU leve	9	11,7	3,1	12	6-15	
HPA	8	12,7	2,2	13	7-15	p <sup>c</sup> =0,798
Controle	21	12,2	2,4	13	8-15	
PKU leve	9	11,7	3,1	12	6-15	p <sup>b</sup> =0,851
Controle	21	12,2	2,4	13	8-15	
HPA	8	12,7	2,2	13	7-15	p <sup>b</sup> =0,692
Controle	21	12,2	2,4	13	8-15	
PKU leve	9	11,7	3,1	12	6-15	p <sup>b</sup> =0,960
HPA	8	12,7	2,2	13	7-15	

RVDLT= Rey Visual Design Learning Test; DP=Desvio-padrão; p<sup>b</sup>=teste de *Mann Whitney*; p<sup>c</sup>=teste de *Kruskal-Wallis*

### 2.2.2 Comparação entre os grupos quanto ao desempenho no Teste de Stroop

Uma vez que a tarefa de Stroop pressupõe leitura fluente dos nomes das cores, quatro crianças do grupo controle e sete do caso índice (considerando aquelas que já haviam sido excluídas desta avaliação por QI abaixo da média) não realizaram a tarefa, que leva em consideração o tempo gasto para execução.

Ao comparar o desempenho do grupo PKU leve e HPA com o grupo controle no teste de Stroop, foi possível observar que na condição de congruência (1), não houve erros no grupo PKU leve. Na condição de incongruência (2), os dois grupos de pacientes apresentaram média menor de tempo gasto na execução da tarefa, porém com quantidade maior de erros. O tempo gasto na execução da tarefa foi maior para o grupo HPA do que para o PKU leve, porém o primeiro grupo apresentou menor quantidade de erros. Apesar disso, não foram encontradas diferenças significativas entre o desempenho dos grupos de pacientes e grupo controle, conforme mostram as tabelas a seguir.

**Tabela 17.** Análise do tempo (segundos) utilizado pelos grupos na tarefa de Stroop I

Grupo	n	Média	DP	Mediana	Intervalo	p-valor
PKU leve	7	51,1	19,4	44	28-80	p <sup>c</sup> =0,410
HPA	6	52,6	19	48	38-90	
Controle	17	77,5	58,2	50	33-240	
PKU leve	7	51,1	19,4	44	28-80	p <sup>b</sup> =0,178
Controle	17	77,5	58,2	50	33-240	
HPA	6	52,6	19	48	38-90	p <sup>b</sup> =0,483
Controle	17	77,5	58,2	50	33-240	
PKU leve	7	51,1	19,4	44	28-80	p <sup>b</sup> =0,774
HPA	6	52,6	19	48	33-240	

DP=Desvio-padrão; p<sup>b</sup>=teste de *Mann Whitney*; p<sup>c</sup>=teste de *Kruskal-Wallis*

**Tabela 18.** Análise do número de erros apresentados pelos grupos na tarefa de Stroop I

Grupo	n	Média	DP	Mediana	Intervalo	p-valor
PKU leve	7	0	0	0	0	p <sup>c</sup> =0,154
HPA	6	0,5	1,2	0	0-3	
Controle	17	0,8	1,2	0	0-3	
PKU leve	7	0	0	0	0	---
Controle	17	0,8	1,2	0	0-3	
HPA	6	0,5	1,2	0	0-3	p <sup>b</sup> =0,383
Controle	17	0,8	1,2	0	0-3	
PKU leve	7	0	0	0	0	---
HPA	6	0,5	1,2	0	0-3	

DP=Desvio-padrão; p<sup>b</sup>=teste de *Mann Whitney*; p<sup>c</sup>=teste de *Kruskal-Wallis*

**Tabela 19.** Análise do tempo (segundos) utilizado pelos grupos na tarefa de Stroop II

Grupo	n	Média	DP	Mediana	Intervalo	p-valor
PKU leve	7	94,1	33	85	61-157	p <sup>c</sup> =0,121
HPA	6	100,6	4,9	90,5	56-155	
Controle	17	140,6	67,9	120	58-300	
PKU leve	7	94,1	33	85	61-157	p <sup>b</sup> =0,080
Controle	17	140,6	67,9	120	58-300	
HPA	6	100,6	4,9	90,5	56-155	p <sup>b</sup> =0,151
Controle	17	140,6	67,9	120	58-300	
PKU leve	7	94,1	33	85	61-157	p <sup>b</sup> =0,720
HPA	6	100,6	4,9	90,5	56-155	

DP=Desvio-padrão; p<sup>b</sup>=teste de *Mann Whitney*; p<sup>c</sup>=teste de *Kruskal-Wallis*

**Tabela 20.** Análise do número de erros apresentados pelos grupos na tarefa de Stroop II

Grupo	n	Média	DP	Mediana	Intervalo	p-valor
PKU leve	7	5,5	6,5	3	2-20	p <sup>c</sup> =0,902
HPA	6	4,8	3,7	4	2-12	
Controle	17	3,7	2,2	3	1-9	
PKU leve	7	5,5	6,5	3	2-20	p <sup>b</sup> =0,974
Controle	17	3,7	2,2	4	1-9	
HPA	6	4,8	3,7	4	2-12	p <sup>b</sup> =0,671
Controle	17	3,7	2,2	3	1-9	
PKU leve	7	5,5	6,5	3	2-20	p <sup>b</sup> =0,827
HPA	6	4,8	3,7	4	2-12	

DP=Desvio-padrão; p<sup>b</sup>=teste de *Mann Whitney*; p<sup>c</sup>=teste de *Kruskal-Wallis*

### 2.2.3 Comparação entre os grupos quanto ao desempenho no TMT

Com relação ao desempenho no teste de trilhas, ao comparar o grupo PKU leve com o grupo controle, não houve diferença significativa entre o tempo gasto nas etapas A e B, nem entre o número de erros apresentados pelos grupos. As tabelas a seguir ilustram esses resultados:

**Tabela 21.** Análise tempo (segundos) utilizado pelos grupos no TMT A

Grupo	n	Média	DP	Mediana	Intervalo	p-valor
PKU leve	9	34,1	14,5	34	12-52	
HPA	8	40,6	14,1	42	20-59	p <sup>c</sup> =0,440
Controle	21	34	16,4	31	14-85	
PKU leve	9	34,1	14,5	34	12-52	
Controle	21	34	16,4	31	14-85	p <sup>b</sup> =0,898
HPA	8	40,6	14,1	42	20-59	p <sup>b</sup> =0,332
Controle	21	34	16,4	31	14-85	
PKU leve	9	34,1	14,5	34	12-52	p <sup>b</sup> =0,346
HPA	8	40,6	14,1	42	20-59	

*TMT=Trail Making Test; DP=Desvio-padrão; p<sup>b</sup>=teste de Mann Whitney; p<sup>c</sup>=teste de Kruskal-Wallis*

**Tabela 22.** Análise do número de erros apresentados pelos grupos no TMT A

Grupo	n	Média	DP	Mediana	Intervalo	p-valor
PKU leve	9	2,2	3,7	1	0-12	
HPA	8	1	1,1	0,5	0-3	p <sup>c</sup> =0,672
Controle	21	1,5	1,5	1	0-5	
PKU leve	9	2,2	3,7	1	0-12	p <sup>b</sup> =0,586
Controle	21	1,5	1,5	1	0-5	
HPA	8	1	1,1	0,5	0-3	p <sup>b</sup> =0,375
Controle	21	1,5	1,5	1	0-5	
PKU leve	9	2,2	3,7	1	0-12	p <sup>b</sup> =0,648
HPA	8	1	1,1	0,5	0-3	

TMT=Trail Making Test; DP=Desvio-padrão; p<sup>b</sup>=teste de Mann Whitney; p<sup>c</sup>=teste de Kruskal-Wallis

**Tabela 23.** Análise do tempo (segundos) utilizado pelos grupos no TMT B

Grupo	n	Média	DP	Mediana	Intervalo	p-valor
PKU leve	9	63,8	25,9	74	25-100	
HPA	8	82,5	37,2	70	40-150	p <sup>c</sup> =0,566
Controle	21	72,5	37,8	50	36-166	
PKU leve	9	63,8	25,9	74	25-100	p <sup>b</sup> =0,634
Controle	21	72,5	37,8	50	36-166	
HPA	8	82,5	37,2	70	40-150	p <sup>b</sup> =0,328
Controle	21	72,5	37,8	50	36-166	
PKU leve	9	63,8	25,9	74	25-100	p <sup>b</sup> =0,500
HPA	8	82,5	37,2	70	40-150	

TMT=Trail Making Test; DP=Desvio-padrão; p<sup>b</sup>=teste de Mann Whitney; p<sup>c</sup>=teste de Kruskal-Wallis

**Tabela 24.** Análise do número de erros apresentados pelos grupos no TMT B

Grupo	n	Média	DP	Mediana	Intervalo	p-valor
PKU leve	9	4	4,1	2	1-12	
HPA	8	2,5	3,1	2,8	0-8	p <sup>c</sup> =0,449
Controle	21	3,9	2,9	4	0-13	
PKU leve	9	4	4,1	2	1-12	p <sup>b</sup> =0,629
Controle	21	3,9	2,9	4	0-13	
HPA	8	2,5	3,1	2,8	0-8	p <sup>b</sup> =0,275
Controle	21	3,9	2,9	4	0-13	
PKU leve	9	4	4,1	2	1-12	p <sup>b</sup> =0,259
HPA	8	2,5	3,1	2,8	0-8	

TMT=Trail Making Test; DP=Desvio-padrão; p<sup>b</sup>=teste de Mann Whitney; p<sup>c</sup>=teste de Kruskal-Wallis

#### 2.2.4 Comparação entre os grupos quanto ao desempenho na tarefa da Torre de Hanói

Conforme já observado, quatro crianças do grupo caso índice não foram expostas a tarefa da Torre de Hanói. Das 17 crianças e adolescentes que foram avaliadas com este instrumento, no grupo de pacientes, apenas quatro executaram corretamente (sem realizar movimentos inadequados ou proibidos pela regra da tarefa). Uma criança do grupo controle se recusou a realizá-la e, dos 20 participantes avaliados com o instrumento, apenas três executaram a tarefa da forma correta. O restante dos participantes executou a movimentação dos discos com estratégias proibidas (como movimentar mais de um disco ao mesmo tempo, por exemplo).

As Tabelas 25 e 26 apresentam a comparação entre os grupos para as variáveis tempo de execução e número de erros. Considerando todos os participantes que foram expostos à tarefa, não houve diferença significativa entre os grupos no que se refere à quantidade de erros ou ao tempo em que permaneceram na tarefa.

**Tabela 25.** Análise do número de erros apresentados pelos grupos na Torre de Hanói

Grupo	n	Média	DP	Mediana	Intervalo	p-valor
PKU leve	9	4,6	5,9	4	0-18	
HPA	7	5,1	2,1	5	2-9	p <sup>c</sup> =0,582
Controle	20	4,15	3,1	4	0-12	
PKU leve	9	4,6	5,9	4	0-18	p <sup>b</sup> =0,757
Controle	20	4,15	3,1	4	0-12	
HPA	7	5,1	2,1	5	2-9	p <sup>b</sup> =0,344
Controle	20	4,15	3,1	4	0-12	
PKU leve	9	4,6	5,9	4	0-18	p <sup>b</sup> =0,452
HPA	7	5,1	2,1	5	2-9	

DP=Desvio-padrão; p<sup>b</sup>=teste de *Mann Whitney*; p<sup>c</sup>=teste de *Kruskal-Wallis*

**Tabela 26.** Análise do tempo (segundos) utilizado pelos grupos na Torre de Hanói

Grupo	n	Média	DP	Mediana	Intervalo	p-valor
PKU leve	9	209,5	166	180	41-480	
HPA	7	197,8	145,7	180	45-420	p <sup>c</sup> =0,652
Controle	20	141,2	86,3	112,5	50-310	
PKU leve	9	209,5	166	180	41-480	p <sup>b</sup> =0,422
Controle	20	141,2	86,3	112,5	50-310	
HPA	7	197,8	145,7	180	45-420	p <sup>b</sup> =0,718
Controle	20	141,2	86,3	112,5	50-310	
PKU leve	9	209,5	166	180	41-480	p <sup>b</sup> =1,000
HPA	7	197,8	145,7	180	45-420	

DP=Desvio-padrão; p<sup>b</sup>=teste de *Mann Whitney*; p<sup>c</sup>=teste de *Kruskal-Wallis*

### 2.2.5 Comparação entre os grupos quanto ao desempenho nos testes de fluência verbal categoria “animais” e FAS

Ao analisar o desempenho dos grupos nos testes de fluência verbal, foi encontrada diferença significativa entre o grupo HPA e o grupo PKU leve, para o número de palavras emitidas diante da categoria “animais”. Não foram encontradas diferenças significativas para as demais análises, nem com relação aos fonemas F,A,S. As tabelas a seguir apresentam esses resultados:

**Tabela 27.** Análise do número de palavras emitidas pelos grupos no teste de fluência verbal – categoria “animais”

Grupo	n	Média	DP	Mediana	Intervalo	p-valor
PKU leve	9	13,7	2,5	14	11-18	
HPA	8	10,6	3,1	11,5	4-14	p <sup>c</sup> =0,104
Controle	21	11,3	3,4	12	4-20	
PKU leve	9	13,7	2,5	14	11-18	p <sup>a</sup> =0,065
Controle	21	11,3	3,4	12	4-20	
HPA	8	10,6	3,1	11,5	4-14	p <sup>a</sup> =0,613
Controle	21	11,3	3,4	12	4-20	
PKU leve	9	13,7	2,5	14	11-18	p <sup>a</sup> =0,038
HPA	8	10,6	3,1	11,5	4-14	

DP=Desvio-padrão; p<sup>a</sup>= teste *t de student*; p<sup>c</sup>=teste de *Kruskal-Wallis*

**Tabela 28.** Análise do número de palavras emitidas pelos grupos no teste FAS

Grupo	n	Média	DP	Mediana	Intervalo	p-valor
PKU leve	9	14,8	7,2	14	7-29	
HPA	8	15,5	7,3	14	6-27	p <sup>c</sup> =0,819
Controle	21	16,3	9	15	0-31	
PKU leve	9	14,8	7,2	14	7-29	p <sup>a</sup> =0,676
Controle	21	16,3	9	15	0-31	
HPA	8	15,5	7,3	14	6-27	p <sup>a</sup> =0,818
Controle	21	16,3	9	15	0-31	
PKU leve	9	14,8	7,2	14	7-29	p <sup>a</sup> =0,865
HPA	8	15,5	7,3	14	6-27	

DP=Desvio-padrão; p<sup>a</sup>= teste *t de student*; p<sup>c</sup>=teste de *Kruskal-Wallis*

Os resultados expostos indicam que não houve diferença significativa entre o desempenho na avaliação neuropsicológica de crianças e adolescentes com fenilcetonúria, seja PKU leve, seja HPA, em relação ao grupo controle. Além disso, os resultados apontam para desempenho semelhante entre o grupo com HPA e o grupo com PKU leve, à exceção do teste de fluência verbal, em que foi encontrada diferença significativa entre o grupo HPA e o grupo PKU leve, para o número de palavras emitidas diante da categoria “animais”.

## Discussão

O protocolo de avaliação neuropsicológica utilizado neste estudo foi elaborado a partir da literatura em desenvolvimento e PKU. Seguiu-se a linha de trabalhos que utilizou a Escala WISC como instrumento inicial para definir o perfil cognitivo do grupo de estudo, e uma bateria de testes para avaliar funções executivas (Gassió et al., 2005; VanZutphen et al., 2007; Azadi, 2009; Christ et al., 2010; Brumm e Grant, 2010). A escolha foi feita, por um lado, procurando instrumentos que permitissem uma amostra abrangente de diversas funções cognitivas. Por outro lado, foi feita tendo em vista a disponibilidade dos instrumentos e facilidade de aplicação, considerando-se o cronograma proposto no início do trabalho.

Cabe observar a relevância do presente trabalho no cenário de escassez de dados referentes à população brasileira com PKU, em idade escolar. Embora a quantidade de participantes dificulte a generalização das conclusões feitas neste trabalho, considerando-se a incidência da doença (1:10000 a 1:15000), a amostra deste estudo foi bastante representativa. Como verificado durante a revisão de literatura, grande parte dos artigos relata estudos com amostras numericamente semelhantes, ou até menores (Azadi et al., 2009; Luciana, Sullivan e Nelson, 2001; VanZuphten et al., 2007).

Visto que as características socioeconômicas dos grupos foram semelhantes, é possível comparar os desempenhos sem o risco de ignorar a influência de diferentes condições de estimulação e ambiente.

Com relação ao desempenho na escala WISC-III, os achados deste estudo, em que não houve diferença significativa entre o grupo de pacientes e o grupo controle, concordam com a literatura recente (Burgard, 2000; Luciana, Sullivan e Nelson, 2001; Anderson e Leuzzi, 2010; Pimenta, 2008; Brumm e Grant, 2010). Cabe, no entanto observar que a maioria dos pacientes deste estudo obteve diagnóstico e início de tratamento até os 3 meses de vida (média de idade ao diagnóstico de 35 dias), o que pode estar associado ao bom desempenho apresentado pelo grupo e a ausência de diferenças entre o desempenho, quando comparado ao grupo controle. Além disso, 75% dos pacientes apresentou níveis sanguíneos de Phe indicativos de bom controle, com valores de exame  $\leq 8,0$  mg/dl. O início precoce do tratamento e a manutenção de níveis sanguíneos de Phe adequados são descritos na literatura como fundamentais para um bom prognóstico do DNPM dos pacientes com hiperfenilalaninemias (Burgard, 2000; Scriver, 2007). Ainda, é

importante enfatizar que o presente estudo envolveu um grupo de pacientes com PKU leve e HPA, fenótipos que reconhecidamente oferecem melhor prognóstico quanto ao desenvolvimento cognitivo.

A análise das características sociodemográficas do grupo de pacientes indica um perfil particular, que talvez tenha funcionado como fator de proteção ao DNPM das crianças e adolescentes avaliados: as mães neste grupo apresentaram maior nível de escolaridade. Ainda sobre as mães, chama atenção o fato de que, embora com maior escolaridade, menos mães do grupo de pacientes apresentaram ocupação fora do lar. A prática como psicóloga no ambulatório confirma os relatos na literatura de que na maior parte das famílias com criança com doença crônica, o cuidado da criança fica sob responsabilidade materna. Muitas vezes, ela assume o papel de cuidadora de forma tão intensa, que abdica que de questões de sua vida pessoal e profissional.

No estudo de Castro (2008), das 63 crianças e adolescentes avaliados pela WISC-III, 27% apresentou resultado de QI abaixo da média. Neste estudo, a despeito da ausência de diferenças significativas de resultados de QI entre os grupos, é importante observar que quatro participantes (19,05%) do grupo caso índice (inclusive para o participante com PKU clássica) obtiveram resultado abaixo da média, enquanto no grupo controle todos obtiveram QI acima da média. Estudos futuros, com maior número de participantes poderão elucidar melhor tal diferença.

Conforme observado anteriormente neste trabalho, não há consenso sobre a influência de PKU e HPA sobre o desempenho em tarefas de avaliação de funções executivas. Sobre o teste de Stroop, enquanto nos estudos de Smith et al (2000), Gassió (2005) e VanZuphten et al (2007) houve diferença entre o desempenho de crianças e adolescentes com e sem doença, no estudo de Azadi et al.(2009) nenhuma diferença foi encontrada, tal como em nosso estudo. Embora sem diferença significativa, de forma geral, o grupo de pacientes executou as tarefas em um menor tempo, porém com mais erros do que o grupo controle.

Já com relação à tarefa da Torre de Hanói, a maioria dos estudos utilizou a Torre de Londres, que, conforme observado anteriormente recruta diferentes estratégias e funções cognitivas (Batista et al, 2007). É possível que esta condição esteja associada ao fato de que, enquanto em nosso trabalho não foram encontradas diferenças entre o desempenho dos

grupos, Leuzzi et al (2004), Vanzupthen et al (2007) e Azadi (2009) tenham encontrado diferenças significativas na tarefa da torre.

Também não houve diferença entre os grupos quanto ao desempenho nos testes de fluência verbal – semântica e fonêmica, nem nos escores do RAVLT e RVDLT. Da mesma forma, no estudo de Gassió (2005), não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos quanto ao escore do RAVLT total (quantidade de palavras lembradas nas 5 tentativas).

Os resultados referentes aos testes de fluência verbal indicam, na comparação isolada entre o grupo HPA e PKU leve, um melhor desempenho do grupo com PKU leve. Novamente, trata-se de uma diferença que possivelmente seria melhor esclarecida com uma amostra maior, já que não há, na literatura, nenhum tipo de correlação positiva entre a doença e melhor desempenho nos testes.

Tanto no estudo em questão, quanto no de Smith et al (2000), para todos os instrumentos aplicados, o desempenho do grupo HPA foi mais semelhante ao do grupo controle do que foi o grupo PKU. Neste estudo, tal diferença não parece aparente.

Uma possível limitação deste trabalho, como mencionado anteriormente, é a quantidade de pacientes avaliados. Ao realizar levantamento bibliográfico para este estudo, foi possível verificar que para contornar este problema (composição do grupo de estudo) em diversos países é comum que sejam estabelecidas parcerias entre diferentes centros de tratamento, ou ainda, que sejam realizados estudos retrospectivos ou longitudinais. Trata-se uma estratégia interessante, que permitirá traçar um parâmetro sobre a evolução dos pacientes brasileiros.

Conforme Azadi et al (2009) ponderam em seu próprio estudo, para afirmar se os pacientes têm ou não prejuízo específico de funções executivas, é preciso submetê-los a uma bateria que avalie tanto funções executivas, quanto tarefas que não envolvam funções executivas. Embora em nosso estudo tenha sido empregada a Escala WISC-III em sua forma completa, futuros estudos poderiam incluir outros instrumentos no protocolo de avaliação.

Os autores questionam ainda o fato de não se ter consenso sobre a questão dos déficits em PKU, isto é, se se trata de déficit ou atraso de desenvolvimento. Neste sentido, pode ser interessante que futuros estudos limitem ainda mais a faixa de idade investigada, para que os resultados sejam representativos de faixas etárias específicas.

No contexto considerado, apesar das limitações deste estudo, é possível sugerir que, para a amostra estudada, e a partir do protocolo de avaliação utilizado, não houve diferença entre o desempenho dos grupos no que concerne à Escala WISC-III ou a bateria de memória e funções executivas. Podemos concluir que a manutenção da dieta e do acompanhamento dos pacientes tem sido eficaz para garantia de um bom prognóstico de DNPM destes pacientes.

Esse achado irá contribuir com a construção da investigação em desenvolvimento e PKU no Brasil. Além disso, pode ser utilizado como forma de incentivar as famílias que recebem o diagnóstico da doença e que resistem à dieta prescrita, considerando as dificuldades do dia a dia no manejo do tratamento. Estes resultados, associados aos trabalhos que apresentam as conseqüências negativas quando há descontinuidade da dieta (Van Zutphen et. al, 2007 e Brum, 2010) são uma forma de acreditar que o esforço que a adesão ao tratamento implica será recompensado futuramente.

## **Considerações finais**

Conforme observado anteriormente (Christ et al, 2010) , não há consenso na literatura sobre o impacto da hiperfenilalaninemia sobre o desenvolvimento cognitivo e o desempenho de funções executivas. Este trabalho contribui com a literatura da área, indicando que crianças brasileiras com diagnóstico precoce e boa adesão apresentam desempenho semelhante ao de pares sem a doença, para a bateria de testes utilizada.

Tais resultados ilustram a importância do trabalho multidisciplinar no acompanhamento das hiperfenilalaninemias, já que a relação entre diagnóstico, prescrição do tratamento dietético, estratégias para adesão e inclusão social, avaliação neurológica e avaliação neuropsicológica envolve diferentes saberes (equipe mínima de atendimento) com a finalidade de garantir oportunidades adequadas de desenvolvimento à criança.

Futuros estudos são necessários a fim de aumentar o tamanho da amostra e, portanto, a generalização dos resultados. Além disso, estudos que envolvam a avaliação de outras habilidades e aspectos do desenvolvimento também serão úteis no delineamento de novas intervenções.

## Referências

Almeida L., Roazzi A. & Spinillo A.G. (1989). O estudo da inteligência: Divergências, convergências e limitações dos modelos. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 5 (2), 217-230

Anderson PJ, Leuzzi V. White matter pathology in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2010; 99: Supl 1:S3-9.

Anastasoae V, Kurzius L, Forbes P, Waisbren S. Stability of blood phenylalanine levels and IQ in children with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2008; 95:17-20.

Azadi B, Seddigh A, Tehrani-Doost M, Alaghband-Rad, Ashrafi MR. Executive dysfunction in treated phenylketonuric patients. *Eur Child Adol Psyc* 2009; 18: 360-8.

Batista AX, Adda, CC, Miotto, EC, de Souza, LMC, Scaff, M. Torre de Londres e Torre de Hanói: contribuições distintas para avaliação do funcionamento executivo J. bras. psiquiatr.2007;.56 (2): 134-139

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº. 822 de 06 de junho de 2001. Programa Nacional de Triagem Neonatal/PNTN. [acesso em 28/05/2013]. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/GM/GM-822.htm>

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº. 847 de 06 de Novembro de 2002. Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas Fenilcetonúria Fórmula de Aminoácidos Isenta de Fenilalanina. [acesso em 28/05/2013]. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/PORT2002/PT-847.htm>

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº. 712 de 17 de dezembro de 2010. Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas Fenilcetonúria [acesso em 28/05/2013]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt\\_fenilcetonuria.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_fenilcetonuria.pdf)

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

Brumm VL, Grant ML. The role of intelligence in phenylketonuria:A review of research and management. *Mol Genet Metab* 2010; 99 S18-S21.

Burgard P. Development of intelligence in early treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000; 159 S74-9

Castro IPS. 2008. Avaliação da inteligência de pacientes com fenilcetonúria atendidos pelo Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais. 112 f. Dissertação de mestrado. Faculdade de Medicina na Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, Minas Gerais. 2008.

Centerwall AS, Centerwall WR. The Discovery of Phenylketonuria: The Story of a Young Couple, Two Retarded Children, and a Scientist. *Pediatrics*, 2000; 105(1): 89 -103

Christ SE, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, White DA. Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Mol Genet Metab* 2010; 99: Supl 1:S22-32

Costa DI, Azambuja LS., Portuguese MW, Costa JC. Avaliação neuropsicológica da criança. *Jornal de Pediatria*, 2004; 80 (4):111-116

Diamond A, Prevor MB, Callender G, Druin DP. Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monogr Soc Res Child Dev*.97;62(4): 1-208.

Figueiredo, V. L. M. (2001). *WISC III -David Wechsler*. São Paulo: Casa do psicólogo

Follin, I. The Discovery of PKU by Dr. Asbjørn Følling. *Acta Paediatr Suppl*. 1994, 407:4-10.

Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, Fusté E, Boix C, Sans A. Cognitive function in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninaemia: experience in a paediatric population. *Developmental medicine and child neurology* 2005; 47:443-448

Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR. As funções executivas e os lobos frontais. In: Rosat RM. *Neurociência cognitiva: a biologia da mente*. 2ª edição. São Paulo: Artmed; 2008. 517-554.

Griffiths PV, Demellweek C, Fay N, Robinson PH, Davidson DC. Wechsler subscale IQ and subtest profile in early treated phenylketonuria. *Arch Dis Child* 2000; 82(3):209-15.

Huttenlocher PR. The neuropathology of phenylketonuria: human and animal studies. *Eur J Pediatr*. 2000; 159 Suppl 2:S102-6

Lezak, MD. *Neuropsychology Assessment*. 4º ed. New York: Oxford University Press; 2004

Luciana M, Sullivan J, Nelson CA. Associations between Phenylalanine-to-Tyrosine ratios and performance on tests of neuropsychological function in adolescents treated early and continuously for Phenylketonuria. *Child Dev* 2001; 72 (6): 1637-52.

Luria AR. *Fundamentos de neuropsicologia*. São Paulo: Edusp; 1981.

Malloy-Diniz LF; Cardoso- Martins C; Carneiro KC Cerqueira MMM; Ferreira AA; Aguiar MJ; Starling AL *Funções Executivas em Crianças Fenilcetonúricas*. *Arquivo Neuropsiquiatria*. Rio de Janeiro, 2004; 62(2-B): 473-479.

MacLeod CM. Half a century of research on the Stroop effect: An integrative review. *Psychological Bulletin*. 1991;109:163-203.

Mesulam MM. Principles of Behavioral and cognitive Neurology. Oxford University Press: New York; 2000

Miller E.K. and Cohen J.D. An integrative theory of prefrontal cortex function. Annual Review of Neuroscience, 2001; 24:167–202.

Moats, R. A., Scadeng, M. and Nelson, M. D. (1999), MR imaging and spectroscopy in PKU. Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev., 5: 132–135.

Oldfield R.C. The assesment and analysis of handedness. The Edinburgh Inventory. Neuropsychologia 9 (1): 97-113.

Reitan RM, Wolfson. The Trail Making Test as an initial screening procedure for neuropsychological impairment in older children. Arch Clin Neuropsych 2004; 19 (2): 281-8.

Sant' Anna BA, Quayle J, Pinto KA, Scaf M, Lucia, MCS. Torre de Hanói: proposta de utilização do instrumento para sujeitos de 13 a 16 anos . Psicol. hosp., 2007; .5 (2): 36-56

Simões M. R. Utilização da WISC-III na avaliação neuropsicológica da criança e adolescente. Paidéia 2002; 12(23):113-132

Scriver CR. The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. Hum Mut 2007; 28 (9): 831- 45

Smith MI Klim P Hanley WB. Executive function in school-aged children with phenylketonuria. J of Dev Phy Disab 2000; 12(4): 317-32.

Spreen O, Strauss E. A Compendium of Neuropsychological Tests: administration, norms and commentary. 2<sup>nd</sup> ed., vol. 11. New York: Oxford Univ. Press; 2006

Steiner CE Acosta AX Guerreiro MM Marques-de-Faria AP.Genotype and natural history in unrelated individuals with Phenylketonuria and autistic behavior. Arq Neurop 2007 65 2A 202-205

Stroop, J. R. Studies of interference in serial verbal reactions. Journal of Experimental Psychology, 1935; 18: 643-622

Surtees R, Blau N. The neurochemistry of phenylketonuria. 2000 European journal of pediatrics 169 S 109-113

Urbina, S. Fundamentos da testagem psicológica. Porto Alegre: Artmed; 2007.

Vanzupthen KH Packman W Sporri L Needham MC Morgan C Weisiger K Packman S. Executive function in children and adolescents with Phenylketonuria. Clin Genet 2007; 72:13-8.

Weglage J, Pietsch M, Fünders B, Koch HG, Ullrich K. Neurological findings in early treated phenylketonuria. *Acta Paediatr* 1995; 84(4):411-5.

White DA, Connor LT, Nardos B, Shimony JS, Archer R, Snyder AZ, et al. Age-related decline in the microstructural integrity of white matter in children with early- and continuously-treated PKU: a DTI study of the corpus callosum. *Mol Genet Metab*. 2010; 99: Supl 1:S41-6.

Widaman KF. Phenylketonuria in Children and Mothers: Genes, Environments, Behavior. *Curr Dir Psychol Sci* 2009;18(1):48-52.

Williams RA, Mamotte CDS, Burnett JR. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *Clin Biochem Revs* 2008;29(1):31-41



## ANEXO I

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### AVALIAÇÃO COGNITIVA DE CRIANÇAS COM FENILCETONÚRIA

**Responsável pela pesquisa:** Vivian de Freitas Dutra

**Orientadora do Projeto:** Profa. Dra. Maria Augusta Santos Montenegro

A equipe do ambulatório de fenilcetonúria do SRTN/UNICAMP/CIPOI está realizando uma pesquisa para avaliar e comparar o desempenho cognitivo de crianças com fenilcetonúria, que estejam em idade escolar, com o desempenho apresentado por crianças sem a doença. O objetivo desta pesquisa é identificar possíveis alterações no desenvolvimento cognitivo dos pacientes, e delinear possíveis intervenções específicas, otimizando as oportunidades de desenvolvimento da criança. Você e seu (sua) filho(a) estão sendo convidados para participar desta pesquisa. Seu (sua) filho(a) será avaliado preferencialmente em uma sessão, agendada na mesma data em que é realizada a coleta de exame que precede à consulta de rotina neste ambulatório. As avaliações demoram cerca de uma hora, e envolvem tarefas diversas cujo cumprimento requer o uso de habilidades cognitivas. Utilizaremos para as avaliações a Escala de Inteligência Wechsler para crianças (WISC-III, 2002), o TMT, o RAVLT, RVDLT, Torre de Hanói, Teste de fluência verbal e teste de Stroop.. Estes testes são padronizados, utilizados em muitos países, e não trazem qualquer risco para a criança, a não ser os relacionados com a dificuldade de aceitação de possíveis alterações no desenvolvimento. Sua participação não é obrigatória e você poderá sair da pesquisa a qualquer momento, sem prejuízo do atendimento que seu (sua) filho(a) recebe neste serviço. O resultado lhe será fornecido por meio de laudo de avaliação psicológica, e nos casos em que houver alterações, as crianças serão encaminhadas(as) para tratamento no município de origem ou na rede municipal de atenção básica à saúde, com o que pensamos retribuir, em parte, a colaboração que estão prestando.

“Estou ciente de que as avaliações são gratuitas, de que não receberei remuneração em troca da participação do meu (minha) filho(a) e não terei nenhuma despesa durante a participação da pesquisa. Fico ciente também que tal estudo não trará riscos ao meu (minha) filho(a), que esta avaliação constitui um método possível para realizar esta pesquisa, que responderei um questionário prévio com dados pessoais e do desenvolvimento de meu (minha) filho(a) e que tais dados somente serão utilizados para fins acadêmicos, sendo mantido em absoluto sigilo a identificação da criança. Em caso de eventuais dúvidas ou maiores esclarecimentos antes, durante ou após a pesquisa devo contatar a pesquisadora responsável no endereço ou telefones citados abaixo”.

Serão assinadas duas cópias deste documento, ficando uma com a Mãe e/ou Pai e outra com a pesquisadora responsável.

Eu, \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_ responsável pelo  
menor \_\_\_\_\_, residente á  
rua \_\_\_\_\_ nº \_\_\_\_\_ Bairro \_\_\_\_\_, cidade \_\_\_\_\_ CEP \_\_\_\_\_ Fo  
ne (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_, concordo com as colocações acima e quero participar deste Programa. Declaro ainda que  
autorizo filmagens e fotografias durante e pesquisa e a exibição delas com fins acadêmicos, desde que sem  
identificação.

\_\_\_\_\_  
Responsável pela criança

\_\_\_\_\_  
Responsável pela pesquisa  
Vivian de Freitas Dutra

Vivian de Freitas Dutra. Serviço de Referência em Triagem Neonatal/ UNICAMP/CIPOI. Rua Vital Brasil, 100. Cidade Universitária, Barão Geraldo/ Campinas. 019 35219058  
Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa. Fone: (0xx19) 3521-8936

Campinas, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

## ANEXO II

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### AValiação COGNITIVA DE CRIANÇAS COM FENILCETONÚRIA – GRUPO CONTROLE

**Responsável pela pesquisa:** Vivian de Freitas Dutra

**Orientadora do Projeto:** Profa. Dra. Maria Augusta Santos Montenegro

A equipe do ambulatório de fenilcetonúria do SRTN/UNICAMP/CIPOI está realizando uma pesquisa para avaliar e comparar o desempenho cognitivo de crianças com fenilcetonúria, que estejam em idade escolar, com o desempenho apresentado por crianças sem a doença. O objetivo desta pesquisa é identificar possíveis alterações no desenvolvimento cognitivo dos pacientes, e delinear possíveis intervenções específicas, otimizando as oportunidades de desenvolvimento da criança. Você e seu (sua) filho(a) estão sendo convidados para participar desta pesquisa, como membro do grupo controle, isto é, de crianças sem a doença. Seu (sua) filho(a) será avaliado preferencialmente em uma sessão, agendada na mesma data em que é realizada a coleta de exame que precede à consulta de rotina neste ambulatório. As avaliações demoram cerca de uma hora, e envolvem tarefas diversas cujo cumprimento requer o uso de habilidades cognitivas. Utilizaremos para as avaliações a Escala de Inteligência Wechsler para crianças (WISC-III, 2002), o TMT, o RAVLT, RVDLT, Torre de Hanói, Teste de fluência verbal e teste de Stroop. Estes testes são padronizados, utilizados em muitos países, e não trazem qualquer risco para a criança, a não ser os relacionados com a dificuldade de aceitação de possíveis alterações no desenvolvimento. Sua participação não é obrigatória e você poderá sair da pesquisa a qualquer momento. O resultado lhe será fornecido por meio de laudo de avaliação psicológica, e nos casos em que houver alterações, as crianças serão encaminhadas(as) para tratamento no município de origem ou na rede municipal de atenção básica à saúde, com o que pensamos retribuir, em parte, a colaboração que estão prestando.

“Estou ciente de que as avaliações são gratuitas, de que não receberei remuneração em troca da participação do meu (minha) filho(a) e não terei nenhuma despesa durante a participação da pesquisa. Fico ciente também que tal estudo não trará riscos ao meu (minha) filho(a), que esta avaliação constitui um método possível para realizar esta pesquisa, e que os dados somente serão utilizados para fins acadêmicos, sendo mantido em absoluto sigilo a identificação da criança. Em caso de eventuais dúvidas ou maiores esclarecimentos antes, durante ou após a pesquisa devo contatar a pesquisadora responsável no endereço ou telefones citados abaixo”.

Serão assinadas duas cópias deste documento, ficando uma com a Mãe e/ou Pai e outra com a pesquisadora responsável.

Eu, \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_ responsável pelo  
menor \_\_\_\_\_, residente á  
rua \_\_\_\_\_ nº \_\_\_\_\_ Bairro \_\_\_\_\_, cidade \_\_\_\_\_ CEP \_\_\_\_\_ Fo  
ne (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_, concordo com as colocações acima e quero participar deste Programa. Declaro ainda que autorizo filmagens e fotografias durante e pesquisa e a exibição delas com fins acadêmicos, desde que sem identificação.

\_\_\_\_\_  
Responsável pela criança

\_\_\_\_\_  
Responsável pela pesquisa  
Vivian de Freitas Dutra

Vivian de Freitas Dutra. Serviço de Referência em Triagem Neonatal/ UNICAMP/CIPOI. Rua Vital Brasil, 100. Cidade Universitária, Barão Geraldo/ Campinas. 019 35219058  
Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa. Fone: (0xx19) 3521-8936

Campinas, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.



CEP, 06/05/13  
(Grupo III)

2ª VIA

PARCER CEP: Nº 857/2011 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).  
CAAE: 0774.0.146.000-11

#### I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "ESTUDO COMPARATIVO DO DESEMPENHO COGNITIVO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FENILCETONÚRIA E PARES SEM A DOENÇA".

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Vivian de Freitas Dutra

INSTITUIÇÃO: Hospital de Clínicas/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 06/08/2011

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 23/02/13 (O formulário encontra-se no site acima).

#### II - OBJETIVOS.

Avaliar e descrever o desempenho cognitivo de crianças e adolescentes com fenilcetonúria.

#### III - SUMÁRIO.

Trata-se de um projeto de mestrado, onde será feito um estudo seccional caso-controle envolvendo crianças e adolescentes entre 6 e 16 anos com fenilcetonúria e como controle indivíduo de mesma faixa etária, sem a doença, com estímulo ambiental semelhante (irmão, meio-irmão ou primo, de mesma faixa etária e escolar). Será feita avaliação do desempenho cognitivo através da escala Wechsler de Inteligência para a Criança, cuja administração leva de 65 a 85 minutos. Posteriormente, crianças com QI igual ou superior a média serão submetidos a avaliação de funções executivas, numa outra sessão de 60 minutos. Serão coletadas informações socio-demográficas dos pais e das crianças, além de informações referentes à doença (dosagem de fenilalanina, condições do nascimento e exame neurológico). A avaliação será feita no dia em que a criança coleta a dosagem de fenilalanina. O estudo visa comparar os dois grupos. A criança ou adolescente que apresentar alteração no desempenho cognitivo será encaminhada para serviços ou instituições de intervenção pelo pesquisador.

#### IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES.

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.



#### V - PARECER DO CEP.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

#### VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES.

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

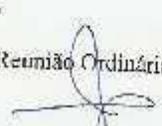
O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA - junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

#### VII - DATA DA REUNIÃO.

Homologado na VIII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 23 de agosto de 2011.

  
**Prof. Dra. Fátima Aparecida Büncher Luiz**  
COORDENADORA DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP