UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

GREYCE KELLY DA SILVA

Habilidades do comportamento comunicativo de crianças com fenilcetonúria tratadas desde o período neonatal

2008

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

GREYCE KELLY DA SILVA

Habilidades do comportamento comunicativo de crianças com fenilcetonúria tratadas desde o período neonatal

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Mestre em Fonoaudiologia.

Área de concentração: Processos e Distúrbios da Linguagem Orientadora: Profa. Dra. Dionísia Aparecida Cusin Lamônica

2008

Silva, Greyce Kelly da

Si38h Habilidades do comportamento comunicativo de crianças com fenilcetonúria tratadas desde o período neonatal/ Greyce Kelly da Silva -- Bauru, 2008.

234 p.: il.; 30cm

Dissertação (Mestrado)- Faculdade de Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo

Orientadora: Profa. Dra. Dionísia Aparecida Cusin Lamônica

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura:

Data:

Comitê de Ética da FOB-USP Protocolo nº: 116/2007

Data: 26/09/2007

DEDICATÓRIA

DEDICATÓRIA

DEDICO este trabalho...

Aos meus pais Luíz Roberto e Nilza

De vocês recebi o dom mais precioso do universo – A VIDA.

Já por isso seria infinitamente grata, mas vocês não se contentaram em me presentear somente com ela; revestiram minha existência de amor, carinho e dedicação, cultivaram na criança todos os valores que me transformaram num adulto responsável e consciente.

Abriram as portas do meu futuro, iluminando meu caminho com a luz mais brilhante que puderam encontrar: O ESTUDO.

Trabalharam dobrado sacrificando seus sonhos pelos meus; não foram apenas pais, mas companheiros, mesmo nas horas em que meus ideais pareciam distantes e inatingíveis.

Hoje mais uma etapa se chega ao fim, procuro entre as palavras àquela que gostaria que seus corações o uvissem do meu, mas qualquer uma seria insuficiente para demonstrar todo meu amor e gratidão, mas me vem uma simples e sincera: MUITO OBRIGADA. Obrigada meus pais, pela compreensão quando me distanciei ou dei pouca atenção, apegando-me aos meus milhares de papéis, livros e por horas em frente ao computador; obrigada por tudo que fizeram sem ao menos eu saber, por tudo que ainda fazem por mim. E, sobretudo, obrigada pela lição de amor que me ensinaram durante toda a vida. Tomara Deus que eu possa incondicion almente, sem distinção de raça, cor, religião e poder, transmiti-la no exercício da minha profissão, e ensina-la aos meus futuros filhos com a mesma dignidade com a qual vocês a fizeram chegar até mim. **AMO VOCÊS!!!**

À minha querida orientadora **Profa. Dra. Dionísia Aparecida Lamônica**, que desde a época da graduação vem acompanhando meus passos e há dois anos me deu a oportunidade de ser sua orientanda, com muito carinho me ensinou muito mais que prevenção e atendimento, me mostrou o quanto podemos faze r pela fonoaudiologia

Às minhas irmãs **Susan**, **Ellen** e **Jennyffer**, pelo companheirismo, amor e torcida em todas as etapas da minha vida e certo que sempre estaremos juntas haja o que houver. Amo vocês.

Ao meu cunhado José Roberto Anselmo.

A todos os meus **pacientes** e **familiares** que tanto em mim confiam e sem dúvida me trazem os maiores aprendizados.



AGRADECIMENTO ESPECIAL

À minha querida orientadora **Profa. Dra. Dionísia Aparecida Cusin Lamônica**, exemplo de amor, dedicação e profissionalismo em atendimento e pesquisa à fonoaudiologia.

Obrigada por seu carinho, paciência, ensinamentos. Obrigada por ser meu ANJO e me colocar sobre as suas asas nesta etapa da minha vida.

Pela amizade que você me devota, por meus defeitos que você nem nota...

Por meus valores que você aumenta, por minha fé que você alimenta...

Por esta paz que nós nos transmitimos, por este pão de amor que repartimos...

Pelo silêncio que diz quase tudo, por este olhar que me reprova mudo...

Pela pureza dos seus sentimentos, pela presença em todos os momentos...

Por ser presente, mesmo quando ausente, por ser feliz quando me vê contente...

Por este olhar que diz: "Amigo, vá em frente!"

Por ficar triste, quando estou tristonho, por rir comigo quando estou risonho...

Por repreender-me, quando estou errado, por meu segredo, sempre bem guardado...

Por seu segredo, que só eu conheço, e por achar que apenas eu mereço...

Por me apontar pra DEUS a todo o instante, por esse amor fraterno tão constante... (Autor desconhecido)

AGRADECIMENTOS

À **equipe do Laboratório de Screening Neonatal** "Teste do Pezinho" da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Bauru.

À **Dra. Karla Pedro Panice** pelos ensinamentos sobre a bioquímica na fenilcetonúria.

À Dra. Marisdalva Viegas Stump pelas orientações.

A todas as **crianças** e **familiares**, pela credibilidade e confiança com que se dispuseram a participar deste trabalho e pela aprendizagem que trouxeram a minha vida pessoal e profissional. Sem vocês este trabalho não teria se concretizado.

À minha querida "irmãzinha" Susan pelo auxílio nas correções de inglês.

Ao **Prof. Dr. José Roberto Lauris**, pelo auxílio e orientação na realização da análise estatística deste estudo.

À fonoaudióloga Amanda Tragueta pelo auxílio na coleta de dados.

À Prefeitura Municipal de URU na pessoa do **Sr. João Luiz Veronezi** por acreditar e confiar em meu trabalho.

À Coordenadora Municipal de Saúde e à Assistente Social da Prefeitura Municipal de URU, **Margareth Grandi Graminha** e **Marlen Barbi Roque** pelo apoio e incentivo durante esta etapa.

Aos **professores do Departamento de Fonoaudiologia** pelos conhecimentos científicos e humanos que nos transmitiram.

Às minhas queridas amigas da 2ª turma de mestrado em Fonoaudiologia, Ariane, Beatriz, Carulina, Fabiani, Janaína, Lidiane, Luzia, Marta, Paola, Sandra, Tati Tota, Tati Mendes e Olívia.

À **Dra. Jacy Perissinoto** que gentilmente me deu o prazer de tê-la como parte da banca examinadora, contribuindo assim para este trabalho. Obrigada por su as orientações e carinho.

À **Dra. Luciana De-Vitto** Fonoaudióloga do departamento de Fonoaudiologia USP - Bauru e membro da banca examinadora deste trabalho, obrigada por suas orientações e auxílio durante todo desenvolvimento deste trabalho e o grande carinh o dedicado a minha pessoa.

Ao **Robson de Castro Alves**, pelo amor, paciência e dedicação. Obrigada pelo apoio, incentivo e compreensão na etapa mais árdua deste trabalho.

Ao Bibliotecário da Universidade de São Paulo FOB/USP **José Roberto Plácido Amadei** pela atenção e correção das referências.

Aos meus amigos pelo carinho e torcida na finalização desta etapa de minha vida .

A todos que direta ou indiretamente contribuíram com este trabalho e torcem pelo meu sucesso profissional.

A DEUS

"Hoje mais que nunca, compreendo a existência de uma força maior...

Sei que essa força me ajudou a seguir por este caminho que chegou ao fim.

Sei, também, que será essa mesma força que me fará ir sempre em frente por qualquer caminho!

Por Deus que trouxe ao mundo a lei do amor, ofereço minha vida e peço sua benção para esta jornada que se finda e por outras que se iniciarão.

Se venci, alguém esteve comigo,

Se nada consegui, ELE continuará junto a mim,

Se persistir verei que, quem me fez continuar, sorrirá, mesmo que Dele na felicidade, tenha o esquecido".

"Believe in GOD, above all things;
Respect and love your fellowman;
Make a wish and your
DREAM WILL COME TRUE"!!!

EPÍGRAFE

"Que eu me torne em todos os momentos, agora e sempre um guia para os que perderam o rumo, um navio para os que têm oceanos a cruzar, uma ponte para aos que têm rios para atravessar, um santuário para os que estão em perigo, uma lâmpada para os que não tem luz, um refúgio para os que não tem abrigo e um servidor para todos os necessitados"

(Dalai Lama)



RESUMO

A fenilcetonúria (PKU), uma das alterações do metabolismo detectadas por meio da triagem neonatal (TN), pode acarretar alterações no desenvolvimento global do indivíduo. O objetivo deste estudo foi caracterizar as habilidades comunicativas, enfocando as habilidades do desenvolvimento nas áreas de linguagem, pessoal social, motora fina-adaptativa e motora grossa de crianças com fenilcetonúria, diagnosticadas e tratadas precocemente e correlacionar est as habilidades com os níveis de fenilalanina plasmática. Foram avaliadas 20 crianças, sendo 10 crianças (5 do sexo feminino e 5 do masculino) com PKU detectada pela TN e que realizavam tratamento e acompanhamento no Laboratório do Teste do Pezinho, na Asso ciação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) -Bauru e 10 crianças do grupo controle. As crianças pertenciam à faixa etária de 3 a 6 anos e 11 meses e foram pareadas quanto a sexo, idade, escolaridade e situação socioeconômica. A avaliação foi feita por meio do Teste de Screening de Desenvolvimento de Denver II (TSDD-II), Escala de Desenvolvimento Comportamental de Gesell e Amatruda (EDCGA), Teste de Vocabulário por Imagens Peabody (TVIP) e Escala de Avaliação Desenvolvimento da Linguagem (ADL). Os resultados indicaram que as crianças apresentaram maiores comprometimentos nas áreas pessoal-social, linguagem e motora fina adaptativa. Não foram encontradas diferenças significantes entre os grupos na área motora grossa. As crianças com PKU, mesmo fazendo o acompanhamento e o tratamento indicado, não conseguiram manter, durante toda sua vida, índices de Phe nos limites de normalidade estabelecidos, o que pode ter contribuído para as dificuldades apresentadas nas habilidades avaliadas.

Palavras-chave: Fenilcetonúria. Desenvolvimento infantil. Desenvolvimento da linguagem. Avaliação.



ABSTRACT

Abilities of the communicative behavior of children with phenylketonuria treated since the neonatal period

Phenylketonuria (PKU), one of the metabolic disorders detected by the newborn screening (NS), can cause alterations in one's global development The aim of this study is to characterize the profile of the abilities of communication focussing upon the developmental abilities in the areas of language, personal-social, fine motor-adaptive and gross motor in children with early diagnosis and treatment and correlate these abilities with the phenylalanine level serum. 20 children were evaluated, of which 10 (5 female and 5 male) with early classic phenylketonur ia detected by Neonatal Screening and who were carrying through treatment and accompaniment in the Laboratory Teste do Pezinho at APAE in BAURU - SP, and 10 being the control group. The children belonged to the etaria band between 3 and 6 years and eleven months and were equalized regarding sex, socio-economic condition, and school instruction. The evaluation was made through the Screening Test Development Denver II (TSDD-II), Gesell and Amatruda Developmental Scales (EDCGA), Peabody Picture Vocabulary Test (TVIP) and Language Developmental Evaluation Scale (ADL). This study shows that even children with early diagnosis and treatment showed alteration in the abilities of personal-social, language and fine motor-adaptative. Don't showed differences in both groups in the gross motor area. The children with phenylketonuria, although carrying through treatment and accompaniment, couldn't keep the levels of phenylalanine within the stablished limits of normality during their lives, which may have contributed to the presented difficulties in the evaluated abilities.

Key words: Phenylketonuria. Infantile Development. Language Development. Assessement.



LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Exames laboratoriais referentes aos níveis de Phe sangüíneos	
	do participante 1 com PKU	162
Gráfico 2 -	Exames laboratoriais referentes aos níveis de Phe sangüíneos	
	do participante 2 com PKU	164
Gráfico 3 -	Exames laboratoriais referentes aos níveis de Phe sangüíneos	
	do participante 3 com PKU	166
Gráfico 4 -	Exames laboratoriais referentes aos níveis de Phe sangüíneos	
	do participante 4 com PKU	168
Gráfico 5 -	Exames laboratoriais referentes aos níveis de Phe sangüíneos	
	do participante 5 com PKU	170
Gráfico 6 -	Exames laboratoriais referentes aos níveis de Phe sangüíneos	
	do participante 6 com PKU	172
Gráfico 7 -	Exames laboratoriais referentes aos níveis de Phe sangüíneos	
	do participante 7 com PKU	174
Gráfico 8 -	Exames laboratoriais referentes aos níveis de Phe sangüíneos	
	do participante 8 com PKU	176
Gráfico 9 -	Exames laboratoriais referentes aos níveis de Phe sangüíneos	
	do participante 9 com PKU	178
Gráfico 10 -	Exames laboratoriais referentes aos níveis de Phe sangüíneos	
	do participante 10 com PKU	180
- LISTA DE O	DUADROS	
Quadro 1 -	Casuística do estudo quanto ao sexo e idade em meses e grau	
	de escolaridade	138



LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Desempenho nas habilidades avaliadas no TSDD-II dos	
	participantes com PKU	151
Tabela 2 -	Desempenho nas habilidades avaliadas no TSDD-II dos	
	participantes típicos	152
Tabela 3 -	Porcentagens Atenção (A), Recusas (R) e Atrasos (Atr) nos	
	subtestes do TSDD- II, para o grupo PKU e grupo típico e valor	
	de p (Mann Whitney)	153
Tabela 4 -	Desempenho nas habilidades avaliadas no EDCGA dos	
	participantes com PKU	154
Tabela 5 -	Desempenho nas habilidades avaliadas no EDCGA dos	
	participantes típicos	155
Tabela 6 -	Porcentagens Adequação (Ad), Inferior (Inf) e Superior (Sup)	
	nos Subtestes EDCGA, para o grupo PKU e grupo típico e v alor	
	de p (Mann Whitney)	156
Tabela 7 -	Desempenho das crianças com PKU no TVIP	157
Tabela 8 -	Desempenho das crianças típicas no TVIP	157
Tabela 9 -	Classificação do TVIP em porcentagens para o grupo PKU e	
	grupo típico e o valor de p obtido por meio do teste estatístico	
	Mann Whitney	158
Tabela 10 -	Desempenho das crianças com PKU na ADL, considerando -se	
	os valores obtidos na EPLggRec, EPLggEXPre, EPLggGlob e a	
	classificação diagnóstica para o grupo com PKU	159
Tabela 11 -	Desempenho das crianças típicas na ADL, considerando os	
	valores obtidos na EPLggRec, EPLggExPre, EPLggGlob e a	
	classificação diagnóstica para o grupo típico	159
Tabela 12 -	Porcentagens e classificação da ADL para o grupo PKU e grupo	
	típico e o valor de p obtido por meio do teste estatístico Mann	
	Whitney	160
Tabela 13 -	Valor de r e valor de p (Correlação de Spearman) nas	
	correlações entre os instrumentos aplicados	161

Lista de Tabelas

Tabela 14 -	Valores referentes à média dos índices de Phe sangüíneos, por	
	ano e a medida no dia da avaliação do participante 1 com	
	PKU	163
Tabela 15 -	Valores referentes à média dos índices de Phe sangüíneos, por	
	ano e a medida no dia da avaliação do participante 2 com	
	PKU	165
Tabela 16 -	Valores referentes à média dos índices de Phe sangüíneos, por	
	ano e a medida no dia da avaliação do participante 3 com	
	PKU	167
Tabela 17 -	Valores referentes à média dos índices de Phe sangüíneos, por	
	ano e a medida no dia da avaliação do participante 4 com	
	PKU	169
Tabela 18 -	Valores referentes à média dos índices de Phe sangüíneos, por	
	ano e a medida no dia da avaliação do participante 5 com	
	PKU	171
Tabela 19 -	Valores referentes à média dos índices de Phe sangüíneos, por	
	ano e a medida no dia da avaliação do participante 6 com	
	PKU	173
Tabela 20 -	Valores referentes à média dos índices de Phe sangüíneos, por	
	ano e a medida no dia da avaliação do participante 7 com	
	PKU	175
Tabela 21 -	Valores referentes à média dos índices de Phe sangüíneos, por	
	ano e a medida no dia da avaliação do participante 8 com	
	PKU	177
Tabela 22 -	Valores referentes à média dos índices de Phe sangüíneos, por	
	ano e a medida no dia da avaliação do participante 9 com	
	PKU	179
Tabela 23 -	Valores referentes à média dos índices de Phe sangüíneos, por	
	ano e a medida no dia da avaliação do participante 10 com	
	PKU	181



LISTA DE ABREVIATURAS

A Atenção

Ad adequada Adap Adaptativa

ADHD Attention Deficit Hyperactivity Disorder

ADIR Autism Diagnostic Interview-Revised

ADL Avaliação do Desenvolvimento de Linguagem

ADLREC Avaliação do Desenvolvimento da Linguagem Receptiva

ADNPM Atraso do Desenvolvimento Neuropsicomotor

AmAc Aminoácido

APAE Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais

Atr. Atraso

CARS Childhood Autism Rating Scale

DHPR Diidropterina-redutase
DI Deficiência Intelectual

Diag Diagnóstico

Dist Distúrbio

DNPM Desenvolvimento neuropsicomotor

EDCGA Escala de Desenvolvimento Comportamental de Gesell e

Amatruda

EDCGALgg Escala de Desenvolvimento Comportamental de Gesell e

Amatruda área linguagem

EDCGA-MD Escala de Desenvolvimento Comportamental de Gesell e

Amatruda área motora delicada

EDCGA-MG Escala de Desenvolvimento Comportamental de Gesell e

Amatruda área motora grossa

EDCGA-OS Escala de Desenvolvimento Comportamental de Gesell e

Amatruda área pessoal-social

EPLggEXPRE Escore Padrão da Linguagem Expressiva

EPLggGLOB Escore Padrão da Linguagem Global

EPLggREC Escore Padrão da Linguagem Receptiva

Lista de Abreviaturas

Escol Escolaridade

Ex. Exemplo
F Feminino
G Grama

HPA Hiperfenilalaninemia

Inf Inferior

Lgg Linguagem Masculino

MD Motor delicado

MFA Motor fino adaptativo

MG Motor grosso

mg/dL Miligramas por Decilitro

NADPH⁺H⁺ Nicotinamida-adenina-dinucleótide-fosfato

PEV Potenciais evocados visuais

PHA Fenilalanina- Hidroxilase

PHAF-I Fenilalanina- hidroxilase fator I

Phe Fenilalanina
PKU Fenilcetonúria
OS Pessoal Social

PNTN Programa Nacional de Triagem Neonatal

PTN Programa de Triagem Neonatal
QD Quociente de Desenvolvimento

QI Quociente de Inteligência

R Recusa

RMI Ressonância magnética por imagem

RME Ressonância magnética por espectroscopia

RN Recém nascido

SNC Sistema nervoso central

Sup Superior

SUS Sistema único de saúde

TDAH Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade

TIR Tirosina

TN Triagem Neonatal

TSDDII Teste de *screening* de desenvolvimento de Denver II

Lista de Abreviaturas

TSDDII-Lgg Teste de *screening* de desenvolvimento de Denver II na área da Linguagem

TSDDII-MFA Teste de *screening* de desenvolvimento de Denver II na área Motora fina Adaptativa

TSDDII-MG Teste de *screening* de desenvolvimento de Denver II na área motora Grossa

TSDDII-OS Teste de *screening* de desenvolvimento de Denver II área Pessoal-Social

TVIP Teste de Vocabulário por Imagens Peabody

Wechsler Intelligence Scale For Children - 3rd edition

WISC-III



LISTA DE SÍMBOLOS

BH₄ Tetrahidrobiopterina

5-http Hidroxitriptofano 5-HTA Hidroxitriptamina

> Maior

< Menor

µmol Micromol por decilitro



SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	61				
2	REVISÃO DE LITERATURA	65				
2.1	HIPERFENILALANINAS: BASES TEÓRICAS	67				
2.2	FENILCETONÚRIA E O SISTEMA NERVOSO CE NTRAL	71				
2.3	DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA FENILCETONÚRIA	78				
2.4	HABILIDADES DO DESENVOLVIMENTO INFANTIL NA PRESENÇA					
	DA FENILCETONÚRIA	81				
2.5	REVISÃO DOS TRABALHOS BRASILEIROS COM O TESTE DE					
	SCREENING DE DESENVOLVIMENTO DE DENVER II (TSDD-II)	107				
2.6	TRABALHOS BRASILEIROS COM ESCALA DE					
	DESENVOLVIMENTO COMPORTAMENTAL DE GESELL E					
	AMATRUDA (EDCGA)	118				
2.7	TRABALHOS BRASILEIROS COM TESTE DE VOCABULÁRIO POR					
	IMAGENS PEABODY (TVIP)	124				
2.8	TRABALHOS BRASILEIROS COM O INSTRUMENTO AVALIAÇÃO					
	DO DESENVOLVIMENTO DA LINGUAGEM (ADL)	126				
3	PROPOSIÇÃO	129				
4	MATERIAL E MÉTODOS	133				
4.1	CASUÍSTICA13					
4.1.1	Características da Casuística					
4.2	PROCEDIMENTOS	139				
4.2.1	Instrumentos utilizados na avaliação da casuística	140				
4.2.2	Teste de Screening de Desenvolvimento de DENVER II (TSDD-II)					
	(Anexo C)	141				
4.2.3	Escala de Desenvolvimento Comportamental de Gesell e					
	Amatruda (EDCGA) (2000)	142				
4.2.4	Teste de Vocabulário por Imagem Peabody (TVIP)	144				
4.2.5	3 3 1 /					
4.3	MÉTODO ESTATÍSTICO	146				

Sumário

5	RESULTADOS	149
6	DISCUSSÃO	183
7	CONCLUSÕES	201
	REFERÊNCIAS	205
	ANEXOS	225



1 INTRODUÇÃO

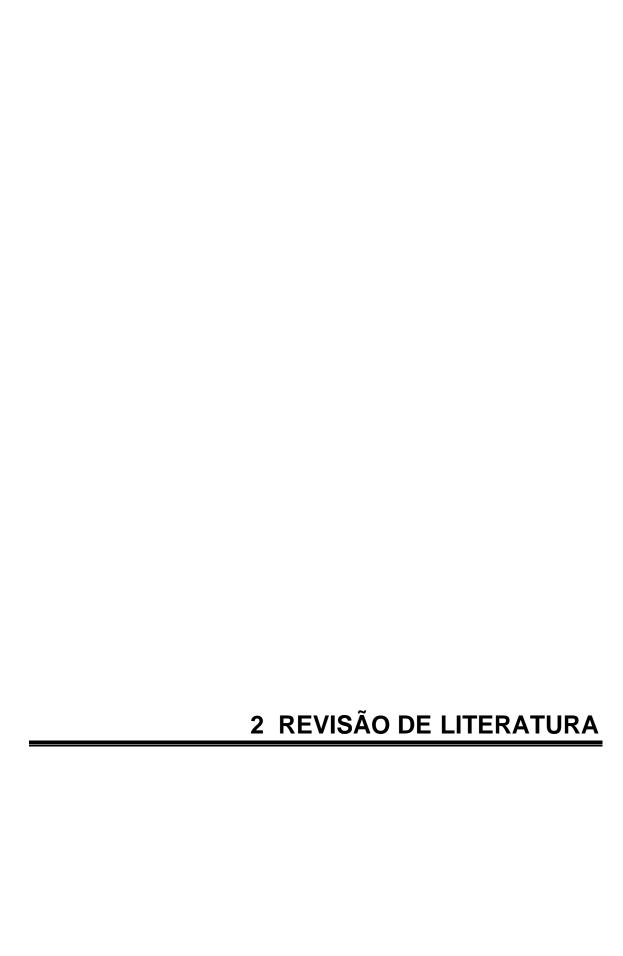
A fenilcetonúria é considerada uma desordem autossômica recessiva, resultante da mutação do gene localizado no cromossomo 12q 22.24.1. Esse gene contém a instrução para a produção da enzima fenilalanina hidroxilase no fígado. O erro inato do metabolismo da fenilalanina consiste na incapacidade para a transformação deste aminoácido em tirosina por ausência da enzima, que catalisa essa reação no fígado.

A fenilalanina é um aminoácido essencial, encontrado em todas as fontes protéicas da alimentação, durante o processo bioquímico, quando o indivíduo consome a proteína. No intestino delgado, mais precisamente no duodeno ocorre quebra da proteína em diversos aminoácidos, sendo um deles a fenilalanina. Após esse processo, este aminoácido caminha para o fígado, no qual a enzima fenilalanina hidroxilase transforma a fenilalanina em tirosina, que também é um aminoácido importante, pois é precursor dos neurotransmissores, noradrenalina e dopamina, do hormônio tiroideano e melanina.

O indivíduo com esta desordem metabólica apresenta acúmulo de fenilalanina no fígado. Este acúmulo tem efeito tóxico para as funções do Sistema Nervoso Central, acarretando diversos prejuízos, como: hiperatividade, microcefalia, tremor, déficit intelectual, comportamentos autísticos e atraso no desenvolvimento global, se não for diagnosticado e tratado precocemente, interferindo no seu desenvolvimento e aprendizagem.

As crianças não tratadas não conseguem atingir os marcos necessários iniciais de desenvolvimento, podendo apresentar comprometimento progressivo das funções cerebrais, desenvolvendo diversos sintomas, como: irritabilidade, dificuldade de aprendizado, falta de atenção, distúrbios comportamentais, hipe ratividade, crises convulsivas e comportamentos autísticos. A deficiência intelectual é a mais importante seqüela desta doença, que pode ser evitada com tratamento adequado. Estudos têm observado alterações do desenvolvimento geral, das habilidades de comunicação, complicações no desenvolvimento emocional e baixo desempenho escolar e intelectual também em crianças com diagnóstico e início do tratamento precoce.

Diante do exposto, este estudo foi delineado com os objetivos de: caracterizar o perfil das habilidades comunicativas de crianças com fenilcetonúria diagnosticadas e tratadas precocemente e correlacionar os níveis de fenilalanina no sangue com o desempenho desses indivíduos nas áreas avaliadas.



2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HIPERFENILALANINAS: BASES TEÓRICAS

As aminoacidopatias constituem importante capítulo dentro dos erros inatos do metabolismo, permitindo a profilaxia da deficiência intelectual, das quais as hiperfenilalaninemias fazem parte (DIAMENT, 1996).

As Hiperfenilalaninemias (HPA) são erros inatos do metabolismo, de herança autossômica recessiva, cujo distúrbio primário se localiza na conversão do aminoácido fenilalanina em tirosina por deficiência da enzima hepática fenilalanina - hidroxilase (PHA). Em conseqüência, ocorre aumento da concentração de fenilalanina (Phe), que é um dos oito aminoácidos essenciais, encontrados nos alimentos que contêm proteínas e dos seus subprodutos, no sangue e na urina (fenilacetato, fenilacetilglutamina e fenilactato), com formação reduzida de tirosina (TIR). Essa desordem do sistema de hidroxilação da Phe pode ser causada pela deficiência das enzimas que sintetizam, ou reduzem a coenzima tetrahidrobiopterina (BH₄) (MIRA; MARQUEZ, 2000; FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2004; ALDERETE et al., 2006).

A fenilcetonúria (PKU) é a mais grave das hiperfenilalaninemias (HPA), causada pela deficiência da enzima fenilalanina-hidroxilase (PHA). A falta de tratamento está associada com o alto risco para alteração do desenvolvimento cognitivo.

A fenilcetonúria (PKU) é considerada uma desordem autossômica recessiva, resultante da mutação do gene localizado no cromossomo 12q22 -24.1 (LIDSKY et al., 1985; BRANDALIZE; CZERESNIA, 2004). Trata-se de erro inato do metabolismo da fenilalanina (Phe), transmitido como um distúrbio autossômico recessivo e manifestado por deficiência parcial ou total da enzima hepática fenilalanina-hidroxilase (PHA). O defeito metabólico da PKU consiste na incapacidade para a transformação da Phe em TIR, por ausência da enzima que catalisa esta reação no fígado (CEDERBAUM, 2002; LEE et al., 2005). Essa enzima, a fenilalanina-hidroxilase (PHA), contém uma fração I (lábil), existente no fígado e que falta

geneticamente na PKU (ou é inativa), e a fração II (estável), largamente distribuída pelos tecidos do organismo, que está presente na PKU.

Para a reação de hidroxilação ser processada, há a necessidade de um cofator não protéico, a tetrahidrobiopterina (BH₄), além da presença da nicotinamida-adenina-dinucleótide-fosfato (NADPH⁺H⁺), que mantém o co-fator ativo. Outra mutação reconhecida ocorre no *lócus* para a enzima diidropteridina-redutase (DHPR), a qual regenera a BH4. (ALDERETE et al., 2006).

A Phe é um aminoácido (AmAc) essencial, que está presente em 4 a 6% das proteínas ingeridas. Depois de absorvida, uma parte é aproveitada para a síntese de tecidos protéicos e a outra é transformada no fígado em TIR, que, eventualmente, pode suprir a necessidade de Phe para o crescimento orgânico. A TIR, assim formada, destina-se à formação de tecido protéico e à síntese de norepinefrina, epinefrina, hormônios tireoidianos e pigmentos melânicos. Em condições normais, a Phe é também metabolizada por vias acessórias, formando, em pequena quantidade, os ácidos feniláctico, fenilacético, hidroxifenilpirúvi co e fenilacetilglutamina (WAISBREN, 2000; WHITE et al., 2001; ALDERETE et al., 2006).

O bloqueio na PKU está na falta de atividade da fenilalanina-hidroxilase fator I (PAHF-I) e, em conseqüência, a Phe se acumulará no sangue e passará a utilizar as vias metabólicas acessórias, produzindo metabólitos que atingem níveis altos no sangue e se excretam na urina. O que interessa é o ácido fenilpirúvico, excretado em altos níveis e que produz a positividade dos testes qualitativos. Além dele, há produtos de sua transformação, como o ácido feniláctico, o ácido fenilacético e o ácido p-hidroxifenilacético e outro metabólito, a feniletilamina, que se excreta como forma de ácido p-hidroxifenilacético. O ácido fenilacético reage com a glutamina, excretado na urina, conferindo-lhe odor característico. A inibição parcia I da tirosinase, enzima que metaboliza a TIR, pelo excesso de Phe no meio circulante, explica a cor clara da pele, dos olhos e pelos dos doentes, pois a produção da melanina diminui (DIAMENT, 1996; WAISBREN, 2000).

Baseados nas alterações bioquímicas conhecidas na PKU, (THOMPSON et al., 1993; DIAMENT, 1996; SURTEES; BLAU, 2000) as hipóteses apresentadas para explicar o déficit intelectual são:

- 1. Inibição pela Phe em excesso do transporte de aminoácidos livres no cérebro:
- 2. Inibição da formação da serotonina pela Phe e/ou seus metabólitos na fase de descarbolização do 5-hidroxitriptofano (5-http) para hidroxitriptamina (5-HTA);
- 3. Inibição da descarbolixilação do ácido glutâmico para ácido gama aminobutírico e seus derivados, deficiência também observada na PKU.

Dentro de um conceito mais amplo da heterogeneidade genética, nas hiperfenilalaninemias, são reconhecidas as seguintes entidades capazes de elevar os níveis de Phe (DIAMENT, 1996):

- A Fenilcetonúria Clássica: Apresenta Phe sangüínea maior que 20mg%, com testes urinários positivos para os metabólitos da Phe e rápido aumento da Phe sérica nas primeiras três a quatro semanas de vida pós-natal. A TIR sangüínea apresenta-se normal, mas há sintomatologia neurológica, se não tratada, como, por exemplo, a deficiência intelectual. O defeito bioquímico é permanente, necessitando dieta com baixo teor de Phe, geralmente abaixo de 10mg% e, preferivelmente, abaixo de 4mg%, pelo menos, até a puberdade;
- B Hiperfenilalaninemia persistente: No início, assemelha-se a PKU clássica, durante as primeiras semanas e, sob dieta normal, a Phe se estabiliza entre 4 a 20 mg%. A tirosinemia é normal, e os metabólitos da Phe podem estar normais ou serão anormalmente excretados na urina. O déficit é também da PHA, podendo haver deficiência intelectual em casos severos não tratados. É indicada a dieta para PKU caso persista a HPA acima de 4mg% por tempo suficiente para baixá -la aos limites normais.
- C Hiperfenilalaninemia leve é transitória. Apresenta Phe aumentada por atraso na maturação da PAH, descrita, principalmente, em prematuros. Mostra-se, inicialmente, semelhante à PKU e, progressivamente, a Phe sangüínea se normaliza. A tirosinemia é normal, e os metabólitos urinários da Phe pod em estar normais ou aumentados. A dieta pode ou não ser indicada, dependendo dos níveis de Phe sangüínea.

D – Deficiência de Diidropteridina – redutase (DHPR). Esta enzima está ausente ou deficiente e é encarregada de regenerar a BH₄, chamada de Hiperfenilalaninemia maligna. A Phe pode ser normal ou estar aumentada, como na PKU clássica, e a tirosinemia é normal. Os testes urinários podem ser positivos ou não, na dependência da idade e da concentração de Phe sangüínea. Inicialmente a criança apresenta desenvolvimento típico, mas começa a apresentar convulsões e retardo no desenvolvimento neuropsicomotor, se não for diagnosticada e tratada.

E – Função anormal ou deficiente da Tetrahidropterina (BH₄): A deficiência parece estar na síntese de BH₄, co-fator da hidroxilização da Phe. Esta pode estar superior a 20mg% no sangue, com metabólitos anormais da biopterina na urina. A tirosinemia é normal, e os sintomas mais importantes são: mioclononias, movimentos extrapiramidais, tetraplegia, pele gordurosa e febres recorrentes.

F – Hiperfenilalaninemia e tirosinemia persistente. O defeito metabólico é desconhecido, embora (ele possa estar) localizado no catabolismo da TIR. A Phe fica em torno de 10mg%, e a hipertirosinemia é persistente. Na urina são excretados a feniletilamina, os ácidos mandélicos e o p-OH-mandélicos, que se não tratada, conduz a ataxia progressiva e convulsões entre 12 e 18 meses de idade. Nestes casos, a dieta restrita em Phe é indicada.

G – Hiperfenilalaninemia por defeito na transaminação. O defeito estaria relacionado à maturação das enzimas que aceitam substratos AmAc aromáticos para transaminá-los. As crianças são normais e, por não haver transaminação, não excretam metabólitos da Phe.

Outra classificação bastante utilizada (SCRIVER et al., 1995; BRASIL, 2002) é baseada nos níveis de fenilalanina no sangue, em miligramas por decilitro (mg/dL):

- Fenilcetonúria Clássica: nível de fenilalanina no sangue > 20mg/dL;
- Fenilcetonúria média: nível de fenilalanina 10mg/dL a 20mg/dL;
- Não fenilcetonúria ou hiperfenilcetonúria: 4mg/dL a 10mg/dL.

Os valores de fenilalanina considerados normais no teste de seleção populacional são entre 2-4 mg/dL, correspondente a 120-240 µmol/L (FRANÇOIS et al., 1998; PONZONE et al., 1998; JANUÁRIO; MOURÃO, 1998).

São utilizadas, nos estudos, duas unidades de medida de Phe no plasma: mg/dL e µmol/L. A conversão de µmol para mg/dL é: 1mg/dL equivale 60,5 µmol; então, para transformar µmol em mg/dL deve-se dividir o valor por 60,5 (BRASIL, 2002).

A incidência da PKU varia consideravelmente, em todo mundo. A literatura apresenta que, na Irlanda, ocorre em, aproximadamente 1:4500 crianças. No leste europeu, especificamente na Estônia e na Hungria, a incidência situa-se em 1:6000 e 1:9000, respectivamente. É baixa a incidência na Finlândia, Japão e Tailândia, onde os índices indicam a incidência de 1:10.000. Na América do Norte, é estimado que mais de 350 crianças são diagnosticadas com PKU a cada ano. Números oficiais brasileiros apontam que a incidência é de, aproximadamente, 1:12000 crianças. (TADA et al., 1984; O'NEILL et al., 1994; GULDBERG et al., 1995; SCHULER et al., 1996; OUNAP et al., 1998; LUGOVSKA et al., 1999; SCRIVER; KAUFMAN, 2000; BRASIL, 2002; PANGKANON et al., 2003).

A partir desta introdução ao tema das aminoacidopatias, o estudo enfocará a Fenilcetonúria Clássica.

2.2 FENILCETONÚRIA E O SISTEMA NERVOSO CENTRAL

A PKU é uma doença genética, causada por uma mutação no gene localizado no cromossomo 12 (LIDSKY et al., 1985; BRANDALIZE; CZERESNIA, 2004) que codifica a enzima PHA, ativa no fígado e responsável pela transformação do aminoácido Phe em TIR. A elevação de mais de 10mg/dL de Phe no sangue permite a passagem de metabólitos em quantidade excessiva para o Sistema Nervoso Central, no qual o acúmulo tem ef eito tóxico, provocando comprometimento cerebral difuso (SCRIVER et al., 1995; DIAMOND et al., 1997; HUIJBREGTS et al., 2002; MOYLE et al., 2007; ANDERSON et al., 2007; DING et al., 2008).

A fenilalanina interfere no desenvolvimento e nas funções do SNC por diferentes mecanismos. Os altos níveis de Phe no cérebro podem provocar diminuição dos neurotransmissores e dificultar a conexão entre as células e/ou resultar em desmielinização (HOMMES, 1994) A fenilalanina inib e a captação do precursor do aminoácido TIR e triptofano no cérebro, resultando em diminuição da dopamina e da serotoniana (PAANS et al., 1996).

A deficiência intelectual é a mais importante sequela desta doença, que pode ser evitada com tratamento adequado (TREFEZ et al., 2000; MONTEIRO; CÂNDIDO, 2006; WILLIAMS et al., 2008). O recém-nascido que irá apresentar PKU, via de regra, está em condições normais ao nascimento, pois o fígado materno protege o feto (DIAMENT, 1996). Os níveis sangüíneos de Phe do recém-nascido fenilcetonúrico aumentam nas primeiras semanas, com alimentação láctea, protéica; porém, o ácido fenilpirúvico pode não aparecer na urina até a quinta semana de vida extra-uterina, mas já aparece em exame sangüíneo.

As crianças não tratadas não atingem os marcos necessários iniciais de desenvolvimento, podendo apresentar comprometimento progressivo das funções cerebrais, desenvolvendo sintomas, como: irritabilidade, dificuldade de aprendizado, falta de atenção, distúrbios comportamentais, hiperatividade e crises convulsivas entre 6 e 18 meses de vida e comportamentos autísticos (DENNIS et al., 1999; SULLIVAN; CHANG, 1999; MIRA; MÁRQUEZ, 2000; WAISBREN, 2000; VAN BUGGENHOUT et al., 2001; WHITE et al., 2002; GASSIÓ et al., 2005; STAHL; PRY, 2005; VANZUTPHEN et al., 2007; MOYLE et al., 2007).

Martins et al. (1995), em estudo com 80 crianças com PKU e diagnóstico tardio, observaram que 92% da casuística manifestava atraso no desenvolvimento neuropsicomotor; 86%, atraso no desenvolvimento de linguagem e de fala. Dos avaliados, 81% apresentavam deficiência intelectual; 89% demonstravam distúrbios do comportamento do tipo agitado ou autístico; 25% apresentavam convulsões; 18%, disfagia, 3%, vômitos recorrentes e 1,6%, microcefalia e eczema de difícil tratamento.

Welsh (1996) relatou que as perturbações bioquímicas causadas pela desordem genética da PKU interferem no mecanismo químico da dopamina, que é critico para o desenvolvimento das funções corticais da área pré-frontal. O autor revisou estudos que descreveram que indivíduos com PKU, mesmo com tratamento

precoce, apresentam alterações no desempenho das funções executivas, consistentes com disfunção pré-frontal e/ou disfunção do hemisfério esquerdo.

De acordo com Waitzberg (2000), um paciente pode perder, em média, cinco unidades de QI a cada 10 semanas de atraso, no início do tratamento. O autor ressaltou, entretanto, que as crianças com PKU podem apresentar quociente de Inteligência (QI) variável e, inclusive, normalidade, caso possam ter o diagnóstico precoce e o tratamento adequado.

Surtess e Blau (2000) discutiram a neuroquímica da PKU. Revelaram que as consequências neurológicas dos efeitos bioquímicos podem não só estar ligadas aos altos níveis de Phe no plasma, mas também a outros fatores, como: os efeitos aminoácidos livres no cérebro; a influência da dopamina e neurotransmissores; e o efeito da síntese protéica e mielínica no cérebro. Observaram que o cérebro dos sujeitos com PKU apresentava altas concentrações de Phe livre, enquanto que os aminoácidos, a tirosina e o triptofano estavam diminuídos. Afirmaram que a suplementação com os aminoácidos leucina, triptofano, isoleucina, metionina e valina podem restaurar as concentrações dos grandes aminoácidos neurais, diminuindo, assim, as concentrações de Phe no cérebro. Descreveram que os neurotransmissores dopamina, noradrenalina e serotonina estão normalmente ligados às funções executivas do cérebro, relacionadas à iniciação dos movimentos, portanto, com a diminuição da dopamina, são esperadas alterações do desenvolvimento e das funções executivas. Relataram que os sujeitos também podem apresentar diminuição do co-fator BH4, devido aos altos níveis de Phe no plasma e, portanto, inibir a passagem da tirosina e do triptofano. Discutiram que os altos níveis de Phe podem inibir a síntese das proteínas e levar à diminuição do peso cerebral, do número de células e do ácido desoxirribonucléico. Verificaram que a alteração na mielinização cerebral pode ser o primeiro processo a interferir no desenvolvimento do sistema nervoso central.

Vários estudos confirmaram que indivíduos com PKU podem apresentar alterações na substância branca cerebral, trazendo reflexos importantes para as funções neuropsicológicas e de aprendizagem (THOMPSON et al., 1993; CLEARY et al., 1994; ULLRICH et al., 1994; WEGLAGE et al., 1997; PIETZ et al., 1998; LEUZZI et al., 2000; HUNTTENLOCHER, 2000; KOCH et al., 2002; SENER, 2003; BRUMM et al., 2004; SIRRS et al., 2007; MOYLE, 2007).

Investigações neuropsicológicas em pacientes com PKU confirmaram a relação entre a disfunção com a degeneração de tecidos nervosos do cérebro (WHITE et al., 2002; GASSIÓ et al., 2005). Também comprovaram que a utilização de dieta restrita em Phe é eficaz na prevenção da deterioração neurológica e/ou psiquiátrica (LEUZZI et al., 2000; SARKISSIAN; GÁMES, 2005; VANZUTPHEN et al., 2007; GIOVANNINI et al., 2007).

Muitas crianças podem apresentar deficiência na pigmentação dos cabelos e pele clara, devido à inibição completa da hidroxilação da TIR pela tirosinase (primeira etapa na formação do pigmento da melanina).

Fenillactato, fenilacetato e fenilpiruvato, na presença da enzima PAH, apresentam-se elevados na PKU. O acúmulo desses metabólitos anormais no plasma tem graves conseqüências no SNC, dentre as quais são relatadas: o atraso no aparecimento da marcha e da fala, a hiperatividade, o tremor, a microcefalia, as falhas no crescimento físico e déficit intelectual (MIRA; MARQUES, 2000; HENNERMANN et al., 2005).

O quadro clínico da PKU, quando instalado, consta de retardo psicomotor global, sem sinais focais ao exame neurológico. Inicialmente pode haver vômitos constantes e rebeldes, freqüentemente diagnosticados como refluxo, irritabilidade acentuada e choro persistente. Em casos já estabelecidos, quanto ao quadro clínico, Knox (1972) referiu às seguintes percentagens de ocorrência dos sinais e sintomas da PKU: de 32% a 90% para comportamentos agitados; 75%, hipertonia muscular; 68%, microcefalia; 66%, hiperreflexia; 63%, incapacidade para se comunicar; 50%, hipercinesia; 35%, incapacidade para marcha e incontinência esfincteriana; 30%, tremores; e 26%, convulsão.

Estudos com crianças com PKU, em idades entre 0 a 12 anos, relataram correlação entre o controle dos níveis de Phe sangüíne os e os escores de inteligência, aprendizagem e comportamento. As crianças com controle pouco rigoroso de dieta apresentaram diminuição acentuada de QI e outras alterações no desenvolvimento, quando comparadas com aquelas que não relaxaram a dieta, prejudicando sua inserção nos ambientes de aprendizagem (AZEN et al., 1996; BURGARD et al., 1996; REY et al., 1996).

A Phe em excesso e seus catabólitos têm efeito tóxico, pois interferem na síntese protéica cerebral e mielinização, diminuem a formação de serotonina e alteram a concentração de aminoácidos no líqüor. Essas alterações determinam a perda de várias funções, especialmente da capacidade intelectual (ACOSTA; YANNICELLI, 2001).

Por causa da necessidade de proteína, a Phe não pode ser completamente eliminada da dieta das crianças com PKU. Como resultado, o nível de PHA usualmente excede o nível de TIR, até mesmo em indivíduos mantidos em dieta restrita. A essa desvantagem quantitativa da TIR em relação à PHA, acrescenta -se o fato de que a Phe apresenta maior afinidade com as proteínas responsáveis pela passagem dos aminoácidos pela barreira hematoencefálica. A TIR apresenta papel importante na síntese das catecolaminas como, por exemplo, a norepinefrina e a dopamina. A enzima tirosina-hidroxilase converte a tirosina em L-dopa, que é a base para a produção da dopamina (KANDEL et al., 1998).

Diamond (1996) relatou que o nível relativamente reduzido de TIR no SNC, em indivíduos fenilcetonúricos com nível de Phe entre 360 e 600 µ mol/L, é particularmente prejudicial às vias dopaminérgicas das regiões dorsolaterais do córtex pré-frontal. Isso ocorre porque os neurônios dopaminérgicos associados às porções dorsolaterais do córtex pré-frontal, apresentam *turn over* dopaminérgico mais rápido do que os neurônios dopaminérgicos em outras regiões cerebrais.

Pietz et al. (1996) realizaram estudo com o objetivo de caracterizar as mudanças na substância branca, em indivíduos com tratamento precoce, por meio de exames por imagens e verificar a correlação desses achados com o controle bioquímico e a função cerebral. Participaram desse estudo 51 indivíduos (25 homens e 26 mulheres) entre 12 e 33 anos. Para o cálculo dos níveis de Phe, foi utilizada a média dos valores obtidos desde o nascimento, até o quinto ano de vida; a média dos valores aos doze anos, a média de todas as medidas obtidas ao long o da vida dos participantes e a medida do valor de Phe no dia do experimento. Além dos exames por imagens e testes bioquímicos, os participantes foram submetidos a avaliações da função cerebral por meio de Testes de Inteligência (*Wechsler Intelligence Scale*), Potencial Evocado Visual (PEV) e Testes Neuropsicológicos Computadorizados (*Sonneville Visual Attention Task e The Finger Motor Speed Exercise Test*). Os resultados desse estudo revelaram correlação estatisticamente

significante entre os achados da RMI (anormalidades da substância branca na região supra e infratentorial) e o desempenho dos participantes nos testes neuropsicológicos, ou seja, quanto mais extensas as anormalidades na RMI, piores os desempenhos nos testes neuropsicológicos. Entretanto, não foi encontrada correlação estatisticamente significante quando comparados o QI com os níveis de Phe no plasma. Os autores relataram que é importante controlar os níveis de Phe no sangue, desde o nascimento até os doze anos de idade, pois, quanto maior o controle nesta faixa etária, menores as possibilidade de alterações na RMI.

Griffiths et al. (1998) apresentaram que os mecanismos neurotóxicos ocasionados por altos níveis de Phe no plasma, apesar de pouco compreendidos, provocam impactos relevantes na formação da mielina, nos neurotransmissores e na formação das sinapses. A maturação do SNC é completa aos 10 anos de idade; então, indivíduos com PKU necessitam de controle dos índices de Phe para garantir bom funcionamento cerebral.

Leuzzi et al. (2000) realizaram um estudo com o objetivo de comparar a concentração da Phe no cérebro e a ocorrência de sinais clínicos neurológicos de indivíduos adolescentes e adultos com PKU. Foram avaliados, por meio de RMI e de exames bioquímicos, 10 indivíduos com PKU, na faixa etária de 15 a 30 anos. Da casuística, em quatro indivíduos, a PKU foi detectada e tratada precocemente e, em seis, tardiamente. Foram detectadas alterações na concentração anormal de Phe, assim como na substância branca de todos os participantes. Nos sujeitos tardiamente diagnosticados e tratados, a concentração de Phe no cérebro estava maior do que a expectativa do fenótipo clínico. A discrepância entre os achados da análise das imagens da RMI e a Phe no plasma foi um achado relevante. Ressaltaram que um participante com diagnóstico tardio apresentou nível intelectual normal, mas o nível de Phe no plasma estava alto, porém, com baixa concentração de Phe no cérebro. Em outro sujeito, com déficits neurológicos severos, a concentração de Phe no cérebro estava alta, porém, no plasma, a concentração da Phe estava levemente acima da média. Nenhuma correlação foi encontrada entre as alterações na substância branca e as concentrações de Phe no cérebro. Os autores afirmaram que o exame de RMI deveria ser um instrumento de rotina para acompanhar indivíduos com PKU, vulneráveis a diferentes valores de Phe no

plasma e dieta não controlada. Este resultado é indicativo de que o Phe no plasma é um fraco indicador de Phe no cérebro.

Brumm et al. (2004) descreveram desempenho reduzido das funções executivas, da atenção, da memória verbal, da nomeação e de testes de fluência verbal em pacientes adultos com difícil controle dos ní veis de fenilalanina sangüínea.

Kono et al. (2005), considerando a hipótese de que indivíduos c om PKU apresentam alterações específicas na substância branca, incluindo defeitos ou atraso na mielinização, alterações difusas e glioses, realizaram estudo para determinar a correlação entre os níveis de Phe no plasma e o coeficiente de difusão aparente (CDA) na substância branca, por meio de RMI em pacientes com PKU. Participaram 21 pacientes de idade, variando de 3 a 44 anos (média de 19.4 anos). Os resultados indicaram que o pobre controle dos níveis de Phe no plasma causa a diminuição da CDA na substância branca, em indivíduos com PKU. Nos pacientes mais velhos que apresentavam níveis de Phe no plasma acima de 8,5 mg/dL, foram encontrados sinais de anormalidade na intensidade da substância branca quanto ao coeficiente de difusão (CDA), sugerindo que a manutenção dos valores de Phe devem-se manter em índices de normalidade para proteger o sistema nervoso central dessas agressões bioquímicas.

Leuzzi et al. (2007) realizaram estudo com 32 pacientes adultos com PKU. Destes indivíduos havia 21 com diagnóstico e tratamento precoce e 11 com diagnóstico e tratamento tardio e um grupo controle composto por 30 indivíduos sadios para efeito de comparação de exame de RMI, com o objetivo de verificar os efeitos da PKU na substância branca. Todos os pacientes com PKU foram submetidos à avaliação genética, comprovando a alteração no lócus 22.24.1. Entretanto, mutações foram encontradas. Os resultados mostraram que a maioria dos pacientes com PKU apresentava anormalidades na substância branca. Demonstraram que as áreas afetadas estavam relacionadas ao lobo frontal, temporal parietal e occipital. Os autores concluíram que as anormalidades na substância branca não parecem, por si, somente fruto de acúmulo intracelular dos efeitos dos metabólitos gerados pela PKU, mas também da influência da severidade da deficiência da PHA e do tempo de exposição aos níveis anormais de Phe, apesar da estreita relação entre níveis de PKU e de desenvolvimento cerebral. Relataram a

importância do conhecimento da análise genética para a compreen são desses casos.

2.3 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA FENILCETONÚRIA

A triagem neonatal (TN), também conhecida por Teste do Pezinho, permite a detecção precoce da PKU entre outras alterações congênitas do metabolismo. O primeiro Programa de Triagem Neonatal (PTN) do Brasil foi implantado em 1976, pela Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo, o que contribuiu para a aprovação da primeira lei no país (Lei Estadual nº. 3914/73) para tornar obrigatória a realização da TN para todas as crianças nascidas a partir de então. Entretanto, a Lei Federal nº. 8069/90 somente foi aprovada em 1990, com o objetivo de formalizar a obrigatoriedade da TN para o hipotireoidismo congênito e PKU em todo o território nacional (BRASIL, 2002). Todas as crianças brasileiras identificadas com valores de Phe acima dos especificados, devem participar de programas de tratamento, de acordo com o protocolo do Ministério da Saúde (Brasil, 2002).

No ano de 1992, a TN foi incorporada ao Sistema Único de Saúde – SUS, Portaria GM/MS nº. 22 de 15 de janeiro de 1992. Em 2001, o Ministério da Saúde, por meio da Secretaria de Assistência à Saúde, criou o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTM) - Portaria GM/MS nº. 822 de 6 de junho de 2001. Seu objetivo foi incluir na TN a detecção de outras alterações do metabolismo, das quais se cita a anemia falciforme, hemoglobinopatias e a fibrose cística. Esta portaria também estabeleceu normas para a realização de PTN no país (BRASIL, 2002).

A realização de TN para alterações do metabol ismo traz benefícios aos indivíduos afetados, aos seus familiares, à sociedade e ao governo, por permitir a prevenção de seqüelas no desenvolvimento, principalmente o déficit intelectual (GEELHOED et al., 2005; CARROLL; DOWNS, 2006). Antes do início da rea lização da TN, o diagnóstico clínico era comumente tardio, e o prognóstico do desenvolvimento neurológico e intelectual de crianças com alterações do metabolismo era sombrio, uma vez que a falta de tratamento proporciona o aparecimento do déficit intelectual, em graus variáveis, principalmente severos, com

reflexos no comportamento social e aprendizagem desses indivíduos e em suas famílias.

O Teste do Pezinho é um exame rápido, realizado a partir da análise laboratorial de gotas de sangue retiradas do calcanhar do bebê, visto que esta é uma região rica em vasos sangüíneos. A amostra de sangue é coletada em papel filtro por punção venosa, para mensuração do nível de Phe. A coleta por punção do calcanhar deve ocorrer entre o 3º e 5º dia de vida, após o recém -nascido ter iniciado dieta com o leite materno. A dosagem do índice de Phe é feita por ultramicrofluorometria após eluição (JANUÁRIO; MOURÃO, 1998). Os valores de fenilalanina considerados normais no teste de seleção populacional são entre 2 -4 mg/dL, correspondente a 120-240 µmol/L e hiperfenilalaninemia acima de 4mg/dL. Na presenca de hiperfenilalaninemia, a dosagem deve ser repetida e, se o resultado for acima de 10mg/dL, recomenda-se o teste de tolerância à fenilalanina para determinação do tipo de fenil cetonúria e início do tratamento (FRANÇOIS et al., 1998; PONZONE et al., 1998). É recomendado o controle semanal dos níveis de Phe no primeiro ano de vida, quinzenal no segundo, e mensal no terceiro ano e, a partir desta idade, a cada dois ou três meses, dependendo do paciente e de sua família; portanto, o número de medidas plasmáticas varia de indivíduo para indivíduo, da idade cronológica e da dosagem do nível do Phe. (FRANÇOIS et al., 1998; BRASIL, 2002). Os níveis de fenilalanina recomendados durante o tratamento ainda são motivo de discussão da literatura; porém, há unanimidade quanto ao controle rigoroso nos primeiros três anos de vida (PIETZ et al., 1996; GRIFFITHS et al., 1998; JANUÁRIO; MOURÃO, 1998; HUIJBREGTS et al., 2002; LEUZZI et al., 2004; CHANNON et al., 2007; VANZUTPHEN et al., 2007).

Devem-se manter valores fisiológicos normais (2-4mg/dL), principalmente nos primeiros anos de vida (BRASIL, 2002). É aceitável a manutenção dos níveis até 6 mg/dL, da idade escolar, até os doze anos de idade e, abaixo de 10 mg/dL, durante os anos subseqüentes de tratamento. (MARTINS et al., 1993; JANUÁRIO; MOURÃO, 1998).

No Brasil, os laboratórios de *screening* credenciados indicam, como valores de referência, para bom desenvolvimento infantil, valores de Phe no plasma > 2mg/dL e < 4mg/dL por toda vida, baseados nas recomendações do Ministério da Saúde (Brasil, 2002).

A dieta pobre em Phe deve se tornar um hábito para esses indivíduos. Preconiza-se que o tratamento dietético deve ser mantido durante toda a vida, já que, mesmo após o desenvolvimento neurológico do indivíduo, os níveis altos de Phe podem alterar as funções cognitivas (DIAMOND et al., 1997; OUPAP et al., 1998; VAN BUGGENHOUT et al., 2001; DINIZ-MALLOY et al., 2004; GASSIÓ et al., 2005; CHANNON et al., 2007; VANZUTPHEN et al., 2007). Os alimentos permitidos na alimentação de fenilcetonúricos são os que contêm baixos teores de Phe – zero a 20mg%PAH/100gr de alimento (FISBERG et al., 1999; GIOVANNINI et al., 2007).

Estão proibidos carnes e derivados, feijão, ervilha, soja, grão de bico, lentilhas, amendoim, leite, achocolatados, ovos, nozes, farinha de trigo, gelatinas, bolos, alimentos industrializados com altos teores de Phe, pães em geral e alimentos contendo aspartame. A quantidade dos alimentos deve ser determinada pela idade, tolerância individual e níveis séricos, analisados periodicamente. (FISBERG et al., 1999; WAITZBERG, 2000; COLOMBO et al., 2003; AGOSTINI et al., 2006; ALDERETE et al., 2006).

A dieta deve ser suplementada com produtos especiais denominados *medicals foods* ou fórmulas metabólicas; que consistem em compostos de aminoácidos isentos de fenilalanina, utilizados para suprir a necessidade protéica do paciente, além do uso de tirosina na quantidade de 100 a 120mg/kg/dia, de forma a assegurar a produção adequada de neurotransmissores (COLOMBO et al., 2003).

Como a Phe é um aminoácido essencial também para o indivíduo com PKU, a dieta deve contê-la em quantidade adequada, possibilitando tanto a manutenção dos seus níveis sangüíneos em limites considerados seguros, quanto o crescimento e o desenvolvimento dos indivíduos dentro dos parâmetros da normalidade (ACOSTA; YANNICELLI, 2001).

A dietoterapia da PKU é complexa, de longa duração e requer muitas mudanças nas ações por parte do paciente e de sua família. O sucesso do tratamento por longo tempo, como de qualquer doença crônica, depende exclusivamente da disponibilidade do paciente em seguir as recomendações prescritas.

2.4 HABILIDADES DO DESENVOLVIMENTO INFANTIL NA PRESENÇA DA FENILCETONÚRIA

Welsh et al. (1990) encontraram alterações nas funções executivas, em 11 crianças pré-escolares com PKU, tratadas precocemente, pareadas com um grupo controle composto por 11 crianças típicas quanto ao sexo, idade e índices de QI. Esse estudo apresentou a hipótese de que crianças com PKU, mesmo com tratamento precoce e controle de dieta, apresentam déficits nas funções executivas. A razão desta hipótese é que a elevação dos níveis de Phe pode ocasionar baixos níveis de aminoácidos bioquímicos, incluin do a dopamina e, desta forma, causarem interferência na área pré-frontal, com alterações nas funções executivas, tal como: organização, manutenção e planejamento de tarefas. Os resultados indicaram que as crianças com PKU obtiveram índices de QI inferiores mais baixos e piores escores nas funções executivas quando comparadas ao grupo controle, o que pode comprovar os efeitos do mecanismo bioquímico no fun cionamento da área préfrontal.

Michel et al. (1990) realizaram um estudo com 132 crianças com PKU, diagnosticadas e tratadas precocemente, com idade cronológica entre três e seis anos, com o objetivo de investigar a performance des sas crianças nos testes de inteligência, de percepção visual, de desempenho motor, de desenvolvimento da linguagem e de pensamento matemático. A realização desse estudo foi baseada na hipótese de que indivíduos com PKU, mesmo tratados, podem apresentar distúrbios em funções cognitivas específicas. Os autores observaram que as crianças a partir dos 5 anos apresentaram desvios na performance de QI, no pensamento matemático e na percepção visual. Houve correlação entre os níveis de QI e a influência dos níveis de Phe no plasma e controle da dieta. Também relataram que essa doença traz influência direta ou indireta no comportamento social e emocional.

Hilliges et al. (1993) avaliaram o desempenho intelectual de indivíduos com a doença da urina em xarope de bordo, PKU tratados precocemente e grupo típico, pareadas quanto à idade, ao sexo e ao nível sócio-econômico, de idades variando de 3 a 16 anos. Os resultados indicaram que, quanto mais alteradas as

concentrações de leucina na doença do xarope de bordo e maiores os níveis Phe no plasma, durante o decorrer do desenvolvimento, maiores são as influências no QI.

Costello et al. (1994) avaliaram crianças em idade pré-escolar, com média de quatro anos, para verificar níveis de PKU e inteligência. Das 84 crianças participantes, 24 não receberam tratamento. Em todo o grupo e, principalmente no grupo de crianças não tratadas, os escores de QI for am significantemente menores quando comparados a população de crianças típicas, com índices de 4.5 a 9 pontos menores, mesmo nas crianças com QI normal. Os autores concluíram que todas as crianças deveriam realizar dieta para que os níveis de Phe não ultra passem 400 µmol/L, principalmente durante os anos pré-escolares. Apresentaram que as diferenças encontradas poderiam estar relacionadas às alterações das diferentes formas de PKU, considerando exames genéticos.

Weglage et al. (1996a) estudaram os aspectos psicológicos de dois grupos de pacientes com PKU. O grupo I foi formado por crianças pré -adolescentes com média de 10 anos de idade cronológica e o grupo II, composto por adolescentes com média de 15 anos, ambos com dietoterapia, iniciada nas primeiras sem anas de vida. Os participantes apresentaram grau de inteligência dentro dos padrões esperados de normalidade. No entanto, o grupo I não apresentou desajustes emocionais e de conduta, enquanto que o grupo II mostrou diferenças significantes quanto ao contexto psicológico e social, com menor autonomia e maior dependência de adultos, baixa tolerância a frustrações, introversão, pouca satisfação com a vida e grande excitabilidade emocional. Os resultados foram atribuídos ao relaxamento no controle da dieta, verificado a partir do início da adolescência.

Weglage et al. (1996b) estudaram os processos de atenção em crianças com PKU que tiveram diagnósticos e tratamento precoce e um grupo controle, composto por crianças típicas pareadas quanto ao sexo e à idade cro nológica. Os resultados mostraram que as crianças com PKU apresentaram déficits em atenção sustentada e seletiva. Houve correlação estatisticamente significante quanto às dificuldades nesses processos e altos níveis de Phe sangüíneos.

Schmidt et al. (1996) estudaram os efeitos dos níveis de Phe sangüíneo sobre a capacidade de crianças e adultos com PKU para realizar cálculos com rapidez e fixar a atenção em atividades acadêmicas. Observaram que os participantes que possuíam bom controle dietético, com baix os níveis de Phe

sangüíneo, apresentaram melhor desempenho e funções neuropsicológicas normais. Por outro lado, o controle reduzido na dieta, por período prolongado, fez com que os participantes com PKU exibissem deficiências neuropsicológicas e dificuldade na reintrodução do tratamento.

Burgard (1997) apresentou um estudo de revisão da literatura internacional quanto ao sucesso escolar de criança com PKU. Os resultados indicaram que a maioria das crianças com PKU, mesmo com tratamento precoce, apresentavam desempenho compatível com crianças de um ano abaixo do seu grau escolar. Os estudos revisados por esse autor enfatizaram que o aumento dos níveis de Phe promove déficit neurológico orgânico, que afeta o desenvolvimento acadêmico, comprometendo o sucesso escolar. O autor relatou, ainda, que esses déficits são geralmente acompanhados por alterações do comportamento e alterações emocionais experienciados por crianças com doenças crônicas.

Diamond et al. (1997) observaram déficit nas funções executivas de cri anças com PKU, no primeiro ano de vida. Foram avaliados 25 bebês fenilcetonúricos, entre 9 e 12 meses de idade, submetidos a uma tarefa: a criança observava um objeto ser escondido debaixo de uma coberta A. A criança retirava a coberta A e alcançava o objeto. Em seguida, o mesmo objeto era escondido debaixo de uma coberta B, colocada ao lado da coberta A. Crianças entre 8 e 12 meses de idade frequentemente cometiam o erro AB, ou seja, continuavam buscando o objeto em A, apesar de terem observado o objeto ser escondido em B; sobretudo quando não podiam buscar o objeto imediatamente após ele ter sido escondido. Os resultados mostraram que as crianças com PKU, com níveis de Phe entre 360 e 600 µmol/L, cometeram o erro AB com intervalos de espera significativamente maiores do que as crianças com PKU, com níveis de Phe entre 120 e 360 µmol/L, e as crianças típicas do grupo controle. O desempenho das crianças com nível relativamente baixo de Phe foi semelhante ao desempenho das crianças do grupo controle. Ao contrá rio desses resultados, os três grupos de crianças não diferiram em relação ao desempenho em tarefas de discriminação espacial e visual, comumente relacionadas ao funcionamento do lobo temporal.

Guldberg et al. (1998) estudaram a deficiência da PHA em um centro europeu de Genética quanto às possíveis mutações do cromossomo 12q22.24.1 em 686 pacientes com PKU. Afirmaram que inúmeros estudos sugeriram alta

vulnerabilidade dos fenótipos metabólicos nesta deficiência, correlacionados com os genótipos da PHA. Os resultados genéticos mostraram 105 diferentes mutações que foram atribuídas a categorias fenotípicas diferentes e indicaram que o genótipo da mutação da PHA é o determinante principal do fenótipo bioquímico metabólico na maioria dos pacientes. Concluíram que esse conhecimento é útil para gerenciar o tratamento desses indivíduos.

Griffiths et al. (1998) apresentaram um estudo sobre funções neuropsicológicas em um grupo de 16 indivíduos com PKU, com idade cronológica variando de 10 a 16 anos. Os participantes foram avaliados por meio de uma bateria de testes neuropsicológicos contendo função verbal, memória espacial, atenção e coordenação motora fina. Os resultados indicaram que os indivíduos com inteligência normal, que mantiveram os níveis em parâmetros norm ais até os dez anos e que, durante as avaliações, apresentavam níveis entre 1.000 µmol/L a 1.300 µmol/L, durante o experimento, não tiveram impacto negativo nas funções verbais, na memória espacial e na coordenação motora. Inferiram que o sistema nervoso desses indivíduos foi protegido dos efeitos nocivos da PKU. Entretanto, fortaleceram a idéia da necessidade de investigar a influência da PKU nas atividades de atenção sustentada e tomada rápida de decisões, funções estas mais prejudicadas nesses indivíduos.

Leuzzi et al. (1998) realizaram uma pesquisa com o objetivo de estudar a neurofisiologia da função visual comparando-a com os achados por imagem, por meio de ressonância magnética e do estudo das variáveis bioquímicas, presentes nos quadros de PKU. Participaram 21 sujeitos, com idades variando de 9 a 17 anos. Do grupo experimental, 14 indivíduos tiveram o diagnóstico e o tratamento precoce para PKU e sete tiveram o diagnóstico e o tratamento tardio. Um grupo controle composto por 10 adolescentes típicos, pareados quanto à idade, também participou desse estudo. Os procedimentos experimentais foram: RMI, exame dos potenciais evocados visuais (PEV), nível de Phe sangüíneo e testes de QI. Os resultados do PEV indicaram que o grupo experimental apresentava aumento das latências evocadas visuais quando comparado ao grupo controle. Houve diferenças quanto às latências nos subgrupos de indivíduos com PKU, daqueles que foram tratados precocemente e tardiamente. Estes últimos apresentaram as maiores latências no PEV. Os autores sugeriram que a exposição à Phe pode ter efeito crônico nas

funções do sistema visual, porque as latências foram correlacionadas às concentrações de Phe, obtidas durante todo o tratamento dos participantes, mas não foram correlacionadas com a concentração de Phe obtidas no dia do exame. Não foi possível correlacionar os achados da RMI com as anormalidades encontradas no PEV. Os autores discutiram a influência dos altos níveis de Phe na maturação inicial do SNC e no decorrer da vida dos indivíduos com PKU, considerando a complexa organização do sistema visual e a sua influência nos processos de aprendizagem desses indivíduos.

Dennis et al. (1999) considerando a hipótese de que o desenvolvimento do lobo frontal depende da presença de níveis normais dos neurotransmissores e que estes, quando ausentes ou diminuídos, tendem a alterar o seu funcionamento, propuseram um estudo para avaliar esta função. A casuística foi composta por crianças, de nove anos em média, divididos em quatro grupos. O grupo I foi composto por crianças com características do espectro autístico de alto funcionamento. O grupo II, por crianças com PKU, mas com pobre controle da Phe. O grupo III foi composto por crianças com níveis de Phe controlados por meio de dieta, e o grupo IV, por crianças com injúrias cerebrais, envolvendo alterações do lobo frontal. A avaliação constou de testes de inteligência (escala Wechsler) e três subtestes, compreendendo habilidades de compreensão que requeriam do sujeito explicações de regras de comportamentos e resoluções de problemas; habilidades do uso de vocabulário, compreendendo definições de palavras com dificuldades crescentes e o subteste Block Design, no qual o participante deveria construir figuras abstratas a partir de modelo. Os quatro grupos não diferiram nos testes de inteligência, uma vez que, para a inclusão no estudo, os escores de QI obtidos pelos participantes deveriam ser maiores do que 70 pontos, e os achados estatísticos mostraram equivalências. Observaram que as habilidades de compreensão foram significantemente inferiores para o grupo I e II. As falhas na compreensão foram atribuídas à dificuldade de apreensão das regras sociais e alterações nas habilidades semântico-pragmáticas. Informaram que, no grupo I, apesar da aprendizagem de palavras, estes indivíduos não demonstravam habilidades no seu uso social. As falhas encontradas nos indivíduos autistas foram muito semelhantes às encontradas no grupo II. Os autores relataram que as falhas no processo de

compreensão nesses dois grupos poderiam estar relacionadas aos mecanismos envolvidos nas disfunções do sistema dopaminérgico.

Sullivan e Chang (1999) examinaram dezessete estudos sobre PKU e sequelas psicológicas e comportamentais. Os autores descreveram que a literatura apresentava que, antes da difusão dos programas de s*creening* e tratamento da PKU, os pacientes, frequentemente, exibiam alterações na RMI e distúrbios severos do comportamento, incluindo, irritabilidade, comportamentos destrutivos. agressividade, labilidade afetiva, hipercinesia e comportamentos autísticos. Além desses comportamentos, outras complicações eram relatadas, como: déficit sensório-motor, dificuldade nas habilidades sociais e distúrbio da comunicação. Desde que o tratamento pela dieta foi introduzido, nestes ca sos, comprovou-se que a deficiência intelectual pode ser prevenida. Entretanto, com a descontinuidade do tratamento, outras manifestações podem ser encontradas. Essas manifestações referem-se não somente a mudanças nas habilidades cognitivas, mas também a outras disfunções do desenvolvimento, como: déficits de atenção e concentração, hiperatividade, baixa tolerância a frustrações, pobreza nas interações interpessoais, auto-imagem negativa, depressão, distúrbios da comunicação e aprendizagem. Essas manifestações têm efeitos diversos na qualidade de vida desses indivíduos, pelos reflexos nas atividades educacionais e sociais que precisam ser acompanhados. Os estudos examinados apresentaram a importância do trabalho de equipe interdisciplinar, da continuidade do tratamento e acompanhamento do desenvolvimento desses indivíduos, pois esta é uma doença crônica, que precisa ser tratada como tal. Os autores também fizeram uma reflexão sobre as limitações metodológicas dos estudos analisados.

Burgard (2000) apresentou o resultado de revisão de estudos sobre a inteligência de indivíduos portadores de PKU, diagnosticados e tratados precocemente. Todos os estudos convergem para a conclusão de que, antes dos 10 anos de idade, o desenvolvimento do QI é estável para diferent es graus de relaxamento de dieta. Quanto maior os níveis de Phe no sangue de pré -escolares, piores os escores de inteligência. Crianças com níveis baixos de Phe na primeira infância têm melhores resultados para normalidade intelectual. Não há pesquisas longitudinais com os mesmos pacientes para verificar a interferência do acompanhamento e do tratamento longitudinal nas habilidades intelectuais até a

idade adulta. Estudos interdisciplinares, combinando Neuropatologia, Neurologia e Psicologia poderiam aumentar a compreensão deste fenômeno na PKU, bem como as bases científicas do tratamento.

Pi-Nian et al. (2000) realizaram um estudo de revisão bibliográfica na investigação do desempenho acadêmico de indivíduos com PKU. Todos os estudos revisados apontaram. consistentemente, dificuldades acadêmicas. para principalmente em atividades que envolviam leitura, escrita e matemática. Informaram que, nesses estudos, as crianças com PKU apresentavam, sistematicamente, diminuição nos escores de provas envolvendo habilida des verbais e não verbais, percepção visual, habilidades viso-motoras, leitura e aritmética, influenciando no processo acadêmico dessas crianças. Afirmaram que, mesmo as crianças diagnosticadas e tratadas precocemente, podem apresentar dificuldades na aprendizagem da matemática e linguagem escrita. As falhas nos processos perceptivos podem contribuir para déficits em atividades de cálculo e soletração. Os estudos também apontaram que mesmo os indivíduos com PKU tratados precocemente podem apresentar desempenho acadêmico inferior quando comparado a seus pares.

Weglage et al. (2000) realizaram um estudo para determinar se indivíduos com PKU, mesmo tratados precocemente, apresentavam alterações emocionais e problemas comportamentais, com a hipótese de que esses indivíduos apresentam alto risco para desajustes psico-sociais, como comportamento de isolamento, ansiedade e depressão. Participaram desse estudo 42 pacientes com PKU, de 10 a 18 anos (média de 14 anos), 42 pacientes diabéticos e 42 indivíduos típicos, pareados quanto à idade, ao sexo e ao nível socioeconômico. Os procedimentos de avaliação foram: exame sangüíneo, para verificar a influência no controle bioquímico, Escala de Inteligência (WESS) e Escala de Comportamento (Child Behavior Check List). Os resultados indicaram que os grupos com distúrbio do metabolismo não se diferiram estatisticamente, tanto no grau de alterações, quanto no perfil psicológico. Não foi possível fazer a correlação entre as características psicológicas e o controle bioquímico. Os autores ressaltaram que o grau de ocorrência de desajustes psico-sociais foi significantemente elevado em ambos os grupos, quando comparados ao grupo controle. Os resultados confirmaram dados de estudos epidemiológicos para fatores de risco de desajustes psico-sociais, nos quais

revelaram a elevada incidência de problemas psico-sociais em indivíduos com doenças crônicas.

Stemerdink et al. (2000) realizaram um estudo com 30 indivíduos (15 do sexo masculino e 15 do feminino), de 8 a 20 anos de idade, apresen tando diagnóstico de PKU, diagnosticados e tratados precocemente, e um grupo controle pareado, por sexo, idade e nível educacional. Foram avaliados por escalas respondidas pelos pais e pelos professores sobre o desempenho escolar e sobre comportamentos. Os níveis de PKU foram analisados, considerando-se os escores obtidos nos primeiros dois anos de vida da criança e os escores obtidos nos últimos dois anos que antecederam o estudo. Seis conjuntos de comportamentos foram avaliados: comportamento extrovertido (por exemplo: expressivo verbalmente e feliz), comportamento introvertido (por exemplo: comportamentos de isolamento), negatividade social (por exemplo: irritação e impaciência com os outros), orientação negativa para tarefas (por exemplo: impulsividade, distração, hiperatividade e fala inapropriada) e orientação positiva para as tarefas (por exemplo: obediência, respeito), instabilidade social (por exemplo: flutuação de humor). O grupo com PKU demonstrou, de acordo com a análise dos instrumentos, maiores problemas em comportamentos, nas tarefas orientadas, do que o grupo controle. Os indivíduos do sexo masculino apresentaram médias mais baixas para introspecção pela escala respondida pelos professores. Os indivíduos do sexo feminino apresentaram níveis mais altos para introspecção do que o grupo controle. Houve diferenças entre o conjunto de comportamentos e o controle de dieta, sugerindo que homens e mulheres reagem diferentemente à elevação dos níveis da Phe ou ao estresse associado à PKU. A comparação dos níveis de PKU e os escores quanto ao desempenho acadêmico, obtidos nos questionários dos professores, foi estatisticamente significante, indicando que quanto maior a aderência da dieta e níveis normais de Phe, melhores os escores acadêmicos. Em adição, h ouve correlação entre pobreza no desempenho acadêmico e comportamentos negativos de orientação para as tarefas.

Smith et al. (2000) avaliaram funções executivas em 19 indivíduos com PKU, tratados precocemente em idade escolar e um grupo controle pareado qu anto a sexo, idade cronológica e QI. A avaliação foi composta por cinco testes, envolvendo resolução de problemas, memória de trabalho, fluência verbal, memória verbal e

percepção espacial. As crianças com PKU apresentaram maiores dificuldades nas tarefas de resolução de problemas e nas tarefas de memória verbal, sugerindo que os impactos cognitivos associados com a PKU persistem nos anos escolares. O estudo da correlação entre o desempenho nas tarefas neuropsicológicas e os níveis de Phe no sangue indicou que os indivíduos com altos níveis de PKU demonstraram maiores prejuízos nas habilidades avaliadas, do que aqueles com índices mais adequados.

Waisbren (2000) comentou que muitas crianças, apesar de terem feito dieta e tratamento precoce na PKU, apresenta vam alterações nas habilidades cognitivas, no ajustamento social e distúrbios de aprendizagem. Relatou que, durante o acompanhamento desses indivíduos, é necessário responder, inicialmente, a duas questões: Quem é esta criança que apresenta maiores efeitos deletérios da PKU? Qual o resultado de seu exame genético? Informou que o exame genético é fundamental e que é necessário saber qual(is) mutação(ões) a criança apresenta. Há crianças que, mesmo com diagnóstico e tratamento iniciados precocemente, com rigoroso controle de dieta, não conseguem manter os níveis de Phe no plasma, recomendados para os padrões de normalidade. Relatou que há influência genética nos mecanismos envolvendo o nível de TIR no sangue, a susceptibilidade na barreira hemato-encefálica e o desempenho dos neurotransmissores. Apresentou que é necessário refletir quanto às questões bioquímicas, pois, na PKU, combinações nas mutações do gene podem significar diferenças na tolerância da Phe e controle precoce metabólico, que afeta o tratamento. Além disto, entre a TIR e Phe, há uma complexa combinação de fatores e interações, atuando no período crítico do desenvolvimento.

White et al. (2001) realizaram um estudo para comprovar a hipótese de que as crianças com PKU apresentam disfunção pré-frontal e, conseqüentemente, déficits de aprendizagem e memória. Afirmaram que, apesar da inteligência estar em padrões normais, os indivíduos com PKU tratados precocemente podem apresentar déficits em aprendizagem e memória. Na revisão bibliográfica desse estud o, os autores compilaram resultados de outras pesquisas, nas quais foram observadas diversas alterações neuropsicológicas relacionadas à aprendizagem acadêmica, ao atraso na velocidade das respostas, aos déficits nas habilidades viso -espaciais e viso-motoras e ao controle do tempo de atenção reduzido. Os autores apresentaram,

entretanto, que, apesar de estudos relatarem que a linguagem e a memória de longo prazo podem não estar muito afetadas em indivíduos com PKU, poucos estudos foram conduzidos para verificar estratégias de como são organizadas as informações para serem apreendidas e armazenadas. Utilizando inúmeros procedimentos para avaliar linguagem, memória, fluência de fala, velocidade de processamento de informações, atenção, flexibilidade cognitiva e abstração, foram estudados 23 indivíduos com PKU tratados precocemente, de idade variando de 6 a 17 anos. Os níveis Phe considerados foram obtidos previamente à realização dos testes. Os exames obtidos tiveram a variação mínima de 2mg/dL e máxima de 16mg/dL. Os resultados indicaram que, nas provas de reconhecimento, memória imediata e retenção das informações, apesar das funções estarem intactas, houve atraso na velocidade das respostas. Na aprendizagem das informações verbais, em tentativas de repetição, houve redução do uso de estratégias de organização semântica, embora as habilidades básicas verbais e não -verbais estivessem intactas, o que pode indicar que as alterações na aprendizagem e na memória estão relacionadas, de maneira mais evidente, aos déficits do controle executivo, do que às habilidades cognitivas. Os autores afirmaram que esses achados também sugerem a possibilidade que a criança com PKU apresenta uma dificuldade particular nas tarefas que requerem o processamento integrativo entre o córt ex préfrontal e as regiões distais do cérebro.

Weglage et al. (2002) realizaram estudo com quatro pares de irmãos, com idades entre 15 e 30 anos de idade, com PKU clássica e idêntico genótipo, que aderiram à dieta até 10 anos de idade. O objetivo foi verificar o transporte da Phe através da barreira hemato-encefálica. Foram avaliados por meio da ressonância magnética por espectroscopia (RME) e, no momento do exame, foi fornecida carga de ingestão de Phe (100mg/Kg peso corporal). A média de Phe, no plasma, variou entre 340 µmol/L a 880 µmol/L nos primeiros dez anos e de 740 µmol/L a 1420 µmol/L nos demais anos. Os resultados mostraram que, nos sujeitos com níveis similares de Phe no plasma, as concentrações de Phe no cérebro se diferiam. Os irmãos, com baixos níveis de Phe no sangue e altos níveis no cérebro, apresentaram mais alterações na substância branca e baixos níveis de QI. Os autores afirmaram haver limitações nesses achados, considerando-se o tamanho da casuística estudada. Informaram que as características individuais no transporte da

Phe no cérebro ainda não são claras, permanecendo dúvidas quanto à estabilidade dos níveis de Phe no cérebro, ao longo do desenvolvimento do indivíduo e qual nível de Phe no cérebro é seguro.

Huijbregts et al. (2002) verificaram o nível de atenção sustentada de 57 crianças na faixa etária de sete a 14 ano s, com nível de Phe acima de 360 µ mol/L, no momento da avaliação, e um grupo controle composto por crianças típicas. O grupo com PKU apresentou diminuição da velocidade de processamento de informação, diminuição do desempenho das tarefas ao longo do tempo e forte relação encontrada no desempenho de tarefa e os níveis de Phe. Foi observada correlação estatisticamente significante entre altos índices de Phe no sangue e piores escores nas provas realizadas. Os autores apresentaram a importância do controle dos níveis de Phe, principalmente no período pré-escolar, uma vez que esta faixa etária é particularmente importante para o desenvolvimento de habilidades de vigilância e funções integrativas cerebrais.

Baieli et al. (2003) investigaram a freqüência da associação de PKU clássica e autismo, realizando avaliação por meio da aplicação de dois instrumentos de diagnóstico de autismo, Autism Diagnostic Interview - Revised (ADIR-R) e Childhood Autism Rating Scale (CARS) em 243 participantes, nas idades de dois a 24 anos. Da casuística, 144 apresentavam hiperfenilalaninemia, dois indivíduos com deficiência metabólica da BH₄ 97 indivíduos com PKU clássica e destes, 62 com diagnóstico e tratamento da PKU iniciado precocemente, e 35 que haviam recebido diagnóstico e tratamento de PKU tardio. Os autores observaram que a PKU é uma das causas da deficiência intelectual, epilepsia e desordens do comportamento, mas o autismo isolado estava presente em 5,7% da amostra. Esses indivíduos estavam no grupo que tiveram o diagnóstico e o tratamento tardio. Os autores apresentaram que a incidência de autismo em indivíduos com PKU tem diminuído a partir da implantação de programas de triagem neonatal para erros inatos do metabolismo. Os autores acreditam que a falta do tratamento das diferentes formas de PKU pode provocar quadros autísticos e, desta forma, ser considerada como etiologia do autismo. As anormalidades do desenvolvimento cerebral resultante s de disfunção mielínica, de redução das conexões neuronais e da deficiência no sistema dopaminérgico são fatores potenciais para a etiologia dos quadros autísticos. Nos estudos com

indivíduos com PKU que não realizaram o diagnóstico e o tratamento precoce, essas anormalidades cerebrais estavam presentes.

Antshel e Waisbren (2003) investigaram a ocorrência de déficit de atenção e hiperatividade em crianças expostas a elevados índices de Phe. Foram avaliadas 46 crianças com PKU clássica, 15 crianças com PKU materna e 18 crianças com hiperfenilalaninemia. A avaliação constou da aplicação de questionários respondidos pelos pais e professores. Os pais relataram os sintomas de problemas de atenção e hiperatividade observado no convívio diário com seus filhos. Os professores das crianças responderam a respeito do desempenho acadêmico de seus alunos. Foram aplicados os seguintes testes psicológicos: WISC-III, ADHA Rating Scale IV. O nível de Phe foi obtido após 20 minutos do término da avaliação psicológica. Esses índices foram comparados com a média dos níveis de Phe dos últimos cinco exames. Os autores concluíram que a exposição aos altos níveis de Phe estava associada aos sintomas de déficit de atenção e hiperatividade. As crianças do grupo com PKU materna apresentaram maior dificuldade para controlar a impulsividade. Segundo os autores, o controle inibitório é um elemento primário da disfunção no déficit de atenção e hiperatividade. O tempo de exposição aos altos níveis de Phe foi uma variável importante. A exposição pré-natal, nos casos de PKU materna, foi associada com os sintomas de hiperatividade/impulsividade e déficits de atenção enquanto que a exposição pós-natal, nos casos de PKU clássica e hiperfenilalanina estava associada ao déficit de atenção.

Diniz-Malloy et al. (2004) investigaram a hipótese de déficit específico das funções executivas em 21 crianças (13 meninas e 8 meninos), com idade de nove meses, diagnosticadas com PKU, tratadas precocemente e continuamente, e de 18 crianças típicas de mesma idade. As crianças com PKU foram dividas em dois grupos, conforme o nível médio de Phe. O Grupo A foi composto por 11 crianças com nível entre 120 e 360 µmol/L e o Grupo B, por sete crianças com nível entre 360 e 600 µmol/L. Todas foram avaliadas por quatro examinadores que desconheciam os níveis de Phe das crianças. Duas medidas de Phe foram utilizadas: média de Phe nas seis semanas que antecederam a administração da tarefa AB e a média de Phe em todo o período anterior à administração da tarefa AB. O desenvolvi mento intelectual das crianças foi avaliado por meio da Escala *Bayley* de Desenvolvimento Infantil, além da tarefa AB de funções executivas. As crianças com alto nível de Phe

apresentaram piores desempenhos quando comparadas às demais crianças na prova AB. As funções executivas compreendiam habilidades necessárias para a solução de problemas como, por exemplo, planejamento, memória operacional, inibição e auto-regulação do comportamento. Os autores apresentaram que existe evidência de que essas habilidades são associadas ao funcionamento das porções dorsolaterais do lobo pré-frontal.

Leuzzi et al. (2004) avaliaram as funções executivas em 28 indivíduos, 14 do grupo experimental, com PKU, tratados precocemente, por meio de dieta e 14 do grupo controle pareados quanto a idade, sexo e nível sócio-econômino, com idade variando de 8 a 13 anos, por meio de uma bateria de testes. Foram considerados os níveis de Phe sangüineos dos últimos seis meses antes do experimento. Os indivíduos com PKU formaram subgrupos conforme a concentração dos índices de Phe. Os resultados indicaram que todos os indivíduos com PKU apresentaram alterações em tarefas que envolviam planejamento de atividades e atenção sustentada. Os indivíduos com altos índices de Phe sangüíneos apresentaram falhas marcantes. envolvendo seleção piores escores de atenção, comportamentos de inibição e memória de trabalho. Os resultados mostraram que os indivíduos com PKU, mesmo com tratamento rigoroso e contínuo, podem apresentar alterações no funcionamento do lobo frontal. Concluíram, também, que os altos níveis de Phe podem afetar as funções do lobo frontal independentemente da ocorrência de déficit intelectual. Inferiram que, para reduzir o risco de disfunção no lobo frontal, é necessário manter a dieta com extremo controle para que nenhum índice exceda 400 µmol/L.

Arnold et al. (2004) apresentaram que crianças com PKU e pobre controle do nível de Phe no plasma podem apresentar diminuição ou disfunção na atenção. Com esta hipótese, realizaram um estudo com o objetivo de determinar a prevalência do uso de estimulantes para a disfunção da atenção e a correlação entre o controle metabólico e sintomas de alteração da atenção. Participaram desse estudo 38 crianças em idade escolar, com diagnóstico e tratamento preco ce de PKU, e 76 crianças com diabetes mellitus. Na entrevista com os pais das crianças com PKU, quanto aos sintomas de alteração da atenção, hiperatividade e impulsividade, foi verificado que 50% reportaram sintomas de déficit de atenção e verificaram que 26% dessas crianças faziam uso de medicamentos para tratar a

disfunção de atenção. Entretanto, poucas crianças deste grupo tinham uma avaliação formal da Síndrome do Déficit de Atenção e Hiperatividade, realizada por equipe especializada. Nas entrevistas com os pais das crianças com diabetes, quanto aos sintomas de alteração da atenção, hiperatividade e impulsividade, foi verificado que 6,5% reportavam sintomas de déficit de atenção, fazendo uso de medicamentos para tratar esta disfunção. Analisando os níve is de Phe no plasma, os autores encontraram correlação estatisticamente significante entre níveis de Phe e o uso de estimulantes e/ou sintomas de alteração da atenção. As crianças que não faziam uso de estimulantes apresentaram níveis mais baixos de Phe no plasma, quando comparadas às que faziam uso. A média de Phe no plasma foi menor no grupo que não apresentava sintomas de déficit de atenção. Queixas quanto à presença de sintomas de alterações da atenção e uso de medicamentos para este controle foram comuns nas crianças com PKU e parecem estar fortemente relacionados aos altos níveis de Phe no plasma.

Brumm et al. (2004) realizaram estudo com 24 sujeitos adultos com diagnóstico de PKU clássica, diagnosticados precocemente e que realizaram dieta até os seis anos de idade. Todos foram submetidos à avaliação neuropsicológica, RMI e RME, com o objetivo de avaliar a função cognitiva e os efeitos dos níveis de Phe. Todos os sujeitos apresentavam QI dentro da média e apenas um borderline. Foram consideradas duas medidas dos níveis de Phe: uma com a média do nível de Phe no plasma dos últimos seis meses e a outra, no momento da avaliação neuropsicológica. A avaliação neuropsicológica constou de bateria de testes estandardizados para domínios cognitivos, incluindo: atenção, funções executivas, aprendizagem verbal e visual, habilidades de memória, linguagem, percepção visual, coordenação motora fina, ajustes emocionais e resultados do desempenho acadêmico. A amostra foi dividida em dois grupos baseados nos índices de Phe no plasma, no momento da avaliação neuropsicológica (< 1000µmol/L ou > 1000µmol/L). Os resultados sugeriram que adultos com PKU com diagnóstico e tratamento precoce demonstraram déficits cognitivos específicos, os quais foram associados ao funcionamento das áreas frontal e temporal. Tais déficits referiam-se às funções executivas, de atenção, de memória verbal, de nomeação e de fluência verbal. Medidas obtidas por questionário junto aos pais dos participantes indicaram sintomas de depressão e ansiedade. O grupo com nível de Phe > 1000µ mol/L

apresentou escores mais baixos do que o grupo com níveis < 1000µmol/L nas medidas que focaram atenção, fluência verbal, tempo de reação, memória verbal, memória visual e nomeação. Sujeitos com anormalidades na RMI apre sentaram escores mais baixo nas provas que envolviam atenção, funções executivas, aprendizagem e memória visual e verbal. Não foi encontrad a correlação estatisticamente significante entre o atual nível de Phe, os resultados da RME e as funções neuropsicológicas. Os achados desse estudo demonstraram que, mesmo com dieta e tratamento precoce, os níveis de Phe, nesses adultos, não foram suficientes para prevenir déficits sutis nas habilidades cognitivas, durante o período de desenvolvimento cerebral. Ressaltaram a importância de estudos longitudinais para esclarecer a etiologia dos distúrbios neuropsicológicos no adulto, associados com o histórico do tratamento.

Wiersema et al. (2005) realizaram estudo com objetivo de comparar o desempenho de crianças com PKU que tiveram o diagnóstico e tratamento precoce e crianças com diagnóstico de Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) quanto à atenção, regulação e inibição de respostas. Os autores apresentaram que as crianças com PKU, assim como as criança s com TDAH, apresentam déficit de atenção, distratibilidade, hiperatividade e impulsividade e que podem ter em comum alteração do funcionamento da área frontal, associada com deficiência da dopamina. Vinte e sete crianças participaram desse estudo, nove co m TDAH, nove com PKU e nove do grupo controle, de idade variando de 7 a 12 anos. As crianças foram avaliadas por meio de uma prova Go/No-Go Task, na qual os participantes deveriam prestar atenção no estimulo alvo e responder rapidamente quando este aparecia. O cálculo da Phe sangüínea das crianças com PKU foi realizado, considerando-se a média dos valores dos últimos três anos, comparadas com o nível da Phe no dia da prova. Todas as crianças participantes apresentavam QI normal. Foram realizadas medidas eletrofisiológicas, como eletroóculograma (EOG), para verificar a velocidade dos movimentos oculares e acompanhamento dos estímulos. Os resultados mostraram que as crianças TDAH responderam aos estímulos mais lentamente e de modo mais variável, do que as crianças com PKU. Nenhuma associação foi encontrada entre os níveis de Phe no plasma e a performance das medidas eletrofisiológicas nas crianças com PKU. As crianças com PKU tiveram mais problemas para inibir as respostas do que as do grupo controle. Os achados desse estudo suportam a hipótese de disfunção pré-frontal na PKU. Os autores concluíram que as crianças com PKU e as crianças TDAH diferiram nos domínios das funções executivas. O primeiro grupo mostrou estar associado com déficits na inibição das respostas e o segundo grupo mostrou estar associado ao atraso na prontidão de resposta.

Feldmann et al. (2005) realizaram estudo para determinar se adolescentes e adultos com PKU apresentavam déficit no funcionamento do lobo frontal quando comparado com um grupo de diabéticos. Participaram 35 indivíduos nas idades entre 13 a 21 anos, com PKU e 35 indivíduos diabéticos pareados. Os procedimentos de avaliação incluíram: testes de QI, processamento da informação, atenção seletiva e sustentada. O nível de Phe no plasma foi obtido por meio de cálculo da média de todos os níveis no decorrer do desenvolvimento e o valor do nível de Phe no momento do estudo. Foi observado que a média de Phe no plasma até os 10 anos de idade era de, aproximadamente, 4mg/dL e que, aos 15 an os, esta média era de, aproximadamente, 14mg/dL. Neste aspecto, foi verificado aumento da concentração dos níveis de Phe no decorrer da vida dos indivíduos, principalmente a partir da adolescência, coincidindo com o relaxamento da dieta a partir desta etapa da vida. Os resultados indicaram que o aumento nas concentrações de Phe no sangue exerceu efeito mais lento no desempenho de velocidade de processamento das informações, mas não gerar déficits específicos das funções exercidas no lobo frontal.

Channon et al. (2005) realizaram estudo com adultos diagnosticados precocemente e que realizaram dieta com baixa ingestão de Phe durante toda a vida, com o objetivo de avaliar as funções executivas, velocidade de processamento de informação e memória de trabalho. Foram avaliados 25 adultos com PKU e 25 adultos do grupo controle. As médias de Phe no plasma foram calculadas, seguindose quatro critérios: Inicialmente foram calculadas todas as médias anuais desde o início do tratamento. Estas médias foram recalculadas, agrupadas a cada quatro anos. Foi verificada, também, a média do último ano que precedeu o estudo e o índice de Phe obtido dias antes do experimento. Estas medidas foram comparadas entre si. Embora os indivíduos tivessem sido encorajados, durante todo seu desenvolvimento, a realizar o tratamento por meio de dieta, foi observado que as médias de Phe no plasma sofreram aumento com o decorrer do tempo. Não houve

diferença significante entre a velocidade de aprendizagem e as tarefas de julgamento perceptual. Estes achados não foram considerados consistentes com as hipóteses apresentadas. Entretanto, os autores concluíram que os testes utilizados não foram suficientemente sensíveis para detectar os impactos nas funções executivas em pacientes adultos tratados. Apresentaram que, provavelmente, as tarefas utilizadas nesse estudo envolviam outras regiões cerebrais, além do córtex pré-frontal. Outra dificuldade apontada pelos autores foi quanto ao controle dos níveis de Phe no decorrer da vida de cada indivíduo, sua correlação com as habilidades estudadas, a influência destes no sistema dopaminérgico e no desenvolvimento do córtex pré-frontal. Os autores relataram dificuldades metodológicas para medir com exatidão a influência dos níveis de Phe no desenvolvimento do sistema nervoso central e funções neurológicas.

Agostini et al. (2006) realizaram um estudo duplo cego no qual avaliaram a função visual, por meio de exame clínico, dos Potenciais Evocados Visuais (PEV) e o desenvolvimento psicomotor e mental, por meio da Es cala *Bayley* do Desenvolvimento Infantil. Participaram 39 recém-nascidos com diagnóstico de PKU, recrutados de seis centros europeus. Foram consideradas grupo experimental crianças submetidas à dieta com uso de uma fórmula especifica (LC PUFA) para suplemento alimentar. O grupo controle foi submetido à dieta tradicional sem o uso de suplemento alimentar. O sangue dos participantes foi monitorado por, aproximadamente, um ano, para verificar a concentração de Phe. Foi observado que o grupo controle apresentou atraso da maturação visual, embora os resultados dos exames bioquímicos, comparativamente, não tenham sido estatisticamente significantes. Os autores chamaram a atenção para a necessidade não somente do controle da dieta, mas da importância de estudos com suplementos alimentares, favorecendo o desenvolvimento global destes indivíduos.

Kalbiye et al. (2006) relataram achados de pacientes com diagnóstico de PKU entre os anos de 1992 e 1996. A avaliação intelectual e comportamental foi realizada por meio dos testes *Stanford-Binet Test, Wechsler Intelligence Scale For Children - Revised* (WISC-R), além das escalas *Baley Scales of Infant Development*, *Childhood Austism Rating Scale e Autism Behavioral Checklist* em 139 casos. Todos os pacientes submeteram-se ao seguimento da dieta e ao acompanhamento pelos protocolos deste centro de diagnóstico. Realizaram exame genético para análise

mutacional (IVS10nt546, L48S e R261Q). Os pacientes foram distribuídos em grupos, conforme o tempo de início do tratamento: grupo 1: de 0 a 2 meses; grupo 2: de 2 a 12 meses; grupo 3: de 12 a 48 meses; grupo 4: mais que 48 meses e o grupo 5 de indivíduos não tratados. Deficiência intelectual, hiperatividade, comportamentos repetitivos e atraso no desenvolvimento da linguagem foram os sintomas encontrados, principalmente no grupo de indivíduos que não teve o diagnóstico e o tratamento precoce. Os pacientes com tratamento tardio ou que não realizaram tratamento apresentavam deficiência intelectual moderada. Estatisticamente, a diferença entre os níveis intelectuais foi significante entre os que realizaram tratamento abaixo de dois meses e os outros grupos, mas não entre os grupos de outras idades. Mesmo nos pacientes cujos escores de QI foram maiores do que 69, foram encontrados déficits quanto ao vocabulário e alterações nas funções visoespaciais. Apesar do tratamento precoce, foi observado déficit intelectual em pacientes que apresentavam dois fatores adicionais: hiperfenilalanina materna (n=1) e leucodistrofia e espasmos infantil (n=1). To dos os indivíduos com tratamento tardio apresentavam comportamentos autísticos severos. Foi observado retardo motor grosseiro na maioria dos casos com o diagnóstico e o tratamento tardio, mas este foi reversível depois de instituído o tratamento dietético e atendimento terapêutico especializado.

Anderson et al. (2007) verificaram os impactos das anormalidades da substância branca e deficiência dos neurotransmissores nas funções cognitivas de crianças fenilcetonúricas com diagnóstico e tratamento precoce. Foram avaliados 33 indivíduos com PKU, pareados ao grupo controle, nas idades entre 7 a 18 anos. A avaliação constou de: testes de inteligência, atenção, velocidade de processamento, memória, aprendizagem e funções executivas. Foram obtidos os dados do rendimento acadêmico dos indivíduos participantes. Os indivíduos com PKU realizaram RMI. Os resultados mostraram que o grupo com PKU apresentou alteração cognitiva global, incluindo baixo QI, problemas de atenção, lento processamento da informação, redução da capacidade de aprendizagem, com impacto nas funções executivas e rendimento escolar. Dos indivíduos com PKU, 14 apresentaram alterações na substância branca e significante impacto em todos os domínios cognitivos. O controle metabólico apresentou correlação significante com as provas de atenção, execução de tarefas, memória e rendimento escolar.

Concluíram que as crianças com diagnóstico precoce e tratamento contínuo apresentaram alterações globais das funções executivas que favorec iam falhas no processo de aprendizagem. Os achados da RMI indicaram que, de modo geral, as alterações na substância branca se estendiam às regiões frontais e subcorticais e que estas influenciam e são influenciadas pelo sistema dopaminérgico na região do córtex pré-frontal, em conseqüência da deficiência da noropinefrina e serotonina.

Giovannini et al. (2007) estudaram os níveis plasmáticos de 436 pacientes, destes, 217 com PKU e dieta adequada e 219, com hiperfenilalanina e dieta irrestrita nas idades de zero, um, três, cinco, oito e 12 anos de idade. Os pacientes com PKU mantiveram níveis de Phe no plasma dentro dos valores recomendados entre 2mg/dL a 6 mg/dL, conforme critérios deste centro de referência. Durante o primeiro ano de vida a, média do nível de Phe plasmática foi mensurada semanalmente. A média dos valores para ambos os grupos de crianças foi de aproximadamente 6mg/dL, o que indicou boa aderência ao tratamento. Na idade de cinco anos, a média de Phe plasmática foi 8mg/dL para as crianças que receberam dieta, enquanto que, nas crianças com dieta irrestrita, o nível médio foi 4.3mg/dL. Na idade de 12 anos, foi observada elevação da média de Phe plasmática para 11,2 mg/dL, para os participantes com dieta, e 6mg/dL para o grupo de dieta irrestrita. Também foram obtidas medidas antropométricas (peso, altura e índice de massa muscular) no decorrer do estudo. Os achados não mostraram diferença significante entre os dois grupos, no parâmetro de crescimento. Os escores de peso e altura foram significantemente mais baixos nas crianças com PKU e dieta restrita, entre as idades de um a 12 anos. O nível de maturação neurofuncional foi medid o no primeiro ano de vida, em 129 crianças, usando-se diversos instrumentos. Os resultados não mostraram diferença significante no desenvolvimento neuropsicomotor entre os grupos com dieta e o grupo com dieta irrestrita. Também foi avaliado o QI em 95 crianças, entre três e seis anos de idade, nos quais não foi observada diferença estatisticamente significante entre os grupos. O QI de 151 crianças na faixa etária de seis a 12 anos também foi mensurado, e os resultados mostraram que as crianças que foram diagnosticadas e tratadas precocemente, com dieta restrita, obtiveram melhores escores no teste de inteligência do que aquelas que tiveram diagnóstico tardio e que não cumpriram o tratamento de maneira adequada. Relataram mudanças nutricionais no acompanhamento deste centro de tratamento, informando

que o aleitamento materno, nos primeiros 20 a 40 dias, é importante para o desenvolvimento global das crianças, e que os suplementos alimentares na infância devem ser utilizados, para reduzir os riscos de alterações neurológicas pelas alterações bioquímicas. A suplementação da dieta com BH₄ pode ser uma boa alternativa no tratamento desses indivíduos.

Moyle et al. (2007) realizaram breve revisão da etiologia biológica da PKU e resumiram por meio da meta-análise o perfil atual dos adolescentes e dos adultos com PKU e de um grupo controle, quanto à velocidade de processamento de informações, atenção, inibição, controle motor e memória de trabalho. A meta-análise teve como objetivo analisar o efeito das concentrações de Phe nas funções cognitivas, após o tratamento na infância. Foram analisados artigos, dos quais foram incluídos estudos com pacientes que relaxaram a dieta durante o período da adolescência. O domínio cognitivo foi analisado por meio de diferentes testes, que avaliaram a função cognitiva. Os resultados mostraram que o elevado nível plasmático das concentrações de Phe no cérebro tem sido apontado como causa do processo de dismielinização e/ou alterações das funções cognitivas. Outros achados indicaram que os pacientes com PKU diferiram significantemente dos grupos controles nas escalas de QI, na velocidade de processamento, na atenção, na inibição e no controle motor. Futuras pesquisas devem considerar medidas eletrofisiológicas, estudos por imagens e exames genéticos.

Channon et al. (2007) realizaram estudo para avaliar a natureza e a extensão dos déficits cognitivos em 25 adultos, nas idades entre 18-35 anos, tratados precocemente e que descontinuaram a dieta na adolescência, 25 pacientes que continuaram a dieta até a idade adulta e 45 sujeitos típicos no grupo controle. Os resultados mostraram que o dois grupos dos indivíduos com PKU diferiram significantemente na velocidade e na performance de memória de trabalho. Os autores apresentaram que a descontinuidade da dieta pode ter influências no sistema dopaminérgico, provocando déficits que explicariam as alterações nas funções cognitivas encontradas. Afirmaram que a descontinuidade da dieta, na adolescência, traz conseqüências desastrosas para os pacientes com PKU, pois estes podem perder em rendimento escolar, profissional e que isto pode interferir na qualidade de vida.

Bosh et al. (2007) realizaram estudo com 32 indivíduos com PKU, que realizaram dieta contínua durante toda a vida, e grupo controle pareado, na faixa etária de 18 a 30 anos, com o objetivo de avaliar o nível sócio-demográfico (situação de moradia, educação e emprego) e a qualidade de vida. Foram utilizados questionários sobre aspectos de autonomia, desenvolvimento psicológico, desempenho sexual e comportamentos sociais e uma escala sobre qualidade de vida. Os autores relataram que não houve diferença estatisticamente significante entre os participantes com PKU e o grupo controle quanto ao desenvolvimento da autonomia, ao desenvolvimento psicológico e sexual, ou ao desenvolvimento social. Quanto aos resultados sócio-demográficos, houve alta porcentagem de pacientes com PKU que receberam educação especial na escola primária, quando comparados ao grupo controle. Os dois grupos não diferiram quanto ao número de sujeitos que ainda moravam com os pais, status matrimonial e porcentagens de sujeitos empregados. Não houve diferença entre os grupos quanto à escala de qualidade de vida. Os resultados do estudo demonstraram que, embora a PKU seja uma doença crônica, com grande carga ocasionada pelo diagnóstico precoce e controle de dieta restrita contínua, sujeitos com PKU que apresentaram aderência ao tratamento e continuidade ao longo de suas vidas, tiveram qualidade de vida adequada.

Silva et al. (2007) apresentaram um estudo, com o objetivo de comparar habilidades de desenvolvimento de irmãos com PKU, verificando influências da história clínica nestas habilidades, uma vez que um deles não iniciou o tratamento precocemente. Foram avaliados dois irmãos, um do gênero masculino (C1 - 10 anos e 10 meses) e outro feminino (C2 - seis anos). C1 recebeu diagnóstico tardio (aos cinco anos) e C2 recebeu diagnóstico no primeiro mês de vida. Realizou-se entrevista detalhada, análise de prontuário e avaliação fonoaudiológica. As avaliações constaram da Observação do Comportamento Comunicativo; aplicação da TSDD-II; TVIP e EDCGA. O diagnóstico comprobatório foi realizado pelo índice de Phe, que acusou nível de fenilalanina alterado (Phe = 40mg/dL - C1 e Phe = 19,7mg/dL - C2). A queixa familiar apresentada em relação a C1 foi alteração comportamental, movimentos corporais repetitivos e atraso na aquisição da fala e da linguagem. Na observação comportamental de C1, verificaram-se raras produções orais, atividade interacional reduzida, tempo de atenção diminuído, raros contatos

oculares, medo exacerbado, alteração de compreensão, atividade simbólica primitiva e maneirismos. No TSDD-II e na EDCGA, C1 apresentou comportamento motor delicado, adaptativo e pessoal-social e motor grosseiro compatível a 19 meses e desempenho de linguagem referente a 16 meses. No TVIP, não atingiu o escore base do teste. A avaliação neurológica e psicológica indicou déficit intelectual significativo e comportamentos autísticos. Quanto à C2, não houve queixa por parte da família quanto ao desenvolvimento neuropsicomotor, exceto quanto àlinguagem. Na observação comportamental, verificou-se participação ativa em atividade dialógica, função comunicativa narrativa, relato de experiências imediatas, compreensão de ordens com três ou mais ações, atuação diversificada sobre objetos, relacionando-os, e imitação de contextos verbais e gestuais. No TSDD-II e na EDCGA, observou-se comportamento pessoal-social, motor delicado, adaptativo e motor grosseiro compatível a sua idade cronológica e comportamento lingüístico referente a cinco anos. No TVIP, obteve classificação baixa superior. O diagnóstico tardio e o não tratamento adequado da PKU acarretaram alterações significantes no desenvolvimento de C1, demonstrando a importância do diagnóstico e do tratamento precoces da PKU. Entretanto, mesmo com o tratamento precoce, há possibilidade da interferência desta alteração metabólica no desenvolvimento da criança, como observado em C2, confirmando a importância do diagnóstico precoce e do tratamento contínuo do controle dos níveis de Phe.

Steiner et al. (2007) descreveram o caso de três indivíduos não aparentados, dois do sexo masculino (com idades de nove e 35 anos) e um do sexo feminino (com idade de oito anos), apresentando PKU, diagnosticados tardiamente e com comportamento autístico, todos com adesão limitada ao tratamento dietético, resultando em altos níveis plasmáticos de Phe, especialmente no indivíduo mais velho. Os achados clínicos dos três participantes incluíam hipopigmentação de cabelos, déficit intelectual grave, desenvolvimento precário da linguagem verbal e sintomas autísticos. Outros achados neurológicos, como convulsões, espasticidade, ataxia, agressividade e hiperatividade foram descritos em um dos indivíduos. Homozigose para a mutação IVS10nt11g/a (IVS10nt546) foi encontrada em todos. Discutiu-se se essa mutação estaria particularmente envolvida no desenvolvimento de sintomas autísticos em indivíduos com PKU não tratada. Este é o primeiro relato

de achados moleculares em indivíduos brasileiros com PKU, que desenvolveram características autísticas.

Ferreira et al. (2007c) apresentaram um estudo com o objetivo de descrever habilidades de desenvolvimento de uma criança diagnosticada com PKU. Participou do estudo uma criança do gênero masculino, com 51 meses de idade cronológica, diagnosticada aos 10 dias de vida, pela TN. Na história clínica, não foram relatadas intercorrências durante gestação, parto e desenvolvimento neuropsicomotor. A família apresentou queixa quanto à inteligibilidade de fala. O participante realiza dieta alimentar e acompanhamento periódico dos níveis de Phe. Realizou-se avaliação fonoaudiológica por meio da aplicação da ADL, do TVIP, do TSDD-II e da EDCGA. Na ADL, o participante apresentou distúrbio leve da linguagem receptiva e expressiva, apresentando desempenho referente a crianças de até 3 anos e 11 meses de idade. No TVIP, obteve classificação baixa superior. No TSDD-II e na EDCGA, o desempenho na habilidade motora grosseira e pessoal-social foi compatível à sua idade cronológica; na habilidade motora fina e adaptativa, o desempenho foi referente ao de crianças com 35 meses de id ade; e, na habilidade lingüística, referente ao de crianças de 41 meses. Conclui u-se que a criança apresentava alterações nos comportamentos lingüísticos, motor fino e adaptativo. Ressaltaram a importância do acompanhamento longitudinal do desenvolviment o comunicativo de crianças com PKU, uma vez que a literatura relata a possibilidade de alterações nas habilidades do desenvolvimento em diversos níveis.

VanZutphen et al. (2007) realizaram um estudo com o objetivo de descrever funções executivas em 15 indivíduos com PKU diagnosticados e tratados precocemente, de idade cronológica variando de 8 a 20 anos, verificando -se o efeito da aderência da dieta nestas habilidades estudadas. Os escores dos participantes com PKU foram comparados com grupo normativo. Os indivíduos com PKU apresentaram baixo desempenho em habilidades executivas, incluindo resolução de problemas, formação de conceitos, habilidades de raciocínio, fluência verbal, além de concluírem que, na adolescência, os indivíduos diminuíram a aderência à dieta, resultando em altos níveis de Phe no sangue, ocorrendo, assim, mudanças nas habilidades das funções executivas. Recomendaram que as crianças e os adolescentes com PKU fossem monitoradas durante todo o seu desenvolvimento,

com específica atenção nas áreas comumente associadas aos déficits nas funções executivas, como ocorre nas habilidades exigidas na escola e nas atividades sociais.

Waisbren et al. (2007) apresentaram um estudo de revisão da literatura de trabalhos publicados entre janeiro de 1980 a fe vereiro de 2004, correlacionando QI e níveis de Phe. Em todos os estudos, encontraram correlação estatística significante entre os níveis de Phe e QI, durante os períodos críticos de desenvolvimento, relatados entre o nascimento até 12 anos. Encontraram es tudos que indicavam que pacientes com tratamento precoce, mas com índices de Phe elevados, apresentavam redução nos escores de QI, e que houve correlação positiva entre aumento dos níveis de Phe e diminuição do QI. Informaram que cada 2mg/dL de aumento de Phe pode predizer a redução de 1.9 a 4.1 pontos no QI final. Na análise dos estudos, os autores concluíram que há uma correlação importante entre o nível de Phe e QI em pacientes com PKU e que a Phe pode ser considerada "biomarca preditiva" para índices de QI. Ressaltaram, entretanto, que é necessário verificar o tipo de doença que está proporcionando o aumento de Phe, por exemplo, na PKU clássica, na hiperfenilcetonúria mista ou inespecífica.

Ding et al. (2008) realizaram um estudo para detectar possíveis patologias sub-clínicas cerebrais por meio de RMI e testes neuropsicológicos e cognitivos em quatro sujeitos, com PKU adultos e grupo controle. Os autores apresentaram que a correlação entre PKU e lesões cerebrais ainda não está claramente demonstrada, apesar de estudos já publicados sobre esta temática. Concluíram que as mudanças estruturais podem estar relacionadas aos déficits neurológicos e cognitivos nestes indivíduos com PKU. Contudo, estudos adicionais são necessários.

Gassió et al. (2008) estudaram funções cognitivas e o sistema antioxidante em um grupo de 36 pacientes com PKU, diagnosticados e tratados precocemente e 29 indivíduos do grupo controle. A medida dos co-fatores antioxidantes foi avaliada por meio de marcadores plasmáticos, como: selênio, retinol, tocoferol, co-enzima Q10, malondialdehide e enzimas antioxidantes nas células, como: glutamina, peroxidase, catalase, superóxido dismutase. Para a análise bioquímica, foram obtidos os níveis de Phe no plasma. O controle da dieta foi calculado pel a média de todos os resultados de Phe, monitorado por duas semanas, durante seis meses, antes da aplicação dos testes neuropsicológicos. Para avaliar as funções executivas, foram utilizados testes neuropsicológicos que avaliaram QI, funções viso -espaciais e

memória visual, memória imediata e habilidades de aprendizagem verbal auditiva, função motora fina e atenção. Os indivíduos com PKU apresentaram baixos índices de selênio, co-enzima Q10 e catalase e altos níveis de malondialdehide, quando comparados ao grupo controle. Os testes estatísticos mostraram correlação significantemente negativa entre as concentrações de selênio no plasma e as medidas nos testes de performance cognitiva, com mais emissões de erros, flutuação de atenção, inconsistência do tempo de resposta, durante a realização dos testes. A deficiência em selênio foi associada com um pior desempenho nas provas de atenção. Os autores concluíram que as baixas concentrações de selênio podem estar associadas, de modo negativo, às funções cerebrais, co mo diminuição dos neurônios e, consequentemente, a várias disfunções, como, por exemplo, o controle da atenção sustentada e impulsividade, que são funções cognitivas dependentes do córtex pré-frontal. Os autores ressaltaram que é importante não somente o c ontrole de níveis de Phe no sangue de indivíduos com PKU, mas também de outros componentes nutricionais, tal como o selênio, pois este está associado com déficits nas funções específicas de atenção, mas não com outras funções executivas.

Spronsen e Burgard (2008) apresentaram um estudo intitulado: "A Verdade sobre o Tratamento de Pacientes com PKU depois da Infância". Os autores apresentaram que, nos últimos anos, houve um aumento do número de manuais ou diretrizes para o tratamento da PKU. Informaram que a maioria desses guias é voltada aos cuidados com as crianças e menos com os adultos, embora todas as publicações nesta área apresentem a importância do controle da dieta por toda vida. Nessa revisão, foram encontrados guias que apresentaram que exames neurológicos por imagens deveriam fazer parte da rotina de acompanhamento desses indivíduos. Enfatizaram que é necessário desenvolver estudos em genética com esses indivíduos e que a maioria dos guias nem abordam este assunto. Informaram que os manuais pecam em informar quanto aos aspectos nutricionais e os riscos de dieta não adequada. Relataram, também, a necessidade de suporte psicológico tanto para o paciente, quanto para sua família. Há diferentes normativas aplicadas ao tratamento de indivíduos com PKU, que mostram a grande variabilidade de propostas de tratamento. Nesse estudo de revisão, os autores apresentaram que a maioria dos guias informa sobre níveis plasmáticos de concentração de Phe e dieta, mas nem sempre se preocupa em apresentar para

esta população tópicos relacionados às questões neuropsicológicas, psicológicas ou nutricionais e a importância destas no decorrer da vida desses indivíduos.

Simon et al. (2008) realizaram um estudo sobre qualidade de vida em indivíduos adolescentes e jovens adultos com PKU. Informaram que o conceito de qualidade de vida é multidimensional e que a doença e o tratamento trazem impactos na qualidade de vida e bem estar emocional. Apesar da PKU, identificada e tratada precocemente ser relativamente benigna, com baixo número de hospitalizações, é necessário monitoramento contínuo e regular dos níveis sangüíneos de Phe, além da manutenção de complexa dieta por toda sua vida, o que caracteriza que o indivíduo é portador de uma doença crônica. A partir da auto percepção, após a aplicação de um questionário sobre qualidade de vida em 67 indivíduos adultos, pareados a um grupo de pessoas típicas, a análise do status social revelou pobre percepção de qualidade de vida, tendência a atraso ou baixa autonomia, o que resultou, como conseqüência, em problemas na estruturação social, refletindo nas relações interpessoais, educacionais e profissionais, quando comparado a seus pares. Entretanto, a PKU, apesar de ser uma doença crônica, quando diagnosticada, tratada e acompanhada durante as várias etapas da vida, não impossibilita o desenvolvimento de ajustes emocionais.

Bercovich et al. (2008) realizaram pesquisa sobre genótipo-fenótipo e mutações na PHA. Descreveram que existem mais de quinhentas diferentes mutações com variáveis conseqüências fenotípicas na PKU. Essas mutações são uniformemente distribuídas ao longo dos exons do gene PHA. Existe grande variabilidade quanto à correlação entre o fenótipo e o espectro da mutação, sendo difícil estabelecer correlação entre o genótipo e fenótipo. Foram obtidas 180 amostras de DNA de pacientes com PKU, que foram divididos em grupos conforme a classificação do nível de Phe no plasma, ou seja, PKU clássica, PKU leve, PKU moderada, Hiperfenilcetonúria. Foi analisado o DNA dos pacientes para mutações em todo o exon 13 do gene PHA. Foram encontradas 48 diferentes mutações. Na PKU clássica, foram detectadas mutações em 148 dos 154 alelos, enquanto que, na hiperfenilcetonúria, foram detectados em 55 dos 72 alelos.

2.5 REVISÃO DOS TRABALHOS BRASILEIROS COM O TESTE DE *SCREENING*DE DESENVOLVIMENTO DE DENVER II (TSDD -II)

O Teste *Screening* de Desenvolvimento Denver foi publicado pela primeira vez em 1967 (FRANKENBURG; DODDS, 1967), revisado e publicado com novos itens em 1992, como Teste de *Screening* de Desenvolvimento Denver II (FRANKENBURG et al., 1992a; FRANKENBURG et al., 1992b).

O Teste de *Screening* de Desenvolvimento Denver II (TSDD-II) ainda não está padronizado para a população brasileira, mas vem sendo muito utilizado no Brasil, como instrumento de triagem do desenvolvimento infantil, por diversos profissionais da área da saúde. A seguir, serão apresentados estudos brasileiros que utilizaram, em sua metodologia, o TSDD-II.

Halpern et al. (1996) realizaram estudo para identificar crianças que apresentavam fatores de risco para atrasos de desenvolvimento neuropsicomotor, relacionando o peso ao nascimento e à situação sócio-econômica familiar. Após o parto, foram entrevistadas 5.304 mães de crianças que residiam na zona urbana. As informações foram coletadas por meio de questionário, enfocando variáveis reprodutivas, demográficas, sócio-econômicas e ambientais. Uma amostra aleatória de 20% das crianças foi visitada aos 12 meses de idade, e o desenvolvimento foi avaliado por meio do TSDD-II. Das 1.362 crianças avaliadas durante o primeiro ano de vida, 463 (34%) apresentaram teste sugestivo para atraso no desenvolvimento. Os resultados indicaram que o baixo peso ao nascimento e situações sóci oeconômicas estavam fortemente associados com potenciais atrasos no desenvolvimento de crianças aos 12 meses de idade.

Fisberg et al. (1997) utilizaram o TSDD-II com o objetivo de comparar o desenvolvimento de 130 crianças subnutridas, com idade cronológica variando de dois a seis anos, vindas de nível sócio econômico baixo. Os procedimentos de avaliação ocorreram em dois momentos. Um inicial e o segundo, após seis meses de intervenção nutricional com suplemento alimentar enriquecido com ferro. A maior parte das crianças teve desempenho norma I, tanto na primeira aplicação (70,8%), como na segunda (80,8%). Na comparação dos resultados, 76,9% não modificaram o desempenho e 18,4% melhoraram significativamente. Não foram encontradas

diferenças significantes quanto ao sexo, mas houve melhora significante entre as crianças de quatro a seis anos. Concluíram que, além do aspecto nutricional, fatores como prontidão para aprendizagem, organização familiar e orientação psicopedagógica favoreceram o desenvolvimento, mesmo considerando-se o baixo nível socioeconômico da população estudada.

Coelho et al. (1998) realizaram um estudo para avaliar o conhecimento de pais de crianças recém-nascidas de alto risco a respeito do desenvolvimento infantil dos filhos, a fim de conhecer o nível de informação a ser oferecido a esses pais e de sistematizar um serviço de orientação familiar. A casuística foi composta por três grupos: Grupo A: pais de crianças de alto risco; Grupo B: pais de crianças de pré-escola particular; e Grupo C: pais de crianças de pré-escola pública. Os pais foram entrevistados, utilizando-se 12 itens extraídos do TSDD-II, abrangendo áreas do desenvolvimento pessoal-social, de linguagem, motor fino e motor grosso.

Magalhães et al. (1999) realizaram um estudo para verificar a validade do TSDDII para um grupo de crianças pré-termo, que participavam de um programa de acompanhamento de recém-nascidos de alto risco. A casuística incluiu 29 crianças com idade gestacional abaixo de 32 semanas e/ou peso inferior ou igual a 1.500 gramas. As crianças foram acompanhadas por meio da utilização do TSDD-II, realizando avaliações aos 12, 18 e 24 meses. As respostas das crianças pré-termo foram comparadas aos dados da amostragem normativa do instrumento. Dos 53 itens examinados, 22% apresentaram respostas diferenciais entre as crianças pré-termo e os dados da amostragem normativa. Houve diferença estatisticamente significante entre o desempenho das crianças pré-termo e os dados normativos. Os resultados apontaram para a necessidade da validação des se teste para a realidade brasileira, pois aspectos culturais e sociais estão envolvidos e podem influenciar no desempenho das crianças brasileiras.

Cunha (2000) avaliou o desenvolvimento de 132 crianças de zero a 12 meses de vida por meio do TSDD-II, considerando as variáveis sexo, peso ao nascimento, estado nutricional e condições sócio-econômicas. Das 132 crianças avaliadas, 60% tiveram o desempenho normal e 39,4%, desempenho alterado. Os dados revelaram que o peso ao nascimento e a prematuridade foram variáveis significantes para o atraso do desenvolvimento no primeiro ano de vida. Nes se estudo, as variáveis, a condição nutricional, o nível sócio-econômico e o grau de

instrução escolar das mães não foram estatisticamente significantes em relação ao desempenho das crianças nas habilidades de desenv olvimento.

Bruck et al. (2001) realizaram um estudo com o objetivo de detectar anormalidades neurológicas em crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Foram avaliadas 43 crianças infectadas pelo HIV (grupo 1); 40 crianças soro revertidas (grupo 2); e 67 crianças do grupo controle (grupo 3), por meio de Exame Neurológico, TSDD-II, Teste de Adaptação Clínica, Escala Lingüística e Desenvolvimento Auditivo (CAT/CLAMS). Nas crianças do grupo 1 e 2, foram encontrados sinais de hiperatividad e, irritabilidade e hipotonia, não havendo correlação estatisticamente significante entre as crianças infectadas e as soro revertidas. Alterações do desenvolvimento foram mais freqüentes no grupo de crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana.

Gontijo et al. (2001) realizaram estudos, comparando características do desempenho neuromotor de crianças HIV positivo com crianças soro negativas. A casuística foi constituída por 28 crianças na faixa etária entre zero e três anos, 14 com HIV positivo e 14 HIV negativo. A avaliação do desenvolvimento ocorreu por meio da escala *Bayley Infant Neurodevelopment Screener* (BINS) e do TSDD-II. Foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos, principalmente nas habilidades motora grossa e de linguagem. O sentido dessas diferenças indica desempenho inferior do grupo de crianças HIV positivo quando comparado com o grupo HIV negativo nas funções motoras e de linguagem.

Halpern et al. (2002) verificaram a prevalência de suspeita de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor em crianças aos 12 meses, por meio do TSDD-II. Foram avaliadas 1363 crianças e houve suspeita de atraso no desenvolvimento naquelas que apresentaram falhas em um ou mais itens do TSDD-II. Verificou-se que as crianças que apresentaram maiores riscos de suspeita de atraso em seu desenvolvimento foram: as mais pobres, com mais baixo peso, as que apresentaram idade gestacional inferior a 37 semanas, as que tinham mais de três irmãos e as que haviam recebido leite materno por menos de três meses ou não haviam sido amamentadas. As crianças que apresentaram um índice peso/idade, aos seis meses, menor ou igual a 2 desvios-padrão da referência tiveram risco dez vezes maior de suspeita de atraso no desenvolvimento. Houve diferenças importantes nas quatro áreas avaliadas: a escala do desenvolvimento motor mostrou o maior

percentual de suspeita (15%), seguida pela escala pessoal-social (5,5%) e, em proporção bem menor, pelas escalas de motricidade fina (1,6%) e de linguagem (menos de 1%).

Bruck et al., (2002) verificaram se a avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor por meio dos testes de triagem de desenvolvimento aos dois anos poderia prever o desenvolvimento das crianças aos cinco anos. Foram avaliadas 57 crianças aos dois e cinco anos de idade, por meio do Teste de QI e TSDD-II. Das 57 crianças, 25 tiveram duas ou mais reprovações nos testes de triagem aos dois anos e, destas, 20 apresentaram QI abaixo do normal, ou seja, 80% das crianças que tiveram duas ou mais reprovações aos 2 anos apres entaram desempenho insatisfatório no teste de QI. Aos 5 anos de idade, 22 dos 57 pacientes ti veram duas ou mais reprovações nos testes e, destes, 90% obtiveram desempenho abaixo do normal no teste de QI, o que demonstrou que houve relação e dependência na avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor aos dois anos e desenvolvimento cognitivo aos cinco anos. Além disso, demonstrou que duas ou mais reprovações nos testes de triagem representam risco estatisticamente significativo de rebaixamento cognitivo aos cinco anos.

Caon et al. (2003a) observaram o desempenho neuropsicomotor de três pares de gêmeos, matriculados em creches da rede municipal de ensino. A avaliação constou do instrumento TSDD-II. O par A foi constituído por meninos de 10 meses (nove meses por idade corrigida), nascidos de parto cesariana, prematuros de 34 semanas, ambos com peso e comprimento baixos ao nascimento e história de morbidade neonatal. O par B foi composto por meninas de 13 meses, também nascidas de parto cesariano, a termo. Uma das crianças apresentou baixo comprimento ao nascer e morbidade neonatal. No par C, estavam crianças discordantes no gênero, com 16 meses de idade, nascidas de 37 semanas gestacionais, de parto normal, ambos com peso e comprimento baixos ao nascer. Uma das crianças, a do sexo masculino, apresentava história de morbidade neonatal. Os resultados, numa análise intra-pares, indicaram diferenças entre as áreas avaliadas, com unanimidade na suspeita de atraso. No par A, ambas as crianças apresentaram desenvolvimento questionável na área da linguagem, e uma delas apresentou, ainda, suspeita de atraso na área pessoal-social. No par B, ambas apresentaram desenvolvimento questionável na área da linguagem e pessoal -social,

enquanto uma delas (B2) revelou, como suspeito de atraso, o desenvolvimento motor fino-adaptativo. No par C, a menina apresentou suspeita de atraso nas quatro áreas avaliadas, e o menino, em três áreas, excetuando-se a área motora grosseira. Na pesquisa, ficou evidente a discordância qualitativa intra-par de fatores de risco para atraso no desenvolvimento e a marcada suspeita de atraso.

Caon et al. (2003b) realizaram um estudo para verificar a incidência de suspeita de atraso nas áreas de linguagem e de sociabilidade, em crianças institucionalizadas, em idade precoce. Foram avaliadas 65 crianças de zero a dois anos, matriculadas em oito creches, por meio do TSDD-II. As idades extremas dos participantes foram de quatro e 17 meses, com média de 10,5 meses. Na área do desenvolvimento da linguagem, a incidência de suspeita ocorreu para 31 participantes. Conjuntamente com suspeita de atraso na conduta pessoal-social, a incidência aumentou consideravelmente, somando 52 crianças. O atraso isolado na área pessoal-social foi encontrado em duas crianças. Os resultados revelaram a importância da estimulação do desenvolvimento infantil no ambiente das creches.

Caon et al. (2003c) verificaram a incidência de suspeita de ADNPM e seus possíveis determinantes, em 110 crianças de ambos os sexos, matriculadas em creches municipais, da faixa etária de zero a dois anos, por meio do TSDD-II. O desenvolvimento neuropsicomotor encontrou-se dentro da normalidade para 13,8%. Foi evidenciado como questionável o ADNPM em 56 crianças (86,2%), com predomínio absoluto de prejuízo na área da linguagem (94,6%), seguida pela área pessoal-social (41%), motor fino-adaptativo (12,5%) e motor grosseiro (8,9%). As variáveis que se mostraram estatisticamente significativa s foram: o peso ao nascimento, a ocorrência de gemelaridade, o estado nutricional e o aleitamento materno. Os resultados encontrados nesse estudo requerem análise mais aprofundada em termos de padronização e validação do TSDD-II, em vista da alta incidência de alteração do desenvolvimento na área da linguagem e na inter-relação entre as variáveis para a determinação etiológica de atrasos e o embasamentos de ações para intervenções.

Rezende et al. (2003) avaliaram 33 crianças de zero a 36 meses que freqüentavam creches da cidade de São Paulo, por meio do TSDD-II, enfocando as habilidades de linguagem e pessoal-social. Destas, 18 eram do sexo masculino e 15 do feminino. Todos foram avaliados em dois momentos, num intervalo de cinco

meses entre eles. As crianças eram de nível sócio-econômico homogêneo. Os resultados foram não-significantes na área de linguagem e significantes na pessoal-social. Concluiram que a creche pode ter contribuído para a obtenção des ses resultados

Silva et al. (2004) realizaram um estudo para verificar a existência de ADNPM em 15 indivíduos com cardiopatia congênita não-corrigida. A média de idade das crianças foi de 6,7 meses. A avaliação do desenvolvimento foi realizada por meio do TSDD-II. A suspeita de atraso foi evidenciada em 14 crianças (93%). O pior desempenho entre os domínios avaliados foi na motricidade grosseira, seguido de linguagem e motricidade fina. O pessoal-social estava adequado em quase todos os indivíduos.

Levy e Rech (2004) compararam as influências de um programa fisioterapêutico ambulatorial ou domiciliar no desenvolvimento neuropsicomot or de 11 crianças nascidas pré-termo. Onze crianças e seus familiares participaram do estudo. Os familiares responsáveis assistiram a uma palestra de instrução e a um vídeo de demonstração do protocolo de exercícios e responderam a um questionário. As crianças foram divididas em grupo ambulatorial, com seis participantes e grupo domiciliar, com cinco participantes. Os grupos foram acompanhados por 12 semanas, e todas as crianças foram avaliados pelo TSDD-II no início e no final do programa. O grupo ambulato rial era atendido no ambulatório de fisioterapia motora, duas vezes na semana, com terapia motora individual, durante 30 minutos. O grupo domiciliar recebeu a orientação de realizar o protocolo de exercícios por seus familiares, também duas vezes na semana, em suas residências. Os responsáveis de ambos os grupos foram orientados para que pudessem realizar o protocolo de exercícios nos outros dias da semana, se assim desejassem. Os resultados do TSDD-II, na primeira e na última avaliação, mostraram decréscimo dos itens de atenção e falha na maioria das categorias propostas. Essa tendência de decréscimo dos itens de atenção e falha é sugestiva da resposta positiva ao programa de intervenção motora em ambos os grupos pesquisados.

Barichello e Rech (2004) realizaram um estudo para verificar a influência da pneumopatia crônica sobre o desenvolvimento motor e cognitivo de crianças de zero a seis anos de idade, comparando-as com crianças típicas. Foram avaliadas 48

crianças, 24 destas, pneumopatas (GA) e 24 crianças típicas (GB). Os dois grupos foram avaliados e reavaliados num intervalo mínimo um mês e 15 dias e, no máximo, em três meses. O desenvolvimento motor e cognitivo foi avaliado por meio do TSDD-II. Não houve diferenças significativas em relação a idade, sexo, cor, índice de massa corporal (IMC), tipo de parto, escolaridade do chefe da família, nível sócio-econômico e fumo domiciliar entre os grupos. As crianças pneumopatas apresentaram maior número de internações do que as típicas. Na primeira avaliação do TSDD-II, no GA, foram encontradas 22 crianças com suspeita de atraso no desenvolvimento e, no GB, cinco crianças. Na segunda avaliação, no grupo GA, foram encontradas 19 crianças com suspeita de atraso no desenvolvimento e, no GB, cinco crianças apresentaram suspeita de atraso no desenvolvimento. Concluiu-se, portanto, que a doença pulmonar crônica pode estar relacionada com o atraso no desenvolvimento motor e cognitivo.

Klausing et al. (2004) buscaram identificar dificuldades encontradas na aplicação do TSDD-II por alunos do Curso de Medicina. As principais dificuldades foram: inexperiência/desconhecimento do teste, clareza dos itens da tabela, dispersão das crianças, tabelas de difícil leitura pela má qualidade, ausência dos pais ou responsáveis e pouco tempo para a aplicação dos testes. Os autores concluíram que a aplicação adequada desse teste exige a associação entre conhecimento e prática do protocolo, habilidades individuais do aplicador, espaço e tempo adequados.

Amador e Condino-Neto (2004) analisaram, prospectivamente, o desenvolvimento por meio do TSDD-II de dois grupos de crianças: o primeiro, constituído por sete crianças com displasia broncopulmonar (DBP) e o segundo, por 15 crianças sem DBP, todas nascidas com peso inferior a 1.500g. Os resultad os indicaram que todas as crianças do grupo com DBP apresentaram algum tipo de alteração; no grupo controle, somente uma apresentou alteração.

Rezende et al. (2005a), utilizando o TSDD-II, realizaram um estudo com o objetivo de observar, de modo sistematizado, habilidades motoras de crianças consideradas normais, que freqüentam creches da cidade de São Paulo. A amostra foi composta por 30 crianças da faixa etária de zero a quatro anos, que foram triadas em três momentos distintos, ao longo de dois anos. An alisando-se as triagens,

observaram que as crianças melhoraram seu desempenho motor após terem ingressado nas creches.

Rezende et al. (2005b) utilizando o TSDD-II, realizaram um estudo com o objetivo de observar, de modo sistematizado, habilidades das área s de linguagem e pessoal-social de uma corte de crianças consideradas normais, que fregüentavam creches de bom padrão de qualidade da cidade de São Paulo. A amostra foi composta por 30 crianças da faixa etária de zero a quatro anos, com nível sócio econômico homogêneo (baixa superior), que foram triadas em três momentos distintos: o intervalo entre as duas primeiras avaliações foi de, aproximadamente, seis meses e, entre a segunda e a terceira, foi de aproximadamente um ano. O grupo foi formado por 17 meninos e 13 meninas. Na primeira avaliação, considerando-se a área pessoal-social, 80% apresentaram resultados adequados e 20% apresentaram atenção ou atraso. Na segunda avaliação, 100% estavam adequadas. Na terceira avaliação, 93% obtiveram resultados adequad os e 6,7% apresentaram atenção ou atraso. Na avaliação da área da linguagem, na primeira avaliação, 76,7% obtiveram resultados adequados e 23,3%, apresentaram atenção ou atraso. Na segunda, 83,33% estavam adequados e 16,67% apresentaram atenção ou atraso. Na terceira avaliação, 73,33% obtiveram resultados adequados e 26,67% apresentaram atenção ou atraso. Os autores concluíram que, provavelmente, as habilidades das crianças na área pessoal-social tenham sido incrementadas pelas condições das instituições, o que não ocorreu na área da linguagem. Quanto às habilidades de linguagem, aparentemente, não houve qualquer modificação por frequentarem as creches. Isto pode ser interpretado de dois modos: ou já estavam em um bom patamar ao começar a frequentá -las, ou as instituições não estão favorecendo o desenvolvimento máximo das potencialidades das crianças. Infere-se que a primeira hipótese não seja de toda verdadeira, pois crianças apresentavam atenção e atrasos para esse desenvolvimento. Relataram que a proporção adulto/criança diminui após as crianças completarem 3 anos de idade e que esta é uma variável que deve ser mais aprofundada em outros estudos.

Rezende et al. (2005c), utilizando o TSDD-II, realizaram um estudo, triando as habilidade do desenvolvimento de 66 crianças (37meninos e 29 meninas) de dois a três anos, que freqüentavam quatro instituições públicas de educação infantil. A maior parte das famílias desta amostra (62,74%) ganhava até cinco salários mínimos

por mês. As adequações de cada área do desen volvimento foram: pessoal-social (N=54; 81,8%), motor fino (N=53; 80,3%), motor grosso (N=53, 80,3%) e linguagem (N=49; 74,2%). Na área de linguagem, as crianças obtiveram os piores resultados.

Chermont et al. (2005) avaliaram o desenvolvimento de 20 crianças com idades entre um e dois anos, prematuras ao nascimento e com peso até 2.500g. Destas, 90% das crianças manifestaram alteração em, pelo menos, uma das quatro áreas avaliadas, antes dos três anos de idade; 20% das crianças apresentaram alteração no desenvolvimento motor-grosseiro, todas com um ano de idade; 65% tiveram alteração na linguagem, a maioria com dois anos e 65% apresentaram alteração no comportamento pessoal-social. Ressaltaram a necessidade de acompanhamento rigoroso de recém-nascidos prematuros por meio de programas de seguimento, composto por equipes multidisciplinares, no sentido de prevenir e detectar, precocemente, os desvios no desenvolvimento global des sas crianças.

Affonso et al. (2005) compararam o desempenho de áreas motoras e de linguagem em 135 crianças, de ambos os sexos, de quatro anos de idade, freqüentadoras de escola pública de ensino infantil, por meio do TSDD-II. As crianças falharam mais em provas da área da linguagem; porém, essas crianças, que são de risco para o desenvolvimento, apresentaram forte associação entre desenvolvimento motor e o de linguagem. Concluíram que a área motora e a área de linguagem, quando avaliadas juntas, permitem melhor diagnóstico de atrasos no desenvolvimento.

Beteli e Rezende (2006) descreveram o perfil de desenvolvimento, por meio do TSDD-II, especialmente da linguagem, de 150 crianças de quatro meses e 23 dias até cinco anos e sete meses, com renda média familiar de 7,6 salários mínimos e que freqüentavam três instituições de educação infantil consideradas de boa qualidade. Não houve associação estatística dos resultados em relação ao sexo. Em termos de resultado global, houve melhora estatisticamente significante ao longo das cinco avaliações para as áreas avaliadas, exceto para a linguagem. O desempenho da linguagem se manteve igual ao longo dos cinco momentos. Com este resultado, apresentaram as seguintes possibilidades para explicar seus achados: as três instituições não estavam conseguindo aperfeiçoar as condições, de modo a propiciar às crianças o pleno desenvolvimento de suas habilidades de linguagem, e/ou o instrumento utilizado não possibilitou a triagem adequada das crianças nesta área. A

favor da primeira possibilidade, há o fato de que as habilidades de linguagem parecem declinar quando as crianças alcançam três anos de idade, melhorando mais tarde. Exatamente neste período, o módulo educadora/crianças está abaixo do nível recomendado. Quanto à segunda possibilidade, tem -se que o TSDD-II ainda não está validado para a Língua Portuguesa empregada no Brasil. Conclui ram que freqüentar as creches pode ter sido benéfico para o desenvolvimento das crianças no que tange ao desenvolvimento global. No caso das habilidades de linguagem, há necessidade de novas pesquisas.

Schirmer et al. (2006) avaliaram a influência da idade gestacional (IG) e do peso ao nascimento na aquisição da linguagem e no neurodesenvolvimento em 69 crianças de três anos de idade, que nasceram prematura s, com peso >1.500g e entre 1.500-2.500g. As avaliações constaram de exame neurológico clínico, TSDD-II, Escala *Bayley* II e avaliação da linguagem. Concluiram que crianças nascidas prematuras e com baixo peso ao nascimento apresentam maiores risco de terem atraso no desenvolvimento da linguagem. As crianças com atraso no desenvolvimento de linguagem apresentaram desempenho cognitivo e psicomotor inferior ao das com desenvolvimento típico.

Kreling et al. (2006) ressaltaram que o TSDD-II foi adequado para a avaliação do desenvolvimento de recém-nascidos de baixo peso e com fatores de risco neonatais para atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Participaram do estudo 87 recém-nascidos de muito baixo peso. Dos 87 lactentes, avaliados aos 12 meses de idade corrigida: 54 (62,1%) apresentaram respostas normais ao teste TSDD-II; 33 (37,9%) respostas alteradas; e 14 (16,1%) tinham paralisia cerebral. O grande percentual dos recém-nascidos de baixo peso apresentou alterações do desenvolvimento neuropsicomotor, intensas para alguns, aos 12 meses de idade corrigida. O pior desenvolvimento está associado a alterações adquiridas no sistema nervoso central, à insuficiência respiratória e possivelmente, à imaturidade e/ou ao reduzido peso ao nascimento, como observado em outros estudos. Os autores destacaram que o TSDD-II não estabelece um prognóstico definitivo quanto à evolução neuropsicomotora, especialmente nos casos em que o número de respostas inadequadas é pequeno. Uma parcela desses casos pode apresentar boa evolução ao longo do tempo.

Cachapuz et al. (2006) determinaram a prevalência de suspeita de atraso de linguagem e possíveis associações entre fatores ambien tais e biológicos em 204 crianças de até seis anos. Foi aplicado um questionário às mães das crianças, contendo questões que contemplavam o histórico gestacional, neonatal e o desenvolvimento ao longo da infância. A aquisição da linguagem foi avaliada por meio do TSDD-II. A ênfase do estudo foi nas variáveis ambientais, considerando -se aquelas relativas à linguagem, como: estímulo familiar em casa, brinquedos, características pessoais e interacionais da criança. Os resultados mostraram uma prevalência de suspeita de atraso de linguagem em 26%. Os fatores ambientais e biológicos, que se associaram ao desfecho no modelo final da regressão logística, foram: renda familiar, escolaridade materna, intervalo interpartal, interesse da criança e estímulo à linguagem. Es se estudo mostrou que situações estressantes vividas por crianças de baixa renda e criadas por mães com baixa escolaridade afetam, sobremaneira, a estrutura familiar e o estímulo à linguagem infantil, comprometendo a aquisição e o desenvolvimento da linguagem.

Gurgel et al. (2006a) correlacionaram o desenvolvimento de 48 crianças, de um a cinco anos de idade, ao grau de desnutrição que apresenta vam. As crianças foram agrupadas segundo os critérios do nível de desnutrição. Foram analisados os dados referentes ao seu desempenho final na aplicação do instrumento em cada área e o número de áreas com alteração. Da população estudada 31,3% das crianças não foram submetidas à avaliação. Dentre as 33 crianças que compuseram a amostra, 15,15% foram classificadas como desnutrida s moderadas e 84,85% como leves. Em relação ao desempenho final no teste, 32% das crianças desnutridas leves apresentaram desenvolvimento normal, e nenhuma criança desnutrida moderadamente obteve tal classificação. Ao analisarem o desempenho de cada área, encontraram diferença estatística na área motora fina. Em relação ao número de áreas alteradas, não houve relação significante. Concluíram que é necessário buscar ações em saúde que visem não somente ao fim da desnutrição, mas também à minimização de sua amplitude.

Gurgel et al. (2006b) avaliaram habilidades de desenvolvimento de 66 crianças pré-escolares, destas, 37 eram meninos e 29 meninas, de idade cronológica variando de dois a três anos, por meio do TSDD-II, atendidas em creches e pré-escolas municipais localizadas na região de Campo Limpo, da cidade

de São Paulo. Os resultados obtidos mostraram que, na área da linguagem e na área pessoal-social, mas especialmente na área da linguagem, as crianças apresentaram mais atrasos e sinais de atenção e menos alterações nas áreas motora grossa e fina. Concluíram que, em instituições de bom padrão de atendimento, os resultados tendem ser diferentes, ou seja, as criança s são mais adequadas nas áreas de linguagem, pessoal-social e motora fina e bem pior na motora grossa. Nestas, as famílias apresentam condições sociais e econômicas melhores. Percebe-se, deste modo, o quanto o desenvolvimento infantil é afetado pelas condições em que as crianças estão submetidas na relação família, creche e pré-escola.

Pilz e Schermann (2007) verificaram a prevalência de suspeita de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e possíveis associações a fatores ambientais e biológicos, bem como à competência materna, em 197 crianças de até seis anos. Foi aplicado um questionário às mães, contendo perguntas sobre fatores socioeconômicos, reprodutivos, condições da criança ao nascer, patologia da criança, estrutura familiar, atenção à criança e componentes da competência materna. A suspeita de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor das crianças foi avaliado por meio do TSDD-II. Os resultados mostraram prevalência de suspeita de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor de 27%. As análises multivariadas mostraram que os fatores associados à suspeita de atraso no desenvolvimento foram: baixa renda familiar, gestação materna com intervalo interpartal inferior a 18 meses e o fato de as mães não terem recebido apoio dos pais da criança. Os resultados afirmam a importância de programas de geração de renda, educação em saúde e planejamento familiar para a prevenção de atraso no desenvolvimento infantil.

2.6 TRABALHOS BRASILEIROS COM ESCALA DE DESENVOLVIMENTO COMPORTAMENTAL DE GESELL E AMATRUDA (EDCGA)

A seguir serão apresentados estudos brasileiros que utilizaram a EDCGA em sua metodologia.

Paine e Pasquali (1982) realizaram estudo longitudinal, avaliando o crescimento e o desenvolvimento psicomotor de 123 crianças nascidas a termo, com peso apropriado para a idade gestacional (BIG) e de 60 crianças a termo, porém pequenas para a idade gestacional (PIG), dos quatro aos 18 meses de idade. Tanto o aumento de altura, quanto o desenvolvimento psicomotor medido pelo E DCGA mostraram relação significativamente com status socioeconômico no grupo BIG. Adicionalmente, a altura mostrou-se significativamente correlacionada com o desenvolvimento psicomotor dos oito aos 18 meses, somente no grupo PIG. Tais resultados apontam para associação precoce do ambiente socioe conômico com o desenvolvimento psicomotor nas crianças PIG e indicam a importância da nutrição pós-natal refletida pela altura no desenvolvimento psicomotor, em crianças nascidas PIG. A influência do status socioeconômico sobre a altura e o desenvolvimento psicomotor no grupo PIG são hipoteticamente considerados como ocorrendo, pelo menos em parte, pela interação entre nutrição pós-natal e deficiências no crescimento intra-uterino.

Méio et al. (1992) discutiram as possíveis repercussões das alterações nas habilidades psicomotoras, baseados no estudo com 100 crianças, 53 prematuros, sobreviventes de uma Unidade de Cuidado Intensivo Neonatal. As crianças foram testadas entre as idades de 12 e 72 meses. A maioria dos participantes, com o peso abaixo de 1.500g ao nascimento, mostrou alterações significativas nas provas da EDCGA, especialmente nas áreas adaptativas, motor a fina e linguagem.

Sobolewski et al. (1996), com o objetivo de identificar as alterações neurológicas em recém-nascidos (RN) de baixo peso (inferior a 2.500g) e os seus fatores de risco, acompanharam 75 crianças nascidas por dois anos. Foram realizadas comparações com modelos propostos por Gesell (EDCGA) e avaliação com ultra-sonografia de crânio, realizada no primeiro semestre de vida e considerada alterada quando apresentasse sinais de hemorragia intracraniana, dilatação ventricular, imagens císticas e aumento de hipercogenicidade. Esse exame foi repetido semestralmente, quando observado qualquer uma dessas alterações, ou se diagnosticada alguma alteração clínica. Na aplicação da EDCGA, foi considerado anormal quando a criança apresentasse, pelo menos, uma avaliação alterada entre os quatro setores (motor, adaptativo, linguagem e pessoal-social). A incidência de alteração de desenvolvimento neuro psicomotor (DNPM) foi de 34,6%, sendo que

92,3% deste índice estava associado com Apgar de primeiro minuto <=7. Nessa pesquisa, no seguimento de dois anos, das 26 crianças classificadas pela EDCGA como apresentando alterações, 70% foram consideradas normai s ao final do período estudado. Os autores ressaltaram que as alterações clínicas do DNPM são variáveis e dependentes dos fatores peri-natais. Crianças com fatores de risco, considerados marcadores clínicos (como, por exemplo, prematuridade, muito baixo pe so, etc.) devem ser monitorizadas, pois são potencialmente sujeitas às alterações neurológicas futuras.

Méio et al. (1999) revisaram, retrospectivamente, os prontuários de 119 crianças internadas no Berçário de Alto Risco. Os fatores de risco peri -natais foram correlacionados com a evolução das crianças, e o resultado do Quociente de Desenvolvimento (QD), avaliado pelo EDCGA, foi realizado entre os 12 e os 24 meses de idade. Observaram que o peso do nascimento, a ventilação mecânica e a sepse se associaram à EDCGA anormal. Os autores ressaltaram a importância de priorizar o acompanhamento dos RN com esses fatores de risco no período perinatal.

Hage et al. (2004) verificaram o desempenho de 25 (GE) crianças de três a seis anos, com diagnóstico de alterações específicas da linguagem (AEDL), em comparação com 50 (GC) crianças normais, da mesma faixa etária, por meio da EDCGA. As crianças do GC apresentaram desempenho satisfatório e melhor do que as crianças do GE em todos os campos da escala. O valor da mediana do GE foi limítrofe nos comportamentos adaptativo e social-pessoal, já no de linguagem, foi extremamente rebaixado. Concluíram que as alterações de linguagem interferiram na avaliação dos outros campos do desenvolvimento (adaptativo e pessoal -social).

Contesini et al. (2006) descreveram o desenvolvimento global e de vocabulário em sujeitos, na faixa etária de dois anos e seis meses a dois anos e oito meses, nascidos grandes para a idade gestacional (GIG). Foram aplicados os seguintes desenvolvimentos: Escala de Desenvolvimento de Gesell, para avaliar o desenvolvimento global; o teste de Linguagem Infantil – ABFW, para verificação da competência lexical. Foi encontrado um perfil diferenciado entre os sujeitos: o sujeito 1 apresentou desenvolvimento normal; o sujeito 2 apresentou defasagem nas áreas adaptativa e de linguagem; e o sujeito 3, defasagem específica na área de linguagem. O desenvolvimento global e lingüístico nos casos avaliados apontou

diversidade nas performances, com um quadro de normalidade e d ois quadros de defasagens em graus distintos. Embora o número de sujeitos tenha sido peque no, os dados obtidos indicaram a necessidade de acompanhamento da população GIG com maior atenção, visando ao estabelecimento de condutas preventivas.

Lamônica et al. (2007b) apresentaram um estudo com o objetivo de descrever habilidades lingüísticas e comportamentais em irmãos com Transtorno Global do Desenvolvimento, diagnosticados de acordo com os critérios do DSM-IV. Após cumprir os aspectos éticos de Pesquisa com Seres Humanos, foram avaliados dois irmãos, um do gênero masculino (13 anos - C1) e outro do feminino (6 anos -C2). A avaliação fonoaudiológica constou da observação comportamental, aplicação EDCGA, do Inventário Portage Operacionalizado (IPO) e da ADIR. Na avaliação comportamental, C1 apresentou atividade simbólica restrita, intenção comunicativa assistemática, produção de frases com até quatro elementos, realizou troca de turnos comunicativos e manteve contato ocular assistemático para iniciar a atividade comunicativa em seus turnos. Observaram-se comportamentos repetitivos e de autoestimulação, como bater os dedos em objetos, além de momentos agressivos e labilidade de humor e fala descontextualizada. C2 não apresentou brincadeira simbólica, nem intenção comunicativa, seja por gestos, ou oralmente. Observou-se balbucio indiferenciado e comportamentos repetitivos como balanceio de cabeça e pescoço e flapping. Solicitou, frequentemente, para bater palmas, juntando as mãos do examinador. Na EDCGA, quanto ao comportamento adaptativo, C1 apresentou escore compatível com 36 meses; quanto a motor grosseiro e delicado, 60 meses; quanto à linguagem e ao comportamento pessoal e social, 36 meses. C2 apresentou, quanto ao comportamento adaptativo, escore referente a 13 meses; quanto a motor grosseiro, 24 meses; referente a delicado, 15 meses; e quanto ao linguagem e comportamento pessoal-social, 6 meses, comportamento de respectivamente. No IPO, C1 apresentou desenvolvimento motor, cognição e linguagem compatível com 24 meses e socialização e autocuidados compatível com 12 meses. C2, nesta escala, apresentou desenvolvimento motor compatível a 13 meses e, em socialização, linguagem, autocuidados e cognição obteve escore compatível a 6 meses. C1 e C2 não conseguiram teto para a realização do TVIP. Na descrição das habilidades lingüísticas e comportamentais desses irmãos, é possível observar alterações graves nas habilidades comunicativas, nos comportamentos

motores, de autocuidados e de socialização, que deverão ser observadas no processo de reabilitação.

Ferreira et al. (2007c) apresentaram um estudo, com o objetivo de relatar os achados da avaliação fonoaudiológica em um indivíduo que apresenta va malformação de Dandy-Walker, com cisto intratentorial e hipoplasia do vermis cerebelar. O participante do estudo é uma criança do gênero masculino com três anos e três meses de idade. Realizou-se entrevista detalhada com os pais e seguintes procedimentos de avaliação: Observação do aplicaram-se os Comportamento Comunicativo; Early Language Milestone Scale (ELM); EDCGA e TVIP. Na história clínica, houve relato de prematuridade, ADNPM e da linguagem, refluxo gastroesofágico, estrabismo, irritabilidade e sinais de ataxia. O laudo da ressonância magnética confirma malformação de Dandy-Walker, com cisto intratentorial e hipoplasia do vermis cerebelar. Ao observar o comportamento comunicativo, verificaram-se raros momentos de intenção comunicativa; função comunicativa instrumental e de protesto; raras vocalizações não articuladas; ausência de gestos simbólicos; compreensão de ordens situacionais, acompanhadas ou não de gestos; dificuldade de imitação; exploração de objetos por meio de poucas ações, referente à fase sensório-motora; e seriação e uso convencional de objetos de acordo com as diferenças, seguindo um critério. Na aplicação da ELM, verificou-se defasagem significante na função auditiva expressiva. A função auditiva receptiva e a função visual também estavam prejudicadas. Observaram-se, na aplicação da EDCGA, desempenho de linguagem compatível com 13 meses; comportamento motor adaptativo e delicado entre 15-17 meses; e comportamento motor grosseiro e pessoal-social entre 18-20 meses. No TVIP, não atingiu o escore base do teste. A criança avaliada apresenta alterações habilidades comunicativas. motoras, cognitivas е de socialização, nas caracterizando Distúrbio Global do Desenvolvimento, como parte da malformação de Dandy-Walker, com cisto intratentorial e hipoplasia de vermis cerebelar, conforme descrito na literatura. Enfatizaram, assim, a importância das correlações anatômicas da malformação de Dandy-Walker como fator de risco para alterações das habilidades comunicativas.

Ferreira et al. (2007d) realizaram um estudo, com o objetivo de verificar habilidades comunicativas de irmãos do gênero masculino (C1: 23 meses; C2: 49 meses), diagnosticados com Síndrome Alcoólica Fetal (SAF). Realizou-se entrevista detalhada com a responsável legal pelas crianças e aplic aram-se os procedimentos de avaliação adequados à idade cronológica de cada criança: Observação do Comportamento Comunicativo; Early Language Milestone Scale (ELM); ABFW -Teste de Linguagem Infantil - Parte de Fonologia; e EDCGA. Na história clínica de C1, foi relatado o uso de bebida alcoólica pela mãe durante toda a gestação; prematuridade; baixo peso; Apgar 5 e 8; relato de fenótipo típico para SAF; atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e da linguagem. Na avaliação do comportamento comunicativo, observaram-se predomínio de gestos com raras produções orais; vocalizações não articuladas e articuladas; alternância de turnos comunicativos; brincar simbólico; imitação de gestos e brincadeiras; boa compreensão de ordens simples. Na aplicação da ELM, verificou-se defasagem na função auditiva expressiva e que a função auditiva receptiva e a função visual estavam dentro do esperado para a idade cronológica. A EDCGA evidenciou defasagem no desempenho de linguagem e motor adaptativo, compatíveis com a faixa etária de 18-20 meses. Na história clínica de C2, foram relatados, também, ing estão alcoólica pela mãe durante toda a gestação; prematuridade; baixo peso; Apgar 8 e 9; necessidade de incubadora; preferência por objetos que giram (ventilador e máquina de lavar roupa); impulsividade; forma de brincar estranha e inteligibilidade de fal a. Na avaliação do comportamento comunicativo, observaram-se predomínio de produções orais com até 6 elementos, jargão, alternância de turnos comunicativos, brincar simbólicos, imitação de gestos e dificuldades de compreensão de ordens simples. O vocabulário apresentou-se aquém do esperado para a idade cronológica e, no inventário fonológico, observou-se a ocorrência de processos não esperados para a idade. Na EDCGA, observaram-se comportamento motor grosseiro, fino e pessoal-social referente a 42-47meses e comportamento lingüístico e adaptativo a 30-35 meses. Conforme verificado nesse estudo, a SAF é capaz de comprometer a adaptação social desses indivíduos pela influência marcante do quadro clínico nas habilidades de linguagem, aprendizagem, coordenação motora e cognição.

2.7 TRABALHOS BRASILEIROS COM TESTE DE VOCABULÁRIO POR IMAGENS PEABODY (TVIP)

A seguir, serão apresentados estudos brasileiros que utilizaram, em sua metodologia, o TVIP.

Lamônica et al. (2006) realizaram um estudo, com o objetivo de descrever os achados fonoaudiológicos de uma família com diagnóstico clínico e genético da Síndrome Saethre-Chozen. Foram avaliados três membros da mesma família: a mãe (42 anos) e dois filhos, um do gênero masculino (13 anos) e outro do feminino (11 anos). Foram aplicados os testes: TVIP, o Teste Illinois de Habilidades Psicolingüísticas, Teste de Desempenho Escolar (TDE) e Token Test. No TDE, a mãe e a filha apresentaram escores inferiores nas habilidades de escrita, leitura e aritmética e o filho, escore na média apenas na aritmética; estando as demais inferiores. No TVIP, mãe e filha apresentaram pontuação baixa inferior e o filho, baixa superior. No Token Test, mãe e filha apresentaram comprometimento moderado e o filho, comprometimento leve. No ITPA, a genitora e a filha apresentaram comprometimento em todos os subtestes avaliados, evidenciando comprometimento das habilidades auditivas e visuais; o filho apresentou melhor desempenho nas habilidades visuais. Os indivíduos acometidos pela Síndrome Saethre-Chotzen avaliados nesse estudo apresentaram alterações nas habilidades psicolingüísticas, caracterizando quadro de distúrbio de linguagem e aprendizagem.

De-Vitto et al. (2006) realizaram um estudo com 25 indivíduos de ambos os gêneros, com idade cronológica entre três e dez anos, constituído de 48% de diplégicos e 52% de quadriplégicos. A avaliação clínica constou de amostra de linguagem espontânea gravada em fita de vídeo e depois transcrita e analisada, considerando-se os níveis lingüísticos e tendo como parâmetro o desenvolvimento da linguagem normal segundo Bishop. Foram aplicados o *TVIP* e o Teste *Illinois* de Habilidades Psicolingüísticas - ITPA. As alterações motoras orais foram classificadas em 4 graus de intensidade, segundo Sanclemente (2001). As alterações motoras orais foram: normal 8%, boa inteligibilidade 16%, inteligibilidade prejudicada 36%. Do total de participantes, 88% realizaram o TVIP, e 80% foram submetidos ao ITPA, por critérios específicos exigidos pelos testes. Os resultados no TVIP indicaram que

32% obtiveram classificação extremamente baixa; 12%, moderadamente baixa; 16%, média baixa, 24%, média; 4%, média alta e 12% não realizaram o TVIP. Todos os indivíduos avaliados apresentaram; comprometimento na maioria dos 12 subtestes do ITPA, evidenciando alterações nas habilidades psicolingüísticas auditivas e visuais. Com a avaliação clínica e formal, constatou-se que 56% dos indivíduos paralíticos cerebrais, apresentaram desempenho comunicativo compatível com o diagnóstico de distúrbio de linguagem; 12%, distúrbio fonológico; e 32% não apresentaram alterações de linguagem oral. Nos participantes com distúrbio de linguagem, as habilidades perceptivas visuais e auditivas estavam acometidas, sugerindo correlação entre os processos perceptivos e as habilidades lingüísticas. Nos casos com maior comprometimento motor, observou-se desempenho inferior tanto na avaliação clínica, quanto na formal, o que evidencia a influência das habilidades motoras no desenvolvimento comunicativo e lingüístico dos participantes.

Gejão et al. (2007) realizaram um estudo para verificar o de sempenho semântico em crianças com Síndrome de Down (SD). Foram avaliadas, por meio do TVIP, 12 crianças com SD, de ambos os gêneros, com idades variando de quatro a seis anos e sete meses. Verificou-se o número de vocábulos reconhecidos e realizou-se comparação entre as categorias semântica, para verificar qual(is) categoria(s) de maior índice de acertos. Os participantes apresentaram mais facilidade em reconhecer as figuras correspondentes aos vocábulos de seu cotidiano familiar, escolar e social. O desempenho aquém do esperado no teste proposto mostra que alterações semânticas, no que se refere à linguagem receptiva e ao reconhecimento semântico, podem fazer parte do quadro de alterações fonoaudiológicas, previstas em crianças com SD. A facilidade em reconhecer figuras relacionadas ao cotidiano demonstra que o conhecimento lexical de crianças com SD é expandido com o aumento da idade cronológica, das experiências vividas e do grau de interação social.

Ferreira et al. (2007b) avaliaram habilidades motoras, adaptativas e lingüísticas de irmãos com Distrofia Muscular Clássica do gênero masculino (C1 – 7 anos e 1 mês; C2 – 2 anos e 9 meses), por meio de instrumentos compatíveis com suas idades cronológicas: Avaliação do Comportamento Comunicativo; *Early Language Milestone Escale* (ELM); ABFW - Teste de Linguagem Infantil - Parte de

Fonologia; (TVIP); Teste Illinóis de Habilidades Psicolingüísticas (ITPA) e a EDCGA. Na avaliação comportamental, observaram participação ativa em atividade dialógica; função comunicativa narrativa; relato de experiências não imediatas; compreensão de ordens complexas, solicitações ou comentários e atuação de maneira diversificada sobre objetos. Na avaliação fonética e fonológica, observou-se inventário fonológico totalmente adquirido. No TVIP, obteve classificação alta superior. Observaram na EDCGA, comportamento adaptativo, motor delicado e de linguagem compatíveis com 7 anos; comportamento pessoal-social com 6 anos; e motor grosseiro com 6 meses. C2 obteve diagnóstico de Distrofia Muscular Clássica com 1 ano de idade. Na avaliação comportamental, observaram participação ativa em atividade dialógica; função comunicativa narrativa; relato de experiências imediatas; compreensão de ordens com três ou mais ações; atuação diversificada sobre objetos, relacionando-os; imitação de contextos verbais e gestuais. Seu desempenho nas funções auditiva expressiva, auditiva receptiva e visua l da Escala ELM foi compatível com 36 meses. No TVIP, obteve classificação média alta. Verificaram, na EDCGA, comportamento adaptativo, motor delicado, lingüísti co e pessoal-social compatível com 2 anos e 9 meses e comportamento motor grosseiro referente a 14 meses. Concluiram que as crianças avaliadas apresentavam apenas alterações no desempenho de habilidades motoras grosseiras. Ressaltaram a importância do acompanhamento fonoaudiológico longitudinal, considerando a influência da sintomatologia progressiva no desempenho motor, afetando habilidades respiratórias e de comunicação expressiva.

2.8 TRABALHOS BRASILEIROS COM O INSTRUMENTO AVALIAÇÃO D O DESENVOLVIMENTO DA LINGUAGEM (ADL)

Menezes (2003) realizou um estudo com a finalidade de construir um instrumento chamado Avaliação do Desenvolvimento da Linguagem (ADL), a fim de ser utilizado como instrumento clínico, para avaliar a aquisição e o desenvolvimento do conteúdo da estrutura da linguagem de crianças na faixa etária de um a seis anos e onze meses. A primeira etapa do estudo se constitui na construção da ADL. A

segunda etapa se refere ao estudo-piloto para a padronização e a validação. A padronização foi obtida a partir da sua aplicação numa população de 266 crianças, sendo 140 crianças do sexo masculino e 126 do sexo feminino, advindas de unidades de ensino de educação infantil, berçários e creches no município de Niterói, sem alteração no desenvolvimento da linguagem, (grupo controle). Para validação do instrumento, dois grupos foram avaliados: grupo 1 composto por trinta crianças na faixa etária de 5 anos a 5 anos e 11 meses de idade, que obedeceram aos critérios de inclusão para o estudo-piloto para a padronização da ADL; e o grupo 2, composto por trinta crianças nas faixas etárias 1 ano e 5 meses a 6 anos e 11 meses, que não obedeceram aos critérios de inclusão, ou seja, o grupo de crianças com fatores de risco e/ou queixa de distúrbio de linguagem. A terceira etapa foi transformar o escore bruto global da ADL dos dois grupos em escore padrão. A quarta etapa classificou o escore padrão da linguagem global, obtido por cada criança do grupo 1 e 2, com os critérios de classificação dos resultados da ADL. A avaliação de confiabilidade da ADL foi realizada pela sua aplicação repetidamente. Primeiramente pela autora, em um grupo de vinte crianç as e, após uma semana, em cinco crianças do mesmo grupo por pesquisadoras participantes do estudo. Os resultados da pontuação, em ambas as aplicações, foram iguais, indicando que os procedimentos estavam sendo realizados com os cuidados previamente estabelecidos. Os resultados da aplicação da análise estatística e da avaliação da validade da ADL, em uma amostra de 326 crianças, demonstraram que as tarefas propostas nas escalas são estatisticamente viáveis e a sua validação comprovada. Os resultados foram utilizados no desenvolvimento de normas por faixa etária para a escala compreensiva e de linguagem.

Menezes et al. (2006) apresentaram a análise parcial de um estudo longitudinal sobre desenvolvimento de linguagem de crianças nascidas prematuras e com baixo peso, acompanhadas em um centro de referência para crianças consideradas de risco. Participaram do estudo 49 crianças, 29 meninos e 20 meninas, prematuros (gestação menor do que 37 semanas) e de baixo peso (menor do que 2500gr), com idade entre 18 a 72 me ses. Os resultados da aplicação da Escala de Avaliação do Desenvolvimento da Linguagem (ADL) foram comparados com grupo controle composto por 211 crianças na mesma faixa etária, sem histórico de fatores de risco para alterações do desenvolvimento da lingua gem. Os resultados

parciais indicaram que o desenvolvimento da linguagem das crianças com idade cronológica compreendida entre 18 a 23 meses foi equivalente ao das crianças do grupo controle. Verificaram que, nas faixas etárias acima de 24 meses, os result ados foram inferiores quando comparados ao desempenho das crianças do grupo controle, tanto na linguagem compreensiva, quanto na expressiva.

Apesar de esta escala estar padronizada e validada para a população brasileira, não foram encontrados mais estudos com a utilização desse instrumento.

3 PROPOSIÇÃO

Considerando-se as possíveis alterações no desenvolvimento de indivíduos com fenilcetonúria, este estudo foi delineado com os objetivos de:

- Caracterizar o perfil das habilidades comunicativas de crianças com fenilcetonúria diagnosticadas e tratadas precocemente, enfocando as habilidades do desenvolvimento nas áreas motoras, adaptativa, de linguagem e pessoal-social;
- Correlacionar os níveis de Phe sangüíneos com as habilidades do desenvolvimento nas áreas motoras, adaptativa, de linguagem e pessoalsocial.



4 MATERIAL E MÉTODOS

Inicialmente o projeto de estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Odontologia de Bau ru, da Universidade de São Paulo (FOB/USP), protocolo número 116/2007. Após aprovação, o projeto foi encaminhamento à APAE-Bauru e ao Laboratório do Teste do Pezinho da APAE-Bauru para ciência.

O presente estudo foi desenvolvido no Departamento de Fonoaudi ologia da FOB/USP, em parceria com PTN do Laboratório e Ambulatório de *Screening* Neonatal "Teste do Pezinho" da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Bauru (Laboratório do Teste do Pezinho da APAE -Bauru).

Como a PKU é a alteração metabólica de interesse deste estudo serão descritos apenas os procedimentos realizados pelo PTN do Laboratório de *Screening* Neonatal – "Teste do Pezinho" da APAE-Bauru referente à TN, ao diagnóstico, ao tratamento e ao acompanhamento da PKU.

A Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Bauru (APAE-Bauru) possui, desde 1998, o Programa de Triagem Neonatal (PTN) implantado no Laboratório e Ambulatório de *Screening* Neonatal "Teste do Pezinho". O PTN é credenciado pelo Ministério da Saúde e oferece triagem, diagnóstico, tratamento e acompanhamento para indivíduos com fenilcetonúria (PKU), hipotiroidismo congênito e hemoglobinopatias. Sua cobertura se estende à população de parte da região do centro-oeste paulista, com, aproximadamente, 371 postos de coleta em 206 cidades do interior do estado de São Paulo, com distância máxima de 350 km da cidade de Bauru. Realiza cerca de 5.500 exames/mês e é um dos seis cen tros de referência credenciados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) do Ministério da Saúde do estado de São Paulo.

As crianças diagnosticadas com as alterações metabólicas realizam o tratamento e recebem acompanhamento endocrinológico, pediátrico, psicológico, neurológico, social, nutricional, hematológico e bioquímico.

Embora o Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde não inclua a atuação fonoaudiológica como parte da rotina de acompanhamento de

crianças com distúrbios do metabolismo, estudos têm observado alterações do desenvolvimento geral e do desenvolvimento das habilidades de comunicação em crianças com início do tratamento tardio e até precoce.

Este trabalho, portanto, é parte de um projeto maior que vem sendo desenvolvido entre a PTN da APAE-Bauru e o Departamento de Fonoaudiologia da FOB-USP, desde 2005, visando desenvolver conhecimento acerca dos distúrbios do metabolismo e interferência no processo de desenvolvimento da comunicação desses indivíduos.

Serão apresentadas, a seguir, informações referentes à rotina de atendimento do PTN, realizado pelo Laboratório do Teste do Pezinho da APAE-Bauru, visando à compreensão do estudo.

Para a realização da TN, são coletadas amostras de sangue em papel filtro, por punção do calcanhar e analisado o nível de Phe. O Laboratório do Teste do Pezinho da APAE-Bauru realiza coleta, análise e/ou orienta equipes dos postos de coleta da cidade de origem da criança sobre técnicas de coleta, armazenamento da amostra e idade ideal para a realização da TN, correspondente ao período da primeira semana de vida do neonato. A amostra de sangue coletada é enviada ao PTN da APAE-Bauru para análise.

O diagnóstico laboratorial para PKU clássica se baseia na concentração de Phe e tirosina no plasma (concentração de Phe na circulação maior do que 10mg/dL, acompanhada de concentração de tirosina menor do que 118 µ mol/L). Os níveis sangüíneos de Phe considerados adequados para os fenilcetonúricos, no primeiro ano de vida, devem situar-se entre a 2mg/dL 4 mg/dL (BRASIL, 2002).

Quando a alteração metabólica é detectada, a família recebe o resultado do diagnóstico da TN e é convocada para novo exame comprobatório. Caso confirmado o diagnóstico, a família recebe instruções para participar do programa de tratamento e acompanhamento da PKU no Laboratório do Teste do Pezinho da APAE -Bauru.

Na primeira consulta, a família é esclarecida quanto ao resultado do exame confirmatório, a PKU, a forma de tratamento e possíveis conseqüências decorrentes da não adesão e/ou adesão inadequada. Nesse momento, é estabelecido o cronograma de tratamento e de acompanhamento adequado para cada criança.

O acompanhamento clínico e laboratorial das crianças com PKU é realizado mensalmente para as crianças com até seis meses de idade; bimestralmente para as crianças entre seis a dezoito meses; e trimestralmente para as crianças com idade superior aos dezoito meses, a menos que seja constatado que os níveis de Phe não estejam controlados, mesmo com o tratamento em curso. Nesses casos, a criança pode ser convocada para controle semanal, com amostras sangüíneas coletadas em seu próprio município de origem e enviadas ao laboratório da APAE de Bauru, para nova definição de condutas e tratamento.

Todas as crianças com PKU do PTN da APAE de Bauru são avaliadas por endocrinologista para acompanhamento bioquímico; por assistente social para verificação socioeconômica; por psicólogo para acompanhamento do desenvolvimento global; por neurologista e pediatra para a companhamento do DNPM e por nutricionista para definição de dietas.

4.1 CASUÍSTICA

A seleção e a caracterização da casuística foram realizadas por meio da análise dos prontuários e Banco de dados do PTN do Laboratório do Teste do Pezinho da APAE-Bauru, seguindo- se os critérios de inclusão:

- a) Possuir o diagnóstico de fenilcetonúria clássica PKU, obtido até o sétimo dia de nascimento;
 - b) Apresentar idade entre três a seis anos e 11 meses;
- c) Realizar tratamento e acompanhamento precoce para PKU no PT N do Laboratório do Teste do Pezinho da APAE-Bauru, com adesão adequada, segundo os critérios das diretrizes nacionais, ou seja, sem nenhuma falta aos agendamentos solicitados, realização dos exames periódicos, conforme su a faixa etária e dieta proposta;
- d) Não apresentar outras alterações congênitas ou adquiridas; síndromes genéticas e/ou neurológicas comprovadas, as quais não fazem parte do quadro específico da PKU.

Na época da coleta de dados, cumprindo os critérios de elegibilidade, constavam, no banco de dados do referido laboratório, 11 crianças na faixa etária de três a seis anos e 11 meses; entretanto, por questões de ordem pessoal, uma família não se dispôs a participar do estudo.

Desta forma, foram incluídas dez crianças com PKU, cinco (50%) do gênero feminino e cinco (50%) do masculino, na faixa etária de 3 a 6 anos e 11 meses e com nível socioeconômico baixo.

O grupo controle foi composto por dez crianças com desenvolvimento típico, cinco (50%) do gênero feminino e cinco (50%) do masculino, na faixa etária de três a seis anos e 11 meses. Ressalta-se que as crianças foram pareadas quanto ao sexo, nível sócio econômico e idade, ou seja, a idade da criança do grupo controle não deveria exceder três meses da idade de seu par.

4.1.1 Características da Casuística

O quadro 1 apresenta a caracterização dos participant es do grupo com PKU e do grupo típico quanto a sexo, idade em meses e grau de escolaridade.

Participante	Sexo	Idade em meses		Escolaridade	
		PKU	Típico	PKU	Típico
1	F	36	38	Pré II	Creche
2	F	58	57	Pré II	Pré II
3	M	58	60	Jardim I	Jardim I
4	M	74	76	1ª série	1ª série
5	M	39	36	Não freq.	Não freq.
6	F	75	75	1ª série	1ª série
7	F	76	78	Pré III	Pré III
8	M	81	78	1ª série	1ª série
9	F	74	71	Pré III	Pré III
10	M	51	51	Creche	Pré III

Quadro 1 - Casuística do estudo quanto ao sexo e idade em meses e grau de escolaridade

Todas as crianças avaliadas (grupos com PKU e típico) eram de famílias de nível sócio-econômico baixo-superior e freqüentavam escola pública (exceto o par 5, que não freqüentava escola).

Ressalta-se que 80% das mães entrevistadas relataram queixas quanto ao desenvolvimento de seus filhos. Essas queixas estavam relacionadas a: atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, distúrbios de comportamento, como hiperatividade, falta de atenção, impulsividade, não permanecer sentado por longo período de tempo, não conseguir se concentrar nas atividades, problemas de sono e irritabilidade. Nenhuma criança apresentou crises convulsivas.

Na análise dos prontuários da área de Psicologia, observou-se que nenhum dos participantes teve o diagnóstico de deficiência intelectual; entretanto foi observado que os participantes do grupo experimental (com PKU) 1, 2, 7 e 10 foram descritos como desatentos e com dificuldade para concentrar-se nas atividades propostas. O participante 5 foi descrito como hiperativo, desatento e com dificuldade para concentrar-se nas atividades propostas.

4.2 PROCEDIMENTOS

A coleta de dados foi realizada no Laboratório do Teste do Pezinho da APAE-Bauru. Anteriormente aos procedimentos de coleta de dados, os responsáveis legais pelas crianças foram esclarecidos a respeito dos objetivos propostos neste estudo. Em seguida, os responsáveis pelas crianças foram orientados a realizar a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A) e, após esclarecimentos de dúvidas e concordância, assinaram o referido termo.

Para caracterizar o perfil das habilidades comunicativas de crianças com PKU, foram utilizados os seguintes procedimentos:

Análise do prontuário institucional, com o objetivo de coletar as seguintes informações:

história clínica;

- idade na época da TN, ao receber o diagnóstico e ao iniciar o tratamento para a PKU;
- comparecimento a todos os agendamentos propostos pela equipe do PTN da APAE-Bauru;
- resultado das avaliações médica, psicológica e social;
- níveis de Phe sangüíneos.

Preenchimento da Ficha de Anamnese Fonoaudiológica; mediante relatos dos responsáveis legais pelas crianças durante entrevista estruturada (Anexo B).

4.2.1 Instrumentos utilizados na avaliação da casuística

A Avaliação constou da aplicação de quatro instrumentos: Escala de Desenvolvimento Comportamental de Gesell e Amatruda (EDCGA) (KNOBLOCH; PASSAMANICK, 1990), Teste de Screening de Desenvolvimento de DENVER-II (TSDD-II) (FRANKENBURG et al., 1992b), Escala de Avaliação do Desenvolvimento da Linguagem – ADL (MENEZES, 2004) e o Teste de Vocabulário por Imagem Peabody (TVIP) (DUNN et al., 1986). A utilização desses instrumentos teve como objetivo traçar o perfil comunicativo da população estudada e verificar a sua sensibilidade para detectar anormalidade no comportamento comunicativo e no desenvolvimento das áreas pessoal-social, motora fina e grossa e adaptativa. O primeiro teste selecionado foi a EDCGA, por ser uma escala ampla, tradicional e muito utilizada na população brasileira e por relacionar a idade de desenvolvimento obtida com a idade cronológica. O segundo instrumento, TSDD-II, é de uso multidisciplinar, de fácil e rápida aplicação, embora não tenha o caráter de forne cer o diagnóstico. O terceiro instrumento, a ADL, classifica a linguagem receptiva e expressiva, embora seja um instrumento novo e ainda pouco utilizado. O quarto instrumento, o TVIP, avalia a linguagem receptiva. A seguir, serão apresentados os instrumentos utilizados no estudo.

4.2.2 Teste de Screening de Desenvolvimento de DENVER II (TSDD-II) (Anexo C)

O TSDD-II (FRANKENBURG et al., 1992b) trata-se de uma escala de desenvolvimento que avalia o desempenho nas seguintes habilidades: pessoal-social, linguagem, motor fino-adaptativo e motor grosso. O objetivo da aplicação deste instrumento é avaliar crianças na faixa etária de zero a seis anos de idade cronológica, sendo assim, um *screening* para prevenção de alterações do desenvolvimento e monitoramento infantil.

Sua aplicação foi realizada de modo lúdico, por meio de teste direto das habilidades, de observação do comportamento e de consideração do histórico relatado pelos responsáveis legais pelas crianças.

O Denver II consiste em 125 itens distribuídos na forma de teste em quatro habilidades para avaliar áreas de cada função.

- Pessoal-Social Obter junto com a criança e/ou cuidadores sobre as necessidades pessoais-sociais;
- Motor fino-adaptativo: coordenação mão-olho, manipulação de pequenos objetos e resolução de problemas;
- Linguagem: escutar, compreender e usar a linguagem;
- Motor grosso: sentar, andar, pular e avaliação geral dos músculos em movimento.

Além disso, inclui um quinto item "avaliação do comportamento" para ser completado após a administração do teste. Essa avaliação do comportamento da criança ajuda o avaliador estimar, subjetivamente, o comportamento geral e obter informações de como a criança usa suas habilidades.

Na aplicação do teste, calcula-se a idade da criança e, em seguida, traça-se uma linha horizontalmente no protocolo específico do teste e aplicam-se os procedimentos relativos a essa faixa etária para todas as habilidades.

Os resultados são assim anotados:

- Avançado (AV): quando a criança passa na habilidade que ultrapassa totalmente a linha da idade;
- Passou (P): quando a criança desempenha adequadamente a atividade;
- Atenção (A) quando a linha da idade encontra-se na área azul da barra da prova a ser aplicada, e a criança falha ou se recusa a fazer a atividade proposta;
- Falha (F): quando a criança falha em qualquer atividade proposta, podendo isto ser considerado atraso ou atenção;
- Atraso (Atr) quando a linha da idade ultrapassa a marca azul, e a criança não realiza ou se recusa a fazer a tarefa proposta.
- Não oportunidade (NO), se os pais relatarem que a criança não teve oportunidade para realizar a tarefa, devido a restrições dos cuidadores ou por outras razões;
- Recusa (R) se a criança se recusa a realizar a tarefa proposta.

O resultado final do teste foi interpretado segundo critérios do manual:

- Normal: quando a criança não apresenta nenhum "atraso" e, no máximo, uma "atenção";
 - Risco: quando apresenta duas ou mais "atenção" e/ou um ou mais "atrasos";
- Não testável: Marcações de "recusas" em um ou mais itens com a linha da idade completamente à direita ou em mais do que um item com a linha da idade na área 75%- 90%.

4.2.3 Escala de Desenvolvimento Comportamental de Gesell e Amatruda (EDCGA) (2000)

Avalia aspectos do desenvolvimento infantil de crianças de zero a seis a nos de idade cronológica, em cinco campos do comportamento infantil:

- Comportamento adaptativo: Observa-se a capacidade da criança quanto à organização dos estímulos, à percepção de relações, à decomposição do todo nas partes e a reintegração dessas partes;
- Comportamento motor grosseiro: Observa-se equilíbrio da cabeça, reações posturais, ficar de pé, sentar e andar;
- Comportamento motor delicado: Observa-se a capacidade de utilização das mãos e dedos na manipulação de objetos;
 - Comportamento da linguagem: Ob servam-se os padrões característicos que fornecem indícios de organização do sistema nervoso central da criança. Englobam-se, nesta observação, todas as formas visíveis e audíveis de comunicação, por meio de expressões faciais, gestos, movimentos posturais, vocalizações, palavras, expressões ou frases, incluindo, também, a capacidade de imitação e compreensão das comunicações de outras pessoas;
 - Comportamento pessoal-social: Observam-se as reações pessoais da criança frente ao ambiente social em que vive, m esmo estando o comportamento pessoal-social particularmente sujeito às metas sociais e às variações individuais.

A escala faz uso de tabelas que permite obter o "quociente de desenvolvimento" (QD) em cada um dos cinco campos avaliados e um QD geral. O QD é a relação entre a idade maturacional (derivada do desempenho comportamental da criança nas provas) e a idade real (cronológica). As tabelas são usadas para checar a presença ou ausência de comportamentos significativos, representados por sinais de positivo (+) e negativo (-), respectivamente. Tais dados são comparados a uma escala elaborada a partir dos comportamentos padrão apresentados por crianças em determinadas faixas etárias, fornecidas pela escala.

O instrumento descreve o QD em escala; assim, escores entre 86 a 100 são considerados dentro da média populacional e neste estudo classificados como adequados. Valores entre 85 e 68 são considerados inferiores e têm implicações em termos de acompanhamento. Valores abaixo de 68 indicam atraso significativo (inferior) em uma ou mais áreas do desenvolvimento e, na presença desses

resultados, a área foi classificada como inferior. Valores acima de 100 foram considerados na categoria superior.

O manual do EDCGA apresenta que os QDs não medem, mas estimam o grau de desenvolvimento da criança. Os materiais necessários para o exame do desenvolvimento para a faixa etária abrangida pelas tabelas utilizadas foram confeccionados, considerando-se as especificações e os modelos descritos para a aplicação dessa escala.

4.2.4 Teste de Vocabulário por Imagem Peabody (TVIP)

Foi utilizada a versão hispano-americana (DUNN et al., 1986). Este teste tem por objetivo avaliar o desenvolvimento lexical, no domínio receptivo, de sujeitos entre dois anos e seis meses até 18 anos de idade, fornecendo informações objetivas e precisas sobre o vocabulário receptivo-auditivo em uma ampla variedade de áreas. As áreas incluem: pessoas, ações, qualidades, partes do corpo, tempo, natureza, lugares, objetivos, animais, ferramentas e instrumentos e termos matemáticos.

O teste é organizado de acordo com um modelo de múltipla escolha. Não requer que o examinado leia, escreva ou vocalize. A tarefa do examinado é selecionar a alternativa que melhor representa a palavra falada pelo examinador. O TVIP é utilizado para completar informações sobre o aproveitamento escolar e inteligência verbal. É também indicado para avaliar o nível de desenvolvimento da linguagem receptiva em pré-escolares e em crianças ou adultos que não lêem, que não escrevam e que não falem.

O TVIP consiste de cinco pranchas de teste, organizadas em ordem crescente de dificuldades. Cada prancha é composta por quatro desenhos de linha preta em fundo branco.

É solicitado que o examinado aponte para uma figura de acordo com o estímulo verbal fornecido. Por exemplo, em uma prancha com quatro figuras

diferentes, fala-se a palavra *alvo* e a criança deve apontar a figura correspondente ao solicitado.

Na análise dos dados, foram consideradas as regras propostas no manual de instruções do teste, para o estabelecimento da base e do teto das respostas.

Para a base, são consideradas oito respostas corretas consecutivas mais altas, e o teto, oito respostas consecutivas mais baixas, que contêm seis erros não consecutivos. Assim, a pontuação di reta é obtida por meio da subtração do número total de itens solicitados e o número de erros, ou seja, considera-se a margem crítica do indivíduo. Para obter a pontuação *Standard* (ou derivada), foram utilizadas as tabelas de normas para converter a pontuação obtida na margem crítica do participante, derivadas do apêndice A do manual do examinador.

Como o TVIP foi padronizado para grupos de referência por idade, é possível converter a pontuação direta de um indivíduo em pontuação derivada. Assim, após a obtenção do valor do participante, este valor é classificado a partir de intervalos de confiança propostos pelo teste, nos quais são encontradas as categorias de acordo com a pontuação obtida e assim classificada: baixa inferior, baixa superior, baixa, média, alta, alta inferior e alta superior.

Para a análise, também se considerou abaixo da média quando os valores obtidos estavam nas categorias baixa inferior, baixa superior e baixa; média quando os valores obtidos estavam nas categorias média baixa e média alta; e foi considerada a categoria alta quando os valores obtidos estavam nas categorias alta inferior e alta superior.

4.2.5 Escala de Avaliação do Desenvolvimento da Linguagem (ADL)

A ADL proposta por Menezes (2004) tem como objetivo avaliar a linguagem receptiva e expressiva de crianças na faixa etária de um a seis anos e onze meses. A preocupação central é verificar elementos e domínios da linguagem quanto à relação entre os elementos semânticos, morfológicos e sintáticos, noções

estritamente relacionadas ao conteúdo e à estrutura da linguagem e à correlação da linguagem receptiva e expressiva.

Na área da linguagem receptiva, a escala verifica habilidades básicas, como: aspectos da atenção e da memória, conteúdo (semântico), conceitos e estrutura morfológica e sintática. A escala de linguagem expressiva é utilizada para avaliar as áreas da emissão oral, do conteúdo (semântico – conceitos), da estrutura (morfologia e sintaxe), sem considerar as alterações da articulação.

O material para a aplicação da ADL é constituído por: manual do examinador, material concreto (bolsa, sino, carrinhos, boneca, cachorro, bolas, colher, pratos e canequinha), caderno de figuras com 75 folhas, contendo ilustrações coloridas relativas às habilidades de linguagem avalia das e protocolo para aplicação da ADL, contendo as frases estímulos.

Para a análise foram seguidas as tabelas que se encontram no manual da escala levando-se em consideração o escore global da linguagem, ou seja:

- Faixa de normalidade: entre o escore padrão 115 e 85;
- Distúrbio leve: entre o escore padrão 84 e 77;
- Distúrbio moderado: entre escore padrão 76 e 70;
- Distúrbio severo: igual ou abaixo 69.

4.3 MÉTODO ESTATÍSTICO

Para a apresentação dos resultados referentes ao perfil das habilidades do desenvolvimento, utilizou-se estatística descritiva com valores de freqüência absoluta e relativa e a aplicação de testes estatísticos não paramétricos.

Foi utilizado o teste não paramétrico Mann Whitney para a comparação da média de variáveis não paramétricas entre dois grupos independentes e o teste de Correlação de Spearman para verificar correlação entre duas variáveis (ZAR, 1996).

Os índices de fenilalanina foram apresentados em forma de gráficos, considerando-se todos os valores de Phe obtidos nos exames laboratoriais

sangüíneos, realizados durante o acompanhamento longitudinal dos participantes, a partir do diagnóstico. A média dos níveis de Phe sangüíneos foi calculada a cada ano de vida do participante e apresentada em forma de tabelas. Também foram consideradas as medidas de Phe sangüíneo no dia da avaliação. Vale ressaltar que o número de exames bioquímicos para mensurar o nível de Phe no plasma sangüíneo variou de indivíduo para indivíduo, conforme os critérios de idade, nível de Phe no plasma e a proposta de tratamento, traçada pela equipe do PTN – APAE-Bauru.



5 RESULTADOS

A Tabela 1 e a Tabela 2 apresentam a distribuição da casuística quanto ao desempenho nas habilidades: pessoal-social, motor fino-adaptativo, linguagem e motor grosso do Teste de *Screening* de desenvolvimento de Denver II, para o grupo de crianças com PKU (Tabela 1) e para o grupo típico (Tabela 2).

Tabela 1 - Desempenho nas habilidades avaliadas no TSDD-II dos participantes com PKU

					Hab	oilida	des d	o TS	DD-II			
Crianças	Pessoal- social			Motor Fino- Adaptativo			Linguagem			Motor Grosso		
						Des	semp	enho				
	Atenção	Recusa	Atraso	Atenção	Recusa	Atraso	Atenção	Recusa	Atraso	Atenção	Recusa	Atraso
PKU 1												
PKU 2												
PKU 3												
PKU 4												
PKU 5							3					
PKU 6												
PKU 7							2					
PKU 8												
PKU 9												
PKU 10												

Observação: Os participantes 5 e 7 apresentaram 3 e 2 atenção ao comportamento, respectivamente

Tabela 2 - Desempenho nas habilidades avaliadas no TSDD-II dos participantes típicos

прісо	3											
					Hab	ilidad	des de	o TSD	D-II			
Crianças	-leossoa	Pessoal- social			Motor Fino- Adaptativo		Linguagem			Motor Grosso		
						Des	empe	nho				
	Atenção	Recusa	Atraso	Atenção	Recusa	Atraso	Atenção	Recusa	Atraso	Atenção	Recusa	Atraso
Típico 1												
Típico 2												
Típico 3												
Típico 4												
Típico 5												
Típico 6												
Típico 7					-							
Típico 8												
Típico 9												
Típico 10												

A Tabela 3 apresenta, em valores relativos (porcentagem) de atenção (A), recusas (R) e atraso (atr), quanto ao desempenho nas habilidades pessoal-social (PS), motor fino-adaptativo (MFA), linguagem (Lgg) e motor grosso (MG) do Teste de *Screening* de Desenvolvimento de Denver II (TSDD- II) para o grupo com PKU e para o grupo típico e o valor de p obtido por meio do teste estatístico Mann Whitney.

Tabela 3 - Porcentagens Atenção (A), Recusas (R) e Atrasos (Atr) nos subtestes do TSDD- II, para o grupo PKU e grupo típico e valor de p (Mann Whitney)

	Desempenho Grupo									
TSDD- II		PKU		,	TÍPICO		Valor de p			
	Α	R	Atr	Α	R	Atr				
PS	40%	0%	60%	10%	0%	0%	0,00*			
MFA	50%	0%	10%	20%	0%	0%	0,05			
Lgg	70%	0%	40%	10%	0%	0%	0,00*			
MG	10%	0%	0%	10%	0%	0%	0,97			

Legenda: PS = Pessoal- social; MFA = Motor Fino Adaptativo; Lgg = Linguagem; MG = Motor grosso; A = atenção; R = recusa; Atr = atraso; * = Estatisticamente significante.

A Tabela 4 e a Tabela 5 apresentam a distribuição da casuística quanto ao desempenho nas habilidades: pessoal-social (PS), comportamento adaptativo (Adap), linguagem (Lgg), motor grosseiro (MG) e motor delicado (MD), na Escala de Desenvolvimento Comportamental de Gesell e Amatruda (EDCGA), para o grupo de crianças com PKU (Tabela 4) e para o grupo típico (Tabela 5).

154

Tabela 4 - Desempenho nas habilidades avaliadas no EDCGA dos participantes com PKU

						Habi	lidad	es d	a ED	CGA					
Crianças	Pessoal-social		Adaptativo		Linguagem		Motor Grosseiro			Motor Delicado					
							Des	empe	enho						
	Adequado	Inferior	Superior	Adequado	Inferior	Superior	Adequado	Inferior	Superior	Adequado	Inferior	Superior	Adequado	Inferior	Superior
PKU 1															
PKU 2															
PKU 3															
PKU 4															
PKU 5															
PKU 6															
PKU 7															
PKU 8															
PKU 9 PKU 10															

Tabela 5 - Desempenho nas habilidades avaliadas no EDCGA dos participantes típicos

						Fui	ıçõe	s da	EDC	GA					
Crianças	Pessoal-social		Linguagem		Motor Grosseiro			Motor Delicado							
							Des	empe	nho						
	Adequado	Inferior	Superior	Adequado	Inferior	Superior	Adequado	Inferior	Superior	Adequado	Inferior	Superior	Adequado	Inferior	Superior
Típico 1															
Típico 2															
Típico 3															
Típico 4															
Típico 5															
Típico 6															
Típico 7 Típico 8															
Típico 8															
Típico 10															

A Tabela 6 apresenta, em valores relativos (porcent agem) de adequada (Ad), inferior (Inf) e Superior (Sup), quanto ao desempenho nas funções pessoalsocial (PS), adaptativo (Adap), linguagem (Lgg), motor grosseiro (MG) e motor delicado (MD) da Escala de Desenvolvimento Comportamental de Gesell e Amatruda (EDCGA), para o grupo PKU e grupo típico e o valor de p obtido por meio do teste estatístico Mann Whitney.

Tabela 6 - Porcentagens Adequação (Ad), Inferior (Inf) e Superior (Sup) nos Subtestes EDCGA, para o grupo PKU e grupo típico e valor de p (Mann Whitney)

Desempenho Grupo											
EDCGA		PKU			TÍPICO		Valor de P				
	Ad	Inf	Sup	Ad	Inf	Sup					
PS	10%	90%	0%	90%	0%	10%	0,00*				
Adap	30%	70%	0%	90%	0%	10%	0,00*				
Lgg	0%	100%	0%	90%	0%	10%	0,00*				
MG	100%	0%	0%	80%	0%	20%	0,48				
MD	60%	40%	0%	80%	0%	20%	0,05				

Legenda: PS = Pessoal social; Adap = Adaptativo; Lgg = Linguagem; MG = Motor grosseiro; MD = Motor delicado; Ad = Adequada; Inf = inferior; Sup = superior; * = Estatisticamente significante.

A Tabela 7 e a Tabela 8 apresentam a distribuição da casuística quanto a os valores obtidos individualmente pelos participantes do grupo com PKU (Tabela 7) e do grupo típico (Tabela 8) no Teste de Vocabulário por Imagem Peabody (TVIP), apresentando os valores individuais, considerando a idade cronológica (em meses), a pontuação obtida e o diagnóstico, considerando as normas do manual do teste, com a classificação: baixa, média e alta.

A Tabela 9 apresenta, em valores relativos (porcentagem), a classificação do TVIP para o grupo PKU e grupo típico e o valor de p obtido por meio do teste estatístico Mann Whitney.

Tabela 7 - Desempenho das crianças com PKU no TVIP

Crianças	Idade	Pontuação	Diagnóstico
PKU 1	36	86	Baixa
PKU 2	58	90	Baixa
PKU 3	58	103	Média
PKU 4	74	97	Média
PKU 5	39	84	Baixa
PKU 6	75	95	Média
PKU 7	76	80	Baixa
PKU 8	81	99	Média
PKU 9	74	73	Baixa
PKU 10	51	72	Baixa

Tabela 8 - Desempenho das crianças típicas no TVIP

Crianças	Idade	Pontuação	Diagnóstico
Típica 1	38	118	Alta
Típica 2	57	110	Alta
Típica 3	60	117	Alta
Típica 4	76	109	Alta
Típica 5	36	108	Alta
Típica 6	78	107	Alta
Típica 7	78	104	Média
Típica 8	78	125	Alta
Típica 9	71	98	Média
Típica 10	51	112	Alta

Tabela 9 - Classificação do TVIP em porcentagens para o grupo PKU e grupo típico e o valor de p obtido por meio do teste estatístico Mann Whitney

Classificação	PKU (%)	Típico (%)
Baixa	60%	0%
Média	40%	20%
Alta	0%	80%
Valor de p	0,00*	

^{*}Estatisticamente significante.

A Tabela 10 e a Tabela 11 apresentam os valores obtidos na Escala de Avaliação do Desenvolvimento de Linguagem (ADL), quanto ao Escore Padrão da Linguagem Receptiva (EPLggREC), ao Escore Padrão da Linguagem Expressiva (EPLggEXPre), ao Escore Padrão da Linguagem Global (EPLggGlob) e a classificação diagnóstica, conforme o manual da escala, classificado em normal, distúrbio leve, distúrbio moderado e distúrbio severo para o grupo com PKU (Tabela 10) e o grupo típico (Tabela 11).

A Tabela 12 apresenta os valores relativos (porcentagens) quanto à classificação (normalidade, distúrbio leve, distúrbio mo derado e distúrbio severo) da Escala de Avaliação do Desenvolvimento de Linguagem (ADL), considerando-se o diagnóstico e o intervalo de confiança proposto no manual do instrumento, para o grupo PKU e grupo típico, e o valor de p obtido por meio do teste es tatístico Mann Whitney.

Tabela 10 - Desempenho das crianças com PKU na ADL, considerando-se os valores obtidos na EPLggRec, EPLggEXPre, EPLggGlob e a classificação diagnóstica para o grupo com PKU

Crianças	EPLggRec	EPLggExpre	EPLggGlob	Diagnóstico
PKU 1	89	78	82	Dist. Leve
PKU 2	81	82	80	Dist. Leve
PKU 3	100	104	102	Normal
PKU 4	92	93	92	Normal
PKU 5	73	78	73	Dist. Moderado
PKU 6	92	104	98	Normal
PKU 7	82	82	80	Dist. Leve
PKU 8	102	104	103	Normal
PKU 9	85	84	83	Dist. Leve
PKU 10	86	85	84	Dist. Leve

Legenda: EPLggRec = Escore padrão da área de linguagem receptiva; EPLggExpre = Escore padrão da área de linguagem expressiva; EPLggGlob = Escore padrão da linguagem Global; Dist = Distúrbio.

Tabela 11 - Desempenho das crianças típicas na ADL, considerando os valores obtidos na EPLggRec, EPLggExPre, EPLggGlob e a classificação diagnóstica para o grupo típico

Crianças	EPLggRec	EPLggExpre	EPLggGlob	Diagnóstico
Típica 1	116	100	109	Normal
Típica 2	117	122	122	Normal
Típica 3	112	118	117	Normal
Típica 4	112	116	116	Normal
Típica 5	93	92	92	Normal
Típica 6	122	116	121	Normal
Típica 7	102	116	110	Normal
Típica 8	122	116	121	Normal
Típica 9	109	93	101	Normal
Típica 10	107	101	105	Normal

Legenda: EPLggRec = Escore padrão da área de linguagem receptiv a; EPLggExpre = Escore padrão da área de linguagem expressiva; EPLggGlob = Escore padrão d a área de linguagem global.

Tabela 12 - Porcentagens e classificação da ADL para o grupo PKU e grupo típico e o valor de p obtido por meio do teste estatístico Mann Whitney

ADL	Intervalo	PKU (%)	Típico (%)
Normalidade	Entre 115 e 85	40%	100%
Dist. Leve	Entre 84 e 77	50%	0%
Dist. Moderado	Entre 76 e 70	10%	0%
Dist. Severo	= < 69	0%	0%
Valor de p		0,02*	

Legenda: Dist = distúrbio. * Estatisticamente significante.

A Tabela 13 apresenta a análise estatística, realizada por meio da Correlação de *Spearman*, entre os instrumentos de avaliação aplicados, considerando-se as habilidades avaliadas para o grupo com PKU e o grupo típico. As áreas correlacionadas foram: Pessoal-Social TSDD-II e Pessoal-Social da EDCGA (TSDD-IIPS X EDCGA-PS); Motor Fino Adaptativo do TSDD-II e Motor Delicado EDCGA (TSDDII-MFA X EDCGA-MD); Linguagem do TSDD-II e Linguagem EDCGA (TSDDII-Lgg X EDCGA-Lgg); Motor Grosso do TSDD-II e Motor Grosseiro EDCGA (TSDDII-MG X EDCGA-MG); Linguagem do TSDD-II e TVIP (TSDDII-Lgg X TVIP); Linguagem da EDCGA e TVIP (EDCGA-Lgg X TVIP); TVIP e ADL (TVIP X ADL); TVIP e Recepção da ADL (TVIP X ADLREC); Linguagem da EDCGA e ADL (EDCGA-Lgg X ADL); e Linguagem do TSDD-II e ADL (TSDDII-Lgg X ADL).

Tabela 13 - Valor de r e valor de p (Correlação de Spearman) nas correlações entre os instrumentos aplicados

Valor de r	Valor de P
0,88	0,00*
0,62	0,00*
0,86	0,00*
0,11	0,64
0,81	0,00*
0,83	0,00*
0,80	0,00*
0,70	0,02*
0,62	0,00*
0,70	0,00*
	0,88 0,62 0,86 0,11 0,81 0,83 0,80 0,70 0,62

Legenda: Pessoal-Social TSDDII = TSDDII-PS; Pessoal-Social da EDCGA= EDCGA-PS; Motor Fino Adaptativo do TSDDII = TSDDII-MFA; Motor Delicado EDCGA = EDCGA-MD; Linguagem do TSDDII = TSDDII-Lgg; Linguagem EDCGA = EDCGALgg; Motor Grosso do TSDDII = TSDDII-MG; Motor Grosseiro EDCGA = EDCGA-MG; Recepção da ADL= ADLREC; * Estatísticamente significante.

Os Gráficos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10 apresentam os valores individuais do acompanhamento dos níveis de Phe sangüíneo (mg/dL), considerando-se todas as medidas obtidas no acompanhamento das crianças, durante os controles laboratoriais, realizados desde o diagnóstico. Em cada gráfico, os valores de referência para normalidade e controle de Phe sangüíneo (a 2mg/dL 4 mg/dL) estão sinalizados entre as linhas paralelas, grafadas na cor vermelha.

As Tabelas 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 e 23 apresentam os valores referentes à média dos índices de Phe sangüíneos, considerados nos padrões acima (>4mg/dL), abaixo (<2mg/dL) ou na média (2mg/dL 4 mg/dL) por ano e a medida no dia da avaliação.

Serão apresentados, também, de maneira descritiva, os índices anuais, obtidos pelos participantes, individualmente, nos exames laboratoriais e o índice de Phe no dia da avaliação, considerados nos padrões acima (>4mg/dL), abaixo (<2mg/dL) ou na média (a 2mg/dL 4 mg/dL) de referência (BRASIL, 2002) e um resumo dos resultados finais, obtidos nas avaliações pelos instrumentos TSDDII, EDCGA, TVIP e ADL.

Caso 1:

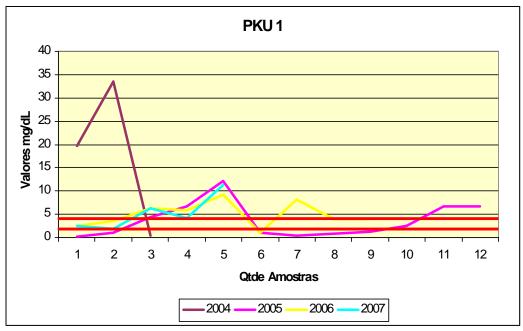


Gráfico 1 - Exames laboratoriais referentes aos níveis de Phe sangüíneos do participante 1 com PKU

Analisando-se as medições dos níveis plasmáticos de Phe do participante 1 e tomando-se como referência os valores 2mg/dL e 4 mg/dL, recomendados para bom um desenvolvimento, obtiveram-se 13 medições (44,8%) acima do valor de 4mg/dL, 9 medições (31%) abaixo de 2mg/dL e apenas 7 medições (24,2%) dentro dos níveis recomendados, totalizando 29 medições desde seu nascimento até a data da avaliação. O participante 1 obteve, no decorrer de sua vida, o valor mínimo de nível plasmático de Phe 0,2mg/dL e o valor máximo 33,6mg/dL. Desta forma, observou-se que, em sua maioria, inclusive na época da avaliação (11,3mg/dL), o participante esteve com níveis de Phe acima do recomendado.

Em outra análise desses dados, observando-se o Gráfico 1 e considerando-se os valores plasmáticos de Phe obtidos anualmente (2004 a 2007), verificou-se que, em 2004, o participante não apresentou índices de normalidade nas medidas realizadas. Em 2005, apresentou somente uma medição com índice de normalidade, em 12 realizadas. Em 2006, foram realizadas nove medições, das quais, em quatro, obteve índices de normalidade. Em 2007, das cinco medições, uma apresentava-se

com índice normal. A Tabela 14 apresenta a média dos índices de Phe sangüíneos por ano e a medida no dia da avaliação.

Tabela 14 - Valores referentes à média dos índices de Phe sangüíneos, por ano e a medida no dia da avaliação do participante 1 com PKU

Ano	< 2mg/dL	2 e 4 mg/dL	> 4mg/dL
2004	0,5	-	26,6
2005	0,81	2,5	7,42
2006	1,1	3,47	7,35
2007	1,8	3,35	8,35
Dia da avaliação			11,3

O participante 1 obteve os seguintes resultados nas avaliações propostas:

TSDD II: Atraso na área pessoal-social e na área da linguagem.

EDCGA: Resultado inferior à idade cronológica nas áreas pessoal-social e linguagem.

TVIP: O escore obtido foi classificado como abaixo da média.

ADL: Distúrbio leve da linguagem receptiva e expressiva.

Caso 2:

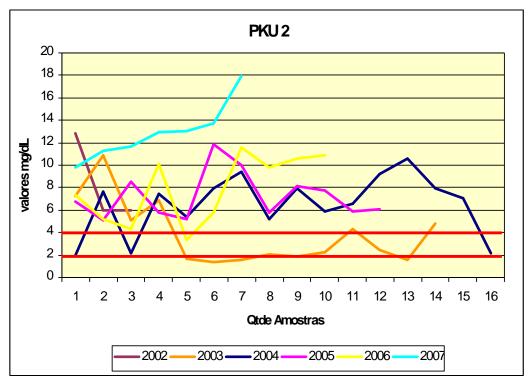


Gráfico 2 - Exames laboratoriais referentes aos níveis de Phe sangüíneos do participante 2 com PKU

Analisando-se as medições dos níveis plasmáticos de Phe do participante 2 e tomando-se como referência os valores 2mg/dL e 4 mg/dL, recomendados para um bom desenvolvimento, obtiveram-se 51 medições acima do valor de 4mg/dL (80,9%); 5 medições abaixo de 2mg/dL (7,9%); e apenas 7 medições dentro dos níveis recomendados (11,2%), totalizando 63 medições desde o diagnóstico até a data da avaliação. O participante 2 obteve, no decorrer de sua vida, o valor mínimo de nível plasmático de Phe 1,4 mg/dL e o valor máximo 17,9mg/dL. Desta forma, observou-se que; em sua maioria, inclusive na época da avaliação (17,9 mg/dL), o participante esteve com níveis acima do recomendado.

Em outra análise desses dados, observando-se o Gráfico 2 e considerando-se os valores plasmáticos de Phe obtidos anualmente (2002 a 2007), verificou-se que, em 2002, o participante não apresentou índices de normalidade nas medidas realizadas. Em 2003, apresentou três medições com índice de normalidade em 14 realizadas. Em 2004, apresentou 3 índices de normalidade em dezesseis medições

de Phe. Em 2005, nenhum índice de Phe sangüíneo foi obtido nos critérios de normalidade, em 12 medições realizadas. Em 2006, um índice em 10 medições estava na faixa de normalidade. Em 2007, todas as sete medições apresentaram valores fora das normativas de normalidade. A Tabela 15 apresenta a média dos índices de Phe sangüíneos por ano e a medida no dia da avaliação.

Tabela 15 - Valores referentes à média dos índices de Phe sangüíneos, por ano e a medida no dia da avaliação do participante 2 com PKU

Ano	< 2mg/dL	2 e 4 mg/dL	> 4mg/dL
2002	-	-	7,7
2003	1,64	2,3	6,55
2004	-	2,1	7,55
2005	-	-	7,24
2006	-	3,3	8,41
2007	-	-	12,9
Dia da Avaliação			17,9

O participante 2 obteve os seguintes resultados nas avaliações propostas:

TSDD II: Atraso na área pessoal-social, atenção na da linguagem e na área motora fina.

EDCGA: Resultado inferior à idade cronológica em todas as áreas avaliadas por este instrumento.

TVIP: O escore obtido foi classificado como abaixo da média.

ADL: Distúrbio leve da linguagem receptiva e expressiva.

Caso 3:

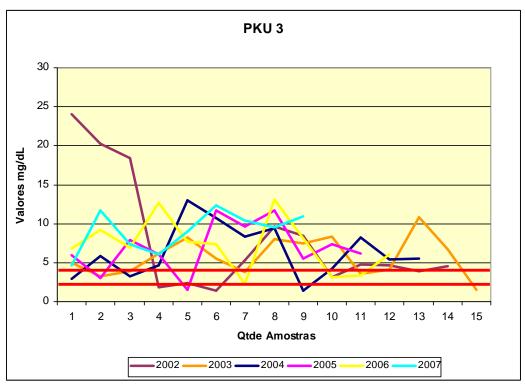


Gráfico 3 - Exames laboratoriais referentes aos níveis de Phe sangüíneos do participante 3 com PKU

Analisando-se as medições dos níveis plasmáticos Phe do participante 3 e tomando-se como referência os valores 2mg/dL e 4 mg/dL > 2, recomendados para um bom desenvolvimento, obtiveram-se 56 medições acima do valor de 4mg/dL (75,6%); 5 medições abaixo de 2mg/dL (6,8%); e 13 medições dentro dos níveis recomendados (17,6%), totalizando 74 medições desde seu nascimento até a data da avaliação. Observou-se que, em sua maioria, inclusive na época da avaliação (10,9), o participante esteve com níveis acima do recomendado. O participante 3 obteve, no decorrer de sua vida, o valor mínimo de nível plasmático de Phe 1,4mg/dL e o valor máximo 24mg/dL.

Analisando-se os achados anualmente observando-se no Gráfico 3 e considerando-se os valores plasmáticos de Phe obtidos de 2002 a 2007, verificou-se que, em 2002, o participante apresentou 3 medições dentro da normalidade, em 1 4 realizadas. Em 2003, obteve escores normais em quatro medições de quinze realizadas. Em 2004, o índice de Phe sangüíneo normal foi obtido em duas

medições de treze realizadas. Em 2005, houve apenas um índice de normalidade em onze medições realizadas. Em 2006, foram obtidas três medidas normais em doze realizadas. Em 2007, não foi obtido índice de normalidade dentre as nove medições realizadas. A Tabela 16 apresenta a média dos índices de Phe sangüíneos por ano e a medida no dia da avaliação.

Tabela 16 - Valores referentes à média dos índices de Phe sangüíneos, por ano e a medida no dia da avaliação do participante 3 com PKU

Ano	< 2mg/dL	2 e 4 mg/dL	> 4mg/dL
2002	1,6	3,13	11,1
2003	1,5	3,65	7,03
2004	1,4	3,05	7,53
2005	1,5	3	8,01
2006	-	2,93	8,66
2007	-	-	9,12
Dia da Avaliação			10,9

O participante 3 obteve os seguintes resultados nas avaliações propostas:

TSDD II: Atenção na área da linguagem e na área motora fina adaptativa.

EDCGA: Resultado inferior à idade cronológica na área da linguagem.

TVIP: O escore obtido foi classificado como na média.

ADL: Linguagem receptiva e expressiva normal.

Caso 4:

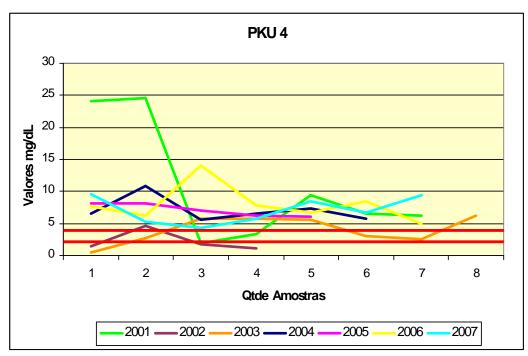


Gráfico 4 - Exames laboratoriais referentes aos níveis de Phe sangüíneos do participante 4 com PKU

Analisando-se as medições dos níveis plasmáticos de Phe do participante 4 e tomando-se como referência os valores 2mg/dL e 4 mg/dL, recomendados para um bom desenvolvimento, o participante obtiveram -se 35 medições acima do valor de 4mg/dL (79,5%); 5 medições abaixo de 2mg/dL (11,4%); e 4 medições dentro dos níveis recomendados (9,1%), totalizando 44 medições desde seu nascimento até a data da avaliação. O participante 4 obteve, no decorrer de sua vida, o valor mínimo de nível plasmático de Phe 0,4mg/dL e o valor máximo 24,6mg/dL. Observou -se que, em sua maioria, inclusive na época da avaliação (9,4mg/dL), o participante esteve com níveis acima do recomendado.

Analisando-se os índices plasmáticos de Phe anualmente, no Gráfico 4, (2001 à 2007), verificou-se que, em 2001, o participante apresentou uma medição dentro da normalidade, em 7 realizadas. Em 2002, 2004, 2005, 2006 e 2007, nenhuma medição foi obtida dentro dos índices de normalidade. Em 2003, três índices de normalidade foram obtidos em oito exames realizados. A Tabela 17

apresenta a média dos índices de Phe sangüíneos por ano e a medida no dia da avaliação.

Tabela 17 - Valores referentes à média dos índices de Phe sangüíneos, por ano e a medida no dia da avaliação do participante 4 com PKU

Ano	< 2mg/dL	2 e 4 mg/dL	> 4mg/dL
2001	1,96	3,38	14,1
2002	1,46	-	4,67
2003	0,4	2,8	5,85
2004	-	-	7,08
2005	-	-	7,14
2006	-	-	7,97
2007	-	-	7,07
Dia da Avaliação			9,4

O participante 4 obteve os seguintes resultados nas avaliações propostas:

TSDD II: Atenção nas áreas pessoal-social e atraso na área da linguagem.

EDCGA: Apresentou resultado inferior à idade cronológica nas áreas pessoal-social, adaptativa e da linguagem.

TVIP: O escore obtido foi classificado como na média.

ADL: Linguagem receptiva e expressiva normal.

Caso 5:

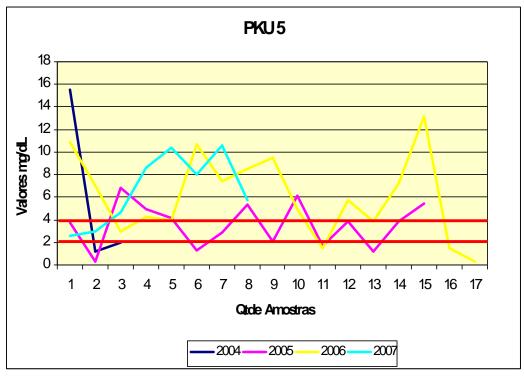


Gráfico 5 - Exames laboratoriais referentes aos níveis de Phe sangüíneos do participante 5 com PKU

Analisando-se as medições dos níveis plasmáticos de Phe do participante 5 e tomando-se como referência os valores entre 2mg/dL e 4 mg/dL, recomendados para bom desenvolvimento, obtiveram-se 24 medições (55,8%) acima do valor de 4mg/dL; 8 medições (18,6%) abaixo de 2mg/dL; e 11 medições (25,6%) dentro dos níveis recomendados, totalizando 43 medições desde o seu nascimento até a data da avaliação. O participante 5 obteve, no decorrer de sua vida, o valor mínimo de nível plasmático de Phe 0,3mg/dL e o valor máximo 15,5 mg/dL. Desta forma, observou-se que, em sua maioria, inclusive na época da avaliação (5,7mg/dL), o participante esteve com níveis de Phe acima do recomendado.

Em outra análise desses dados, observando-se o Gráfico 5 e considerando-se os valores plasmáticos de Phe obtidos anualmente (2004 a 2007), verificou-se que, em 2004, o participante apresentou um índice de normalidade em três medidas realizadas. Em 2005, apresentou cinco índices de Phe normais em 15 medições. Em

2006, três medições foram obtidas com índices normais, em 17 exames realizados. Em 2007, de oito medições realizadas, em duas, apresentou índice de normalidade. A Tabela 18 apresenta a média dos índices de Phe sangüíneos por ano e a medida no dia da avaliação.

Tabela 18 - Valores referentes à média dos índices de Phe sangüíneos, por ano e a medida no dia da avaliação do participante 5 com PKU

Ano	< 2mg/dL	2 e 4 mg/dL	> 4mg/dL
2004	1,2	2	15,5
2005	1,12	3,32	5,66
2006	1,1	3,63	8,3
2007	-	2,8	8,08
Dia da Avaliação			5,7

O participante 5 obteve os seguintes resultados nas avaliações propostas:

TSDDII: Atenção nas áreas pessoal-social. Pela classificação utilizada, a área de linguagem foi considerada com atraso, pois o participante apresentou três sinais de atenção nesta área, Assim, neste instrumento, o participante apresentou atraso na área motora fina-adaptativa e na área de linguagem.

EDCGA: Apresentou resultado inferior à idade cronológica nas áreas pessoal-social, adaptativa, da linguagem e motor delicado.

TVIP: O escore obtido foi classificado como abaixo da média.

ADL: Distúrbio moderado da linguagem receptiva e expressiva.

Caso 6:

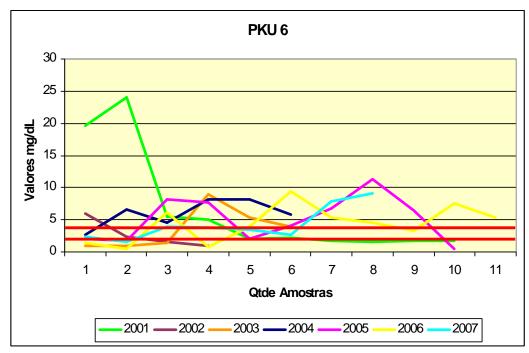


Gráfico 6 - Exames laboratoriais referentes aos níveis de Phe sangüíneos do participante 6 com PKU

Analisando-se as medições dos níveis plasmáticos de Phe do participante 6 e tomando-se como referência os valores 2mg/dL e 4 mg/dL, recomendados para bom desenvolvimento, obtiveram-se 26 medições acima do valor de 4mg/dL (47,3%); 15 medições abaixo de 2mg/dL (27,3%); e 14 medições (25,4%) dentro dos níveis recomendados, totalizando 55 medições desde o seu nascimento até a data da avaliação. O participante 6 obteve, no decorrer de sua vida, o valor mínimo de nível plasmático de Phe 0,4mg/dL e o valor máximo 24mg/dL. Foi possível observar que, em sua maioria, inclusive na época da avaliação (9,1mg/dL) o participante esteve com níveis acima do recomendado.

Em outra análise desses dados, observando-se o Gráfico 6, e considerando-se os valores plasmáticos de Phe obtidos anualmente (2001 a 2007), verificou-se que, em 2001, o participante apresentou duas medições dentro dos critérios de normalidade, em 10 realizadas. Em 2002 houve uma medição normal em quatro exames realizados. Em 2003, houve uma medição normal em seis realizadas. Em 2004, ocorreu uma medição normal em seis exames realizados. Em 2005, duas

medidas com índices normais em 10 exames realizados e e m 2006, duas medidas com índices normais em onze exames realizados. Em 2007, das oito medições realizadas, cinco apresentavam-se com índice normal. A Tabela 19 apresenta a média dos índices de Phe sangüíneos por ano e a medida no dia da avaliação.

Tabela 19 - Valores referentes à média dos índices de Phe sangüíneos, por ano e a medida no dia da avaliação do participante 6 com PKU

Ano	< 2mg/dL	2 e 4 mg/dL	> 4mg/dL
2001	1,75	2,1	13,55
2002	1,25	2,3	6
2003	1,13	3,9	7,2
2004	-	2,7	10,56
2005	1,05	2,1	7,41
2006	0,86	3,65	6,38
2007	-	3,05	8,45
Dia da Avaliação			9,1

O participante 6 obteve os seguintes resultados nas avaliações propostas:

TSDD II: Atraso na área pessoal-social e atenção na área de linguagem.

EDCGA: Apresentou resultado inferior à idade cronológica nas áreas pessoal-social e da linguagem.

TVIP: O escore obtido foi classificado como na média.

ADL: Linguagem receptiva e expressiva normal.

Caso 7:

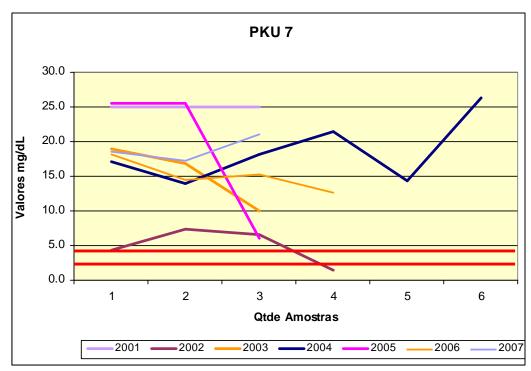


Gráfico 7 - Exames laboratoriais referentes aos níveis de Phe sangüíneos do participante 7 com PKU

Analisando-se as medições dos níveis plasmáticos de Phe do participante 7 e tomando-se como referência os valores 2mg/dL e 4 mg/dL, recomendados para bom desenvolvimento, obtiveram-se 26 medições acima do valor de 4mg/dL (96,3%); uma medição abaixo de 2mg/dL (3,7%); e nenhuma medição dentro dos níveis recomendados, totalizando 27 medições desde o seu nascimento até a data da avaliação. O participante 7 obteve, no decorrer de sua vida, o valor mínimo de nível plasmático de Phe 1,4mg/dL e o valor máximo 26,3mg/dL. Observou -se que, em sua maioria, inclusive na época da avaliação (21mg/dL), o participante esteve com níveis de Phe sangüíneos acima do recomendado.

Analisando-se os índices plasmáticos de Phe obtidos anualmente (2001 a 2007), no Gráfico 7, verificou-se que o participante não apresentou índices de normalidade durante o seu desenvolvimento. A Tabela 20 apresenta a média dos índices de Phe sangüíneos por ano e a medida no dia da avaliação.

Tabela 20 - Valores referentes à média dos índices de Phe sangüíneos, por ano e a medida no dia da avaliação do participante 7 com PKU

Ano	< 2mg/dL	2 e 4 mg/dL	> 4mg/dL
2001	-	-	25
2002	1,42	-	6,13
2003	-	-	15,3
2004	-	-	18,55
2005	-	-	16,32
2006	-	-	15,12
2007	-	-	18,96
Dia da Avaliação			21

O participante 7 obteve os seguintes resultados nas avaliações propostas:

TSDD II: Atenção na área motora fina. Pela classificação utilizada, a área de linguagem foi considerada com atraso, pois o participante apresentou do is sinais de atenção nesta área. Atraso, na área pessoal-social e área da linguagem.

EDCGA: Apresentou resultado inferior à idade cronológica nas áreas pessoal-social, adaptativa e da linguagem.

TVIP: O escore obtido foi classificado como abaixo da média.

ADL: Distúrbio leve da linguagem receptiva e expressiva.

Caso 8:

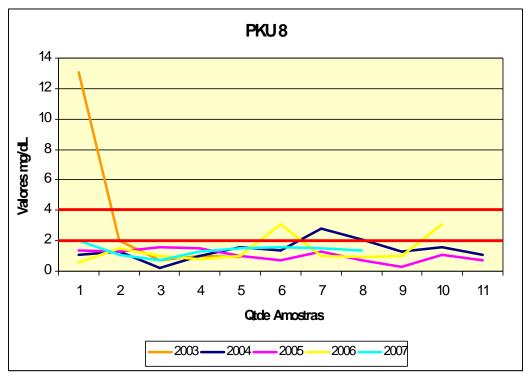


Gráfico 8 - Exames laboratoriais referentes aos níveis de Phe sangüíneos do participante 8 com PKU

Analisando-se as medições dos níveis plasmáticos de Phe do participante 8 e tomando-se como referência os valores 2mg/dL e 4 mg/dL, recomendados para um bom desenvolvimento, observaram-se uma medição acima do valor recomendado (2,2%); 38 medições abaixo de 2mg/dL (84,5%); e 6 medições (13,3%) dentro dos níveis recomendados, totalizando 45 medições desde o seu nascimento até a data da avaliação. O participante 8 obteve, no decorrer de sua vida, o valor mínimo de nível plasmático de Phe 0,2mg/dL e o valor máximo 13,1mg/dL. Foi possível observar que a maioria dos resultados, inclusive na época da avaliação, estiveram abaixo (1,4mg/dL) dos níveis recomendados.

Em outra análise desses dados, considerando-se os valores plasmáticos de fenilalanina obtidos anualmente (2003 à 2007), verificou-se que o participante em 2003 obteve um índice de normalidade em 5 medições realizadas. Em 2004, dois índices de Phe encontravam-se na normalidade, em onze realizadas. Em 2005, todos os índices de Phe estavam abaixo dos valores de referência para

normalidade. Em 2006, dois índices em dez encontravam -se na faixa de referência e os demais, abaixo de 2mg/dL. Em 2007, um índice de normalidade foi obtido em oito medições. A Tabela 21 apresenta a média dos índices de Phe sangüíneos por ano e a medida no dia da avaliação.

Tabela 21 - Valores referentes à média dos índices de Phe sangüíneos, por ano e a medida no dia da avaliação do participante 8 com PKU

Ano	< 2mg/dL	2 e 4 mg/dL	> 4mg/dL
2003	1,1	2	13,1
2004	1,17	2,45	-
2005	1,05	-	-
2006	0,97	3,1	-
2007	1,3	2	-
Dia da Avaliação	1,4		

O participante 8 obteve os seguintes resultados nas avaliações propostas:

TSDD II: Atraso na área pessoal-social e atenção na da linguagem.

EDCGA: Apresentou resultado inferior à idade cronológica nas áreas pessoal-social, adaptativa e da linguagem.

TVIP: O escore obtido foi classificado como na média.

ADL: Linguagem receptiva e expressiva normal.

Caso 9:

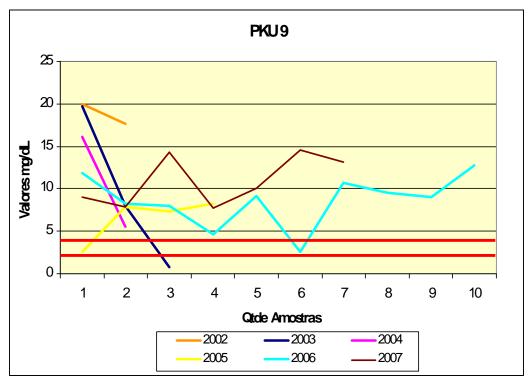


Gráfico 9 - Exames laboratoriais referentes aos níveis de Phe sangüíneos do participante 9 com PKU

Analisando-se as medições dos níveis plasmáticos de Phe do participante 9 e tomando-se como referência os valores 2mg/dL e 4 mg/dL, recomendados para um bom desenvolvimento, obtiveram-se 25 medições acima do valor de 4mg/dL (89,3%); 1 medição abaixo de 2mg/dL (3,6%); e 2 medições (7,1%) dentro dos níveis recomendados, totalizando 28 medições desde o seu nascimento, até a data da avaliação. O participante 9 obteve, no decorrer de sua vida, o valor mínimo de nível plasmático de Phe 0,8mg/dL e o valor máximo 20mg/dL. O bservou-se que o participante esteve com níveis acima do recomendado na maioria das medições dos níveis de Phe, no decorrer de sua vida, inclusive na época da avaliação (13,1%).

Em outra análise desses dados, observando-se o Gráfico 9 e considerando-se os valores plasmáticos de Phe obtidos anualmente (2002 a 2007), observou-se que o participante em 2002, 2003, 2004 e 2007, não obteve índice de normalidade nos exames realizados. Em 2005, o índice de normalidade foi obtido em um exame, de quatro realizados. Em 2006, um índice de normalidade foi obtido em dez

medições realizadas. A Tabela 22 apresenta a média dos índices de Phe sangüíneos por ano e a medida no dia da avaliação.

Tabela 22 - Valores referentes à média dos índices de Phe sangüíneos, por ano e a medida no dia da avaliação do participante 9 com PKU

Ano	< 2mg/dL	2 e 4 mg/dL	> 4mg/dL
2002	-	-	18,8
2003	0,8	-	13,85
2004	-	-	10,85
2005	-	2,6	7,76
2006	-	2,6	9,32
2007	-	-	10,95
Dia da Avaliação			13,1

O participante 9 obteve os seguintes resultados nas avaliações propostas:

TSDD II: Atraso na área pessoal-social e da linguagem

EDCGA: Apresentou resultado inferior à idade cronológica nas áreas pessoal-social, adaptativa, da linguagem e motor delicado.

TVIP: O escore obtido foi classificado como baixo.

ADL: Distúrbio leve da linguagem receptiva e expressiva.

180 5 Resultados

Caso 10:

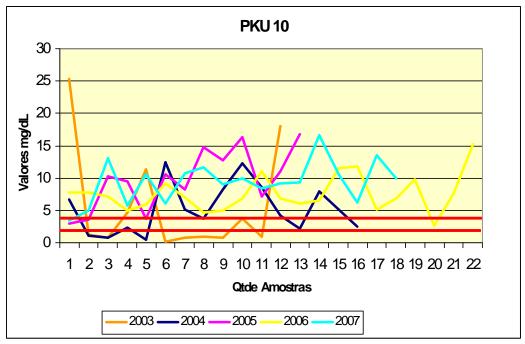


Gráfico 10 - Exames laboratoriais referentes aos níveis de Phe sangüíneos do participante 10 com PKU

Analisando-se as medições dos níveis plasmáticos de Phe do participante 10 e tomando-se como referência os valores 2mg/dL e 4 mg/dL, recomendados para um bom desenvolvimento, obtiveram-se 61 medições acima do valor de 4mg/dL (75,4%); 10 medições abaixo de 2mg/dL (12,3%); e 10 (12,3%) medições dentro dos níveis recomendados, totalizando 81 medições desde o seu nascimento, até a data da avaliação. O participante 10 obteve, no decorrer de sua vida, o valor mínimo de nível plasmático de Phe 0,1mg/dL e o valor máximo 25,4mg/dL. O bservou-se que, na maioria das medições, inclusive na época da avaliação (10mg/dL), esteve com níveis de Phe acima do recomendado.

Em outra análise desses dados, observando-se o Gráfico 10, considerando-se os valores plasmáticos de Phe obtidos anualmente (2003 a 2007), verificou-se que o participante, em 2003, apresentou um índice de normalidade em doze medições realizadas. Em 2004, quatro medições tiveram resultados com índices normais, em dezesseis medições realizadas. Em 2005, três índices de normalidade foram obtidos em treze exames realizados. Em 2006, das vinte e duas medições, somente um escore de normalidade foi obtido. Em 2007, um índice de normalidade

foi obtido em dezoito medições realizadas. A Tabela 23 apresenta a média dos índices de Phe sangüíneos por ano e a medida no dia da avaliação.

Tabela 23 - Valores referentes à média dos índices de Phe sangüíneos, por ano e a medida no dia da avaliação do participante 10 com PKU

Ano	< 2mg/DI	2 e 4 mg/dL	> 4mg/dL
2003	0,75	3,7	14,87
2004	0,8	2,65	7,87
2005	-	3,46	11,77
2006	-	2,6	7,60
2007	-	3,4	9,74
Dia da Avaliação			10

O participante 10 obteve os seguintes resultados nas avaliações propostas:

TSDD II: Atenção nas áreas pessoal-social, motora fina adaptativa, linguagem e motora grossa. Atraso na área da linguagem.

EDCGA: Apresentou resultado inferior à idade cronológica nas áreas pessoal-social, adaptativa, linguagem e motor delicado.

TVIP: O escore obtido foi classificado como baixo.

ADL: Distúrbio leve da linguagem receptiva e expressiva.

6 DISCUSSÃO

Com o objetivo de caracterizar o perfil das habilidades comunicativas de crianças com PKU, diagnosticadas e tratadas precocemente, enfocando-se as habilidades do desenvolvimento nas áreas motora fina e grossa, pessoal-social, adaptativa e de linguagem e correlacionar os níveis de Phe sangüíneo com as habilidades, foram avaliadas crianças com PKU Clássica que realizavam tratamento e acompanhamento no Laboratório do Teste do Pezinho da APAE - Bauru, seguindo-se os critérios do PNTN (BRASIL, 2002).

Cumprindo os critérios de que todas as crianças com PKU deveriam estar em acompanhamento e em tratamento com adesão adequada, a casuística foi constituída por 10 crianças na faixa etária de três a seis anos e onze meses. Este critério é de extrema relevância para responder ao primeiro objetivo, pois a literatura descreve que crianças que atrasam o início do diagnóstico e que não fazem tratamento adequado apresentam riscos para déficit intelectual, atrasos globais do desenvolvimento e outras manifestações, incluindo, ADNPM, irritabilidade, falta de atenção, hiperatividade, crises convulsivas, hiperreflexia, microcefalia, incontinência esfincteriana, tremores, comportamentos extrapiramidais, comportamentos mal adaptativos e/ou autísticos (KNOX, 1972; DENNIS et al., 1999; SULLIVAN; CHANG, 1999; LEUZZI et al., 2000; BURGARD, 2000; MIRA; MARQUES, 2000, ACOSTA; YANNICELLI, 2001; VAN BUGGENHOUT et al., 2001; WHITE et al., 2002; GASSIO, 2005; STAHL; PRY, 2005; MONTEIRO; CANDIDO, 2006; KALBIYE et al., 2006; SILVA et al., 2007; STEINER et al., 2007). Entretanto, mesmo fazendo o acompanhamento e o tratamento iniciado em idade precoce, foi relatado por 80%, dos familiares, especificamente pelas mães, sintomas relacionados à ADNPM, a distúrbios de comportamento, como hiperatividade, falta de atenção, impulsividade, não parar sentado, não conseguir se concentrar nas atividades, problemas de sono e irritabilidade. Os distúrbios de comportamento, como os relatados acima, são observados pela literatura, mesmo em crianças com adesão ao tratamento (SCHIMIDT et al.,1996; GRIFFITHS et al., 1998; SULLIVAN; CHANG, 1999; WEGLAGE et al., 2000; WHITE et al., 2001; HUIJBREGTS et al., 2002; ANTSHEL; WAISBREN, 2003; LEUZZI et al., 2004; ARNOLD et al., 2004), principalmente

naquelas crianças que, mesmo com a dieta, não conseguem manter os níveis de Phe dentro dos limites adequados (ANTSHEL; WAISBREN, 2003; DINIZ-MALLOY et al., 2004; LEUZZI et al., 2004; SILVA et al., 2007). Nenhuma criança apresentou comportamentos autísticos, previstos, principalmente, na ausência de tratamento ou no início do tratamento tardio (DENNIS et al., 1999; SULLIVAN; CHANG, 1999; MIRA; MARQUES, 2000; VAN BUGGENHOUT et al., 2001; WHITE et al., 2002; GASSIÓ et al., 2005; STAHL; PRY, 2005). Cabe ressaltar que as crianças do grupo com PKU, 1, 2, 7 e 10, no prontuário psicológico, fora m descritas como desatentas, e com dificuldade para concentrar-se nas atividades propostas, e o participante 5 foi descrito como hiperativo, desatento e com dificuldade para concentrar-se nas atividades propostas.

Nas Tabelas 1 e 2, foram apresentados dados a respeito do desempenho individual dos participantes com PKU (Tabela 1), do grupo típico (Tabela 2) e as porcentagens (Tabela 3) de atenção, recusa e atraso para cada habilidade avaliada no TSDD-II, conforme as normas propostas no manual deste teste. Na Tabela 3, para o grupo com PKU, o item atenção foi encontrado em 40% da casuística para a habilidade pessoal-social; 50% para a habilidade motora fina adaptativa; 70% para a área da linguagem; e 10% para a área motora grossa. Na Tabela 3, para o grupo típico, o item atenção foi encontrado em 20% na área motora fina adaptativa; e 10% para as habilidades, pessoal-social, linguagem e motora grossa. Quando uma criança apresenta uma atenção a um comportamento avaliado, significa, segundo os critérios propostos pelo manual do TSDD-II, que o profissional deve ficar atento à evolução desse comportamento. Se a criança obtiver mais de duas atenções na mesma área avaliada, ela deverá ser reavaliada após orientação familiar e/ou estimulação, mas, nestes casos, considera-se que a criança está apresentando atraso na referida área (FRANKBURG et al., 1992a e FRANKBURG et al., 1992b). Entretanto, conforme o manual do teste, esse atraso deve ser anotado de forma diferente, como atenção, pois a criança pode estar em fase de aq uisição do mesmo, uma vez que o instrumento foi desenvolvido, considerando -se a faixa de ocorrência do comportamento. Assim, por exemplo, se, na faixa etária em questão, 75% a 90% das crianças desta faixa realizam o comportamento, e a criança alvo não real iza, isto significa uma atenção e não um atraso propriamente dito. Mas, a ocorrência de mais de uma atenção na mesma área avaliada é considerado atraso. Isto ocorreu para os

participantes 5 e 7 na área de linguagem (Tabela 1). Não foi observado o item recusa para os dois grupos. Quanto ao item atraso (Tabela 3), 60% dos participantes com PKU apresentaram-no na área pessoal-social; 40%, na área de linguagem e 10%, na motora fina-adaptativa. Não foram observados atrasos na área motora grossa, neste grupo. O grupo típico não apresentou nenhum atraso nas habilidades avaliadas.

A comparação entre os grupos por meio do teste Mann Whitney foi estatisticamente significante nas áreas pessoal-social e de linguagem. Cabe ressaltar, entretanto, que, na área motora fina-adaptativa, o valor obtido foi 0,05. Apesar de não ter sido estatisticamente significante, corresponde exatamente ao valor de referência de significância, indicando cautela na interpretação desta habilidade, visto o tamanho da casuística avaliada. A liter atura apresenta que indivíduos com baixa adesão ao tratamento ou que não conseguem manter os níveis de Phe nos níveis recomendados podem apresentar dificuldades na coordenação motora fina (BRUMM et al., 2004; FERREIRA et al., 2007a; GASSIÓ et al., 2008). N a área motora grossa, o valor obtido não foi estatisticamente significante. Problemas motores são fregüentemente relatados, principalmente para aqueles indivíduos que apresentam diagnóstico tardio de PKU (SULLIVAN; CHANG, 1999; MIRA; MARQUES, 2000; HENNERMANN et al., 2005; KALBIYE et al., 2006; MOYLE et al., 2007, SILVA et al., 2007). Os achados deste estudo são compatíveis com vários descritos na literatura nos quais são relatados que crianças com diagnóstico e tratamento precoces para PKU, tendem a não ap resentar comprometimento na área motora grossa (MICHEL et al., 1990; GRIFFITHS et al., 1998; BRUMM et al., 2004; GIOVANINI et al., 2007).

Verificando-se as habilidades avaliadas no TSDD-II, as crianças do grupo com PKU apresentaram piores desempenhos nas áreas pessoal-social, seguida da área da linguagem e motora fina considerando a categoria atraso, entretanto, 50% dos participantes da casuística apresentaram atenção na área motora fina. Estudos apresentaram que crianças com PKU são de risco para alteraçõe s na habilidade pessoal-social (BURGARD, 1997, SULLIVAN; CHANG 1999; WEGLAGE et al., 2000; STERMERDINK et al., 2000; BOSH et al., 2007), principalmente pelas alterações de comportamento mal adaptativos, que também refletem nas demais habilidades, como nas habilidades comunicativas e de aprendizagem (BURGARD,

1997; SULLIVAN; CHANG 1999; PI-NIAN et al., 2000; STEMERDINK et al., 2000; WHITE et al., 2001; KALBIYE et al., 2006; VANZUTPHEN et al., 2007). Poucos trabalhos enfocaram especificamente os níveis lingüí sticos semântico, sintático e pragmático (BRUMM et al., 2004; KALBIYE et al., 2006; VANZUTPHEN et al., 2007), mas há vários estudos que se preocuparam com as habilidades verbais, não -verbais e psicolingüísticas (DIAMOND et al., 1997; GRIFFTHS et al., 1998; SULLIVAN; CHANG, 1999; STEMERDINK et al., 2000; PI-NIAN et al., 2000; WHITE et al., 2001; HUJBREGTS et al., 2002; ANTSHEL; WAISBEN, 2003; BRUM et al., 2004; ARNOLD et al., 2004; LEUZZI et al., 2004; WEGLAGE et al., 1996b; SCHIMIDT et al., 1996; ANDERSON et al., 2007; CHANON et al., 2007).

Cabe ressaltar que o TSDD-II, mesmo ainda não padronizado para a realidade brasileira, tem sido amplamente utilizado (HALPERN et al., 1996; FISBERG et al., 1997; COELHO et al., 1998; MAGALHÃES et al., 1999; CUNHA, 2000; BRUCK et al., 2001; GONTIJO et al., 2001; HALPERN et al., 2002; BRUCK, 2002; CAON et al., 2003a; CAON et al., 2003b; CAON et al., 2003c; REZENDE et al., 2003; SILVA et al., 2004; LEVY; RECH 2004; BARICHELLO; RECH, 2004; KLAUSING et al., 2004; AMADOR; CONDINO-NETO, 2004; REZENDE et al., 2005a; REZENDE et al., 2005b; REZENDE et al., 2005c; CHERMONT et al., 2005; AFFONSO et al., 2005; BETELI; REZENDE, 2006; SCHIRMER et al., 2006; KRELING et al., 2006; CACHAPUZ; HALPERN et al., 2006; GURGEL et al., 2006a, PILZ et al., 2007). Este instrumento foi utilizado para avaliar crianças frequentadoras de creches e pré-escolas (CAON et al., 2003b, REZENDE et al., 2003, REZENDE et al., 2005a; REZENDE et al., 2005b; GURGEL et al., 2006b), crianças de risco para atraso do desenvolvimento como, prematuros e nascidos de baixo peso (MAGALHÃES et al., 1999; CHERMONT et al., 2005; SCHIRMER et al., 2006; KRELING et al., 2006), crianças com HIV+ (GONTIJO et al., 2001; BRUCK et al., 2001) e crianças com problemas pulmonares (BARICHELLO; RECH, 2004; AMADOR; CONDINO-NETO, 2004).

Nas Tabelas 4 e 5, foram apresentados dados a respeito do desempenho individual dos participantes com PKU (Tabela 4), dos participantes do grupo típico (Tabela 5) quanto ao desempenho na EDCGA e as porcentagens (Tabela 6) das categorias de respostas adequadas, inferiores e superiores, para cada habilidade avaliada, conforme critérios da escala. A classificação de respostas adequadas para

o grupo com PKU foi obtida por 10% das crianças na área pessoal-social; 30% na adaptativa; 60% na motora delicada e 100% na motora grossa. Ressalta -se que nenhuma criança do grupo com PKU apresentou adequação na área de linguagem, ou seja, 100% apresentaram a categoria inferior. A categoria inferior foi obtida por 90% das crianças na área pessoal-social, 70% na adaptativa e 40% na motora delicada. Nenhuma criança deste grupo obteve escores superiores. Para o grupo típico, foram observados 90% das crianças na categoria de respostas adequada nas áreas pessoal-social, da linguagem e adaptativa; 80%, na motora grossa e delicada. A categoria superior foi obtida por 20% das crianças na área motora grossa e delicada e 10% na área pessoal-social, adaptativa e de linguagem. Nenhuma criança do grupo típico obteve escores na categoria inferior. Verificando-se as categorias avaliadas no EDCGA, as crianças do grupo com PKU apresentaram os piores desempenhos nas áreas de linguagem, seguida da pessoal-social e motor delicado. A EDCGA tem sido amplamente utilizada como um instrumento de triagem e acompanhamento de crianças brasileiras por diversos profissionais da área da saúde (PAINE; PASQUALI, 1982; MEIO et al., 1992; SOBOLEWSKI et al., 1996; MEIO et al., 1999; HAGE et al., 2004; CONTESINI et al., 2006; LAMONICA et al., 2007a; FERREIRA et al., 2007a e b).

Nas Tabelas 7 e 8, foram apresentados os desempenhos individuais dos participantes com PKU (Tabela 7), típicos (Tabela 8) na aplicação do TVIP e a classificação obtida pelos participantes no TVIP (Tabela 9). No grupo com PKU, 60% dos indivíduos apresentaram a classificação baixa e 40% média. No grupo típico, 20% apresentaram pontuação média e 80% pontuação alta (Tabela 9). O tratamento estatístico indicou significância. De fato, enquanto nenhuma criança do grupo com PKU obteve a classificação alta, no grupo típico, nenhuma criança obteve a classificação baixa.

Conforme observado na literatura compilada, a aquisição e o desempenho de habilidades lingüísticas e comunicativas em indivíduos com PKU não tem sido muito enfocadas nos estudos. Infere-se que isto deva ocorrer pela preocupação primária dos reflexos da PKU no desenvolvimento cerebral e na prevenção da deficiência intelectual. Entretanto, não se pode negar a influência das habilidades intelectuais no desenvolvimento da linguagem. Conforme a literatura, a PKU pode ocasionar comprometimentos cerebrais graves (CLEARY et al., 1994; ULLRICH et

al., 1994; THOMPSON et al., 1993; PIETZ et al., 1996; DIAMOND et al., 1997; WEGLAGE et al., 1997; PIETZ et al., 1998; HUNTTENLOCHER, 2000; LEUZZI et al., 2000; HUJBREGTS et al., 2002; KOCH et al., 2002; WEGLAGE et al., 2002; SENER, 2003; BRUMM et al., 2004; STAHL; PRY, 2005; ANDERSON et al., 2007; SIRRS et al., 2007; MOYLE, 2007), interferindo em todo o desenvolvimento e, principalmente, no desenvolvimento da linguagem, que é uma função mental superior e depende da integridade do SNC, dos processos sensoriais, perceptuais, cognitivos, maturacionais e da influência do ambiente. As conseqüências de um acometimento cerebral quando o cérebro está em pleno desenvolvime nto podem constituir problemas, não somente aqueles inicialmente previstos em uma determinada entidade clínica particular, mas também os efeitos secundários que são significativos e interferem no desenvolvimento global da pessoa, ou seja, na capacidade de agir, aprender e integrar-se socialmente (LAMÔNICA; FERRAZ, 2007).

A literatura apresenta a influência da Phe e da TIR que, em excesso, interferem na síntese protéica cerebral, na formação da mielina, neurotransmissores, prejudicando, particularmente, as vias dopaminérgicas das regiões do córtex pré-frontal (DIAMOND, 1996; WELSH, 1996; GRIFFTHS et al., 1998; SURTESS; BLAU, 2000; ACOSTA; YANNICELLI, 2001; WHITE et al., 2001; ANDERSON et al., 2007). Indivíduos com PKU podem apresentar alterações na substância branca cerebral, com reflexos nas funções neuropsicológicas e de aprendizagem (KOCH et al., 2002; SENER, 2003; BRUMM et al., 2004; ANDERSON et al., 2007; SIRRS et al., 2007; MOYLE, 2007; DING et al., 2008). Influências das perturbações bioquímicas que interferem no desenvolvimento e no funcionamento do SNC têm sido estudadas, tendo como alvo a desordem genética, envolvendo o gene 12q22.24.1 e mutações (LIDSKY et al., 1985; GULDBERG et al., 1998; WAISBREN, 2000; BRANDALIZE; CZERESNIA, 2004; ALDERETE et al., 2006; LEUZZI et al., 2007; STEINER et al., 2007; SPRONSEN; BURGARD, 2008, BERCOVICH et al., 2008). Gulberg e colaboradores (1998) sugeriram alta vulnerabilidade dos fenótipos metabólicos, correlacionando-os com os genótipos da PHA. Apresentaram que os resultados genéticos mostraram 105 diferentes mutações, que foram atribuídas a categorias fenotípicas diferentes e indicaram que o genótipo da mutação da PHA é o determinante principal do fenótipo bioquímico.

Estudos sobre esta temática confirma ram que há uma complexa combinação de fatores que irão determinar o desempenho e desenvolvimento dos indivíduos com PKU (ALDERETE et al., 2006; LEUZZI et al., 2007; STEINER et al., 2007; SPRONSEN-VAN; BURGARD, 2008; BERCOVICH et al., 2008).

Nas Tabelas 10 e 11, foram apresentados os valores individuais e o diagnóstico obtidos pelos participantes com PKU (Tabela 10) e grupo típico (Tabela 11) quanto ao desempenho na ADL. Na Tabela 12, foram apresentadas à porcentagem e a classificação dos escores dos participantes na s categorias normalidade, distúrbio leve, moderado e severo, seguindo o manual do instrumento. Do grupo com PKU, 40% dos participantes apresentaram escores compatíveis com normalidade; 50% distúrbio leve; e 10% distúrbio moderado. O grupo típico apresentou 100% de escores compatíveis com normalidade. Na comparação entre os grupos, a análise estatística indicou significância. Cabe ressaltar que este instrumento, desenvolvido por Menezes (2004, 2006), faz parte da tese de seu doutorado e, até o momento, não há muitos trabalhos publicados que o utilizaram em pesquisas, apesar de ser um instrumento de fácil aplicabilidade e que foi estruturado, pensando-se na população da Língua Portuguesa falada no Brasil. Considerando-se este instrumento, metade das crianças com PKU avaliadas apresentou distúrbio leve de linguagem. O estudo de White et al. (2001) apresentou que crianças com PKU, mesmo diagnosticadas e tratadas precocemente, apesar de apresentarem habilidades básicas de linguagem verbal e não -verbal compatíveis com escores dentro de espectro de normalidade, quando comparadas a um grupo controle, apresentavam piores escores. A diferença entre os grupos relacionava -se à redução do uso de estratégias de organização semântica, atraso na velocidade das respostas e na aprendizagem de novas informações verbais. Outros estudos apresentaram que as crianças com PKU demonstram dificuldades nas habilidades neuropsicológicas, destacando-se a dificuldade de atenção, concentração e memória, trazendo reflexos para a aprendizagem da linguagem (GRIFFITHS et al., 1998; MICHEL et al., 1990; DENNIS et al.,1999; VANZUTPHEN et al., 2007).

Na Tabela 13, foram apresentadas as correlações entre os instrumentos aplicados, respeitando-se as categorias de habilidades. Houve significância nas correlações entre TSDDII-PS X DCGA-PS; TSDDII-Lgg X EDCGALgg; TSDDII-Lgg X TVIP; TSDDII-Lgg X ADL; EDCGALgg X TVIP e TVIP e ADL; TVIP X ADLREC;

EDCGALgg X ADL; TSDDII-MFA X EDCGA-MD; TSDDII-MG X EDCGA-MG. Isto significa que as crianças que falharam em um do s testes aplicados, naquela determinada habilidade, também apresentaram falhas nas habilidades correlacionadas de outro teste, significando que ambos foram sensíveis para detectar o perfil das habilidades avaliadas.

Na habilidade pessoal-social houve, significância nas correlações entre TSDDII-PS X EDCGA-PS. O TSDDII-PS avalia habilidade pessoal-social. A habilidade pessoal-social observa as reações pessoais da criança frente ao ambiente social que vivencia, quanto à realização, com independência, das tarefas cotidianas, envolvendo a organização dos estímulos, o manuseio, o traquejo social e a compreensão do contexto. O EDCGA-PS avalia comportamentos adaptativos. O comportamento adaptativo observa a capacidade da crianca quanto à organização dos estímulos, à percepção de relações, à decomposição do todo nas partes, sua reintegração e o uso dessas habilidades nas tarefas cotidianas. Ambas são habilidades que envolvem o desenvolvimento da linguagem, pois, para que a criança possa resolver problemas, planejar suas ações e interar-se no ambiente social, a linguagem é o mediador dessas atividades. Assim, alterações no desenvolvimento ou no desempenho da linguagem, receptiva ou expressiva, interferem em outros campos do desenvolvimento, principalmente nos campos adaptativo e pessoalsocial, assim como esses campos têm interferência no desenvolvimento da linguagem. Hage et al. (2004) apresentaram estudo apontando esta questão, ou seja, relataram que o comprometimento na área da linguagem traz consegüências em outras esferas do desenvolvimento. Outros estudos também apontaram correlações entre desempenho nas áreas pessoal-social, comportamento adaptativo e linguagem (CAON et al., 2003b; REZENDE et al., 2005b e 2005c).

Na habilidade de linguagem, houve significância nas correlações entre TSDDII-Lgg X EDCGALgg; TSDDII-Lgg X TVIP; TSDDII-Lgg X ADL; EDCGALgg X TVIP; TVIP X ADL; TVIP X ADLREC e EDCGALgg X ADL. Esta habilidade envolve competências pragmáticas morfológicas e sintáticas e sociolingüísticas, sensibilidade ao registro, naturalidade e referências culturais (MENEZES, 2003). Mesmo com o uso de diversos instrumentos que avaliaram a mesma habilidade de modo diferente, ou seja, os instrumentos se diferenciaram nas provas requisitadas, enfocando diferentes componentes da linguagem, as correlações foram

estatisticamente significantes. Ressalta-se que os instrumentos utilizados, com exceção do ADL, ainda não foram padronizados para a realidade brasileira, mesmo com seu extenso uso em pesquisas brasileiras (PAINE; PASQUALI, 1982; MEIO et al., 1992; HALPERN et al., 1996; SOBOLEWSKI et al., 1996; FISBERG et al., 1997; COELHO et al., 1998; MEIO et al., 1999; MAGALHAES et al., 1999; CUNHA, 2000; BRUCK et al., 2001; GONTIJO et al., 2001; HALPERN et al., 2002; BRUCK, 2002; MENEZES, 2003; CAON et al., 2003a; CAON et al., 2003b; CAON et al., 2003c; REZENDE et al., 2003; SILVA et al., 2004; LEVY; RECH, 2004; HAGE et al., 2004; BARICHELLO; RECH, 2004; KLAUSING et al., 2004; AMADOR; CONDINO-NETO, 2004; REZENDE et al., 2005a; REZENDE et al., 2005b; REZENDE et al., 2005c; CHERMONT et al., 2005; AFFONSO et al., 2005; BETELI; REZENDE, 2006; MENEZES et al 2006; SCHIRMER et al., 2006; KRELING et al., 2006; CONTESINI et al., 2006; CACHAPUZ; HALPERN, 2006; GURGEL et al., 2006b; PILZ et al., 2007; LAMONICA et al., 2007b; FERREIRA et al., 2007c; FERREIRA et al., 2007d). As crianças típicas apresentaram padrões de normalidade em todos os instrumentos que avaliaram a linguagem, o que não aconteceu com as crianças com PKU. Para o desenvolvimento da linguagem, diversos fatores estão envolvidos, dentre os quais as habilidades de atenção, concentração, memória, análise, síntese e outros aspectos perceptuais, que estão na dependência do funcionamento adequado do SNC. A literatura apresenta que crianças com PKU, mesmo com diagnóstico precoce e acompanhamento adequado, podem apresentar alterações funcionamento do SNC, justificando os achados nesta área (WELSH, 1996; DIAMOND et al., 1997; BURGARD, 1997; OUNAP et al., 1998; WAISBREN, 2000; WHITE et al., 2001; VAN-BUGGENHOUT et al., 2001; DINIZ-MALLOY, 2004; GASSIÓ et al., 2005; CHANONN et al., 2007; VANZUTPHEN et al., 2007; ANDERSON et al., 2007).

No motor delicado, houve significância nas correlações entre TSDDII-FA X EDCGA-MD. Motricidade fina refere-se à capacidade de controlar um conjunto de atividades de movimento de certos segmentos do corpo, com emprego de força mínima, a fim de atingir uma resposta precisa à tarefa (KNOBLOCH; PASAMANICK, 1990). No desenvolvimento infantil, ocorrerá um seqüenciamento da aquisição de habilidades motoras, de acordo com a faixa etária, sendo assim, são características do desenvolvimento da faixa etária pré-escolar, por exemplo, a aquisição rápida das

habilidades perceptivo-motoras com a contínua aprendizagem da consciência corporal, direcional, temporal e espacial. Estudos realizados com indivíduo com PKU, em diferentes faixas etárias, têm se preocupado com o desempenho motor (MICHEL et al., 1990; GRIFFIHTS et al., 1998; BRUMM et al., 2004; KALBIYE et al., 2006; MOYLE et al., 2007; GIOVANNINI et al., 2007; GASSIÓ et al., 2008). O desenvolvimento da função motora fina envolve a exploração contínua tanto do espaço, quanto dos objetos, que proporcionarão o aprendizado das características dos objetos e de suas relações com o ambiente e, em alguma extensão, de si mesmo. Nesta perspectiva, é possível compreender a dimensão desta função. Indivíduos com PKU, mesmo diagnosticados e tratados, podem apresentar alterações nessas habilidades, pois elas estão diretamente relacionadas a algum as das funções executivas. As funções executivas referem-se à capacidade do sujeito de engajar-se em comportamento orientado a objetivos, realizando voluntárias, independentes, auto-organizadas e direcionadas a metas específicas (CAPOVILLA et al., 2007). Essas ações envolvem organização, manutenção, planejamento de tarefas, memória de trabalho, manejo de tempo e controle das emoções (DINIZ-MALLOY et al., 2004; CHANNON et al., 2005; CAPOVILLA et al., 2007).

Na comparação de provas envolvendo motor grosso, não houve significância nas correlações entre TSDDII-MG X EDCGA-MG. A seqüência de aquisição de habilidades motoras é, geralmente, invariável na primeira infância, mas o ritmo de aquisição difere de criança para criança. Este fato permite a reflexão de que o início do desenvolvimento motor, na ausência de lesões nos centros motores, não se deve apenas à maturação neurológica, mas também a um sistema auto-organizado que congrega a tarefa, o ambiente e o indivíduo (KNOBLOCH; PASAMANICK, 1990; BETELI; REZENDE, 2006). A habilidade motora global envolve a habilidade de controlar as contrações dos grandes músculos corporais na geração de movimentos amplos (KNOBLOCH; PASAMANICK, 1990). Estudos apresentaram que as crianças com PKU, quando não diagnosticadas e tratadas precocemente, podem apresentar atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (MARTINS et al., 1995; DIAMENT, 1996; KNOX, 1972; GRIFFITHS et al., 1998; KALBIYE et al., 2006; SILVA et al., 2007). Os achados deste estudo estão compatíveis com vários descrit os na literatura, nos quais são relatados que crianças com diagnóstico e tratamento

precoces para PKU, tendem a não apresentar comprometimento na área motora grossa (MICHEL et al., 1990; GRIFFITHS et al., 1998; BRUMM et al., 2004; GIOVANINI et al., 2007).

Os Gráficos de 1 a 10, apresentaram os índices de Phe sangüíneo obtidos no decorrer da vida dos participantes, segundo protocolo individual de tratamento proposto pela equipe do PTN da APAE-Bauru, para cada participante. A análise das médias dos índices de Phe obtidos anualmente e o valor de Phe no dia da avaliação são apresentados nas Tabelas 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 e 23.

A apresentação dos valores de Phe sangüíneo obtidos pelos indivíduos no decorrer de todo tratamento, como são apresenta dos nos Gráficos de 1 a 10, tem o objetivo de mostrar, visualmente, os níveis individuais e, assim, verificar qual o perfil desses níveis obtidos no decorrer do desenvolvimento da criança, levando -se em consideração o tratamento individual proposto e a resposta a esse tratamento. Também foi considerado importante informar os valores mínimos e máximos de Phe obtidos e a porcentagem de vezes que estes valores se mantiveram acima, abaixo ou dentro dos níveis recomendados (BRASIL, 2002), para que se tenha uma i déia da extensa variabilidade desses perfis, verificados em todos os gráficos, que na grande maioria, mesmo seguindo o protocolo proposto de tratamento, afastaram -se muito do ideal, considerando-se os níveis bioquímicos de normalidade.

Várias dificuldades foram verificadas para a realização da análise da correlação entre os níveis de Phe sangüíneo e os escores obtidos nas habilidades avaliadas. Buscando-se os procedimentos utilizados na literatura, foi observado que não houve procedimento padrão ou procedimento mais utilizado que pudesse nortear este estudo. Vários estudos apresentaram protocolos diferentes para esta análise. Stemerdink et al. (2000) utilizaram as médias dos índices de Phe nos dois primeiros anos de vida e nos dois últimos anos que anteceder am o estudo. White et al. (2001); Huijbregts et al. (2002) utilizaram índices de Phe obtidos anteriormente à aplicação dos procedimentos experimentais. Antshel e Waisbren (2003) utilizaram a média dos índices de Phe obtidos nos últimos cinco exames e o val or obtido após a aplicação dos procedimentos experimentais. Diniz-Malloy et al. (2004) utilizaram a média dos índices de Phe obtidos nas últimas seis semanas que antecederam ao procedimento experimental e a média de todo período de vida dos participantes. Leuzzi et al. (2004) e Brumm et al. (2004) utilizaram índices de Phe obtidos nos

últimos seis meses que antecederam o estudo. Wiersema et al. (2005) utilizaram índices de Phe obtidos nos últimos três anos e última testagem sangüínea obtida no dia da avaliação. Feldmann et al. (2005) e Gassió et al. (2008) utilizaram as médias de todos os índices de Phe obtidos durante a vida dos participantes e a média do dia após a aplicação dos procedimentos experimentais. Para a análise individual dos casos (Tabelas 14 a 23), foi pontuada a média dos valores de Phe obtidos anualmente, classificadas como < 2mg/dL, entre 2mg/dL a 4mg/dL e > 4mg/dL e o valor de Phe obtido no dia da avaliação. Channon et al. (2005), apresentaram que, na literatura, há dificuldades metodológicas para medir, com exatidão, a influência dos níveis de Phe no desempenho dos indivíduos. Apesar das diferentes metodologias utilizadas e dos diferentes objetivos propostos nos estudos sobre PKU e dos desempenhos em diferentes habilidades avaliadas nesses estudos, os autores foram unânimes em afirmar que os altos níveis de Phe sangüíneo trouxeram diferenças nos desempenhos desses indivíduos, interferindo de maneira negativa para a qualidade de vida. Como sugeriram Kono et al. (2005), os valores de Phe devem se manter nos limites de normalidade para proteger o SNC das agressões bioquímicas provocadas pelo PKU. Outros autores apontaram esta condição (COSTELLO et al., 1994; PIETZ et al., 1996; GRIFFTHS et al., 1998; HUIJBREGTS et al., 2002; LEUZZI et al., 2004; CHANNON et al., 2007; VANZUTPHEN et al., 2007). Waisbren (2000) discutiu a necessidade de os futuros estudos nesta temática apresentarem maior controle de variáveis para que seja possível identificar os efeitos deletérios das alterações dos níveis de Phe no decorrer da vida desses indivíduos, pois tanto os níveis acima, quanto abaixo dos valores de referência trazem reflexos para o desenvolvimento da pessoa com PKU. Outra consideração apresentada diz respeito ao tempo de exposição e época de ocorrência de níveis não normativos da Phe. Parece haver diferenças quando os níveis de Phe são altos e quando o SNC ainda está em fase de pleno desenvolvimento, como apontaram Pietz et al. (1996) e Griffiths et al. (1998). Channon et al. (2007) apresentaram que o controle dos níveis plasmáticos deve ocorre durante toda a vida, pois a descontinuidade da dieta na adolescência e na vida adulta trará consegüências desastrosas, pois estes indivíduos podem perder em rendimento escolar, profissional e interferir na sua qualida de de vida.

Outra restrição para a realização da análise dos níveis de Phe sangüíneo e o desempenho dos indivíduos nas habilidades avaliadas diz respeito ao próprio conhecimento dos efeitos deste erro inato do metabolismo no desenvolvimento do SNC. Leuzzi et al. (1998) apresentaram que a Phe, ao longo da vida, pode ter efeito crônico nas funções exercidas pelo SNC. Surtess e Blau (2000) apresentaram que as conseqüências neurológicas dos efeitos bioquímicos no SNC ainda são pouco conhecidas. Enfatizaram que os efeitos bioquímicos podem não só estar correlacionados aos altos níveis de Phe no plasma, mas a outros fatores, como os efeitos dos aminoácidos livres no cérebro, os efeitos da síntese protéica e mielínica e a influência dos neurotransmissores, dentre o s quais citaram a dopamina. Leuzzi et al. (2000) também apresentaram que o índice de Phe no plasma pode ser fraco indicador de Phe no cérebro e, desta forma, enfatizaram a importância de estudos da fisiologia neurológica na presença desta alteração metaból ica.

Outras questões importantes apontadas pelos autores se referem às alterações no córtex pré-frontal e frontal, pela alteração no processamento integrativo entre o córtex pré-frontal e as regiões distais do cérebro (WELSH et al., 1990; WELSH, 1996; PAANS et al., 1996; DENNIS et al., 1999; WHITE et al., 2001), mesmo em crianças com diagnóstico e tratamento precoce, a qual pode estar associada à deficiência da dopamina (WELSH et al., 1990; WIERSEMA et al., 2005). Vários estudos encontraram, em seus achados, alterações na substância branca, que podem ser justificadas não só pelo acúmulo intracelular dos efeitos dos metabólitos gerados pela PKU, mas também pela influência da severidade da deficiência da PHA e do tempo de exposição aos níveis anormais de Phe. Essas alterações trazem reflexos nas funções neuropsicológicas e aprendizagem (THOMPSON et al., 1993; CLEARY et al., 1994; ULRICH et al., 1994; WEGLAGE et al., 1997; PIETZ et al., 1996; PIETZ et al., 1998; LEUZZI et al., 2000, HUNTLENLOCHER, 2000; KOCH et al., 2002; WEGLAGE et al., 2002; SENER, 2003; BRUMM et al., 2004; KONO et al., 2005; ANDERSON et al., 2007; LEUZZI et al., 2007; SIRRS et al., 2007). As alterações previstas nos córtex pré -frontal e frontal podem ser justificadas pela diminuição de neurot ransmissores, que são essenciais ao desenvolvimento das funções corticais nessas áreas (PAANS et al.,1996; WELSH, 1996; DENNIS et al., 1999), resultando assim, em déficits das funções executivas (WELSH et al., 1990; WELSH, 1996; DIAMOND et al., 1997; WHITE et

al., 2001; DINIZ-MALLOY et al., 2004; BRUMM et al., 2004; ANDERSON et al., 2007; VANZUTPHEN et al., 2007), com importantes reflexos para o desempenho acadêmico (BURGARD, 1997; PI-NIAN et al., 2000; STEMERDINK et al., 2000; WHITE et al., 2001).

Embora a literatura aponte para uma alta probabilidade de alterações no SNC, mesmo em indivíduos com PKU diagnosticados e tratados precocemente, a maioria dos estudos investigados reportou que as crianças com diagnóstico e tratamento precoce não apresentavam deficiência intelectual; entretanto, quando comparadas com crianças típicas, apresentavam menores escores de QI, (WELSH et al., 1990; MICHEL et al., 1990; HILLIGES et al., 1993; COSTELLO et al., 2004; WEGLAGE et al., 1996a, BURGARD, 2000; BRUMM et al., 2004; G IOVANNINI et al., 2007). Neste estudo, conforme análise do prontuário, nas avaliações neurológicas e psicológicas, nenhuma criança apresentava déficit intelectual.

De qualquer modo, mediante a alta probabilidade de alterações neurológicas, diversos estudos enfatizaram a importância das investigações das alterações do SNC por meio de exames por imagens como, por exemplo, RMI e/ou RME (CLEARY et al., 1994; ULLRICH et al., 1994; PIETZ et al., 1996; LEUZZI et al., 1998; LEUZZI et al., 2000; KONO et al., 2005; LEUZZI et al., 2007; SIRRS et al., 2007; DING et al., 2008). Cabe ressaltar que, no Brasil, o protocolo de tratamento previsto pelo Ministério da Saúde e recomendado aos PTNs não prevê a realização de exames por imagens para diagnóstico complementar.

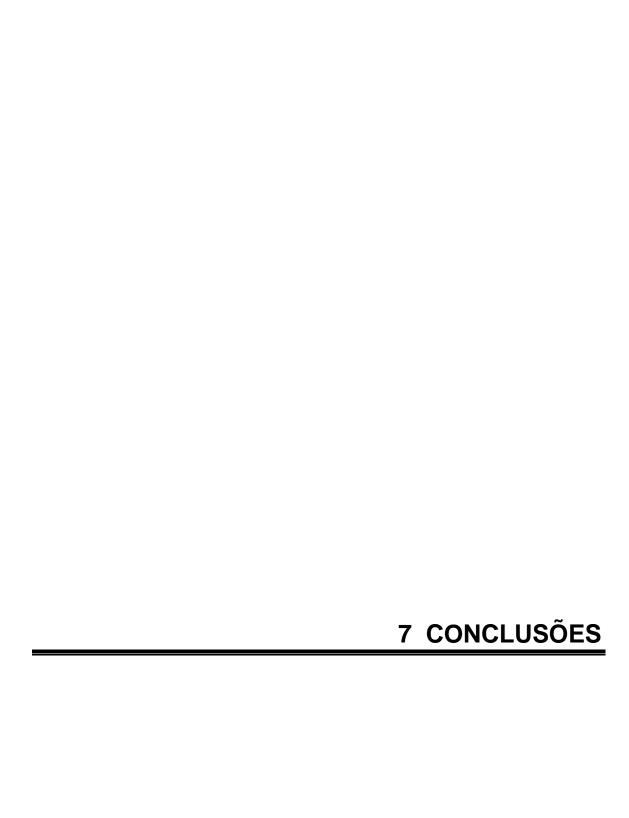
Outros sintomas amplamente descritos na literatura, mesmo em crianças com PKU com diagnóstico e tratamento precoce, referem -se os transtornos do déficit de atenção, impulsividade e hiperatividade (SCHIMIDT et al., 1996; WEGLAGE et al., 1996b; GRIFFIHTS et al., 1998; SULLIVAN; CHANG, 1999; STEMERDINK et al., 2000; WHITE et al., 2001; HUIJBREGTS et al., 2002, ANTSHEL; WAISBREN, 2003; ARNOLD et al., 2004; BRUMM et al., 2004; LEUZZI et al., 2004; FELDMAN et al., 2005; WIERSEMA et al., 2005; ANDERSON et al., 2007; GASSIÓ et al., 2008). Como já apresentado, queixas quanto aos comportamentos de déficit de atenção, hiperatividade, dificuldade em permanecer sentado, impulsividade e irritabilidade ocorreram e foram confirmadas nas avaliações médicas, psicológicas e na observação fonoaudiológica.

De uma maneira geral, todos os participantes com PKU, exceto o de número 8, apresentaram, no decorrer do desenvolvimento, a maioria das medições de Phe sangüíneos acima de 4mg/dL. Ao correlacionarmos com as habilidades avaliadas, a área mais afetada foi a pessoal-social, seguida da área da linguagem e motora-fina, o que vai ao encontro aos achados de outros estudos (DENNIS et al., 1999; SULLIVAN; CHANG, 1999; WEGLAGE et al., 2000; WHITE et al., 2001; BRUMM et al., 2004; FELDMAN et al., 2005; KALBIYE et al., 2006; BOSH et al., 2007; FERREIRA et al., 2007a; MOYLE et al., 2007; SILVA et al., 2007; VANZUTPHEN et al., 2007; BURGARD et al., 1997), confirmando a interferência dos altos níveis de Phe no sangue no desenvolvimento dessas crianças (WELSH et al., 1990; HILLIGES et al., 1993; SCRIVER et al., 1995, SCHIMIDT et al., 1996; WEGLAGE et al., 1996; BURGARD et al., 1997; DIAMOND et al., 1997; GRIFFITHS et al., 1998; OUNAP et al., 1998; DENNIS et al., 1999; STEMERDINK et al., 2000; BURG ARD, 2000; WAISBREN et al., 2000; VAN-BUGGENHOUT et al., 2001; WHITE et al., 2001; HUIJBREGTS et al., 2002; ANTSHEL; WAISBREN, 2003; LEUZZI et al., 2004; DINIZ-MALLOY et al., 2004; FELDMAN et al., 2005; GASSIÓ et al., 2005; WIERSEMA et al., 2005; AGOSTINI et al., 2006; ANDERSON et al., 2007; CHANNON et al., 2007; MOYLE et al., 2007; VANZUTPHEN et al., 2007; WAISBREN et al., 2007; DING et al., 2008). O participante de número 8 apresentou, em sua maioria, medições abaixo de 2mg/dL e baixo desempenho nas habilidades pessoal-social e de linguagem, Pode-se inferir, baseando-se nos estudo de Acosta e Yannicelli (2001) que baixos níveis de Phe no sangue também interferem nas habilidades de desenvolvimento. Por outro lado, o participante 5 obteve os níveis de Phe com menores variações dos valores plasmáticos do que os demais participantes. Entretanto, apresentou os piores desempenhos em todas as áreas avaliadas. Várias são as considerações que devem ser feitas para explicar este fenômeno. Pode-se inferir que haja influência genética nos mecanismos envolvendo o nível de TIR no sangue, a susceptibilidade na barreira hemato -encefálica e o desempenho dos neurotransmissores. Na PKU, combinações nas mutações do gene podem significar diferenças na tolerância de Phe e contro le precoce metabólico, que afeta o tratamento, daí a importância do estudo genético para a compreensão desses casos e para gerenciar o tratamento desses indivíduos (GULDBERG et al., 1998; WAISBREN, 2000; LEUZZI et al., 2007; STEINER et al., 2007; BERCOVICH et al., 2008). Cabe ressaltar que, no Brasil, o protocolo de tratamento previsto pelo

Ministério da Saúde e recomendado aos PTNs não prevê a realização de exames genéticos para diagnóstico complementar.

Apesar da maioria dos participantes apresentarem grandes variações nos níveis de Phe sangüíneo e atraso nas funções avaliadas, com destaque nas áreas pessoal-social, linguagem e motor-fino, não é possível afirmar qual a influência desses altos níveis no desenvolvimento do SNC dos participantes, tanto pela ausência dos exames por imagens, quanto pelos achados da literatura, ou seja, conforme a afirmação de Leuzzi et al. (2000), os níveis de Phe no sangue são fracos indicadores dos níveis de Phe no cérebro. Desta forma, deve-se considerar a importância do uso de exames por imagens e exames genéticos para monitoramento das crianças, além de outras investigações como o efeito dos aminoácidos livre no cérebro, o efeito da dopamina e de outros neurotransmissores, o efeito da síntese protéica no cérebro e o efeito da mielinização, bem como a susceptibilidade de cada indivíduo quanto à passagem dos aminoácidos pela barreira hematoencefálica.

As atividades desenvolvidas pelo Programa de Triagem Neonatal de Bauru seguem todas as especificações do PNTN. Ressalta-se a importância no acompanhamento multidisciplinar das crianças com PKU, incluindo o profissional fonoaudiólogo, possibilitando o acompanhamento do desenvolvimento adequado da comunicação. Assim, é possível proporcionar, além da prevenção da deficiência mental, o acompanhamento do desenvolvimento das crianças nas áreas de linguagem, pessoal-social e motora fina-adaptativa, visando à integração social, no âmbito familiar e escolar, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida das crianças.



7 CONCLUSÕES

Na avaliação das habilidades das crianças com PKU diagnosticadas e tratadas precocemente desta casuística, foi observado prejuízo nas áreas pessoal - social, de linguagem e motora fina-adaptativa. Tais alterações comprometem sua comunicação, interferindo na sua integração social e na aprendizagem.

Quanto às correlações dos níveis de Phe e as habilidades avaliadas, observou-se que as crianças avaliadas não conseguiram manter os níveis para normalidade de Phe sangüíneo, embora realizassem a die ta recomendada. Infere-se que a dificuldade na manutenção dos índices de PKU tenha trazido influências nas áreas pessoal-social, de linguagem e motora fina-adaptativa, comprometendo as habilidades comunicativas.

REFERÊNCIAS

Referências 207

REFERÊNCIAS

Acosta PB, Yannicelli S. The Ross metabolic formula system: nutrition support protocols. 4th ed. Columbus (OH): Ross Laboratories; 2001.

Affonso LA, Silva LE, Marteleto MRF, Ferreira-Schoen TH, Guedes DZ, Pedromônico MRM. Comparação de desempenhos nas áreas motoras e de linguagem em crianças de 04 anos de idade. Paediatrica. 2005;7(2). Apresentado na XLIII Reunion Anual Sociedad Latino Americana de investigacion pediátrica.

Agostini C, Harvie A, McCulloch DL, Demellweek C, Cockburn F, Giovannini M, et al. A randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants with phenylketonuria. Dev Med Child Neurol. 2006;48(3):207-12.

Alderete MS, Mendez RM, Mónzon MF, Méndez GA. Avances terapêuticos en fenilcetonúria. Rev Posgrado Via Catedra Med. 2006; (154):21-3.

Amador JC, Condino-Neto A. Crescimento e desenvolvimento em lactentes com displasia broncopulmonar: estudo prospectivo. Rev. Cienc Med. 2004;13(1):23-31.

Anderson PK, Wood SJ, Francis DE, Coleman L, Anderson V, Boneh A. Are neuropsychological impairments in children with early-treated phenylketonuria (PKU) related to white mater anormalities or elevated phenylalanine levels? Dev Neuropsychol. 2007;32(2):645-68.

Antshel KM, Waisbren SE. Developmental timing of exposure to elevated levels of phenylalanine is associated with ADHD symptom ex pression. J abnorm child psychol. 2003;31(6):565-74.

Arnold GL, Vladutiu CJ, Orlowski CC, Blankely EM, DeLuca J. Prevalence of stimulant use for attentional dysfunction in children with phenylke tonuria. J Inherit Metab Dis. 2004; 27:137-43.

Azen C, Koch R, Friedman E, Wenz E, Fishler K. Summary of findings from United States Collaborative Study of children treated for phenylketonuria. Eur J Pediatr. 1996;155 Suppl 1:S29-32.

Baieli S, Pavone L, Meli C, Fiumara A, Coleman M. Autism and phenylketonuria. J Autism Devl Disord. 2003;33(2):201-4.

208 Referências

Barichello LD, Rech DR. Estudo comparativo do desenvolvimento motor e cognitivo de pacientes pediátricos pneumopatas crônicos e crianças típicas. Anais Ciê ncia da Saúde. 2004.

Beteli VC, Rezende MA. Acompanhamento do desenvolvimento infantil em creches [dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2006.

Bercovich D, Elimelech A, Zlotogora J, Korem S, Yardeni T, Gal N, et al. Genotype-phenotype correlations analysis of mutations in the phenylalanine hydroxylase (PHA) gene. J Hum Genet. 2008;53:407-18.

Bosh AM, Tybout W, Spronsen van FJ, Valk de HW, Wijburg FA, Grootenhuis MA. The course of life and quality of life of early and continuously treated Dutch patients with phenylketonuria. J Inherit Metab Dis. 2007;30:29-34.

Burgard P, Schmidt E, Rup A, Schneider W, Bremer HJ. Intellectual development of the patients of the German collaborative study of children treated for pheny lketonuria. Eur J Pediatr. 1996;155 Suppl 1:S33-8.

Burgard P. Development of intelligence in early treated phenylketonuria. Eur J Pediatri. 2000;159 Suppl 2: S74-9.

Burgard P. Recent results on intelligence, school education and information processing in patients early treated for phenylketonuria (PKU). Pediatr Polska. 1997;(Suppl 6):25-32.

Brandalize SRC, Czeresnia D. Avaliação do programa de prevenção e promoção da saúde de fenilcetonúricos. Rev Saude Publica 2004; 38(2):300-6.

Brasil. Ministério da Saúde. Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal. Bras ília: Ministério da Saúde; 2002 [acesso em 2007 jul]. Disponível em: http://www.saúde.gov.br/sas.

Bruck I, Tahan TT, Cruz CR, Martins LTF, Antoniuk S A, Rodrigues M, et al. Developmental milestones of vertically HIV infected and seroreverters children follow up of 83 children. Arg Neuropsiquiatr. 2001;59(3-B):691-95.

Bruck I, Santos LHC, Antoniuk AS, Muzzollon SB, Zonta MB, Lopes MHS, et al. Avaliação aos 2 anos prevê desenvolvimento neuropsicomotor aos 5 [Resumo T 19]. In: Resumos do 2º Encontro da Sociedade Brasileira de Investigação Neurológica; 2002 abr; Curitiba, PR [resumos eletrônicos]. Curitiba: SBIN; 2002 [acesso em 2007 out 23]. Disponível em http://www.sbin.org.br/resumossegundoencontro.htm.

Brumm VL, Azen C, Moats RA, Stern AM, Broomand C, Nelson MD, et al. Neuropsychological outcome of subjects participating in the PKU a dult collaborative study: a preliminary review. J Inherit Metab Dis. 2004;27:549-66.

Cachapuz RF, Halpern R. A influência das variáveis ambientais no desenvolvimento da linguagem em uma amostra de crianças. Revista da AMRIGS. 2006;50(4):292 -30.

Caon G, Ries LGK, Neto FR, Souza JM. Avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor de gemelares matriculados em creches municipais de Florianópolis, SC. Motriz. 2003a;9(suppl1): S41-108.

Caon G, Ries LGK, Neto FR, Souza JM. Suspeita de atraso nas condutas de linguagem e de sociabilidade em crianças de 0 a 2 anos matriculadas em creches municipais de Florianópolis, SC. Motriz. 2003b; 9(suppl1):S41 -108.

Caon G, Ries LGK. Suspeita de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor em idade precoce: uma abordagem em creches públicas. Temas desenvolv. 2003;12(70):11-17.

Capovilla AGS, Assef ECS, Cozza HFP. Avaliação neuropsicológica das funções executivas e relação com desatenção e hiperatividade. Aval psicol. 2007;6(1):13 -4.

Carroll AE, Downs SM. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. Pediatrics. 2006;117(5):S287-94.

Cederbaum S. Phenylketonuria: an update. Cur Opin Pediatri 2002; 14:702 -6.

Channon S, Goodman G, Zlotowitz Mockler C, Lee PJ. Effects of dietary management of phenylketonuria on long term cognitive outcome. Arch Dis Child. 2007;92:213-8.

Channon S, Mockler C, Lee P. Executive functioning and speed of processing in phenylketonuria. Neuropsychology. 2005;19(5):679-686.

210 Referências

Chermont AG, Cunha MS, Sales LMM, Moraes NA, Malvei ra SS. Avaliação do desenvolvimento pela escala de Denver II, recém -nascidos prematuros de baixo peso. Rev Para Med. 2005;19(2):59-66.

Cleary MA, Walter JH, Wraith JE, Jenkins JP, Alani SM, Tyler K. Magnetic resonance imaging of the brain in phenylketon uria. Lancet. 1994;344:87-90.

Coelho FN, Gontijo APB, Figueired EM, Magalhães LC, Vani LS, Rezende MB, et al. O que os pais de recém-nascidos de alto risco conhecem sobre o desenvolvimento infantil. Temas de desenvolv. 1998;7(38):32-8.

Colombo MC, Cornejo VE, Raimann EB. Errores inatos em el metabolismo del nino. 2. ed. Local: Universidade de Chile; 2003.

Contesini LA, Sinhorini IR, Takiuchi N. Desenvolvimento global e de linguagem em crianças nascidas grandes para a idade gestacional: relato de três casos. Rev CEFAC. 2006;8(3):272-80.

Costello PM, Beasley MG, Tillotson SL, Smith I. Intelligence in mild atypical phenylketonuria. Eur J Pediatr. 1994;153:260-3.

Cunha HL. Desenvolvimento de crianças atendidas no hospital de pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Norte no primeiro ano de vida: aplicação do teste de Denver II em ambulatório [dissertação]. São Paulo (SP): Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo;2000.

Dennis M, Lockyer L, Lazenby AL, Donnelly RE, Wilki nson M, Schoonheyt W. Intelligence patterns among children with hight-functioning autism, phenylketonuria and childhood head injury. J. Autism Dev Disord. 1999;29(1):5-17.

De-vitto LPM, Lamônica DAC, Silva GK. Caracterização do desempenho comunicativo de indivíduos com paralisia cerebral. Suplemento da Revista da Sociedade Brasileira de fonoaudiologia 2006.

Diament AJ. Aminoacidopatias. In: Diament AJ, Cypel S, coordenadores. Neurologia Infantil. Seção III, genética e neurologia infantile. 3. ed. São Paulo: Atheneu; 1996. p.372- 423.

Diamond A. Evidence for the importance of dopamine for prefrontal cortex functions early in life. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1996;351:1483 -94.

Diamond A, Prevor M, Callender G, Druin D. Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. Monographs society for Research in child Development. 1997:62:1-208.

Ding XQ, Fiehler J, Kohlschutter B, Wittkugel O, Grzyska U, Zeumer H, et al. MRI abnormalities in normal- appearing brain tissue of treated adult PKU patients. J. Magn Reson Imaging. 2008; 27(5):998-1004.

Diniz-Malloy LF, Martins CC, Carneiro KC, Cerqueir a MMM, Ferreira APA, Aguiar MJB, et al. Funções executivas em crianças fenilcetonúricas. Arq Neuropsiquiatr. 2004;62(2-B):473-9.

Dunn LM, Padila ER, Lugo DE, Dunn LM. Teste de Vocabulário por Imagens Peabody (Peabody Picture Vocabulary Test), adaptação hispanoamericana. Dunn Educational Services. Inc; 1986.

Feldmann R, Denecke J, Grenzebach M, Weglage J. Frontal lobe -dependent functions in treated phenylketonuria: blood phenylalanine concentrations and long - term deficits in adolescents and young adults. J Inherit Metab Dis. 2005; 28:445-55.

Ferreira AT, Gejão MG, Silva GK, Lamônica DAC. Habilidades motoras, sociais e lingüísticas em crianças com fenilcetonúria. In: Anais da 14ª Jornada Fonoaudiológica da Universidade de São Paulo; 2007; Bauru, SP. Bauru:FOB/USP; 2007a.

Ferreira AT, Gejão MG, Silva GK, Lamônica DAC. Habilidades psicolingüística em irmãos com distrofia muscular clássica. In: Anais do 15º Congresso Brasileiro de Fonoaudiologia; 2007; Gramado, RS. São Paulo: Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia; 2007b.

Ferreira AT, Gejão MG, Silva GK, Lamônica DAC. Implicações da malformação de Dandy-Walker no desempenho comunicativo: relato de caso. In: Anais do 15º Congresso Brasileiro de Fonoaudiologia; 2007; Gramado, RS. São Paulo: Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia; 2007c.

Ferreira AT, Gejão MG, Silva GK, Lamônica DAC. Síndrome Alcólica Fetal: Estudos das habilidades de comunicação em irmãos. In: Anais do 15º Congresso Brasileiro de Fonoaudiologia; 2007; Gramado, RS. São Paulo: Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia; 2007d.

212 Referências

Figueiró-Filho EA, Lopes AHA, Senefonte FRA, Souza-Júnior VG, Botelho CA, Duarte G. Fenilcetonúria materna: relato de caso. Ver Bras Ginecol Obstet. 2004;26(10):813-7.

Fisberg M, Pedromônico MR, Braga JAP, Ferreira AMA, Pini C, Campos SCC, et al. Comparação do desempenho de pré-escolares, mediante teste de desenvolvimento de Denver, antes e após intervenção nutricional. Rev Assoc Med Bras. 1997;43(2):99-104.

Fisberg RM, Silva-Fernandes ME, Schmidt BJ, Fisberg M. Nutritional evaluation of children with phenylketonuria. São Paulo Med. 1999;117(5):185-91.

François B, Ponzone A, Levy H, Kaufman, Romano V. Classification of Hyperphenylalaninemias and genotype-phenotype relationship. In: Phenylketonuria: from Biochemistry to treatment. J Inherit Metab Dis. 1998; 21 Suppl 3:20-32. Proceedings of a roung table; 1997 may 12-14; Troina, Italy.

Frankenburg WK, Doods J.B. The Denver developmental screening test. Pediatrics. 1967;71(2):181-91.

Frankenburg WK, Archer P, Shapiro H, Bresnick B. The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Scr eening Test. Pediatrics. 1992a;89(1):91-7.

Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Bresnick B, Maschka P, Edelman N, et al. Denver II training manual. Denver: Denver Developmental Materials; 1992b.

Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, Fusté E, Boix C, Sans A, et al. Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninaemia: experience in a paediatric population. Dev Med Child Neurol. 2005;47(7):443-8.

Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, Fusté E, Colome R, Campistol J. Cognitive functions and the antioxidant system in phenylketonuria patients. Neuropsychology. 2008; 22(4):426-43.

Geelhoed EA, Lewis B, Hounsome D, O'Leary P. Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. J Paediatr Child Health. 2005;41(11):575-9.

Gejão MG, Ferreira AT, Silva GK, De-Vitto LPM, Lamônica DAC. Desempenho semântico em crianças com síndrome de Down em idade pré -escolar. In: Anais do 1º Congresso Centro-Brasileiro de Fonoaudiologia; 2007; São José do Rio Preto, SP. Associação Centro-Brasileira de Fonoaudiologia; 2007. p. 17.

Giovannini M, Verduci E, Salvatici E, Fiori L, Riva E. Phenylketonuria: Dietary and therapeutic challenges. J Inherit Metab Dis. 2007;30:145-152.

Gontijo APB, ScD MCM, Fóscolo DRC, Moreira TG. Aids pediátrica: características do neurodesenvolvimento/HIV+. Rev Paul Pediatr 2001;19(3):127-32.

Griffiths P, Ward N, Harvie A, Cockburn F. Neuropsychological outcome of experimental manipulation of phenilalanina intake in treated phenylketo nuria. J Inher Metab Dis. 1998;21:29-38.

Guldberg P, Henriksen KF, Sipila I, Guttler F, Chapele de la A. Phenylketonuria in a low incidence population: molecular characterisation of mutations in Finland. J Med Genet 1995;32:976-8.

Guldberg P, Rey F, Zschocke J, Romano V, Franço is B, Michiels L, et al. European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype. Am J Hum Genet. 1998;63:71-9.

Gurgel S, Marcolino FF, Oliveira AS, Matos DR, Barbosa RC, Ferraz CR. Correlação entre o desenvolvimento e os níveis de desnutrição de crianças assistidas pelo programa de saúde da família. Disponível em: http://www.revistaolhomagico.com.br/2006a/v2/docs/tema 10.pdf.

Gurgel S, Marcolino FF, Oliveira AS, Matos DR, BARBOSA, RC, Rodrigues CRF. Correlação entre o Perfil Socioeconômico e o Estado Nutricional de Crianças assistidas pelo Programa de Saúde da Família. In: Anais VII Congresso da Rede Unida. Londrina, PR VII Congresso Nacional da Rede Unida; III Fórum Nacional de Redes em Saúde; III Mostra Paranaense de Saúde da Família; II Encontro de Promotores de Políticas Públicas Saudáveis; I Encontro Multi profissional de Residentes em Saúde da Família da Região Sul, 2006, Curitiba, PR. Olho Mágico/Centro de Ciências da Saúde, Universidade de Londrina.

Hage SRV, Joaquim RSS, Carvalho KG, Padovani CR, Guerreiro MM. Diagnóstico de crianças com alterações específicas de linguagem por meio de escala de desenvolvimento. Arq Neuropsiquiatria 2004;62(3):649-53.

Halpern R, Barros FC, Horta BL, Victora CG. Desenvolvimento meuropsicomotor aos 12 meses de idade em uma coorte de base populacional no sul do Brasil: diferenciais conforme peso ao nascer e renda familiar. Cad Saúde Públ. 1996, 12(Suppl1):73-8.

Halpern R, Giugliani ERJ, Victora CG, Barros CF, Horta BL. Fatores de risco para suspeita de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor aos 12 meses de vida. Rev Chil Pediatr 2002;73(5):529-39.

Hennermann JB, Buhrer C, Blau N, Vetter B, Monch E. Long -term treatment with tetrahydrobiopterin increases phenylalanine tolerance in children with severe phenotype of phenylketonuria. Mol Genet Metab. 2005;86 (Suppl 1):S86-90.

Hilliges C, Awiszus D, Wendel U. Intellectual performance of children with maple syrup urine disease. Eur J Pediatr. 1993;152:144-47.

Hommes FA. The role of the blood-brain barrier in the aetiology of permanent brain dysfunction in hyperphenylalani nemia. J Inher Metab Dis. 1994;12:41-6.

Huijbregts S, Sonneville L, Licht R, Sergeant J, Van Spronsen F. Inhibition of prepotent responding and attentional flexibility in treated phenylket onuria. Dev Neuropsychol. 2002;22:481-99.

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

Januário JN, Mourão OG. Manual de organização de normas técnicas para triagem neonatal. Belo Horizonte: Coopmed; 1998.

Kalbiye Y, Vanli L, Yilmaz E, Tokatli A, Anlar B. Phenylketonuria in pediatric neurology practice: a series of 146 cases. J Child Neurol. 2006;2(11):987-90.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Essentials of neural science. 3 ed. New York: Elsevier; 1998.

Klausing KR, Duca MF, Neves MC. Dificuldades encontradas na aplicação do Teste de Triagem de Desenvolvimento de Denver pelos alunos do projeto creche das Rosinhas. In: Anais do 7º Encontro de Extensão da Unive rsidade Federal de Minas Gerais; 2004 set 12-15; Belo Horizonte, MG. Belo Horizonte: UFMG; 2004.

Knobloch H, Passamanick B. Gesell e Amatruda: diagnóstico do desenvolvimento. Rio de Janeiro: Atheneu; 1990.

Knox WE. Phenylketonuria. In: Stanburry JB, Wyngaarden JB, Frederickson DS. The metabolic basis of inherited disease. 3rd ed. Londo n: McGraw-Hill Book Company; 1972. p. 266.

Koch R, Burton B, Hoganson G, Peterson R, Rhead W, Rouse B. Phenylketon uria in adulthood: a collaborative study. J of Inher Metab Dis. 2002; 25:333-46.

Kono K, Okano Y, Nakayama K, Hase Y, Minamikawa S, Ozawa N, et al. Diffusion-weighted MR imaging in patients with phenylketonuria: relationship between serum phenylalanine levels and ADC values in cerebral white matter. Radiology. 2005; 236(2):630-6.

Kreling KCA, Brito ASJ, Matsuo T. Fatores perinatais associados ao desenvolvimento neuropsicomotor de recém-nascidos de muito baixo peso. Pediatria (São Paulo). 2006;28(2):98-108.

Lamônica DAC, De-Vitto LPM, Silva GK. Desempenho das habilidades psicolinguística em indivíduos com a síndrome de Saethre —Chotzen. In: Anais Revista da Sociedade Brasileira de fonoaudiologia 2006.

Lamônica DAC, Ferraz PMDP. Leucomalácia periventricular e diplegia e spástica: implicações nas habilidades psicolingüísticas. Pró-Fono Revista de Atualização Científica. 2007;19:(4) 357-362.

Lamônica DAC, Silva GK, Ferreira AT, Abramides DM. Perfil comunicativo em irmãos com transtorno global do desenvolvimento. Anais Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia- suppl especial- 2007

Lee PJ, Ridout D, Walter JH, Cockburn F. Maternal phenylketonuri a: report from the United Kingdom Registry 1978-97. Arch Dis Child. 2005; 90(2):143-6.

Leuzzi V, Tosetti M, Montanaro D, Carducci C, Artiola C, Carducci C, et al. The pathogenesis of the white matter abnormalities in phenylketonuria. A multimodal 3.0 tesla MRI and magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study. J Inherit Metab Dis. 2007;30(2):209-16.

Leuzzi V, Bianchi MC, Tossetti M, Carducci CL, Carducci CA, Antonozzi I. Clin ical significance of brain phenulalanine concentration assessed by i *n vivo* proton magnetic resonance spectroscopy in phenylketonuria. J Inherit Metab Dis 2000;23(1):563-70.

Leuzzi V, Rinalduzzi S, Chiarotti F, Garzia P, Trasimeni G, Accornero N. Subclin ical visual impairment in phenylketonuria: a neurophysiological study (VEP-P) with clinical, biochemical, and neuroradiological (MRI) correlations. J Inher Metab Dis. 1998;21:351-64.

Leuzzi V, Pansini M, Sechi E, Chiarrotti, Carducci Cl, Levi G, et al. Executive function impairment in early-treated PKU subjects with normal mental development. J Inherit Metab Dis. 2004;27:115-125.

Levy BS, Rech DR. Estudo comparativo das influências de um programa fisioterapêutico ambulatorial ou domiciliar no desenvolvi mento neuropsicomotor de crianças nascidas pré-termo. In: Anais Ciências da Saúde. 2004.

Lidsky AS, Robson KJH, Thirumalachary C, Barker PE, Ruddle FH, Woo SLC. The PKU locus in man is on chromosome 12. Am J Human Genet. 1985;36:527-33.

Lugovska R, Vevere P, Andrusaite R, Kornejeva A. Newborn screening for PKU and congenital Hypothyroidism in Latvia, Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1999;30(Suppl 2): 52-3.

Magalhães LC, Barbosa VM, Araújo AR, Paixão EMF, Gontijo APB. Analise do desempenho de crianças pré-termo no teste de desenvolvimento Denver nas idades de 12, 18 e 24 meses. Pediatr (São Paulo). [priódico na internet]. 1999 [acesso em 2007 out 14];21(4):330-9. Disponível em: http://www.pediatriasaopaulo.usp.br/upload/html/440/body/08.htm.

Martins AM, Fisberg RM, Schmid BJ. Fenilcetonúria: abordagem terapêutica. Temas Pediatria. 1993; 54: 1-12.

Martins AM, Fisberg RM, Schmidt BJ. Estudio Clinico de Niños Brasilenos com Fenilcetonuria, Seguimiento a 5 años. Actualidad Nutricional. 1995;21(2):66-70.

Méio MDBB, Melo RR, Morsch DS, Porto MAS. Utilização do método de Gesell na avaliação do desenvolvimento de crianças que necessitaram d e terapia intensiva neonatal. J Pediatr (Rio J), 1992; 68(1/2):18-20.

Méio MDBB, Mello RR, Morsch DS, Cecherelli MC, Rossetti MC, Lopes JMA, et al. Teste de Gesell: anormalidades na testagem e sua relação com fatores de risco perinatais. Pediatr Mod. 1999; 35(6):394-5, 398-400, 402.

Menezes MLN, Barreira GMD, Boechat HA, Galhone PR, Gervasio OR, Lois FAR, e t al. Análise parcial do desenvolvimento da linguagem de crianças nascidas prematuras e com baixo peso. In: Anais do XIV Congresso Brasileiro de Fonoaudiologia, 2006; Salvador. Rev. Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia. Suppl. Especial 2006.

Menezes MLN A construção de um instrumento para avaliação do desenvolvimento da linguagem: idealização, estudo piloto para padronização e validação [tese]. Rio de Janeiro (RJ). Instituto Fernandez Figueira/Fiocruz; 2003.

Menezes, MLN. Avaliação do desenvolvimento da linguagem, Fiocruz 2004

Michel U, Schmidt E, Baltzler U. Results of psychological testing of patients aged 3-6 years. Eur J Pediatr. 1990;149(Suppl 1):S34-8.

Mira NVM, Márquez UML. Importância do diagnóstico e tra tamento da fenilcetonúria. Rev Saúde Pública. 2000;34(1):86-96.

Monteiro LTB, Cândido LMB. Fenilcetonúria no Brasil: evolução e casos. Rev Nutr Campinas. 2006;19(3):381.

Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta -Analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and a dults with PKU. Neuropsychol Rev. 2007;17(2):91-101.

National Institute of Health: Consensus Development Conference Statement Phenylketonuria: screening and management. Bathesda: NIH; 2000 [aces so em 2007 dez 21] Disponível em:

http://consensus.nih.gov/2000/2000Phenylketonuria113html.htm.

O'Neill CA, Eisensmith RC, Croke DT, Naughten ER, Cahalane SF, Woo SL. Molecular analysis of PKU in Ireland. Act a Paediatr Suppl. 1994; 407: 43-4.

Ounap K, Lillevali H, Metspalu A, Lipping-Sitska M. Development of the phenylketonuria screening programme in Estonia J Med Screen. 1998;5:22-3.

Paans AMJ, Pruim J, Smit GPA, Visser G, Willemsen ATM, Ullrich K. Neurotransmitter positron emission tomographic-studies in adult with phenylketonuria, a piloty study. Eur J Pediatr. 1996;155:S78-81.

Paine PA, Pasquali L. Criancas nascidas pequenas para a idade gestacional: crescimento pos-natal, desenvolvimento psicomotor e o ambiente socioeconômico. J Pediatr.1982;52(6):413-7.

Pangkanon S, Ratrisawadi V, Char oensiriwatana W, Techasena W, Boonpuan K, Srisomsap C, et al. Phenylketonuria detected by the neonatal screening program in Thailand, Southeast Asian Trop Med Public Health. 2003;34 (Suppl.3):179-81.

Phenylketonuria (PKU): NIH Consens Statement. 2000; 17(3)1-33.

Pietz J, Kreis R Schmidt H, Meyding-Lamadé UK, Rupp A, Boesch C. Phenylketonuria: findings at MR imaging and localized in vivo H-1 MR spectroscopy of the brain in patients with early treatment. Radiology. 1996;201(2):413-20.

Pietz J, Dunckelmann R, Rupp A, Rating D, Meinck HM, Schimidt H. Neurological outcome in adult patients with early-treated phenylketonuria. Eur J Pediatr. 1998;157:824-30.

Pilz EML, Schermann LB. Determinantes biológicos e ambientais no desenvolvimento neuropsicomotor em u ma amostra de crianças de Canoas/RS. Ciênc saúde coletiva. 2007; 12(1):181-90.

Pi-Nian C, Robert MG, Lisa LO'B. Patterns of academic achievement among patients treated early with phenylketonuria. Eur J Pediatr. 2000; 159(Suppl 2):S96-9.

Ponzone A, Carbonara C, Spada M. Phenylalanine tolerance and metabolism in PKU: impacto n newborn and heterozygote screening. In: Phenylketonuria: from biochemistry to treatment roceedings of a roundtable organized by OASI Institute (I.R.C.C.S.) J Inher Metab Dis. 1997; May 12-14.Troina, Italy.

Rey F, Abadie V, Plainguet F, Rey J. Long-term follow up of patients with classical phenylketonuria after diet relaxation at 5 years of age: the Paris study. Eur J Pediatr. 1996;155(Suppl 1):S39-44.

Rezende MA, Beteli V, Santos JLF. Acompanhamento das habilidades motoras de crianças que freqüentam creches e pré-escolas. Rev. Latinoam Enferm. 2005a;13(5):619-25.

Rezende MA, Beteli V, Santos JLF. Avaliação de linguagem e pessoal -social pelo Teste de Denver II em instituições de educação infantil. Acta Paul Enferm. 2005b;18(1):56-63.

Rezende MA, Costa OS, Pontes PB. Triagem de desenvolvimento neuropsicomotor em instituições de educação infantil s egundo o Teste de Denver II. Esc Anna Nery Rev Enferm. 2005; 9(3):348-55.

Rezende MA, Beteli V, Santos JLF. Habilidades de linguagem e pessoal -social de crianças de 0 a 3 anos de idade cuidadas em creches Rev Bras Crescimento Desenvolv Hum. 2003;13(1):40-52.

Sarkissian CN, Gámez A. Phenylalanine ammonia lyase, enzyme substitution therapy for phenylketonuria, where are we now?. Mol Genet Metab. 2005;86 (Suppl 1):S22-6.

Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalanine mia hydroxylase deficiency. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular basis of inherited disease. New York: McGraw; 2000. p. 1667-724.

Scriver CR, Kaufman S, Eisensmith R, Woo SL. The hyperphenylalaninemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Stanbury JB, Wyngaarden J, et al. The metabolic and molecular basis of inherited disease. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 1015-75.

Schirmer CR, Portuguez MW, Nunes ML. Clinical Assessment of language development in children at age 3 years that were born preterm. Arq N europsiquiatr. 2006;64(4):926-31.

Schmidt E, Burgard P, Rup A. Effects of concurrent phenylalanine levels on sustained attention and calculation speed in patients treated early for phenylketonuria. Eur J Pediatr. 1996;155 (Suppl 1):S82-6.

Schuler A, Smogyi C, Toros I, Pataki L, Mete M, Kiss E, Nagy A. A longitudinal study of phenylketonuria base don the data of the Budapest Screening Center . Eur J Pediatr. 1996;155(Suppl 1):S50-2.

Sener RN. Diffusion MRI findings in phenylketonuria. Eur Rad. 2003;13 226-9.

Silva GK, Gejão MG, Lamônica DAC. Estudo comparativo desenvolvimento de irmãos com diagnóstico de fenilcetonúria. In: Anais do 15 º congresso Brasileiro de Fonoaudiologia . Gramado, 2007; Gramado-RS. Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia- Suppl especial.

Silva TL, Hicckmann JL, Bellan J, Castro J, Molossi SM. Triagem de desenvolvimento pelo teste de Denver II em crianças com cardiopatia congênita não corrigida. Anais Ciências da Saúde 2004.

Simon E, Schwarz M, Ross J, Dragano N, Geraedts M, Siegrist J, et al. Evaluation of quality and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria (PKU). Health qual life outcomes. 2008;6: 25.

Sirrs SM, Laude C, Madler B, Brief EE, Tahir SA, Bishop C, et al. Normal appearing white matter in patients with phenylketonuria: water content, myelin water fraction, and metabolite concentrations. Radiology. 2007;242(1):236-43.

Smith ML, Klim P, Hanley WB. Executive function in school -aged children with phenylketonuria. J dev physical disabilities. 2000;12(4).

Sobolewski M, Haro FMB, Costa MTZ, Okay Y, Vaz FAC, Ramos JLA. Análise do desenvolvimento neuropsicomotor em recém-nascidos baixo peso. Pediatria (São Paulo). 1996;18(4):180-4.

Spronsen-Van FJ, Burgard P. The truth of treating patients with phenylketonuria after childhood: The need for a new guideline. J Inherit Metab Dis. 2008.

Stahl L, Pry R. Attentional flexibility and perseveration: developmental aspects in young children. Child Neuropsychol. 2005;11(2):175-89.

Stemerdink BA, Kalverboer AF, Meere JJVD, Molen MW, Huisman J, Jong LWA, et al. Behavior and school achievement in patients with early and continuously treated phenylketonuria. J Inherit Metab. Dis. 2000;23(6):548-62.

Steiner CE, Acosta AX, Guerreiro MM, Marques -de-Faria AP. Genotype and natural history in unrelated individuals with phenylketonu ria and autistic behavior. Arq Neuropsiguiatr. 2007;65(2-A):202-5.

Sullivan JE, Chang P. Review: Emotional and behavioral functioning in phenylketonuria. J Pediatr Psychol. 1999; 24(3):281-99.

Surtees R, Blau N. The neurochemistry of phenylketonuria. Eur J Pediatr. 2000; 159 Suppl 2: S109-13.

Szabo L, Somogyi C, Mate M. Experience base on 800,000 newborn screening test of the Budapest Phenylketonuria Centre. Acta Paediat r Hung. 1985;26:113-25.

Tada K, Tateda H, Arashima S, Sakai K, Kitagawa T, Aoki K, et al. Follow-up study of a national-wide neonatal metabolic screening program in Japan: a collaborative study group of neonatal screening for inborn errors of metabolism in Japan. Eur J Pediatr. 1984;142:204-7.

Thompson AJ, Tillotson S, Smith I, Kendal B, Moore SG, Brenton DP. Brain MRI changes in phenylketonuria: associations with dietary status. Brain. 1993;116:811-21.

Trefez FK, Cipcic-Schimidt S, Koch R. Final intelligence in late treated patient with phenylketonuria:. Eur J Pediatr. 2000; 159(suppl 2):S145-8.

Ullrich K, Moller H, Weglage J, Schuierer G, Bick U, Ludolph A, et al. Withe matter abnormalities in phenylketonuria: results of magnetic resonance measurements. Acta Paediatr Suppl. 1994;407: 78-82.

Van Buggenhout GJ, Trijbels JM, Wevers R, Trommelen JC, Hamel BC, Brunner HG, et al. Metabolic studies in older mentally retarded patients: significance of metabolic testing and correlation with the clinical phenotype. Genet Couns. 2001;12(1):1-21.

VanZutphen KH, Packman W, Sporri L, Needham MC, Morgan C, Weisiger K, et al. Executive functioning in children and adolescents with phenylketonuria. Clin Genet . 2007;72:13-8.

Waitzberg DL. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 3.ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 449-57.

Waisbren SE. Comments on cognition and intelligence in phenylketonuria. Eur J Pediatr. 2000;159(Suppl 2):S80-1.

Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. Mol Genet and Metab. 2007; 92 63-70.

Weglage J, Funders B, Ullrich K, Rupp A, Schmidt E. Psychosocial aspects of phenylketonuria. Eur J Pediatr. 1996a;155 Suppl 19: S101-4.

Weglage J, Schmidt E, Funders B, Pietsch M, Ullrich K. Sustained attention inuntreated non-PKU hyperphenylalaninemia. J Clin Exper Neuropsychol. 1996b;18:343–8.

Weglage J, Bick U, Schuierer G, Pietsch M, Sprinz A, Zass R. Progression of cerebral white matter abnormalities in early treated patients with phenylketonuria during adolescence. Neuropediatrics. 1997;28:239-40.

Weglage J, Grenzebach M, Pietsch M, Feldmann R, Linnenbank J, Denecke J, et al. Behavioral and emotional probems in early-treated adolescents with phenylketonuria in comparison with diabetic patients and healthy controls. J Inherit Metab Dis. 2000;23(5):487-96.

Weglage J, Wiedermann D, Denecke J, Feldman R, Koch HG, Ullrich K, et al.. Individual blood-brain barrier phenylalanine transport in siblings with classical phenylketonuria. J Inherit Metab Dis. 2002;25:431-6.

Welsh MC, Pennington BF, Ozonoff S, Rouse B, McCabe ERB. Neuropsychology of early-treated phenylketonuria: specific executive function deficits. Child Dev. 1 990; 61:1697-713.

Welsh MC. A prefrontal dysfunction model of early treated phenylketonuria. Eur J Pediatri. 1996; 155(Suppl 1):S87-9.

Wiersema JR, Meere Van Der JJ, Roeyers H. State regulation and response inhibition in children with ADHD and children with early and continuously treated phenylketonuria: an event-related potential comparison. J Inherit Metab Dis. 2005; 28:831-43.

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

White DA, Nortz MJ, Mandernach T, Huntington K, Steiner RD. Deficits in memory strategy use related to prefrontal dysfunction during early development: evidence from children with phenylketonuria. Neuropsychology., 2001; 15(2):221-9.

White DA, Nortz MJ, Mandernach T, Huntington K, Steiner RD. Age - related working memory impairments in children with prefrontal dysfunction associated with phenylketonuria. J Int Neuropsychol Soc. 2004; 8(1):1-11.

Zar JH. Biostatistical analysis. 3rd ed. New Jersey: Prentice-Hall; 1996.



ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru
Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru/SP, CEP 17012101, CP. 73
PABX (0XX14)235-8000 – FAX (0XX14)223-4679
Clínica de Fonoaudiologia
E-mail: clifono@fob.usp.br – Fone: (0xx14) 235-8460

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pelo presente instrumento que atende as o	exigencias legais, o Sr. (a)
devidamente explicada pelos profissionai serviços e procedimentos aos quais se	, após leitura AÇÃO AO SUJEITO DA PESQUISA s em seus mínimos detal hes, ciente dos erá submetido, não restando quaisquer firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ar da pesquisa proposta.
qualquer momento retirar seu CONSEI deixar de participar desta pesquisa e cien	uisa ou seu representante legal, pode a NTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO de te de que todas as informações prestadas por força de sigilo profissional (Art. 9° do Código de Ética do Fonoaudiólogo).
Por estarem de acordo assinam o p	resente termo.
Bauru-SP, de	de
Assinatura do Sujeito da Pesquisa	Greyce Kelly da Silva Assinatura do Autor



Universidade de São Paulo Faculdade de Odontologia de Bauru

Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru/SP, CEP 17012-101, CP. 73 PABX (0XX14)235-8000 – FAX (0XX14)223-4679

Clínica de Fonoaudiologia

E-mail: clifono@fob.usp.br - Fone: (0xx14) 235-8460

Carta de Informação ao Sujeito da Pesquisa

Está sendo desenvolvido pela fonoaudióloga Greyce Kelly da Silva, sob a supervisão da Profa Dra Dionísia Aparecida Cusin Lamônica um projeto de pesquisa intitulado "Habilidades Comunicativas de crianças com fenilcetonúria tratadas desde o nascimento" por meio de parceria entre o Departamento de Fonoaudiologia da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo e o Laboratório e Ambulatório de Screening Neonatal "Teste do Pezinho" da APAE de Bauru projeto este aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisas com seres humanos.

Este estudo é importante porque a fenilcetonúria pode resultar em atraso no desenvolvimento físico e mental da criança. Diante disso, queremos caracterizar as condições de desenvolvimento da comunicação das crianças com fenilcetonúria. Para tanto, necessitamos de um grupo controle com crianças normais para efeito de comparação dos dados encontrados. A Escola Criarte foi escolhida por ser uma escola de referência em ensino, portanto será aplicado testes de linguagem de forma lúdica (com brinquedos) nos alunos na faixa etária de 3 a 6 anos de idade para verificar como a criança se comunica e se as habilidades de linguagem e fala estão de acord o com o esperado para a idade cronológica da criança.

Garantimos que a criança não passará por desconforto ou correrá risco durante a realização das avaliações, e se benificiará com a obtenção de informações sobre os aspectos avaliados e sobre expectativas do desenvolvimento comunicativo e orientações a escola. Garantimos ainda, o seu direito de receber respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida sobre os procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa.

Os dados de identificação pessoal da criança, como nome, cidade e nome dos pais não serão divulgados.

Você tem a total liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo. Os dados de identificação pessoal da criança, como nome, cidade, nome dos pais, não serão divulgados.

Caso os pais ou responsáveis pelas crianças da pesquisa queira apresentar reclamações em relação a sua participação na pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, da FOB-USP, pelo endereço da Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 (sala no prédio da Biblioteca, FOB/USP) ou pelo telefone (14)3235-8356.

Para esclarecimento de possíveis dúvidas, os responsáveis pelo paciente poderão entrar em contato com a pesquisadora Greyce Kelly da Silva na Clínica de Fonoaudiologia da Faculdade de Odontologia de Bauru - USP, pelo telefone (14) 3235-8460.

ANEXO B – Anamnese Fonoaudiológica - Fenilcetonúria

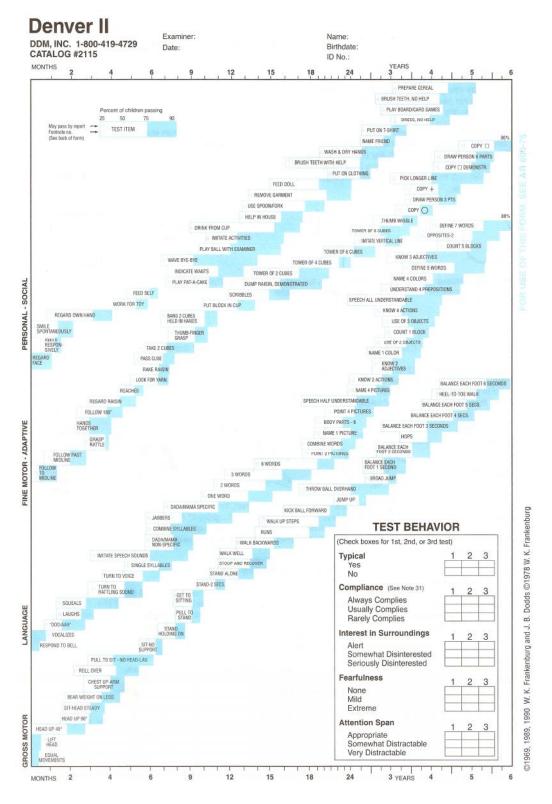
<u>Identificação</u>		
Nome:	T.1. 1	
Data de nasc://	Idade:	
Escolaridade:		
Filiação:		
Mãe:	T1 1	
Data de nasc://	Idade:	
Escolaridade:		
Profissão:		
Pai:		
Data de nasc:/	Idade :	
Escolaridade:		
Profissao:		
Endereço:		
Cidade:	Te lefone:	
Rendimento familiar:		
Consaguinidade parental: () sim	() nao	
Data da antrovista		
Data da entrevista: Dados obtidos com:		
Dados obtidos com:		
Gravidez e Nascimento:		
A gravidez foi bem vinda? () sim ()) não	
Idade da mãe	•	
Foi uma gravidez agradável? ()		
A mãe gozava de boa saúde? ()		
Fez pré-natal? () sim () não	Sim () nao	
	da durante a gravidez? ()sim () não	
A mae esteve nospitanzada ou acama Por quê?	da durante a gravidez? ()sini () nao	
A mãe ficou deprimida durante a grav	vidaz? () sim () não	
Por quê?		
Quando sentiu o bebê mexer pela prir		
	antes do nascimento? () sim () não	
Explique:	antes do haseimento: () sim () nao	
O bebê nasceu em um hospital? ()sim () não	
)SIII () IId0	
TP' 1		
Teve alguma intercorrência?		
Teve arguma intercontencia:		
<u>Nascimento</u>		
Peso:	Comprimento:	
	Apgar	
Nascimento individual? () sim ()		
Condição do bebê ao nascer foi norma		
() Choro faço ao nascer	() Batimentos cardíacos rápidos	
() Mole e inativo	() Icte rícia	
() Problema respiratório	() Defeito congênito	
() Falta de oxigênio	() Fezes no líquido aminiótico	
() Bebê azul	() Transf usão Sanguínea	
	() Transf asao Sangamea	
Números de dias no hospital: mãe	bebê	
	ema? () sim () n ão	
	() sim () não	
Qual?	() 51111 () 1140	
Realizou teste do Pezinho? () sim	() não Quantos meses:	
Local?		

Resultado:
Foi repetido o exame? () sim ()não Onde?
Resultado:
Qual orientação recebida:
Qual a reação frente ao diagnóstico:
Outro membro da família apresenta fenilcetonúria? () sim () não
Quem?
Quando iniciou o tratamento?
Qual nível de fenilalanina atual?
Qual sua opinião sobre o problema de seu filho?
Primeira Infância
Durante as primeiras semanas o bebê apresentou algumas das condições abaixo:
() sucção fraca () Outro problema de choro () Cólicas
() Problema respiratório () Problemas intestinais ()Problema de sono
() dificuldade em aumentar peso () Vômito projétil () Choro fraco () Problemas Cardíacos () Convulsões () odor fétido
() Problemas Cardíacos () Convulsões () odor fétido () Hipotonia () problema de pele
Especifique:
Quando era bebê chorava muito? () sim () não
Dormia muito? () sim () não e atualmente?
Apresentava reações de susto ou espanto com estímulos auditivos ou visuais?
()sim()não
Era uma criança afetuosa? () sim () não
Sorria quando chegava alguém da família? () sim () não
Fazia ou faz movimentos repetitivos? () sim () não
Apresentava maneirismo (Flapping, balanceios) () sim () não
Apresentava dificuldade para imitar? () sim () não
Realizou algum tratamento?
Realizou exame da audição? ()sim () não Resultado
O bebê foi alimentado pela mãe? () sim () não_
Teve crescimento e aumento de peso normal? () sim e () não
()
Estágios de desenvolvimento
No primeiro mês de vida chorava de modo diferente quando tinha fome ou dor?
() sim () não
Reconhecia a mãe: () sim () não
Respondia a sons?
Demonstrava interesse por pessoas e objetos? () sim () não
Quais brinquedos têm preferência?
Sabe cantar? () sim () não
<u>Desenvolvimento</u>
Equilíbrio de pescoço: Virar:
Agarrou objetos: Sentou com apoio:
Engatinhou: Sentou sem apoio:
Engatinhou: Ficou em pé:
1º dentinho: Andava na ponta dos pés ()sim ()não
Caia com frequência? () sim () não Transferia o peso de um lado à outro?
Primeiras palavras:
Usa gestos significativos mostrando o que deseja? () sim () não
A criança apresenta algum problema de fala? () sim () não
Alguma vez a criança parou de falar após ter começado? () sim () não
A criança entende a língua falada? () sim () não
Acata ordens simples? () sim () não Tam fala paguliar? () sim () não
Tem fala peculiar? () sim () não Usa grunhidos ou sons especiais () sim () não
Repete sons, palavras ou sentenças () sim () não
Narra? () sim () não
Fala demais com objetos, animais ou amigos imaginários? () sim () não

Ecolalia () sim () não Usa gestos? () sim () não Usa algum artefato alternativo para comunicação? () sim () não
Inicia diálogos? () sim () não
Apresenta dificuldade para perceber perigos re ais? () sim () não
Usa as pessoas como instrumento? () sim () não
Tem auto-estimulação? () sim () não qual?
Reage a mudança de rotina? () sim () não
É impulsivo? () sim () não
Apresenta algum problema de comportamento? () sim () não
Qual?
Forma de brincar de modo estranho? ()sim () não Como é?
Gosta de toques, beijos e carinhos? () sim () não
Alguma vez teve infecção crônica no ouvido? () sim () não
Com que idade?
A criança gagueja? () sim () não
A criança tem problema para se comunicar () sim () não
Tipo:
A criança teve ou tem problemas com os olhos ou com o ouvido () sim () não
A criança tem controle de bexiga? () sim () não
Começou e completou com que idade:
A criança tem controle de intestinos? () sim () nã o
Começou e completou com que idade?
Tem hábitos esfincterianos peculiares? () sim () não
A criança se alimenta sozinha? () sim () não
Começou com que idade?
Usa colher? () usa garfo? () usa faca? ()
Tem dificuldade para se alimentar? () sim () não
Mastigação: () sim () não
Deglutição: () sim () não
Engasga? () sim () não
Engasga? () sim () não Como é sua alimentação:
Como é sua alimentação:
Como é sua alimentação: Café da manhã: Lanche
Como é sua alimentação: Café da manhã:
Como é sua alimentação: Café da manhã: Lanche Almoço Lanche:
Como é sua alimentação: Café da manhã: Lanche Almoço
Como é sua alimentação: Café da manhã: Lanche Almoço Lanche: Janta:
Como é sua alimentação: Café da manhã: Lanche Almoço Lanche: Janta: Lanche:
Como é sua alimentação: Café da manhã: Lanche Almoço Lanche: Janta: Lanche: Em algum momento houve suspensão da dieta? () sim () não
Como é sua alimentação: Café da manhã: Lanche Almoço Lanche: Janta: Lanche: Em algum momento houve suspensão da dieta? () sim () não Por quê?
Como é sua alimentação: Café da manhã: Lanche Almoço Lanche: Janta: Lanche: Em algum momento houve suspensão da dieta? () sim () não Por quê? A criança se veste sozinha?
Como é sua alimentação: Café da manhã: Lanche Almoço Lanche: Janta: Lanche: Em algum momento houve suspensão da dieta? () sim () não Por quê? A criança se veste sozinha? Tem problema com:
Como é sua alimentação: Café da manhã: Lanche Almoço Lanche: Janta: Lanche: Em algum momento houve suspensão da dieta? () sim () não Por quê? A criança se veste sozinha? Tem problema com: () Equilíbrio () andar () correr () vestir
Como é sua alimentação: Café da manhã: Lanche Almoço Lanche: Janta: Lanche: Em algum momento houve suspensão da dieta? () sim () não Por quê? A criança se veste sozinha? Tem problema com: () Equilíbrio () andar () correr () vestir () falar () cortar com a tesoura () segurar colher () fazer amizades () segurar lápis A criança é: () destra ()Canhota () Ambidestra () não sabe
Como é sua alimentação: Café da manhã: Lanche Almoço Lanche: Janta: Lanche: Em algum momento houve suspensão da dieta? () sim () não Por quê? A criança se veste sozinha? Tem problema com: () Equilíbrio () andar () correr () vestir () falar () cortar com a tesoura () segurar colher () fazer amizades () segurar lápis A criança é: () destra ()Canhota () Ambidestra () não sabe A criança possui algum hábito ou maneirismo? () sim () não
Como é sua alimentação: Café da manhã: Lanche Almoço Lanche: Janta: Lanche: Em algum momento houve suspensão da dieta? () sim () não Por quê? A criança se veste sozinha? Tem problema com: () Equilíbrio () andar () correr () vestir () falar () cortar com a tesoura () segurar colher () fazer amizades () segurar lápis A criança é: () destra () Canhota () Ambidestra () não sabe A criança possui algum hábito ou maneirismo? () sim () não A criança se dá bem com os irmãos ou irmãos? () sim () não
Como é sua alimentação: Café da manhã: Lanche Almoço Lanche: Janta: Lanche: Em algum momento houve suspensão da dieta? () sim () não Por quê? A criança se veste sozinha? Tem problema com: () Equilíbrio () andar () correr () vestir () falar () cortar com a tesoura () segurar colher () fazer amizades () segurar lápis A criança é: () destra () Canhota () Ambidestra () não sabe A criança possui algum hábito ou maneirismo? () sim () não A criança se dá bem com os irmãos ou irmãs? () sim () não A criança faz amizade? () sim () não
Como é sua alimentação: Café da manhã: Lanche Almoço Lanche: Janta: Lanche: Em algum momento houve suspensão da dieta? () sim () não Por quê? A criança se veste sozinha? Tem problema com: () Equilíbrio () andar () correr () vestir () falar () cortar com a tesoura () segurar colher () fazer amizades () segurar lápis A criança é: () destra () Canhota () Ambidestra () não sabe A criança possui algum hábito ou maneirismo? () sim () não A criança se dá bem com os irmãos ou irmãs? () sim () não A criança faz amizade? () sim () não A criança dorme só () sim () não
Como é sua alimentação: Café da manhã: Lanche Almoço Lanche: Janta: Lanche: Em algum momento houve suspensão da dieta? () sim () não Por quê? A criança se veste sozinha? Tem problema com: () Equilíbrio () andar () correr () vestir () falar () cortar com a tesoura () segurar colher () fazer amizades () segurar lápis A criança é: () destra ()Canhota () Ambidestra () não sabe A criança possui algum hábito ou maneirismo? () sim () não A criança se dá bem com os irmãos ou irmãs? () sim () não A criança faz amizade? () sim () não Problemas de sono? () sim () não Problemas de sono? () sim () não
Como é sua alimentação: Café da manhã: Lanche Almoço Lanche: Janta: Lanche: Em algum momento houve suspensão da dieta? () sim () não Por quê? A criança se veste sozinha? Tem problema com: () Equilíbrio () andar () correr () vestir () falar () cortar com a tesoura () segurar colher () fazer amizades () segurar lápis A criança é: () destra () Canhota () Ambidestra () não sabe A criança possui algum hábito ou maneirismo? () sim () não A criança se dá bem com os irmãos ou irmãs? () sim () não A criança faz amizade? () sim () não A criança dorme só () sim () não

Antecedentes Familiares	
Alterações metabólicas? (
Problema genético? (
Problema Mental? () sim () não
Problema auditivo? () sim () não
Escola	
A criança frequenta escola?	
Tipo:	
A criança teve frequentes mu	
A criança teve frequentes mu	
	quanto ao comportamento ou aprendizagem da criança?
Como é a rotina de alimentaç	ão na escola?
Informação Médica A criança toma algum medica	amento atualmente? () sim () não
	amento attamiente: () sim () nao
Quantidade?	
Para que?	
Por quanto tempo?	
A criança é alérgica a algum	medicamento? () sim () não
	a séria? () sim () não
Cirurgias? () sim () não	. , , , ,
	nto ou acidente significativo? () sim () não
A criança já esteve hospitaliz	ada? () sim () não
	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
Descreva como é o seu filho	

ANEXO C – Teste de Triagem de Desenvolvimento Denver II



DIRECTIONS FOR ADMINISTRATION

- 1. Try to get child to smile by smiling, talking or waving. Do not touch him/her.
- 2. Child must stare at hand several seconds.
- 3. Parent may help guide toothbrush and put toothpaste on brush.
- 4. Child does not have to be able to tie shoes or button/zip in the back.
- 5. Move yarn slowly in an arc from one side to the other, about 8" above child's face.
- 6. Pass if child grasps rattle when it is touched to the backs or tips of fingers.
- 7. Pass if child tries to see where yarn went. Yarn should be dropped quickly from sight from tester's hand without arm movement.
- 8. Child must transfer cube from hand to hand without help of body, mouth, or table.
- 9. Pass if child picks up raisin with any part of thumb and finger.
- 10. Line can vary only 30 degrees or less from tester's line. [/
- Make a fist with thumb pointing upward and wiggle only the thumb. Pass if child imitates and does not move any fingers other than the thumb.



 Pass any enclosed form. Fail continuous round motions.



 Which line is longer?
 (Not bigger.) Turn paper upside down and repeat.
 (pass 3 of 3 or 5 of 6)



 Pass any lines crossing near midpoint.



Have child copy first. If failed, demonstrate.

When giving items 12, 14, and 15, do not name the forms. Do not demonstrate 12 and 14.

- 16. When scoring, each pair (2 arms, 2 legs, etc.) counts as one part.
- 17. Place one cube in cup and shake gently near child's ear, but out of sight. Repeat for other ear.
- Point to picture and have child name it. (No credit is given for sounds only.)
 If less than 4 pictures are named correctly, have child point to picture as each is named by tester.











- 19. Using doll, tell child: Show me the nose, eyes, ears, mouth, hands, feet, tummy, hair. Pass 6 of 8.
- 20. Using pictures, ask child: Which one flies?...says meow?...talks?...barks?...gallops? Pass 2 of 5, 4 of 5.
- 21. Ask child: What do you do when you are cold?...tired?...hungry? Pass 2 of 3, 3 of 3.
- 22. Ask child: What do you do with a cup? What is a chair used for? What is a pencil used for? Action words must be included in answers.
- 23. Pass if child correctly places and says how many blocks are on paper. (1,5).
- Tell child: Put block on table; under table; in front of me, behind me. Pass 4 of 4.
 (Do not help child by pointing, moving head or eyes.)
- 25. Ask child: What is a ball?...lake?...desk?...house?...banana?...curtain?...fence?...ceiling? Pass if defined in terms of use, shape, what it is made of, or general category (such as banana is fruit, not just yellow). Pass 5 of 8, 7 of 8.
- 26. Ask child: If a horse is big, a mouse is ___? If fire is hot, ice is ___? If the sun shines during the day, the moon shines during the ___? Pass 2 of 3.
- 27. Child may use wall or rail only, not person. May not crawl.
- 28. Child must throw ball overhand 3 feet to within arm's reach of tester.
- 29. Child must perform standing broad jump over width of test sheet (8 1/2 inches).
- 31. In the second year, half of normal children are non-compliant.

OBSERVATIONS:

Denver Developmental Materials, Inc. P.O. Box 371075 Denver, Colorado 80237-5075 Tele. #: (303) 355-4729 (800) 419-4729

Catalog #2115 TO REORDER CALL: (800) 419-4729

Livros Grátis

(http://www.livrosgratis.com.br)

Milhares de Livros para Download:

<u>Baixar</u>	livros	de	Adm	inis	tra	ção

Baixar livros de Agronomia

Baixar livros de Arquitetura

Baixar livros de Artes

Baixar livros de Astronomia

Baixar livros de Biologia Geral

Baixar livros de Ciência da Computação

Baixar livros de Ciência da Informação

Baixar livros de Ciência Política

Baixar livros de Ciências da Saúde

Baixar livros de Comunicação

Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE

Baixar livros de Defesa civil

Baixar livros de Direito

Baixar livros de Direitos humanos

Baixar livros de Economia

Baixar livros de Economia Doméstica

Baixar livros de Educação

Baixar livros de Educação - Trânsito

Baixar livros de Educação Física

Baixar livros de Engenharia Aeroespacial

Baixar livros de Farmácia

Baixar livros de Filosofia

Baixar livros de Física

Baixar livros de Geociências

Baixar livros de Geografia

Baixar livros de História

Baixar livros de Línguas

Baixar livros de Literatura

Baixar livros de Literatura de Cordel

Baixar livros de Literatura Infantil

Baixar livros de Matemática

Baixar livros de Medicina

Baixar livros de Medicina Veterinária

Baixar livros de Meio Ambiente

Baixar livros de Meteorologia

Baixar Monografias e TCC

Baixar livros Multidisciplinar

Baixar livros de Música

Baixar livros de Psicologia

Baixar livros de Química

Baixar livros de Saúde Coletiva

Baixar livros de Serviço Social

Baixar livros de Sociologia

Baixar livros de Teologia

Baixar livros de Trabalho

Baixar livros de Turismo