

*Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge*

*Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães*

***O Seguimento de uma Doença Crónica:  
a Fenilcetonúria.***

***Outubro/2011***

*Carla Maria da Silva Pombo Carmona (Psicóloga Clínica)*





*Vamos falar de uma doença crónica com sintomas moderados, mas com exigência de cuidados persistentes:*

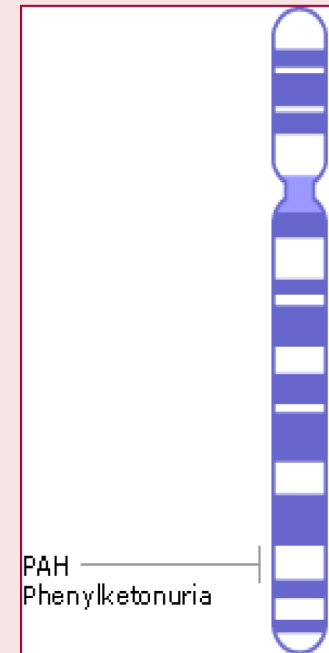
*a fenilcetonúria (PKU) diagnosticada e tratada precocemente.*

***A fenilcetonúria (PKU),***

***doença hereditária de transmissão  
autossómica recessiva,***

***foi a primeira alteração metabólica a ser considerada como  
factor etiológico de atraso mental.***

***Está associada a mutações no cromossoma 12,  
(12q22 – 12q24.1), que codifica a fenilalanina hidroxilase.***



***Cromossoma 12***

*A inactividade parcial ou completa da enzima resulta*

*na acumulação de Phe nos tecidos, sangue (hiperfenilalaninemia) e outros fluidos corporais.*

*Assim,*

*enquanto que os níveis normais de Phe no sangue são de, aproximadamente, 0.6 a 1.7 mg/dl,*

*os níveis de Phe plasmática em doentes não tratados chega até aos 30 mg/dl e, por vezes, ultrapassa estes valores.*



**A alteração genética debilita o desenvolvimento pós-natal do cérebro resultando, quase sempre,**



**em atraso mental grave e irreversível.**

**É necessária a implementação de uma dieta pobre em Phe tão precocemente quanto possível, no período neonatal, para prevenir défices mentais subsequentes**

**A dieta é calculada para manter os níveis de Phe dentro do intervalo considerado aceitável (2 – 6 mg/dl) para prevenir os sintomas.**



**Mas,  
a realidade actual do tratamento nos diferentes centros, na  
adolescência e vida adulta é bem diferente**

	<i>Níveis de Phe ( mg/dl)</i>				
<i>Idade</i>	<i>UK</i>	<i>Alemanha</i>	<i>USA</i>	<i>França</i>	<i>Holanda</i>
<i>0 meses – 6 anos</i>	<b>2 - 6</b>	<b>0,6 - 4</b>	<b>2 - 6</b>	<b>2 - 5</b>	<b>2 - 6</b>
<i>7 – 9 anos</i>	<b>2 - 8</b>	<b>0,6 - 4</b>	<b>2 - 6</b>	<b>2 - 5</b>	<b>2 - 8</b>
<i>10 – 12 anos</i>	<b>2 - 8</b>	<b>0,6 - 15</b>	<b>2 - 6</b>	<b>&lt; 15</b>	<b>2 - 8</b>
<i>13 – 15 anos</i>	<b>2 - 12</b>	<b>0,6 - 15</b>	<b>2 - 10</b>	<b>&lt; 15</b>	<b>2 - 8</b>
<i>16 – 18 anos</i>	<b>2 - 12</b>	<b>0,6 - 20</b>	<b>2 - 15</b>	<b>&lt; 15</b>	<b>2 - 10</b>
<i>18 + anos</i>	<b>2 - 12</b>	<b>0,6 - 20</b>	<b>2 - 15</b>	<b>&lt; 25</b>	<b>2 - 10</b>

*(Albrecht J, Garbada SF , Burgard P, 2009. Neuroscience and Behavioral Reviews)*

**No C.G.M.**

**a qualidade de controlo dietético (Q.C.D.), calculada a partir das medianas anuais de Phe considera:**

**até aos 12 anos**

**2 – 6 mg/dl (bom controlo)**

**6 – 8 mg/dl (controlo razoável)**

**> 8 mg/dl (mau controlo)**

**a partir dos 12 anos**

**2 – 8 mg/dl (bom controlo)**

**8 – 10 mg/dl (controlo razoável)**

**> 10 mg/dl (mau controlo)**



*Várias investigações sobre doenças crônicas referem uma percentagem significativa de famílias que falham em aderir a tratamentos médicos prescritos.*



*Também no caso da PKU, muitos pacientes tendem a relaxar a dieta restrita em Phe no início da adolescência.*



- *o número e a natureza das restrições ,*
- *as mudanças de comportamento alimentar necessárias,*
- *a natureza preventiva do tratamento, e*
- *a ausência de sintomas visíveis*



*fazem com que o tratamento da fenilcetonúria tenha uma alta probabilidade de não adesão.*



*O quociente intelectual (QI) sempre foi utilizado como uma das medidas chave para avaliar o resultado da PKU tratada.*

*No início dos anos 70, estava já suficientemente comprovado que o tratamento dietético prevenia o atraso mental.*

*Os dados da avaliação do nível intelectual global, realizados em vários países, revelavam na sua maioria*

*uma distribuição normal das capacidades intelectuais (Q.I. global) em crianças e jovens adolescentes diagnosticados e tratados precocemente com uma dieta restrita em Phe.*



**No entanto, as avaliações de desenvolvimento efectuadas ao longo dos anos revelaram que**

◆ **apesar do início precoce do tratamento (no 1º mês de vida),  
e da implementação de uma dieta restrita em Phe  
prevenirem o atraso mental,**



**crianças, adolescentes e jovens adultos fenilcetonúricos com**

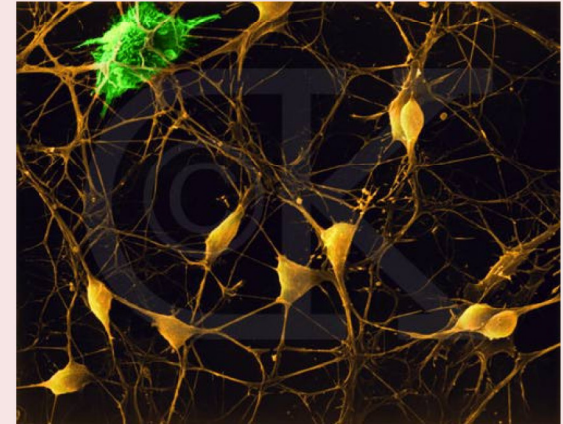
**- níveis actuais de Phe elevados e**

**- um mau controlo dietético a longo termo,**

**revelam**

- **alterações em funções neuropsicológicas específicas, e**
- **um padrão diferente de alterações psiquiátricas.**

*Hipóteses explicativas sugerem que um **desequilíbrio no metabolismo dos neurotransmissores** pode levar a estes défices:*



*a **competição** entre os níveis elevados de Phe e níveis baixos de tirosina na PKU*

***inibe a entrada de tirosina no cérebro** através da barreira hematoencefálica, levando a*

*uma **deficiência relativa de dopamina**, particularmente, nos **neurónios dopaminérgicos do cortex pré-frontal**.*

*(Lou et al., 1995; Surtees and Blau, 2000)*

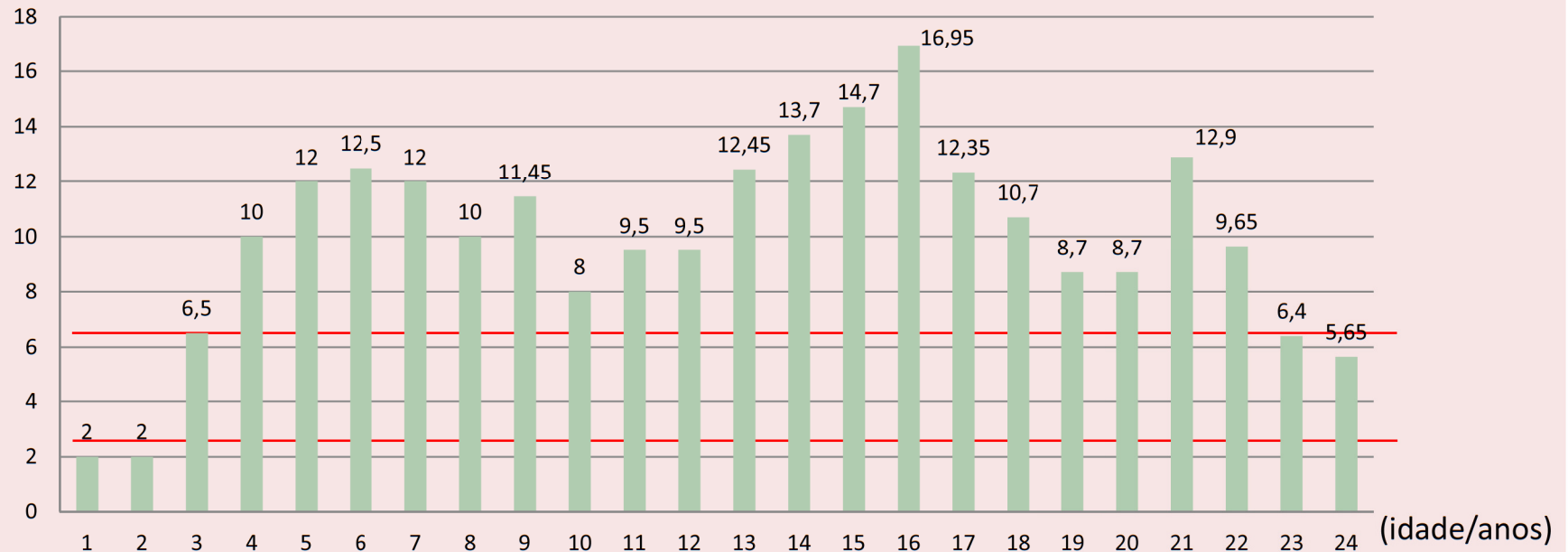
*Sabemos agora que níveis elevados de Phe podem ter efeitos adversos em pacientes com PKU, podendo levar, para além do atraso mental, a défices cognitivos e psicológicos evidentes*

	Capacidade de atenção e inibição diminuídas
Dificuldades em funções executivas	Dificuldades de aprendizagem
Atraso de linguagem	Depressão
Velocidade de processamento reduzida	Fobias
Memória de trabalho diminuída	Ansiedade
Controlo motor afectado	Irritabilidade
Tempos de reacção diminuído	Baixa auto-estima

***Avaliar os resultados do tratamento é um dos objectivos importantes no seguimento destes doentes.***

(mg/dl)

Evolução das medianas anuais dos valores de Phe



♀, 25 anos  
Valor rastreio: 21.0  
Valor Confirmação 21.0  
I.T.: 21 dias

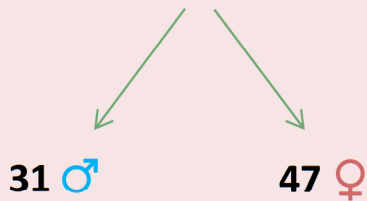
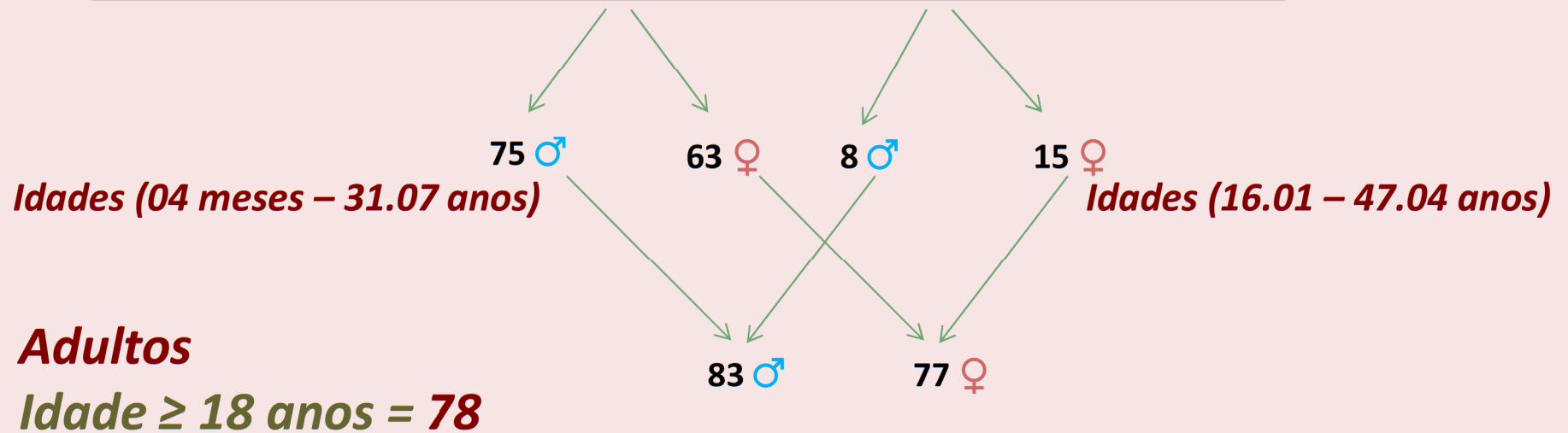


***O Seguimento de uma Doença Crónica: a Fenilcetonúria.***

# Caracterização da população seguida no C.G.M.

Distribuição da amostra de crianças com PKU seguidas no C.G.M.

Local de Tratamento	Precoce	Tardio	Total
CGM	138	23	161



## *Protocolo da consulta de psicologia clínica*

- ◆ *Informação à família sobre a fenilcetonúria e o prognóstico de desenvolvimento na PKU diagnosticada e tratada precocemente;*
- ◆ *Avaliação periódica do desenvolvimento global de 3 em 3 meses até ao ano, de 6 em 6 meses até aos 3 anos e a partir daí, anualmente;*
- ◆ *Incentivo e colaboração, aos 3 anos, na integração no ensino pré-primário com informação, junto da instituição educativa, acerca desta situação clínica;*
- ◆ *Acompanhamento no processo de integração e progressão nos restantes ciclos de ensino;*
- ◆ *Avaliação do modo como se processa a adaptação ao contexto escola não apenas em termos cognitivos, mas também em termos de adaptação sócio-afectiva;*
- ◆ *Orientação escolar e/ou profissional: caracterização em termos de desenvolvimento cognitivo e socio-afectivo da população de adultos.*

*A avaliação de desenvolvimento*

*até aos 7 anos é*



*uma avaliação de nível de desenvolvimento psicomotor (QD),*

*a partir de uma escala (Griffiths) que avalia:*

- *área motora global (motricidade ampla),*
- *sociabilidade/autonomia,*
- *audição/fala,*
- *coordenação olhos –mãos (motricidade fina),*
- *realização (planeamento/orientação para a tarefa/rapidez de execução) e*
- *raciocínio prático.*

*Pretende-se, sobretudo, avaliar como se está a processar o desenvolvimento global e se estão a ser desenvolvidos os pré-requisitos de desenvolvimento cognitivo e socio-afetivo necessários para uma adaptação com êxito ao contexto escolar futuro.*



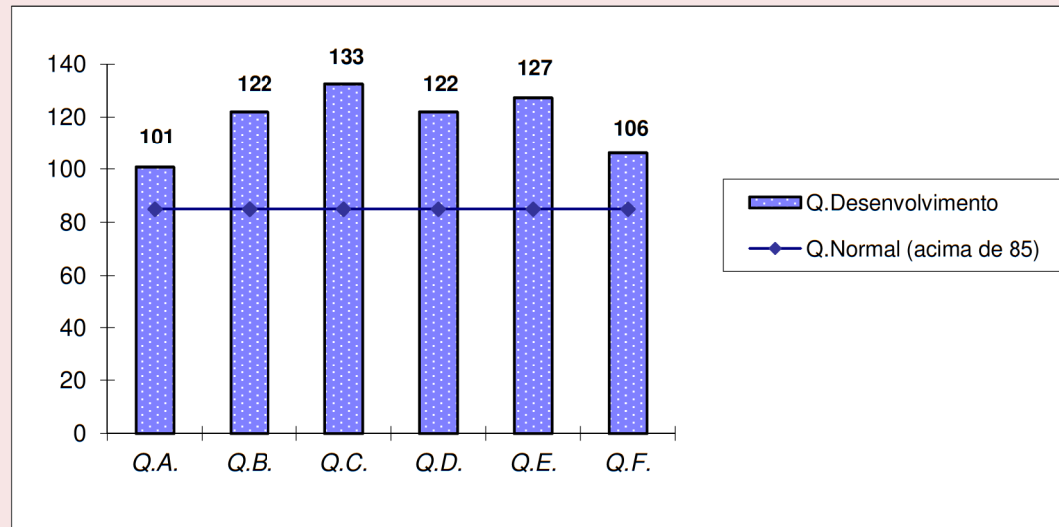
*O Seguimento de uma Doença Crónica: a Fenilcetonúria.*

**Idade Cronológica:** 3 anos 1 mês 21 dias (Maria)

**Idade de Desenvolvimento:** 44.7 meses

**Q.G.:** 118.5

Graficamente, os seus resultados distribuem-se da seguinte forma:



*Q.A. - Quociente de desenvolvimento na Escala Motora*

*Q.B. - Quociente de desenvolvimento na Escala Autonomia/Sociabilidade*

*Q.C. - Quociente de desenvolvimento na Escala Audição / Fala*

*Q.D. - Quociente de desenvolvimento na Escala Coordenação Olhos - Mãos (motricidade fina)*

*Q.E. - Quociente de desenvolvimento na Escala Realização (manipulação, velocidade, precisão)*

*Q.F. - Quociente de desenvolvimento na Escala Raciocínio Prático*

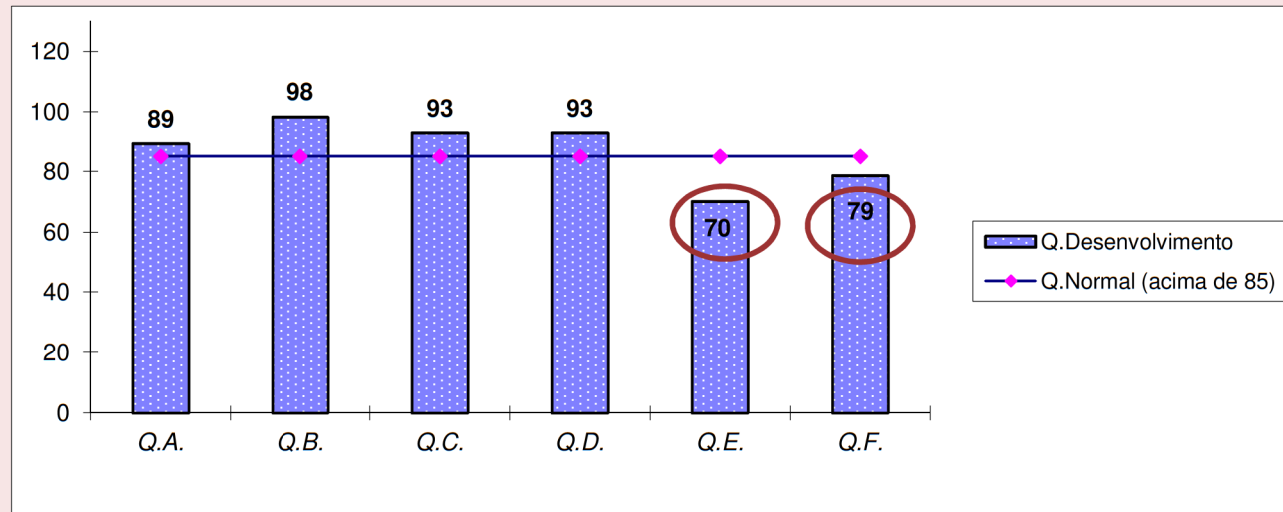
**Valor de rastreio: 16.0 mg/dl; valor de confirmação: 30.0 mg/dl**

*Idade Cronológica: 5 anos 11 mês 7 dias (Leandro)*

*Idade de Desenvolvimento: 61.9 meses*

*Q.G.: 86.9*

*Graficamente, os seus resultados distribuem-se da seguinte forma:*



*Q.A. - Quociente de desenvolvimento na Escala Motora*

*Q.B. - Quociente de desenvolvimento na Escala Autonomia/Sociabilidade*

*Q.C. - Quociente de desenvolvimento na Escala Audição / Fala*

*Q.D. - Quociente de desenvolvimento na Escala Coordenação Olhos - Mãos (motricidade fina)*

*Q.E. - Quociente de desenvolvimento na Escala Realização (manipulação, velocidade, precisão)*

*Q.F. - Quociente de desenvolvimento na Escala Raciocínio Prático*

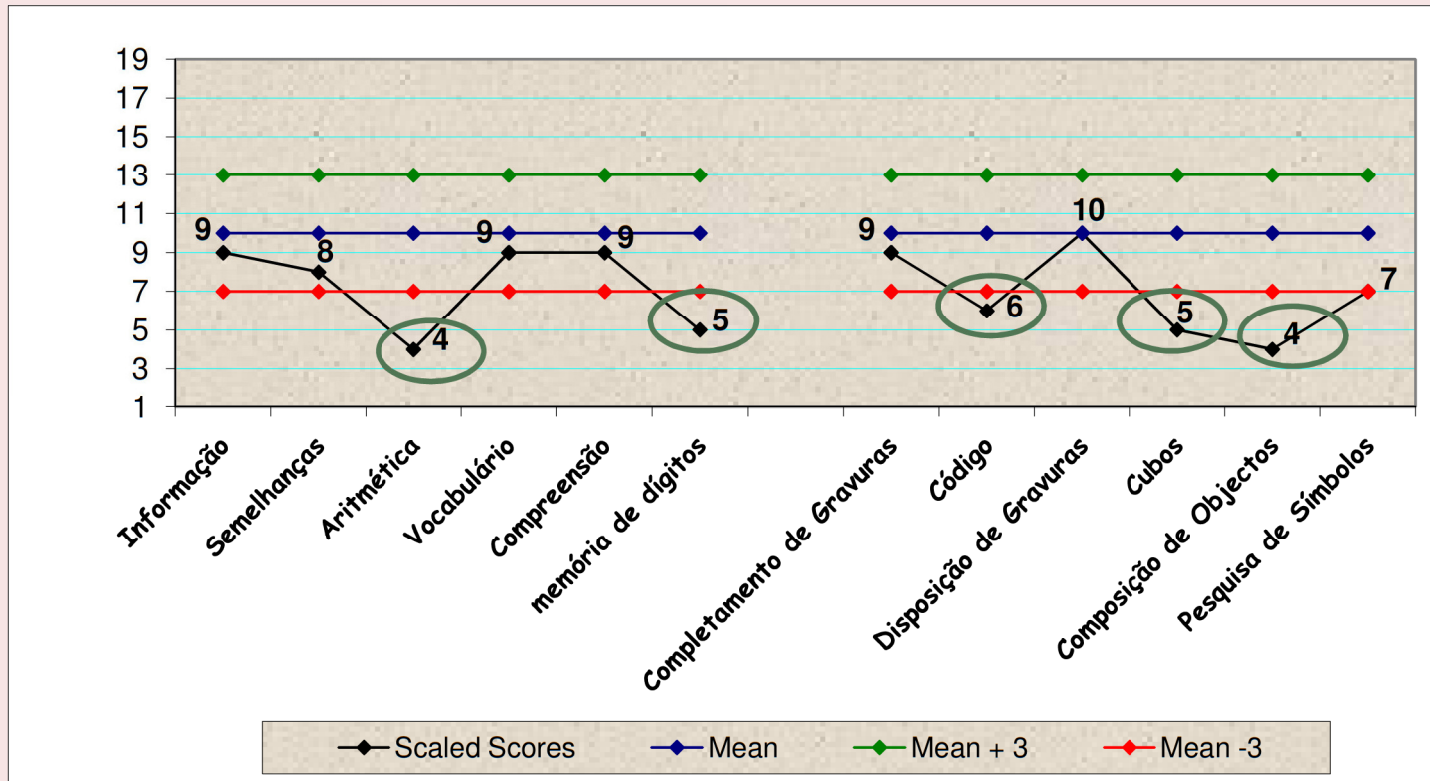
**Valor de rastreio: 25.2 mg/dl; valor de confirmação: 43.4 mg/dl**

**Idade: 11 anos 5 meses (Leandro)**

**QI Global: 76**

**QI Verbal: 84**

**QI Realização: 76**



**Índice Factorial "Compreensão verbal": 92**

**Índice Factorial "Organização Perceptiva": 78**

**Índice Factorial "Velocidade de Processamento": 81**

***A partir dos 7 anos é***

***uma avaliação de nível intelectual global (QIG),***

***a partir das escalas de Wechsler (WISC-III, até aos 16 anos e 11 meses e depois a WAIS-III)***

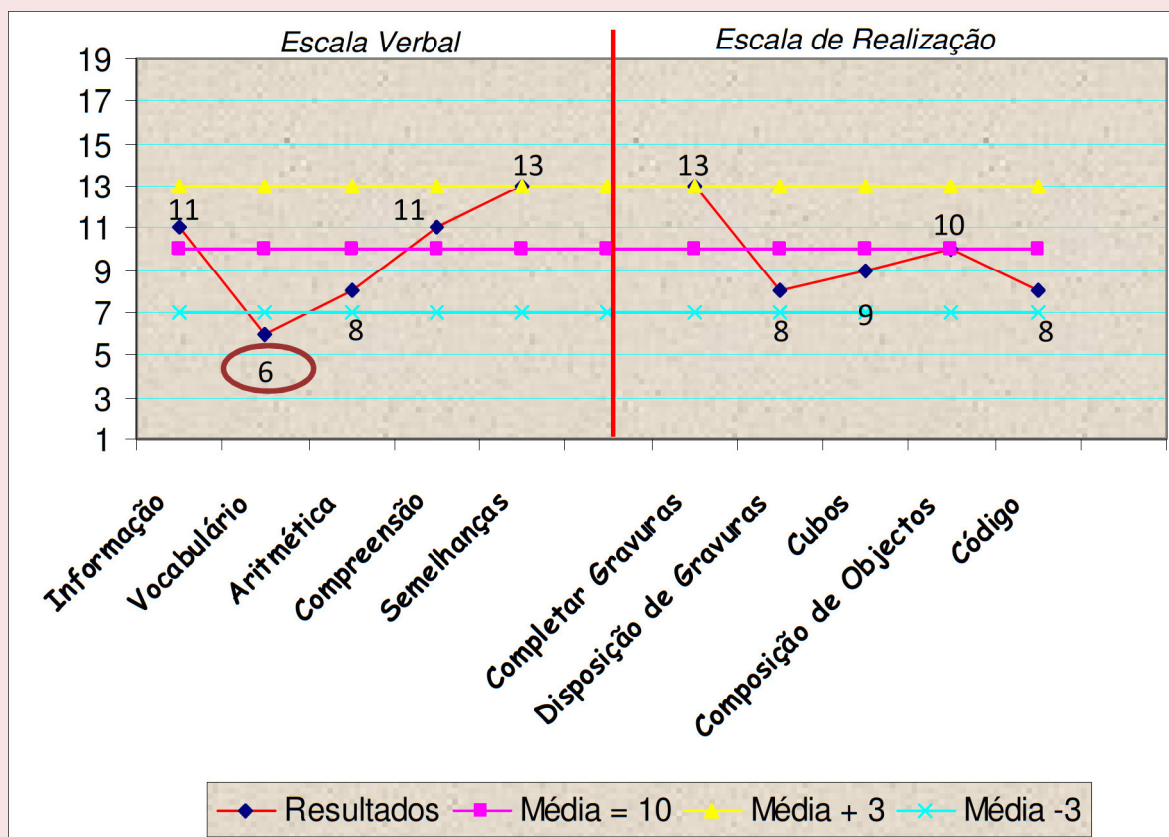
***que avaliam dois domínios, Verbal e de Realização.***

***O QI global é a média de 10 subtestes,***

***sendo a Escala Verbal constituída por 5 subtestes e a Escala de Realização também por 5 subtestes***

Idade: 15 anos 5 meses (Vasco)  
da avaliação de desenvolvimento intelectual realizada com a WISC – III, dá-nos a seguinte informO resultado ação:

- Nível de desenvolvimento mental global **Q.I.G.:105**,  
com um Q.I. Verbal de 112 e um Q.I. Realização de 96.  
A análise do seu perfil psicométrico reflecte o que acabamos de referir:



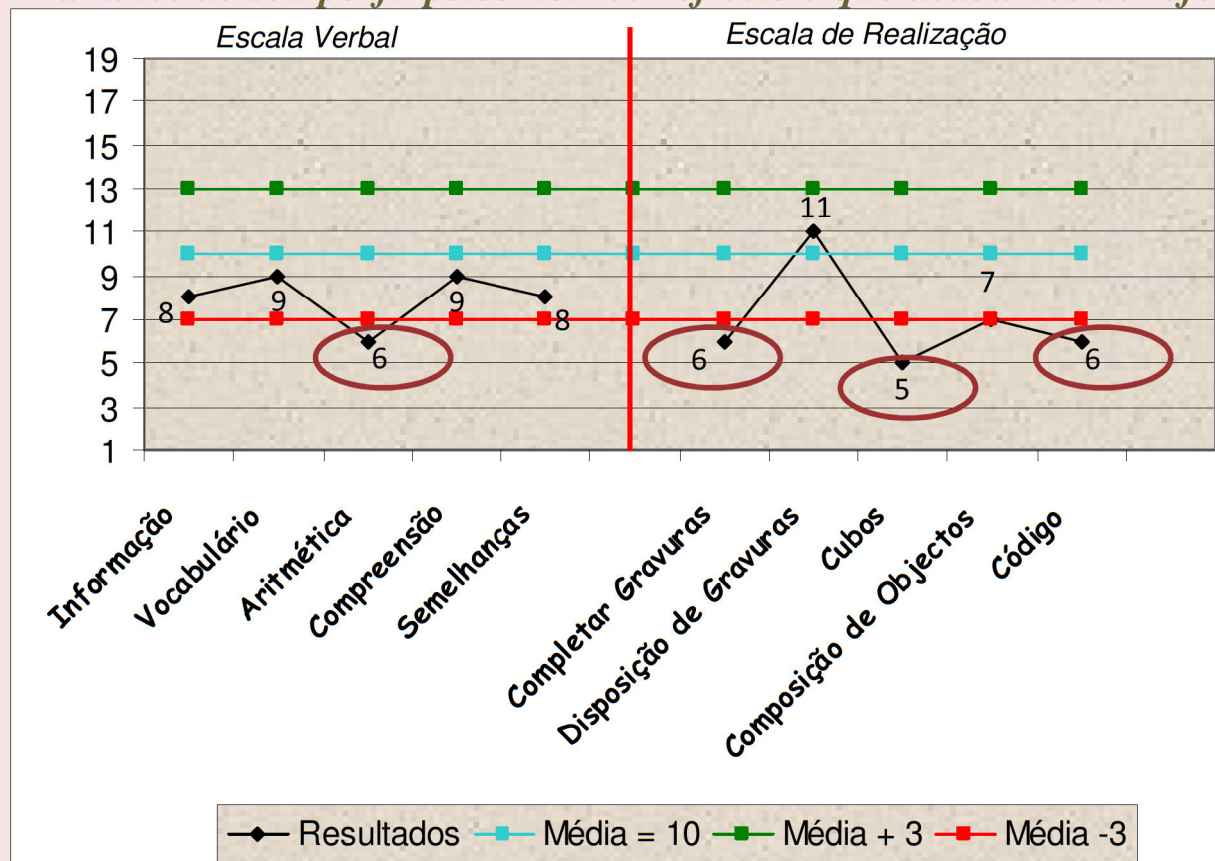
Valor de rastreio: 14.5 mg/dl; valor de **confirmação: 40.0 mg/dl**

Idade: 16 anos 7 meses (Lúcia)

O resultado da avaliação de desenvolvimento intelectual realizada com a WISC – III, dá-nos a seguinte informação:

- Nível de **desenvolvimento mental global - Q.I.G.:77**,  
com um **Q.I. Verbal de 86** e um **Q.I. Realização de 77**.

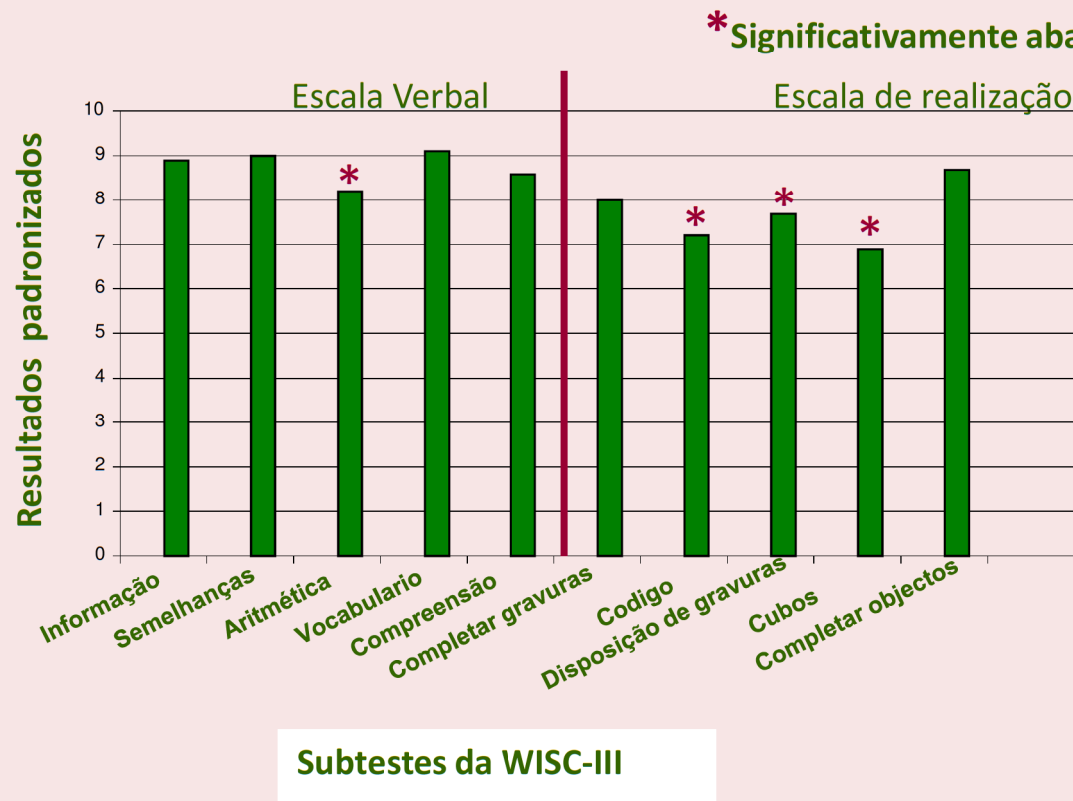
A análise do seu perfil psicométrico reflecte o que acabamos de referir:



Valor de rastreio: 21.0 mg/dl; valor de **confirmação: 27.4 mg/dl**

**No geral, e em relação ao perfil psicométrico obtido na WISC-III, verificamos**

**◇ diferenças significativas, em relação à norma em ambas as Escalas em quase todos os subtestes.**



**As diferenças significativas aparecem em subtestes que avaliam atenção sustentada (sustained attention), capacidades de planeamento, e competências visuo-espaciais.**

**Os resultados nestes subtestes mostram correlações negativas significativas com os níveis diagnósticos de Phe e com os níveis actuais de Phe.**

**Este perfil é observado mesmo em indivíduos com níveis altos de QI Global (> 115). Um nível elevado de realização nos subtestes verbais é o oposto daquilo que normalmente encontramos na população portuguesa.**

**Como se reflectem estes resultados na adaptação cognitiva e socio-afectiva ao contexto académico: resultados escolares, auto-controlo e auto-estima.**


**Os défices observados em domínios específicos do funcionamento cognitivo condicionam**



**a realização escolar da nossa população: 52% revela dificuldades em domínios curriculares específicos necessitando muitas vezes de currículos adaptados e apoio pedagógico individualizado.**



***O insucesso escolar é mais frequente***

 ***em doentes com “mau” controlo dietético***  
***(níveis de Phe >10 mg/dl), sendo significativa no grupo***  
***com valores de Phe > 15 mg/dl [ $\chi^2$  (4 df) = 17,615,  $p < .001$ ].***

***Considerando a adaptação ao contexto escolar no que se refere a***  
***competências comportamentais, igualmente importantes para o***  
***sucesso no domínio académico,***

***encontramos diferenças significativas entre os doentes com um***  
***“bom” controlo dietético (níveis medianos de Phe  $\leq$  6mg/dl)***

***e***

***os doentes de outros grupos***

***em domínios relacionados com comportamento orientado para a***  
***tarefa, nomeadamente criatividade, organização do trabalho***  
***individual, persistência e autonomia.***

◆ *Em indivíduos com “**mau**” **controle dietético** (medianas de Phe > 10 mg/dl), dificuldades nestes e noutros domínios, como*

◆ ***memória de trabalho** (concentração)*

*e*

◆ ***uma menor velocidade de processamento de informação** (evocação e processamento de informação)*

*surgem, de um modo mais significativo, **a partir do 2º ano de escolaridade** quando estas competências estão na base de um grande número de tarefas de aprendizagem e realização escolar.*

## **A avaliação feita pelos professores das suas competências socio-afectivas**




**não mostram diferenças significativas entre grupos no modo como se adaptam ao contexto escolar em domínios como**



**relações afectivas com pares e professores, cooperação com pares e participação em trabalhos de grupo.**

**Podemos dizer que, os nossos doentes podem ter contactos sociais mais limitados em termos quantitativos, mas não em termos qualitativos: os contextos nos quais têm que se integrar fazem-no de uma forma adequada.**

Considerando a **auto-estima**, uma variável que podemos saber interferir com o sucesso escolar e ser um indicador da adaptação individual ao contexto académico, **verificamos que:**

 **as crianças e adolescentes com níveis elevados de Phe, têm uma auto-estima global e académica mais baixa, sendo menos competitivos em situações de avaliação.**

*Toda esta informação nos alerta para a **necessidade de uma orientação escolar e mesmo profissional** antes da entrada no ensino secundário (10º a 12º anos) para decidir por uma área específica de estudos ou formação profissional.*

*Esta decisão deverá **ter sempre em conta o perfil individual de dificuldades específicas.***

*Em qualquer doença crónica a inclusão na instituição educativa é um dos **objectivos**.*

*A partilha de informação entre  
a equipa clínica e a comunidade escolar*

*é feita com o objectivo de  
adaptar o potencial de desenvolvimento individual e  
os recursos humanos e institucionais disponíveis,*

*e deverá ter em atenção,*

*não apenas os objectivos de desenvolvimento cognitivos ,  
mas também  
objectivos de desenvolvimento sócio-emocional.*

*O contacto é sempre estabelecido,  
informando sobre a doença e obtendo informação  
sobre o modo como se processa a adaptação da criança  
em termos cognitivos e socio-afectivos.*

*Sempre que se avalie como necessário,*



*é proporcionado à criança apoio e/ou  
orientação pedagógica e psicoterapêutica específicas.*

*A elaboração de material informativo (folhetos informativos/  
filmes) sobre a doença devem ser realizados.*

**Nos adultos,**

**a recolha de informação sobre a profissão e o modo como e adaptam à vida profissional, são dados constantes d a nossa base de dados.**

**O estudo da qualidade de vida está a ser realizado, pela primeira vez em Portugal, em relação a esta população.**

**A colaboração com a consulta de Obstetrícia da Maternidade Júlio Dinis no seguimento de jovens com fenilcetonúria e no acompanhamento da fenilcetonúria materna continua a ser feito.**

**Continua a ser realizada a actualização do ficheiro de dados da consulta de psicologia clínica a partir do qual tem sido realizada muita da investigação feita sobre esta população.**