



## Universidades Lusíada

Laúndes, Ana F.  
Vázquez-Justo, Enrique  
Carmona, Carla M.

### **Défices cognitivos em crianças e adolescentes com fenilcetonúria**

<http://hdl.handle.net/11067/1351>  
<https://doi.org/10.34628/6fxd-6979>

#### **Metadados**

**Data de Publicação**

2014

**Resumo**

A fenilcetonúria foi a primeira alteração metabólica a ser considerada como fator etiológico de atraso mental. A população fenilcetonúrica apresenta heterogeneidade na classificação da doença e na qualidade do controlo dietético, sendo estas variáveis fundamentais na compreensão do seu funcionamento cognitivo. O objetivo deste estudo consistiu em identificar défices cognitivos na população portuguesa de crianças e adolescentes com fenilcetonúria. Foram estudados 68 fenilcetonúricos, diagnosticad...

**Tipo**

article

**Revisão de Pares**

Não

**Coleções**

[ULL-IPCE] RPCA, v. 05, n. 1 (Janeiro-Junho 2014)

Esta página foi gerada automaticamente em 2024-04-23T15:34:00Z com informação proveniente do Repositório

---

**DÉFICES COGNITIVOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES  
COM FENILCETONÚRIA**

**COGNITIVE DEFICITS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS  
WITH PHENYLKETONURIA**

**Ana F. Laúndes e Enrique Vázquez-Justo**

*Universidade Lusíada do Porto*

**Carla M. Carmona**

*Instituto de Genética Médica Doutor Jacinto de Magalhães, Porto*

Autor para correspondência:

Ana F. Laúndes

Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação,

Universidade do Porto

Rua Alfredo Allen, 4200-135 Porto, Portugal.

E-mail: pdpsi11036@fpce.up.pt

**Nota de Autor**

Ana F. Laúndes e Enrique Vázquez-Justo, Instituto de Psicologia e Ciências da Educação, Universidade Lusíada do Porto; Carla M. Carmona, Centro de Genética Médica Doutor Jacinto de Magalhães, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge.

Ana F. Laúndes está agora na Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação, Universidade do Porto.

**Resumo:** A fenilcetonúria foi a primeira alteração metabólica a ser considerada como fator etiológico de atraso mental. A população fenilcetonúrica apresenta heterogeneidade na classificação da doença e na qualidade do

controlo dietético, sendo estas variáveis fundamentais na compreensão do seu funcionamento cognitivo. O objetivo deste estudo consistiu em identificar défices cognitivos na população portuguesa de crianças e adolescentes com fenilcetonúria. Foram estudados 68 fenilcetonúricos, diagnosticados e tratados precocemente, com idades compreendidas entre os 6 anos e os 16 anos 11 meses e 30 dias. Foi utilizada a Escala de Inteligência de Wechsler para Crianças para avaliar o quociente intelectual (QI) global e o respetivo perfil psicométrico dos subtestes. Os resultados remetem para grupos de risco nesta população. Na avaliação do nível de desenvolvimento mental global e em áreas cognitivas específicas, em função da classificação da fenilcetonúria ou em função da qualidade do controlo dietético, os resultados obtidos confirmam a existência de diferenças significativas no QI Global, no QI Verbal e no QI de Realização, bem como no perfil psicométrico dos subtestes. Em conclusão, enfatiza-se o cumprimento do tratamento dietético a longo termo, definindo-se um valor de segurança, ou seja, um valor a partir do qual se pode prever um desenvolvimento cognitivo normal.

**Palavras-chave:** fenilcetonúria, défices cognitivos, quociente intelectual, qualidade do controlo dietético

**Abstract:** Phenylketonuria was the first metabolic disease considered as an etiological factor for mental retardation. The population with phenylketonuria presents heterogeneity in the disease classification and in the quality of dietary control, which are important variables to understand their cognitive functioning. The aim of this study was to identify cognitive deficits in the Portuguese population of children and adolescents with phenylketonuria. We studied 68 PKU patients, diagnosed and treated early, aged from 6 years to 16 years 11 months and 30 days. We used the Wechsler Intelligence Scale for Children to assess the global intelligence quotient (IQ) and the respective psychometric profile in the subtests. The results found risk groups in this population. In the evaluation of the global level of mental development and the specific cognitive areas, depending on the classification of phenylketonuria or depending on the quality of dietary control, the results confirm the existence of significant differences in Global IQ, Verbal IQ and Achievement IQ as well as in the psychometric profile of the subtests. In conclusion, we emphasize the long term fulfillment of dietary treatment, defining a security value, a value that can provide a normal cognitive development.

**Key-words:** phenylketonuria, cognitive deficits, intellectual quotient, quality of dietary control.

## Introdução

A fenilcetonúria (PKU) foi a primeira alteração metabólica a ser considerada como fator etiológico de atraso mental. Consiste num erro autossómico recessivo que ocorre no metabolismo da fenilalanina (Phe). A PKU pode ser detetada na triagem neonatal, sendo a sua incidência de aproximadamente 1 em 10.000 nascimentos. O seu tratamento habitual consiste numa dieta iniciada precocemente, pobre em proteínas e em Phe, de forma a impedir o desenvolvimento de lesões no sistema nervoso central e, conseqüentemente, a deficiência cognitiva (Williams, Mamotte, & Burnett, 2008).

Sendo a Phe um aminoácido essencial, necessário ao crescimento, não pode ser totalmente removida da dieta. Deste modo, os níveis de Phe no sangue deverão ser constantemente verificados e mantidos dentro do intervalo aceitável (2-6 mg/dl) para prevenir os sintomas (Acosta, Fiedler, & Koch, 1968). Contudo, o número e a natureza das restrições dietéticas, as mudanças no comportamento alimentar necessárias, a natureza preventiva do tratamento e a ausência de sintomas imediatos visíveis fazem com que o tratamento da PKU tenha uma elevada probabilidade de não adesão (Carmona, 2007).

A PKU pode afetar a neurotransmissão e, conseqüentemente, as funções cognitivas, uma vez que a Phe inibe a síntese dos neurotransmissores dopamina e serotonina. Como o córtex pré-frontal é rico em neurónios dopaminérgicos, Pennington, Doorninck, McCabe, e McCabe (1985) colocam a hipótese dos défices na função executiva, prevendo que as funções de controlo superior sejam afetadas por níveis elevados de Phe durante e após a liberalização da dieta.

O quociente intelectual (QI) é a medida chave, geralmente usada, para avaliar a PKU tratada, por ser uma das conseqüências da qualidade do controlo dietético (QCD).

No final da década de 70, os resultados do tratamento passaram a ser quantificados por instrumentos de avaliação neuropsicológica (Koff, Kammerer, Boyle, & Pueschel, 1979).

Para este estudo foi estabelecida uma classificação da PKU baseada nas orientações definidas pela Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce. Considerando os valores de diagnóstico da Phe, obtidos ao rastreio e na análise de confirmação, os indivíduos que apresentam valores de Phe no sangue inferiores ou iguais a 20 mg/dl são englobados no grupo da PKU moderada. Indivíduos com valores superiores a 20 mg/dl inserem-se no grupo da PKU clássica.

### *Défices cognitivos na fenilcetonúria*

A QCD é calculada a partir das medianas anuais de Phe obtidas nas colheitas mensais, bem como através dos valores de Phe atuais obtidos no momento da avaliação cognitiva. Considerando os consensos defendidos em Portugal, foi estabelecida para este estudo uma classificação da QCD. Os indivíduos que apresentam valores de

Phe no sangue inferiores ou iguais a 6,0 mg/dl são contemplados no grupo que cumpre o tratamento. Indivíduos com valores superiores a 6,0 mg/dl inserem-se no grupo que não cumpre o tratamento.

O nível de desenvolvimento mental global (QI) é uma das variáveis mais avaliada nos estudos sobre PKU. Investigações recentes procuraram, também, explorar funções cognitivas específicas (Griffiths, Tarrini, & Robinson, 1997). Enquanto a linguagem, a percepção, a memória e o funcionamento motor se encontram dentro dos parâmetros normais, algumas investigações documentam deficiências em domínios específicos, nomeadamente a atenção, o funcionamento perceptivo-motor, a capacidade de planeamento e de organização, a aplicação flexível de estratégias e a formação de conceitos (Brunner, Jordan, & Berry, 1983; Pennington et al., 1985).

O objetivo do estudo consistiu em caracterizar a população portuguesa de crianças e adolescentes com PKU diagnosticada e tratada precocemente em vários aspetos do seu funcionamento cognitivo, definindo fatores e grupos de risco para os défices cognitivos. Serão considerados os níveis de desenvolvimento global e, também, aspetos específicos de desenvolvimento neuropsicológico, através da análise do perfil psicométrico nos testes utilizados.

As hipóteses colocadas serão relativas às diferenças esperadas no nível de desenvolvimento mental global e no nível de desenvolvimento mental em áreas cognitivas específicas das crianças e dos adolescentes, distribuídos pelos dois grupos de classificação da PKU, isto é, valores de Phe no sangue inferiores ou iguais a 20 mg/dl e valores de Phe no sangue superiores a 20 mg/dl, bem como distribuídos pelos dois grupos de QCD definidos, ou seja, cumprimento do controlo dietético e incumprimento do controlo dietético.

## **Método**

### *Participantes*

Dos 181 casos de PKU diagnosticados e seguidos pelo Centro de Genética Médica Doutor Jacinto de Magalhães foram estudados 68 indivíduos.

Para efeitos de elaboração da amostra foram considerados exclusivamente os fenilcetonúricos pertencentes ao grupo de diagnóstico precoce e que apresentam idades compreendidas entre os 6 anos e os 16 anos 11 meses e 30 dias. No controlo de variáveis parasitas, foram excluídos os indivíduos com outros diagnósticos para além da PKU, cujos atrasos de desenvolvimento poderiam ser explicados por outras condições clínicas. Atendendo aos critérios de inclusão apresentados na constituição da amostra, trata-se de uma amostragem por conveniência.

### *Instrumentos*

No estudo do nível de desenvolvimento mental global e em áreas cognitivas

específicas, foi utilizado, como instrumento de avaliação, a Escala de Inteligência de Wechsler para Crianças - 3ª Edição (WISC-III). Com esta escala, o desempenho dos indivíduos pode ser sintetizado em três resultados compósitos, identificados como QI Verbal, QI de Realização e QI Global, permitindo ao avaliador determinar a qualidade do desempenho em diferentes aptidões intelectuais. A WISC-III é constituída por vários subtestes, cada um deles avaliando áreas específicas da inteligência. Os subtestes verbais linguísticos estão subjacentes ao QI verbal. Os subtestes visuo-espaciais estão subjacentes ao QI de realização.

### *Procedimentos*

O tipo de desenho desta investigação enquadra-se nos estudos correlacionais prospetivos, onde se procura estabelecer uma base-line das variáveis independentes, primeiramente, o valor de rastreio e confirmação, e, posteriormente, os valores históricos e atuais de Phe. Depois da sua ação sobre as variáveis dependentes, nomeadamente, o nível de desenvolvimento mental global e em áreas cognitivas específicas, mede-se as variáveis dependentes para avaliar o impacto das variáveis independentes. No estudo de diferenças inter-individuais, foi realizada uma análise estatística correlacional descritiva bivariada. Na comparação de médias entre grupos, foi utilizado um teste paramétrico (T de Student), uma vez que em cada uma das análises existia apenas uma variável dependente.

## **Resultados**

Nível de desenvolvimento mental global e em áreas cognitivas específicas em função da classificação da PKU

**Tabela 1.** Nível de Desenvolvimento Mental Global e em Áreas Cognitivas Específicas em Função da Classificação da PKU

	Valores de rastreio e de confirmação						p
	≤ 20 mg/dl		> 20 mg/dl		T	GI	
Dimensões	M	DP	M	DP			
QI Global	97,1	18,87	78,94	18,74	3,316	60	0,00 *
QI Verbal	97,7	19,82	82,25	19,67	2,698	60	0,01 *
QI Realização	98,4	17,39	81,38	17,52	3,365	60	0,00 *
Informação	9,6	3,51	7,19	3,04	2,476	60	0,02 *
Semelhanças	10,8	3,75	8,31	4,38	2,172	60	0,03 *

Aritmética	9,1	3,34	7,13	2,87	2,141	60	0,04 *
Vocabulário	10,0	4,25	7,38	3,44	2,225	60	0,03 *
Compreensão	9,3	3,97	7,06	4,46	1,884	60	0,06
Composição de Gravuras	10,2	3,72	8,13	4,57	1,787	60	0,08
Código	9,3	3,02	6,63	2,68	3,137	60	0,00 *
Disposição de Gravuras	10,7	3,64	7,94	4,55	2,442	60	0,02 *
Cubos	9,0	2,93	6,50	2,92	2,915	60	0,01 *
Composição de Objectos	10,2	2,77	7,63	2,50	3,216	60	0,00 *

\*  $p \leq 0,05$ .

Relativamente ao QI Global, verificou-se uma diferença significativa entre as médias dos fenilcetonúricos com valores de Phe no sangue superiores a 20 mg/dl e os fenilcetonúricos cujos valores são iguais ou inferiores a 20 mg/dl. Da mesma forma, verificaram-se diferenças significativas relativamente ao QI Verbal e ao QI de Realização entre as médias dos mesmos grupos.

No estudo do perfil psicométrico das provas da escala verbal, verificaram-se diferenças significativas nas provas de Informação, Semelhanças, Aritmética e Vocabulário, entre as médias dos fenilcetonúricos com valores de Phe no sangue superiores a 20 mg/dl e os fenilcetonúricos cujos valores são iguais ou inferiores a 20 mg/dl.

No estudo do perfil psicométrico das provas da escala de realização, verificaram-se diferenças significativas nas provas de Código, Disposição de Gravuras, Cubos e Composição de Objetos, entre as médias dos fenilcetonúricos com valores de Phe no sangue superiores a 20 mg/dl e os fenilcetonúricos cujos valores são iguais ou inferiores a 20 mg/dl.

Nível de desenvolvimento mental global e em áreas cognitivas específicas em função da QCD

**Tabela 2.** Nível de Desenvolvimento Mental Global e em Áreas Cognitivas Específicas em Função da QCD

Dimensões	Valores históricos e actuais de Phe				T	gl	P
	Cumpre		Não cumpre				
	M	DP	M	DP			
QI Global	102,5	12,76	69,53	14,98	8,888	60	0,00 *
QI Verbal	103,1	14,81	72,58	16,39	7,239	60	0,00 *
QI Realização	102,5	12,63	74,68	16,22	7,324	60	0,00 *
Informação	10,2	3,05	6,21	2,99	4,819	60	0,00 *

Semelhanças	11,8	2,89	6,37	3,74	6,236	60	0,00 *
Aritmética	10,0	2,64	5,47	2,48	6,342	60	0,00 *
Vocabulário	10,9	3,82	5,74	2,45	5,413	60	0,00 *
Compreensão	10,1	3,45	5,68	4,18	4,320	60	0,00 *
Composição de Gravuras	11,1	2,84	6,37	4,42	5,050	60	0,00 *
Código	9,7	2,44	6,16	3,24	4,747	60	0,00 *
Disposição de Gravuras	11,5	3,21	6,58	3,72	5,288	60	0,00 *
Cubos	9,5	2,28	5,63	3,06	5,578	60	0,00 *
Composição de Objectos	10,6	2,40	7,11	2,54	5,129	60	0,00 *

\*  $p \leq 0,05$ .

Relativamente ao QI Global, verificou-se uma diferença significativa entre as médias dos fenilcetonúricos que não cumprem adequadamente o tratamento e os fenilcetonúricos que cumprem adequadamente o tratamento. Da mesma forma, verificam-se diferenças significativas relativamente ao QI Verbal e QI de Realização entre as médias dos mesmos grupos.

No estudo do perfil psicométrico das provas da escala verbal, verificaram-se diferenças significativas em todas as provas, ou seja, Informação, Semelhanças, Aritmética, Vocabulário e Compreensão, entre as médias dos fenilcetonúricos que não cumprem adequadamente o tratamento e os fenilcetonúricos que cumprem adequadamente o tratamento.

No estudo do perfil psicométrico das provas da escala de realização, verificaram-se diferenças significativas em todas as provas, isto é, Composição de Gravuras, Código, Disposição de Gravuras, Cubos e Composição de Objetos, entre as médias dos fenilcetonúricos que não cumprem adequadamente o tratamento e os fenilcetonúricos que cumprem adequadamente o tratamento.

## Discussão

Na avaliação do nível de desenvolvimento mental global, em função da classificação da PKU, os resultados obtidos confirmam a existência de diferenças significativas no QI Global, no QI Verbal e no QI de Realização. Os fenilcetonúricos que apresentam valores de Phe no sangue, ao rastreio e na análise de confirmação, superiores a 20 mg/dl registam desempenhos inferiores nas três dimensões, comparativamente com os fenilcetonúricos cujos mesmos valores se apresentam inferiores ou iguais a 20 mg/dl. Os valores de rastreio e de confirmação interferem na tolerância à Phe, ou seja, condicionam a gravidade da doença.



Relativamente ao nível de desenvolvimento mental em áreas cognitivas específicas, em função da classificação da PKU, os resultados obtidos confirmam a existência de diferenças significativas em subtestes específicos, nomeadamente Informação, Semelhanças, Aritmética, Vocabulário, Código, Disposição de Gravuras, Cubos e Composição de Objetos.

Assim, em provas de cariz verbal, os fenilcetonúricos que apresentam valores de Phe no sangue superiores a 20 mg/dl registam maiores dificuldades ao nível do conhecimento factual geral, do conhecimento lógico-abstrato, do raciocínio aritmético e do conhecimento de palavras, comparativamente com os fenilcetonúricos cujos valores se apresentam inferiores ou iguais a 20 mg/dl. Nas provas de realização, os fenilcetonúricos apresentam mais dificuldades na velocidade de processamento, na sequenciação temporal, na visualização espacial e na organização perceptiva. Neste sentido, valores de Phe no sangue superiores a 20 mg/dl ao rastreio e, posteriormente, na análise de confirmação podem ser indicadores de défices cognitivos específicos.

Na avaliação do nível de desenvolvimento mental global, em função da QCD, considerando os valores históricos e atuais de Phe no sangue, os resultados obtidos confirmam a existência de diferenças significativas no QI Global, no QI Verbal e no QI de Realização.

Os fenilcetonúricos que não cumprem adequadamente o tratamento apresentam desempenhos inferiores nas três dimensões, comparativamente com os fenilcetonúricos que cumprem adequadamente o tratamento. Assim, um valor histórico e/ou um valor atual de Phe no sangue superior a 6 mg/dl influencia negativamente o nível de desenvolvimento mental global destes indivíduos. Conforme foi descrito por Smith, Hanley, Clark, e Klim (1998), *os níveis elevados de Phe no sangue têm um impacto negativo sobre o QI não só até à idade de 10 anos, mas também nas idades seguintes, nomeadamente durante a adolescência.*

Relativamente ao nível de desenvolvimento mental em áreas cognitivas específicas, em função da QCD, os resultados obtidos confirmam a existência de diferenças significativas em todos os subtestes da WISC-III.

Os fenilcetonúricos que não cumprem adequadamente o tratamento apresentam desempenhos inferiores em todas as provas avaliadas, comparativamente com os fenilcetonúricos que cumprem adequadamente o tratamento. Conforme foi descrito por Diamond (1994) os défices cognitivos específicos parecem surgir em tarefas que envolvem o controlo do comportamento e a flexibilidade cognitiva. Por este motivo, o autor recomenda níveis de Phe no sangue entre 2 e 6 mg/dl como concentrações ótimas para a idade pré-escolar e escolar. De facto, os défices cognitivos específicos foram encontrados em crianças e adolescentes com mau controlo dietético a longo-termo, bem como em crianças com bom controlo dietético a longo-termo e níveis de Phe atuais elevados.

Em conclusão, os resultados remetem para grupos de risco nesta população. As crianças e os adolescentes com PKU, que apresentam ao rastreio e/ou na análise de confirmação valores de Phe no sangue superiores a 20 mg/dl, ou

seja, PKU clássica, inserem-se neste grupo, pois manifestam um funcionamento cognitivo mais deficitário comparativamente com os fenilcetonúricos que apresentam valores de Phe no sangue inferiores ou iguais a 20 mg/dl.

De igual modo, crianças e adolescentes com PKU que não cumprem adequadamente o tratamento, ou seja, que apresentam valores históricos e/ou atuais de Phe no sangue superiores a 6 mg/dl apresentam défices cognitivos específicos a um nível global e em áreas cognitivas específicas e também são contemplados no grupo. Estes grupos correm um maior risco de apresentar défices cognitivos específicos.

De acordo com os resultados obtidos, pode-se afirmar que o cumprimento do controlo dietético é um fator protetor da deterioração cognitiva na PKU.

Assim, sugere-se um valor de segurança, ou seja, um valor a partir do qual se pode prever um desenvolvimento cognitivo normal. Neste sentido, sugere-se o intervalo entre 2 a 6 mg/dl como o valor de Phe a seguir. Com uma intervenção dietética precoce os fenilcetonúricos podem ter uma vida relativamente normal, abrindo a possibilidade de um desenvolvimento cognitivo normal.

## Referências Bibliográficas

- Acosta, P. B., Fiedler, J. L., & Koch, R. (1968). Mothers' dietary management of PKU children. *Journal of the American Dietetic Association*, 53, 460.
- Brunner, R. L., Jordan, M. K., & Berry, H. K. (1983). Early treated phenylketonuria: neuropsychological consequences. *Journal of Pediatrics*, 102, 831-835.
- Carmona, C. (2007). Fenilcetonúria clássica: aspectos psicológicos na abordagem de uma doença crónica. Dissertação de doutoramento não publicada. Escola de Psicologia. Universidade do Minho.
- Diamond, A. (1994). Phenylalanine levels of 6-10 mg/dl may not be as benign as once thought. *Acta Paediatrica Supplement*, 407, 89-91.
- Griffiths, P., Tarrini, M., & Robinson, P. (1997). Executive function and psychosocial adjustment in children with early treated phenylketonuria: correlation with historical and concurrent phenylalanine levels. *Journal of Intellectual Disability Research*, 41, 317-323.
- Koff, E., Kammerer, B., Boyle, P., & Pueschel, S. (1979). Intelligence and phenylketonuria: effects of diet termination. *Journal of Pediatrics*, 94, 534-537.
- Pennington, B. F., Van-Doorninck, W. J., McCabe, L. L., & McCabe, E. R. (1985). Neuropsychological deficits in early treated phenylketonuric children. *American Journal of Mental Deficiency*, 89, 467-474.
- Smith, M. L., Hanley, W. B., Clark, J. T., & Klim, P. (1998). Randomized controlled trial of tyrosine supplementation on neuropsychological performance in phenylketonuria. *Archives of Disease in Childhood*, 78, 116-121.
- Williams, R. A., Mamotte, C. D., & Burnett, J. R. (2008). Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *Clinical Biochemist Review*, 29, 31-41.