

# Relationships between phenylalanine levels, intelligence and socioeconomic status of patients with phenylketonuria

*Relação entre níveis de fenilalanina, inteligência e condição socioeconômica de pacientes com fenilcetonúria*

Isabel Pimenta Spínola Castro<sup>1</sup>, Juliana Martins Borges<sup>2</sup>, Heloísa Alves Chagas<sup>2</sup>, Jacqueline Tibúrcio<sup>3</sup>, Ana Lúcia Pimenta Starling<sup>4</sup>, Marcos José Burle de Aguiar<sup>5</sup>

## Resumo

**Objetivos:** Avaliar inteligência e relação com concentrações sanguíneas de fenilalanina e condição socioeconômica de fenilcetonúricos entre 6 e 12 anos em tratamento.

**Métodos:** Sessenta e três crianças, classificadas por níveis de fenilalanina e condição socioeconômica, realizaram Wechsler Intelligence Scale for Children. Utilizou-se o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para analisar níveis de fenilalanina; testes ANOVA para avaliar quociente de inteligência (QI) e níveis de fenilalanina; e regressão logística ordinal para avaliar chances de melhor desempenho em QI.

**Resultados:** Classificaram-se entre limítrofe e nível muito superior em QI total, 90,5% das crianças; em QI verbal, 96,8%; em QI de execução, 92,1%. Tiveram avaliação socioeconômica entre níveis baixo e médio superior, 98,4% das famílias. As chances de apresentar QI superior e médio foram 4,29 vezes maiores nas crianças com controle adequado e 4,03 vezes maiores nas de níveis socioeconômicos melhores.

**Conclusões:** O tratamento preveniu o retardo mental em 90,5% dos pacientes. O controle dos níveis de fenilalanina e melhor nível socioeconômico se associaram aos melhores desempenhos em QI.

*J Pediatr (Rio J). 2012;88(4):353-6: Fenilcetonúrias, inteligência, cognição, fenilalanina.*

## Introdução

A fenilcetonúria (PKU) é uma doença autossômica recessiva, que determina retardo mental quando não tratada. Seu tratamento consiste em dieta especial, associada a uma mistura de aminoácidos, isenta ou contendo baixas quantidades de fenilalanina (Phe)<sup>1,2</sup>. A triagem neonatal permite seu diagnóstico e tratamento precoces, evitando o retardo mental de intensidade variável, mas irreversível<sup>2</sup>.

## Abstract

**Objectives:** To assess intelligence and its relationship with blood phenylalanine concentrations and socioeconomic status in patients with phenylketonuria after 6 to 12 years of treatment.

**Methods:** Sixty-three children were classified according to phenylalanine levels and socioeconomic status and assessed using the Wechsler Intelligence Scale for Children. The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) was used to analyze phenylalanine; ANOVA was used to analyze intelligence quotients (IQ) and phenylalanine levels; and ordinal logistic regression was used to analyze the likelihood of higher IQ.

**Results:** The overall IQ scores of 90.5% of the children were within a range from borderline intellectual deficiency to very high intelligence; for verbal IQ this proportion was 96.8% and 92.1% had performance IQ scores within this band. The categories from low to upper-medium socioeconomic status contained 98.4% of patients' families. The likelihood of having medium to high IQ was 4.29 times greater for children with good phenylalanine control and 4.03 greater for those from higher socioeconomic strata.

**Conclusions:** Treatment prevented mental retardation in 90.5% of the patients. Control of phenylalanine levels and higher socioeconomic status were associated with higher IQ scores.

*J Pediatr (Rio J). 2012;88(4):353-6: Phenylketonuria, intelligence, cognition, phenylalanine.*

O Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) é o serviço de referência do Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PETN-MG); e o Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas (SEGHC) da UFMG, em colaboração com o NUPAD, é responsável pelo tratamento da PKU, cuja

1. Psicóloga. Mestre, Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG.
2. Graduada. Psicologia, UFMG, Belo Horizonte, MG.
3. Mestre. Estatística, UFMG, Belo Horizonte, MG.
4. Doutora. Professora adjunta, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.
5. Doutor. Professor associado, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

**Como citar este artigo:** Castro IP, Borges JM, Chagas HA, Tibúrcio J, Starling AL, de Aguiar MJ. Relationships between phenylalanine levels, intelligence and socioeconomic status of patients with phenylketonuria. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(4):353-6.

Artigo submetido em 08.09.11, aceito em 04.01.12.

<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2175>

incidência no estado é de aproximadamente 1/21.000 recém-nascidos<sup>3</sup>.

A avaliação cognitiva dos pacientes com PKU, mesmo tratados precocemente, é necessária, pela possibilidade de alterações no desempenho intelectual com menores escores em algumas áreas<sup>4</sup>. Também é relatada associação entre concentrações sanguíneas de Phe, capacidade intelectual e desempenho escolar<sup>4-6</sup>. A maioria desses trabalhos tem número pequeno de pacientes e os compara com controles sadios, não estabelecendo a relação entre concentrações de Phe, nível socioeconômico e desempenho nos testes de inteligência dos afetados.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a relação entre inteligência, controle da doença (níveis de Phe) e nível socioeconômico de pacientes entre 6 e 12 anos com diagnóstico e tratamento precoces de PKU por uma mesma equipe multidisciplinar, contribuindo para a compreensão dos efeitos daqueles fatores sobre cognição dos pacientes com PKU tratados precocemente. Foram avaliados quociente de inteligência (QI) total, QI de execução, QI verbal, concentrações sanguíneas de Phe e avaliação socioeconômica em 90% dos pacientes com PKU, na faixa etária citada, no estado de Minas Gerais, que tem cerca de 19 milhões de habitantes.

### Pacientes e métodos

Foram convidados a participar os 70 pacientes fenilcetonúricos, entre 6 e 12 anos, em tratamento no SEGHC.

Os critérios de inclusão foram: estar em tratamento no serviço; tê-lo iniciado há até 90 dias; não apresentar outra doença que comprometesse o desenvolvimento cognitivo; ter termo de consentimento livre e esclarecido assinado por um genitor ou responsável legal.

Os critérios de exclusão foram: não ter o termo de consentimento livre e esclarecido; discordância da criança; inexistência de informações sobre dosagens de Phe nos pacientes transferidos.

Responderam aos critérios de inclusão e exclusão e participaram do estudo, 63 pacientes. Não houve cálculo amostral porque foi avaliado o universo de pacientes em acompanhamento no estado.

Para avaliar a inteligência, foi utilizado o teste Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-III), instrumento que fornece QI total, QI verbal e QI de execução<sup>7</sup>.

Utilizou-se avaliação socioeconômica desenvolvida pelo Setor de Assistência Social da Clínica Psicológica do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo<sup>8</sup>.

O protocolo do SEGHC preconiza dosagem de Phe semanalmente nos primeiros 6 meses de vida, quinzenalmente entre 6 e 12 meses e, a partir de então, mensalmente. Após os 2 anos, essa dosagem pode ser mensal ou bimensal, conforme adesão ao tratamento.

De acordo com as médias das concentrações individuais de Phe total e por ano de vida (em  $\mu\text{mol/L}$ ), o tratamento foi classificado em três categorias:

- Adequado: até 6 anos  $\leq 360$ ; entre 6 e 10 anos  $\leq 480$ ; maiores de 10 anos  $\leq 600$ .
- Regular: até 6 anos  $> 360$  e  $\leq 480$ ; entre 6 e 10 anos  $> 480$  e  $\leq 600$ ; maiores de 10 anos  $> 600$  e  $\leq 700$ .
- Inadequado: até 6 anos  $> 480$ ; entre 6 e 10 anos  $> 600$ ; maiores de 10 anos  $> 700$ .

Para análise dos níveis sanguíneos de Phe, foi utilizado o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL) versão 13. Para verificar a diferença entre o resultado médio do WISC-III e a classificação da média de Phe sanguínea, foi utilizado o teste ANOVA. Para avaliar associação entre desempenho intelectual, concentrações de Phe e situação socioeconômica, foi utilizado o modelo de regressão logística ordinal. O limiar de significância estatística foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

### Resultados

Em relação à inteligência geral, os pacientes foram assim classificados: seis (9,5%) intelectualmente deficientes; 11 (17,5%) limítrofes; oito (12,7%) médios inferiores; 25 (39,7%) médios; quatro (6,3%) médios superiores; seis (9,5%) superiores; e três (4,8%) muito superiores.

A avaliação do QI verbal assim os classificou: dois (3,2%) intelectualmente deficientes; cinco (7,9%) limítrofes; sete (11,2%) médios inferiores; 29 (46%) médios; 10 (15,9%) médios superiores; quatro (6,3%) superiores; e seis (9,5%) muito superiores.

Pela análise do QI de execução, eles foram assim classificados: cinco (7,9%) intelectualmente deficientes; oito (12,7%) limítrofes; 16 (25,4%) médios inferiores; 23 (36,5%) médios; oito (12,7%) médios superiores; dois (3,2%) superiores; e um (1,6%) muito superior.

A avaliação socioeconômica classificou as famílias nas seguintes categorias: seis (9,5%) de nível baixo; 38 (60,4%) de baixo superior; 18 (28,6%) de médio inferior; e uma (1,6%) de nível médio. Nenhuma família apresentou nível alto.

Foi encontrada associação entre a classificação do controle de Phe da criança e os resultados obtidos pelo WISC-III – QI total, QI verbal e QI de execução (Tabela 1).

Houve estratificação nas médias de QI. Crianças com controle adequado tiveram os três resultados de QI maiores do que aquelas com controle regular, e estas tiveram os seus resultados maiores que aquelas com controle inadequado (Tabela 1).

A regressão logística ordinal revelou que as crianças classificadas na categoria regular das concentrações de Phe tiveram 3,86 vezes mais chances de apresentar QI superior e médio que aquelas classificadas como tendo controle inadequado. As crianças classificadas como tendo controle adequado tiveram 4,29 vezes mais chance de apresentar QI superior e médio que as classificadas como tendo controle inadequado (Tabela 2).

**Tabela 1** - Associação entre o QI total, pelo WISC-III, e a classificação do controle dos níveis sanguíneos médios de Phe

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

DP = desvio padrão, Phe = fenilalanina, QI = quociente de inteligência, WISC-III = Wechsler Intelligence Scale for Children.

\*  $p \leq 0,05$ .

**Tabela 2** - Modelo de chances proporcionais tendo como resposta o nível de QI total da criança no período em estudo em relação à classificação do controle dos níveis de Phe no sangue e à classificação socioeconômica das famílias estudadas

Covariável	Categorias	ORi	IC95%	p
Média geral de Phe**	Inadequado	1,00	-	-
	Regular	3,86	1,18-12,67	0,026
	Adequado	4,29	1,05-17,48	0,042
Nível socioeconômico†	Baixo	1,00	-	-
	Médio	4,03	1,23-13,23	0,022

IC95% = intervalo de confiança de 95%, OR = *odds ratio* (razão de chances), Phe = fenilalanina, QI = quociente de inteligência.

\* No período em estudo.

† Teste de Pearson = 0,725; teste de *deviance* = 0,544.

As crianças das famílias com nível socioeconômico médio tiveram 4,03 vezes mais chances de apresentar QI superior e médio quando comparadas às crianças das famílias com nível socioeconômico baixo (Tabela 2).

## Discussão

A triagem neonatal exige a reavaliação constante de seus resultados<sup>9</sup>. Na PKU, o aspecto mais importante é a avaliação da inteligência, pois o objetivo principal do tratamento é prevenir o retardo mental<sup>10</sup>. Em revisão de literatura, não encontramos trabalhos realizados em um único centro com número maior de pacientes; apenas trabalhos multicêntricos o têm<sup>11</sup>. Na literatura brasileira, encontramos apenas trabalhos relacionados a aspectos particulares da inteligência, um deles realizado neste serviço<sup>5</sup>; porém, nenhum com desenho semelhante.

O teste de inteligência escolhido foi o WISC-III, por ser um dos testes de inteligência mais utilizados no mundo<sup>6</sup>, padronizado e validado para a população brasileira<sup>7</sup>.

Optou-se pelo modelo de questionário socioeconômico por ser simples e de fácil aplicação, sem perder informações relevantes<sup>8</sup>.

Os níveis sanguíneos de Phe recomendados nas diferentes faixas etárias variam nos diversos países europeus e estados americanos<sup>12,13</sup>. No SEGHC, a partir de diversos protocolos, foi criada uma classificação do controle da criança em cada faixa etária, definindo-os como adequado regular e inadequado, de acordo com as concentrações de Phe, conforme descrito anteriormente.

Dos 70 pacientes entre 6 e 12 anos em tratamento no SEGHC, 63 (90%) foram submetidos aos testes. É uma porcentagem muito significativa dos pacientes com PKU, nessa

faixa etária, em tratamento no estado de Minas Gerais, onde não existe outro centro para tratar PKU.

Os melhores resultados dos pacientes com bom controle dos níveis de Phe, quando comparados com os daqueles com controle regular e mau controle, estão em consonância com a literatura<sup>6,11</sup>. A estratificação desses resultados – com níveis mais altos de QI nos pacientes com bom controle, níveis intermediários naqueles com controle regular e mais baixo naqueles com mau controle – mostra que mesmo diferenças pequenas nos níveis de Phe podem determinar repercussões detectáveis e apoia a classificação do controle utilizada no SEGHC.

O melhor desempenho no QI verbal, comparado com o QI de execução, é semelhante ao relatado por outros autores<sup>5,6</sup>, que constataram, em fenilcetonúricos com tratamento precoce, maiores dificuldades em tarefas de execução. Relata-se que a área frontal responsável pela execução das tarefas não verbais demandaria maior consumo de dopamina, neurotransmissor produzido em menor quantidade pelos fenilcetonúricos<sup>6,14</sup>.

Apesar de grande parte das famílias ser de baixo nível socioeconômico, este não parece ser um viés, pois o SEGHC é o único centro de tratamento da PKU no estado, para onde também são encaminhados os pacientes diagnosticados no sistema privado. Os resultados da regressão logística ordinal, revelando chances de melhor desempenho nos pacientes com melhor nível socioeconômico familiar, também foram verificados por Azen et al.<sup>11</sup>, demonstrando a contribuição desse fator para a capacidade intelectual.

A regressão logística ordinal também demonstrou chances maiores de crianças com bom controle apresentarem melhor desempenho nos testes de inteligência. Isso foi igualmente observado em artigo de revisão de Waisbren et al.<sup>15</sup>, que afirmam que o excesso de Phe pode acarretar prejuízos no processamento de informação, capacidade associada diretamente à inteligência geral.

Embora existam muitas outras questões a abordar no estudo da inteligência nos fenilcetonúricos, este trabalho demonstrou o papel do tratamento na prevenção do retardo mental moderado e grave, bem como a influência do controle sanguíneo de Phe e do nível socioeconômico no desenvolvimento cognitivo desses pacientes.

## Referências

1. Dobbelaere D, Michaud L, Debrabander A, Vanderbecken S, Gottrand F, Turck D, et al. [Evaluation of nutritional status and pathophysiology of growth retardation in patients with phenylketonuria](#). *J Inher Metab Dis*. 2003;26:1-11.
2. Giugliani L, Sitta A, Vargas CR, Santana-da-Silva LC, Nalin T, Saraiva-Pereira ML, et al. [Tetrahydrobiopterin responsiveness of patients with phenylalanine hydroxylase deficiency](#). *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87:245-51.
3. Martins SR. Incidência de fenilcetonúria e outras hiperfenilalaninemias no Estado de Minas Gerais: dados do Programa Estadual de Triagem Neonatal [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2005.
4. Shalev RS, Auerbach J, Manor O, Gross-Tsur V. Developmental dyscalculia: prevalence and prognosis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2000;9:II58-64.
5. Malloy-Diniz LF, Cardoso-Martins C, Carneiro KC, Cerqueira MM, Ferreira AP, Aguiar MJ, et al. [Executive functions in children with phenylketonuria: variations as a function of phenylalanine plasma level](#). *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62:473-9.
6. Huijbregts SC, de Sonneville LM, Licht R, van Spronsen FJ, Verkerk PH, Sergeant JA. Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. *Neuropsychologia*. 2002;40:7-15.
7. Wechsler D. WISC-III: escala de inteligência para crianças - manual. Adaptação e padronização brasileira de Vera Lúcia Marques de Figueiredo. 3ª edição. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2002.
8. Souza MA. O funcionamento intelectual de drogadictos através do Rorschach. *Bol Psicol*. 1995;103:105-24.
9. Leão LL, Aguiar MJ. [Newborn screening: what pediatricians should know](#). *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84:S80-90.
10. Gassió R, Fusté E, López-Sala A, Artuch R, Vilaseca MA, Campistol J. [School performance in early and continuously treated phenylketonuria](#). *Pediatr Neurol*. 2005;33:267-71.
11. Azen CG, Koch R, Friedman EG, Berlow S, Coldwell J, Krause W, et al. [Intellectual development in 12-year-old children treated for phenylketonuria](#). *Am J Dis Child*. 1991;145:35-9.
12. Blau N, Burton BK, Thöny B, van Spronsen FJ, Waisbren S. Phenylketonuria and BH4 deficiencies. Bremen: UNI-MED Verlag; 2010.
13. Blau N, Bélanger-Quintana A, Demirkol M, Feillet F, Giovannini M, MacDonald A, et al. [Management of phenylketonuria in Europe: survey results from 19 countries](#). *Mol Genet Metab*. 2010;99:109-15.
14. Neisser U, Boodoo G, Bouchard T, Boykin AW, Brody N, Ceci S, et al. Intelligence: knowns and unknowns. *Am Psychol*. 1996;51:77-101.
15. Waisbren SE, Brown MJ, de Sonneville LM, Levy HL. Review of neuropsychological functioning in treated phenylketonuria: an information processing approach. *Acta Paediatr Suppl*. 1994;407:98-103.

## Correspondência:

Marcos José Burl de Aguiar  
 Rua Timbiras, 659/1001  
 CEP 30140-060 - Funcionários, Belo Horizonte, MG  
 Tel.: (31) 3274.3453  
 E-mail: aguiarmr@terra.com.br