

# FENILCETONÚRIA E HABILIDADES DE LEITURA E ESCRITA

## *Phenylketonuria and reading and writing skills*

Dionísia Aparecida Cusin Lamônica<sup>(1)</sup>, Mariana Germano Gejão<sup>(2)</sup>,  
Fernanda da Luz Anastácio-Pessan<sup>(2)</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** verificar o desempenho de indivíduos com fenilcetonúria, diagnosticados e tratados precocemente, quanto à leitura e escrita e correlacionar este desempenho com vocabulário receptivo e Quociente Intelectual. **Métodos:** participaram 17 indivíduos com idade cronológica entre 7 e 14 anos. Todos cursavam escolas públicas do 2º ao 7º ano. Foram coletados dados dos prontuários sobre diagnóstico, tratamento, nível socioeconômico e escores do Quociente Intelectual e aplicados os instrumentos: Teste de Vocabulário por Imagem *Peabody* e Teste de Desempenho Escolar (subtestes de escrita e leitura). Os pais responderam questões sobre o contexto escolar. A análise estatística foi inferencial e foi aplicado o Teste de correlação de Pearson ( $p \leq 0,05$ ). **Resultados:** analisando os prontuários verificou-se que nenhum participante conseguiu manter os níveis de fenilalanina em índices normativos ao longo da vida; 29,41% foram diagnosticados com Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade, 41,17% apresentavam problemas de sono e 64,70% irritabilidade e negativismo. Nos subtestes de leitura e escrita, 23,53% obtiveram escores compatíveis com seu grau de escolaridade, em níveis médios ou acima; 41,18% obtiveram classificação inferior à média baixa na avaliação do vocabulário receptivo por meio do Teste de Vocabulário por Imagem *Peabody*. Houve correlação entre o desempenho nas provas de leitura e escrita e os escores de quociente intelectual e o desempenho no teste de vocabulário receptivo. **Conclusão:** embora os participantes tenham obtido escores normativos em quociente intelectual, apresentaram dificuldades no desempenho dos subtestes de leitura e escrita. Estudos adicionais são necessários para a real compreensão das necessidades acadêmicas de indivíduos com fenilcetonúria.

**DESCRITORES:** Fenilcetonúrias; Leitura; Aprendizagem; Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade; Linguagem

### ■ INTRODUÇÃO

A Fenilcetonúria (PKU) é uma desordem autossômica recessiva, resultante da mutação do gene localizado no cromossomo 12q22.24.1<sup>1,2</sup>. Caracteriza-se pela deficiência parcial ou total da

enzima hepática fenilalanina hidroxilase (PHA) que, em excesso, interfere na síntese proteica cerebral e acarreta alterações difusas no sistema nervoso central (SNC)<sup>3</sup>. A incidência pode variar de 1:2.600 até 1:26.000, com média de 1:10.000<sup>4</sup>.

A fenilalanina (Phe) 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 processos de desmielinização. A Phe inibe a captação do precursor do aminoácido tirosina e triptofano no cérebro e pode resultar em diminuição da dopamina e da serotonina, provocar diminuição dos neurotransmissores, dificultar a conexão entre as células e/ou promover processos de desmielinização<sup>5</sup>.

<sup>(1)</sup> Departamento de Fonoaudiologia da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo – FOB/USP, Bauru, SP, Brasil.

<sup>(2)</sup> Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo – FOB/USP, Bauru, SP, Brasil.

Trabalho realizado no Departamento de Fonoaudiologia da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo.

Fonte de auxílio à pesquisa: CNPq

Conflito de interesses: inexistente

A deficiência intelectual é a mais importante sequela desta doença, que pode ser evitada com tratamento adequado por meio de dieta restrita de Phe<sup>3</sup>. Outras manifestações são relatadas na literatura, como hiperatividade, tremor, falhas no crescimento, comportamentos autísticos e/ou transtornos de conduta<sup>5-9</sup>. As crianças não tratadas não atingem marcos necessários iniciais de desenvolvimento, podendo apresentar comprometimento progressivo das funções cerebrais, desenvolvendo sintomas além da deficiência intelectual, de distúrbios comportamentais e comportamentos autísticos, tais como: irritabilidade, dificuldade de aprendizado, déficit de atenção, hiperatividade e crises convulsivas<sup>5,10,11</sup>.

Devem-se manter valores fisiológicos sanguíneos normais da Phe entre 2-4mg/dL, principalmente nos primeiros anos de vida. É aceitável a manutenção dos níveis até 6 mg/dL na idade escolar, e abaixo de 10 mg/dL, durante os anos subsequentes de tratamento<sup>12</sup> que deve durar por toda a vida do indivíduo.

Crianças com diagnóstico e início do tratamento precoce também podem apresentar alterações no seu desenvolvimento global com reflexos importantes para seu crescimento físico, emocional, neuropsicomotor e linguístico, com interferência para a aprendizagem geral e qualidade de vida<sup>13</sup>. Podem estar presentes, mesmo com o tratamento, déficits nas funções executivas, redução na velocidade de processamento de informações, hiperatividade e déficits de atenção com reflexos para o desempenho acadêmico destes indivíduos<sup>14-26</sup>.

A manutenção da dieta ao longo da vida é uma preocupação, pois a PKU é uma doença crônica<sup>1,5,6,14,21,25</sup>. Estudos afirmaram que a falta de controle e a descontinuidade da dieta na adolescência e na vida adulta trará consequências desastrosas, uma vez que estes indivíduos podem perder em rendimento escolar e profissional interferindo no desempenho destas áreas<sup>19,25</sup>. A dificuldade na manutenção dos índices de Phe em critérios normativos também tem explicações genéticas<sup>1,15,20,22</sup>. 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.

Estudos relataram 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. Estas alterações trazem reflexos nas funções neuropsicológicas e aprendizagem<sup>20,26</sup>. As alterações

previstas nos córtex pré-frontal e frontal podem ser justificadas pela diminuição de neurotransmissores, que são essenciais ao desenvolvimento das funções corticais nessas áreas<sup>5</sup>, resultando assim, em déficits das funções executivas<sup>2,6,15-17,23,25</sup>, com importantes reflexos para o desempenho acadêmico<sup>6,7,11,15,17,25</sup>. Os substratos neurais ainda não estão totalmente esclarecidos e é de extrema relevância conhecer quem é a criança e os efeitos deletérios da PKU.

Diante o exposto, o objetivo deste estudo foi verificar o desempenho de indivíduos com PKU, diagnosticados e tratados precocemente quanto à leitura e escrita.

## ■ MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal, prospectivo e exploratório.

Projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Odontologia de Bauru, da Universidade de São Paulo (FOB/USP), (Protocolo 073/2010). Foram cumpridos todos os procedimentos éticos conforme a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

### Procedimentos:

Análise do prontuário institucional, com o objetivo de coletar as seguintes informações: história clínica; idade do diagnóstico e início do tratamento para a PKU; comparecimento aos agendamentos; resultados dos exames quanto aos níveis de Phe sanguíneos; resultado das avaliações médica, psicológica (Escala Wechsler de inteligência)<sup>27</sup> e social (Critério de Classificação Socioeconômica Brasil – CCSEB)<sup>28</sup> e entrevista com os pais.

Avaliação fonoaudiológica voltada para as habilidades de leitura e escrita e desempenho acadêmico, por meio dos seguintes instrumentos:

- Questionário com os responsáveis legais com questões sobre o contexto do cotidiano escolar, como por exemplo: Seu filho vai bem na escola? Está acompanhando a classe? A professora tem queixa quanto à aprendizagem? Tem problemas de comportamento? Recebeu algum outro diagnóstico médico? Realiza atendimentos terapêuticos nas áreas de fonoaudiologia ou psicologia?
- Teste de Vocabulário por Imagem Peabody (TVIP)<sup>29</sup> seguindo a classificação proposta pelo instrumento: avaliação do vocabulário receptivo;
- Teste de Desempenho Escolar–TDE<sup>30</sup>, seguindo a classificação proposta pelo instrumento: avaliação da leitura de 70 palavras (subteste de leitura) e da escrita de 34 palavras ditadas

acompanhadas de frases de apoio, além da escrita do próprio nome do participante (subteste de escrita).

Foi realizada a análise estatística inferencial e aplicado o Teste de Correlação de Pearson (nível de significância  $p \leq 0,05$ ) para verificar a correlação do QI e do vocabulário receptivo com o desempenho nas provas de leitura e escrita.

### Casuística:

A seleção da casuística foi realizada por meio da análise dos prontuários do banco de dados do Programa de Triagem Neonatal (PTN) do Laboratório do Teste do Pezinho da APAE, seguindo os critérios de inclusão:

- Possuir o diagnóstico de PKU clássica, obtido até o sétimo dia após o nascimento;
- Apresentar idade entre sete e 14 anos e ser estudante matriculado regularmente em escolas públicas ou particulares;
- Realizar tratamento e acompanhamento precoce para PKU com adesão, segundo os critérios das diretrizes nacionais, ou seja, sem faltas aos agendamentos, realização de exames periódicos e tratamento proposto pela equipe do PTN;
- Não apresentar outras alterações congênicas ou adquiridas; síndromes genéticas e/ou neurológicas comprovadas, as quais não fazem parte do quadro específico da PKU.

Participaram do estudo 17 indivíduos que cumpriram todos os critérios de inclusão (64% do gênero masculino e 36% do feminino). A idade cronológica variou de sete a 14 anos (média de 10 anos e dois meses). Quanto à escolaridade, todos eram estudantes de escolas públicas da 1ª à 6ª série.

## ■ RESULTADOS

Quanto ao nível socioeconômico (CCSEB)<sup>28</sup>, avaliado por assistente social (dados do prontuário), 23,52% era de classe social B2, 52,94% da C1 e 23,52% da classe C2. Todos os participantes eram usuários do Sistema Único de Saúde.

Embora todos tivessem diagnóstico de PKU clássica obtido até o sétimo dia do nascimento, 23,53% iniciaram o tratamento após o primeiro mês de vida (dados do prontuário). Nenhum participante conseguiu manter todos os níveis normativos de Phe durante o acompanhamento (dados do prontuário).

Nenhum participante apresentou atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, nem alterações de crescimento físico, entretanto, seus representantes legais descreveram 58,83% como desatentos, 29,41% como hiperativos e desatentos e 11,76% não relataram queixas. As observações encontradas no prontuário confirmaram estes índices. Vale ressaltar que 29,41% desta casuística foram diagnosticados como tendo Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) por neurologista da equipe do PTN. Problemas de sono foram relatados por 41,17% dos responsáveis e irritabilidade e negativismo por 64,70%.

Quanto a queixas escolares, 58,83% dos representantes legais relataram que seus filhos não estão acompanhando a escola e que frequentemente recebem queixas da escola quanto a dificuldades com comportamento e aprendizagem. Destes, 41,17% estão realizando reforço escolar no contra turno das aulas. Nenhum participante faz atendimentos terapêuticos (psicologia e/ou fonoaudiologia). No questionário com os pais, estes relataram dificuldade no controle da dieta dos filhos, principalmente após a entrada da criança na escola.

A Tabela 1 apresenta a Média, Mediana e valores Mínimo e Máximo quanto à idade cronológica (IC) e Quociente Intelectual (QI).

**Tabela 1 - Valores da Média, Mediana, Mínimo e Máximo quanto a Idade Cronológica e Quociente Intelectual**

	Média	Mediana	Mínimo	Máximo
IC	122,18	121	84	168
QI	88,94	89,2	70	118

Legenda: IC: Idade Cronológica; QI: Quociente Intelectual.

Verificou-se que nenhuma criança apresentou QI abaixo de índices normativos.

A Tabela 2 apresenta o resultado do TDE, nas provas de leitura e escrita quanto a classificação do instrumento (Inferior, Média, Média superior e Superior) quanto ao N e porcentagens.

Verificou-se na prova de leitura que 76,47% apresentaram classificação inferior, 17,65% médio e 5,88% médio superior. Na prova de escrita 76,47% apresentaram classificação inferior, 5,88% médio e 17,65% médio superior. Nenhuma criança apresentou desempenho superior ao esperado para sua série escolar.

**Tabela 2 - Classificação no Teste de Desempenho Escolar**

Provas	Classificação							
	Inferior		Média		Média superior		Superior	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Leitura	13	76,47	3	17,65	1	5,88	0	0
Escrita	13	76,47	1	5,88	3	17,65	0	0

A Tabela 3 apresenta os resultados obtidos pelos participantes quanto à classificação do TVIP (baixa inferior; baixa superior; média baixa; média; média alta; alta inferior; alta; alta superior) quanto ao N e porcentagens.

Verificaram-se escores na média ou acima para 58,52% e classificação inferior a média baixa para 41,18%.

**Tabela 3 - Classificação no Teste de Vocabulário por Imagem Peabody**

Classificação do TVIP	N	%
Baixa Inferior	3	17,65
Baixa Superior	1	5,88
Média Baixa	3	17,65
Média	3	17,65
Média Alta	3	17,65
Alta Inferior	2	11,76
Alta	1	5,88
Alta Superior	1	5,88

Legenda: TVIP: Teste de Vocabulário por Imagem Peabody

A Tabela 4 apresenta a análise estatística, por meio do Coeficiente de Correlação de Pearson, da correlação do desempenho encontrado no TVIP com a prova de leitura e escrita do TDE e da correlação do QI com o desempenho nas provas de leitura e escrita do TDE.

Verificou-se correlação significativa entre o vocabulário receptivo e o desempenho dos participantes nas provas de leitura e escrita. Houve correlação significativa também entre os valores obtidos na prova de QI e os escores obtidos nas provas de leitura e escrita.

**Tabela 4 - Teste de correlação entre Teste de Vocabulário por Imagem Peabody e Leitura e Escrita; e entre Quociente de Inteligência e Leitura e Escrita**

	<b>N</b>	<b>CCP</b>	<b>p-level</b>
TVIP & Escrita	17	0,52	0,032 *
TVIP & Leitura	17	0,61	0,009 *
QI & Escrita	17	0,66	0,004 *
QI & Leitura	17	0,76	0,001 *

Legenda\*: Estatisticamente significante; CCP: Coeficiente de Correlação de Pearson; QI: Quociente de Inteligência; TVIP: Teste de Vocabulário por Imagem Peabody

## ■ DISCUSSÃO

A PKU é uma doença crônica e o tratamento deve ocorrer por toda a vida. Neste sentido, os indivíduos com PKU e seus familiares necessitam estar cientes das consequências previstas, caso não tenham adesão adequada ao tratamento, pois, mesmo com diagnóstico precoce e tratamento adequado, indivíduos podem apresentar sequelas, caso não consigam manter os níveis de Phe em índices normativos<sup>25</sup>.

A literatura apresenta que o diagnóstico precoce da PKU é fundamental para prevenir deficiência intelectual<sup>5,7-10</sup>. De fato, os participantes deste estudo (Tabela 1) apresentavam índices de QI  $\geq$  70. Vários estudos abordaram que a deficiência intelectual é a principal sequela, caso a criança não seja tratada<sup>6,8,11</sup>, mas outras variáveis devem ser levadas em conta pelos efeitos deletérios, caso não haja o controle dos níveis de Phe durante toda a vida do indivíduo.

Diversos estudos relataram que mesmo com habilidades intelectuais em índices normativos, indivíduos com PKU podem apresentar desempenho incompatível com crianças do seu grau escolar, e problemas psicossociais<sup>2,6,15,16,18,20-23,25</sup>. Nesta casuística, foram encontradas queixas referentes a dificuldades escolares, problemas de comportamento, distúrbios do sono, irritabilidade e negativismo. Os resultados nas provas de leitura e escrita (Tabela 2), obtidos neste estudo, corroboram com os dados da literatura.

O sucesso em habilidades escolares é uma grande preocupação para indivíduos com PKU. A literatura vem sustentando que mesmo realizando o tratamento, estes indivíduos podem apresentar dificuldades escolares<sup>2,16</sup>. Normalmente as habilidades intelectuais apresentam-se dentro da média e há dificuldades acadêmicas, as quais podem estar relacionadas ao TDAH, aos déficits da função executiva e à deficiência na velocidade do processamento de informações<sup>6</sup>. É necessário verificar os fatores que são fundamentais para

que a aprendizagem ocorra, principalmente no que diz respeito à influência nos processos de aprendizagem das funções executivas, memória de trabalho, velocidade de processamento da resposta, controle inibitório, planejamento e organização de atividades. Medidas em laboratório podem não representar o que ocorre no dia a dia, nos ambientes escolares, sendo portanto o acompanhamento escolar de extrema relevância<sup>15</sup>.

Outros sintomas amplamente descritos na literatura, mesmo em crianças com PKU com diagnóstico e tratamento precoce, referem-se ao TDAH<sup>5-8,14,18,22</sup>. Nesta casuística, foram relatados pelos familiares, queixas quanto ao comportamento de déficit de atenção e diagnóstico de TDAH. Estes dados foram confirmados nas avaliações médicas (prontuários analisados).

Estudos têm relacionado o déficit de atenção em indivíduos com PKU às alterações metabólicas provenientes dos complexos mecanismos neuroquímicos envolvidos<sup>5,14-16,23</sup>. Há um desequilíbrio neuroquímico, provocado pela produção insuficiente dos neurotransmissores dopamina e noradrenalina, nas regiões do cérebro que possuem maior relação com o processamento da atenção, com as emoções e com o ciclo de vigília e sono (sistema ativador reticular ascendente, sistema límbico, lobo frontal, região parietal posterior e inferior). Quando o TDAH está associado com depressão há também alterações da produção de serotonina<sup>23</sup>. Os profissionais devem ficar atentos, pois estas manifestações (desatenção, hiperatividade ou TDAH), podem fazer parte das sequelas causadas por esta alteração metabólica, e, assim, parte do quadro da PKU.

Uma variável que aparece frequentemente relacionada às dificuldades de aprendizado de indivíduos com PKU, refere-se ao controle dos níveis séricos da Phe, indicando que quanto maior a adesão da dieta e níveis normais de Phe melhores os escores acadêmicos. Estudos realizaram medidas dos níveis de Phe para comparar com desempenho acadêmico destes

indivíduos<sup>8,13,16,18,23,25</sup>. Nestes estudos, a conclusão foi que os níveis normativos de Phe favorecem a proteção das agressões bioquímicas provocadas pela PKU e que parece haver diferenças quando os níveis de Phe são altos quando o SNC ainda está em fase de pleno desenvolvimento.

Estes dados são relevantes, pois, diante de crianças com dificuldades de aprendizagem, a avaliação da inteligência pode fornecer respostas sobre quais habilidades estão prejudicadas e, assim, ajudar no planejamento de estratégias pedagógicas. Além destes índices gerais, existe uma série de habilidades cognitivas específicas que são necessárias para a realização dos subtestes deste instrumento, como por exemplo, habilidade atencional, conhecimento lexical, memória de curto prazo e longo prazo, compreensão verbal e percepção. Uma limitação deste estudo foi ter utilizado somente as medidas do QI total.

Apesar das correlações entre o desempenho em leitura e escrita e os escores de QI e o desempenho no vocabulário receptivo, vale ressaltar que o desenvolvimento da linguagem envolve inúmeros fatores que devem ser analisados para a compreensão de como o processo desta aquisição se desenvolve. Em linhas gerais, estes fatores dizem respeito à integridade geral do SNC, ao processo maturacional, à integridade sensorial, às habilidades cognitivas e intelectuais, ao processamento das informações ou aspectos perceptivos, aos fatores emocionais e a própria influência do ambiente.

Não se deve negar a influência do ambiente na aquisição e desenvolvimento da linguagem, seja ela oral ou escrita. Melhores desempenhos em QI podem estar associados ao controle dos níveis de Phe e ao melhor nível socioeconômico, entretanto, também podem se correlacionar à responsividade dos pais e outras características do ambiente sócio educacional<sup>11</sup>. Os participantes deste estudo apresentaram nível socioeconômico relativo às classes sociais B e C, eram usuários do Sistema Único de Saúde, estudantes de escola pública e apesar das dificuldades apresentadas no percurso escolar, não realizavam processos terapêuticos para acompanhamento destas dificuldades, apesar de 41,17% estarem realizando reforço escolar no contra turno das aulas.

Este estudo proporcionou uma sondagem inicial dos problemas escolares dos indivíduos com PKU. Estudos enfocando habilidades específicas como memória, processamento de informações, habilidades atencionais e funções executivas são importantes, visto que a literatura aponta para a ocorrência de prejuízos nestes processos, principalmente para aqueles indivíduos que não conseguem manter os índices de Phe em critérios normativos<sup>2,6,15,16,23,25</sup>.

O diagnóstico precoce e o tratamento por meio de controle dietético foi suficiente para prevenir deficiência intelectual, uma vez que todos os participantes deste estudo obtiveram escores normativos em provas de QI. Estudos adicionais são necessários para a real compreensão das necessidades acadêmicas de indivíduos com PKU. Além disto, o acompanhamento longitudinal, quanto ao processo de alfabetização e desempenho acadêmico são essenciais para que estes possam ter minimizados os efeitos deletérios desta alteração metabólica.

Nesta casuística, os responsáveis legais relataram a maior dificuldade no controle do tratamento, por meio da realização da dieta, após a entrada do participante na escola. Estudos<sup>19,25</sup> também relataram que a adolescência é uma fase crítica para a continuidade do tratamento por meio do controle de dieta com baixos teores de Phe, informaram que esta fase é particularmente difícil para o controle da dieta, pela maior autonomia e por ficarem mais tempo na escola.

## ■ CONCLUSÃO

Apenas 23,53% dos participantes obtiveram escores compatíveis com seu grau de escolaridade, em níveis médios ou acima nas provas de leitura e escrita, embora todos tenham obtido escores normativos em provas de QI. Houve correlação entre o desempenho nas provas de leitura e de escrita e os escores de QI e o desempenho no teste de vocabulário receptivo.

## ■ AGRADECIMENTO

À equipe de profissionais do Laboratório de Triagem Neonatal da APAE e aos participantes deste estudo.

**ABSTRACT**

**Purpose:** to verify the performance of individuals with *phenylketonuria* diagnosed and treated early, at reading and writing performance and to correlate this with receptive vocabulary and Intellectual Quotient. **Methods:** participants were 17 individuals with chronological age between 7-14 years. All of them were attending public schools, from second to seventh grade. Data were collected from medical records on diagnosis, treatment, socioeconomic status, and scores of Intellectual Quotient and applied instruments: Peabody Picture Vocabulary Test and Academic Performance Test (subtest of writing and reading). Parents also answered questions about the context of everyday school life. Statistical analysis was inferential and applied the Pearson correlation test ( $p \leq .05$ ). **Results:** analyzing the records it was found that no participant was able to maintain the levels of phenylalanine in normative indices lifelong; 29.41% were diagnosed with Attention Deficit Disorder and Hyperactivity, 41.17% had sleep problems and irritability and negativism 64.70%. At reading and writing subtests, 23.53% had scores consistent with their level of education, at average levels or above, 41.18% was classified as below average in the assessment of receptive vocabulary by Peabody Picture Vocabulary Test. It was found correlation between performance on tests of reading and writing and Intellectual Quotient scores and performance in receptive vocabulary test. **Conclusion:** although participants obtained normative scores in IQ, they presented difficulties in the performance at reading and writing subtests. Additional studies are needed to real understanding of the academic needs of individuals with phenylketonuria.

**KEYWORDS:** Phenylketonurias; Reading; Learning; Attention Deficit Disorder with Hyperactivity; Language

**■ REFERÊNCIAS**

- 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.
- Gentile JK, Ten Hoedt AE, Bosh AM. Psychosocial aspects of PKU: Hidden disabilities – A review. *Mol Genet Metab.* 2010;99:64-7.
- Van Spronsen FJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ. Brain dysfunction in phenylketonuria: Is phenylalanine toxicity the only possible cause? *J Inher Metab Dis.* 2009;32:46-51.
- Fidika A, Salewski C, Goldbeck L. Quality of life among parents of children with phenylketonuria (PKU). *Health Qual Life Outcomes.* 2013;28:11-54.
- Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-Analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev.* 2007;17(2):91-101.
- Antshel KM. ADHD, learning, and academic performance in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2010;99:52-8.
- Groot MJ, Hoeksma M, Blau N, Reijngoud DJ, Van Spronsen FJ. Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: Review of hypotheses. *Mol Genet Metab.* 2010;99:86-9.
- González MJ, Gutiérrez AP, Gassió R, Fusté ME, Vilaseca MA, Campistol J. Neurological complications and behavioral problems in patients with phenylketonuria in a Follow-up Unit. *Mol Genet Metab.* 2011;104:73-9.
- Khemir S, El Asmi M, Sanhaji H, Feki M, Jemaa R, Tebib N et al. Phenylketonuria is still a major cause of mental retardation in Tunisia despite the possibility of treatment. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011;113:727-30.
- 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.
- Castro IPS, Borges JM, Chagas HA, Tiburcio J, Starling ALP, Aguiar MJP. Relationships between phenylalanine levels, intelligence and socioeconomic status of patients with phenylketonuria. *J.Pediatr.* 2012;88(4):353-5.
- Brasil. Ministério da Saúde. Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal. Brasília: Ministério da Saúde; 2002 [acesso em 2012 jul]. Disponível [http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem\\_neonatal.pdf](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal.pdf)
- Brumm VL, Bilder D, Waisbren SE. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2010;99:59-63.
- Thimm E, Schmidt LE, Heldt K, Spiekerkoetter U. Health-related quality of life in children and

adolescents with phenylketonuria: unimpaired HRQoL in patients but feared school failure in parents. *J Inher Metab Dis*. 2013.[Epub ahead of print].

15. Janzen D, Nguyen M. Beyond executive function: non-executive cognitive abilities in individuals with PKU. *Mol. Genet. Metab*. 2010;99:47-51.

16. Christ SE, Huijbregts SCJ, Sonnevile LMJ, White DA. Executive function in early-treated phenylketonuria: Profile and underlying mechanisms. *Mol Genet Metab*. 2010;99:22-32.

17. Sundermann B, Pfeleiderer B, Möller HE, Schwindt W, Weglage J, Lepsien J, Feldmann R. Tackling frontal lobe-related functions in PKU through functional brain imaging: a Stroop task in adult patients. *J Inher Metab*. 2011;34(3):711-21.

18. Brumm VL, Bilder D, Waisbren SE. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2010;99:59-63.

19. Campistol J, Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA. Neurocognitive function in mild hyperphenylalaninemia. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53:405-8.

20. Karlsgodt KH, Bachman P, Winkler AM, Bearden CE, Glahn DC. Genetic influence on the working memory circuitry: Behavior, structure, function and extensions to illness. *Behav Brain Resh*. 2011;225:610-22.

21. Van Spronsen FJ, Huijbregts SC, Bosch AM, Leuzzi V. Cognitive, neurophysiological, neurological and psychosocial outcomes in early-treated PKU-patients: a start toward standardized outcome measurement across development. *Mol Genet Metab*. 2011;104:45-51.

22. Van Spronsen FJ, Enns GM. Future treatment strategies in phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2010;99:90-5.

23. 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.

24. Malinowski P. Neural mechanisms of attentional control in mindfulness meditation. *Front Neurosci*. 2013;7(8):1-11.

25. Burton BK, Leviton L, Vespa H, Coon H, Longo N, Lundy BD et al. A diversified approach for PKU treatment: Routine screening yields high incidence of psychiatric distress in phenylketonuria clinics. *Mol Genet Metab*. 2013;108:8-12.

26. 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 matter abnormalities or elevated phenylalanine levels? *Dev Neuropsychol*. 2007;32(2):645-68.

27. Wechsler, D. Wechsler Intelligence Scale for Children – Third Edition (WISC-III): Manual. San Antonio: The Psychological Corporation; 1991.

28. Critério de Classificação socioeconômica Brasil. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa, 2012 [citado em 6jun 2011]. Disponível em: [www.abed.org](http://www.abed.org).

29. 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.

30. Stein LM. Teste de Desempenho Escolar: Manual para Aplicação e Interpretação. São Paulo: Casa do Psicólogo Livraria e Editora; 1994.

<http://dx.doi.org/10.1590/1982-0216201515313>

Recebido em: 20/08/2013

Aceito em: 07/05/2014

Endereço para correspondência:

Dionisia Aparecida Cusim-Lamônica

Alameda Octávio Pinheiro Brisola nº 9-75, Vila

Universitária

Bauru – SP – Brasil

CEP: 17012-901

E-mail: [dionelam@uol.com.br](mailto:dionelam@uol.com.br)