

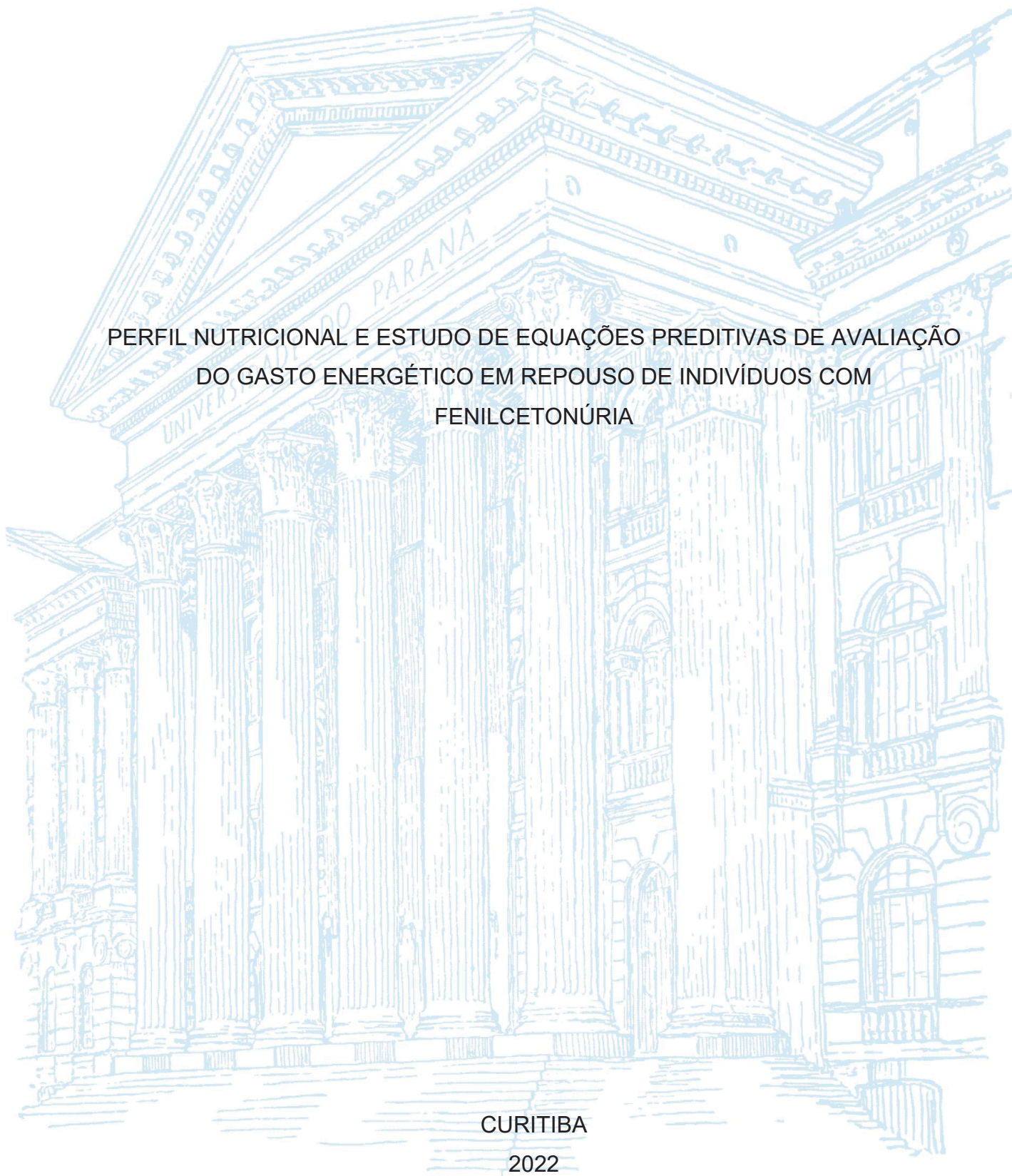
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

THAIS REGINA MEZZOMO

PERFIL NUTRICIONAL E ESTUDO DE EQUAÇÕES PREDITIVAS DE AVALIAÇÃO
DO GASTO ENERGÉTICO EM REPOUSO DE INDIVÍDUOS COM
FENILCETONÚRIA

CURITIBA

2022



THAIS REGINA MEZZOMO

PERFIL NUTRICIONAL E ESTUDO DE EQUAÇÕES PREDITIVAS DE AVALIAÇÃO
DO GASTO ENERGÉTICO EM REPOUSO DE INDIVÍDUOS COM
FENILCETONÚRIA

Tese apresentada ao curso de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração: endocrinologia, crescimento, desenvolvimento e nutrição da criança e do adolescente, área específica: Nutrição.

Orientadora: Profa. Dra. Rosana Marques Pereira.

Co-orientadora: Profa. Dra. Marcia Regina Messaggi Gomes Dias.

CURITIBA

2022

M617 Mezzomo, Thais Regina

Perfil nutricional e estudo de equações preditivas de avaliação do gasto energético em repouso de indivíduos com fenilcetonúria [recurso eletrônico] / Thais Regina Mezzomo. – Curitiba, 2022.

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Rosana Marques Pereira

Coorientadora: Profa. Dra. Marcia Regina Messaggi Gomes Dias

1. Antropometria. 2. Composição corporal. 3. Ingestão de alimentos. 4. Calorimetria. I. Pereira, Rosana Marques. II. Dias, Marcia Regina Messaggi Gomes. III. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE - 40001016013P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **THAIS REGINA MEZZOMO** intitulada: **PERFIL NUTRICIONAL E ESTUDO DE EQUAÇÕES PREDITIVAS DE AVALIAÇÃO DO GASTO ENERGÉTICO EM REPOUSO DE INDIVÍDUOS COM FENILCETONÚRIA**, sob orientação da Profa. Dra. ROSANA MARQUES PEREIRA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de doutora está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 14 de Dezembro de 2022.

Assinatura Eletrônica
15/12/2022 08:13:25.0
ROSANA MARQUES PEREIRA
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
14/12/2022 14:32:20.0
MARCIA REGINA MESSAGGI GOMES DIAS
Coorientador(a)

Assinatura Eletrônica
19/12/2022 15:35:14.0
IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Assinatura Eletrônica
14/12/2022 14:30:23.0
SORAIA POLONI
Avaliador Externo (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

Assinatura Eletrônica
16/12/2022 10:06:59.0
REGINA MARIA VILELA
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Com gratidão, dedico este trabalho a Deus e a todas as pessoas que nascem com alteração inata do metabolismo.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela oportunidade em realizar este estudo e pela vitória alcançada.

A minha orientadora, a profa Dra Rosana Marques Pereira, gratidão por ter aceito o desafio de me orientar neste tema instigante e que sempre me orientou e incentivou com carinho e dedicação.

A minha co-orientadora, a profa Dra Marcia Regina Messaggi Gomes Dias, que me orientou e me apoiou em todas as fases da pesquisa.

A profa. Dra Regina Maria Vilela que me auxiliou em análises e orientações estatísticas.

A Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional que concordou com a realização da pesquisa. Agradeço especialmente à Dra Mouseline Domingos, Dra Ivy Hulbert Falcão Furtado, Natália Cristina Shimada, Sonia Patrícia Klein, Aline dos Santos Nocera e Adriana Rodrigues de Lima que não mediram esforços para que este estudo acontecesse.

A todos os pacientes, familiares e participantes que acreditaram em mim e tornaram esta pesquisa uma realidade.

As queridas nutricionistas Tatiane dos Santos e Larissa Marjorie Claudino, pelo apoio na coleta e organização dos dados.

As nutricionistas Lize Stangarlin Fiori e Pietra Oselame da Silva Dohms pelo apoio e incentivo durante todo o doutorado.

Ao meu amado esposo João Matheus Nascimento Ometto que sempre acreditou em mim e me apoiou em todos os momentos para esta realização.

Ao meu filho, Heitor Angelo Mezzomo Ometto, que irradia o meu dia e me dá forças para vencer todos os dias.

A meus sogros, Luiz Carlos Ometto e Claudia Beatriz Nascimento Ometto, pelo apoio e auxílio nas questões práticas do dia a dia para que eu conseguisse me dedicar à tese.

Meu especial agradecimento aos meus pais, Claudio Mezzomo e Terezinha de Lourdes Mezzomo, que sempre acreditaram em mim e me apoiaram para esta realização.

A todos que contribuíram de alguma forma, minha eterna gratidão.

“É o desconhecido, o não descoberto, que continua nos desafiando a progredir, a evoluir, a atingir novas alturas, novos picos de consciência. Mas se chegar o dia em que tudo for conhecido e tudo for reduzido a fórmulas simples, então não haverá romance, não haverá poesia, não haverá beleza, não haverá alegria. Não restará mais nada valioso”. (OSHO, 2016, p.149)

RESUMO

A adesão à dietoterapia dos pacientes com fenilcetonúria (PKU) pode implicar em alterações nutricionais e metabólicas e mensurar o gasto energético em repouso (GER) por calorimetria indireta (CI) não é usualmente comum. Desta forma, conhecer o estado nutricional, o GER e variáveis que o influenciam auxilia na seleção de equações de predição do GER e é essencial na elaboração de estratégias nutricionais para o tratamento da PKU. O objetivo desse estudo foi avaliar o perfil nutricional e o GER de indivíduos com PKU, e explorar variáveis para compor equações preditivas para este grupo. Foi realizado um estudo observacional transversal e de concordância com crianças, adolescentes e adultos com PKU e grupo de comparação (GC). Foram avaliados os níveis de fenilalanina sanguínea, registros alimentares, índices antropométricos, composição corporal por bioimpedância elétrica e o GER por CI. Os resultados obtidos pela CI foram comparados com equações preditivas. Os resultados foram avaliados pelo programa *SPSS Statistics 22.0* e valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. Participaram do estudo 180 indivíduos (PKU=88; CG=92). Bom controle metabólico foi observado em 41,7% do grupo com PKU. Neste grupo, as crianças apresentaram ingestão de 1330kcal, 49,3g de proteína, 216,9g de carboidratos, 27,4g de lipídios (CHO:PTN:LIP: 66:15:19% versus 54:14:31% no GC). Os adolescentes apresentaram ingestão de 1359kcal, 47,5g de proteínas, 209,8g de carboidratos, 40g de lipídios (CHO:PTN:LIP: 64:12:24% versus 53:14:33% no GC). Adultos apresentaram ingestão de 1772kcal, 69,1g de proteína, 274,8g de carboidratos, 38,9g de lipídios (CHO:PTN:LIP: 62:14:24% versus 44:21:35% no GC). O índice Estatura/Idade foi de -0,40 nas crianças versus 0,25 ($p=0,041$) no GC e -0,34 nos adolescentes versus 0,55 ($p=0,002$) no GC. Demais índices antropométricos e massa gorda não diferiram entre os grupos. O GER obtido pela CI diferiu do resultado de todos os GER médios estimados pelas equações preditivas, exceto do resultado da equação de Henry para crianças do sexo masculino que apresentou concordância de 0,900. Massa livre de gordura ($r=0,786$), peso ($r=0,775$), estatura ($r=0,759$), idade ($r=0,739$), Índice de Massa Corporal ($r=0,689$), índice peso/idade ($r=0,585$), gordura corporal ($r=0,652$) e fenilalanina sanguínea ($r=0,503$) se mostraram determinantes do GER em crianças e adolescentes. Conforme estas variáveis, equações de GER para crianças e adolescentes com PKU foram elaboradas e a equação que envolveu peso e estatura apresentou R^2 de 0,618, ICC de 0,868 e adequado tamanho amostral para um poder estatístico de 0,942. Em adultos, o GER foi similar ao GC ($p > 0,05$) e maior ($p < 0,05$) naqueles com diagnóstico precoce. Como conclusão, o controle metabólico não foi adequado na maioria dos pacientes com PKU e em todas as faixas etárias o consumo proteico e lipídico foi menor que o GC; crianças e adolescentes têm menor consumo energético que o GC e a ingestão de carboidratos foi menor nos adolescentes e maior nos adultos que o GC. Crianças e adolescentes têm menor estatura que o GC e adultos apresentam menor peso que indivíduos do GC. A maioria das equações superestimam o GER de indivíduos com PKU e uma equação de predição do GER para crianças e adolescentes com PKU foi proposta.

Palavras-chave: Antropometria. Composição corporal. Consumo alimentar. Fenilalanina. Calorimetria indireta. Variabilidade dietética.

ABSTRACT

Adherence to diet therapy in patients with phenylketonuria (PKU) may imply nutritional and metabolic changes and measuring resting energy expenditure (REE) by indirect calorimetry (IC) is not usually common. Thus, knowing the nutritional status, REE and variables that influence it helps in the selection of REE prediction equations and is essential in the development of nutritional strategies for the treatment of PKU. The aim of this study was to evaluate the nutritional profile and REE of individuals with PKU, and to explore variables that may compose predictive equations for this group. A cross-sectional observational and concordance study was conducted with children, adolescents and adults with PKU and comparison group (CG). Blood phenylalanine levels, dietary records, anthropometric indices, body composition by bioelectrical bioimpedance and REE by IC were evaluated. The results obtained by IC were compared with predictive equations. The results were evaluated by SPSS Statistics 22.0 program and p-values <.05 were considered significant. A total of 180 individuals (PKU=88; CG=92) participated in the study. Good metabolic control was observed in 41.7% of the PKU group. In this group, children had an intake of 1330kcal, 49.3g of protein, 216.9g of carbohydrates 27.4g of lipids (CHO:PTN:LIP: 66:15:19% versus 54:14:31% in CG). Adolescents had an intake of 1359kcal, 47.5g of protein, 209.8g of carbohydrates, 40g of lipids (CHO:PTN:LIP: 62:14:24% versus 44:21:35% in the CG). Adults had an intake of 1772kcal, 69.1g protein, 274.8g carbohydrates, 38.9g lipids (CHO:PTN:LIP: 62:14:24% versus 44:21:35% in the CG). The Height/age index was -.40 in children versus .25 (p=.041) in CG and -.34 in adolescents versus .55 (p=.002) in CG. Other anthropometric indices and fat mass did not differ between groups. The REE obtained by the IC differed from the results of all mean REE estimated by the predictive equations, except the result of the Henry's equation for male children that showed agreement of 0.900. Fat free mass (r=.786), weight (r=.775), height (r=.759) age (r=0.739), Body Mass Index (r=0.689), weight/age index (r=0.585), body fat (r=0.652) and phenylalanine (r=.503) were shown to be determinants of REE in children and adolescents. According to these variables, REE equations for children and adolescents with PKU were elaborated and the equation that involved weight and height showed R² of 0.618, ICC of 0.868 and adequate sample size for a statistical power of .942. In adults, REE was similar to CG (p>.05) and higher (p<.05) in those with early diagnosis. As a conclusion, metabolic control was not adequate in most PKU patients and in all age groups protein and lipid intake was lower than the CG; children and adolescents have lower energy intake than the CG and carbohydrate intake was lower in adolescents and higher in adults than the CG. Children and adolescents are shorter than the GC and adults have a lower weight than the CG. Most equations overestimate the REE of individuals with PKU and equations for predicting GER for children and adolescents with PKU have been suggested and require further studies for validation.

Keywords: Anthropometry. Body composition. Food consumption. Phenylalanine. Indirect calorimetry. Dietary variability.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -	Fluxograma da seleção dos artigos integrantes da revisão	49
FIGURA 2 -	Componentes do gasto energético total	65
FIGURA 3 -	Modelo de compartimento corporal de composição corporal a nível de órgãos e tecidos em adultos	70
FIGURA 4 -	Estimativa da contribuição de órgãos e tecidos no gasto energético basal de crianças e adultos	72

LISTA DE SIGLAS

AA	- ácido araquidônico
ACTH	- hormônio adrenocorticotrófico
ATPase	- adenilpirofosfatase
BIA	- bioimpedância elétrica
CA	- circunferência abdominal
CI	- calorimetria indireta
CoA	- coenzima A
DeCs	- Descritores em Ciências da Saúde
DEXA	- absorvometria de raios-x de dupla energia
DHA	- ácido docosahexaenoico
DRI	- <i>Dietary Reference Intakes</i>
E/I	- estatura/idade
Ei	- energia total gasta
EPA	- ácido eicosapentaenoico
EPOC	- <i>excess post-exercise oxygen consumption</i>
ETA	- efeito térmico dos alimentos
GC	- grupo de comparação
GEB	- gasto energético basal
GER	- gasto energético em repouso
GET	- gasto energético total
GH	- hormônio do crescimento
GI	- grupo intervenção
GMP	- glicomacropéptido
HOMA-IR	- <i>Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance</i>
IGF-1	- fator de crescimento semelhante à insulina
IMC	- índice de massa corporal
IMC/I	- índice de massa corporal por idade
K	- potássio
Ki	- taxa de energia gasta por unidade de massa
LDL	- <i>low density lipoprotein</i>
Mi	- massa de cada órgão

MLG	- massa livre de gordura
MSM	- <i>Multiple Source Method</i>
Na	- sódio
O ₂	- oxigênio
%GC	- percentual de gordura corporal
P/E	- peso por estatura
P/I	- peso por idade
PAH	- fenilalanina hidroxilase hepática
PKU	- fenilcetonúria
RDA	- <i>Recommended Dietary Allowance</i>
T3	- triiodotironina
T4	- tiroxina
VCO ₂	- produção de dióxido de carbono
VET	- valor energético total
VO ₂	- consumo de oxigênio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 OBJETIVOS	18
1.1.1 Objetivo geral	18
1.1.2 Objetivos específicos.....	19
2 REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1 CONSUMO ALIMENTAR DE INDIVÍDUOS COM FENILCETONÚRIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.....	20
2.2 PERFIL ANTROPOMÉTRICO, COMPOSIÇÃO CORPORAL E NÍVEIS DE FENILALANINA SANGUÍNEA DE INDIVÍDUOS COM FENILCETONÚRIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.....	46
2.3 METABOLISMO ENERGÉTICO	65
2.3.1 Técnicas de aferição do gasto energético	67
2.3.2 Determinantes do gasto energético.....	69
2.3.3 Metabolismo energético na infância e na adolescência	72
3 PACIENTES E MÉTODOS	74
3.1.1 Hipótese do estudo	74
3.1.2 Delineamento do estudo.....	74
3.1.3 Local e período do estudo	74
3.1.4 População do estudo.....	75
3.1.5 Amostra e técnica de amostragem	75
3.1.6 Critérios de inclusão	75
3.1.7 Critérios de exclusão	75
3.1.8 Plano de recrutamento	76
3.1.9 Procedimentos	76
3.1.9.1 Caracterização da amostra.....	76
3.1.9.2 Análise do consumo alimentar.....	78
3.1.9.3 Avaliação antropométrica	79
3.1.9.4 Mensuração da composição corporal	80
3.1.9.5 Mensuração do gasto energético em repouso.....	81
3.1.9.6 Equações preditivas	82
3.1.9.7 Análise estatística.....	82
3.1.9.8 Ética em Pesquisa	83

4 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS	84
4.1 CONTROLE METABÓLICO E PERFIL NUTRICIONAL DE CRIANÇAS, ADOLESCENTES E ADULTOS COM FENILCETONÚRIA EM COMPARAÇÃO ÀS CONTROLES SAUDÁVEIS.....	85
4.2 PRECISÃO DE EQUAÇÕES DE ESTIMATIVA DO GASTO ENERGÉTICO EM REPOUSO PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FENILCETONÚRIA	119
4.3 ADULTOS COM DIAGNÓSTICO PRECOCE DE FENILCETONÚRIA TEM GASTO ENERGÉTICO EM REPOUSO SUPERIOR A ADULTOS COM DIAGNÓSTICO TARDIO.....	154
5 CONCLUSÕES	172
5.1 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	172
REFERÊNCIAS	174
APÊNDICE I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO: GRUPO DE INVESTIGAÇÃO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FENILCETONÚRIA	182
APÊNDICE II – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO: GRUPO DE INVESTIGAÇÃO ADULTOS COM FENILCETONÚRIA	184
APÊNDICE III – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO: GRUPO DE INVESTIGAÇÃO COM FENILCETONÚRIA	186
APÊNDICE IV – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO: GRUPO DE COMPARAÇÃO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES PARA ESTUDO	188
APÊNDICE V – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO: GRUPO DE COMPARAÇÃO ADULTOS PARA ESTUDO	190
APÊNDICE VI – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO: GRUPO DE COMPARAÇÃO PARA ESTUDO	192
PÊNDICE VII - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS: GRUPO DE INVESTIGAÇÃO	193
APÊNDICE VIII - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS: GRUPO DE COMPARAÇÃO	195
APÊNDICE IX - REGISTRO ALIMENTAR DE 3 DIAS	196
ANEXO 1 – AVALIAÇÃO DA SITUAÇÃO SOCIOECONÔMICA	197

1 INTRODUÇÃO

A fenilcetonúria, conhecida mundialmente como PKU e cuja sigla corresponde ao nome da doença em inglês (*phenylketonuria*), é um transtorno metabólico hereditário caracterizado pela deficiência quase completa (PKU leve) ou ausência (forma clássica) da atividade da fenilalanina hidroxilase hepática (PAH), enzima esta responsável pela hidroxilação do aminoácido fenilalanina em tirosina (CAMP et al., 2014; VAN SPROSEN et al., 2017). A reação catalisada pela PAH é dependente do cofator tetrahydrobiopterina (BH₄), que assume o papel de co-substrato na reação de hidroxilação da fenilalanina a tirosina. Em pacientes com atividade residual da PAH, a administração de BH₄ na forma de dicloridrato de sapropterina, pode atuar aumentando a atividade enzimática e permitindo maior controle metabólico de pacientes responsivos (FLYDAL; MARTINEZ, 2013; SOUZA et al., 2018).

A PKU, se não tratada, causa acúmulo tóxico em nível cerebral, produção insuficiente de neurotransmissores, diversas anormalidades neurológicas com reflexos nas funções neuropsicológicas, na linguagem, aprendizagem e grave deficiência intelectual (VAN WEGBERG et al., 2017; SOUZA et al., 2019; BRASIL, 2020; MANTA-VOGLI et al., 2020).

A triagem neonatal de base populacional para avaliar a concentração de fenilalanina iniciou em 1963, o que possibilitou o diagnóstico e o início do tratamento de forma precoce e mudou drasticamente o prognóstico da doença (BLAU; SPRONSEN; LEVY, 2010; CASTRO; HAMILTON; CORNEJO, 2017; VAN SPROSEN et al., 2021).

Internacionalmente, a incidência de PKU é estimada entre 1 em 10.000 nascidos vivos, com maiores índices na Turquia (1:2.600), Itália (1:2.700) e Irlanda (1:4.500) e menores índices no Japão (1:120.000) e Tailândia (1:212.535) (BRASIL, 2020; VAN SPROSEN et al., 2021). Na América do Sul estima-se prevalência de 1:25.000 – 1:50.000 nascidos vivos, com prevalência menor no Norte do que no Sul do continente (VAN SPROSEN et al., 2021). No Brasil, a incidência é de 1 em 30.402 nascidos vivos triados (BRASIL, 2020), e no Paraná, 1:27.465 nascidos vivos (FEPE; DATASUS, 2017; 2018; 2019; 2020).

O aumento na expectativa de vida da população fenilcetonúrica tem seguido tendências similares às encontradas na população em geral (COPPUS, 2013). Entretanto, são poucos os estudos sobre esse assunto e os existentes referem

valores médios bem diferenciados, entre 47,7 e 64 anos, com relatos de indivíduos alcançando 79 anos de idade (JANCAR, 1998; GREEN et al., 2019).

Com o intuito de prevenir danos cerebrais, as crianças devem ser precocemente diagnosticadas e, em casos positivos, seguir um tratamento dietético que compreende três aspectos: restrição da ingestão de proteína natural, suplementação eo substituto proteico isento de fenilalanina e consumo de alimentos hipoproteicos (MACDONALD et al., 2020; VAN SPROSEN et al., 2021). A restrição de fenilalanina só pode ser realizada restringindo a ingestão de proteína natural. No entanto, com a restrição de proteína natural, outros aminoácidos, vitaminas, minerais e carnitina também são reduzidos. Por isso, o consumo adequado do substituto proteico é necessário. A terceira parte do tratamento, composta por alimentos hipoproteicos, consiste em excluir da alimentação carnes, peixes, ovos, leites e derivados, leguminosas, oleaginosas, trigo e aspartame. Outros alimentos, tais como batatas, beterraba, abobrinha, berinjela, cenoura e tomate podem ser consumidos de acordo com a tolerância individual e, apenas alimentos com baixos teores de fenilalanina como mel, farinha de tapioca, polvilho de mandioca, sagu, geleias de frutas, óleos e azeites são livremente permitidos (CASTRO; HAMILTON; CORNEJO, 2017; MACDONALD et al., 2020). Dessa forma, o controle do nível de fenilalanina plasmático deve ser constantemente mensurado para averiguar o controle dietético e metabólico dos indivíduos (ROBERTSON et al., 2013; VAN SPROSEN et al., 2017).

Entretanto, tanto a restrição dietética de alimentos fonte de fenilalanina quanto os altos níveis deste aminoácido podem levar a alterações nutricionais importantes, pois compromete o consumo adequado de nutrientes essenciais (CRUJEIRAS et al, 2015). Além disso, indivíduos com PKU, principalmente do sexo feminino, apresentam tendência a se tornarem obesos, devido à restrição proteica imposta, juntamente com a maior opção de alimentos ricos em carboidratos, principalmente de alto índice glicêmico (BURRAGE et al., 2012; ROCHA; MCDONALD; TREFZ, 2013; MORETTI et al., 2016).

Devido às razões mencionadas, surge a preocupação com o adequado estado nutricional destes pacientes. O estudo inglês de Robertson e colaboradores (2013) demonstrou que o índice de massa corporal (IMC), marcador indireto de gordura corporal, aumenta com a idade na população fenilcetonúrica, bem como, se correlaciona com a concentração de fenilalanina sanguínea. Por outro lado, o estudo

brasileiro de Mazzola et al., (2016) não encontrou alterações significativas na composição corporal de indivíduos com PKU comparados a indivíduos saudáveis. Todavia, sabe-se que a composição corporal influencia o gasto energético em repouso (GER) (QUIRK; SCHMOTZER; SINGH, 2010) e apresenta estreita relação com indicadores de saúde (RONQUE et al, 2007).

O GER pode ser obtido pela calorimetria indireta (CI), entretanto, esse método é dispendioso e não usualmente disponível (ACAR-TEK et al., 2017). Profissionais da área de saúde que necessitam mensurar o GER de indivíduos com PKU acabam utilizando equações preditivas disponíveis para a população saudável. Neste sentido, apenas três estudos avaliaram o GER na população fenilcetonúrica. O primeiro estudo, em 1995, concluiu que equações preditivas disponíveis para adolescentes superestimam o GER de adolescentes com PKU, no entanto, não encontraram diferenças significativas do GER de indivíduos com PKU em comparação a indivíduos saudáveis (ALLEN et al., 1995). Anos mais tarde, Quirk, Schmotzer e Singh, (2010) verificaram que as equações disponíveis para meninas adolescentes subestimaram o GER, porém não avaliaram o GER em relação à indivíduos saudáveis. Recentemente, Alghamdi et al., (2021) avaliaram o GER de seis crianças e 10 adultos com PKU e não encontraram diferença estatística significativa com o grupo de comparação (GC).

Diante da insuficiência de dados sobre o GER, equações preditivas e o estado nutricional da população fenilcetonúrica do Paraná até a presente data, faz-se necessário investigações a fim de compreender as alterações de saúde desta população em seus diferentes ciclos de vida, visto que a obtenção dessas informações auxilia na prescrição dietoterápica adequada, bem como, na construção e adequação de diretrizes de manejo clínico para esta situação.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Avaliar o perfil nutricional e o GER de indivíduos com PKU, e explorar variáveis que possam compor equações preditivas para este grupo.

1.1.2 Objetivos específicos

- Averiguar o controle metabólico da PKU;
- Comparar o estado nutricional de indivíduos fenilcetonúricos com indivíduos saudáveis;
- Comparar o GER obtido pela CI com equações preditivas disponíveis para crianças e adolescentes;
- Identificar variáveis, complementares às variáveis presentes nas equações originais, que possam aproximar o cálculo do GER às condições clínicas de crianças e adolescentes com PKU;
- Examinar o GER conforme o tipo e o momento do diagnóstico de PKU;
- Comparar o GER de adultos com PKU com adultos saudáveis.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura sobre o consumo alimentar e os níveis de fenilalanina sanguínea de indivíduos com PKU, uma revisão integrativa sobre o perfil antropométrico, a composição corporal e os níveis de fenilalanina sanguínea de indivíduos com PKU e uma revisão de literatura sobre o metabolismo energético e seus determinantes.

2.1 CONSUMO ALIMENTAR DE INDIVÍDUOS COM FENILCETONÚRIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

RESUMO

Introdução: O consumo alimentar de indivíduos com fenilcetonúria (PKU) pode variar amplamente devido aos hábitos alimentares culturais diferentes, estilo de vida, acesso a equipe multidisciplinar e substituto proteico isento de fenilalanina disponíveis. Desta forma, conhecer o consumo alimentar desta população possibilita adequar estratégias de tratamento nutricional para repercutir na saúde dos mesmos.

Objetivo: Analisar as evidências do consumo alimentar de indivíduos com fenilcetonúria (PKU).

Métodos: Foi realizada uma revisão integrativa da literatura sobre o consumo alimentar de indivíduos com PKU nas bases de dados PUBMED, BIREME e Science Direct. Foram incluídos no estudo artigos originais que abordaram o consumo alimentar de energia e macronutrientes de crianças, adolescentes e/ou adultos com PKU, sem restrição temporal, em qualquer idioma. Foram encontrados 384 artigos e 27 artigos foram selecionados e analisados.

Resultados: As evidências da composição nutricional da dieta demonstraram que indivíduos com PKU consomem entre 1160-2721 kcal de energia, 7,2-17,4% (32,4-76,9g) da energia em proteínas totais, 45,9-69,2% da energia em carboidratos, 16,6-39% da energia em lipídios, 7,6-20g de fibras, com níveis de fenilalanina sanguínea entre 1,98-22,1mg/dL.

Conclusão: Em sua maioria, indivíduos com PKU apresentam baixo consumo energético, proteico total e de fibras, adequado consumo lipídico e elevado consumo glicídico. O controle metabólico da doença ainda é um desafio em todos os países.

Estratégias nutricionais para melhorar a composição nutricional da dieta e os níveis sanguíneos de fenilalanina de indivíduos com PKU permanecem urgentes.

Palavras-chave: Estado nutricional; Dieta; Fenilalanina. Proteína. Carboidrato. Energia.

INTRODUÇÃO

A fenilcetonúria (PKU) é caracterizada como uma alteração inata, autossômica recessiva, do metabolismo da fenilalanina, causada por variantes no gene 12q22-q24.2 que codifica a fenilalanina hidroxilase (PAH) (VAN SPRONSEN et al., 2021). A deficiência de PAH leva ao acúmulo do aminoácido fenilalanina no sangue e, conseqüentemente, no líquido, pois não é metabolizada em tirosina (VAN WEGBERG et al., 2017; BRASIL, 2020). Na PKU, a tirosina torna-se um aminoácido indispensável pois não é fornecida endogenamente pela hidroxilação da fenilalanina, ou ocorre em grau muito limitado (MACDONALD et al., 2011; MANTA-VOGLI et al., 2020).

O diagnóstico precoce e o tratamento adequado previnem grandes déficits neurocognitivos (MANTA-VOGLI et al., 2020; MONTANARI et al., 2022). Existem várias formas de classificar a PKU. Comumente é classificada com base na maior concentração de fenilalanina sanguínea após um diagnóstico clínico ou na triagem neonatal em PKU clássica (níveis plasmáticos de fenilalanina acima de 20 mg/dL no diagnóstico) e PKU leve (níveis plasmáticos de fenilalanina entre 8 mg/dL e 20 mg/dL no diagnóstico) (BRASIL, 2020). Independentemente do tipo de PKU, o manejo se concentra em uma dieta de baixa proteína natural ao longo da vida, com o objetivo de reduzir a ingestão de fenilalanina.

A adesão ao tratamento dietético determina a concentração de fenilalanina no sangue (controle metabólico da doença) (MONTANARI et al., 2022). Apesar das diretrizes para o tratamento dietético da PKU (CAMP et al., 2014; VAN SPRONSEN et al., 2017; VAN WEGBERG et al., 2017; CASTRO; HAMILTON; CORNEJO 2017; SOUZA et al., 2019; BRASIL, 2020) serem semelhantes em todo o mundo, o consumo alimentar destes indivíduos pode variar amplamente devido aos hábitos alimentares culturais diferentes, estilo de vida, acesso a serviços de saúde especializados com equipe multidisciplinar e do substituto proteico isento de fenilalanina disponível em cada local (OKANO et al., 2016; SAILER et al., 2020).

Desta forma, conhecer o consumo alimentar desta população possibilita adequar o tratamento nutricional e criar diretrizes e estratégias de educação alimentar e nutricional para repercutirem na saúde global de indivíduos com PKU. Sendo assim, foi objetivo deste estudo analisar as evidências sobre o consumo alimentar e níveis de fenilalanina sanguínea de indivíduos com PKU.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, com base na questão norteadora: “Qual a composição nutricional da dieta de indivíduos com PKU?”. O desenvolvimento do estudo seguiu os passos propostos por Soares et al., (2014). Inicialmente, foi realizada a identificação do tópico e a formulação da questão da pesquisa, seguida pelo estabelecimento de critérios de elegibilidade; pesquisa em banco de dados; análise e interpretação dos dados; apresentação, interpretação e discussão dos resultados.

Foram incluídos no estudo artigos originais, disponíveis on-line e na íntegra, em qualquer idioma, sem limite temporal, que abordaram o consumo alimentar de energia e macronutrientes de crianças a partir de um ano, adolescentes e/ou adultos com PKU sem uso de medicamentos (por exemplo: cloridrato de sapropterina, pegviase-pqpz). Foram excluídos artigos cujo conteúdo não abordava a pergunta norteadora, estudos com gestantes, lactentes, em animais, consensos, diretrizes, teses, dissertações, revisões de literatura, estudos de caso e resumos. Caso o estudo fosse de intervenção, apenas os dados basais dos pacientes com PKU foram avaliados.

As buscas nas bases de dados ocorreram em março e abril de 2022 nas bases de dados Pubmed, Bireme e Science Direct, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCs): “macronutrients”, “eating”, “nutritional status e “diet”. Esses descritores foram associados ao termo “Phenylketonuria” com o auxílio do operador booleano “and” ou “or” (QUADRO 1).

QUADRO 1: Estratégia de busca

Base de dados	Estratégia de busca
PubMed	("Diet" OR "macronutrients" OR "nutrientes" OR "eating" OR "Nutritional status" AND "phenylketonuria")
Bireme	
Science Direct	

Os resultados foram importados para o programa Excel® e, após verificação de duplicatas, foram resumidos em outra planilha de Excel®. A análise dos estudos foi realizada por dois avaliadores independentes, a partir da análise do título e depois do resumo, utilizando um formulário de elegibilidade padronizado, de acordo com o modelo proposto pelo Ministério da Saúde do Brasil (2012). Para esta análise, foram estabelecidos os seguintes critérios de avaliação: tipo de estudo e consumo de alimentos em PKU.

Em seguida, os estudos selecionados foram comparados entre os dois pesquisadores para verificar a concordância dos estudos incluídos nesta revisão. Caso houvesse diferenças, elas foram discutidas com base nos critérios de inclusão pré-estabelecidos. Após esta etapa, os artigos foram lidos na sua totalidade. A abordagem metodológica, a extração de dados e a redação dos resultados seguiram as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e Meta-Analyses* (PRISMA) (PAGE et al., 2021).

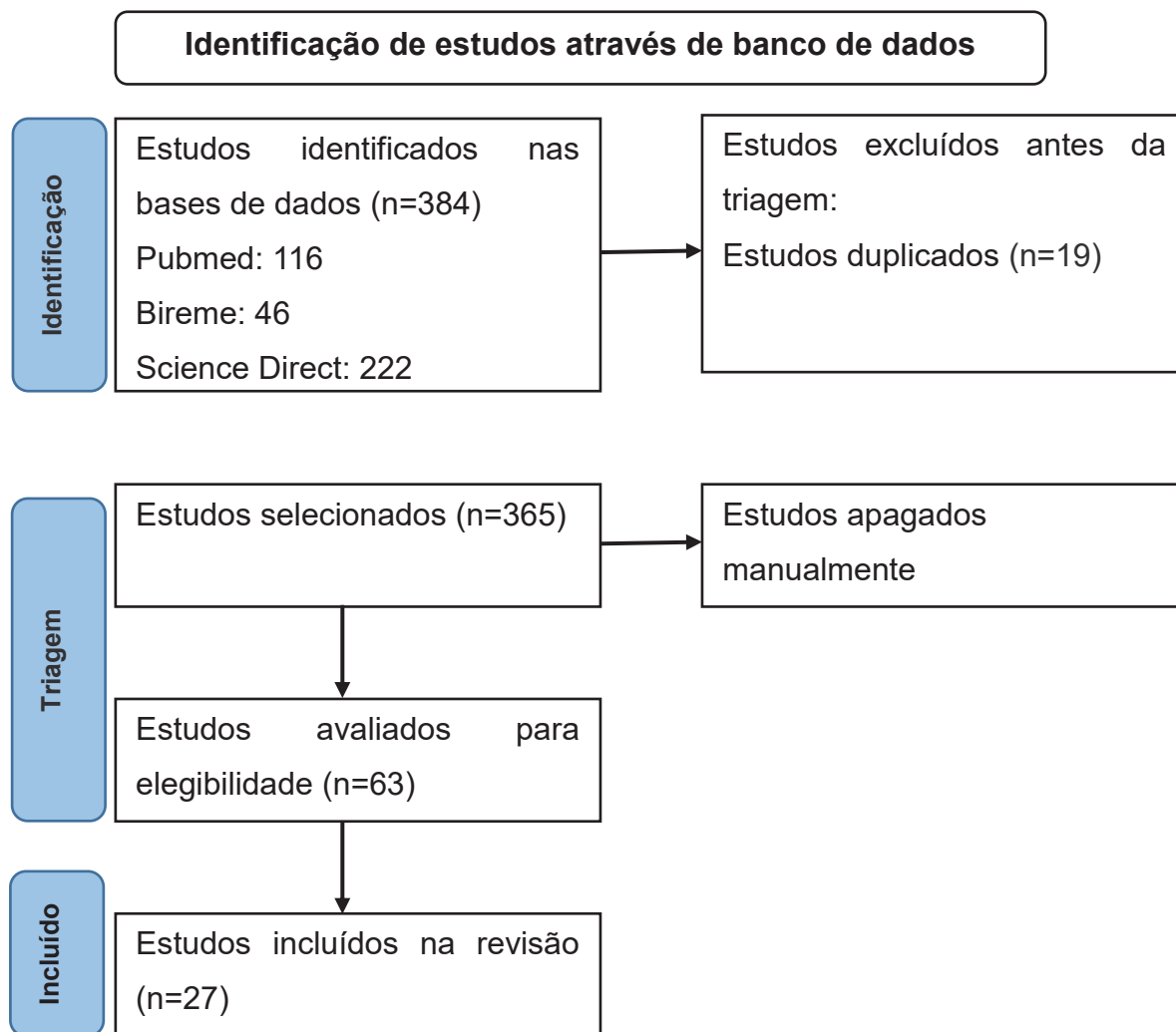
Os dados foram organizados e resumidos em tabelas com informações sobre os estudos, (nome do autor e ano de publicação), amostra, método de avaliação da ingestão de alimentos e principais resultados encontrados (ingestão de energia, proteína natural e substituto proteico que somados foram chamados de proteína total, glicose, lipídios, fibras e níveis sanguíneos - controle metabólico e ingestão dietética de fenilalanina. A partir dos resultados encontrados, os estudos foram categorizados em três tabelas.

RESULTADOS

A pesquisa inicial resultou em 384 artigos, que após a exclusão de documentos duplicados totalizaram 365 estudos. Com a aplicação dos critérios de

elegibilidade, 63 artigos foram selecionados para análise. Entretanto, após a leitura completa, 36 documentos foram excluídos, resultando em uma análise final de 27 artigos (Figura 1).

FIGURA 1 - Fluxograma (PRISMA, 2020)



A TABELA 2 resume os estudos encontrados. O tamanho amostral dos estudos variou entre 10 e 101 indivíduos com PKU, com idade entre 1 e 52 anos. Os locais de maior concentração dos estudos foram os Estados Unidos (n=5), seguido do Brasil (n=3), juntamente com a Itália (n=3) e Reino Unido (n=3).

Na maioria dos estudos, o instrumento para avaliar o consumo alimentar foi o registro alimentar de três dias. Apenas um estudo utilizou o método de recordatório alimentar de 24h adicionado do método *Multiple Pass* e poucos utilizaram o questionário de frequência de consumo alimentar (QUADRO 2).

QUADRO 2– Caracterização dos estudos selecionados.

Referência	Amostra	Método	Referência	Amostra	Método
Silveira et al., 2022	101 adolescentes (10-20 anos), Brasil	QFA	Okano et al., 2016	12 adolescentes e adultos (10-38 anos), Japão	Não especificado, 2-4 dias
Kanufre et al., 2021	50 crianças, adolescentes e adultos (1-36 anos), Portugal	Recordatório alimentar de 24h	Das et al., 2014	51 adolescentes e adultos (16-44 anos), Alemanha	RA de 3-8 dias
Viau et al., 2021	18 adultos (38,2 ± 8,8 anos), EUA	RA de 3 dias e QFA	Rocha et al., 2012	89 crianças e adolescentes (14,4 ± 6,6 anos), Portugal	QFA
Camatta et al., 2020	94 adolescentes (média de idade de 14 anos, 10-20 anos), Brasil	RA de 3 dias	Singh et al., 2010	10 crianças e adolescentes (8,7 ± 2,5 anos), EUA	RA de 3 dias
Daly et al., 2020	48 crianças e adolescentes (média de idade de 9,3 anos, 5-16 anos), Europa e Paquistão	RA de 3 dias	Huemer et al., 2007	34 crianças e adolescentes (8,7 ± 3,9 anos), Áustria	RA de 3 dias.
Sailer et al., 2020	30 crianças e adolescentes (média de 11,6 anos, 5-16 anos), EUA	Recordatório alimentar de 24h usando o método <i>Multiple Pass</i>	Modan-Moses et al., 2007	31 indivíduos com PKU (25 ± 5,3 anos, 19-41 anos), Israel	RA de 3 dias
Weng al., 2020	22 crianças, adolescentes e adultos (média de idade de 15,23 ± 5,23 anos, 8-27 anos), Taiwan	Recordatório alimentar de 24h	Cleary et al., 2006	19 crianças com PKU no grupo controle (1-10 anos) Reino Unido e França	RA de 3 dias
Bassanini et al., 2019	30 crianças e adolescentes (M: 10,0 ± 3,5 anos e F: 8,0 ± 3,4 anos), Itália	RA de 3 dias	Cornejo et al., 2005	29 crianças com PKU (0,8-9,6 anos, com mediana de idade de 3,9 anos), Chile	Recordatório alimentar de 24h aplicados 3 vezes
Green et al., 2019a	12 adultos (média de idade de 33,7 ± 2,6 anos), Reino Unido	RA de 3 dias	Rose et al., 2005	19 crianças no grupo controle com PKU (1-10 anos), Reino Unido e França	RA semi-pesados de 3 dias
Green et al., 2019b	30 adolescentes e adultos (grupo aderentes ao substituto proteico: 29,5 ± 11,2 anos e grupo não aderente: 33,9 ± 8,5 anos), Reino Unido	RA de 3 dias	Acosta et al., 2003	58 crianças e adolescentes (2 a 12,2 anos), EUA	RA de 3 dias
Couce et al., 2018	57 crianças, adolescentes e adultos, (4-52 anos), Espanha	RA de 3 dias	Acosta et al., 2001	26 crianças e adolescentes (1-13 anos), EUA	RA de 3 dias
Verducci et al., 2018	21 crianças e adolescentes (4-18 anos), Itália	RA de 3 dias	Fisberg et al., 1999	42 crianças (1 a 12 anos), Brasil	RA de 3 dias
Hochuli et al., 2017	20 adultos (grupo ingestão regular de substituto proteico: 32 ± 12 anos; grupo ingestão insuficiente de substituto proteico: 39 ± 8,4 anos), Suíça	RA de 4 dias	Schulz; Bremer, 1995	99 adolescentes e adultos (12-29 anos), Alemanha	RA de 4 e 7 dias
Moretti et al., 2016	21 crianças (8,0 ± 2,2 anos), Itália	RA de 3 dias			

Nota: RA: registro alimentar; QFA: questionário de frequência de consumo alimentar.

O consumo energético dos indivíduos com PKU citados nos estudos variou entre 1160 e 2700 kcal/dia (QUADRO 3). Dentre os trabalhos que avaliaram e compararam a ingestão energética dos indivíduos com PKU com valores de referência, sete estudos verificaram consumo energético insuficiente (SCHULZ; BREMER, 1995; FISBERG et al., 1999; ACOSTA et al., 2001; ACOSTA et al., 2003; CLEARY et al., 2006; SINGH et al., 2010; VIAU et al., 2021) e um observou consumo adequado (OKANO et al., 2016). Ao comparar diferentes grupos de indivíduos com PKU ou com indivíduos com hiperfenilalaninemia, a maioria (n=6) dos artigos não observou diferença estatística significativa ($p>0,05$) no consumo energético entre os grupos (ACOSTA et al., 2001; ROSE et al., 2005; HOCHULI et al., 2017; VERDUCCI et al., 2018; GREEN et al., 2019b; SILVEIRA et al., 2022) e, dois estudos verificaram consumo energético insuficiente (MODAN-MOSES et al., 2007; DAS et al., 2014), principalmente em indivíduos não aderentes à terapia nutricional para PKU (MODAN-MOSES et al., 2007). Ainda, três trabalhos não encontraram diferença estatística significativa ($p>0,05$) entre o consumo energético de indivíduos com PKU comparado ao grupo controle saudável (CORNEJO et al., 2005; MORETTI et al., 2016; WENG et al., 2020) e apenas um estudo verificou consumo inferior (SAILER et al., 2020). Os demais trabalhos não compararam os valores energéticos encontrados visto que não era o objetivo de seu estudo.

QUADRO 3 – Análise do consumo alimentar de diferentes indivíduos com fenilcetonúria.

Referência	Consumo energético	Consumo proteico total	Consumo glicídico	Consumo lipídico	Consumo de fibras	Consumo de fenilalanina
Silveira et al., 2022	Eutróficos: 1946 ± 673 kcal Sobrepeso/obesidade: 1930 ± 657 kcal	Eutróficos: 13,8% (67,7 ± 24,4g) Sobrepeso/obesidade: 14,2% (68,73 ± 26,3g)	Eutróficos: 69% (336,1 ± 110,5g) Sobrepeso/obesidade: 69,2% (333,9 ± 116,4g)	Eutróficos: 17,2% (37,2 ± 29,3g) Sobrepeso/obesidade: 16,6% (35,8 ± 23,9g)	NA	Eutróficos: 1,19 ± 0,88g Sobrepeso/obesidade: 1,14 ± 0,49g
Kanufre et al., 2021	NA	1,47g/kg (0,95-3,6g/kg)	NA	NA	NA	NA
Viau et al., 2021	1780 kcal	15,6 ± 3,8%	45,9 ± 9,5%	38,6 ± 7,1%	7,6 ± 2,6 g fibra/1000 kcal	NA
Camatta et al., 2020	2134,69 ± 630,16 kcal	14,91 (11,9-18,16) % ou 1,39 (1,09-1,77) g/kg	NA	NA	NA	NA
Daly et al., 2020	≤11 anos: 1921 ± 255 kcal ≥12 anos: 2224 ± 417 kcal Total: 2059 ± 394 kcal	≤11 anos: 15% ≥12 anos: 14% Total: 14% (74 ± 2g)	≤11 anos: 58% ≥12 anos: 56% Total: 57% (294 ± 15g)	≤11 anos: 27% ≥12 anos: 28% Total: 28% (63 ± 4g)	≤11 anos: 18g ≥12 anos: 20g	NA
Sailer et al., 2020	F: 2313 ± 742 kcal M: 2382 ± 534 kcal	F: 10,1 ± 2,6% M: 10,0 ± 2,3%	F: 67,5 ± 9,5% M: 67,3 ± 9,6%	F: 24,1 ± 8,2% M: 24,0 ± 8,3%	NA	NA
Weng et al., 2020	41,90 ± 15,07 kcal/kg	1,26 ± 0,59 g/kg	NA	NA	NA	NA
Bassanini et al., 2019	NA	F: 52,1 ± 11,1g M: 43,2 ± 15,1g	F: 56,0 ± 5,9% M: 61,0 ± 7,0%	F: 32,6 ± 4,7% M: 29,6 ± 6,6%	F: 8,9 ± 2,6g M: 16,0 ± 9,1g	NA
Green et al., 2019a	1611,6 ± 158,3 kcal	66,4 ± 10,4g	181,3 ± 21,4g	67,1 ± 4,9g	NA	3318,5 ± 518,4mg (estimado)
Green et al., 2019b	Grupo aderente ao substituto proteico 1813 ± 445 kcal Grupo não aderente: 1609 ± 426 kcal	Grupo aderente: 17,4 ± 4,12% (6,9 ± 13,4g) Grupo não aderente: 16,0 ± 5,2% (65,5 ± 27,2 g)	Grupo aderente: 260 ± 83,0g Grupo não aderente 190 ± 63,1g	Grupo aderente: 49,0 ± 13,9g Grupo não aderente 61,4 ± 16,3g	NA	NA
Couce et al., 2018	NA	NA	PKU clássica: 57 ± 8,5% (282,6 ± 68,9g) PKU leve: 53,5 ± 9,8% (248,2 ± 91,9g)	NA	NA	NA
Verducci et al., 2018	1681,3 ± 439,2 kcal/dia	10,2 ± 1,9% (43,2 ± 15,1g)	61,0 ± 7,0% (254,2 ± 72,7g)	29,6 ± 6,6% (54,9 ± 16,0g)	16,0 ± 9,1g	NA
Hochuli et al., 2017	Grupo ingestão regular de substituto proteico: 2167 kcal - 32 kcal/kg Grupo ingestão insuficiente de substituto proteico: 2272 kcal - 38 kcal/kg	Grupo ingestão regular de substituto proteico: 0,73 ± 0,1g/kg Grupo ingestão insuficiente: 0,38 ± 0,3g/kg	52% em ambos os grupos	Grupo ingestão regular de substituto proteico 39 ± 9% Grupo ingestão insuficiente: 31 ± 6%	NA	NA
Moretti et al., 2016	1480,5 ± 298,4 kcal	36,6 ± 11,4g	235,4 ± 58,7g	45,3 ± 12,7g	13,2 ± 4,1g	NA
Okano et al.,	97,6 ± 17,2% da RDA	9,5%	66,6%	23,9%	NA	9,3 ± 2,2 mg/kg

Continuação	Consumo energético	Consumo proteico total	Consumo glicídico	Consumo lipídico	Consumo de fibras	Consumo de fenilalanina
Fisberg et al., 1999	< 7 anos: 62,6 ± 19% da RDA ≥ 7 anos: 60,5 ± 14% da RDA	< 7 anos: 105,0 ± 32% da RDA ≥ 7 anos: 109,4 ± 19% da RDA	NA	NA	NA	NA
Schulz; Bremer, 1995	12-14 anos: M: 2199 kcal, F: 1804 kcal 15-18 anos: M: 2746 kcal F: 1775 kcal ≥ 19 anos: M: 2306 kcal, F: 1852 kcal 16-25 anos (sem uso de substituto proteico): M: 2750 kcal, F: 1730 kcal	12-14 anos: M: 55,1g, F: 53,4g 15-18 anos: M: 68,9g F: 54,5g ≥ 19 anos: M: 62,2g, F: 52,5g 16-25 anos (sem substituto proteico): M: 65,3g, F: 40g	12-14 anos: M: 67%, F: 64% 15-18 anos: M: 58% F: 59% ≥ 19 anos: M: 63%, F: 58% 16-25 anos (sem substituto proteico): M: 49%, F: 59%	12-14 anos: M: 26%, F: 24%; 15-18 anos: M: 31% F: 28% ≥ 19 anos: M: 27%, F: 29% 16-25 anos (sem substituto proteico): M: 38%, F: 32%	NA	12-14 anos: M: 521mg, F: 537mg 15-18 anos: M: 936mg, F: 691mg ≥ 19 anos: M: 1207mg, F: 852mg 16-25 anos (sem substituto proteico): M: 2723mg, F: 1782mg

Nota: NA: não avaliou ou não apresentou; PKU: fenilcetonúria; M: sexo masculino; F: sexo feminino, RDA: Ingestão dietética recomendada. RDI: Ingestão dietética de referência. Valores em percentuais correspondem ao valor do macronutriente relativo ao valor energético total (VET).

O consumo proteico total dos indivíduos com PKU variou entre 32,4g a 76,9g/dia nos trabalhos encontrados (QUADRO 3). Dentre os estudos que compararam os valores proteicos totais encontrados com os valores de referência, sete trabalhos verificaram consumo proteico adequado com a ingestão dietética recomendada (RDA) para a população saudável (SCHULZ; BREMER, 1995; FISBERG et al., 1999; ACOSTA et al., 2003; HUEMER et al., 2007; SINGH et al., 2010; KANUFRE et al., 2021; VIAU et al., 2021) e dois verificaram consumo insuficiente (DAS et al., 2014; HOCHULI et al., 2017). Os estudos que compararam o consumo proteico total com grupo controle saudável ou grupo com hiperfenilalaninemia (n=5) demonstraram consumo inferior no grupo com PKU (CORNEJO et al., 2005; MORETTI et al., 2016; VERDUCCI et al., 2018; SAILER et al., 2020) e apenas um estudo (WENG et al., 2020) demonstrou consumo similar. Estudos que compararam o consumo proteico total entre diferentes grupos de indivíduos com PKU mostraram consumo proteico total similar (ACOSTA et al., 2001; ROSE et al., 2005; GREEN et al., 2019b; SILVEIRA et al., 2022), exceto Modan-Moses et al., (2007) que verificaram maior consumo proteico total no grupo de indivíduos aderentes ao tratamento nutricional para PKU. Os demais estudos não comparam os valores encontrados.

O consumo glicídico relatado nos estudos ficou entre 45,9% e 69,2% do VET dos indivíduos com PKU (QUADRO 3). Dentre os trabalhos que avaliaram diferentes grupos de indivíduos com PKU, evidenciou-se maior consumo de carboidratos nos pacientes aderentes ao tratamento dietético recomendado (DAS et al., 2014; GREEN et al., 2019b) e em grupos mais jovens (idade entre 12 e 14 anos) (SCHULZ; BREMER, 1995) mas outros trabalhos não verificaram diferença estatística significativa entre diferentes grupos com PKU acima de 5 anos (ROSE et al., 2005; SILVEIRA et al., 2022). Alguns trabalhos também mostraram maior consumo de carboidratos em indivíduos com PKU em relação aos controles saudáveis (ROCHA et al., 2012; MORETTI et al., 2016; COUCE et al., 2018; VERDUCCI et al., 2018; SAILER et al., 2020) ou em relação aos recomendações dietéticas de referência (OKANO et al., 2016; SILVEIRA et al., 2022). Poucos estudos (n=3) encontraram consumo glicídico adequado na população fenilcetonúrica (CORNEJO et al., 2005; HOCHULI et al., 2017; VIAU et al., 2021) a depender do sexo e faixa etária (SCHULZ; BREMER, 1995).

O consumo lipídico de indivíduos com PKU variou entre 16,6% e 39% (QUADRO 3). Estudos com diferentes grupos de indivíduos com PKU não encontraram diferença estatística significativa no consumo de lipídios (ACOSTA et al., 2001; ROSE et al., 2005; CLEARY et al., 2006; MODAN-MOSES et al., 2007), no entanto, parece que pacientes com PKU aderentes ao tratamento dietético apresentaram menor consumo lipídico que os pacientes com PKU não aderentes (DAS et al., 2014; HOCHULI et al., 2017; GREEN et al., 2019b). Menor consumo lipídico foi observado em indivíduos com PKU em relação a grupos controle saudáveis (MORETTI et al., 2016; SAILER et al., 2020) e em relação às recomendações dietéticas de referência (SCHULZ; BREMER, 1995; SILVEIRA et al., 2022) enquanto outros autores não verificaram diferenças com relação as recomendações dietéticas de referência (ACOSTA et al., 2003; ROCHA et al., 2012; OKANO et al., 2016, VERDUCCI et al., 2018).

Importante citar que Cornejo et al., (2005) não encontraram diferença estatística significativa no percental de gorduras totais consumidas entre grupo com PKU e grupo controle saudável, no entanto, verificaram diferenças entre os tipos de gorduras consumidas, com maior consumo de gorduras poli-insaturadas e ácido linoleico e menor consumo de gorduras saturadas, monoinsaturadas e ácido alfa-linoleico no grupo com PKU. Apenas um estudo demonstrou maior consumo de gorduras em indivíduos com PKU em relação às recomendações dietéticas de referência (VIAU et al., 2021).

O consumo de fibras pelos indivíduos com PKU variou entre 7,6g e 20g/dia (QUADRO 3). Os resultados mostraram consumo insuficiente em relação às recomendações dietéticas (VIAU et al., 2021), adequados em outros (VERDUCCI et al., 2018; DALY et al., 2020) e superior ao grupo saudável avaliado (MORETTI et al., 2016), o que mostra a necessidade de mais estudos nesta área.

O consumo de fenilalanina foi avaliado por poucos estudos (n=7) e demonstrou ingestão entre 393-2723 mg/dia (QUADRO 3). Os estudos que compararam diferentes grupos com PKU (grupos de indivíduos eutróficos e com sobrepeso (SILVEIRA et al., 2022), grupos de indivíduos aderentes e não aderentes ao tratamento para (MODAN-MOSES et al., 2007), e, grupos de indivíduos usando diferentes substitutos proteicos (ACOSTA et al., 2003), não verificaram diferença estatística significativa no consumo de fenilalanina. No entanto, os estudos que compararam os valores de fenilalanina consumida com as recomendações de

referência, verificaram, em sua maioria, consumo adequado (SCHULZ; BREMER, 1995; SINGH et al., 2010; OKANO et al., 2016), enquanto apenas um estudo encontrou consumo elevado (GREEN et al., 2019a).

Por outro lado, o nível de fenilalanina sanguínea (QUADRO 4) foi descrito pela maioria dos estudos e variou entre 1,98 e 22,1 mg/dL. O controle metabólico da doença é classificado como adequado quando os valores de fenilalanina sanguínea estão entre 2-6 mg/dL para a faixa etária de 0 a 12 anos e entre 2-10 mg/dL para maiores de 12 anos (BRASIL, 2020). Alguns estudos evidenciaram controle metabólico adequado na maioria da amostra analisada (CORNEJO et al., 2005; CLEARY et al., 2006; HUEMER et al., 2007; DAS et al., 2014; OKANO et al., 2016; GREEN et al., 2019b; CAMATTA et al., 2020; DALY et al., 2020) enquanto outros observaram níveis acima dos valores de referência (SCHULZ; BREMER, 1995; ACOSTA et al., 2003; HOCHULI et al., 2017; GREEN et al., 2019a). Estudos que compararam diferentes grupos de indivíduos com PKU, em sua maioria, não encontraram diferença estatística significativa entre indivíduos eutróficos e com sobrepeso e entre grupos de indivíduos aderentes e não aderentes ao tratamento para PKU (MODAN-MOSES et al., 2007; SILVEIRA et al., 2022) e apenas um artigo encontrou resultados diferentes conforme o tipo de PKU, com controle metabólico insatisfatório (elevado) na PKU clássica e adequado na PKU leve (KANUFRE et al., 2021).

QUADRO 4 – Análise do controle metabólico de indivíduos com fenilcetonúria.

Referência	Nível de fenilalanina sanguínea (mg/dL)	Referência	Nível de fenilalanina sanguínea (mg/dL)	Referência	Nível de fenilalanina sanguínea (mg/dL)
Silveira et al., 2022	Eutróficos: 10,1 ± 2,9 Sobrepeso/obesidade: 11,0 ± 3,5	Green et al., 2019b	Grupo não aderente à dieta: 14,2 ± 5,7 Grupo aderente: 7,7 ± 3,3	Huemer et al., 2007	10-15 anos: 8,8 ± 5,3 ≥ 15 anos: 7,3 ± 3,8
Kanufre et al., 2021	PKU clássica: 34% dos pacientes <12 anos e 28% dos >12 anos tinham bom controle metabólico; PKU leve: 49% dos pacientes <12 anos e 77% dos >12 anos tinham bom controle metabólico	Couce et al., 2018	PKU clássica: 7,99 (6,24–13,87) PKU leve: 3,99 (3,38–7,96)	Modan-Moses et al., 2007	PKU aderentes: 13,6 ± 0,67 PKU não aderentes: 19,7 ± 12,6 Total: 15,99 ± 8,7
Viau et al., 2021	2,49	Verducci et al., 2018	NA	Cleary et al., 2006	Todos os participantes tinham bom controle metabólico
Camatta et al., 2020	10,93 ± 3,18 mg/dL	Hochuli et al., 2017	Grupo ingestão regular de substituto proteico: 10,7 ± 4,7 Grupo ingestão insuficiente: 12,5 ± 5,8	Cornejo et al., 2005	79,4% dos pacientes tinham bom controle metabólico
Daly et al., 2020	≤11 anos: 4,9 (3,3-12) ≥12 anos: 8 (5,3- 14,8)	Moretti et al., 2016	4,02 ± 1,19	Rose et al., 2005	NA

Sailer et al., 2020	6,47 ± 3,03	Okano et al., 2016	NA	Acosta et al., 2003	Grupo Phenex: 7,91 ± 0,9 Grupo Periflex: 7,96 ± 1,17 Grupo Phenyl-Free: 9,77 ± 1,42
Weng al., 2020	NA	Das et al., 2014	NA	Acosta et al., 2001	NA
Bassanini et al., 2019	F: 3,76 ± 1,43 M: 4,33 ± 1,61	Rocha et al., 2012	Sem obesidade central: 5,5 (3,6–8,3) Com obesidade central: 8,7 (4,0–12,2)	Fisberg et al., 1999	NA
Green et al., 2019a	14,57 ± 1,95	Singh et al., 2010	1,98-5,94	Schulz; Bremer, 1995	12-14 anos: M: 6,5, F: 12 15-18 anos: M: 14,9, F: 15,1 ≥ 19 anos: M: 16,6, F: 18 PKU sem uso de fsubstituto proteico, 16-25 anos: M: 22,1, F: 21,8

Nota: NA: não avaliou, não apresentam ou não apresentou quantificação numérica. Os resultados de exames de fenilalanina sanguínea em $\mu\text{mol/L}$ foram transformados em mg/dL .

DISCUSSÃO

O estudo aqui apresentado investigou as evidências do consumo dietético de indivíduos com PKU e o controle metabólico da doença e, demonstrou que os indivíduos tendem a ter baixo consumo energético, proteico total e de fibras, adequado consumo lipídico e elevado consumo glicídico, com níveis de fenilalanina sanguíneos elevados.

O instrumento mais utilizado para avaliar o consumo alimentar neste estudo foi o registro alimentar de três dias. Apenas um estudo utilizou o método de recordatório alimentar de 24h adicionado do método *Multiple Pass*. Este método consiste em cinco etapas, começando pelo relato rápido do participante de todos os alimentos e bebidas consumidos de maneira ininterrupta e, ao final do relato rápido, o entrevistado é questionado se recorda mais algum outro alimento ou bebida que não tenha relatado, com listagem de alimentos comumente esquecidos por parte do entrevistador. Ao término desse relato, o participante é questionado sobre tipo, horário e local de cada refeição. Então, é solicitado um detalhamento dos alimentos com profundidade, incluindo, por exemplo, modo de preparo, quantidades, tamanhos e medidas caseiras, bem como informações sobre adição de outros alimentos. A entrevista é finalizada com uma revisão completa dos alimentos, com listagem do relato por parte do entrevistador ao entrevistado, estimulando o relato de alimentos possivelmente esquecidos e/ou omitidos (MOSHFEGH et al., 2008).

O consumo energético de indivíduos com PKU é menor que o consumo de grupos saudáveis (SCHULZ; BREMER, 1995; FISBERG et al., 1999; ACOSTA et al., 2003; SINGH et al., 2010; VIAU et al., 2021). O menor consumo energético pode

estar relacionado com baixa ingestão de alimentos, falha em registrar alguns alimentos (ACOSTA et al., 2003), com a situação socioeconômica da família, neofobia alimentar e/ou medo de represália, no caso de consumo alimentar maior que a recomendação, ou mesmo, omissão pelo consumo de alimentos tidos como proibidos e, também, pelo relacionamento e confiança do paciente em seu equipe de profissionais de saúde.

Até o momento, apenas um estudo comparou o gasto energético em repouso de adolescentes com PKU com adolescentes saudáveis e não encontrou diferenças estatísticas significativas entre eles (ALLEN et al., 1995). Bem como, apenas um estudo avaliou o gasto energético em repouso de crianças e adultos com PKU e não encontrou diferença estatística significativa com os respectivos grupos controles (ALGHAMDI et al., 2021). Mais estudos são necessários para confirmar se a PKU não altera o gasto energético dos indivíduos.

Em crianças com PKU, a variedade alimentar é muito limitada (DALY et al., 2020). Dessa forma, o uso de substitutos proteicos (pão, macarrão, biscoitos, misturas para bolo, barras de cereais com baixo teor proteico e substitutos de leite animal, por exemplo) podem contribuir com a redução da ingestão de proteína natural e melhorar o manejo nutricional (PENA et al., 2015; MORETTI et al., 2016; DALY et al., 2020), a segurança alimentar e nutricional (COAKLEY et al., 2020) e o controle metabólico da doença (DALY et al., 2020). No entanto, o uso descontrolado de substitutos proteicos pode contribuir para o ganho de peso e obesidade (PENA et al., 2015; MORETTI et al., 2016) visto que ainda há maior atenção no sabor e apresentação do que na composição nutricional (MACDONALD et al., 2011; MORETTI et al., 2016).

Um número considerável de trabalhos ainda demonstra que o consumo proteico total de indivíduos com PKU é insuficiente (DAS et al., 2014; MORETTI et al., 2016; HOCHULI et al., 2017; VERDUCCI et al., 2018; SAILER et al., 2020). Em pacientes com PKU, um tratamento dietético bem definido com substituto proteico isento de fenilalanina e alimentos hipoproteicos proporciona restrição de proteínas naturais, garantindo ao mesmo tempo uma ingestão adequada de proteínas totais e um crescimento adequado (GIARRATANA et al., 2019; MONTANARI et al., 2022).

Sérios déficits nutricionais podem ocorrer quando os pacientes não tomam seu substituto proteico isento de fenilalanina. A ingestão proteica insuficiente pode comprometer o crescimento e desenvolvimento adequado visto que é indispensável

para a formação de tecidos e produtos específicos contendo nitrogênio. Ainda, a insuficiente ingestão de proteína e energia pode aumentar a degradação de tecidos corporais e elevar as concentrações plasmáticas de fenilalanina (MACDONALD et al., 2011). Outra consequência da insuficiente ingestão alimentar e do consumo insuficiente do substituto proteico isento de fenilalanina é a deficiência de vitaminas, minerais e oligoelementos (DAS et al., 2014).

As recomendações proteicas totais para indivíduos com PKU advém das recomendações de proteínas para indivíduos saudáveis, de fatores adicionais que podem influenciar a utilização de proteínas na PKU como a assimilação de aminoácidos livres de fenilalanina em comparação com proteína natural (intacta), crescimento dos indivíduos com PKU e estudos investigando o controle metabólico com diferentes dosagens de aminoácidos livres de fenilalanina (MACDONALD et al., 2011; FIRMAN et al., 2021). Em consensos, recomenda-se fornecer diariamente, sobre o peso corporal ideal, 20% de aminoácidos adicionais para compensar perdas de aminoácidos não digeríveis e mais 20% para otimizar o efeito dos aminoácidos sobre o controle da fenilalanina sanguínea (VAN SPRONSEN et al., 2017; ROBERTSON et al., 2022).

Estudos demonstram que misturas de aminoácidos apresentam diferenças na taxa de absorção intestinal em comparação com a proteína natural, com picos de absorção mais rápidos, reduções mais acentuadas na concentração sanguínea e maiores perdas de nitrogênio (GROPPER; GROPPER; ACOSTA, 1993; GIARRATANA et al., 2019). O glicomacropéptido (GMP), proteína derivada do soro do queijo, rica em treonina e isoleucina e quase livre de fenilalanina, tirosina e triptofano, tem sido utilizada, com suplementação de outros aminoácidos essenciais sem fenilalanina, na alimentação terapêutica de indivíduos com PKU (MACDONALD et al., 2020; MONTANARI et al., 2022). Estudos com esta proteína demonstram absorção mais lenta, menor degradação de L-aminoácidos, melhor retenção proteica em comparação com aminoácidos livres de fenilalanina, melhor palatabilidade (LIM et al., 2007; DALY et al., 2022), papel imunomodulador (SAWIN et al., 2015; DALY et al., 2022) e melhora da biodiversidade da flora intestinal por apresentar papel prebiótico, uma vez que sua estrutura possui extensa glicosilação com açúcares (ácido siálico, galactosil e N-acetilgalactosamina), que são substratos para algumas bactérias benéficas como *Lactobacillus* e *Bifidobacterias* (SAWIN et al., 2015; DALY et al., 2022; MONTANARI et al., 2022).

Com a redução da ingestão proteica natural, os indivíduos tendem também a reduzir sua ingestão de gorduras e as necessidades energéticas podem ser atendidas pelo consumo excessivo de carboidratos (COUCE et al., 2018; ALMEIDA et al., 2020; SAILER et al., 2020) com índice glicêmico elevado (MORETTI et al., 2016). As fontes de amido de alimentos especiais hipoproteicos de pão e massas costumam ser derivadas de amido isolado de trigo, milho e arroz. Os amidos isolados são refinados, com propriedades fisiológicas diferentes em relação às formas complexas de amido, e os alimentos que os contêm podem apresentar índice glicêmico mais elevado do que aqueles feitos com farinha de trigo. Ainda, a alta ingestão de açúcar em bebidas doces também é problemática. Por outro lado, muitas bebidas “sem açúcar” são inadequadas para indivíduos com PKU, pois contêm aspartame, um edulcorante fonte de fenilalanina, limitando a escolha dos alimentos consumidos, visto que o teor de fenilalanina não é identificado no rótulo dos alimentos (DALY et al. 2020).

A resistência à insulina, medida pelo HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*), é maior em indivíduos com PKU comparados a controles saudáveis (COUCE et al., 2018). Este fato pode estar relacionada a alterações metabólicas causadas pela ingestão prolongada de altos níveis de carboidratos, principalmente se acompanhada por excesso de ingestão de energia (COUCE et al., 2018). Além disso, taxas mais altas de triglicerídeos foram relatadas em indivíduos com PKU, sugerindo uma associação de lípides séricos com a qualidade do carboidrato consumido (MORETTI et al., 2016; ALMEIDA et al., 2020; DALY et al. 2020).

Por outro lado, sabe-se que a ingestão de carboidratos estimula a secreção de insulina que culmina em síntese proteica e aumento do transporte de aminoácidos para as células (GUILÉN-LÓPEZ et al., 2016). Nesse sentido, um estudo mostrou que a absorção de proteína líquida pós-prandial melhorou em 5% e a retenção de nitrogênio em 14% quando carboidratos foram ingeridos juntamente com proteína (MARIOTTI et al., 2000). Portanto, fornecer o substituto proteico isento de fenilalanina juntamente com carboidratos, principalmente de boa qualidade, aos indivíduos com PKU, otimiza os nutrientes ofertados.

Edulcorantes artificiais, produtos alimentícios geralmente considerados seguros e de baixo teor energético, são também utilizados por indivíduos com PKU com o intuito de controlar a ingestão de açúcares simples e o peso corporal. No entanto, a

microbiota intestinal é muito ativa no processo de biotransformação e alguns desses produtos podem ser metabolizados ativamente e dar origem a espécies tóxicas ou induzir a alterações na microbiota intestinal que podem contribuir para o desenvolvimento de problemas de saúde (VERDUCCI et al., 2020). Sacarina, acessulfame de potássio, sucralose, aspartame e neotame são envolvidos no desenvolvimento de intolerância à glicose, associados ao aumento dos níveis inflamatórios e alteração do microbioma intestinal (SUEZ et al., 2014; BIAN et al., 2017; VERDUCCI et al., 2020).

O consumo de fibras na população com PKU ainda é pouco estudado. As diferentes fontes de fibras interferem no microbioma intestinal, aumentando ou diminuindo o risco de doenças crônicas, como doença inflamatória intestinal e obesidade (DALY et al., 2020). A riqueza de genes do microbioma fecal é positivamente correlacionada com o consumo de frutas, vegetais, polifenóis e prebióticos (COTILLARD et al., 2013; DANNESKIOLD-SAMSØE et al., 2019; MONTANARI et al., 2022). As frutas e vegetais com baixo teor de fenilalanina (≤ 75 mg/100 g), exceto batatas, não impactam no controle dos níveis de fenilalanina e devem ser incentivados em uma dieta pobre em fenilalanina como fonte de fibra benéfica (MACDONALD et al., 2003). Por outro lado, fibras de cereais e grãos integrais, associadas a um menor risco de doença cardiometabólica e câncer colorretal devem ser restritas em uma dieta pobre em fenilalanina (DALY et al., 2020). Desta forma, acompanhar e orientar a ingestão de diferentes tipos de fibras na alimentação de indivíduos com PKU e verificar o seu impacto no microbioma fecal, pode incentivar o desenvolvimento de novos produtos alimentícios com melhor composição nutricional.

O consumo de lipídios pelos indivíduos com PKU encontra-se dentro das recomendações dietéticas de referência (SCHULZ; BREMER, 1995; ACOSTA et al., 2003; ROCHA et al., 2012; DAS et al., 2014; MORETTI et al., 2016; HOCHULI et al., 2017, VERDUCCI et al., 2018; BASSANINI et al., 2019; GREEN et al., 2019a; GREEN et al., 2019b; DALY et al., 2020; SAILER et al., 2020; VIAU et al., 2021). A principal fonte de gorduras na alimentação de indivíduos com PKU são os óleos vegetais, manteiga, margarina e pequenas quantidades de creme de leite. E, como nas dietas vegetarianas, as gorduras vegetais fornecem majoritariamente, ácidos graxos poli-insaturados, principalmente o ácido linoleico (SCHULZ; BREMER, 1995), o que reflete em taxas mais baixas de colesterol total/LDL (ALMEIDA et al., 2020;

DALY et al. 2020). Ainda, níveis elevados de fenilalanina estão associados ao comprometimento da síntese de colesterol devido à expressão desregulada da 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase e inibição da mevalonato 5-pirofosfato descarboxilase, além do alto consumo de acetil CoA para sintetizar fenilacetilglutamina, causando hipocolesterolemia (GUILÉN-LÓPEZ et al., 2016; ALMEIDA et al., 2020).

Baixas concentrações plasmáticas de ácido linolênico, ácido araquidônico (AA), ácido docosahexaenóico (DHA) e ácido eicosapentaenóico (EPA) foram encontradas em pacientes com PKU (LOHNER; FEKETE; DECSI, 2013; STROUP et al., 2018). A dieta deficiente em ácidos graxos essenciais e o acúmulo de metabólitos tóxicos podem afetar as enzimas do metabolismo lipídico, causando aumento do estresse oxidativo, peroxidação lipídica e inflamação (GUERRA et al., 2020; SHOEN; SINGH, 2022). Nesses casos, a suplementação de ácidos graxos essenciais pode ser necessária, pois esses ácidos graxos desempenham papel importante como constituinte de membranas celulares, funcionamento cognitivo e desenvolvimento visual (GUILÉN-LÓPEZ et al., 2016) e, muitas vezes, os substitutos proteicos não os contém em sua composição.

Os resultados sobre o consumo dietético de indivíduos com PKU despertam a reflexão sobre os fatores que influenciam a escolha alimentar, os quais são complexos e incluem o acesso a alimentos hipoproteicos adequados, componentes socioeconômicos, conhecimento e acompanhamento nutricional, aspectos psicológicos e culturais. Além disso, os hábitos alimentares dos pais são um importante fator que influencia a escolha alimentar de seus filhos. As preferências e aversões alimentares se desenvolvem principalmente durante os primeiros anos de vida, resultando em padrões alimentares estáveis (THIELE et al., 2015) o que impõe a necessidade de contínuas ações de educação alimentar e nutricional para esta população, se iniciando o mais precoce possível.

Os dados sobre o controle metabólico da PKU em diferentes indivíduos mostram a dificuldade em manter os valores de fenilalanina sanguínea em níveis adequados. O mecanismo pelo qual a fenilalanina elevada causa neurotoxicidade na PKU não é claro. Possíveis explicações incluem redução do transporte de aminoácidos para o cérebro e subsequente redução da produção de proteínas e atividades enzimáticas, particularmente as enzimas envolvidas na síntese de neurotransmissores. A fenilalanina sanguínea elevada compete com o transporte de

grandes aminoácidos neutros (incluindo tirosina e triptofano) para o cérebro, causando uma redução geral dos níveis desses aminoácidos no cérebro (MANEK et al., 2021). Embora a neurotoxicidade seja a marca registrada da patologia da PKU, também há efeito da hiperfenilalanemia no fígado, o principal local de expressão da enzima PAH. Dados de transcriptoma e de proteômica mostraram alterações em grande número de genes hepáticos, sugerindo comprometimento das vias metabólicas de utilização de substratos energéticos, mas com alterações reversíveis após adequação dos níveis de fenilalanina sanguínea (MANEK et al., 2021; SHOEN; SINGH, 2022).

A dieta muito limitada, a necessidade de manter rotinas alimentares rigorosas, o preparo e consumo adequado do substituto proteico isento de fenilalanina podem demandar um gerenciamento de 19 horas por semana (KANUFRE et al., 2021), e, na escassez de tempo para o planejamento das atividades, esses fatores contribuem para o controle metabólico inadequado.

É importante ressaltar que os dados aqui apresentados possivelmente subestimem o número real de pacientes com mau controle metabólico, visto que a maioria dos pacientes com PKU que concordam em participar de estudos são ativamente investidos em sua própria saúde e alimentação. Assim, uma gama maior de ingestão do substituto proteico isento de fenilalanina e concentrações mais adequadas de fenilalanina sanguínea podem ser observados nos estudos.

Este é o primeiro estudo que conhecemos que trouxe um panorama sobre o consumo dietético e níveis de fenilalanina sanguínea de diferentes indivíduos com PKU e seguiu os passos de uma revisão sistemática. Entretanto, este estudo não foi capaz de caracterizar a ingestão dietética em cada ciclo de vida e a ingestão total de proteína em g/kg, porque a maioria dos estudos agrupou indivíduos de diferentes idades e não identificou o peso corporal.

CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que indivíduos com PKU tendem a ter baixo consumo energético, proteico total e de fibras, adequado consumo lipídico e elevado consumo glicídico. O controle metabólico da doença dos indivíduos ainda é um desafio em todos os países. A busca por estratégias medicamentosas e não

medicamentosas para o controle dos níveis de fenilalanina sanguínea de indivíduos com PKU permanece uma necessidade urgente.

REFERÊNCIAS

- ACOSTA, P. B.; YANNICELLI, S.; SINGH, R.; EISAS, L. J.; KENNEDY, M. J.; BERNSTEIN, L.; et al. Intake and blood levels of fatty acids in treated patients with Phenylketonuria. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.** v. 33, n. 3, p. 253-259, 2001.
- ACOSTA, P. B.; YANNICELLI, S.; SINGH, R.; MOFIDI, S.; STEINER, R.; DEVINCENTIS, E.; et al. Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy. **J Am Diet Assoc.** v. 103, n. 9. p. 1167-1173, 2003.
- ALGHAMDI, N.; ALFHEEAID, H.; COCHRANE, B.; ADAM S.; GALLOWAY, P.; COZENS, A.; et al. Mechanisms of obesity in children and adults with phenylketonuria on contemporary treatment. **Clin Nutr ESPEN.** v. 46, p. 539-543, 2021.
- ALLEN, J. R.; MCCAULEY, J. C.; WATERS, D. L.; O'CONNOR, J.; ROBERTS, D. C.; GASKIN, K. J. Resting energy expenditure in children with phenylketonuria. **Am J Clin Nutr.** v. 62, p. 62:797–801, 1995.
- ALMEIDA, B. N. F.; LAUFER, J. A.; MEZZOMO, T. R.; SHIMADA, N. C.; FURTADO, I. H. F.; DIAS, M. R. M. G.; et al. Nutritional and metabolic parameters of children and adolescents with phenylketonuria. **Clin Nutr ESPEN.** v. 37, p. 44-49, 2020.
- BASSANINI, G.; CECCARANI, C.; BORGIO, F.; SEVERGNINI, M.; ROVELLI, V.; MORACE, G; et al. Phenylketonuria diet promotes shifts in firmicutes populations. **Front Cell Infect Microbiol.** v. 9, p. 101, 2019.
- BIAN, X.; CHI, L.; GAO, B.; TU, P.; RU, H.; LU, K. The artificial sweetener acesulfame potassium affects the gut microbiome and body weight gain in CD-1 mice. **PLoS ONE.** v. 12, n. 6, p. e0178426, 2017.
- BRASIL. **Diretrizes Metodológicas: Eleaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de Ensaio Clínicos Randomizados.** Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de e Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria.** Brasília: Ministério da Saúde, 42p, 2020.
- CAMATTA, G. C.; KANUFRE, V. C.; ALVES, M. R. A.; SOARES, R. D. L.; NORTON, R. C.; DE AGUIAR, M. J. B.; et al. Body fat percentage in adolescents with phenylketonuria and associated factors. **Mol Genet Metab Rep.** v. 23, p. 100595, 2020.

- CAMP, K. M.; PARISI, M. A.; ACOSTA, P. B.; et al. Phenylketonuria scientific review conference: state of the science and future research needs. **Mol Genet Metab.** v. 112, p. 87-122, 2014.
- CASTRO, G.; HAMILTON, V.; CORNEJO, V. Chilean Nutrition Management Protocol for patients with Phenylketonuria. **J Inborn Errors Metab Screen.** v 5, p. 1-6, 2017.
- CLEARY, M. A.; FEILLET, F. M.; WHITE, F. J.; VIDAILHET, M.; MACDONALD, A.; GRIMSLEY, A.; et al. Randomised controlled trial of essential fatty acid supplementation in phenylketonuria. **Eur J Clin Nutr.** v. 60, n. 7, p. 915-20, 2006.
- COAKLEY, K. E.; PORTER-BOLTON, S.; SALVATORE, M. L.; BLAIR, R. B.; SINGH, R. H. Food insecurity in females with phenylketonuria. **JIMD Reports.** v. 53, p. 103-110, 2020.
- CORNEJO, E. V.; CONCHA, C. M.; CABELLO, J. F.; RAIMANN, B. E. Composición lipídica de la dieta de niños fenilquetonúricos diagnosticados precozmente. **Arch Latinoam Nutr.** v. 55, n. 4, p. 332-335, 2005.
- COTILLARD, A.; KENNEDY, S.P.; KONG, L.C.; PRIFTI, E.; PONS, N.; LE CHATELIER, E.; et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. **Nature.** v. 500, n. 7464, p. 585–588, 2013.
- COUCE, M. L.; SÁNCHEZ-PINTOS, P.; VITORIA, I.; CASTRO, M-J, ALDÁMIZ-ECHEVARRÍA, L.; CORRECHER, P.; et al. Carbohydrate status in patients with phenylketonuria. **Orphanet J Rare Dis.** v. 13, n. 1, p.103, 2018.
- DALY, A.; EVANS, S.; PINTO, A.; CATHERINE, A.; ROCHA, J. C.; MACDONALD, A. A 3 year longitudinal prospective review examining the dietary profile and contribution made by special low protein foods to energy and macronutrient intake in children with Phenylketonuria. **Nutrients.** v. 12, n. 10, p. 3153, 2020.
- DALY, A.; PINTO, A.; EVANS, S.; MACDONALD, A. Glycomacropeptide in PKU—Does it live up to its potential? **Nutrients.** v. 14, n. 4, p. 807, 2022.
- DANNESKIOLD-SAMSØEA, N. B.; BARROS, H. D. F. Q.; SANTOS, R.; BICAS, J. L.; CAZARIN, C. B. B.; MADSEN, L.; et al. Interplay between food and gut microbiota in health and disease. **Food Res Int.** v. 115, p. 23-31, 2019.
- DAS, A. M.; GOEDECKE, K.; MEYER, U.; KANZELMEYER, N.; KOCH, S.; ILLSINGER, S.; et al. Dietary habits and metabolic control in adolescents and young adults with Phenylketonuria: self-imposed protein restriction may be harmful. **JIMD Reports.** v. 13, p. 149-158, 2014.
- FIRMAN, S.; RAMACHANDRAN, R.; WHELAN, K.; WITARD, O. C.; O'KEEFFE, M. Protein status of people with phenylketonuria: a scoping review protocol. **BMJ Open.** v. 11, p. e049883, 2021.
- FISBERG, R. M.; SILVA-FERNANDES, M. E.; SCHMIDT, B. J.; FISBERG, M. Nutritional evaluation of children with phenylketonuria. **Rev Paul Med.** v. 117, n. 5, p. 185-91.

GIARRANTANA, N.; GALLINA, W.; PANZERI, V.; FRANGI, A.; CANOBBIO, A.; REINER, G. A new phe-free protein substitute engineered to allow a physiological absorption of free amino acids for Phenylketonuria. **J Inborn Errors Metab Screen**. v. 6, p. 1-9, 2018.

GREEN, B.; BROWNE, R.; FIRMAN, S.; HILL, M.; RAHMAN, Y.; KAALUND, K. H.; et al. Nutritional and metabolic characteristics of UK adult Phenylketonuria patients with varying dietary adherence. **Nutrients**. v. 11, p. 2459, 2019b.

GREEN, B.; RAHMAN, Y.; FIRMAN, S.; ADAM, S.; JENKINSON, F.; NICOL, C.; et al. Improved eating behaviour and nutrient intake in noncompliant patients with Phenylketonuria after reintroducing a protein substitute: observations from a multicentre study. **Nutrients**. v. 11, n. 9, p. 2035, 2019a.

GROPPER, S. S.; GROPPER, D. M.; ACOSTA, P. B. Plasma amino acid response to ingestion of L-amino acids and whole protein. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**. v. 16, p. 143–150, 1993.

GUERRA, I. M. S.; FERREIRA, H. B.; NEVES, B.; MELO, T.; DIOGO, L. M.; DOMINGUES, M. R.; MOREIRA, A. S. P. Lipids and phenylketonuria: Current evidences pointed the need for lipidomics studies. **Arch Biochem Biophys**. v. 688, p. 10831, 2020.

GUILÉN-LÓPEZ, S.; LÓPEZ-MEJÍA, L. A.; IBARRA-GONZÁLEZ, I.; VELA-AMIEVA, M. Conventional Phenylketonuria treatment. **J Inborn Errors Metab**. v. 4, p. 1-7, 2016.

HOCHULI, M.; BOLLHALDER, S.; THIERER, C.; REFARDT, J.; GERBER, P.; BAUMGARTNER, M. R. Effects of inadequate amino acid mixture intake on nutrient supply of adult patients with Phenylketonuria. **Ann Nutr Metab**. v. 71, p. 129-135, 2017.

HUEMER, M.; HUEMER, C.; MOSLINGER, D.; HUTER, D.; STÖCKLER-IPSIROGLU, S. Growth and body composition in children with classical phenylketonuria: results in 34 patients and review of the literature. **J Inherit Metab Dis**. v. 30, n. 5, p. 694-9, 2007.

KANUFRE, V.; ALMEIDA, M. F.; BARBOSA, C. S.; CAMONA, C.; BANDEIRA, A.; MARTINS, E.; et al. Metabolic control of patients with Phenylketonuria in a Portuguese Metabolic Centre comparing three different recommendations. **Nutrients**. v. 13, p. 3118, 2021.

LIM, K.; VAN CALCAR, S. C.; NELSON, K. L.; GLEASON, S. T.; NEY, D. M. Acceptable low-phenylalanine foods and beverages can be made with glycomacropeptide from cheese whey for individuals with PKU. **Mol Genet Metab**. v. 92, p. 176–178, 2007.

LOHNER, S.; FEKETE, K.; DECSI, T. Lower n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid values in patients with phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. **Nutr Res**. v. 33, n. 7, p. 513-520, 2013.

- MACDONALD, A.; ROCHA, J. C.; VAN RIJIN, M.; FEILLET, F. Nutrition in phenylketonuria. **Mol Genet Metab.** v. 104, suppl. S10-S18, 2011.
- MACDONALD, A.; RYLANCE, G.; DAVIES, P.; ASPLIN, D.; HALL, S. K.; BOOTH, I. W. Free use of fruits and vegetables in phenylketonuria. **J Inherit Metab Dis.** v. 26, n. 4, p. 327-338, 2003.
- MACDONALD, A.; VAN WEGBERG, A. M. J.; AHRING, K.; BEBLO, S.; BÉLANGER-QUINTANA, A.; BURLINA, A.; et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. **Orphanet J Rare Dis.** v. 15, n. 1, p. 171, 2020.
- MANEK, R.; ZHANG, Y. V.; BERTHELETTE, P.; HOSSAIN, M.; CORNELL, C. S.; GANS, J.; et al. Blood phenylalanine reduction reverses gene expression changes observed in a mouse model of phenylketonuria. **Sci Rep.** v. 11, p. 22886, 2021.
- MANTA-VOGLI, P. D.; DOTSIKAS, Y.; LOUKAS, Y. L.; SCHULPIS, K. H. The phenylketonuria patient: A recent dietetic therapeutic approach. **Nutr Neurosci.** v. 23, n.8, p. 628-639, 2020.
- MARIOTTI, F.; MAHE, S.; BENAMOUZIG, R.; LUENGO, C.; BENAMOUZIG, R.; TOME, D. Postprandial modulation of dietary and whole-body nitrogen utilization by carbohydrates in humans. **Am J Clin Nutr.** v. 72, n. 4, p. 954-962, 2000.
- MODAN-MOSES, D.; VERED, I.; SCHWARTZ, G.; ANIKSTER, Y. Peak bone mass in patients with phenylketonuria. **J Inherit Metab Dis.** v. 30, p. 202-208, 2007.
- MONTANARI, C.; CECCARANI, C.; CORSELHO, A.; ZUVADELLI, J.; OTTAVIANO, E.; CAS, M. D.; et al. Glycomacropeptide safety and its effect on gut microbiota in patients with phenylketonuria: a pilot study. **Nutrients.** v. 14, p. 1483, 2022.
- MORETTI, F.; PELLEGRINI, N.; SALVATICI, E.; ROVELLI, V.; BANDERALI, G.; RADAELLI, G.; et al. Dietary Glycemic index, Glycemic load and metabolic profile in children with Phenylketonuria. **Nutr Metab Cardiovasc Dis.** v. 27, n. 2, p. 176-182, 2016.
- MOSHFEGH, A. J.; RHODES, D. G.; BAER, D. J.; MURAYI, T.; CLEMENS, J. C, RUMPLER, W. V.; et al. The US Department of Agriculture Automated Multiple-Pass Method reduces bias in the collection of energy intakes. **Am J Clin Nutr.** v. 88, p. 324-32, 2008.
- OKANO, Y.; HATTORI, T.; FUJIMOTO, H.; NOI, K.; OKAMOTO, M.; WATANABE, T.; et al. Nutritional status of patients with phenylketonuria in Japan. **Mol Genet Metab Rep.** v. 8, p. 103e10, 2016.
- PAGE MJ, MCKENZIE JE, BOSSUYT PM, BOUTRON I., HOFFMANN TC, MULROW CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BJM.** 2021;372N71.
- PENA, M. J.; ALMEIDA, M. F.; VAN DAN, E.; AHRING, K.; BÉLANGER-QUINTANA, A.; DOKOUPIL, K.; et al. Special low protein foods for phenylketonuria: availability in Europe and an examination of their nutritional profile. **Orphanet J Rare Dis.** v. 10, p. 162, 2015.

ROBERTSON, L.; ADAM, S.; ELLERTON, C.; FORD, S.; HILL, M.; RANGLES, G.; et al. Dietetic management of adults with Phenylketonuria (PKU) in the UK: A Care Consensus Document. **Nutrients**. v. 14, n. 3, p. 576, 2022.

ROCHA, J. C.; VAN SPRONSEN, F. J.; ALMEIDA, M. F.; SOARES, G.; QUELHAS, D.; RAMOS, E.; et al. Dietary treatment in phenylketonuria does not lead to increased risk of obesity or metabolic syndrome. **Mol Genet Metab**. v. 107, p. 659–663, 2012.

ROSE, H. J.; WHITE, F.; MACDONALD, A.; RUTHERFORD, P. J.; FAVRE, E. Fat intakes of children with PKU on low phenylalanine diets. **J Hum Nutr Diet**. v. 18, p. 395-400, 2005.

SAILER, M.; ELIZONDO, G.; MARTIN, J.; HARDING, C. O.; GILLINGHAM, M. B. Nutrient intake, body composition, and blood phenylalanine control in children with phenylketonuria compared to healthy controls. **Mol Genet Metab Rep**. v. 23, p. 100599, 2020.

SAWIN, E.; WOLFE, T. J.; AKTAS, B.; STROUP, B. M.; MURALI, S. G.; STEELE, J. L.; et al. Glycomacropeptide is a prebiotic that reduces *Desulfovibrio* bacteria, increases cecal short-chain fatty acids, and is anti-inflammatory in mice. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**. v. 309, n. 7, p. G590-G601, 2015.

SCHULZ, B.; BREMER, H. L. Nutrient intake and food consumption of adolescents and young adults with phenylketonuria. **Acta Paediatr**. v. 84, p. 743-8, 1995.

SHOEN, M. S.; SINGH, R. H. Plasma metabolomic profile changes in females with phenylketonuria following a camp intervention. **Am J Clin Nutr**. v. 115, p. 811-821, 2022.

SILVEIRA, A. M.; LIMA, P. L.; ALVES, M. R. A.; SOARES, R. D. L.; KANUFRE, V. C.; RODRIGUES, V. M.; et al. Overweight/obesity in adolescents with phenylketonuria: protective and predisposing factors. **J Ped**. v. 98, n. 1, p. 104-110, 2022.

SINGH, R. H.; QUIRK, M. E.; DOUGLAS, T. D.; BRAUCHLA, M. C. BH4 therapy impacts the nutrition status and intake in children with phenylketonuria: 2-year follow-up. **J Inherit Metab Dis**. v. 33, p. 689-695, 2010.

SOARES, C. B.; HOGA, L. A. K.; PEDUZZI, M.; SANGALETI, C.; YONEKURA, T.; SILVA, D. R. A. Revisão integrativa: conceitos e métodos utilizados na enfermagem. **Rev Esc Enferm USP**. 2014;48:335-345.

SOUSA, C.; ALMEIDA, M. F.; BARBOSA, C. S.; MARTINS, E.; JANEIRO, P.; ALMEIDA, I. T.; et al. The European Phenylketonuria Guidelines and the challenges on management practices in Portugal. **J Pediatr Endocrinol Metabol**. v. 32, n. 6, p. 623-629, 2019.

STROUP, B. M.; NAIR, N.; MURALI, S. G.; BRONIOWSKA, K.; ROHR, F.; LEVY, H. L.; et al. Metabolomic markers of essential fatty acids, carnitine, and cholesterol metabolism in adults and adolescents with phenylketonuria. **J Nutr**. v. 148, n. 2, p. 194-201, 2018.

SUEZ, J.; KOREM, T.; ZEEVI, D.; ZILBERMAN-SCHAPIRA, G.; THAISS, C.A.; MAZA, O.; A.; et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. **Nature**. v. 514, p. 181–186, 2014.

THIELE, A. G.; ROHDE, C.; MÜTZE, U.; ARELIN, M.; CEGLAREK, U.; THIERY, J.; et al. The challenge of long-term tetrahydrobiopterin (BH4) therapy in phenylketonuria: Effects on metabolic control, nutritional habits and nutrient supply. **Mol Genet Metab Rep**. v. 4, p. 62-7, 2015.

VAN SPRONSEN, F. J.; BLAU, N.; HARDING, C.; BURLINA, A.; LONGO, N.; BOSCH, A. M. Phenylketonuria. **Nat Rev Dis Primers**. v. 7, n. 1, p. 36, 2021.

VAN SPRONSEN, F. J.; VAN WEGBERG, A. M.; AHRING, K.; BÉLANGER-QUINTANA, A.; BLAU, N.; BOSH, A. M.; et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. **Lancet Diabetes Endocrinol**. v. 5 n. 9, p. 743–56, 2017.

VAN WEGBERG, A. M. J.; MACDONALD, A.; AHRING, K.; BÉLANGER-QUINTANA, A.; BLAU, N.; BOSH, A. M.; et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. **Orphanet J Rare Dis**. v. 12, p. 162, 2017.

VERDUCCI, E.; CARBONE, M. T.; BORGHI, E.; OTTAVIANO, E.; BURLINA, A.; BIASUCCI, G. Nutrition, microbiota and role of gut-brain axis in subjects with Phenylketonuria (PKU): A review. **Nutrients**. v. 12, p. 3319, 2020.

VERDUCCI, E.; MORETTI, F.; BASSANINI, G.; BANDERALI, G.; ROVELLI, V.; CARIRAGHI, M. C.; et al. Phenylketonuric diet negatively impacts on butyrate production. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**. n. 28, v. 4, p. 385-392, 2018.

VIAU, K.; WESSEL, N. A.; MARTELL, L.; SACHAROW, S.; ROHR, F. Nutrition status of adults with phenylketonuria treated with pegvaliase. **Mol Genet Metab Rep**. v. 133, p. 345-351, 2021.

WENG, H-L.; YANG, F-J.; CHEN, P-R.; HWU, W-L.; LEE, N-C.; CHIEN, Y-H. Dietary intake and nutritional status of patients with phenylketonuria in Taiwan. **Sci Rep**. v. 10, p. 14537, 2020.

2.2 PERFIL ANTROPOMÉTRICO, COMPOSIÇÃO CORPORAL E NÍVEIS DE FENILALANINA SANGUÍNEA DE INDIVÍDUOS COM FENILCETONÚRIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

RESUMO

Introdução: Conhecer as evidências sobre o perfil antropométrico e a composição corporal da população com fenilcetonúria (PKU) possibilita criar estratégias para adequar a terapia nutricional destes indivíduos.

Objetivo: Analisar as evidências sobre o perfil antropométrico, a composição corporal e os níveis de fenilalanina sanguínea de indivíduos com PKU.

Métodos: Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, com base na questão norteadora: “Como está o perfil antropométrico, a composição corporal e os níveis de fenilalanina sanguínea de indivíduos com PKU?”. Foram utilizados os descritores: “nutritional status”, “anthropometric profile”, “body composition” e “Phenylketonuria” em três bases de dados. Foram incluídos artigos originais que abordaram o perfil antropométrico e a composição corporal de crianças, adolescentes e/ou adultos com PKU, sem restrição temporal, em qualquer idioma. Foram encontrados 205 artigos, 167 não contemplaram os critérios de elegibilidade, totalizando 38 artigos analisados.

Resultados: Em sua maioria, os índices peso/idade, peso/estatura, índice de massa corporal (IMC)/idade, o IMC (para adultos) e o percentual de gordura corporal (%GC) em indivíduos com PKU mostraram valores similares à população saudável e dentro dos parâmetros de referência. Segundo o IMC, o sobrepeso oscilou entre 10,63 e 37% e a obesidade entre 5,3% e 24,2%. A baixa/muito baixa estatura variou entre 1,9% a 11,9%. Os níveis de fenilalanina sanguínea variaram entre 1,04 e 29,02 mg/dL.

Conclusão: Indivíduos com PKU apresentam índices de peso/idade, peso/estatura, IMC/idade, %GC e níveis de fenilalanina sanguíneos adequados e na maioria dos centros avaliados, os valores são similares à população controle. No entanto, o índice estatura/idade ainda demonstra menor crescimento em indivíduos com PKU.

Palavras-chave: Estado nutricional; Índice de massa corporal; Sobrepeso; Obesidade; Crescimento; Fenilalanina.

INTRODUÇÃO

A fenilcetonúria (PKU) é uma alteração inata do metabolismo das proteínas, de herança autossômica recessiva, causada pela deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase, que converte o aminoácido fenilalanina em tirosina e, neste caso, causa acúmulo de fenilalanina no sangue (VAN SPRONSEN et al., 2017; MACDONALD et al., 2020). O alto nível de fenilalanina sanguínea causa deficiência intelectual irreversível, microcefalia, déficits motores, erupção cutânea eczematosa, autismo, convulsões, problemas de desenvolvimento e sintomas psiquiátricos (VAN WEGBERG et al., 2017; SOUZA et al., 2019; BRASIL, 2020).

O diagnóstico da PKU deve ocorrer precocemente (VAN SPRONSEN et al., 2017; MANTA-VOGLI et al., 2020; MONTANARI et al., 2022). No Brasil, assim como em outros países, a doença é detectada na Triagem Neonatal pelo “Teste do Pezinho” (BRASIL, 2001; MARQUI, 2016; CASTRO; HAMILTON; CORNEJO, 2017; DIOS-FUENTES et al., 2022). O tratamento baseia-se em uma dieta restrita em fenilalanina, encontrada nas proteínas naturais e, combinada com suplementação de misturas de aminoácidos isentos de fenilalanina, enriquecida com tirosina, vitaminas e oligoelementos, com o objetivo de reduzir os níveis sanguíneos de fenilalanina para alcançar o estado nutricional e neurodesenvolvimento adequado em crianças e o funcionamento neurocognitivo e psicossocial normal em adultos (MACDONALD et al., 2020; DIOS-FUENTES et al., 2022).

Apesar da eficácia do gerenciamento da dieta e da melhoria contínua do substituto proteico isento de fenilalanina, manter uma dieta regular e consistente é difícil devido a barreiras como acesso limitado a alimentos especiais hipoproteicos, bem como, consumo insuficiente do substituto proteico isento de fenilalanina, conhecimento e habilidades insuficientes dos cuidadores em relação à dieta para PKU (ZAMANI et al., 2021) o que pode culminar em alteração do estado nutricional dos pacientes, independente da fase de vida (BURRAGE et al., 2012; HOCHULI et al., 2019; ALMEIDA et al., 2020). Embora os alimentos especiais hiproteicos estejam disponíveis, muitas famílias não podem comprá-los, o que pode contribuir para a piora do controle metabólico da doença (COAKLEY et al., 2020; ZAMANI et al., 2021).

Uma meta-análise demonstrou não haver diferença no índice de massa corporal (IMC) de indivíduos com PKU em relação à população saudável

(RODRIGUES et al., 2021), embora uma tendência de IMC mais elevado e maior adiposidade nas mulheres com PKU tenha sido observada (BURRAGE et al., 2012; Rodrigues et al., 2021). Alguns estudos demonstraram menor crescimento em indivíduos do sexo masculino com PKU em relação à indivíduos saudáveis (ROCHA et al., 2013; SAILER et al 2020). Enquanto outros não encontraram diferenças na variável estatura (HUEMER et al., 2007; MAZZOLA et al., 2016; SILVEIRA et al., 2022).

Diante dos resultados controversos, analisar as evidências sobre o perfil antropométrico e a composição corporal desta população possibilita adequar a terapia nutricional para repercutir na saúde em longo prazo de indivíduos com PKU. Dessa forma, foi objetivo deste estudo analisar as evidências sobre o perfil antropométrico, a composição corporal e os níveis de fenilalanina sanguínea de crianças, adolescentes e adultos com PKU.

MATERIAL E MÉTODOS

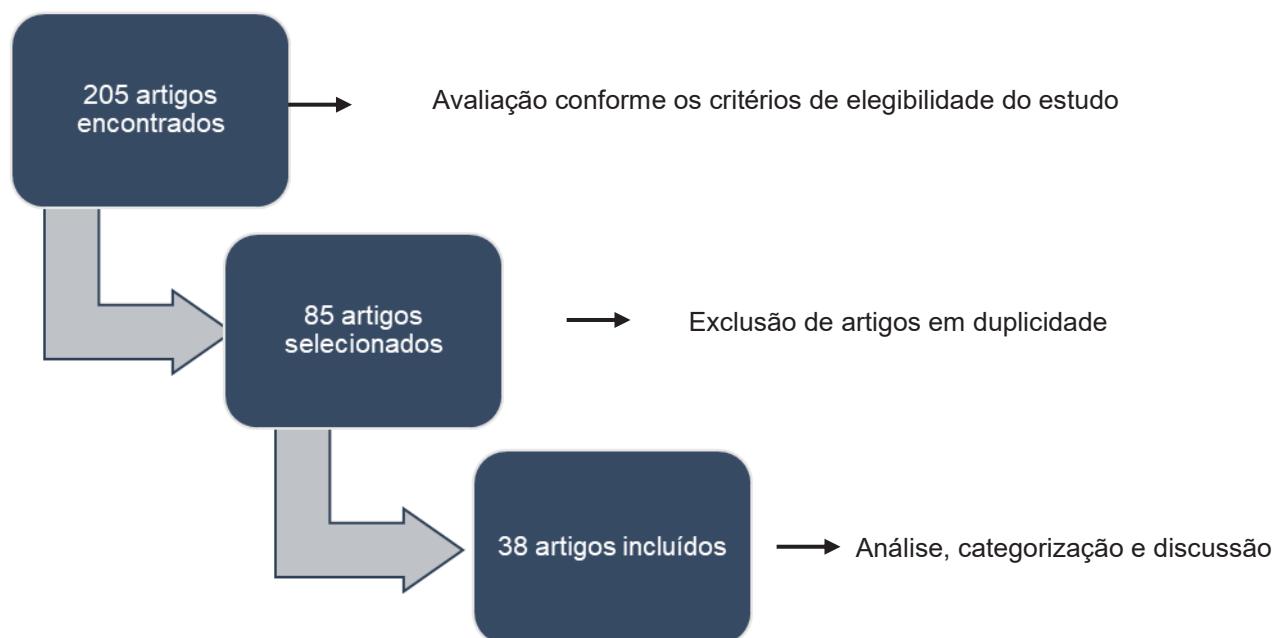
Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, com base na questão norteadora: “Como está o perfil antropométrico, a composição corporal e os níveis de fenilalanina sanguínea de indivíduos com PKU?”. Para busca e seleção de artigos, foram consultadas as bases de dados Pubmed, Bireme e Science Direct, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCs): “nutritional status”, “anthropometric profile” e “body composition”. Esses descritores foram associados ao termo “Phenylketonuria” com auxílio do operador booleano “and”.

Foram incluídos no estudo artigos originais, disponíveis na íntegra, em qualquer idioma, sem limite temporal que abordaram o perfil antropométrico, a composição corporal e os níveis de fenilalanina sanguínea de crianças, adolescentes e/ou adultos com PKU. Foram excluídos artigos cujo conteúdo não abordava a pergunta norteadora, pacientes em uso de medicação (por exemplo: cloridrato de sapropterina, pegvliase-pqpz), estudos que agruparam pacientes fenilcetonúricos com pacientes com hiperfenilalaninemia, estudos com gestantes, lactentes, em animais, consensos, diretrizes, teses, dissertações, revisões de literatura, estudos de caso e resumos. Caso o estudo fosse de intervenção, apenas os dados basais dos pacientes com PKU foram avaliados. As buscas nas bases de dados ocorreram em março e abril de 2022.

Os estudos foram catalogados em instrumento específico, contendo itens como: referência (nome do autor e ano de publicação), amostra, local do estudo, resultados dos índices antropométricos de peso/idade, estatura/idade, peso/estatura IMC/idade, percentual de gordura corporal (%GC), circunferência abdominal (CA) e níveis de fenilalanina sanguínea para avaliar o controle metabólico da doença. A partir dos resultados encontrados, os estudos foram categorizados e apresentados.

Após a associação dos termos nas bases de dados, foram encontrados e avaliados 205 artigos. Destes, 167 não contemplaram os critérios de elegibilidade ou estavam repetidos, totalizando 38 artigos que foram analisados e discutidos (FIGURA 1).

FIGURA 1 - Fluxograma da seleção dos artigos integrantes da revisão



RESULTADOS

O QUADRO 1 resume os estudos encontrados. O tamanho amostral dos estudos variou entre 10 e 947 indivíduos com PKU, com idade entre 0,8 e 65,7 anos. Os locais de maior concentração dos estudos foram o Brasil (n=6), Reino Unido (n=5), EUA (n=4), seguidos de estudos multicêntricos realizados na Europa (n=4). Alguns estudos utilizaram como grupo controle, dados da população geral, indivíduos saudáveis, indivíduos com hiperfenilalanina, ou compararam diferentes grupos com PKU (aderentes e não aderentes à dieta, com uso ou não de substituto

proteico isento de fenilalanina, eutróficos e com sobrepeso/obesidade e indivíduos veganos e não veganos) e outros estudos compararam os resultados com as recomendações vigentes em seu país.

Apenas dois estudos avaliaram a CA. Rocha et al., (2012) não verificaram diferença estatística significativa entre o grupo de crianças e adolescentes com PKU e o grupo controle ($73,2 \pm 14,4$ cm versus $75,2 \pm 15,2$ cm respectivamente, $p = 0,376$). Silveira et al., (2022) encontraram maiores valores de CA nos adolescentes com PKU com sobrepeso/obesidade do que nos adolescentes com PKU eutróficos ($88,5 \pm 15,5$ cm versus $70,1 \pm 6,9$ cm respectivamente, $p < 0,001$).

Estudos que avaliaram o índice peso/idade ($n=16$) em indivíduos com PKU mostraram valores similares à população controle saudável (SHAKIBA 2020; WENG 2020; EVANS, 2019; EVANS; TRUBY; BONEH, 2017; ALDÁMIZ-ECHEVARRÍA et al., 2014; HUEMER et al., 2007; CORNEJO et al., 2005; DOBBELAERE et al., 2003; FISBERG et al., 1999), adequados quando os valores foram comparados com a referência (DALY et al., 2020a; MODAN-MOSES et al., 2007; ALMEIDA et al., 2020) e, sem diferença estatística significativa quando comparados diferentes grupos de indivíduos com PKU (VAN VLIET, 2019; DALY et al., 2019; ROSE et al., 2005) (QUADRO 1).

Vinte e quatro trabalhos avaliaram o índice estatura/idade na população com PKU. Percentuais de baixa/muito baixa estatura variaram entre 1,9% e 11,9% (DOBBELAERE et al., 2003; ROCHA et al., 2013; SAILER et al 2020; NOGUEIRA et al., 2021; LEAL-WITT et al., 2021; ALMEIDA et al., 2020; CAMATTA et al., 2020). Aldámiz-Echevarría et al., (2014) verificaram que os scores-z de estatura em meninas com PKU diminuíram de forma constante dos doze anos até a idade adulta. No entanto, a maioria dos trabalhos que compararam a população com PKU com população controle saudável não verificaram diferença estatística significativa no índice estatura/idade e o maior percentual encontrado neste índice se relaciona com o pequeno tamanho amostral dos estudos (SHAKIBA et al., 2020; WENG 2020; MATIC; ZELTNER; HÄBERLE, 2019; HUEMER et al., 2007; CORNEJO et al., 2005; EVANS; TRUBY; BONEH, 2017; FISBERG et al., 1999; ROCHA et al., 2013). Outros trabalhos não encontraram diferença estatística significativa neste índice nos diferentes grupos de indivíduos com PKU (DALY et al., 2021; VAN VLIET at al., 2019; MODAN-MOSES et al., 2007; ACOSTA et al., 2003; DALY et al., 2019). E,

outros estudos não comparam os valores obtidos (ALMEIDA et al., 2020; DALY et al., 2020a, SINGH et al., 2010) (QUADRO 1).

QUADRO 1 – Descrição do perfil antropométrico, composição corporal e níveis de fenilalanina sanguínea de indivíduos com fenilcetonúria.

Referência	Amostra	Índice Peso/idade (Score Z ou classificação)	Índice estaturalidade (Score Z ou classificação)	Índice Peso/estatura (Score Z ou classificação)	Índice IMC / IMC (Score Z ou kg/m ²)	IMC (Classificação)	Gordura corporal (%)	Fenilalanina sanguínea (mg/dL)
Silveira et al., 2022	101 adolescentes com PKU (10-20 anos), Brasil	NA	NA	NA	Eutrófico: 19,2 ± 2,5 kg/m ² Sobrepeso/obesidade: 26,5 ± 6,0 kg/m ²	Baixo peso: 4,0% Eutrófico: 68,3% Sobrepeso: 15,8% Obesidade: 11,9%	NA	Eutrófico: 10,10 ± 2,95 Sobrepeso/obesidade: 11,0 ± 3,5
Alghamdi et al., 2021	6 adolescentes (11,5 ± 2,0 anos) e 10 adultos com PKU (33,9 ± 5,0 anos), Escócia	NA	NA	NA	Adolescentes: 0,71 ± 1,7 z score Adultos: 27,8 ± 8,3 kg/m ²	NA	Adolescentes: 28,9 ± 7,9 Adultos: 39,4 ± 8,2	NA
Daly et al., 2021	48 crianças com PKU, (5-16 anos), Europa e Paquistão	NA	Grupo substituto proteico AA: 0,2 (-0,2 a 0,8) Grupo substituto proteico GMP50: -1 (-0,6 a 0,6) Grupo substituto proteico GMP100: -0,1 (-0,4 a 0,3)	NA	NA	NA	Grupo substituto proteico AA: 29 (23-36) Grupo substituto proteico GMP50: 24 (22-28) Grupo substituto proteico GMP100: 25 (19-35)	Apenas indivíduos com bom controle metabólico foram incluídos no estudo
Nogueira et al., 2021	53 crianças e adolescentes com PKU (2-19 anos), Brasil	NA	Baixa estatura: 1,9%	NA	NA	Baixo peso: n=2 (3,84%) Eutrofia: n=80 (76%) Sobrepeso: n=9 (17,30%)	NA	0-12 anos: 5,0 (3,3 – 7,2) 12-19 anos: 6,8 (4,5 – 9,0) Total: 5,4 (3,5 – 7,7)
Leal-Witt et al., 2021	205 crianças, adolescentes e adultos com PKU (<1 ano a > 18 anos), Chile	Desnutridos: n=4 (1%) Eutrófico: n=113 (55%) Sobrepeso: n=48 (24%) Obesidade: n=40 (20%)	Baixa estatura: n=3 (2%)	NA	NA	NA	NA	Dados numéricos não mostrados
Almeida et al., 2020	84 crianças e adolescentes com PKU (2,4-19,9 anos), Brasil	Muito baixo peso: n=1 (2,5%) Baixo peso: n=3 (7,5%) Peso adequado: n=35 (87,5%) Peso elevado: n=1 (2,5%)	Baixo: n=8 (9,5%) Muito baixo: n=2 (2,4%) Adequado: n=74 (88,1%)	Adequado: n=9 Sobrepeso: n=3	NA	Muito baixo peso: n=1 (1,2%) Baixo peso: n=1 (1,2%) Eutrofia: n=58 (59%) Sobrepeso: n=18 (21,4%) Obesidade: n=6 (7,1%)	NA	M: 6,7 (1,6 – 16,3) F: 6,2 (1,1 – 17,5)
Camatta et al., 2020	94 adolescentes com PKU (10-20 anos), Brasil	NA	Baixa estatura: n=3 (3,37%) Adequado: n=86 (96,63%)	NA	20,05 (17,50-22,20) kg/m ²	Baixo peso: n=4 (4,26%) Eutrofia: n=72 (76,6%) Sobrepeso: n=10 (10,63%) Obesidade: n=8 (8,51%)	18,25 ± 8,8	10,93 ± 3,18
Daly et al., 2020a	48 crianças e adolescentes com PKU (5-16 anos), Europa e Paquistão	0,7 (-0,1 a 1,2)	0,0 (-0,2 a -0,5)	NA	0,7 (0,0 a -1,2)	Sobrepeso: 25% (n=12) Obesidade: 10% (n=5)	NA	≤ 11 anos: 4,46 (2,31–78,76) ≥ 12 anos: 5,88 (3,79–9,91)
Daly et al., 2020b	48 crianças e adolescentes com PKU (5-16 anos), Europa e Paquistão	NA	NA	NA	Grupo substituto proteico AA: -0,15 Grupo substituto proteico GMP50: 0,17 Grupo substituto proteico GMP100: -0,11	Sobrepeso: Grupo AA: 37% (n=7) Grupo GMP50: 19% (n=3) Grupo GMP100: 15% (n=2) Obesidade: Grupo AA: 26% (n=5) Grupo GMP50: 0% (n=0) Grupo GMP100: 0% (n=0)	NA	NA
Sailer et al., 2020	30 crianças e adolescentes com PKU (5-16 anos), EUA	NA	Masculino: -0,741 ± 1,002	NA	F: 21,91 ± 5,88 kg/m ² M: 20,16 ± 3,12 kg/m ² Total: 20,86 ± 4,43 kg/m ²	Baixo peso: n=1 (3%) Eutrofia: n=17 (56%) Sobrepeso: n=9 (30%) Obesidade: n=3 (10%)	F: 22,12 ± 9,0 M: 14,61 ± 4,9	6,47 ± 3,03
Shakiba et al., 2020	209 pacientes com PKU (9,29 ± 8,7 anos), Irã	-0,08 (-3,08 a 9,67)	-0,34 (-5,91 a 3,49)	0,27 (-3,22 a 8,37)	0,49 (-5,11 a 9,23)	NA	NA	NA
Weng et al.,	22 indivíduos com PKU	-0,611 ± 1,381	-0,045 ± 0,096	NA	-0,639 ± 1,297	NA	20,74 ± 8,9	NA

Referência	Anostra	Índice Peso/idade (Score Z ou classificação)	Índice estatural/idade (Score Z ou classificação)	Índice Peso/estatura (Score Z ou classificação)	Índice IMC / IMC (Score Z ou kg/m ²)	IMC (Classificação)	Gordura corporal (%)	Fenilalanina sanguínea	
Das et al., 2014	51 adolescentes e adultos com PKU (16-44 anos), Alemanha	NA	NA	NA	Grupo vegano: 27,3 ± 4 kg/m ² Grupo dieta normal: 25,9 ± 3 kg/m ²	NA	NA	NA	
Ozel et al., 2014	947 crianças, adolescentes e adultos com PKU (crianças a partir de 1 ano, idade dos adultos não informada) de 8 Centros da Europa e Turquia	NA	NA	NA	NA	Crianças e adolescentes: Sobrepeso e obesidade / obesidade Ankara: 1,7-17,9 anos: 19,8% / 9,8% Birmingham: 1-3 anos: 8% / 0%, 4-11 anos: 20% / 8,9%, 12-18 anos: 43% / 11% Bruxelas: 1-8 anos: 32,5% / 2,5% Copenhague: 6-10 anos: 29% / 6%, 11-15 anos: 30% / 8% Groninga: 4-10 anos: 25% / 4%, 11-18 anos: 45% / 17% Madrid: ≤10 anos: 3% / 3%, 10-18 anos: 29% / 0% Porto: <5 anos: 0% / 0%, 5-19 anos: 26% / 8,2% Adultos: Sobrepeso e obesidade / Obesidade Ankara: 28,4% / 14,3% Bruxelas: 27,3% / 4,5% Groninga: 15,2% / 24,2% Madrid: 42% / 16% Munich: 34,4% / 18,7% Porto: 24,1% / 10,3%	NA	NA	NA
Continuação									
Robertson et al., 2013	236 indivíduos com PKU (26 ± 7 anos), Reino Unido	NA	NA	NA	26 ± 5,4 kg/m ²	Eutróficos: 41% Sobrepeso: 31% Obesos: 24%	NA	13,03 ± 5,13	
Rocha et al., 2013	89 crianças e adolescentes com PKU (14,4 ± 6,6 anos), Portugal	NA	< 19 anos: -0,06 (0,94) > 19 anos: 160,5 (151,9-167,5) cm	NA	NA	NA	22,0 (14,4-28,9)		
Rocha et al., 2012	89 crianças e adolescentes com PKU (14,4 ± 6,6 anos), Portugal	NA	NA	NA	F: 20,1 ± 4,3 kg/m ² M: 19,0 ± 3,8 kg/m ²	Sobrepeso e obesidade: F: 41,5%, M: 25% Sobrepeso e obesidade: < 10 anos: 25%; 10-16 anos: 39,3% > 16 anos: 32,4%	F: 27,5 (23,7 - 35,3) M: 16,0 (10,5-20,3) Total: 22,0 (14,4-28,9)	Sem obesidade central: 5,5 (3,6-8,3) Com obesidade central: 8,7 (4,0-12,2)	
Albersen et al., 2010	20 crianças e adolescentes com PKU (6-16 anos), Holanda	NA	NA	NA	18,8 ± 3,5 kg/m ²	NA	Meninos ≤11 anos: 27,8 ± 4,0 Meninos >11 anos: 23,4 ± 7,9 Meninos total: 25,9 ± 5,8 Meninas ≤11 anos: 22,5 ± 8,4 Meninas >11 anos: 30,1 ± 5,5 Meninas total: 24,8 ± 8,2 Total ≤11 anos: 24,1 ± 7,6 Total >11 anos: 27,2 ± 7,0 Total geral: 24,8 ± 8,2	Meninos: 4,80 ± 1,27 Meninas: 6,93 ± 5,0 Total: 9,46 ± 4,17	
Singh et al., 2010	10 crianças e adolescentes com PKU (8,7 ± 2,5 anos), EUA	NA	0,25 ± 0,99	NA	0,68 ± 0,57	NA	NA	1,98-5,94	
Huemer et al., 2007	34 crianças e adolescentes com PKU (8,7 ± 3,9 anos), Áustria	-0,04 ± 1	-0,34 ± 1	NA	0,2 ± 0,8	NA	NA	10-15 anos: 8,82 ± 5,35 ≥ 15 anos: 7,33 ± 3,76	
Modan-Moses et al., 2007	31 indivíduos com PKU (19-41 anos), Israel	M: 0,25; F: 0,24	M: -0,87; F: -0,98	M: 0,25; F: 0,24	PKU aderentes à dieta: 24,3 ± 3,4 PKU não aderentes: 25,2 ± 5,1 M: 25 ± 3,7; F: 24,7 ± 4,2 Todos: 24,8 ± 3,9 kg/m ²	NA	NA	PKU aderentes a dieta: 13,6 ± 0,7 PKU não aderentes: 19,7 ± 12,6 Total: 15,99 ± 8,7	

Comejo et al., 2005	29 crianças com PKU (0,8-9,6 anos), Chile	-0,06 (-0,6 a 1,4)	0,07 (-1,3 a 1,4)	0,43 (-0,4 a 1,3)	NA	NA	NA	79,4% com bom controle metabólico
Rose et al., 2005	19 crianças no grupo controle com PKU (1-10 anos), Reino Unido e França	-0,16 ± 0,92	-0,56 ± 1,03	NA	NA	NA	NA	NA
Continuação								
Referência	Amostra	Índice Peso/idade (Score Z ou classificação)	Índice estaturalidade (Score Z ou classificação)	Índice Peso/estatura (Score Z ou classificação)	Índice IMC / IMC (Score Z ou kg/m²)	IMC (Classificação)	Gordura corporal (%)	Fenilalanina sanguínea
Acosta et al., 2003	58 crianças e adolescentes com PKU (2-12,2 anos), EUA	NA	Conforme o substituto proteico Phenex-2: 0,32 ± 0,16 Periflex: 0,03 ± 0,24 Phenyl-Free: -0,15 ± 0,19	NA	Conforme o substituto proteico Phenex-2: 0,80 ± 0,18 Periflex: 1,07 ± 0,28 Phenyl-Free: 0,77 ± 0,16	NA	NA	Conforme o substituto proteico Phenex: 7,91 ± 0,9 Periflex: 7,96 ± 1,17 Phenyl-Free: 9,77 ± 1,42
Dobbelare et al., 2003	20 indivíduos com PKU (0,8-7 anos), França	-0,71	-0,49	-0,41	NA	NA	14,1 ± 1,4 kg	NA
Fisberg et al., 1999	42 crianças com PKU (1-12 anos), Brasil	< 7 anos: -0,44 ± 1,08 ≥ 7 anos: 0,30 ± 1,12	< 7 anos: 1,23 ± 0,84 ≥ 7 anos: 0,32 ± 0,91 Baixa estatura: < 7 anos: 50% ≥ 7 anos: 22%	< 7 anos: 0,47 ± 1,06 ≥ 7 anos: 1,86 ± 3,13	NA	NA	NA	NA

Nota: IMC: índice de massa corporal; F: feminino; M: masculino; PKU: fenilcetonúria. NA: não se aplica ou não apresentada.

Seis trabalhos avaliaram o índice peso/estatura na população com PKU. Três trabalhos não encontraram diferença estatística significativa com o grupo controle (CORNEJO et al., 2005; DOBBELAERE et al., 2003; FISBERG et al., 1999), enquanto Shakiba et al., (2020) verificaram maiores escores na população com PKU. Almeida et al., (2020) encontraram índice adequado na maior parte da amostra com PKU, no entanto, o percentual de sobrepeso foi maior no sexo feminino e, Modan-Moses et al., (2007) verificaram índices adequados em sua população de estudo (QUADRO 1).

Vinte e nove trabalhos avaliaram o índice IMC/idade ou apenas o IMC em sua população de estudo. A média de IMC variou entre $17,5 \pm 2,5$ a $31,6 \pm 2,4$ kg/m². O percentual de baixo peso variou de 1,2% a 11,11%; O sobrepeso oscilou entre 10,63 e 37% e a obesidade entre 0% e 24,2% na população com PKU. Os trabalhos que compararam o IMC com população saudável, em sua maioria, não verificaram diferença estatística significativa (SILVEIRA et al., 2022; ALGHAMDI et al., 2021; SAILER et al., 2020; SHAKIBA et al., 2020; WENG al., 2020; EVANS et al., 2019; MAZZOLA et al., 2016; MORETTI et al., 2016; OZEL et al., 2014; ROCHA et al., 2012; EVANS; TRUBY; BONEH, 2017; HUEMER et al., 2007). Apesar destes resultados, Aldámiz-Echevarría et al., (2014) verificaram maior IMC nas mulheres (de 8 a 18 anos) com PKU do que na população controle e Walkowiak et al., (2019) encontraram maior índice de IMC/Idade nas crianças e adolescentes com PKU polonesas. Apesar dos trabalhos não mostrarem diferença estatística significativa no IMC de diferentes grupos com PKU (SILVEIRA et al., 2022; DALY et al., 2020b; WENG al., 2020; VAN VLIET at al., 2019; DAS et al., 2014; MODAN-MOSES et al., 2007; DALY et al., 2019; ACOSTA et al., 2003), Hochuli et al., (2019) verificaram maior IMC, porém dentro da faixa de normalidade, no grupo de pacientes com ingestão regular do substituto proteico isento de fenilalanina em relação ao grupo com ingestão insuficiente do substituto. Poucos estudos encontraram diferença estatística significativa entre sexos de indivíduos com PKU, com maior IMC no sexo feminino (OZEL et al., 2014; ALMEIDA et al., 2020) (QUADRO 1).

Doze estudos avaliaram a composição corporal de indivíduos com PKU por meio, principalmente, de bioimpedância elétrica. Absorimetria de raios-x de dupla energia (DEXA), pletismografia de deslocamento de ar e técnica de isótopo estável também foram utilizados em alguns estudos. O %GC variou de 7,9% (crianças) a 39,4% (adultos). A maioria dos estudos não encontraram diferenças estatísticas significativas no %GC de indivíduos com PKU em relação ao grupo controle de crianças, adolescentes e de adultos (ALGHAMDI et al., 2021; WENG al., 2020; MAZZOLA et al., 2016; ROCHA et al., 2013;

ROCHA et al., 2012; DOBBELAERE et al., 2003; EVANS; TRUBY; BONEH, 2017; HUEMER et al., 2007) e apenas dois estudos verificaram que indivíduos com PKU tinham maior %GC que seus controles (ALBERSEN et al., 2010; SAILER et al., 2020). Em crianças e adolescentes com PKU, Albersen et al., (2010) encontraram maior %GC nas meninas com PKU, principalmente após os 11 anos de idade, embora sem diferenças no índice de IMC/Idade. Em adultos, Sailer et al., (2020) observaram que homens com PKU tiveram maior %GC que homens do grupo controle. Entre sexos, o %GC foi maior nas mulheres que nos homens com PKU (STROUP et al., 2018) e entre diferentes grupos com PKU não foi encontrada diferença estatística significativa no %GC (DALY et al., 2021; WENG al., 2020) (QUADRO 1).

O controle metabólico da PKU avaliado pelo nível de fenilalanina sanguínea foi descrito pela maioria (n=24) dos estudos e variou entre 1,04 e 29,02 mg/dL. A maioria dos estudos evidenciaram controle metabólico adequado na maioria da amostra analisada (NOGUEIRA et al., 2021; LEAL-WITT et al., 2021; ALMEIDA et al., 2020; CAMATTA et al., 2020; DALY et al., 2020a; SAILER et al., 2020; MORETTI et al., 2016; DAS et al., 2014; ALBERSEN et al., 2010; SINGH et al., 2010; HUEMER et al., 2007; CORNEJO et al., 2005; ACOSTA et al., 2003; DALY et al., 2019) enquanto alguns observaram níveis acima dos valores de referência (GREEN et al., 2019; HOCHULI et al., 2019; VAN VLIET at al., 2019; WALKOWIAK et al., 2019; STROUP et al., 2018; MAZZOLA et al., 2016; ROBERTSON et al., 2013; MODAN-MOSES et al., 2007). É interessante destacar que indivíduos com sobrepeso tinham níveis médios de fenilalanina sanguínea acima dos valores recomendados ou mais elevados que os indivíduos eutróficos (SILVEIRA et al., 2022; WALKOWIAK et al., 2019; ROCHA et al., 2012). Um estudo verificou maiores níveis de fenilalanina sanguínea no sexo feminino, mas não houve correlação com o %GC (ALBERSEN et al., 2010) (QUADRO 1).

DISCUSSÃO

Devido à restrição alimentar imposta para o tratamento da PKU, muito se coloca que a ingestão alimentar de indivíduos pode repercutir negativamente no seu estado nutricional. Nesse sentido, o estudo aqui apresentado investigou as evidências sobre o perfil antropométrico, a composição corporal e o controle metabólico da PKU de diferentes indivíduos com a doença e demonstrou que indivíduos com PKU apresentam índices de peso/idade, peso/estatura e IMC/idade adequados. No entanto, o índice estatura/idade

ainda tem demonstrado menor escore de crescimento em alguns indivíduos com PKU. O %GC também demonstrou similaridade com a população controle e os níveis de fenilalanina sanguínea se mostraram adequados na maioria dos estudos, no entanto, muitos indivíduos ainda apresentam dificuldade em manter a doença em níveis satisfatórios.

Alguns autores referem que regimes dietéticos muito rigorosos durante os quatro primeiros anos de vida, com intuito de evitar o comprometimento neurológico grave, uma vez que a estrutura do cérebro é desenvolvida principalmente neste período, pode levar ao retardo do crescimento na população com PKU (ALDÁMIZ-ECHEVARRÍA et al., 2014). A ingestão deficiente de energia, de proteínas e/ou de oligoelementos impacta no crescimento dos indivíduos (DOBBELAERE et al., 2003; MATIC et al., 2019). E, suplementos de aminoácidos são menos eficientes do que os aminoácidos oriundos de alimentos, pois sofrem oxidação mais rapidamente (ALDÁMIZ-ECHEVARRÍA et al., 2014) e apresentam maior perda de nitrogênio em relação à proteína intacta (GIARRATANA et al., 2018).

O índice IMC/idade foi o índice mais utilizado nos estudos para a avaliação do estado nutricional e demonstrou não haver diferença nos resultados comparados à população controle saudável. No entanto, os indivíduos com ingestão regular de do substituto proteico isento de fenilalanina apresentaram maior IMC do que os indivíduos com ingestão insuficiente do substituto proteico (HOCHULI et al., 2019). Uma explicação plausível é que mais calorias podem ser dadas a indivíduos com PKU para prevenir o catabolismo que eleva os níveis de fenilalanina sanguínea e, isso pode levar ao excesso de peso (RODRIGUES et al., 2021).

Por outro lado, estudos sugerem que a diminuição na participação em atividade física moderada é potencialmente um dos fatores contribuintes do balanço energético positivo e da obesidade na PKU (ALGHAMDI et al., 2021) e é influenciado pelo baixo nível socioeconômico (CAMATTA et al., 2020). Além disso, segundo Alghamdi et al., (2021), é improvável que indivíduos com PKU sejam propensos à obesidade devido à uma anormalidade inerente à forma como o seu corpo metaboliza substratos. Contudo, dados de transcriptoma e de proteômica mostraram alterações em grande número de genes hepáticos, sugerindo comprometimento das vias metabólicas de utilização de substratos energéticos, mas com alterações reversíveis após adequação dos níveis de fenilalanina sanguínea (MANEK et al., 2021; SHOEN; SINGH, 2022).

Embora o IMC seja um importante preditor de adiposidade e amplamente utilizado na prática clínica, nem sempre pode identificar indivíduos com %GC aumentado. Nesse sentido, a mensuração da composição corporal parece ser a melhor abordagem para identificar indivíduos com maior %GC, especificamente naqueles com maior risco de complicações metabólicas. O aumento da obesidade abdominal está associado à dislipidemia, hipertensão arterial, resistência à insulina e inflamação (RODRIGUES et al., 2021). Assim, mensurar e acompanhar a CA dos indivíduos pode ser um método mais simples e de fácil execução. Ainda, é importante ressaltar que, na PKU, a massa corporal magra está correlacionada com a ingestão de proteína natural, dessa forma, é importante maximizar a ingestão de proteínas até a tolerância, embora isso seja um desafio (EVANS et al., 2019).

E, apesar dos indivíduos com PKU e com ingestão regular do substituto proteico isento de fenilalanina apresentarem maior IMC (HOCHULI et al., 2019), é importante frisar que o %GC não se correlacionou com a adesão ao tratamento para PKU (CAMATTA et al., 2020). O maior acesso a serviços de saúde especializados, com nutricionistas, psicólogos, assistentes sociais e demais profissionais de saúde, com acompanhamento rotineiro e rigoroso, pode contribuir para a melhor adesão ao tratamento dietético e culminar no bom estado nutricional encontrado na maioria dos estudos. Ainda, a maioria dos participantes dos estudos com PKU que concordam em participar de estudos são normalmente mais ativamente investidos em sua própria saúde e alimentação. Assim, maiores adequações no estado nutricional e no controle metabólico da PKU podem ser observadas nos estudos. Ainda, pacientes com sobrepeso e obesidade podem se sentir desconfortáveis em ter sua composição corporal avaliada e se recusarem a participar dos estudos.

Os dados sobre o controle metabólico da doença em diferentes indivíduos com PKU mostraram níveis adequados de fenilalanina sanguínea na maioria dos estudos o que reflete no perfil dos participantes dos estudos, o acesso aos serviços de saúde especializados, no tratamento precoce e no conhecimento e cuidado com a doença. Ainda, os estudos apresentaram ampla metodologia de avaliação temporal dos níveis séricos de fenilalanina, o que dificulta a comparação dos estudos.

Portanto, este estudo trouxe um panorama sobre o perfil antropométrico, a composição corporal e níveis de fenilalanina sanguínea de diferentes indivíduos com PKU. No entanto, a diversidade e a ampla faixa etária das populações dos estudos contribuíram para a heterogeneidade dos resultados. Por exemplo, alguns estudos

incluíram pacientes com diferentes gravidades da doença, diagnosticados precocemente e tardiamente, pacientes com controle metabólico da doença adequado e também deficiente, pacientes sem adesão à dieta e agregaram diferentes faixas etárias, o que não permitiu caracterizar o perfil nutricional em cada ciclo da vida.

CONCLUSÃO

O estudo demonstrou que indivíduos com PKU apresentam índices de peso/idade, peso/estatura, IMC/idade, %GC e níveis de fenilalanina sanguínea adequados. No entanto, o índice estatura/idade ainda tem demonstrado menor crescimento em alguns grupos de indivíduos com PKU o que mostra a necessidade de intensificar o cuidado nutricional nesta população.

REFERÊNCIAS

- ACOSTA, P. B.; YANNICELLI, S.; SINGH, R.; MOFIDI, S.; STEINER, R.; DEVINCENTIS, E.; et al. Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy. **J Am Diet Assoc.** v. 103, n. 9. p. 1167-1173, 2003.
- ALBERSEN, M.; BONTHUIS, M.; ROOS, N. M.; HURK, D. A.; WEBER, E. C.; HENDRIKS, M. M.; et al. Whole body composition analysis by the BodPod air-displacement plethysmography method in children with phenylketonuria shows a higher body fat percentage. **J Inherit Metab Dis.** v. 33, suppl 3, p. 283-8, 2010.
- ALDÁMIZ-ECHEVARRÍA, L.; BUENO, M. A.; COUCE, M. L.; LAGE, S.; DALMAU, J.; VITÓRIA, I.; et al. Anthropometric characteristics and nutrition in a cohort of PAH-deficient patients. **Clin Nutr.** v. 33, n. 4, p. 702-17, 2014.
- ALGHAMDI, N.; ALFHEEAID, H.; COCHRANE, B.; ADAM S.; GALLOWAY, P.; COZENS, A.; et al. Mechanisms of obesity in children and adults with phenylketonuria on contemporary treatment. **Clin Nutr ESPEN.** v. 46, p. 539-543, 2021.
- ALMEIDA, B. N. F.; LAUFER, J. A.; MEZZOMO, T. R.; SHIMADA, N. C.; FURTADO, I. H. F.; DIAS, M. R. M. G.; et al. Nutritional and metabolic parameters of children and adolescents with phenylketonuria. **Clin Nutr ESPEN.** v. 37, p. 44-49, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria Ministerial nº 822, de 06 de junho de 2001.** Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal – PNTN. Brasília, 2001.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de e Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria.** Brasília: Ministério da Saúde, 42p, 2020.

BURRAGE, L. C.; MCCONNELL, J.; HAESLER, R.; O'RIORDAN M. A.; SUTTON, V. R.; KERR, D. S.; et al. High prevalence of overweight and obesity in females with phenylketonuria. **Mol Genet Metab**. v. 107, n. 1-2, p. 43-8, 2012.

CAMATTA, G. C.; KANUFRE, V. C.; ALVES, M. R. A.; SOARES, R. D. L.; NORTON, R. C.; DE AGUIAR, M. J. B.; et al. Body fat percentage in adolescents with phenylketonuria and associated factors. **Mol Genet Metab Rep**. v. 23, p. 100595, 2020.

CASTRO, G.; HAMILTON, V.; CORNEJO, V. Chilean Nutrition Management Protocol for patients with phenylketonuria. **J Inborn Errors Metab Screen**. V. 5, p. 1-6, 2017.

COAKLEY, K. E.; PORTER-BOLTON, S.; SALVATORE, M. L.; BLAIR, R. B.; SINGH, R. H. Food insecurity in females with phenylketonuria. **JIMD Reports**. v. 53, p. 103-110, 2020.

CORNEJO, E. V.; CONCHA, C. M.; CABELLO, J. F.; RAIMANN, B. E. Composición lipídica de la dieta de niños fenilquetonúricos diagnosticados precozmente. **Arch Latinoam Nutr**. v. 55, n. 4, p. 332-335, 2005.

DALY, A.; EVANS, S.; CHAHAL, S.; SANTRA, S.; PINTO, A.; JACKSON, R.; et al. Glycomacropeptide: long-term use and impact on blood phenylalanine, growth and nutritional status in children with PKU. **Orphanet J Rare Dis**. V. 14, p. 44, 2019.

DALY, A.; EVANS, S.; PINTO, A.; CATHERINE, A.; ROCHA, J. C.; MACDONALD, A. A 3 year longitudinal prospective review examining the dietary profile and contribution made by special low protein foods to energy and macronutrient intake in children with phenylketonuria. **Nutrients**. v. 12, n. 10, p. 3153, 2020a.

DALY, A.; EVANS, S.; PINTO, A.; JACKSON, R.; ASHMORE, C.; ROCHA, J. C.; et al. The impact of the use of glycomacropeptide on satiety and dietary intake in phenylketonuria. **Nutrients**. v. 12, p. 2704, 2020b.

DALY, A.; HÖGLER, W.; CRABTREE, N.; SHAW, N.; EVANS, S.; PINTO, A.; et al. Growth and body composition in PKU children - A three-year prospective study comparing the effects of l-amino acid to glycomacropeptide protein substitutes. **Nutrients**. v. 13, p. 1323, 2021.

DAS, A. M.; GOEDECKE, K.; MEYER, U.; KANZELMEYER, N.; KOCH, S.; ILLSINGER, S.; et al. Dietary habits and metabolic control in adolescents and young adults with phenylketonuria: self-imposed protein restriction may be harmful. **JIMD Reports**. v. 13, p. 149-158, 2014.

DIOS-FUENTES, E.; MARIN, M. G.; REMÓN-RUIZ, P.; AVILA, R. B.; DELGADO, M. A. B.; ALONSO, J. B.; et al. Cardiometabolic and nutritional morbidities of a large, adult, PKU cohort from Andalusia. **Nutrients**. v. 14, p. 1311, 2022.

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 Inherit Metab Dis**. v. 26, n. 1, p. 1-11, 2003.

EVANS, M.; TRUBY, H.; BONEH, A. The relationship between dietary intake, growth and body composition in phenylketonuria. **Mol Genet Metab**. v. 122, n. 1-2, p. 36-42, 2017.

EVANS, S.; DALY, A.; WILDGOOSE, J.; COCHRANE, B.; CHAHAL, S.; ASHMORE, C.; et al. Growth, protein and energy intake in children with PKU taking a weaning protein substitute in the first two years of life: a case-control study. **Nutrients**. v. 11, p. 552, 2019.

FISBERG, R. M.; SILVA-FERNANDES, M. E.; SCHMIDT, B. J.; FISBERG, M. Nutritional evaluation of children with phenylketonuria. **Rev Paul Med**. v. 117, n. 5, p. 185-91.

GIARRANTANA, N.; GALLINA, W.; PANZERI, V.; FRANGI, A.; CANOBBIO, A.; REINER, G. A new phe-free protein substitute engineered to allow a physiological absorption of free amino acids for phenylketonuria. **J Inborn Errors Metab Screen**. v. 6, p. 1-9, 2018.

GREEN, B.; RAHMAN, Y.; FIRMAN, S.; ADAM, S.; JENKINSON, F.; NICOL, C.; et al. Improved eating behaviour and nutrient intake in noncompliant patients with Phenylketonuria after reintroducing a protein substitute: observations from a multicentre study. **Nutrients**. v. 11, n. 9, p. 2035, 2019a.

HOCHULI, M.; BOLLHALDER, S.; THIERER, C.; REFARDT, J.; GERBER, P.; BAUMGARTNER, M. R. Effects of inadequate amino acid mixture intake on nutrient supply of adult patients with phenylketonuria. **Ann Nutr Metab**. v. 71, p. 129-135, 2017.

HUEMER, M.; HUEMER, C.; MOSLINGER, D.; HUTER, D.; STÖCKLER-IPSIROGLU, S. Growth and body composition in children with classical phenylketonuria: results in 34 patients and review of the literature. **J Inherit Metab Dis**. v. 30, n. 5, p. 694-9, 2007.

LEAL-WITT, M. J.; SALAZAR, M. G. F.; PEÑALOZA, F.; CASTRO, G.; HAMILTON, V.; ARIAS, C.; et al. Update on dietary compliance, nutritional status, and neuropsychological functioning in the Chilean phenylketonuria cohort. **J Inborn Errors Metab Screen**. v. 9, p. e202100003, 2021.

MACDONALD, A.; VAN WEGBERG, A. M. J.; AHRING, K.; BEBLO, S.; BÉLANGER-QUINTANA, A.; BURLINA, A.; et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. **Orphanet J Rare Dis**. v. 15, n. 1, p. 171, 2020.

MANEK, R.; ZHANG, Y. V.; BERTHELETTE, P.; HOSSAIN, M.; CORNELL, C. S.; GANS, J.; et al. Blood phenylalanine reduction reverses gene expression changes observed in a mouse model of phenylketonuria. **Sci Rep**. v. 11, p. 22886, 2021.

MANTA-VOGLI, P. D.; DOTSIKAS, Y.; LOUKAS, Y. L.; SCHULPIS, K. H. The phenylketonuria patient: A recent dietetic therapeutic approach. **Nutr Neurosci**. V. 23, n.8, p. 628-639, 2020.

MARQUI, A. B. T. Panorama da triagem neonatal para fenilcetonúria no Brasil. **Medicina (Ribeirão Preto)**. v. 49, n. 6, p. 517-525, 2016.

MATIC, J.; ZELTNER, N. A.; HÄBERLE, J. Normal growth in PKU patients under low-protein diet in a single-center cross-sectional study. **JIMD Reports**. v. 43, p. 1-6, 2019.

MAZZOLA, P. N.; NALIN, T.; CASTRO, K.; VAN RIJN, M.; DERKS, T. G. J.; PERRY, I. D. S.; et al. Analysis of body composition and nutritional status in Brazilian phenylketonuria patients. **Mol Genet Metab Rep**. v. 6, p. 16-20, 2016.

MODAN-MOSES, D.; VERED, I.; SCHWARTZ, G.; ANIKSTER, Y. Peak bone mass in patients with phenylketonuria. **J Inherit Metab Dis**. v. 30, p. 202-208, 2007.

- MONTANARI, C.; CECCARANI, C.; CORSELHO, A.; ZUVADELLI, J.; OTTAVIANO, E.; CAS, M. D.; et al. Glycomacropeptide safety and its effect on gut microbiota in patients with phenylketonuria: a pilot study. **Nutrients**.v. 14, p. 1483, 2022.
- MORETTI, F.; PELLEGRINI, N.; SALVATICI, E.; ROVELLI, V.; BANDERALI, G.; RADAELLI, G.; et al. Dietary Glycemic index, Glycemic load and metabolic profile in children with phenylketonuria. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**. v. 27, n. 2, p. 176-182, 2016.
- NOGUEIRA, Z. D.; BOA-SORTE, N.; LEITE, M. E. Q.; TORALLES, M. B. P.; AMORIM, T. Metabolic control and body composition of children and adolescents with phenylketonuria. **Rev Paul Pediatría**. v. 39, p. e2020095, 2021.
- OZEL, H. G.; AHRING, K.; BÉLANGER-QUINTANA, A.; DOKOUPIL, K.; LAMMARDO, A. M.; ROBERT, M.; et al. Overweight and obesity in PKU: The results from 8 centres in Europe and Turkey. **Mol Genet Metab Rep**. v. 1, p. 483-486, 2014.
- ROBERTSON, L. V.; MCSTRAVICK, N.; RIPLEY, S.; WEETCH, E.; DONALD, S.; ADAM, S.; et al. Body mass index in adult patients with diet-treated phenylketonuria. **J Hum Nutr Diet**. v. 26, suppl 1, p. 1-6, 2013.
- ROCHA, J. C.; VAN SPRONSEN, F. L.; ALMEIDA, M. F.; RAMOS, E.; GUIMARÃES, J. T.; BORGES N. Early dietary treated patients with phenylketonuria can achieve normal growth and body composition. **Mol Genet Metab Rep**. v. 110, p. S40-S43, 2013.
- ROCHA, J. C.; VAN SPRONSEN, F. J.; ALMEIDA, M. F.; SOARES, G.; QUELHAS, D.; RAMOS, E.; et al. Dietary treatment in phenylketonuria does not lead to increased risk of obesity or metabolic syndrome. **Mol Genet Metab**. v. 107, p. 659–663, 2012.
- RODRIGUES, C.; PINTO, A.; FARIA, A.; TEIXEIRA, D.; VAN WEGBERG, A. M. J.; AHRING, K.; et al. Is the phenylalanine-restricted diet a risk factor for overweight or obesity in patients with phenylketonuria (PKU)? A systematic review and meta-analysis. **Nutrients**. v. 13, p. 3443, 2021.
- ROSE, H. J.; WHITE, F.; MACDONALD, A.; RUTHERFORD, P. J.; FAVRE, E. Fat intakes of children with PKU on low phenylalanine diets. **J Hum Nutr Diet**. v. 18, p. 395-400, 2005.
- SAILER, M.; ELIZONDO, G.; MARTIN, J.; HARDING, C. O.; GILLINGHAM, M. B. Nutrient intake, body composition, and blood phenylalanine control in children with phenylketonuria compared to healthy controls. **Mol Genet Metab Rep**. v. 23, p. 100599, 2020.
- SHAKIBA, M.; ALAEI, M.; SANEIFARD, H.; MOSALLANEJAD, A. Assessment of anthropometric indices in patients with phenylketonuria. **Iran J Child Neurol**. v. 14, n. 2, p. 27-39, 2020.
- SILVEIRA, A. M.; LIMA, P. L.; ALVES, M. R. A.; SOARES, R. D. L.; KANUFRE, V. C.; RODRIGUES, V. M.; et al. Overweight/obesity in adolescents with phenylketonuria: protective and predisposing factors. **J Ped**. v. 98, n. 1, p. 104-110, 2022.
- SINGH, R. H.; QUIRK, M. E.; DOUGLAS, T. D.; BRAUCHLA, M. C. BH4 therapy impacts the nutrition status and intake in children with phenylketonuria: 2-year follow-up. **J Inherit Metab Dis**. v. 33, p. 689-695, 2010.

- SHOEN, M. S.; SINGH, R. H. Plasma metabolomic profile changes in females with phenylketonuria following a camp intervention. **Am J Clin Nutr.** v. 115, p. 811-821, 2022.
- SOUSA, C.; ALMEIDA, M. F.; BARBOSA, C. S.; MARTINS, E.; JANEIRO, P.; ALMEIDA, I. T.; et al. The European Phenylketonuria Guidelines and the challenges on management practices in Portugal. **J Pediatr Endocrinol Metabol.** v. 32, n. 6, p. 623-629, 2019.
- STROUP, B. M.; HANSEN, K. E.; KRUEGER, D.; BINKLEY, N.; NEY, D. M. Sex differences in body composition and bone mineral density in phenylketonuria: A cross-sectional study. **Mol Genet Metab Rep.** v. 15, p. 30-35, 2018.
- VAN SPRONSEN, F. J.; VAN WEGBERG, A. M.; AHRING, K.; BÉLANGER-QUINTANA, A.; BLAU, N.; BOSH, A. M.; et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. **Lancet Diabetes Endocrinol.** v. 5 n. 9, p. 743–56, 2017.
- VAN VLIET, K.; RODENBURG, I. L.; VAN GINKEL, W. G.; LUBOUT, C. M. A.; WOLFFENBUTTEL, B. H. R.; VAN DER KLAW, W. G.; et al. Biomarkers of micronutrients in regular follow-up for Tyrosinemia Type 1 and Phenylketonuria patients. **Nutrients.** v. 11, p. 2011, 2019.
- VAN WEGBERG, A. M. J.; MACDONALD, A.; AHRING, K.; BÉLANGER-QUINTANA, A.; BLAU, N.; BOSH, A. M.; et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. **Orphanet J Rare Dis.** v. 12, p. 162, 2017.
- WALKOWIAK, D.; KALUZNY, L.; BUKOWSKA-POSADZY, A.; OLTARZEWSKI, M.; STASZEWSKI, R.; MOCZKO, J. A.; et al. Overweight in classical phenylketonuria children: A retrospective cohort study. **Adv Med Sci.** v. 64, n. 2, p. 409-414, 2019.
- WENG, H-L.; YANG, F-J.; CHEN, P-R.; HWU, W-L.; LEE, N-C.; CHIEN, Y-H. Dietary intake and nutritional status of patients with phenylketonuria in Taiwan. **Sci Rep.** v. 10, p. 14537, 2020.
- ZAMANI, R.; KARIMI-SHAHANJARINI, A.; TAPAK, L.; MOEINI, B. Improving phenylalanine and micronutrients status of children with phenylketonuria: a pilot randomized study. **Orphanet J Rare Dis.** v. 16, p. 475, 2021.

2.3 METABOLISMO ENERGÉTICO

Começando com os gregos antigos até os dias atuais, filósofos e cientistas se esforçaram para entender a natureza e as fontes de calor do corpo humano (TAYLOR; SHEPHARD; LINDINGER, 2018; HEYMSFIELD et al., 2019). As medidas de demanda metabólica de repouso ou GER são ferramentas valiosas no manejo nutricional de indivíduos com PKU, principalmente de crianças e adolescentes, visando a adequada prescrição para o crescimento e desenvolvimento saudável.

O gasto energético total (GET) diário corresponde a soma de três componentes: o gasto energético basal (GEB), do efeito térmico dos alimentos (ETA) e do gasto de energia com atividade física (FIGURA 1) (AMARO-GAHETE et al., 2018; WESTERTERP, 2018). O GEB é definido como o gasto de energia em estado de jejum e em condições de completo descanso, imediatamente após acordar, e envolve gastos com processos de manutenção do organismo durante 24h, sendo responsável por 60 a 75% do GET (WESTERTERP, 2018; WHITE et al., 2019) a depender do tamanho corporal, composição corporal e desequilíbrio energético recente (HALL et al., 2012). Resumindo, é a energia mínima que o corpo necessita para realizar suas funções básicas tendo como principal contribuinte (50-70%) a massa livre de gordura enquanto a massa gorda representa apenas 5-7% e idade e sexo representam percentuais ainda menores (SCHOFIELD; THORPE; SIMS, 2019).

Figura 2 - Componentes do gasto energético total



FONTE: A autora (2022).

Contudo, devido às dificuldades de avaliar o GEB, o GER é amplamente utilizado em pesquisas clínicas devido às pequenas diferenças na contribuição do GET. O GER é conceituado como a energia requerida pelo corpo para manter a homeostase do estado

fisiológico em jejum na condição de repouso e é responsável por 50-70% do GET (WHITE et al., 2019).

O ETA consiste no aumento do metabolismo após uma refeição devido aos gastos com digestão e armazenamento dos alimentos ingeridos, bem como, dos efeitos metabólicos do influxo de nutrientes. É também denominado de gasto energético induzido pela dieta (WESTERTERP, 2018; CALCAGNO et al., 2019). Normalmente, assume-se que o ETA é uma porcentagem fixa (aproximadamente 10%), mas ocorre variação entre e dentro dos indivíduos (HALL et al., 2012; CALCAGNO et al., 2019), e a composição da dieta tem forte efeito no ETA. Em quantidades isocalóricas de macronutrientes, as proteínas tem maior efeito na magnitude do ETA (entre 20-30%), seguido dos carboidratos (entre 5-10%) e das gorduras (0 a 3%) (BASOLO et al., 2021).

A hidratação e os macronutrientes ingeridos modificam a massa corporal e refletem no balanço energético (MÜLLER et al., 2018). O carboidrato é armazenado na forma de glicogênio intracelular no músculo esquelético e no fígado, com maior teor no estado pós-prandial. A água está fracamente ligada ao glicogênio, de modo que a síntese e o catabolismo do glicogênio também envolvem alterações no equilíbrio hídrico. Além disso, a ingestão de carboidratos na dieta tem impacto na excreção renal de sódio, diminuindo-o, o que resulta em alterações no líquido extracelular (HALL et al., 2012; RIELLA et al., 2018). A proteína corporal assume muitas formas específicas e, como o glicogênio, está associada à água, mas em um valor menor por grama. O lipídio, na forma de triglicerídeos, é a maior fonte de energia armazenada (9kcal/g) e não possui água associada. Dessa forma, mudanças no peso corporal são esperadas quando a composição de macronutrientes da dieta é alterada, mesmo quando o conteúdo energético da dieta é mantido constante (HALL et al., 2012).

O gasto de energia com atividade física envolve os custos energéticos da atividade física e/ou o gasto energético induzido por ela (WESTERTERP, 2018; PRETORIUS et al., 2021). A atividade física promove aumento do GET pelo gasto energético produzido na realização do exercício e também, após o término do exercício, pelo aumento do consumo de oxigênio (O₂), o qual não retorna aos valores de repouso imediatamente (FOUREAUX; PINTO; DÂMASO, 2006; LIRA et al., 2007). Essa demanda energética durante o período de recuperação após o exercício é conhecida como consumo excessivo de oxigênio após o exercício (*excess post-exercise oxygen consumption* – EPOC) (PRETORIUS et al., 2021).

O EPOC possui dois componentes: um componente rápido e um componente prolongado. O componente rápido do EPOC ocorre dentro de 1h (FOUREAUX; PINTO; DÂMASO, 2006; LIRA et al., 2007). Durante o componente prolongado, processos para o retorno da homeostase fisiológica ocorrem continuamente, porém em um nível mais baixo e podem durar horas. Esses processos podem incluir maior utilização de ácidos graxos livres no Ciclo do Ácido Carboxílico; efeitos de hormônios, como o cortisol, insulina, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), hormônios da tireoide e hormônio do crescimento (GH); ressíntese de hemoglobina e mioglobina; aumento da atividade simpática; aumento da respiração mitocondrial pelo aumento da concentração de norepinefrina; ressíntese de glicogênio e aumento da temperatura corporal (FOUREAUX; PINTO; DÂMASO, 2006). Desta forma, o exercício físico moderado ou vigoroso impacta positivamente o GER, variando de aproximadamente 15% em indivíduos sedentários a 50% em indivíduos muito ativos (BASOLO et al., 2021).

2.3.1 Técnicas de aferição do gasto energético

Os métodos padrão ouro disponíveis para mensurar o gasto energético é a técnica de água duplamente marcada e a calorimetria direta (MADDEN; MULROONEY; SHAH, 2016; ZHANG; TIAN; TAN, 2018).

A técnica de água duplamente marcada consiste na ingestão de água marcada com dois isótopos ($^2\text{H}_2^{18}\text{O}$) rastreáveis e coleta de amostra de sangue, saliva ou urina é coletada inicialmente e outra amostra após um período de tempo (1–3 semanas) a fim de determinar a taxa de eliminação de cada isótopo. A partir disso, o gasto energético pode ser calculado a partir do dióxido de carbono produzido entre as duas amostras. Esse método pode ser utilizado em qualquer ambiente, no entanto, é caro e protocolos rigorosos são necessários para obter resultados precisos (WESTERP, 2017).

A calorimetria direta consiste em colocar o sujeito em um ambiente de detecção especial, coletar o calor total dissipado pelo sujeito em um determinado período de tempo (por radiação, condução, convecção e evaporação) e depois convertê-lo em unidade de tempo. No entanto, o aparelho de calorimetria direta é mais complicado e é usado principalmente para estudar obesidade e distúrbios do sistema endócrino (ZHANG; TIAN; TAN, 2018).

Outro método para mensuração do gasto energético é a CI. Esta é uma das técnicas mais sensíveis, precisas e não invasivas para mensuração do gasto energético

(SCHOFIELD; THORPE; SIMS, 2019), e envolve a aferição das trocas gasosas [consumo de oxigênio (VO_2) e produção de dióxido de carbono (VCO_2)] para estimar a oxidação do substrato, e assim calcular energia gasta através da equação de Weir (FERNÁNDEZ-VERDEJO; AGUIRE; GALGANI, 2019). Contudo, para a maioria das clínicas e centros de atendimento nutricional, é difícil obter medidas do GER por esse equipamento, devido às limitações de tempo, de acesso, do alto custo dos dispositivos e do protocolo rigoroso de aferição para resultados confiáveis (AMARO-GAHETE et al., 2018).

Alternativamente, diversas equações preditivas para determinar o GER estão disponíveis e são comumente usadas na prática clínica (MADDEN; MULROONEY; SHAH, 2016; AMARO-GAHETE et al., 2018; 2019). Embora esses modelos empíricos baseados em equações derivadas estatisticamente forneçam grande serviço ao campo, eles ainda não conseguem explicar fisiologicamente algumas perguntas, pois agregam vários órgãos e tecidos como se fossem metabolicamente homogêneos (HEYMSFIELD, 2018).

Nesse sentido, Joseph Barcroft e colaboradores da Universidade de Cambridge, no início do século XX, quantificaram as taxas metabólicas específicas de massa de diferentes órgãos e tecidos em modelos animais e assim, estimaram a energia total gasta para cada órgão e tecido separadamente. Dessa forma, verificaram que a respiração tecidual somada de todos os órgãos e tecidos avaliados era responsável por 82% do metabolismo em repouso no cão (BARCROFT, 1907). Em outras palavras, explicaram que a quantidade total de calor produzida em repouso é oriunda do calor gerado por órgãos e tecidos individuais (HEYMSFIELD et al., 2018).

O próximo passo na mudança de estudos em animais nas contribuições de tecidos e órgãos para a produção de calor em repouso foi a revisão crítica de Elia (1992), a qual propôs valores de K_i (taxa de energia gasta por unidade de massa, kcal/kg/dia) para o fígado, cérebro, coração, rins, músculo, tecido adiposo e massa residual humana.

Vários anos depois, Gallagher et al., (1998) e Illner et al., (2000) usaram as taxas metabólicas específicas de massa propostas por Elia. A abordagem de Gallagher-Illner foi quantificar os volumes dos principais órgãos e tecidos com ressonância magnética ou ecografia e, em seguida, assumiram que cada um dos componentes medidos tem uma densidade conhecida e estável (g/cm^3). A massa foi então calculada como o produto do volume do órgão ou tecido e a densidade do componente.

Dessa forma, o GER de um órgão individual agora pode ser estimado in vivo como o produto de sua taxa metabólica específica de massa assumida e sua massa derivada por técnica de imagem e o GER do corpo todo reflete a soma das taxas metabólicas de

órgãos e tecidos (HEYMSFIELD et al., 2019). Corroborando esta associação entre massa e gasto energético, Heymsfield et al., (2018) demonstraram associações entre as taxas de produção de calor de massa de órgãos (e tecidos) somados e o GER obtido por CI em 310 adultos saudáveis.

O modelo de predição de gasto energético de tecido-órgão é útil para estimar a taxa individual de produção de calor de um indivíduo ou grupo de órgãos e tecidos e suas contribuições para o GER. Os valores estimados de GER podem ser comparados aos de populações de referência e determinar o hipo ou hipermetabolismo de todo o corpo, bem como órgãos e tecidos específicos (HEYMSFIELD et al., 2018).

2.3.2 Determinantes do gasto energético

O tamanho corporal, caracterizado principalmente pelo peso e estatura, está fortemente correlacionado com o GET e o GER (HEYMSFIELD et al., 2018) e, explorando essa informação, diversas equações de predição foram criadas com base nesses parâmetros (HARRIS-BENEDICT, 1919, FAO/OMS/UNU, 1985; SCHMELZLE et al., 2004; HENRY, 2005; KIM, 2012). Contudo, a utilização de equações preditivas de mensuração de GER que utilizam como principal variável o peso corporal, podem não refletir adequadamente o gasto de energia, devido à ampla variação na composição corporal da população atualmente, bem como, a estatura e a idade (FERNÁNDEZ-VERDEJO; AGUIRE; GALGANI, 2019; WHITE et al., 2019). O peso, a estatura, a idade e o sexo podem explicar 71% da variância do GER (MÜLLER et al., 2018).

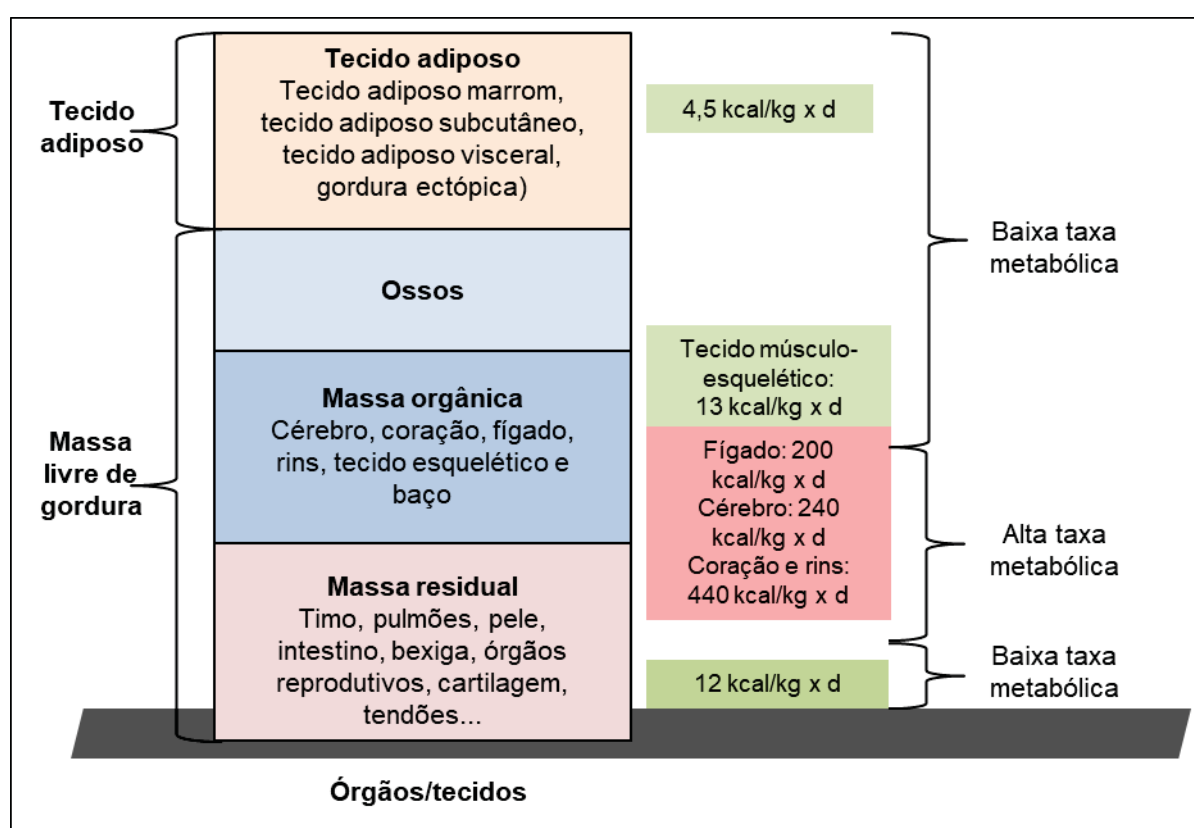
A idade influencia o gasto de energia independentemente da massa corporal após o controle de estatura e adiposidade em adultos (HEYMSFIELD et al., 2019). No entanto, em crianças um estudo demonstrou que a idade e o sexo, não estavam relacionados ao GER mensurado (PRETORIUS et al., 2021). Os efeitos de confusão do sexo no GER podem ser eliminados quando o GER é ajustado para MLG (LAZZER et al., 2010).

Por volta de 1950, novas equações preditivas substituíram as variáveis de peso e estatura pela avaliação de MLG, considerada o tecido metabolicamente ativo que inclui os sistemas nervoso, musculoesquelético, órgãos cerebrais e viscerais (KEYS; BROZEK, 1953; GALLAGHER et al., 2006; HEYMSFIELD et al., 2018).

A MLG é o maior determinante do GER e explica aproximadamente 70% de sua variância (MÜLLER et al., 2018). A massa musculoesquelética é altamente correlacionada com a massa corporal total (HEYMSFIELD et al., 2019) e é responsável por 30-50% da

massa corporal em adultos não obesos (JAVED et al., 2010; MÜLLER et al., 2013; SHIRLEY et al., 2019) e por cerca de 300-400 kcal/dia ou 25% de GER (MÜLLER et al., 2013). No entanto, é metabolicamente heterogênea (FIGURA 3) e é mais importante que a raça, a qual não foi estatisticamente significativa quando os órgãos do tronco de alta taxa metabólica (coração, fígado, rins e baço) foram considerados (JAVED et al., 2010). Sabe-se que a massa muscular é o principal local de oxidação de substratos e está associada à melhora da regulação da glicose e da insulina (POOYAN et al., 2022).

FIGURA 3 - Modelo de compartimento corporal de composição corporal a nível de órgãos e tecidos em adultos



FONTE: Adaptado de Müller et al., 2018.

Quanto ao tecido adiposo, este é consideravelmente menos metabolicamente ativo (aproximadamente 5% do GER) embora não seja metabolicamente inerte, correspondendo a um quarto do gasto energético da MLG (FIGURA 3) (MÜLLER et al., 2018; HEYMSFIELD et al., 2018). No entanto, o elevado %GC na obesidade resulta em maior influência sobre o GER, por modificar as concentrações hormonais (POOYAN et al., 2022) e por impor cargas metabólicas e mecânicas no sistema musculoesquelético e metabólico, do que habitualmente na população não obesa (OSHIMA et al., 2013; RATTANACHAIWONG; SINGER, 2019), mas por outro lado, pode reduzir a atividade de

órgãos metabolicamente ativos como o fígado e o tecido esquelético e dificultar as práticas de atividades físicas devido à dificuldade de movimentação (MADDEN; MULROONEY; SHAH, 2016). Quantidades relativamente pequenas de adipócitos bege e marrom induzíveis de elevada taxa metabólica estão presentes em adultos, mas até o momento não estão incluídas nos modelos de predição de GER do órgão (LICHTENBELT; PALLUBINSKY; TE KULVE, 2018).

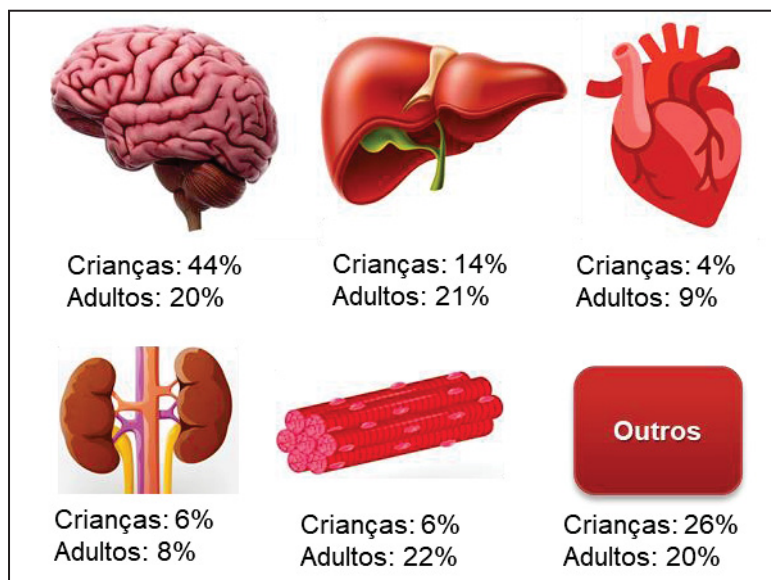
Segundo Elia (1991), os valores de GEB/kg dos órgãos (fígado, rim, coração e cérebro) permanecem notavelmente constantes durante o crescimento e desenvolvimento e, a diferença na TMB entre a infância e a idade adulta pode ser explicada por diferenças na proporção de tecidos metabolicamente ativos (principalmente órgãos) em relação aos tecidos menos ativos (principalmente tecido adiposo e músculo). Por outro lado, discordando dessa afirmação, Heymsfield e colaboradores (2018) referem que as taxas metabólicas específicas de massa dos órgãos provavelmente variam com a idade, durante os períodos de ganho e perda de peso, em algumas doenças crônicas e durante a gravidez. Ainda, a estatura e a adiposidade interferem no tamanho dos órgãos e na massa corporal total em adultos e são associados com o GER (HEYMSFIELD et al., 2019; HWAUNG et al., 2019).

O cérebro atinge 90% da massa adulta aos seis anos e 98% aos 10 anos de idade e, serve como fonte estável de produção de calor entre indivíduos do mesmo sexo (HEYMSFIELD et al., 2018). O cérebro consome em média 350 kcal/dia ou 20-25% de GER no adulto médio (MÜLLER et al., 2013). Contudo, ressalta-se que apenas correlações fracas estão presentes entre a massa cerebral adulta e o tamanho corporal (HEYMSFIELD et al., 2012). Na criança, o cérebro sozinho é responsável por cerca de 45% do gasto energético devido ao crescimento e a plasticidade, mas o valor diminui à medida que a criança cresce (ELIA, 1991; OYARZÁBAL et al., 2021). Em adultos, o cérebro, o fígado, o coração e os rins são responsáveis por aproximadamente 60-70% do GER, enquanto seu peso combinado é menor que 6% do peso corporal total. A FIGURA 4 ilustra o percentual de contribuição de órgãos e tecidos no GEB de crianças e de adultos.

Resultados de análises de regressão múltipla demonstraram que 30% do GER ajustado provém de herança genética (MÜLLER et al., 2018) e interferências dos fenótipos no GER (HEYMSFIELD et al., 2018). Nesse sentido, é importante ressaltar que muitas equações preditivas foram propostas há décadas e foram baseadas em algumas coortes individuais específicas que tinham características biológicas diferentes da

população atual (AMARO-GAHETE et al., 2018). Portanto, essas equações preditivas podem sub ou superestimar o GER e necessitam de atualizações.

FIGURA 4 - Estimativa da contribuição de órgãos e tecidos no gasto energético basal de crianças e adultos



NOTA: Taxa metabólica basal de 390 kcal/dia para criança e de 1680 kcal/dia para o adulto.

FONTE: Adaptado de Elia, 1991.

2.3.3 Metabolismo energético na infância e na adolescência

O crescimento de órgãos após o nascimento é estreitamente regulado e sincronizado através de uma ampla gama de mecanismos moleculares (HEYMSFIELD et al., 2019), com custos adicionais para crescimento e desenvolvimento em comparação com adultos (MÜLLER et al., 2018).

O sistema nervoso amadurece relativamente cedo na vida, por volta de 5 a 10 anos, enquanto os sistemas musculoesquelético e metabólico continuam a aumentar em massa junto com o tecido adiposo até o início da idade adulta (HEYMSFIELD et al., 2019).

A puberdade é um período caracterizado por aceleração de crescimento somático, mudanças na composição corporal com aumento na MLG e alterações no status hormonal, com aumento do GH, no fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), nos níveis de gonadotrofina e na secreção de hormônios esteroides sexuais que culminam em mudanças anatômicas e fisiológicas que alteram o metabolismo energético das crianças durante este importante período da vida (BITTAR et al., 2000).

Acredita-se que o GH aumente o GEB através do aumento da conversão de tiroxina (T4) em tri-iodotironina (T3) hormônio metabolicamente mais ativo, aumentando a secreção de IGF-I, que pode participar do aumento do GER, induzir a liberação de catecolaminas, conhecidas por sua ação calorigênica (BITTAR et al., 2000). Ainda, a maior proporção de fibras do tipo I, o maior potencial glicolítico dos músculos, bem como a maior atividade de Na⁺-K⁺-ATPase dos tecidos em homens adultos do que em mulheres pode explicar parcialmente o maior gasto de energia ajustado de meninos em comparação com meninas (BITTAR et al., 2000).

Durante a adolescência, o crescimento contribui para aproximadamente 2-4% do GET. Nesta fase, a MLG é composta por 42% de músculo esquelético e 8% de tecido orgânico, sendo o restante atribuído a ossos e líquido extracelular (BROWNING; EVANS, 2015). No entanto, jovens obesos apresentam uma hidratação de 1,8% maior na MLG em comparação a indivíduos magros (BROWNING; EVANS, 2015) o que reflete na diminuição do GER.

O volume de massa celular corpórea em relação à MLG durante a adolescência difere em relação à idade, peso corporal e sexo devido a diferenças nos teores de água, proteína, glicogênio e mineral (BROWNING; EVANS, 2015). Portanto, o tamanho, a densidade de órgão, o controle dinâmico sistêmico no metabolismo, a hemodinâmica, a hidratação, o controle neuroendócrino e hormonal e processos induzidos por inflamação que requerem energia também interferem no GER (MÜLLER et al, 2018; HEYMSFIELD et al., 2019). Entretanto, até o momento não há métodos adequados disponíveis para mensuração dessas variáveis. E, embora relativamente menos metabolicamente ativa do que os órgãos cerebrais e viscerais (<1 kcal/kg) (BROWNING; EVANS, 2015), a quantificação da massa óssea é importante, pois representa grande fração da massa corporal e é um componente importante do sistema musculoesquelético (HEYMSFIELD et al., 2018).

Nesse sentido, avaliar os possíveis determinantes do GER em cada população auxilia na determinação de equações de predição apropriadas para cada faixa etária. Gallagher et al., (2006) referem que a massa e funções de órgãos e tecidos no indivíduo adulto formam inter-relações altamente estáveis que diferem em tamanho e forma, permitindo previsão do gasto energético a partir de equações simples que incluem peso, altura e idade. Contudo, selecionar a equação apropriada é uma questão importante.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1.1 Hipótese do estudo

- H₀: O estado nutricional de indivíduos com PKU é semelhante ao de indivíduos saudáveis e o gasto energético e as equações preditivas de gasto energético disponíveis na literatura são adequadas para indivíduos com PKU.

- H₁: Indivíduos com PKU possuem alteração do estado nutricional e do gasto energético e as equações preditivas de gasto energético disponíveis na literatura não são adequadas para eles.

3.1.2 Delineamento do estudo

O estudo foi dividido em duas etapas. A primeira etapa consistiu em um estudo observacional, analítico e transversal sobre o perfil nutricional de indivíduos com PKU. A segunda etapa consistiu em um estudo de concordância para averiguação da concordância de equações preditivas de GER.

3.1.3 Local e período do estudo

O presente estudo foi desenvolvido na Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional (FEPE) em Curitiba, PR, e na Unidade Escola da Universidade Federal do Paraná (UFPR) no período de setembro de 2018 a outubro de 2021.

1.2.3 Casuística

A FEPE, organização não governamental, iniciou seu funcionamento em 1966 e em 2001, o Programa de Triagem Neonatal da FEPE foi o primeiro programa brasileiro a ser credenciado pelo Ministério da Saúde como Serviço de Referência Nacional em Triagem Neonatal. A FEPE atende as crianças do estado do Paraná identificadas pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal, o qual tria todos os recém-nascidos. O ambulatório de Triagem Neonatal especializado em PKU da FEPE atende uma média de 3 novos casos ao ano de PKU, com 25 consultas semanais e faz o seguimento de 188 pacientes de 0 a 46 anos de idade (informação interna, 2021).

3.1.4 População do estudo

A população de estudo foi constituída por dois grupos: o grupo de investigação (GI) com a população fenilcetonúrica e o grupo de comparação (GC) com indivíduos saudáveis da mesma faixa etária do GI. O GI foi composto por pacientes do ambulatório de Triagem Neonatal da FEPE com PKU e faixa etária a partir de 5 anos.

Todos os pacientes com PKU do ambulatório de Triagem Neonatal elegíveis de acordo com os critérios de inclusão e exclusão (itens 3.1.6 e 3.1.7) foram convidados a participar do estudo.

O GC foi composto de indivíduos sadios, recrutados da comunidade de Curitiba, PR, por convite via rede social, com faixa etária, sexo e tamanho amostral semelhante aos indivíduos com PKU. O GC foi inserido nesse trabalho com o intuito de estabelecer comparação com o GI.

3.1.5 Amostra e técnica de amostragem

Considerando os critérios de elegibilidade do estudo, todos os sujeitos elegíveis na pesquisa foram estudados, não sendo retirado nenhuma amostra e nenhum cálculo amostral foi realizado.

3.1.6 Critérios de inclusão

- Crianças e adolescentes de 5 a 19 anos de idade, de ambos os sexos com PKU;
- Adultos de 20 anos a 59 anos de ambos os sexos com PKU;
- Aceite do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e/ou do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICES I a VI).

3.1.7 Critérios de exclusão

- Condição psiquiátrica ou neurocognitiva que impedisse a obtenção de dados clínicos fidedignos (definida pelo julgamento clínico dos investigadores);
- Gravidez ou lactação;
- Cadeirantes;

- Fumantes;
- Uso de tetraidrobiopterina (BH₄) antes ou durante o estudo.
- Presença de doença crônica associada, tais como asma, doença renal, hepatopatias e neoplasias.
- Uso de medicamentos anti-inflamatórios e/ou antibióticos.

3.1.8 Plano de recrutamento

Os participantes foram contatados no ambulatório de atendimento de Triagem Neonatal da FEPE e, ao consentirem com o estudo, foram levados até a Unidade Metabólica localizada na Unidade Escola da UFPR, para a realização do exame de CI e das demais avaliações pelos pesquisadores do estudo. Após a conclusão da coleta, retornaram ao ambulatório para os devidos atendimentos, sem comprometer os atendimentos médicos agendados posteriormente.

3.1.9 Procedimentos

3.1.9.1 Caracterização da amostra

Para a caracterização dos participantes de ambos os grupos, GI e GC, foram obtidas informações sobre sexo, data de nascimento, e telefone para contato por meio de entrevista (APÊNDICE VII).

Para avaliar a condição socioeconômica de ambos os grupos, foi utilizado o Critério de Classificação Econômica Brasil com as alterações válidas a partir de 2015 (ABEP, 2014) (ANEXO I), o qual estimou o poder de compra das famílias por meio de itens que possuem e grau de instrução do chefe de família. A partir da pontuação alcançada, obteve-se a classe econômica familiar e, por conseguinte a renda familiar média bruta. Foram classificados como classe A a estimativa de renda média familiar de R\$ 20.272,56, classe B1 a estimativa de renda de R\$ 8.695,88, classe B2 a estimativa de renda de R\$ 4.427,36, classe C1 a estimativa de renda de R\$ 2.409,01, classe C2 a estimativa de renda de R\$ 1.446,24 e classe D e E com renda aproximada de R\$ 639,78. Também foi avaliado o grau de escolaridade dos participantes e de seus responsáveis legais e a participação da família em programas de renda governamental (APÊNDICES VII e VIII). Este questionário foi aplicado pelos pesquisadores aos participantes na FEPE.

Os dados clínicos de todos os participantes foram obtidos por meio de entrevista e/ou de prontuários sobre a presença de comorbidades, uso de medicamentos e/ou suplementos alimentares (APÊNDICES VII e VIII). Especialmente para o GI, foi avaliado o tipo de PKU do portador e o momento do diagnóstico. O diagnóstico foi classificado como precoce quando este ocorreu em até 30 dias de vida da criança e em tardio após esse período.

O controle metabólico da doença de indivíduos do GI foi avaliado pelo histórico dos últimos 12 meses de fenilalanina sanguínea, contidos nos prontuários dos pacientes. O bom controle metabólico nos participantes menores de 12 anos de idade foi classificado quando 70% dos valores de fenilalanina estavam inferiores ou igual a 6 mg/dL. Para indivíduos de 12 anos ou acima, o bom controle metabólico foi avaliado quando 70% dos resultados estavam inferiores ou iguais a 10 mg/dL (APÊNDICE XII).

A avaliação da maturação sexual dos adolescentes participantes do estudo foi determinada pelo pediatra da FEPE de acordo com as Pranchas de Tanner em ambos os sexos. Para a maturação sexual, foram considerados pré-púberes os indivíduos no estágio 1 de Tanner; púberes, nos estágios 2 e 3; e pós-púberes, nos estágios 4 e 5. (SBP, 2021). Para os indivíduos saudáveis, a avaliação foi realizada por um médico na Unidade Metabólica do Departamento de Nutrição da UFPR.

Para avaliar o nível de atividade física, foi usado o questionário aplicado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) na Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (BRASIL, 2012). A inatividade física foi considerada conforme o ponto de corte inferior a 60 minutos de atividade física moderada ou vigorosa semanal para crianças de 5 a 17 anos (WHO, 2010). Para a faixa etária de 18 a 59 anos, utilizou-se o ponto de corte inferior a 150 minutos por semana de atividade física moderada ou inferior a 75 minutos por semana de atividade física vigorosa, em sessões de pelo menos 10 minutos de duração, sem determinação de frequência semanal (WHO, 2010) (APÊNDICES VII e VIII). Este questionário foi aplicado aos participantes na Unidade Escola da UFPR pelos pesquisadores.

Todas as aferições foram realizadas no mesmo momento, entre 7 e 10 horas da manhã, após o jejum noturno de 10-12 horas. Os participantes foram orientados a não realizar exercício físico, não consumir cafeína e álcool 24 horas antes da avaliação e esvaziar a bexiga antes do exame. Os instrumentos utilizados no estudo foram previamente calibrados. Os resultados foram anotados no formulário de coleta de dados (APÊNDICES VII e VIII).

3.1.9.2 Análise do consumo alimentar

A avaliação do consumo alimentar dos participantes foi mensurada mediante um inquérito alimentar de acordo com a técnica de registro alimentar de três dias (APÊNDICE IX), compreendendo dois dias durante a semana e um dia no final de semana (sábado ou domingo). Todos os participantes da pesquisa foram orientados quanto à forma correta de anotar os alimentos, como discriminar os tipos de refeições, preparações, porcionamentos, medidas caseiras, quantidades e horários em que as mesmas foram consumidas. Para indivíduos menores de 12 anos, os responsáveis foram orientados quanto ao preenchimento do registro alimentar pelos pesquisadores.

A ingestão alimentar de energia (kcal), proteínas (g), carboidratos (g), lipídios (g) e fibras (g) de ambos os grupos foram avaliados pelo software profissional Diet Box®, respeitando, de forma padronizada, a seguinte ordem: informação do fabricante, caso o indivíduo informasse a marca do produto consumido, e as tabelas de composição de alimentos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (BRASIL, 1999), Philippi (2002) e Tabela Brasileira de Composição dos Alimentos (TACO, 2011).

Para evitar a aleatoriedade da ingestão alimentar, foi levado em consideração a variabilidade da dieta, formada pela variância intrapessoal, representando a variação no consumo alimentar que um indivíduo tem com ele mesmo, e pela variância interpessoal, caracterizada pela variação no consumo entre o grupo (BEATON et al., 1979). Todos os dias da semana e as quatro estações do ano foram cobertas, pois contribuem para a variação diária do consumo alimentar do indivíduo. A magnitude dessa influência depende ainda da disponibilidade do alimento e condições socioculturais e econômicas (WILLET, 1998). Durante a análise dos dados, estas flutuações podem ser removidas desde que a variância intrapessoal seja conhecida (HOFFMANN et al., 2002) de modo que a distribuição reflita somente a variabilidade interpessoal.

Para tanto, foi utilizado como método estatístico o software disponível on-line Multiple Source Method (MSM), que inicialmente estima a ingestão habitual de um indivíduo e posteriormente deriva os momentos da distribuição da população, como média, desvio padrão, assimetria e curtose. Dessa forma, a correção da variância pessoal (intra e inter) foi efetivada (HARTTIG et al., 2011).

Os valores em gramas obtidos no GI foram comparados estatisticamente aos valores obtidos com o GC. Os valores de macronutrientes (%) foram comparados com a *Acceptable Macronutrient Distribution Range* (AMDR) (proteínas: 5-18 anos: 10-30% do

valor energético total (VET), 19-50 anos: 10-35% do VET; carboidratos: 45-65% do VET; lipídios: 5-18 anos: 25-35% do VET e 19 a 40 anos: 20-35% do VET; fibras: 5-8 anos: 25g/dia; meninos de 9-13 anos: 31g/dia, meninas de 9-13 anos: 26g/dia, meninos de 14-50 anos: 38g/dia, meninas de 14-18 anos: 26g/dia, meninas de 19-50 anos: 25g/dia) (IOM, 2005).

3.1.9.3 Avaliação antropométrica

A aferição do peso corporal foi realizada com o auxílio de uma balança analógica com precisão de 100g, sob uma superfície lisa de acordo com as orientações do Ministério da Saúde (BRASIL, 2011). A balança estava bem posicionada e calibrada antes do paciente ser colocado sobre a mesma. Em seguida, o paciente foi colocado no centro do equipamento, descalço, tendo os calcanhares juntos e o restante dos pés levemente afastados e com os braços estendidos ao longo do corpo. O participante ficou parado nessa posição com o mínimo de roupa possível, sem adornos ou outros acessórios que pudessem interferir nas medidas. O peso corporal foi verificado nesse momento e anotado no instrumento de coleta de dados (APÊNDICES VII e VIII).

Para a aferição da estatura do indivíduo foi utilizado um estadiômetro vertical, com escala bilateral de 35 a 213 cm e resolução de 0,1 cm. O avaliador posicionou o participante sem calçados e com a cabeça livre de adereços, no centro do equipamento. O participante foi mantido em pé, ereto, com os braços estendidos ao longo do corpo, com a cabeça erguida, olhando para um ponto fixo na altura dos olhos. O avaliador auxiliou o participante a encostar os calcanhares, panturrilhas, ombros e nádegas no antropômetro (BRASIL, 2011). Os ossos internos dos calcanhares se tocaram, bem como a parte interna de ambos os joelhos. A leitura da estatura, em centímetros, foi lida sem soltar a parte móvel do equipamento. Em seguida, o valor foi anotado no instrumento de coleta de dados (APÊNDICES VII e VIII).

Os dados obtidos foram avaliados por meio dos índices peso por idade (P/I), estatura por idade (E/I), peso por estatura (P/E); índice de massa corporal por idade (IMC/I), para as crianças e adolescentes de 5 a 20 anos de idade e classificados em escores-z, com o auxílio do programa ANTHRO 3.2.2. Os resultados obtidos foram classificados pelo mesmo programa. Os QUADROS 1 e 2 demonstram os valores de referência para os índices supracitados, conforme a faixa etária. Para indivíduos acima de 20 anos, o índice utilizado foi o IMC, obtido por meio da razão peso atual do paciente pelo quadrado de sua altura em metros. A classificação foi de acordo com o QUADRO 3.

QUADRO 1 - Classificação do estado nutricional de crianças de 5 a 10 anos para cada índice antropométrico, segundo recomendações do SISVAN.

Valores críticos	Peso para idade	IMC para idade	Estatura para idade
< Escore z -3	Muito baixo peso para a idade	Magreza acentuada	Muito baixa estatura para a idade
≥ Escore z -3 e < escore z -2	Baixo peso para a idade	Magreza	Baixa estatura para a idade
≥ Escore z -2 e < escore z -1	Peso adequado para a idade	Eutrofia	Estatura adequada para a idade
≥ Escore z -1 e ≤ escore z +1		Sobrepeso	
> Escore z +1 e ≤ escore z +2			
> Escore z +2 e ≤ escore z +3	Peso elevado para a idade	Obesidade	
> Escore z +3		Obesidade grave	

FONTE: BRASIL, 2011.

QUADRO 2 – Classificação do estado nutricional de adolescentes para cada índice antropométrico segundo recomendações do SISVAN.

Valores Críticos	Índices Antropométricos	
	IMC-idade	Estatura-para-idade
< Escore z -3	Magreza acentuada	Muito baixa estatura para idade
≥ Escore z -3 e < escore z -2	Magreza	Baixa estatura para idade
≥ Escore z -2 e < escore z -1	Eutrofia	Estatura adequada para idade
≥ Escore z -1 e ≤ escore z +1		
> Escore z +1 e ≤ escore z +2	Sobrepeso	
> Escore z +2 e ≤ escore z +3	Obesidade	
> Escore z +3	Obesidade grave	

NOTA: Adolescentes: 10 a 19 anos. IMC: índice de massa corporal.

FONTE: BRASIL, 2011.

QUADRO 3 - Classificação de peso pelo índice de massa corporal (IMC) para adultos.

IMC (kg/m ²)	Classificação	IMC (kg/m ²)	Classificação
< 16	Baixo peso grave	25-29,9	Sobrepeso
16-16,9	Baixo peso moderado	30-34,9	Obesidade classe I
17-18,4	Baixo peso leve	35-39,9	Obesidade classe II
18,5-24,9	Normal	≥40	Obesidade classe III

FONTE: BRASIL, 2011.

A circunferência abdominal (CA) foi avaliada na medida do ponto médio entre o último arco costal e crista ilíaca na fase final da expiração normal, com uma fita métrica inelástica (WHO, 2008).

3.1.9.4 Mensuração da composição corporal

A aferição da composição corporal foi realizada pelos pesquisadores, nos participantes do estudo. O teste foi realizado na Unidade Metabólica do Departamento de

Nutrição da UFPR. Para tanto, foi utilizado um analisador tetrapolar de composição corporal (*Maltron BioScan 916/916S device*) com impedância de 100 a 1000, precisão de ± 3 e frequência de 50Khz.

A mensuração foi realizada no lado direito do corpo, com o participante em posição supina, com os braços em um ângulo de 45° em relação ao corpo e as pernas ligeiramente afastadas, sob uma superfície não condutora, conforme as instruções do fabricante. Os eletrodos transmissores foram colocados na superfície posterior da mão direita, na falange distal do terceiro metacarpo e na superfície anterior do pé direito, na falange distal do segundo metatarso, e ao menos 5 cm de distância dos eletrodos receptores, os quais foram colocados entre o processo estiloide do rádio e a ulna, e entre os maléolos medial e lateral do tornozelo (HEYWARD; STOLARCZK, 2000; KYLE et al., 2004). O aparelho forneceu o %GC e a massa livre de gordura (MLG) (em kg e %). Os resultados encontrados foram anotados nos APÊNDICES VII e VIII e comparados entre os grupos GI e GC.

3.1.9.5 Mensuração do gasto energético em repouso

A mensuração do gasto energético em repouso foi realizada por CI (Sensormedics, Vmax Encore, Carefusion, CA, USA) no modo canópia (respiração espontânea) transparente, na Unidade Metabólica do Departamento de Nutrição da UFPR, conforme as instruções e configurações do fabricante.

O aparelho era ligado 30 minutos antes das avaliações. Então, a calibração era realizada utilizando-se uma mistura de gases de concentração padronizada conhecida (Cal 1: 16% O₂, 4% CO₂; Cal 2: 26% O₂ e 0% CO₂) antes de cada teste para verificar o funcionamento ideal do aparelho.

Para realização do teste, os indivíduos permaneceram em decúbito dorsal na maca durante dez minutos. Após esse período, a avaliação foi realizada durante 30 minutos consecutivos ou até que o estado estacionário (definido como nenhuma variação superior a 5% durante 5 minutos consecutivos) fosse atingido. Dados do período adaptativo de 10 minutos foram descartados. Os participantes foram instruídos a evitar falar e relaxar sem adormecer durante todo o exame. O ambiente era silencioso, escuro, com temperatura ambiente e umidade relativa do ar mantidas entre 21 e 25°C e 40 e 60%, respectivamente, em todos os testes executados. O GER diário foi calculado pela equação de Weir (WEIR, 1949) a partir do consumo de O₂ dispendido.

3.1.9.6 Equações preditivas

Pesquisa na base de dados da *National Library of Medicine* (PUBMED) foi realizada, combinando as palavras-chaves “predictive equations”, “resting energy expenditure” “adults”, “children and adolescents”. Foram selecionadas as equações para população saudável que realizava ou não exercício físico, para faixa etária entre 5 e 60 anos, validadas para ambos os sexos, que utilizavam parâmetros de peso, estatura, idade, sexo, GC e/ou MLG. Foram excluídas equações para população hospitalizada, obesa mórbida e para situações de doenças. Quando havia três ou mais equações, a equação com maior valor de R^2 foi escolhida.

3.1.9.7 Análise estatística

Os dados foram analisados descritivamente utilizando o software IBM SPSS 22.0 (IBM, Chicago, IL, EUA). Todas as variáveis foram avaliadas quanto à normalidade pelo teste Kolmogorov ou pelo teste Shapiro-Wilk e a homogeneidade pelo teste de Levene. Os dados foram analisados descritivamente e o teste comparativo de t de Student e Mann-Whitney foram aplicados para comparar o perfil dos grupos estudados. O Teste Exato de Fischer e o teste Qui-quadrado foram aplicados para variáveis categóricas. Teste de Kruskal Wallis, post hoc Dwass-Steel-Critchlow-Fligner foi aplicado para verificar diferença estatística entre os níveis de fenilalanina sanguíneos por ciclo da vida. As diferenças entre sexos foram investigadas com o teste t independente. O teste t pareado de Student foi utilizado para avaliar a diferença média entre GER obtido pela CI e o GER estimado para cada uma das equações. O coeficiente de correlação intraclassa (ICC) foi calculado para determinar a consistência/concordância entre GER medidos e previstos. Os resultados de ICC foram interpretados como pobres (abaixo de 0,5), moderados (0,50-0,75), bons (0,75-0,90) e altos (0,90 ou mais) (KOO; LI, 2016). Gráficos de Bland-Altman foram usados para ilustrar a concordância entre o GER calculado e o viés médio da diferença do GER obtido pela CI considerando 1,96 desvios-padrão. Em gráficos Bland-Altman, valores positivos mostram superestimação de equações e valores negativos mostram subestimação. Medidas de associação de de Pearson (r) e de Spearman (r) foram utilizadas para identificar variáveis para constituir a análise de regressão. Análise de regressão linear multivariada foi realizada para avaliar os determinantes do GER de crianças e adolescentes com PKU e sugerir equações preditivas que se adequassem às mensurações de CI. O tamanho do efeito ajustado foi

calculado utilizando o Teste de Cohen com o auxílio do software GPower 3.1.9.7. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Os resultados foram repostados com 95% de intervalo de confiança.

3.1.9.8 Ética em Pesquisa

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) sob nº 3.599.551.

4 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

O presente estudo resultou na elaboração de três artigos originais.

Artigo 1: *Controle metabólico e perfil nutricional de crianças, adolescentes e adultos com fenilcetonúria em comparação à controles saudáveis.* Neste estudo foram incluídos 88 pacientes com PKU, com descrição da média de fenilalanina sanguínea dos últimos 12 meses destes pacientes e comparação do consumo alimentar, do estado antropométrico e da composição corporal com 92 indivíduos saudáveis. Foram descritas também as características socioeconômicas, participação em programas de renda, escolaridade do responsável legal, nível de atividade física, e o consumo do substituto proteico isento de fenilalanina.

Artigo 2: *Precisão de equações de estimativa do gasto energético em repouso para crianças e adolescentes com fenilcetonúria* comparou o GER de 54 crianças e adolescentes com PKU com equações preditivas de GER disponíveis na literatura para esta faixa etária. Os resultados do GER obtidos pela CI foram comparados com os resultados de equações preditivas pelo cálculo da diferença das médias (valor de Δ), teste T pareado, teste de concordância ICC e as diferenças foram ilustradas com os gráficos de Bland-Altman. Na sequência, foram realizados testes de associação para verificar quais variáveis estavam ligadas ao GER. Com as variáveis identificadas, foi aplicada análise de regressão e construídos três modelos de equações preditivas. Os valores de R^2 , de ICC, de Δ e o tamanho do efeito pelo teste de Cohen foram calculados.

Artigo 3: *Adultos com diagnóstico precoce de fenilcetonúria tem gasto energético em repouso superior a adultos com diagnóstico tardio* comparou o GER obtido pela CI com o GER mensurado por quatro equações preditivas de 36 adultos com PKU e 33 indivíduos saudáveis. Os testes T pareado e de Wilcoxon avaliaram as diferenças entre os métodos, o teste ICC avaliou a concordância, o valor de Δ demonstrou a magnitude das diferenças no GER e gráficos Bland-Altman ilustraram as diferenças entre as médias obtidas pelos métodos.

4.1 CONTROLE METABÓLICO E PERFIL NUTRICIONAL DE CRIANÇAS, ADOLESCENTES E ADULTOS COM FENILCETONÚRIA EM COMPARAÇÃO ÀS CONTROLES SAUDÁVEIS

RESUMO

Introdução: A adesão à dietoterapia na fenilcetonúria (PKU) pode implicar em distúrbios nutricionais e metabólicos. O objetivo do estudo foi analisar os níveis de fenilalanina sanguínea e comparar o perfil nutricional de indivíduos com PKU (GI) com indivíduos saudáveis (GC).

Métodos: Estudo transversal. Foram avaliados fenilalanina sanguínea, registros alimentares, índices antropométricos e composição corporal de indivíduos de 5 a 44 anos.

Resultados: Participaram do estudo 180 indivíduos (GI=88; GC=92) com mediana de idade de 16,4 anos no GI e 15,6 anos no GC. Bom controle metabólico foi observado em 41,7% do GI. No GI, as crianças apresentaram ingestão de 1330kcal, 49,3g de proteína, 216,9g de carboidratos, 27,4g de lipídios (CHO:PTN:LIP: 66:15:19% versus 54:14,5:31,5% no GC). Os adolescentes apresentaram ingestão de 1359kcal, 47,5g de proteínas, 209,8g de carboidratos, 40g de lipídios (CHO:PTN:LIP: 64:12:24% versus 53:14:33% no GC). Adultos apresentaram ingestão de 1772kcal, 69,1g de proteína, 274,8g de carboidratos, 38,9g de lipídios (CHO:PTN:LIP: 62:14:24% versus 44:21:35% no GC). O índice Estatura/Idade foi de -0,40 nas crianças versus 0,25 ($p=0,041$) no GC e -0,34 nos adolescentes versus 0,55 ($p=0,002$) no GC. Nos adultos, verificou-se peso de 67,5kg versus 75,1kg ($p=0,019$) no GC. Demais índices antropométricos e massa gorda não diferiram entre os grupos.

Conclusão: O controle metabólico dos indivíduos do GI se eleva com o passar da idade. No GI, independente da faixa etária, houve menor consumo de proteínas e lipídeos. As crianças apresentaram menor consumo energético e de fibras; os adolescentes tiveram menor consumo energético, de carboidratos e fibras e, os adultos também apresentaram maior consumo glicídico em relação ao GC. Crianças e adolescentes do GI tem menor estatura e adultos apresentam menor peso que o GC.

Palavras-chave: Antropometria; Registro alimentar; Fenilalanina; Consumo alimentar; Nutrientes; Composição Corporal.

INTRODUÇÃO

Na fenilcetonúria (PKU), uma alteração inata do metabolismo, a deficiência ou atividade reduzida da enzima fenilalanina hidroxilase limita a conversão do aminoácido fenilalanina em tirosina levando ao acúmulo de fenilalanina. Os níveis elevados de fenilalanina cerebral causam neurotoxicidade cerebral por interferir na síntese de proteínas cerebrais, aumentando o turnover da mielina e inibindo a síntese de neurotransmissores (DALY et al., 2020). Problemas de neurodesenvolvimento, comportamento alterado, sintomas psiquiátricos e baixo quociente intelectual se tornam aparentes à medida que a criança se desenvolve, caso não seja instalado o tratamento precoce e adequado (MANTA-VOGLI et al., 2020).

Dessa forma, com o intuito de prevenir danos cerebrais, as crianças devem ser precocemente diagnosticadas e seguir uma dieta vitalícia restrita em alimentos hipoproteicos fontes de fenilalanina com suplementação de demais aminoácidos, vitaminas e minerais para atingir as recomendações nutricionais para o adequado crescimento e desenvolvimento (SINGH et al., 2016; FORD; O'DRISCOLL; MACDONALD, 2018). O controle do nível de fenilalanina sanguínea deve ser constantemente mensurado para averiguar o controle dietético e metabólico dos indivíduos (ROBERTSON et al., 2013).

No Brasil, suplementos nutricionais como o substituto proteico isento de fenilalanina suplementado com vitaminas e minerais são disponibilizados pelo governo. Entretanto, a restrição dietética de alimentos hipoproteicos fonte de fenilalanina em longo prazo pode levar a alterações nutricionais importantes, pois compromete o consumo adequado de macro e micronutrientes essenciais (CRUJEIRAS et al, 2015; WENG et al., 2020). Alguns estudos tem demonstrado que crianças aderentes ao tratamento dietético para PKU apresentam crescimento linear prejudicado (ALDÁMIZ-ECHEVARRÍA 2014; ILGAZ et al., 2019; DIOS-FUENTES et al., 2022) e sobrepeso ou obesidade (BURRAGE et al, 2012; ROCHA; MCDONALD; TREFZ, 2013; CRUJEIRAS et al, 2015; ALMEIDA et al., 2020), possivelmente devido à restrição proteica imposta, juntamente com a maior opção de alimentos ricos em carboidratos, principalmente de alto índice glicêmico (BURRAGE et al, 2012; MORETTI et al., 2016; ALMEIDA et al., 2020). Por outro lado, outros autores não encontraram alterações significativas no crescimento (HUEMER et al., 2007; MATIC; ZELTNER; HÄBERLE, 2019), no IMC (ROCHA et al., 2012; RODRIGUES

et al., 2021) e na composição corporal de indivíduos com PKU em relação à indivíduos saudáveis (HUEMER et al., 2007; ROCHA et al., 2013; MAZZOLA et al., 2016).

Sabe-se que a composição corporal apresenta estreita relação com indicadores de saúde (RONQUE et al, 2007) e dados sobre o estado nutricional de indivíduos com PKU no Estado do Paraná, Brasil, envolvendo diferentes ciclos da vida não estão disponíveis. Desta forma, o objetivo deste estudo foi analisar o controle metabólico da PKU e o perfil nutricional de crianças, adolescentes e adultos com PKU do Estado do Paraná, Brasil, em relação à indivíduos controle.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo observacional analítico e transversal com coleta de dados realizada entre setembro de 2018 e outubro de 2021 com indivíduos com diagnóstico de PKU do Estado do Paraná, Brasil, atendidos centralmente no Ambulatório de referência de Triagem Neonatal da Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional (FEPE), em Curitiba, PR, Brasil. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Paraná sob nº 3.599.551.

O ambulatório apresentava no ano de 2018, 164 pacientes com idade entre 5 e 44 anos de idade. Foram convidados a participar da pesquisa todos aqueles com idade igual ou superior a 5 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico confirmado de PKU que consentiram em participar da pesquisa assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Este grupo foi intitulado de grupo de investigação (GI). Foram excluídos do estudo pacientes com condição psiquiátrica ou neurocognitiva que impedia a realização das avaliações.

O grupo de comparação (GC) foi composto de indivíduos saudáveis com idade entre 5 e 44 anos, recrutados na comunidade de Curitiba, PR, Brasil, no mesmo período. Todos os participantes assinaram o TCLE.

Caracterização da amostra

Foram coletadas informações sobre sexo, data de nascimento, tipo de PKU (leve ou clássica), momento do diagnóstico (precoce, até 30 dias de nascimento, ou tardio) nos prontuários médicos e questionado os participantes do GI sobre o uso de medicamentos e

suplementos alimentares. As mesmas informações foram avaliadas no GC por meio de entrevista.

Aqueles com idade entre 5 e 9,9 anos foram incluídos no grupo crianças, aqueles com idade entre 10 e 19,9 anos no grupo de adolescentes e aqueles com idade igual ou superior a 20 anos, no grupo de adultos.

Avaliação socioeconômica e escolaridade

Para avaliar a condição socioeconômica de ambos os grupos, foi utilizado o Critério de Classificação Econômica Brasil de 2015 (ABEP, 2014), o qual estima o poder de compra das famílias por meio de itens que possuem e grau de instrução do chefe de família. A partir da pontuação alcançada, obteve-se a classe econômica familiar e, por conseguinte a renda familiar média bruta. Foram classificados como classe A a estimativa de renda média familiar de R\$ 23.345,11, classe B1 a estimativa de renda de R\$ 10.386,52, classe B2 a estimativa de renda de R\$ 5.363,19, classe C1 a estimativa de renda de R\$ 2.965,69, classe C2 a estimativa de renda de R\$ 1.691,44 e classe D e E com renda aproximada de R\$ 708,19. Também foi avaliada a participação da família em programas de renda governamental.

Atividade física

A inatividade física foi considerada conforme o ponto de corte inferior a 60 minutos de atividade física moderada ou vigorosa semanal para crianças de 5 a 17 anos (WHO, 2010). Para a faixa etária de 18 a 59 anos, utilizou-se o ponto de corte inferior a 150 minutos por semana de atividade física moderada ou inferior a 75 minutos por semana de atividade física vigorosa, em sessões de pelo menos 10 minutos de duração, sem determinação de frequência semanal (WHO, 2010).

Maturação sexual

A avaliação da maturação sexual das crianças e dos adolescentes participantes do estudo foi determinada conforme as Pranchas de Tanner em ambos os sexos e grupos (SBP, 2021).

Aderência à dieta restrita/controlado metabólico da doença

Para verificar o controle metabólico do GI, os níveis de fenilalanina sanguínea do último ano (12 meses), contido nos prontuários dos pacientes, foram avaliados. O bom controle metabólico da doença ou boa aderência à foi avaliada quando 70% dos exames de fenilalanina estavam ≤ 6 mg/dL para menores de 12 anos e ≤ 10 mg/dL em indivíduos com idade acima de 12 anos (VAN SPRONSEN et al., 2017; BRASIL, 2020).

Análise da ingestão alimentar

A avaliação da ingestão alimentar dos participantes foi mensurada mediante um inquérito alimentar de acordo com a técnica de registro alimentar de três dias, compreendendo dois dias durante a semana e um dia no final de semana. Todos os participantes da pesquisa foram orientados quanto à forma correta de anotar os alimentos, como discriminar os tipos de refeições, preparações, porcionamentos, medidas caseiras, quantidades e horários em que as mesmas forem consumidas. Para indivíduos menores de 12 anos, os responsáveis foram orientados quanto ao preenchimento do registro alimentar pelos pesquisadores.

Os pacientes foram solicitados a fornecer registros completos de todos os alimentos, bebidas e substituto proteico isento de fenilalanina consumidos. Informações adicionais consideradas necessárias incluíam métodos de preparação e cozimento, nomes de marcas de produtos. Para análise da ingestão de energia e nutrientes, considerou-se a adição de óleo de soja em todas as formas de preparação cozidas e refogadas. No momento da análise dos registros alimentares, caso houvesse dúvida pelas pesquisadoras, os indivíduos foram contatados para esclarecimentos.

A ingestão alimentar de energia (kcal), proteínas (g), carboidratos (g), lipídios (g) e fibras (g) de ambos os grupos foram avaliados pelo software profissional Diet Box®, respeitando, de forma padronizada, a seguinte ordem de informação nutricional: informação do fabricante, caso o indivíduo informasse a marca do produto consumido, e as tabelas de composição de alimentos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (BRASIL, 1999), Philippi (2002) e Tabela Brasileira de Composição dos Alimentos (TACO, 2011).

Para evitar a aleatoriedade da ingestão alimentar, foi levado em consideração a variabilidade da dieta, formada pela variância intrapessoal, representando a variação no

consumo alimentar que um indivíduo tem com ele mesmo, e pela variância interpessoal, caracterizada pela variação no consumo entre o grupo (BEATON et al., 1979). Todos os dias da semana e as quatro estações do ano foram cobertas, pois contribuem para a variação diária do consumo alimentar do indivíduo. A magnitude dessa influência depende ainda da disponibilidade do alimento e condições socioculturais e econômicas (WILLET, 1998). Durante a análise dos dados, estas flutuações podem ser removidas desde que a variância intrapessoal seja conhecida (HOFFMANN et al., 2002) de modo que a distribuição reflita somente a variabilidade interpessoal.

Para tanto, foi utilizado como método estatístico o software disponível on-line *Multiple Source Method* (MSM), que inicialmente estima a ingestão habitual de um indivíduo e posteriormente deriva os momentos da distribuição da população, como média, desvio padrão, assimetria e curtose. Dessa forma, a correção da variância pessoal (intra e inter) foi efetivada (HARTTIG et al., 2011).

Os valores em gramas obtidos no GI foram comparados estatisticamente aos valores obtidos com o GC. Os valores de macronutrientes (%) obtidos no GI também foram comparados com a *Acceptable Macronutrient Distribution Range* (AMDR) segundo sexo e faixa etária (proteínas: 5-18 anos: 10-30% do valor energético total (VET), 19-50 anos: 10-35% do VET; carboidratos: 45-65% do VET; lipídios: 5-18 anos: 25-35% do VET e 19 a 40 anos: 20-35% do VET; fibras: 5-8 anos: 25g/dia; meninos de 9-13 anos: 31g/dia, meninas de 9-13 anos: 26g/dia, meninos de 14-50 anos: 38g/dia, meninas de 14-18 anos: 26g/dia, meninas de 19-50 anos: 25g/dia) (IOM, 2005).

Avaliação antropométrica

O peso corporal foi determinado em uma balança mecânica Filizola e a estatura em um estadiômetro Tonelli Gomes, conforme recomendação do sistema padrão de Vigilância Alimentar e Nutricional (BRASIL, 2011). Os dados obtidos foram avaliados por meio dos índices peso por idade (P/I), estatura por idade (E/I), peso por estatura (P/E); índice de massa corporal por idade (IMC/I), para as crianças e adolescentes de 5 a 20 anos de idade e classificados em escores-z, com o auxílio do programa ANTHRO Plus 3.2.2. Os resultados obtidos foram classificados segundo a Organização Mundial de Saúde (ONIS et al., 2007) pelo mesmo programa. Para indivíduos acima de 20 anos, o índice utilizado foi o índice de massa corporal (IMC) (WHO, 2000).

A circunferência abdominal (CA) foi avaliada na medida do ponto médio entre o último arco costal e crista ilíaca na fase final da expiração normal, com uma fita métrica inelástica (WHO, 2008).

Mensuração da composição corporal

A composição corporal foi avaliada por um analisador tetrapolar de composição corporal (BIA Analyzer – 101Q, RJL Systems, Detroit, USA). As medidas de bioimpedância (BIA) foram realizadas no período da manhã, em jejum e após a primeira urina do dia, em posição deitada em uma superfície plana e de material não condutor de eletricidade, agendada previamente, seguindo protocolo recomendado na literatura (KYLE et al., 2004). O aparelho forneceu o percentual de gordura corporal (%GC) e a massa livre de gordura (MLG) em kg.

Análise estatística

Os resultados obtidos foram avaliados através de análises estatísticas utilizando o software *SPSS Statistics 22.0*. Todas as variáveis foram avaliadas quanto à normalidade pelo teste Shapiro-Wilk. Os dados foram analisados descritivamente e o teste comparativo de t de Student e Mann-Whitney foram aplicados para comparar o perfil dos grupos estudados, conforme normalidade. O Teste Exato de Fischer e o teste Qui-quadrado foram aplicados para variáveis categóricas. Teste de Kruskal Wallis, post hoc Dwass-Steel-Critchlow-Fligner foi aplicado para verificar diferença estatística entre os níveis de fenilalanina sanguínea por ciclo da vida. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

Participaram do estudo 180 indivíduos, sendo 88 do GI (40 do sexo masculino e 48 do sexo feminino) e 92 do GC (40 do sexo masculino e 52 do sexo feminino). No GI, 21 (23,9%) eram crianças (7 meninos e 14 meninas), 33 (37,5%) adolescentes (15 meninos e 18 meninas) e 34 (38,6%) eram adultos (18 homens e 16 mulheres). No GC, 24 (26,1%) eram crianças (10 meninos e 14 meninas), 33 (35,9%) adolescentes (15 meninos e 18 meninas) e 35 (38%) adultos (14 homens e 21 mulheres).

Observou-se que 33 participantes do GI tinham PKU leve e 34 tinham PKU clássica. Dados de prontuários de 21 indivíduos não continham esta informação. O diagnóstico precoce ocorreu em 53 indivíduos, o diagnóstico tardio em 24 indivíduos e em 11 indivíduos não havia esta informação no prontuário.

A caracterização sociodemográfica da amostra está descrita na TABELA 1. Houve homogeneidade ($p>0,05$) entre os GI e GC conforme o ciclo de vida (faixa etária de crianças, adolescentes e adultos), sexo, idade, nível de atividade física e maturação sexual. No entanto, o estrato socioeconômico e a escolaridade foram menores ($p<0,05$) no GI, enquanto a participação em programas de renda foram maiores ($p<0,001$) (TABELA 1).

TABELA 1 – Caracterização sociodemográfica da amostra de estudo.

	GI N=88	GC N=92	p
Participantes			
Crianças	N=21 (23,9%)	N=24 (26,1%)	0,939
Adolescentes	N=33 (37,5%)	N=33 (35,9%)	
Adultos	N=34 (38,6%)	N=35 (38,0%)	
Sexo			
Feminino	N=48 (54,5%)	N=52 (56,5%)	0,790
Masculino	N=40 (45,5%)	N=40 (43,5%)	
Idade (anos)			
Amostra total	16,4 (5-38,5)	15,60 (5-37,6)	0,863
Crianças	7,15 ± 1,52	7,51 ± 1,31	0,396
Adolescentes	14,3 ± 3,20	14,0 ± 2,92	0,667
Adultos	26,3 ± 4,95	28,0 ± 5,11	0,120
Estrato socioeconômico			
Classe A (R\$ 23.345,11)	N=4 (4,5%)	N=31 (33,7%)	<0,001*
Classe B1-B2 (R\$ 5.363,19 a 10.386,52)	N=35 (39,8%)	N=55 (59,8%)	
Classe C1-C2 (R\$ 1.691,44 a 2.965,69)	N=39 (44,3%)	N=6 (6,5%)	
Classe D-E (R\$ 708,19)	N=9 (10,2%)	N=0 (0,0%)	
Participação em programas de renda (amostra total)			
Sim	N=17 (19,3%)	N=3 (3,3%)	<0,001*
Não	N=71 (80,7%)	N=89 (96,7%)	
Escolaridade do responsável legal (amostra total)			
Ensino superior completo	N=14 (15,9%)	N=69 (75,0%)	<0,001*
Ensino médio completo	N=48 (54,5%)	N=19 (20,7%)	
Ensino fundamental completo	N=11 (12,5%)	N=3 (3,3%)	
Ensino fundamental incompleto/analfabeto	N=15 (17,0%)	N=1 (1,1%)	
Nível de atividade física			
Ativos	N=29 (33,0%)	N=39 (42,4%)	0,192
Inativos	N=59 (67,0%)	N=53 (57,6%)	
Maturação sexual**			
Pré-púbere	N=23 (26,1%)	N=23 (25,0%)	0,933
Púbere	N=11 (12,5%)	N=12 (13,0%)	
Pós-púbere	N=20 (22,7%)	N=22 (23,9%)	

Nota: GI: grupo de investigação; GC: grupo de comparação. **Dados do grupo de crianças e de adolescentes. Teste t de Student; Mann-Whitney, Teste Exato de Fischer, Qui-quadrado, * $p<0,05$.

Verificou-se níveis de fenilalanina sanguíneos anual no GI de 4,47 (2,48-14,69) mg/dL nas crianças, 7,01 (4,54-15,24) mg/dL nos adolescentes e 12,30 (6,15-20,26) mg/dL nos adultos, com diferença estatística significativa ($p < 0,05$) entre todas as faixas etárias avaliadas. O bom controle metabólico foi observado em 48,38% ($n=15$) dos participantes menores de 12 anos e em 35,08% ($n=20$) nos ≥ 12 anos, do GI.

Dentre os participantes do estudo do GI, 162 indivíduos devolveram os registros alimentares devidamente preenchidos e os resultados da ingestão alimentar habitual estão descritos na TABELA 2.

TABELA 2 - Avaliação da ingestão alimentar habitual de crianças, adolescentes e adultos com PKU e GC.

Crianças	GI		GC		p	GC feminino (n=10)	p	GI total (n=20)	GC total (n=19)	p
	masculino (n=7)	masculino (n=9)	GI feminino (n=13)	GC feminino (n=10)						
Energia (kcal)	1546 ± 295	1726 ± 390	1210 (913-1474)	1524 (1208-2618)	0,256			1307,2 ± 270,86	1737,1 ± 434,92	<0,001*
Proteína (g/dia)	50,4 ± 12,7	68,8 ± 16,4	48,8 ± 10,23	59,2 ± 13,66	0,028*			49,3 ± 10,86	63,8 ± 15,39	0,002*
Proteína (g/kg)	1,86 ± 0,60	2,34 ± 0,77	2,13 ± 0,65	2,23 ± 0,61	0,197			2,03 ± 0,63	2,29 ± 0,78	0,261
Carboidratos (g/dia)	263 ± 59,2	248 ± 75,7	192 ± 24,4	229 ± 72,6	0,660			216,9 ± 52	237,8 ± 72,63	0,306
Lípidios (g/dia)	33,3 ± 7,81	57,7 ± 18,6	23,4 (16,6- 39,4)	53,8 (39,5- 118)	0,006*			27,4 (16,6-45)	53,1 (29,7-118)	<0,001*
Fibras (g/dia)	15,6 (3,9-23,1)	21,3 (12-41)	10,6 (6,5-18,1)	17,1 (11,6-35)	0,042*			11,4 (6,5-23,1)	18,8 (11,6-41)	<0,001*
Adolescentes	GI		GC		p	GC feminino (n=18)	p	GI total (n=28)	GC total (n=32)	p
masculino (n=11)	masculino (n=14)	GI feminino (n=17)	GC feminino (n=18)							
Energia (kcal)	1572 ± 480	2160 ± 230	1308,8 ± 330,88	2011,2 ± 281,04	<0,001*			1359,2 (755- 2629)	2055,9 (275-2533)	<0,001*
Proteína (g/dia)	53,9 ± 12,1	82,8 ± 11,6	43,1 ± 8,3	74,9 ± 16,8	<0,001*			47,5 ± 11,2	78,4 ± 15,08	<0,001*
Proteína (g/kg)	0,99 ± 0,24	1,76 ± 0,43	0,96 ± 0,34	1,37 ± 0,39	<0,001*			0,98 ± 0,30	1,52 ± 0,47	<0,001*
Carboidratos (g/dia)	270 ± 108	280 ± 50,1	198,9 (118-360)	258 (216-404)	0,753			209,8 (95,9-475)	264,0 (183-404)	0,002*
Lípidios (g/dia)	43,6 ± 17,1	82 ± 12	37,5 ± 12,9	72,0 ± 15,6	<0,001*			40,0 ± 14,7	76,4 ± 14,84	<0,001*
Fibras (g/dia)	15,9 ± 4,99	22,9 ± 8,86	13,1 ± 3,6	18,7 ± 6,56	0,028*			17,3 (6,49-24,11)	20,1 (8,99-40,5)	0,004*
Adultos	GI		GC		p	GC feminino (n=20)	p	GI total (n=29)	GC total (n=34)	p
masculino (n=15)	masculino (n=14)	GI feminino (n=14)	GC feminino (n=20)							
Energia (kcal)	2020 ± 544	2094,1 ± 598,4	1507 ± 350	1816,9 ± 450	0,729			1772,5 ± 522,5	1931 ± 526	0,236
Proteína (g/dia)	62,5 (29,1-81,6)	105 (41,7-225)	56,4 (50,9 - 92,3)	86,9 (48,1-160)	<0,001*			62,1 (29,1-92,3)	93,5 (41,7-224)	<0,001*
Proteína (g/kg)	0,93 ± 0,19	1,35 ± 0,59	0,984 ± 0,26	1,44 ± 0,57	0,009*			0,93 ± 0,22	1,40 ± 0,57	<0,001*
Carboidratos (g/dia)	317 ± 90,9	230,4 ± 68,7	230 ± 55,6	201 ± 79,4	0,008*			274,8 ± 86,6	213 ± 75,6	0,004*
Lípidios (g/dia)	55,1 ± 24,6	79,8 ± 26,4	38,3 ± 12,8	71,6 ± 23,5	0,015*			38,9 (23,1-114)	72,1 (29,2-129)	<0,001*
Fibras (g/dia)	21,1 (11,4-68,1)	24,5 (17,1-30,6)	15,3 (9,11-58,6)	21,8 (3,34-68,6)	0,201			17,9 (9,11-68,1)	23,0 (3,34-68,6)	0,201

Nota: PKU: fenilcetonúria; GI: grupo de investigação; GC: grupo de comparação; Teste t de Student e teste Mann-Whitney. *p<0,05.

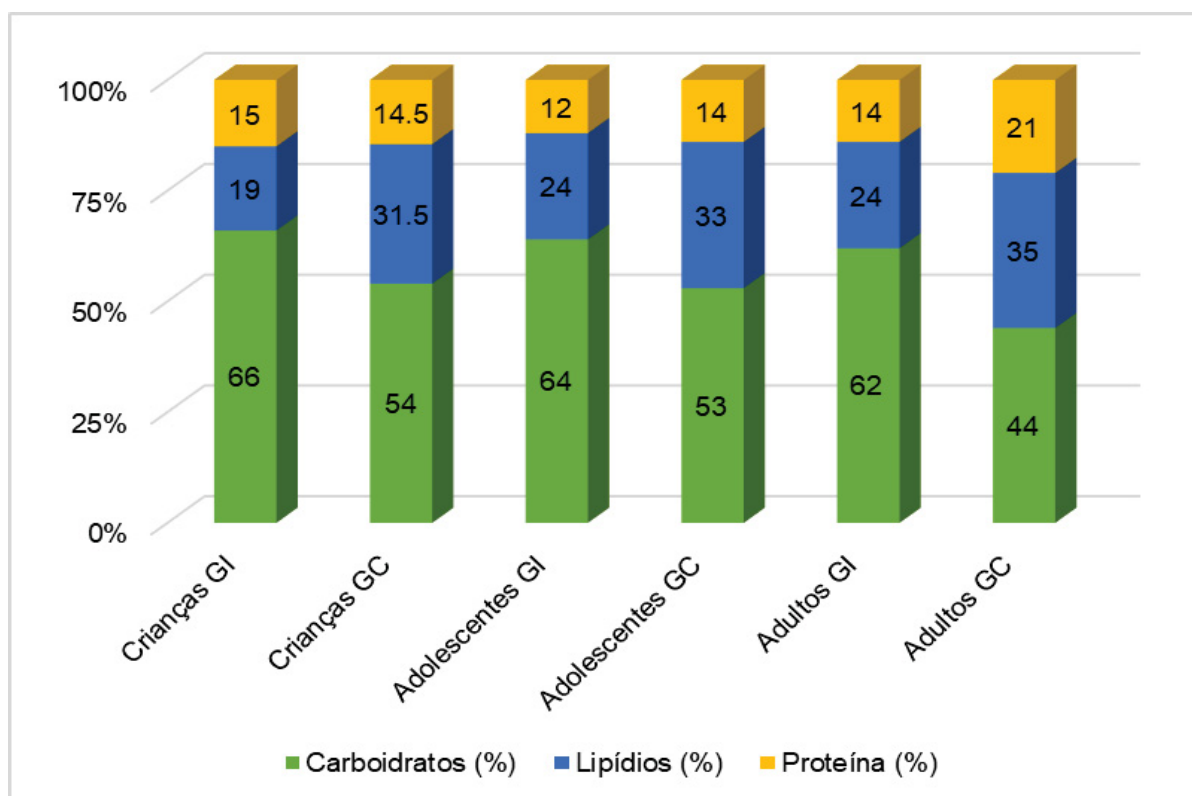
No GI, entre as crianças de ambos os sexos, observou-se menor ($p < 0,05$) ingestão energética, proteica (g/dia), lipídica e de fibras em comparação ao GC. A ingestão de carboidratos e de proteínas (g/kg) foi similar em ambos os grupos ($p = 0,306$ e $p = 0,261$, respectivamente). No GI, nos adolescentes de ambos os sexos, evidenciou-se menor ($p < 0,05$) ingestão energética, proteica, glicídica, lipídica e de fibras em relação ao grupo controle. Para os adultos, também de ambos os sexos, observou-se menor ($p < 0,05$) ingestão de proteínas, carboidratos e lipídios em relação ao GC, enquanto a ingestão energética e de fibras foi similar ($p > 0,05$) (TABELA 2).

Ao avaliar os resultados do GI no sexo masculino, verificou-se nas crianças menor ($p < 0,05$) ingestão de proteínas, lipídios e fibras que o GC e similaridade na ingestão de energia, proteína (g/kg) e carboidratos ($p > 0,05$). Nos adolescentes observou-se menor ($p < 0,05$) ingestão energética, proteica, lipídica e de fibras que o GC e similaridade na ingestão de carboidratos ($p > 0,05$). No adultos foi encontrado menor ($p < 0,05$) ingestão de proteínas, carboidratos e lipídios e similaridade na ingestão de energia e fibras com o GC (TABELA 2).

Quanto ao sexo feminino do GI, nas crianças observou-se menor ($p < 0,05$) ingestão energética, proteica (g/dia), lipídica e de fibras e similaridade na ingestão de proteína (g/kg) e de carboidratos. Nas adolescentes verificou-se menor ($p < 0,05$) ingestão de energia, de todos os macronutrientes e de fibras. Nas mulheres a ingestão energética, proteica e lipídica foi menor ($p < 0,05$) que o GC e a ingestão de carboidratos e de fibras foi similar ($p > 0,05$) (TABELA 2).

A FIGURA 1 ilustra os percentuais de ingestão alimentar de cada macronutriente consumidos pelos participantes do estudo. Ao comparar os percentuais de macronutrientes obtidos com a AMDR, verificou-se adequação nos percentuais de proteínas para crianças, adolescentes e adultos. Quanto à adequação de carboidratos, verificou-se excesso de carboidratos na alimentação de crianças com PKU e baixa ingestão glicídica nos adultos do GC. Nos demais grupos, o consumo glicídico foi adequado. Sobre os lipídios, observou-se baixa ingestão nas crianças e nos adolescentes do GI e, nas demais faixas de etárias de ambos os grupos, valores adequados foram encontrados.

FIGURA 1 – Percentual de ingestão alimentar de indivíduos com PKU em diferentes ciclos da vida e GC.



Nota: PKU: fenilcetonúria; GC: grupo de comparação; GI: grupo investigação.

A contribuição nutricional do substituto proteico isento de fenilalanina no VET do GI foi avaliada. Nas crianças, nos adolescentes e nos adultos verificou-se que o substituto proteico representa aproximadamente 10% da energia ingerida. Quanto ao percentual de proteína total ingerida, nas crianças, nos adolescentes e nos adultos, o substituto proteico representa 72%, 63,96% e 61,3%, respectivamente. As crianças do sexo feminino obtêm maior quantidade de energia e proteínas totais pelo substituto proteico isento de fenilalanina que os meninos ($p= 0,027$ e $p= 0,033$, respectivamente). Por outro lado, adolescentes e adultos de ambos os sexos não diferiram na quantidade de energia e proteínas ingeridas pelo substituto proteico (TABELA 3).

TABELA 3 – Contribuição nutricional do substituto proteico isento de fenilalanina para PKU em crianças, adolescentes e adultos do GI.

	Energia (Kcal)	% de energia do substituto proteico isento de fenilalanina	Proteína (g)	% de proteína do substituto proteico isento de fenilalanina
Crianças				
Total	134,81 ± 33,61	10,69 ± 3,33	36,16 ± 10,68	72,57 ± 9,88
Masculino	129,71 ± 39,63	8,52 ± 2,59	32,67 ± 10,50	64,4 ± 7,24
Feminino	137,57 ± 31,30	11,9 ± 3,16	38,04 ± 10,70	77,0 ± 8,27
p	0,631	0,027	0,297	0,003*
Adolescentes				
Total	142,27 ± 61,96	10,55 ± 4,72	30,89 ± 11,08	63,96 ± 18,26
Masculino	137,41 ± 55,49	8,91 ± 3,56	32,65 ± 14,02	59,4 ± 21,0
Feminino	145,62 ± 67,62	11,7 ± 5,18	29,68 ± 8,82	67,10 ± 16,1
p	0,490	0,137	0,145	0,195
Adultos				
Total	167,49 ± 52,13	10,31 ± 4,17	38,21 ± 12,55	61,30 ± 18,06
Masculino	171,74 ± 49,37	9,30 ± 3,42	38,91 ± 10,95	60,6 ± 15,7
Feminino	162,94 ± 56,44	11,4 ± 4,74	37,45 ± 14,45	62,1 ± 20,9
p	0,470	0,179	0,282	0,477

Nota: PKU: fenilcetonúria; GI: grupo intervenção. Teste t de Student e teste Mann-Whitney entre sexos, *p<0,05.

As mensurações antropométricas de cada grupo avaliado estão descritas de forma comparativa na TABELA 4. A estratificação dos índices antropométricos avaliados encontra-se na TABELA 5.

TABELA 4 - Dados e índices antropométricos de crianças, adolescentes e adultos com PKU e GC.

Crianças	GI Masculino (N=7)		GC Masculino (N=10)		GI Feminino (N=14)		GC Feminino (N=14)		GI Total (N=21)		GC Total (N=24)		p
	Valor	p	Valor	p	Valor	p	Valor	p	Valor	p	Valor	p	
Peso (kg)	30,26 ± 16,23	0,407	30,57 ± 10,82	0,407	24,19 ± 6,47	0,608	27,29 ± 8,21	0,608	26,21 ± 10,71	0,215	28,65 ± 9,31	0,114	
Estatura (m)	1,27 ± 0,12	0,809	1,25 ± 0,11	0,809	1,18 ± 0,11	0,363	1,27 ± 0,09	0,363	1,21 ± 0,12	0,028*	1,26 ± 0,10	0,108	
Índice P/I (z-score)	0,29 ± 2,18	0,006*	1,11 ± 1,42	0,006*	0,27 ± 1,09	0,006*	0,50 ± 0,97	0,006*	0,28 ± 1,48	0,505	0,75 ± 1,19	0,232	
Índice E/I (z-score)	0,06 (-2,73 a 4,18)	0,136	0,91 (-0,73 a 3,23)	0,136	0,09 (-1,27 a 2,52)	0,608	0,21 (-0,56 a 2,99)	0,608	0,06 (-2,73 a 4,18)	0,027*	0,24 (-0,73 a 3,23)	0,041*	
	-0,25 ± 1,33		0,04 ± 0,97		-0,47 ± 1,25		0,04 ± 0,97		-0,40 ± 1,25		0,25 ± 0,78		
	-0,36 (-1,94 a 1,54)		0,13 (-1,30 a 1,94)		-0,54 (-2,7 a 2,43)		0,13 (-1,30 a 1,94)		-0,38 (-2,7 a 2,43)		0,38 (-1,30 a 1,94)		
Índice IMC/idade (z-score)	0,54 ± 2,17	0,288	1,52 ± 1,51	0,288	0,75 ± 0,84	0,464	0,31 ± 1,11	0,464	0,68 ± 1,37	0,248	0,81 ± 1,40	0,745	
CA (cm)	62,67 ± 15,78	0,464	65,58 ± 12,40	0,464	58,66 ± 8,08	0,224	60,11 ± 9,46	0,224	60,00 ± 11,00	0,730	62,39 ± 10,88	0,406	
GC (%)	17,86 ± 6,64	0,601	21,05 ± 3,58	0,601	18,96 ± 5,47	0,164	19,58 ± 6,71	0,164	18,60 ± 5,75	0,791	20,17 ± 5,56	0,355	
MLG (kg)	24,18 ± 10,64	0,601	23,88 ± 7,35	0,601	19,45 ± 4,74	0,164	21,32 ± 5,10	0,164	21,03 ± 7,34	0,164	22,52 ± 5,98	0,114	
			21,22 (16,33-42,1)										
Adolescentes	GI Masculino (n=15)		GC Masculino (n=15)		GI Feminino (n=18)		GC Feminino (n=18)		GI Total (n=33)		GC Total (n=33)		p
Valor	p	Valor	p	Valor	p	Valor	p	Valor	p	Valor	p		
Peso (kg)	56,61 ± 11,27	0,254	52,20 ± 12,32	0,254	48,74 ± 13,02	0,216	54,39 ± 13,45	0,216	52,32 ± 12,71	0,209	53,40 ± 12,79	0,733	
Estatura (m)	1,62 ± 0,10	0,147	1,56 ± 0,13	0,147	1,50 ± 0,10	0,216	1,60 ± 0,10	0,216	1,56 ± 0,12	0,006*	1,58 ± 0,12	0,412	
Índice E/I (z-score)	-0,33 ± 0,81	0,216	0,00 ± 0,61	0,216	-0,34 ± 0,97 - 0,415	0,216	1,00 ± 2,22	0,216	-0,34 ± 0,89	0,003*	0,55 ± 1,75	0,002*	
	-0,27 (1,74-1,24)		-0,03 (-0,03 a -1,28)		(-2,28 a 1,9)		0,56 (-0,92-9,21)		-0,34 (-2,28-1,9)		0,16 (-1,28-9,21)		
Índice IMC/idade (z-score)	0,50 ± 1,03	0,960	0,48 ± 1,54	0,960	0,35 ± 0,89	0,630	0,48 ± 1,08	0,630	0,63 ± 0,92	0,442	0,48 ± 1,28	0,594	
CA (cm)	62,67 ± 15,78	0,464	65,58 ± 12,40	0,464	58,66 ± 8,08	0,224	60,11 ± 9,46	0,224	60,00 ± 11,00	0,730	62,39 ± 10,88	0,406	
GC (%)	17,86 ± 6,64	0,601	21,05 ± 3,58	0,601	18,96 ± 5,47	0,164	19,58 ± 6,71	0,164	18,60 ± 5,75	0,791	20,17 ± 5,56	0,355	
MLG (kg)	24,18 ± 10,64	0,601	23,88 ± 7,35	0,601	19,45 ± 4,74	0,164	21,32 ± 5,10	0,164	21,03 ± 7,34	0,164	22,52 ± 5,98	0,114	
			21,22 (16,33-42,1)										
Adultos	GI Masculino (N=18)		GC Masculino (N=14)		GI Feminino (n=16)		GC Feminino (N=21)		GI Total (N=34)		GC Total (N=35)		p
Valor	p	Valor	p	Valor	p	Valor	p	Valor	p	Valor	p		
Peso (kg)	67,99 ± 9,32	<0,001*	85,81 ± 13,05	<0,001*	67,08 ± 11,63	0,854	68,04 ± 12,57	0,854	67,56 ± 10,32	0,854	75,15 ± 15,37	0,019*	
Estatura (m)	1,70 ± 0,08	0,042*	1,77 ± 0,10	0,042*	1,56 ± 0,07	0,006*	1,63 ± 0,07	0,006*	1,63 ± 0,10	0,006*	1,68 ± 0,11	0,059	
IMC (kg/m ²)	23,58 ± 3,56	0,002*	27,41 ± 2,48	0,002*	27,73 ± 5,40	0,280	25,75 ± 4,67	0,280	25,53 ± 4,92	0,280	26,42 ± 3,98	0,307	
CA (cm)	86,56 ± 9,46	0,025*	94,34 ± 8,59	0,025*	91,09 ± 9,78	0,074*	89,46 ± 11,23	0,074*	86,10 ± 16,35	0,074*	91,41 ± 10,40	0,282	
GC (%)	18,80 ± 6,88	0,136	22,27 ± 4,95	0,136	34,36 ± 8,12	0,012*	29,20 ± 8,52	0,012*	26,34 ± 10,81	0,012*	26,47 ± 8,00	0,929	
MLG (kg)	54,72 ± 5,57	<0,001*	65,44 ± 8,59	<0,001*	43,33 ± 4,87	0,012*	46,96 ± 3,31	0,012*	49,20 ± 7,75	0,012*	54,24 ± 10,87	0,081	

Nota: PKU: fenilcetonúria; GI: grupo intervenção; GC: grupo de comparação; P/I: peso/idade; E/I: estatura/idade; CA: circunferência abdominal; IMC: índice de massa corporal; MLG: massa livre de gordura. Teste t de Student e teste Mann-Whitney, *p<0,05.

TABELA 5 – Classificação dos índices antropométricos de crianças, adolescentes e adultos com PKU e grupo de comparação.

Índice antropométrico	GI Masculino		GC Masculino		GI Feminino		GC Feminino		p	GI Total		GC Total		p
	N=7	N=10	N=10	N=14	N=14	N=14	N=14	N=21		N=24				
Crianças														
Índice de massa corporal/idade														
Magreza	N=1 (14,3%)	N=0 (%)	N=0 (0%)	N=0 (0%)	N=0 (0%)	N=0 (%)	N=0 (0%)	N=1 (4,8%)	N=0 (0%)					
Eutrofia	N=4 (57,1%)	N=4 (40%)	N=9 (64,3%)	N=9 (78,58%)	N=4 (28,6%)	N=11 (78,58%)	N=13 (61,9%)	N=15 (62,5%)						0,953
Sobrepeso	N=0 (%)	N=3 (30%)	N=4 (28,6%)	N=2 (14,28%)	N=0 (%)	N=2 (14,28%)	N=4 (19%)	N=5 (20,84%)						
Obesidade	N=2 (28,6%)	N=3 (30%)	N=1 (7,1%)	N=1 (7,14%)										
Estatura/idade														
Estatura adequada para a idade	N=7 (100%)	N=10 (100%)	N=13 (92,9%)	N=14 (100%)	N=7 (100%)	N=14 (100%)	N=20 (95,2%)	N=24 (100%)						0,212
Baixa estatura para a idade	N=0 (0%)	N=0 (0%)	N=1 (7,1%)	N=0 (0%)										
Peso/idade														
Baixo peso para idade	N=1 (14,3%)	N=0 (%)	N=0 (0%)	N=0 (0%)										
Peso adequado para a idade	N=4 (57,1%)	N=7 (70%)	N=12 (85,7%)	N=13 (92,85%)										0,841
Peso elevado para a idade	N=2 (28,6%)	N=3 (30%)	N=2 (14,3%)	N=1 (7,15%)										
Adolescentes														
Índice de massa corporal/idade														
Magreza	N=0 (0%)	N=0 (0%)	N=0 (0%)	N=0 (0%)										
Eutrofia	N=9 (60,0%)	N=9 (60,0%)	N=12 (66,7%)	N=14 (77,80%)										0,099
Sobrepeso	N=6 (40,0%)	N=2 (13,30%)	N=5 (27,8%)	N=3 (16,70%)										
Obesidade	N=0 (0%)	N=4 (26,70%)	N=1 (5,6%)	N=1 (5,50%)										
Estatura/idade														
Estatura adequada para a idade	N=15 (100%)	N=15 (100%)	N=17 (94,4%)	N=18 (100%)										1,00
Baixa estatura para a idade	N=0 (0%)	N=0 (0%)	N=1 (5,6%)	N=0 (0%)										
Adultos														
Índice de Massa corporal														
Eutrofia	N=12 (66,7%)	N=2 (14,30%)	N=6 (37,6%)	N=11 (52,4%)										0,259
Sobrepeso	N=5 (27,8%)	N=10 (71,40%)	N=5 (31,2%)	N=7 (33,3%)										
Obesidade	N=1 (5,6%)	N=2 (14,30%)	N=5 (31,2%)	N=3 (14,3%)										

Nota: PKU: fenilcetonúria; GI: grupo intervenção; GC: grupo de comparação. NA: não se aplica por conter zeros. Teste Exato de Fischer, Teste Qui-quadrado, *p<0,05.

Nas crianças e adolescentes incluindo ambos os sexos, a variável índice E/I foi significativamente menor ($p < 0,05$) no GI em relação ao GC. Nas demais variáveis, peso, estatura, CA, GC (%), MLG (kg), índice P/I e índice IMC/I verificou-se similaridade ($p > 0,05$) entre os grupos. Nos indivíduos adultos de ambos os sexos, apenas a variável peso diferiu significativamente ($p < 0,05$) entre os grupos, sendo menor no GI e, uma tendência de menor estatura e menor MLG (kg) em relação ao GC foi encontrada ($p = 0,059$ e $p = 0,081$, respectivamente) (TABELA 4).

Quando os resultados foram estratificados por sexo, não houve diferença estatística significativa nas variáveis estudadas nas crianças e adolescentes do sexo masculino do GI. Nos homens adultos do GI evidenciou-se menor ($p < 0,05$) peso, estatura, IMC, CA e MLG (kg) em relação aos homens do GC, no entanto, o %GC foi similar ($p > 0,05$) ao GC. No sexo feminino, evidenciou-se menor estatura ($p < 0,05$) e menor ($p < 0,05$) índice E/I nas crianças e adolescentes do GI e tendência de menor MLG (kg) nas adolescentes ($p = 0,05$). As demais variáveis foram similares entre as crianças e adolescentes do GI e GC. Nas mulheres do GI observou-se menor ($p < 0,05$) estatura e MLG (kg) em relação ao GC. As demais variáveis se mostraram similares entre os grupos ($p > 0,05$) (TABELA 4).

Ressalta-se que não houve diferença estatística significativa no %GC em nenhum grupo avaliado. No entanto, parece haver uma inclinação ($p = 0,074$) para mulheres adultas do GI apresentarem maior %GC em relação ao GC (TABELA 4).

A classificação dos índices antropométricos encontra-se na TABELA 5. Evidenciou-se apenas no GI de homens adultos maior frequência ($p = 0,007$) de eutrofia (66,7% versus 14,3% no GC) e menor frequência de sobrepeso e obesidade (27,8% versus 74,1% no GC e 5,6% versus 14,3% no GC, respectivamente) segundo o IMC. As demais classificações de índices antropométricos não diferiram entre os grupos.

Não houve associação da classificação do controle metabólico da doença (bom ou mau) com a classificação de índices antropométricos (índices IMC/I, IMC para os adultos e P/I) dos participantes do estudo ($p = 0,235$ e $p = 0,579$ respectivamente).

DISCUSSÃO

Monitorar a ingestão alimentar e o estado nutricional juntamente com os níveis de fenilalanina sanguíneos é importante para avaliar a adesão ao tratamento da PKU e assegurar a adequação das recomendações da terapia nutricional. Este estudo demonstrou que indivíduos com PKU apresentam, em sua maioria, controle metabólico desfavorável da doença, com menor ingestão energética e de fibras nas crianças e adolescentes, menor ingestão proteica e lipídica nas crianças, adolescentes e adultos, menor ingestão de carboidratos nos adolescentes e maior ingestão de carboidratos nos adultos, em relação aos GC, o que pode ter impactado nos menores índices de E/I observados nas crianças e nos adolescentes e no menor peso corporal observado nos adultos com PKU. No entanto, os indivíduos do GI apresentam %GC semelhante aos indivíduos do GC.

Conforme observado nesse estudo, a adesão à dieta para PKU torna-se cada vez mais desafiadora com a idade e o controle metabólico comumente se deteriora a partir da adolescência, conforme relatado por outros (LEAL-WITT et al., 2021; GAMA et al., 2022) e leva a riscos danosos ao sistema nervoso central (MANTA-VOGLI et al., 2020). Estima-se que 25% a 40% dos adultos que permanecem em acompanhamento clínico descontinuem o tratamento (WOOD et al., 2022). Contudo, em nosso estudo, quase um terço da amostra tinha diagnóstico tardio e isso pode ter impactado no seguimento adequado da dietoterapia proposta e no controle metabólico insuficiente da doença observado.

Outros estudos também realizados no Sul do Brasil referem pobre adesão ao tratamento da PKU (VIEIRA et al., 2015; MAZZOLA et al., 2016), tendo como principal desafio à aderência a restrição alimentar (VIEIRA et al., 2015) e esse resultado também é visto em outros países (MODAN-MOSES et al., 2007; ROBERTSON et al., 2013; HOCHULI et al., 2017; STROUP et al., 2018a; VAN VLIET et al., 2019).

No Brasil inexistem subsídios governamentais para a aquisição de alimentos especiais hipoproteicos. O alto custo da dieta específica para PKU e a dificuldade de adquirir alimentos especiais hipoproteicos têm efeito sobre a má adesão ao tratamento (EVANS; TRUBY; BONEH, 2017), culminando em

aumento dos níveis de fenilalanina sanguínea, inadequação da ingestão de macronutrientes e na estatura, conforme observado neste estudo.

Além da baixa renda familiar, outras causas da má adesão ao tratamento da PKU incluem acesso limitado a cuidados médicos e dietéticos específicos para a doença, falha na compreensão básica do gerenciamento da dieta ou em acreditar em sua eficácia, estresse, restrição de tempo de planejamento de cardápio, má aceitação do substituto proteico isento de fenilalanina, manutenção da dieta na escola/trabalho ou em outras situações sociais, falta de apoio social, acompanhamento pouco frequente à consultas clínicas e problemas psicossociais que podem se desenvolver com concentrações elevadas de fenilalanina no sangue (SINGH et al., 2016).

Intervenções como visitas domiciliares, entrega do substituto proteico isento de fenilalanina no domicílio, integração da clínica metabólica a serviços de saúde mental, materiais educativos, jogos, cursos, aulas de culinária, fornecimento de sites ou aplicativos para planejamento de cardápios e listas básicas de compras têm sido descritas como técnicas positivas na adesão ao tratamento da PKU (VIEIRA et al., 2015; SINGH et al., 2016; Macdonald et al., 2020), desde que adaptadas ao nível educacional, cultural, motivacional, financeiro, faixa etária e experiências da população (SINGH et al., 2016).

Nossos dados sobre a ingestão energética corroboram com Sailer et al., (2020) que evidenciaram menor consumo energético em indivíduos com PKU em relação a grupos saudáveis, mas discordam da maioria dos estudos que demonstraram ingestão energética similar ao GC (CORNEJO et al., 2005; MORETTI et al., 2016; WENG et al., 2020). Acredita-se que a necessidade energética de pacientes com PKU seja semelhante a de indivíduos saudáveis, embora haja pouca informação publicada para apoiar essa informação (VAN WEGBERG et al., 2017).

O menor consumo energético dos pacientes com PKU pode estar relacionado à pequena variedade de alimentos (DAILY et al., 2020), baixa ingestão alimentar, falha em registrar alguns alimentos (ACOSTA et al., 2003) e com a situação socioeconômica da família. Outros estudos corroboram com nossos achados, demonstrando que indivíduos com PKU apresentam baixo poder aquisitivo (CASTRO et al., 2012; CAMATTA et al., 2020) e maiores índices de insegurança alimentar e nutricional que a população saudável

(COAKLEY et al., 2020). O catabolismo leva ao aumento das concentrações de fenilalanina no sangue e, portanto, uma ingestão adequada de energia é uma necessidade para o adequado tratamento da PKU (DALY et al., 2020).

Como os nossos resultados, um número considerável de trabalhos ainda demonstra que a ingestão proteica de indivíduos com PKU é insuficiente ou inferior à indivíduos controles (DAS et al., 2014; MORETTI et al., 2016; HOCHULI et al., 2017; VERDUCCI et al., 2018; SAILER et al., 2020). A insuficiente ingestão proteica pode comprometer o crescimento e desenvolvimento de crianças e adolescentes visto que é indispensável para a formação de tecidos e produtos específicos contendo nitrogênio (CAMP et al., 2014; DAS et al., 2014; HOCHULI et al., 2017). Além disso, como o substituto proteico isento de fenilalanina é acrescido de vitaminas, minerais e oligoelementos, o seu consumo inadequado pode resultar em deficiências de micronutrientes (DAS et al., 2014; HOCHULI et al., 2017).

Pacientes com menor ingestão do substituto proteico isento de fenilalanina tendem a consumir mais proteína natural, mas isso não compensa a menor oferta do substituto proteico (HOCHULI et al., 2017). Em pacientes com PKU, um tratamento dietético bem definido com substitutos proteicos isentos de fenilalanina e alimentos especiais hipoproteicos proporciona uma restrição de proteínas naturais, garantindo ao mesmo tempo uma ingestão adequada de proteínas e um crescimento adequado (GIARRATANA et al., 2019; MONTANARI et al., 2022). No entanto, o consumo adequado do substituto proteico requer a manutenção de rotinas alimentares rigorosas, com o preparo e consumo fracionado do substituto proteico diariamente (KANUFRE et al., 2021) e nem sempre tem boa aceitação (VIEIRA et al., 2015), principalmente se estiver próximo da data de validade ou armazenado em condições quentes (MACDONALD et al., 2020).

Ainda corroborando com os dados de nosso estudo, a literatura refere que o substituto proteico isento de fenilalanina fornece entre 52-85% da ingestão total de proteínas e os indivíduos com PKU atingem suas recomendações proteicas com 70-85% (GUILLÉN-LÓPEZ et al., 2016) ou 75-85% do substituto proteico isento de fenilalanina consumido (SINGH et al., 2016). A quantidade ideal de L-aminoácidos depende do estado nutricional do indivíduo, tolerância à proteína natural, possíveis efeitos colaterais (distúrbios

gastrointestinais oriundos da hiperosmolaridade do substituto proteico), tipo e nível de atividade física e uso de tratamentos adicionais como o dicloridrato de sapropterina (BH₄) (VAN SPRONSEN et al., 2017; VAN WEGBERG et al., 2017; BRASIL, 2020; ROBERTSON et al., 2022).

Consensos europeu, americano e brasileiro recomendam fornecer diariamente, sobre o peso corporal ideal, 20% de aminoácidos adicionais à ingestão dietética recomendada (RDA) para compensar perdas de aminoácidos não digeríveis e mais 20% para otimizar o efeito dos aminoácidos sobre o controle da fenilalanina sanguínea (CAMP et al., 2014; VOCKLEY et al., 2014; SINGH et al., 2016; VAN SPRONSEN et al., 2017; BRASIL, 2020; MACDONALD et al., 2020; ROBERTSON et al., 2022). O protocolo chileno para PKU recomenda o mínimo de 1,2g/kg de proteínas ao dia para indivíduos a partir de 4 anos de idade até a idade adulta, já considerando um adicional de 30% sobre a DRI (CASTRO et al., 2017), enquanto recomendações americanas sugerem de 2-3g/kg conforme a idade (CAMP et al., 2014). Caso utilizássemos a recomendação da diretriz chilena, apenas as crianças com PKU apresentam consumo proteico adequado, enquanto os adolescentes e adultos do grupo GI apresentam consumo proteico insuficiente.

Com a redução da ingestão proteica, os indivíduos com PKU podem ter suas necessidades energéticas atendidas com o consumo excessivo de carboidratos (COUCE et al., 2018; SAILER et al., 2020) com índice glicêmico elevado (MORETTI et al., 2016). Em nosso estudo, adultos do GI apresentaram maior consumo de carboidratos em relação ao GC e crianças do GI apresentaram dieta hiperglicídica conforme classificação da AMDR.

O elevado consumo de carboidratos pode reduzir a diversidade do microbioma fecal (HILLS et al., 2019) e é relacionado com resistência à insulina (COUCE et al., 2018). A resistência à insulina é maior em indivíduos com PKU comparados a controles saudáveis (COUCE et al., 2018). Além disso, taxas mais altas de triglicérides foram relatadas em indivíduos com PKU (MORETTI et al., 2016; ALMEIDA et al., 2020; DALY et al. 2020), sugerindo uma associação de lípides séricos com a qualidade do carboidrato consumido.

Dessa forma, orientar a redução do consumo de bebidas açucaradas, aumentar o consumo de frutas e legumes que contenham ≤ 75 mg/100g, preparar o substituto proteico isento de fenilalanina apenas com água ou com o

mínimo possível de açúcar e outros carboidratos, reduzir o tamanho das porções consumidas nas refeições, limitar o consumo de doces, geleias, mel, de chocolate com baixo teor de proteína, de biscoitos com baixo teor de proteína e incentivar a realização de 30 a 45 minutos de exercícios físicos diários e, pelo menos, 300 minutos por semana, são estratégias que podem auxiliar no controle da ingestão adequada de carboidratos (MACDONALD et al., 2020), do peso corporal e melhorar a saúde.

Em uma dieta com baixo teor de fenilalanina, apenas 20 a 25% do VET é fornecido por gorduras (VAN WEGBERG et al., 2017) e estes valores foram encontrados nas três faixas etárias do GI. Isto se deve a baixa ingestão de alimentos contendo gordura/proteína e ao aumento da ingestão de carboidratos para fornecer energia (VAN WEGBERG et al., 2017). A principal fonte de gorduras na alimentação de indivíduos com PKU são os óleos vegetais, manteiga, margarina e pequenas quantidades de creme de leite. E, como nas dietas vegetarianas, as gorduras vegetais fornecem majoritariamente, ácidos graxos poli-insaturados, principalmente o ácido linoleico (SCHULZ; BREMER, 1995).

Baixas concentrações plasmáticas totais de ácido linolênico, ácido araquidônico (AA), ácido docosahexaenoico (DHA) e ácido eicosapentaenoico (EPA) foram relatadas em pacientes com PKU (LOHNER; FEKETE; DECSI, 2013; VAN WEGBERG et al., 2017; STROUP et al., 2018b). A dieta com PKU pode ser deficiente em ácidos graxos essenciais e sua suplementação necessária nestes casos, pois esses ácidos graxos desempenham um papel importante no cérebro e na retina (GUILÉN-LÓPEZ et al., 2016; VAN WEGBERG et al., 2017) e muitas vezes, o substituto proteico isento de fenilalanina não é acrescido de ácidos graxos essenciais (CAMP et al., 2014).

O consumo de fibras na população fenilcetonúrica ainda é pouco estudado (MORETTI et al., 2016; VERDUCCI et al., 2018; BASSANINI et al., 2019; DALY et al., 2020; VIAU et al., 2021) mas tem se mostrado insuficiente, o que corrobora com os dados encontrados em nosso estudo. As diferentes fontes de fibras interferem no microbioma intestinal, aumentando ou diminuindo o risco de doenças crônicas, como doença inflamatória intestinal, câncer de intestino, doença diverticular e obesidade (DALY et al., 2020; VARDY et al., 2020). A riqueza de genes do microbioma fecal é positivamente correlacionada com o

consumo de frutas e vegetais (COTILLARD et al., 2013; DANNESKIOLD-SAMSØE et al., 2019). Frutas e vegetais com baixo teor de fenilalanina ($\leq 75\text{mg}/100\text{g}$), exceto batatas, não impactam no controle metabólico e devem ser incentivados em uma dieta pobre em fenilalanina (MACDONALD et al., 2020). Por outro lado, fibras de cereais e grãos integrais, associadas a um menor risco de doença cardiometabólica e câncer colorretal, são excluídos em uma dieta restrita em fenilalanina pelo alto conteúdo de fenilalanina (DALY et al., 2020; BRASIL, 2020).

Também é necessário ressaltar que os pacientes do GI possuem acompanhamento nutricional regular desde o seu diagnóstico, o que contribui para os bons resultados encontrados.

Outro ponto a ser destacado é sobre os resultados de consumo alimentar encontrados no GC. Este grupo foi recrutado para este estudo como comparação, no entanto, desde a década de 1970, observamos uma transição nutricional modificando substancialmente o padrão alimentar e o estado nutricional da população mundial e brasileira. Esta transição foi causada pela melhora da renda per capita, redução da natalidade, melhoria do saneamento básico, proteção contra doenças infecciosas, elevação do nível de escolaridade das mães, acesso às ações básicas de saúde e aumento do consumo de alimentos processados e ultraprocessados que contribuem para doenças crônicas não transmissíveis, traçando um novo cenário em termos de morbidade e mortalidade da população (BATISTA FILHO; RISSIN, 2003; WATANABE et al., 2022).

Em nosso estudo, verificamos índice P/I similar nas crianças do GI em relação ao GC. Nossos resultados corroboram com outros autores (ALDÁMIZ-ECHEVARRÍA et al., 2014; EVANS; TRUBY; BONEH, 2017; EVANS, 2019; SHAKIBA 2020; WENG 2020). Da mesma forma, o índice IMC/I nas crianças e nos adolescentes do GI foi similar aos GC, resultado este também encontrado por outros (EVANS; TRUBY; BONEH, 2017; EVANS et al., 2019; SAILER et al., 2020; SHAKIBA et al., 2020; WENG al., 2020; ALGHAMDI et al., 2021; SILVEIRA et al., 2022).

O índice mais utilizado nos estudos para avaliar o estado nutricional de crianças, adolescentes e de adultos é o IMC. Quanto ao percentual de sobrepeso e obesidade segundo o índice IMC/I nas crianças de nosso estudo,

verificamos taxas maiores as encontradas por Evans et al., (2019) no Reino Unido (5% de sobrepeso e 0% de obesidade) e taxas menores que o estudo de Rocha et al., (2012) em Portugal (25% de sobrepeso e obesidade em menores de 10 anos). Quanto ao baixo peso, nossos resultados foram similares aos encontrados por Sailer et al., (2020) e Nogueira et al., (2021). No entanto, esses estudos agruparam os resultados de crianças e de adolescentes o que dificulta a comparação por faixa etária.

A taxa de sobrepeso dos adolescentes com PKU de nosso estudo é similar aos resultados de Sailer et al., (2020) (30%), maiores que as relatadas por Silveira et al., (2022) (15,8%), Nogueira et al., (2021) (17,3%), Camatta et al., (2020) (10,6%), Daly et al., 2020a (25%), Aldámiz-Echevarría et al., (2014) (11,6% em meninos e 8,9% em meninas), e menores que as taxas relatadas por Rocha et al., (2012) (39,3%).

Por outro lado, o índice E/I se mostrou menor nas crianças e adolescentes do sexo feminino do GI em relação ao GC, mas não no sexo masculino. Esse resultado corrobora com o estudo de Aldámiz-Echevarría et al., (2014) que verificou que os z-scores de estatura em meninas com PKU diminuíram de forma constante dos doze anos até a idade adulta. No entanto, por outro lado, Evans et al., (2019) observaram que meninas com PKU tinham maior z-score de estatura que as meninas do GC. Ilgaz et al., (2019) encontraram em sua meta-análise que crianças com PKU são significativamente mais baixas que a população de referência e possuem crescimento linear prejudicado até o final da adolescência.

A ingestão deficiente de energia, de proteínas e de oligoelementos pode impactar no crescimento dos indivíduos (DOBBELAERE et al., 2003; CAMP et al., 2014; ALDÁMIZ-ECHEVARRÍA et al., 2014; SINGH et al., 2016; MATIC et al., 2019). Os suplementos de aminoácidos são menos eficientes do que os aminoácidos oriundos de alimentos, pois sofrem oxidação mais rapidamente (ALDÁMIZ-ECHEVARRÍA et al., 2014) ou podem ser ingeridos em menor quantidade que o recomendado (CAMP et al., 2014) e podem impactar o estado nutricional dos indivíduos.

Nos adultos, encontramos menor IMC nos homens do GI que no GC. No entanto, a literatura tem demonstrado não haver diferença no IMC de indivíduos com PKU em relação a GC saudável (EVANS; TRUBY; BONEH,

2017; EVANS et al., 2019; SAILER et al., 2020; SHAKIBA et al., 2020; WENG et al., 2020; ALGHAMDI et al., 2021; RODRIGUES et al., 2021; SILVEIRA et al., 2022). Contudo, a prevalência de sobrepeso/obesidade na nossa população com PKU é superior a relatada por Mazzola et al., (2016) (22%), e do estudo multicêntrico que avaliou adultos com PKU de Ancara (28,4%), de Bruxelas (27,3%), de Groningen (15,2%), de Munique (34,4%) e de Porto (24,1%) (Ozel et al., 2014) e, inferior aos resultados encontrados por Robertson et al., (2013) no Reino Unido (55%).

Embora o IMC seja um importante preditor de adiposidade, nem sempre pode identificar indivíduos com %GC aumentado. Nesse sentido, a mensuração da composição corporal parece ser a melhor abordagem para identificar indivíduos com maior %GC, especificamente aqueles com maior risco de complicações metabólicas. Em nosso estudo, o %GC dos indivíduos do GI foi similar ao GC, resultado este que corrobora com a literatura (DOBBELAERE et al., 2003; HUEMER et al., 2007; ROCHA et al., 2012; ROCHA et al., 2013; EVANS; TRUBY; BONEH, 2017; WENG et al., 2020; ALGHAMDI et al., 2021). No entanto, evidenciamos uma inclinação para mulheres adultas do GI apresentarem maior %GC em relação ao GC. Percentuais similares aos nossos foram relatados por Weng et al., (2020) (criança, adolescentes e adultos: 20,74%), Stroup et al., (2018) (adolescentes e adultos do sexo masculino: 24,5%) e por Rocha et al., (2012) (crianças e adolescentes: 22,0%). Alguns estudos encontraram menor %GC em sua população de crianças (14,1%, DOBBELAERE et al., 2003), de adolescentes (18,25%, CAMATTA et al., 2020), e em sua população de crianças e de adolescentes juntos (18,36%, SAILER et al., 2020; 15,9%, EVANS; TRUBY; BONEH, 2017). Outros autores evidenciaram maior %GC em adolescentes (28,9%) e adultos (39,4%) com PKU em relação aos nossos resultados (ALGHAMDI et al., 2021).

Estudos sugerem que a diminuição na participação em atividade física moderada é potencialmente um dos fatores contribuintes do balanço energético positivo e obesidade na PKU (SAILER et al., 2020; ALGHAMDI et al., 2021), visto que é improvável que indivíduos com PKU sejam propensos à obesidade devido à uma anormalidade inerente à forma como o seu corpo metaboliza substratos (ALGHAMDI et al., 2021).

Por outro lado, a MLG foi menor nos homens e nas mulheres com PKU em relação aos indivíduos do GC. Na PKU, a massa corporal magra está correlacionada com a ingestão de proteína natural, dessa forma, é importante maximizar a ingestão de proteínas até a tolerância, embora isso seja um desafio (EVANS et al., 2019). Outra medida é o incentivo da prática de atividade física.

Na ausência de equipamentos para mensuração da composição corporal, mensurar e acompanhar a CA de adolescentes e adultos pode ser um método mais simples e de fácil execução, visto que o aumento da obesidade abdominal está associado à dislipidemia, hipertensão arterial, resistência à insulina e inflamação (RODRIGUES et al., 2021). No entanto, em crianças, a CA não apresenta padrão de referência.

Este estudo traz como ponto forte, a inclusão de dados de consumo alimentar, índices antropométricos e informações de composição corporal de crianças, adolescentes e adultos oriundos de um único centro de atendimento. No entanto, tem como limitação o método de avaliação do consumo alimentar, registro alimentar de três dias, mesmo como padrão de avaliação dietética, é propenso a erros sistemáticos e aleatórios, com ingestão autorreferida sujeita a sub ou super-relato.

CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que o controle metabólico dos indivíduos do GI se eleva com o passar da idade. Para o GI, independente da faixa etária estudada, há menor consumo de proteínas totais e lipídeos. As crianças apresentaram menor consumo energético e de fibras; os adolescentes tiveram menor consumo energético, de carboidratos e fibras e, os adultos, além do menor consumo proteico e lipídico, apresentaram maior consumo glicídico em relação ao GC. Apenas o teor lipídico foi menor que a recomendação em crianças e adolescentes e o consumo glicídico foi ligeiramente maior nas crianças que o GC.

O estado antropométrico e a composição corporal dos indivíduos em ambos os sexos do GI é similar ao GC, exceto para o índice E/I que foi menor e o peso corporal que foi menor na população adulta do GI. Em relação ao sexo,

no sexo feminino do GI observou-se menor estatura em todos os ciclos da vida, menor índice E/I menor nas crianças e nas adolescentes e menor MLG (kg) em relação ao GC. No sexo masculino do GI, observou-se nos adultos menor peso corporal, menor estatura, menor IMC, menor CA e menor MLG (kg) que o GC.

Os achados desse estudo demonstram a necessidade de mais estratégias para manter o controle metabólico da doença, o consumo alimentar adequado, melhorar o crescimento de indivíduos com PKU e de investigar os motivos da baixa adesão do substituto proteico isento de fenilalanina em crianças do sexo masculino e em adolescentes e adultos de ambos os sexos, a fim de melhorar a adesão e o estado de saúde no futuro.

AGRADECIMENTOS

À FEPE e em especial, a dra Mouseline Torquato Domingos, dra Ivy Hulbert Falcão Furtado, Natália Cristina Shimada, Adriana Rodrigues de Lima, Aline dos Santos Nocera e Sonia Patrícia Klein, pela oportunidade de realizar esta pesquisa. À nutricionista Tatiane dos Santos que tanto colaborou na coleta de dados da pesquisa.

REFERÊNCIAS

ACOSTA, P. B.; YANNICELLI, S.; SINGH, R.; MOFIDI, S.; STEINER, R.; DEVINCENTIS, E.; et al. Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy. **J Am Diet Assoc**. v. 103, n. 9. p. 1167-1173, 2003.

ALDÁMIZ-ECHEVARRÍA, L.; BUENO, M. A.; COUCE, M. L.; LAGE, S.; DALMAU, J.; VITÓRIA, I.; et al. Anthropometric characteristics and nutrition in a cohort of PAH-deficient patients. **Clin Nutr**. v. 33, n. 4, p. 702-17, 2014.

ALGHAMDI, N.; ALFHEEAID, H.; COCHRANE, B.; ADAM S.; GALLOWAY, P.; COZENS, A.; et al. Mechanisms of obesity in children and adults with phenylketonuria on contemporary treatment. **Clin Nutr ESPEN**. v. 46, p. 539-543, 2021.

ALMEIDA, B. N. F.; LAUFER, J. A.; MEZZOMO, T. R.; SHIMADA, N. C.; FURTADO, I. H. F.; DIAS, M. R. M. G.; et al. Nutritional and metabolic parameters of children and adolescents with phenylketonuria. **Clin Nutr ESPEN**. v. 37, p. 44-49, 2020.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA (ABEP). **Critério de avaliação econômica Brasil**. 2014. Disponível em: <<http://www.abep.org>>. Acesso em: 17/08/2016.

BASSANINI, G.; CECCARANI, C.; BORGIO, F.; SEVERGNINI, M.; ROVELLI, V.; MORACE, G; et al. Phenylketonuria diet promotes shifts in firmicutes populations. **Front Cell Infect Microbiol**. v. 9, p. 101, 2019.

BATISTA FILHO, M.; RISSIN, A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. **Cad Saúde Pública**. v. 19, Suppl. 1, p. S181-S91, 2003.

BEATON, G. H.; MILNER, J.; COREY, P.; MCGUIRE, V.; COUSINS, M.; STEWART, E.; et al. Sources of variance of 24-hour dietary recall data: Implications for nutrition study designing and interpretation. **Am J Clin Nutr**. v. 32, n. 12, p. 2546–2559, 1979.

BRASIL. Ministério da Fazenda. Secretaria de Estado de Planejamento e Avaliação. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Tabelas de Composição de Alimentos**. 5ª ed. Rio de Janeiro, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica**. – Brasília: Ministério da Saúde, 76p, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de e Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria**. Brasília: Ministério da Saúde, 42p, 2020.

BURRAGE, L. C; MCCONNELL, J.; HAESLER, R.; O'RIORDAN M. A.; SUTTON, V. R.; KERR, D. S.; et al. High prevalence of overweight and obesity in females with phenylketonuria. **Mol Genet Metab**. v. 107, n. 1-2, p. 43-8, 2012.

CAMATTA, G. C.; KANUFRE, V. C.; ALVES, M. R. A.; SOARES, R. D. L.; NORTON, R. C.; DE AGUIAR, M. J. B.; et al. Body fat percentage in adolescents with phenylketonuria and associated factors. **Mol Genet Metab Rep**. v. 23, p. 100595, 2020.

CAMP, K. M.; PARISI, M. A.; ACOSTA, P. B.; BERRY, G. T.; BILDER, D.; BLAU, N.; et al. Phenylketonuria scientific review conference: state of the science and future research needs. **Mol Genet Metab**. v. 112, n. 2, p. 87-122, 2014.

CASTRO, G.; HAMILTON, V.; CORNEJO, V. Chilean Nutrition Management Protocol for patients with Phenylketonuria. **J Inborn Errors Metab Screen**. v. 5, p. 1-6, 2017.

CASTRO, I. P. S.; BORGES, J. M.; CHAGAS, H. A.; TIBÚRCIO, J.; STARLING, A. L. P.; DE AGUIAR, M. J. B. Relationships between phenylalanine levels, intelligence and socioeconomic status of patients with phenylketonuria. **J Pediatr**. v. 88, n. 4, p. 353-6, 2012.

COAKLEY, K. E.; PORTER-BOLTON, S.; SALVATORE, M. L.; BLAIR, R. B.; SINGH, R. H. Food insecurity in females with phenylketonuria. **JIMD Reports**. v. 53, p. 103-110, 2020.

CORNEJO, E. V.; CONCHA, C. M.; CABELLO, J. F.; RAIMANN, B. E. Composición lipídica de la dieta de niños fenilquetonúricos diagnosticados precozmente. **Arch Latinoam Nutr**. v. 55, n. 4, p. 332-335, 2005.

COTILLARD, A.; KENNEDY, S.P.; KONG, L.C.; PRIFTI, E.; PONS, N.; LE CHATELIER, E.; et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. **Nature**. v. 500, n. 7464, p. 585–588, 2013.

COUCE, M. L.; SÁNCHEZ-PINTOS, P.; VITORIA, I.; CASTRO, M-J, ALDÁMIZ-ECHEVARRÍA, L.; CORRECHER, P.; et al. Carbohydrate status in patients with phenylketonuria. **Orphanet J Rare Dis**. v. 13, n. 1, p.103, 2018.

CRUJEIRAS, V.; ALDÁMIZ-ECHEVARRÍA, L.; DALMAU, J.; VITORIA, I.; ANDRADE, F.; ROCA, I.; et al. Vitamin and mineral status in patients with hyperphenylalaninemia. **Mol Genet Metab**. v. 115, n. 4, p. 145–50, 2015.

DALY, A.; EVANS, S.; PINTO, A.; CATHERINE, A.; ROCHA, J. C.; MACDONALD, A. A 3 year longitudinal prospective review examining the dietary profile and contribution made by special low protein foods to energy and macronutrient intake in children with Phenylketonuria. **Nutrients**. v. 12, n. 10, p. 3153, 2020a.

DALY, A.; EVANS, S.; PINTO, A.; JACKSON, R.; ASHMORE, C.; ROCHA, J. C.; et al. The impact of the use of glycomacropeptide on satiety and dietary intake in Phenylketonuria. **Nutrients**. v. 12, p. 2704, 2020.

DANNESKIOLD-SAMSØEA, N. B.; BARROS, H. D. F. Q.; SANTOS, R.; BICAS, J. L.; CAZARIN, C. B. B.; MADSEN, L.; et al. Interplay between food and gut microbiota in health and disease. **Food Res Int**. v. 115, p. 23-31, 2019.

DAS, A. M.; GOEDECKE, K.; MEYER, U.; KANZELMEYER, N.; KOCH, S.; ILLSINGER, S.; et al. Dietary habits and metabolic control in adolescents and young adults with Phenylketonuria: self-imposed protein restriction may be harmful. **JIMD Reports**. v. 13, p. 149-158, 2014.

DIOS-FUENTES, E.; MARIN, M. G.; REMÓN-RUIZ, P.; AVILA, R. B.; DELGADO, M. A. B.; ALONSO, J. B.; et al. Cardiometabolic and nutritional morbidities of a large, adult, PKU cohort from Andalusia. **Nutrients**. v. 14, p. 1311, 2022.

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 Inherit Metab Dis.** v. 26, n. 1, p. 1-11, 2003.

EVANS, M.; TRUBY, H.; BONEH, A. The relationship between dietary intake, growth and body composition in Phenylketonuria. **Mol Genet Metab.** v. 122, n. 1-2, p. 36-42, 2017.

EVANS, S.; DALY, A.; WILDGOOSE, J.; COCHRANE, B.; CHAHAL, S.; ASHMORE, C.; et al. Growth, protein and energy intake in children with PKU taking a weaning protein substitute in the first two years of life: a case-control study. **Nutrients.** v. 11, p. 552, 2019.

FORD, S.; O'DRISCOLL, M.; MACDONALD, A. Living with Phenylketonuria: Lessons from the PKU community. **Mol Genet Metab Rep.** v. 17, p. 57–63, 2018.

GAMA, M. I.; PINTO, A.; DALY, A.; ROCHA, J. C.; MACDONALD, A. The impact of the quality of nutrition and lifestyle in the reproductive years of women with PKU on the long-term health of their children. **Nutrients.** v. 14, n. 5, p. 1021, 2022.

GIARRANTANA, N.; GALLINA, W.; PANZERI, V.; FRANGI, A.; CANOBBIO, A.; REINER, G. A new phe-free protein substitute engineered to allow a physiological absorption of free amino acids for Phenylketonuria. **J Inborn Errors Metab Screen.** v. 6, p. 1-9, 2018.

GUILÉN-LÓPEZ, S.; LÓPEZ-MEJÍA, L. A.; IBARRA-GONZÁLEZ, I.; VELA-AMIEVA, M. Conventional Phenylketonuria treatment. **J Inborn Errors Metab.** v. 4, p. 1-7, 2016.

HARTTIG, U.; HAUBROCK, J.; KNÜPPEL, S.; BOEING, H.; EFCOVAL Consortium. The MSM program: web-based statistics package for estimating usual dietary intake using the multiple source method. **Eur J Clin Nutr.** v. 65, suppl. 1, p. S87-S91, 2011.

HILLS JR, R.D., PONTEFRAC B. A.; MISHCON H. R.; BLACK, C. A.; SUTTON, S. C.; THEBERGE, C. R. Gut microbiome: profound implications for diet and disease. **Nutrients.** v. 16, n. 07, p. 1613, 2019.

HOCHULI, M.; BOLLHALDER, S.; THIERER, C.; REFARDT, J.; GERBER, P.; BAUMGARTNER, M. R. Effects of inadequate amino acid mixture intake on nutrient supply of adult patients with Phenylketonuria. **Ann Nutr Metab.** v. 71, p. 129-135, 2017.

HOFFMANN, K.; BOEING, H.; DUFOUR, A.; VOLATIER, J. L.; TELMAN, J.; VIRTANEN, M.; et al. Estimating the distribution of usual dietary intake by short-term measurements. **Eur J Clin Nutr.** v. 56, suppl. 2, p. S53–S62, 2002.

HUEMER, M.; HUEMER, C.; MOSLINGER, D.; HUTER, D.; STÖCKLER-IPSIROGLU, S. Growth and body composition in children with classical phenylketonuria: results in 34 patients and review of the literature. **J Inherit Metab Dis.** v. 30, n. 5, p. 694-9, 2007.

ILGAZ, F.; PINTO, A.; GÖKMEN-ÖZEL, H.; ROCHA, J. C.; VAN DAM, E.; AHRING, L.; et al. Long-term growth in Phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. **Nutrients**. v. 11, n. 9, p. 2070, 2019.

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). Nutrient recommendations: dietary reference intakes (DRI). **Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids**. Washington: The National Academy Press, 2005.

KANUFRE, V.; ALMEIDA, M. F.; BARBOSA, C. S.; CAMONA, C.; BANDEIRA, A.; MARTINS, E.; et al. Metabolic control of patients with Phenylketonuria in a Portuguese Metabolic Centre comparing three different recommendations. **Nutrients**. v. 13, p. 3118, 2021.

KYLE, U. G.; BOSAEUS, I.; DE LORENZO A. D.; DEURENBERG, P.; ELIA, M., GÓMEZ, J. M.; et al. Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. **Clin. Nutr.** v. 23, n. 5, p. 1226-43, 2004.

LEAL-WITT, M. J.; SALAZAR, M. G. F.; PEÑALOZA, F.; CASTRO, G.; HAMILTON, V.; ARIAS, C.; et al. Update on dietary compliance, nutritional status, and neuropsychological functioning in the Chilean Phenylketonuria cohort. **JIEMS**. v. 9, p. e202100003, 2021.

LOHNER, S.; FEKETE, K.; DECSI, T. Lower n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid values in patients with phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. **Nutr Res**. v. 33, n. 7, p. 513-520, 2013.

MACDONALD, A.; VAN WEGBERG, A. M. J.; AHRING, K.; BEBLO, S.; BÉLANGER-QUINTANA, A.; BURLINA, A.; et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. **Orphanet J Rare Dis**. v. 15, n. 1, p. 171, 2020.

MANTA-VOGLI, P. D.; DOTSIKAS, Y.; LOUKAS, Y. L.; SCHULPIS, K. H. The phenylketonuria patient: A recent dietetic therapeutic approach. **Nutr Neurosci**. v. 23, n.8, p. 628-639, 2020.

MATIC, J.; ZELTNER, N. A.; HÄBERLE, J. Normal growth in PKU patients under low-protein diet in a single-center cross-sectional study. **JIMD Reports**. v. 43, p. 1-6, 2019.

MAZZOLA, P. N.; NALIN, T.; CASTRO, K.; VAN RIJN, M., DERKS, T. G. J.; PERRY, I. D. S.; et al. Analysis of body composition and nutritional status in Brazilian phenylketonuria patients. **Mol Genet Metab Rep**. v.6, p. 16-20, 2016.

MODAN-MOSES, D.; VERED, I.; SCHWARTZ, G.; ANIKSTER, Y. Peak bone mass in patients with phenylketonuria. **J Inherit Metab Dis**. v. 30, p. 202-208, 2007.

MONTANARI, C.; CECCARANI, C.; CORSELHO, A.; ZUVADELLI, J.; OTTAVIANO, E.; CAS, M. D.; et al. Glycomacropeptide Safety and Its Effect on Gut Microbiota in Patients with Phenylketonuria: A Pilot Study. **Nutrients**. v. 14, p. 1483, 2022.

MORETTI, F.; PELLEGRINI, N.; SALVATICI, E.; ROVELLI, V.; BANDERALI, G.; RADAELLI, G.; et al. Dietary Glycemic index, Glycemic load and metabolic profile in children with Phenylketonuria. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**. v. 27, n. 2, p. 176-182, 2016.

NOGUEIRA, Z. D.; BOA-SORTE, N.; LEITE, M. E. Q.; TORALLES, M. B. P.; AMORIM, T. Metabolic control and body composition of children and adolescents with Phenylketonuria. **Rev Paul Pediatría**. V. 39, p. e2020095, 2021.

ONIS, M.; ONYANGO, A. W.; BORGHI, E.; SIYAM, A.; NISHIDA, C.; SIEKMANN, J. Development of a WHO growth reference for school aged children and adolescents. **Bull World Health Organ**. v. 85, n. 9, p. 660-7, 2007.

OZEL, H. G.; AHRING, K.; BÉLANGER-QUINTANA, A.; DOKOUPIL, K.; LAMMARDO, A. M.; ROBERT, M.; et al. Overweight and obesity in PKU: The results from 8 centres in Europe and Turkey. **Mol Genet Metab Rep**. v. 1, p. 483-486, 2014.

PHILIPPI, S. T. **Tabela de Composição de Alimentos: suporte para decisão nutricional**. 2ª ed. São Paulo: Coronário, 2002.

ROBERTSON, L. V.; MCSTRAVICK, N.; RIPLEY, S.; WEETCH, E.; DONALD, S.; ADAM, S.; et al. Body mass index in adult patients with diet-treated phenylketonuria. **J Hum Nutr Diet**. v. 26, suppl 1, p. 1-6, 2013.

ROBERTSON, L.; ADAM, S.; ELLERTON, C.; FORD, S.; HILL, M.; RANGLES, G.; et al. Dietetic management of adults with Phenylketonuria (PKU) in the UK: A Care Consensus Document. **Nutrients**. v. 14, n. 3, p. 576, 2022.

ROCHA, J. C.; MACDONALD, A; TREFZ, F. Is overweight an issue in phenylketonuria? **Mol Genet Metab**. v. 110, suppl. S18-S24, 2013.

ROCHA, J. C.; VAN SPRONSEN, F. J.; ALMEIDA, M. F.; SOARES, G.; QUELHAS, D.; RAMOS, E.; et al. Dietary treatment in phenylketonuria does not lead to increased risk of obesity or metabolic syndrome. **Mol Genet Metab**. v. 107, p. 659–663, 2012.

ROCHA, J. C.; VAN SPRONSEN, F. L.; ALMEIDA, M. F.; RAMOS, E.; GUIMARÃES, J. T.; BORGES N. Early dietary treated patients with phenylketonuria can achieve normal growth and body composition. **Mol Genet Metab Rep**. v. 110, p. S40-S43, 2013.

RODRIGUES, C.; PINTO, A.; FARIA, A.; TEIXEIRA, D.; VAN WEGBERG, A. M. J.; AHRING, K.; et al. Is the phenylalanine-restricted diet a risk factor for overweight or obesity in patients with Phenylketonuria (PKU)? A systematic review and meta-analysis. **Nutrients**. v. 13, p. 3443, 2021.

RONQUE, E. R. V.; GUARIGLIA, D. A.; CYRINO, E. S.; CARVALHO, F. O.; AVELAR, A.; ARRUDA, M. Composição corporal em crianças de sete a 10 anos de idade, de alto nível socioeconômico. **Rev Bras Med Esporte**. v. 13, n. 6, p. 366-70, 2007.

SAILER, M.; ELIZONDO, G.; MARTIN, J.; HARDING, C. O.; GILLINGHAM, M. B. Nutrient intake, body composition, and blood phenylalanine control in children with phenylketonuria compared to healthy controls. **Mol Genet Metab Rep.** v. 23, p. 100599, 2020.

SCHULZ, B.; BREMER, H. L. Nutrient intake and food consumption of adolescents and young adults with phenylketonuria. **Acta Paediatr.** v. 84, p. 743-8, 1995.

SHAKIBA, M.; ALAEI, M.; SANEIFARD, H.; MOSALLANEJAD, A. Assessment of anthropometric indices in patients with Phenylketonuria. **Iran J Child Neurol.** v. 14, n. 2, p. 27-39, 2020.

SILVEIRA, A. M.; LIMA, P. L.; ALVES, M. R. A.; SOARES, R. D. L.; KANUFRE, V. C.; RODRIGUES, V. M.; et al. Overweight/obesity in adolescents with phenylketonuria: protective and predisposing factors. **J Ped.** v. 98, n. 1, p. 104-110, 2022.

SINGH, R. H.; CUNNINGHAM, A. C.; MOFIDI, S.; DOUGLAS, T. D.; FRAZIER, D. M.; HOOK, D. G.; et al. Updated, web-based nutrition management guideline for PKU: Na evidence and consensus based approach. **Mol Genet Metab.** v. 118, n. 2, p. 72-83, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRA (SBP). Departamento Científico de Nutrologia. **Manual de avaliação nutricional.** São Paulo: SBP, 2021.

STROUP, B. M.; HANSEN, K. E.; KRUEGER, D.; BINKLEY, N.; NEY, D. M. Sex differences in body composition and bone mineral density in phenylketonuria: A cross-sectional study. **Mol Genet Metab Rep.** v. 15, p. 30-35, 2018a.

STROUP, B. M.; NAIR, N.; MURALI, S. G.; BRONIOWSKA, K.; ROHR, F.; LEVY, H. L.; et al. Metabolomic markers of essential fatty acids, carnitine, and cholesterol metabolism in adults and adolescents with phenylketonuria. **J Nutr.** v. 148, n. 2, p. 194-201, 2018b.

TABELA BRASILEIRA DE COMPOSIÇÃO DE ALIMENTOS (TACO) / NEPA – UNICAMP. 4. ed. - Campinas: NEPA- UNICAMP, 2011.

VAN SPRONSEN, F. J.; VAN WEGBERG, A. M.; AHRING, K.; BÉLANGER-QUINTANA, A.; BLAU, N.; BOSH, A. M.; et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. **Lancet Diabetes Endocrinol.** v. 5 n. 9, p. 743–56, 2017.

VAN VLIET, K.; RODENBURG, I. L.; VAN GINKEL, W. G.; LUBOUT, C. M. A.; WOLFFENBUTTEL, B. H. R.; VAN DER KLAW, W. G.; et al. Biomarkers of micronutrients in regular follow-up for Tyrosinemia Type 1 and Phenylketonuria patients. **Nutrients.** v. 11, p. 2011, 2019.

VAN WEGBERG, A. M. J.; MACDONALD, A.; AHRING, K.; BÉLANGER-QUINTANA, A.; BLAU, N.; BOSH, A. M.; et al. The complete European

guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. **Orphanet J Rare Dis.** v. 12, p. 162, 2017.

VARDY, E. R. L. C.; MACDONALD, A.; FORD, S.; HOFMAN, D. L. Phenylketonuria, co-morbidity, and ageing: A review. **J Inherit Metab Dis.** v. 43, n. 2, p. 167–178, 2020

VERDUCCI, E.; MORETTI, F.; BASSANINI, G.; BANDERALI, G.; ROVELLI, V.; CARIRAGHI, M. C.; et al. Phenylketonuric diet negatively impacts on butyrate production. **Nutr Metab Cardiovasc Dis.** n. 28, v. 4, p. 385-392, 2018.

VERDUCI, E.; BANDERALI, G.; MORETTI, F.; LASSANDRO, C.; CEFALO, G.; RADAELLI, G.; et al. Diet in children with phenylketonuria and risk of cardiovascular disease: A narrative overview. **Nutr Metab Cardiovasc Dis.** v. 26, n. 3, p. 171-7, 2016.

VIAU, K.; WESSEL, N. A.; MARTELL, L.; SACHAROW, S.; ROHR, F. Nutrition status of adults with phenylketonuria treated with pegvaliase. **Mol Genet Metab Rep.** v. 133, p. 345-351, 2021.

VIEIRA, T. A.; NALIN, T.; KRUG, B. C.; BITTAR, C. M.; OLIVEIRA NETTO, C. B.; SCHWARTZ, I. V. D. Adherence to treatment of Phenylketonuria: A study in Southern Brazilian patients. **J Inborn Errors Metab Screen.** v. 3, p. e140006, 2015.

VOCKLEY, J.; ANDERSSON, H. C.; ANTSHEL, K. M.; BRAVEMAN, N. E.; BURTON, B. K.; FRAZIER, D. M.; et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. **Genet Med.** v. 16, n. 2, p. 188-200, 2014.

WATANABE, L. M.; DELFINO, H. B. P.; PINHEL, M. A. S.; NORONHA, N. Y.; DIANI, L. M.; ASSUMPÇÃO, L. C. P. et al. Food and Nutrition Public Policies in Brazil: From Malnutrition to Obesity. **Nutrients.** v. 14, p. 2472, 2022.

WENG, H-L.; YANG, F-J.; CHEN, P-R.; HWU, W-L.; LEE, N-C.; CHIEN, Y-H. Dietary intake and nutritional status of patients with phenylketonuria in Taiwan. **Sci Rep.** v. 10, p. 14537, 2020.

WILLETT, W. C. **Nutritional Epidemiology.** 2^a ed. Oxford University Press: New York, USA, 1998.

WOOD, G.; PINTO, A.; EVANS, S.; DALY, A.; ADAMS, S.; COSTELLOE, S.; et al. Special low protein foods prescribed in England for PKU patients: An analysis of prescribing patterns and cost. **Nutrients.** v. 13, n. 11, p. 3977, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global recommendations on physical activity for health.** Geneve: World Health Organization; 2010.

World Health Organization (WHO). **Obesity: preventing and managing the global epidemic.** Geneve: World Health Organization, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation.** Geneva: World Health Organization, 2008.

4.2 PRECISÃO DE EQUAÇÕES DE ESTIMATIVA DO GASTO ENERGÉTICO EM REPOUSO PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FENILCETONÚRIA

RESUMO

Introdução: Mensurar o gasto energético em repouso (GER) de indivíduos com fenilcetonúria (PKU) por calorimetria indireta (CI) não é usual em unidades de atendimento, pois necessita de protocolos específicos, ambiente controlado e equipamento de alto custo a ser operado por profissionais treinados. Em adição, a avaliação é demorada e avaliar o GER em crianças é um desafio, e equações preditivas específicas de GER são cruciais na concepção de estratégias nutricionais para o manejo da PKU.

Objetivo: Identificar equações preditivas que fornecem as melhores estimativas do GER em crianças e adolescentes com PKU e investigar as variáveis que influenciam o GER nesta população.

Métodos: Estudo de concordância de GER com crianças e adolescentes com PKU. Foram realizadas avaliações antropométricas, de composição corporal por bioimpedância e avaliação do GER por CI. Os resultados obtidos pela CI foram comparados à 29 equações preditivas. Teste t independente, teste t pareado de Student, Coeficiente de Correlação Intraclasse, gráficos de Bland-Altman, correlação de Pearson, de Spearman, regressão linear multivariada e teste de Cohen foram aplicados.

Resultados: Foram avaliados 54 crianças e adolescentes com mediana de idade de 10,8 anos. O GER obtido pela CI diferiu de todos os GER estimados, exceto a equação de Henry para crianças do sexo masculino ($p=0,058$). Apenas esta equação apresentou boa concordância (0,900) com a CI. Oito variáveis foram associadas com o GER obtido por CI com destaque para MLG (kg) ($r=0,786$), peso ($r=0,775$), estatura ($r=0,759$) e fenilalanina sanguínea ($r=0,503$). Com essas variáveis, três equações de GER foram sugeridas com R^2 de 0,660, 0,635 e 0,618, e a equação nº 3, que envolve peso e estatura, apresentou tamanho amostral adequado para o poder estatístico de 0,942.

Conclusão: A maioria das equações, não específicas para indivíduos com PKU, superestimam o GER desta população. Propomos uma equação preditiva

de avaliação do GER para crianças e adolescentes com PKU para ser utilizada em locais onde a CI não está disponível.

Palavras-chave: Gasto energético em repouso. Equações de predição. Fatores preditivos. Composição corporal. Calorimetria indireta. Alteração inata do metabolismo.

INTRODUÇÃO

A fenilcetonúria (PKU) é uma alteração inata autossômica recessiva do metabolismo da fenilalanina que apresenta ausência ou diminuição da enzima hepática fenilalanina hidroxilase, a qual converte o aminoácido fenilalanina em tirosina (VAN SPRONSEN et al., 2017; van WEGBERG et al., 2017). A deficiência desta enzima, se não tratada, resulta em níveis elevados de fenilalanina sanguínea que culmina em deficiência intelectual irreversível, com quociente de inteligência abaixo de 50, microcefalia, além de outros comprometimentos neurológicos e psiquiátricos (SOUSA et al., 2019; MANTA-VOGLI, et al., 2020). A PKU apresenta prevalência global de 1:10.000 recém-nascidos, com prevalência de 1:30.402 recém-nascidos no Brasil (BRASIL, 2019).

O diagnóstico se inicia com a triagem neonatal e necessita de confirmação com a avaliação sanguínea de fenilalanina. A partir dessa avaliação, a recomendação é iniciar o tratamento precocemente e manter os níveis de fenilalanina sanguínea dentro de uma faixa segura para o desenvolvimento e crescimento neurológico adequado (VAN SPRONSEN et al., 2017; BRASIL, 2019). O tratamento inclui a adequada prescrição de ingestão alimentar proteica, a qual a maioria dos pacientes tolera menos de 10g/dia (MANTA-VOGLI, et al., 2020). As proteínas naturais permitidas incluem fontes vegetais como frutas e verduras e as necessidades proteicas são complementadas com substituto proteico isento de fenilalanina, suplementado com vitaminas e minerais ou mais recentemente, substitutos proteicos usando tecnologia de liberação lenta de aminoácidos (ILGAZ et al., 2019; MANTA-VOGLI, et al., 2020; FIRMAN et al., 2021).

Dietas restritivas ou inadequadas interferem negativamente no estado nutricional, no crescimento e desenvolvimento infantil, repercutindo na saúde

por toda a vida (ALMEIDA et al., 2020; MANTA-VOGLI, et al., 2020). Desta forma, conhecer o gasto energético auxilia na determinação dos requerimentos energéticos para crianças e jovens com PKU. O gasto energético total (GET) corresponde a soma do gasto energético basal (GEB) (aproximadamente 60-70% do GET), do efeito térmico dos alimentos e do gasto energético proveniente de atividade física (WESTERTERP, 2018). O GEB é definido como o gasto de energia em estado de jejum e em condições de completo descanso, imediatamente após acordar. Contudo, devido às dificuldades de avaliar o GEB, o gasto energético em repouso (GER) é amplamente utilizado em pesquisas clínicas (WHITE et al., 2019).

Os métodos padrões ouro para avaliar o GER são a técnica de água duplamente marcada e a calorimetria direta, contudo, são dispendiosos e impraticáveis na prática clínica (MADDEN; MULROONEY; SHAH, 2016). Dessa forma, o método disponível e mais utilizado para aferição do GER é a calorimetria indireta (CI) (AMARO-GAHETE et al., 2018). A CI é considerada a técnica de aferição indireta de referência para determinar o GER, através da determinação do consumo de oxigênio e da produção de dióxido de carbono (CHIMA et al., 2020). Apesar disso, para a maioria das clínicas e centros de atendimento nutricional, é difícil obter medidas do GER por CI, devido às limitações de tempo, de acesso ao equipamento, de protocolo específico, de pessoal treinado para garantir sua confiabilidade e do alto custo dos dispositivos (ACAR-TEK et al., 2017). Alternativamente, as equações preditivas do GER são comumente usadas na prática clínica (MADDEN; MULROONEY; SHAH, 2016; AMARO-GAHETE et al., 2018; 2019).

É possível que as equações preditivas disponíveis para a determinação do GER da população saudável não atendam a população com PKU. Neste sentido, apenas três estudos avaliaram o GER na população fenilcetonúrica. O primeiro estudo, em 1995, concluiu que equações preditivas disponíveis para adolescentes superestimam o GER de crianças e adolescentes com PKU, porém não encontraram diferenças significativas do GER de crianças e adolescentes com PKU em comparação à indivíduos saudáveis (ALLEN et al., 1995). Anos mais tarde, Quirk et al. (2010) corroboraram com Allen et al. (1995) no sentido que as equações disponíveis para meninas adolescentes subestimaram o GER, porém não avaliaram o GER em relação à adolescentes

saudáveis. Recentemente, Alghamdi et al., (2021) não encontraram diferenças no GER de seis adolescentes e dez adultos com PKU em relação à controles saudáveis. Não há outros estudos disponíveis sobre o GER em crianças e adolescentes com PKU.

Portanto, conforme visto, a elevada acurácia na estimativa do gasto de energia é essencial para a adequada terapia nutricional. No entanto, até o momento, há uma lacuna sobre qual seria a melhor equação preditiva disponível para determinar o GER em crianças e adolescentes com PKU, visto que mensurar o GER por CI é demorado, apresenta custo elevado e não está disponível nos ambulatórios de atendimento à esta população. Adicionalmente, nenhuma equação foi desenvolvida para esta população. Portanto, foi objetivo deste estudo identificar as equações preditivas que fornecem as melhores estimativas do GER em crianças e adolescentes com PKU e investigar as variáveis que influenciam o GER nesta população.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo de concordância de caráter transversal com crianças e adolescentes com diagnóstico de PKU, atendidos no ambulatório de Triagem Neonatal da Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional (FEPE) em Curitiba, PR, Brasil. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) sob nº 3.599.551. O estudo ocorreu entre setembro de 2018 e outubro de 2021.

Todos os pacientes do ambulatório com idade entre 5-19,9 anos, foram convidados a participar do estudo. O ambulatório apresentava em 2019, 76 pacientes com esta faixa etária. Os critérios de inclusão para o estudo foram diagnóstico de PKU, assinatura do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) para participantes com idade entre 7 e 18 anos, assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para maiores de 18 anos e para os responsáveis legais de menores de 18 anos. Foram excluídos do estudo pacientes com condição psiquiátrica ou neurocognitiva que impedia a realização de CI (definida pelo julgamento clínicos dos investigadores); gravidez ou lactação; cadeirantes; pacientes em uso de tetraidrobiopterina (BH₄) ou em uso de anti-inflamatórios e/ou antibioticoterapia.

Após o consentimento para participar da pesquisa, nutricionistas treinados coletaram as informações antropométricas, de composição corporal, avaliação do GER e demais variáveis apresentadas no estudo. Todas as aferições foram realizadas no mesmo momento, entre 7 e 10 horas da manhã, após o jejum noturno de 10-12 horas. Os participantes foram orientados a não realizar exercício físico, não consumir cafeína e álcool 24 horas antes da avaliação e esvaziar a bexiga antes do exame. Os instrumentos utilizados no estudo foram previamente calibrados.

Caracterização da amostra

Para a caracterização dos participantes foram obtidas informações sobre sexo e data de nascimento. Foram coletadas informações sobre a presença de comorbidades, uso de medicamentos e/ou suplementos alimentares e sobre o tipo e o momento do diagnóstico (precoce, até 30 dias de nascimento, ou tardio) de PKU do portador.

Controle metabólico da PKU

Os dados de fenilalanina sanguínea dos últimos 12 meses, contidos nos prontuários médicos, foram avaliados. Foi considerado bom controle metabólico da doença quando os níveis estavam ≤ 6 mg/dL para menores de 12 anos e ≤ 10 mg/dL em indivíduos com idade acima de 12 anos.

Avaliação antropométrica e da composição corporal

A aferição do peso corporal foi realizada com o auxílio de uma balança analógica com precisão de 0,1 kg. Para a aferição da estatura foi utilizado um estadiômetro vertical, com escala de 35 a 213 cm e resolução de 0,5 cm. Ambos os procedimentos seguiram as orientações do Ministério da Saúde (BRASIL, 2011). Todos os participantes utilizavam roupas leves e estavam sem calçados. O índice de massa corporal (kg/m^2) foi calculado usando estatura aferida (m) e o peso corporal (kg).

Os dados antropométricos obtidos foram classificados pelos índices peso por idade (P/I), estatura por idade (E/I) e índice de massa corporal por idade (IMC/I), em escores-z, com o auxílio do programa ANTHRO Plus 3.2.2.

A aferição da composição corporal foi realizada com auxílio de bioimpedância tetrapolar (*Maltron BioScan 916/916S device*), com impedância de 100 a 1000, precisão de ± 3 , e frequência de 50 Khz. As mensurações foram realizadas no lado direito do corpo, com o participante em posição supina, com os braços em ângulo de 45° em relação ao corpo e as pernas ligeiramente afastadas, sobre uma superfície não condutora, conforme as instruções do fabricante. Os eletrodos transmissores foram colocados na superfície posterior da mão direita, na falange distal do terceiro metacarpo e na superfície anterior do pé direito, na falange distal do segundo metatarso, com 5 cm de distância dos eletrodos receptores, os quais foram colocados entre o processo estilóide do rádio e a ulna, e entre os maléolos medial e lateral do tornozelo (HEYWARD; STOLARCZK, 2000; KYLE et al., 2004). O aparelho forneceu dados de gordura corporal (% e kg) e de massa livre de gordura (MLG) (% e kg).

Mensuração do GER

A mensuração do GER foi realizada por CI (Sensormedics, Vmax Encore, Carefusion, CA, USA) no modo cânopia (respiração espontânea) transparente, na Unidade Metabólica do Departamento de Nutrição da UFPR, conforme as instruções e configurações do fabricante.

O aparelho era ligado 30 minutos antes das avaliações. Então, a calibração era realizada utilizando-se uma mistura de gases de concentração padronizada conhecida (Cal 1: 16% O₂, 4% CO₂; Cal 2: 26% O₂ e 0% CO₂) antes de cada teste para verificar o funcionamento ideal do aparelho.

Para realização do teste, os indivíduos permaneceram em decúbito dorsal na maca durante dez minutos. Após esse período, a avaliação foi realizada durante 30 minutos consecutivos ou até que o estado estacionário (definido como nenhuma variação superior a 5% durante 5 minutos consecutivos) fosse atingido. Dados do período adaptativo de 10 minutos foram descartados. Os participantes foram instruídos a evitar falar e relaxar sem

adormecer durante todo o exame. O ambiente era silencioso, escuro, com temperatura ambiente e umidade relativa do ar mantidas entre 21 e 25°C e 40 e 60%, respectivamente, em todos os testes executados. O GER diário foi calculado pela equação de Weir (WEIR, 1949) a partir do consumo de O₂ dispendido.

Equações preditivas

Foi realizada pesquisa na base de dados da National Library of Medicine (PUBMED) combinando os descritores “predictive equations”, “resting energy expenditure” “adults”, “children and adolescents” e foram selecionadas as equações para população saudável que realizava ou não exercício físico, para faixa etária entre 5 e 60 anos, validadas para ambos os sexos, que utilizavam parâmetros de peso, estatura, idade, sexo, massa gorda e/ou massa livre de gordura (MLG). Foram excluídas equações para população hospitalizada, obesa mórbida e para situações de doenças. Um total de 29 equações para crianças e adolescentes foram selecionadas e utilizadas neste estudo (FIGURA 1). Quando havia três ou mais equações, a equação com maior valor de R² foi escolhida.

FIGURA 1 – Seleção de artigos científicos para seleção de equações preditivas de gasto de energia em repouso.



Análise estatística

Os dados foram analisados descritivamente utilizando o programa IBM SPSS 22.0 (IBM, Chicago, IL, EUA). Todas as variáveis foram avaliadas quanto

à homogeneidade pelo teste Kolmogorov e a homogeneidade de variâncias, entre grupos, pelo teste de Levene. As diferenças entre sexos foram investigadas com o teste t para amostras independentes. O teste t pareado de Student avaliou a diferença média entre GER obtido pela CI e o GER estimado para cada uma das equações. O coeficiente de correlação intraclassa (ICC) foi utilizado para avaliar a concordância entre GER obtido pela CI e o estimado. Resultados de ICC foram interpretados como pobres (<0,5), moderados (0,50-0,75), bons (0,75-0,90) e altos ($\geq 0,90$) (KOO; LI, 2016). Gráficos de Bland-Altman demonstraram a concordância entre o GER calculado e o viés médio da diferença do GER obtido pela CI, considerando 1,96 desvios-padrão. Medidas de associação de Pearson e Spearman foram aplicadas para elencar variáveis para compor a análise de regressão. Análise de regressão linear multivariada (método entrada forçada) foi realizada para identificar a contribuição para o gasto energético de variáveis características da fenilcetonúria e sugerir equações preditivas que se adequassem às mensurações de CI. O tamanho do efeito ajustado foi calculado utilizando o Teste de Cohen com o auxílio do software GPower 3.1.9.7, utilizando o valor de 0,3 que representa efeito pequeno. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Os resultados foram relatados com intervalos de 95% de confiança.

RESULTADOS

Características dos participantes

Conforme os critérios de elegibilidade, participaram do estudo 54 indivíduos (71% da amostra total). Os motivos de não participação foram não concordar em participar da pesquisa ($n=20$, 26,3%) ou estavam em uso de BH₄ ($n=2$, 2,91%).

Verificou-se que 59,25% ($n=32$) da amostra foi composta por participantes do sexo feminino e 40,75% ($n=22$) por participantes do sexo masculino, com idade mediana de 10,8 (5-19,8) anos. Observou-se que 46% ($n=25$) da amostra tinha PKU leve, 42% ($n=23$) PKU clássica, e 10% ($n=6$) da amostra não tinha esta informação no prontuário. A maioria (77,8%, $n=42$) teve

diagnóstico precoce, 13% (n=7) diagnóstico tardio e 9,2% (n=5) não tinham essa informação no prontuário.

Os dados antropométricos e de composição corporal da amostra podem ser visualizados na TABELA 1. No grupo de crianças, não houve diferença estatística entre os sexos conforme as variáveis estudadas. Entre os adolescentes, os meninos apresentaram maior média de estatura ($p=0,001$) e de MLG (kg) ($p=0,002$) e menor GC (%) ($p<0,001$) que as meninas. Bom controle metabólico da doença foi observado em 85,7% das crianças e em 72,7% dos adolescentes.

TABELA 1 – Resumo das características de crianças e adolescentes com PKU.

	Idade (anos)	Peso (kg)	P/I score-Z	Estatura (m)	E/I score-Z	IMC (kg/m ²)	IMC/I score-Z	GC (%)	MLG (kg)
Crianças (5 a 9,9 anos)									
Total (n=21)	7,15 ± 1,52 (5,0-9,6)	26,21 ± 10,71 (15,3-64,6)	,27 ± 1,47 (-2,73-4,18)	1,21 ± 0,12 (1,01-1,45)	-0,39 ± 1,24 (-2,7-2,43)	17,43 ± 3,6 (13,3-30,7)	0,67 ± 1,37 (-2,24-4,28)	18,60 ± 5,75 (6,63-2,98)	21,03 ± 7,34 (13,17-45,87)
Feminino (n=14)	6,74 ± 1,45 (5,0-9,5)	24,19 ± 6,47 (15,3-37,0)	,26 ± 1,08 (-1,27-2,52)	1,17 ± 0,10 (1,01-1,36)	-0,46 ± 1,25 (-2,7-2,43)	17,14 ± 1,9 (14,8-21,56)	0,74 ± ,83 (-0,52- 2,26)	18,96 ± 5,47 (6,63-25,67)	19,45 ± 4,74 (13,17-28,0)
Masculino (n=7)	7,95 ± 1,41 (6,2-9,6)	30,25 ± 16,22 (20,2-64,6)	,29 ± 2,18 (-2,73-4,18)	1,26 ± 0,11 (1,14-1,45)	-0,25 ± 1,32 (-1,94-1,54)	17,99 ± 5,9 (13,3-30,7)	0,54 ± 2,17 (-2,24-4,28)	17,86 ± 6,64 (6,65-28,98)	24,17 ± 10,6 (17,1-45,87)
p	0,084	0,230	0,968	0,108	0,721	0,623	0,818	0,690	0,170
Adolescentes (10 a 19,8 anos)									
Total (n=33)	14,35 ± 3,2	52,32 ± 12,71	-	1,56 ± 0,12	-0,33 ± 0,88 (-2,28-1,9)	21,3 ± 3,3	,64 ± ,91 (-1,9- 2,16)	23,86 ± 6,11	39,62 ± 10,34
Feminino (n=18)	13,79 ± 3,6	48,74 ± 13,0	-	1,50 ± 0,10	-0,34 ± 0,96 (-2,28-1,9)	21,3 ± 3,6	,35 ± ,89 (- ,91-1,9)	27,41 ± 4,73	34,95 ± 7,68
Masculino (n=15)	15,0 ± 2,56	56,61 ± 11,27	-	1,62 ± ,097	-0,33 ± 0,81 (-1,74-1,24)	21,3 ± 2,9	,50 ± 1,02 (-1,9-1,98)	19,30 ± 4,44	44,72 ± 11,8
p	0,282	0,076	-	0,001*	0,975	0,948	0,487	0,061	0,002*
Total (5 a 19,8 anos)									
Total (n=54)	11,54 ± 4,4	42,16 ± 17,48	-	1,42 ± 0,2	-0,36 ± 1,03 (-2,7-2,43)	19,8 ± 3,9	,64 ± 1,10 (-2,24-4,28)	21,77 ± 6,45	32,2 ± 12,9
Feminino (n=32)	10,71 ± 4,5	38,0 ± 16,23	-	1,36 ± 0,19	-0,39 ± 1,08 (-2,7-2,43)	19,5 ± 3,6	,73 ± ,81 (- ,91-2,26)	23,71 ± 6,55	28,2 ± 10,1
Masculino (n=22)	12,76 ± 4,0	48,22 ± 17,82	-	1,51 ± 0,19	-0,30 ± ,97 (-1,94-1,54)	20,3 ± 4,2	,51 ± 1,43 (-2,24-4,28)	18,82 ± 5,15	37,8 ± 14,9
p	0,093	0,033*	-	0,007*	0,757	0,453	0,517	0,006*	0,004*

Nota: PKU: fenilcetonúria; P/I: índice peso por idade; E/I: índice estatura por idade; IMC: Índice de massa corporal; IMC/I: índice Índice de massa corporal por idade; GC: gordura corporal; MLG: massa livre de gordura; VO₂: volume de oxigênio; VCO₂: volume de dióxido de carbono; QR: Quociente respiratório. -: Não se aplica. Teste T independente, *p<0,05.

Equações preditivas utilizadas

As equações preditivas de avaliação do gasto energético selecionadas para jovens saudáveis de 5 a 19,9 anos estão disponíveis na TABELA 2.

TABELA 2 - Equações de predição do gasto energético em repouso disponíveis para crianças e adolescentes usadas no presente estudo

Autores	Equações preditivas de GER	
	Masculino	Feminino
Acar-Tek et al., (2017)	7-17 anos: Kcal/d = 451,722 + (23,202 x MLG)	
Altman; Dittmer (1968)	3-16 anos: Kcal/d = [(0,0818 x P) + 21,09] x 24	
Derumeaux-Burel et al., (2004) Equação 1	3-18 anos: MJ/d = (0,1096 x MLG) + 2,8862	
Derumeaux-Burel et al., (2004) Equação 2	3-18 anos: MJ/d = (0,1371 x MLG) - (0,1644 x I) + 3,3647	
FAO/OMS/UNU (1985) Equação 1	3-10 anos: Kcal/d = 22,7 (P) + 495 10-18 anos: Kcal/d = 17,5 (P) + 651 18-30 anos: Kcal/d = 15,3 (P) + 679	3-10 anos: Kcal/d = 22,5 (P) + 499 10-18 anos: 1 Kcal/d = 2,2 (P) + 746 18-30 anos: Kcal/d = 14,7 (P) + 496
FAO/OMS/UNU (1985) Equação 2	10-17 anos: Kcal/d = (16,6 x P) + (77 x E em m) + 572 18-29 anos: Kcal/d = (15,4 x P) - (27 x E em m) + 717	10-17 anos: Kcal/d = (7,4 x P) + (482 x E em m) + 217 18-29 anos: Kcal/d = (13,3 x P) + (334 x E em m) + 35
Henry e Rees (1991)	3-10 anos: MJ/dia: 0,113 x P + 1,689 10-18 anos MJ/dia: 0,084 x P + 2,122 18-30 anos MJ/dia: 0,056 x P + 2,800	3-10 anos: MJ/dia: 0,063 x P + 2,466 10-18 anos MJ/dia: 0,047 x P + 2,951 18-30 anos MJ/dia: 0,048 x P + 2,562
Henry (2005) (Oxford)	3-10 anos: Kcal/d: (15,1 x P) + (0,742 x E em cm) + 306 10-18 anos: Kcal/d: (15,6 x P) + (2,66 x E em cm) + 299	3-10 anos: Kcal/d: (15,9 x P) + (2,1 x E em cm) + 349 10-18 anos: Kcal/d: (9,40 x P) + (2,49 x E em cm) + 462
Hermann et al., (2017) Equação 1	1-18 anos: Kcal/d = 157,89 + 1,01(I) + 5,99(E em cm) + 9,86 (P)	1-18 anos: Kcal/d = 557,96 - 9,25(I) + 2,91(E em cm) + 9,97 (P)
Hermann et al., (2017) Equação 2	1-18 anos: Kcal/kg/h = 2,779 - 0,050(I) - 0,037(IMC)	1-18 anos: Kcal/kg/h = 4,634 + 0,090(I) - 0,027 (E em cm) - 0,0009 (P)
IOM (2002)	3-18 anos: Kcal/d = 68 - [43,3 x I] + [712 x (E (m))] + [19,2 x P]	3-18 anos: Kcal/d = 189 - [17,6 x I] + [625 x (E (m))] + [7,9 x P]
IOM (2005) Equação 1	3-8 anos: Kcal/d = 88,5 - (61,9 x I) + (26,7 x P + 903 x E (m)) + 20 9-18 anos: Kcal/d = 88,5 - (61,9 x I) + (26,7 x P + 903 x E (m)) + 25	3-8 anos: Kcal/d = 135,3 - (30,8 x I) + (10 x P + 934 x E (m)) + 20 9-18 anos: Kcal/d = 135,3 - (30,8 x I) + (10 x P + 934 x E (m)) + 25
IOM (2005) Equação 2	Kcal/d = 420 - 35,5 (I) + 418,9 (E em m) + 16,7 (P)	Kcal/d = 516 - 26,8 (I) + 347 (E em m) + 12,4 (P)
Kaneco et al. (2013)	6-17 anos: Kcal/d = 14,4 x P + 5,09 x E (cm) - 34,0 x I + 403	6-17 anos: Kcal/d = 7,64 x P + 4,22 x E (cm) - 22,5 x I + 526

Kim et al., (2012)	7 - 18 anos: Kcal/d = 632,4 + (15,66 x I) + (9,53 x P)	
Kim et al., (2015)	15 - 17 anos: Kcal/d = 730,4 + (15 x MLG)	
Maffeis et al., (1993) Equação 1	6 - 10 anos: KJ/d = 33,1 x P + 20,1 x E em cm - 60,9 x I - 285 x sexo (M=0; F = 1) + 1542	
Maffeis et al., (1993) Equação 2	6 - 10 anos: KJ/d = 91,1 x MLG - 57,7 x I - 166 x sexo (M = 0; F = 1) + 2879	
Molnár et al., (1995) Equação 1	10-16 anos: KJ/d = 50,9 P + 25,3 E (cm) - 50,3 I + 26,9	10-16 anos: KJ/d = 51,2 P + 24,5 E (cm) - 207,5 I + 1629,8
Molnár et al., (1995) Equação 2	10-16 anos: KJ/d = 50,2 P + 29,6 E (cm) - 144,5 I - 550 Sexo + 594,3 Sexo masculino = 0, feminino = 1	
Müller et al. (2004) Equação 1	5 a 17 anos MJ/d = 0,02606 x P + 0,04129 x E (cm) + 0,311 x sexo (feminino =0 e masculino =1) - 0,08369 x I - 0,808 ≥ 18 anos MJ/d = 0,047 x P + 1,009 X sexo (feminino =0 e masculino =1) - 0,01452 x I + 3,21	
Müller et al. (2004) Equação 2	5 a 17 anos: MJ/d = 0,07885 X MLG + 0,02132 x GC + 0,327 x sexo (feminino =0 e masculino =1) + 2,694 ≥ 18 anos: MJ/d = 0,05192 x MLG + 0,04036 x GC + 0,869 x sexo (feminino =0 e masculino =1) - 0,01181 x I + 2,992	
Schmelzle et al., (2004)	4 a 15 anos: Kcal/d = 11,9 x P + 0,84 x E (cm) + 579	
Schofield (1985)	3-10 anos: Kcal/d = 19,59 (P) + 1,303 (E cm) + 414,9 10-18 anos: Kcal/d = 17,7 (P) + 658,2 18-30 anos: Kcal/d = 15 (P) + 692,1	3-10 anos: Kcal/d = 16,969 (P) + 1,618 (E cm) + 371,2 10-18 anos: Kcal/d = 13,4 (P) + 692,6 18-30 anos: Kcal/d = 14,8 (P) + 486,5
Talbot (1938)	Tabelas de Talbot para peso e para estatura	
Tverskaya et al (1998)	6-18 anos: Kcal/d = 775 + (28,4 X MLG) - (37 x I) + (3,3 x GC) + (sexo (Masculino=1; Feminino= 0) x 82)	
Uemura et al., (2012)	12 anos: Kcal/d = (40,2 x Sexo (Masculino=0; Feminino=1) + (11,2 x P) + (9,6 x E (cm)) + (10,3 x MLG (kg)) -767,0	
Zhang et al. (2018)	7-13 anos: Kcal/kg = 54,41 - 1,36 x I - 2,25 x X ₂ - 0,16 x MLG X ₂ = escore de desvio padrão de índice de massa corporal = 2,48 ± 0,91, e não obeso (- 0,96 ± 1,08)	

Nota: P: peso (kg); MLG: Massa livre de gordura (kg); I: idade (anos); E: estatura (m ou cm); IMC: índice de massa corporal; GC: gordura corporal (kg). Valores de MJ e KJ foram transformados em kcal.

Comparação do GER estimado por equações e obtido por CI

O GER médio obtido pela CI para crianças do sexo masculino foi de $752,6 \pm 228,6$ kcal ($26,8 \pm 5,3$ kcal/kg de peso/dia), $722,2 \pm 128,7$ kcal ($31,3 \pm 7,7$ kcal/kg de peso/dia) para crianças do sexo feminino, $1104,3 \pm 189$ kcal ($19,7 \pm 2,8$ kcal/kg de peso/dia) para adolescentes do sexo masculino e $903,3 \pm 163$ kcal ($19,4 \pm 4,5$ kcal/kg de peso/dia) para adolescentes do sexo feminino. No geral, o GER para o sexo masculino foi de 992 ± 259 kcal e para o sexo feminino de 824 ± 173 kcal, sendo significativamente maior ($p=0,006$) no sexo masculino.

Em nossa amostra, não houve diferença estatística significativa ($p=0,386$) no GER conforme o tipo de PKU (leve versus clássica) e no GER conforme o momento do diagnóstico (precoce versus tardio) ($p= 0,415$).

Os resultados de GER foram comparados com os resultados obtidos pelas equações preditivas disponíveis na literatura, conforme cada faixa etária (TABELA 3). De acordo com o teste t parado, o GER médio obtido pela CI diferiu significativamente de todos os GER médios estimados, exceto a equação de Henry (2005) para crianças do sexo masculino ($p=0,058$). Conforme Δ , 27 equações superestimaram o GER de crianças e 28 equações superestimaram o GER de adolescentes (TABELA 3).

Conforme os resultados do ICC para crianças do sexo masculino, verificou-se que 13 equações (FAO/OMS/UNU, 1985 equação 1, HENRY; REES, 1991, HERMANN et al., 2017 equação 2, IOM, 2002, IOM, 2005 equação 2, KIM et al., 2012, MAFFEIS et al., 1993 equação 1, MAFFEIS et al., 1993 equação 2, SCHMELZLE et al., 2004, SCHOFIELD, 1985, TALBOT, 1938 equação 1, TALBOT, 1938 equação 2 e ZHANG et al., 2018) apresentaram concordância moderada com os resultados da CI e apenas uma equação (HENRY, 2005) apresentou boa concordância (0,900) (TABELA 3). Por outro lado, pobre concordância com os resultados da CI foram encontrados para crianças do sexo feminino e adolescentes de ambos os sexos.

TABELA 3 – Gasto energético em repouso (GER) obtido pela CI comparado com o GER estimado por equações preditivas em crianças e adolescentes com PKU.

Equações preditivas	Crianças (n=21)						Adolescentes (n=33)										
	Masculino (n=7)			Feminino (n=14)			Masculino (n=15)			Feminino (n=18)							
	Kcal/dia	$\Delta \pm SD$	Δ (%)	ICC	Kcal/dia	$\Delta \pm SD$	Δ (%)	ICC	Kcal/dia	$\Delta \pm SD$	Δ (%)	ICC					
GER obtido pela CI	752,6 ± 228,6				722,2 ± 128,7				1104,3 ± 189,0				903,3 ± 163,0				
Acar-Tek et al., (2017)	1012,7 ± 247,0*	260,1 ± 120,8	37,75	0,711	903,1 ± 110,0*	180,9 ± 163,2	28,1	0,066	1510,4 ± 241,9	413,4 ± 149,0	39,0	0,436	1262,6 ± 178,2*	359,3 ± 165,0	42,3	0,287	
Altman; Dittmer (1968)	565,6 ± 31,8*	-187,0 ± 201,2	-20,4	0,269	553,7 ± 12,7*	-168,6 ± 126,5	-21,4	0,032	617,3 ± 22,3*	-527,2 ± 173,3	-47,6	0,045	601,9 ± 25,6*	582,4 ± 29,2	-31,5	0,064	
Derumeaux-Burel et al., (2004) Equação 1	1323,1 ± 278,8*	570,6 ± 136,4	81,1	0,395	1199,4 ± 124,2*	477,2 ± 172,3	70,2	0,018	1885,0 ± 273,1*	788,0 ± 169,6	73,9	0,205	1605,3 ± 201,2*	702,0 ± 178,7	81,2	0,118	
Derumeaux-Burel et al., (2004) Equação 2	1298,9 ± 323,7*	546,3 ± 179,8	76,7	0,433	1189,0 ± 131,2*	466,8 ± 188,1	68,9	-	1726,7 ± 253,2*	629,7 ± 169,0	59,5	0,257	1425,4 ± 157,9*	522,1 ± 181,4	61,7	0,109	
FAO/OMS/UNU (1985) Equação 1	1181,8 ± 368,3*	429,3 ± 199,2	58,6	0,576	1043,3 ± 145,6*	321,1 ± 171,8	47,4	0,112	1625,5 ± 182,2*	521,1 ± 148,5	49,7 ± 20,8	0,243	1330,4 ± 149,5*	427,1 ± 167,0	50,7	0,168	
FAO/OMS/UNU (1985) Equação 2	-	-	-	-	-	-	-	-	1612,9 ± 160,3*	508,5 ± 140,5	48,8	0,231	1287,8 ± 129,2	384,5 ± 156,1	46,0	0,181	
Henry e Rees (1991)	1220,8 ± 438,2*	468,2 ± 260,6	62,4	0,560	953,6 ± 97,4*	231,4 ± 143,3	34,9	0,132	1580,5 ± 159,4*	476,1 ± 178,5	46,2	0,186	1235,4 ± 132,0*	332,1 ± 166,0	40,1	0,194	
Henry (2005) (Oxford)	856,8 ± 252,7	104,2 ± 117,7	15,3	0,900	981,2 ± 123,8*	259,0 ± 160,5	38,8	0,119	1614,2 ± 194,9*	509,9 ± 131,5	48,3	0,290	1372,9 ± 149,5*	469,6 ± 245,5	57,55	-	
Hermann et al., (2017) Equação 1	1222,0 ± 225,4*	469,5 ± 93,2	67,8 ± 25,0	0,453	1082,8 ± 85,8*	360,5 ± 144,5	53,4	0,039	1703,9 ± 159,9*	599,5 ± 116,2	57,0	0,204	1372,5 ± 151,9*	469,2 ± 169,9	55,5	0,144	
Hermann et al., (2017) Equação 2	1175,9 ± 353,7*	423,3 ± 166,3	57,5	0,596	1138,3 ± 197,3*	416,1 ± 181,8	60,0	0,181	1658,8 ± 116,1*	554,5 ± 194,7	54,2	0,062	2035,6 ± 636,2*	1132,4 ± 574,0	26,4	0,113	
IOM (2002)	1222,3 ± 354,9*	469,7 ± 183,7	64,5	0,537	1003,8 ± 100,6*	281,6 ± 157,6	42,3	0,035	1676,4 ± 185,6*	572,1 ± 153,0	54,5	0,211	1277,3 ± 116,6*	374,0 ± 159,9	45,0	0,151	
IOM (2005) Equação 1	1592,8 ± 484,8*	840,2 ± 300,8	113,8	0,334	1300,7 ± 135,8*	578,5 ± 183,0	-15,6	0,008	2184,0 ± 249,6*	1079,6 ± 191,3	101,3	0,093	1627,9 ± 145,4*	735,3 ± 179,8	86,2	0,051	
IOM (2005) Equação 2	1186,7 ± 289,3*	299,6 ± 401,7	61,2	0,532	1052,8 ± 94,1*	330,6 ± 153,0	49,2	0,030	1525,2 ± 151,4*	420,9 ± 147,1	40,8	0,273	1283,8 ± 130,8*	380,5 ± 175,2	45,8	0,130	
Kaneco et al., (2013)	1225,5 ± 262,6*	472,9 ± 121,0	67,4 ± 74,7	0,474	1063,7 ± 74,7*	341,5 ± 145,8	50,9	0,013	1546,3 ± 135,2*	442,0 ± 144,0	42,9	0,236	1231,6 ± 88,8*	328,4 ± 163,9	40,2	0,102	
Kim et al., (2012)	1039,3 ± 167,7*	286,7 ± 111,0	43,5	0,595	963,6 ± 77,2*	241,4 ± 131,4	36,4	0,124	1401,6 ± 142,5*	297,3 ± 118,3	29,0	0,453	1305,7 ± 171,5*	402,5 ± 164,4	47,4	0,236	
Kim et al., (2015)	1093,0 ± 159,7*	340,5 ± 118,2	51,4	0,499	1022,2 ± 71,1*	300,0 ± 142,5	45,1	0,024	1940,9 ± 66,7*	843,9 ± 172,6	103,1	0,032	1819,3 ± 71,0*	916,0 ± 190,3	108,1	0,011	
Maffei et al., (1993) Equação 1	561,2 ± 123,4	-191,3 ± 137,0	-23,3	0,649	964,6 ± 88,0*	242,4 ± 149,4	36,7	0,047	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Maffei et al., (1993) Equação 2	1110,1 ± 222,4*	357,5 ± 119,4	52,3	0,555	983,4 ± 93,5*	261,1 ± 158,0	39,6	0,007	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Molnár et al., (1995) Equação 1	-	-	-	-	-	-	-	-	1501,0 ± 157,5*	396,7 ± 123,2	38,2	0,346	1203,4 ± 130,6*	300,1 ± 204,2	37,3	0,029	
Molnár et al., (1995) Equação 2	-	-	-	-	-	-	-	-	1814,4 ± 166,9*	710,1 ± 122,5	67,3	0,158	1196,5 ± 143,9*	120,7 ± 285,9	15,5	0,182	

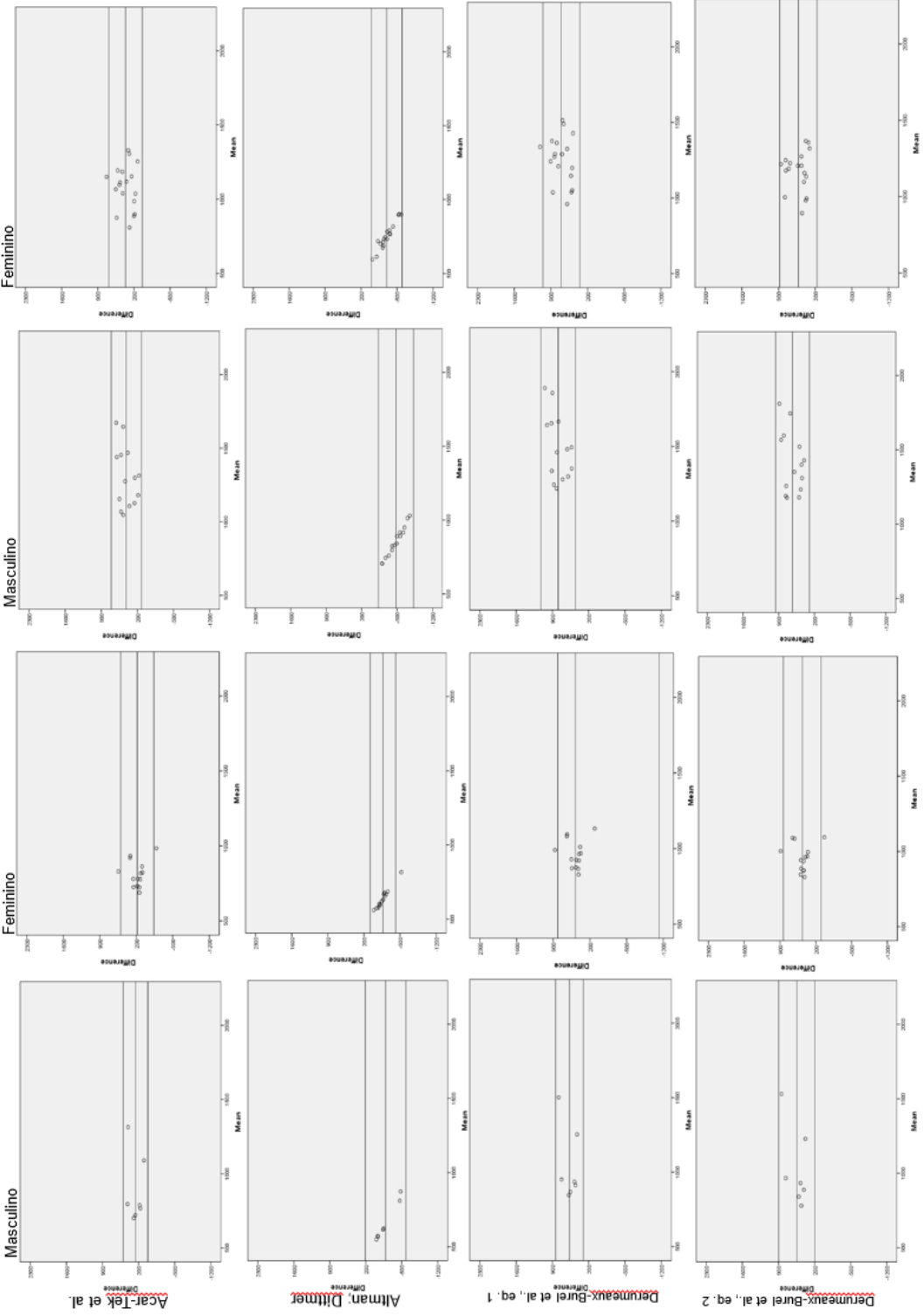
Continuação	Crianças (n=21)				Adolescentes (n=33)							
	Masculino (n=7)		Feminino (n=14)		Masculino (n=15)		Feminino (n=18)					
	Kcal/dia	$\Delta \pm SD$	Δ (%)	ICC	Kcal/dia	$\Delta \pm SD$	Δ (%)	ICC	Kcal/dia	$\Delta \pm SD$	Δ (%)	ICC
Equações preditivas												
Müller et al. (2004)	1167,3 ± 193,6*	414,7 ± 87,8	60,7	0,479	992,4 ± 126,4*	270,2 ± 176,2	39,2	0,029	1561,9 ± 131,4*	457,6 ± 113,3	44,0	0,266
Equação 1	1208,6 ± 228,6*	456,0 ± 113,0	66,0	0,456	1034,6 ± 97,2*	312,4 ± 151,5	46,7	0,049	1597,0 ± 149,2*	500,0 ± 145,4	48,5	0,223
Equação 2	1389,1 ± 140,0*	292,8 ± 105,6	43,4	0,632	1285,1 ± 162,3*	243,7 ± 139,1	36,8	0,104	1389,1 ± 140,0*	284,8 ± 124,2	28,0	0,455
Schmelze et al., (2004)	1172,6 ± 331,5*	420,0 ± 166,6	58,2	0,573	972,5 ± 125,8*	250,3 ± 161,1	37,5	0,130	1640,2 ± 182,2*	535,9 ± 153,0	51,2	0,228
Schofield (1985)	1076,8 ± 300,2*	324,2 ± 138,2	45,2	0,670	941,3 ± 142,5*	219,1 ± 171,2	33,0	0,167	1584,0 ± 177,0*	479,7 ± 132,7	45,8	0,286
Talbot (1938) Equação 1	1011,8 ± 129,2*	259,2 ± 119,3	40,3	0,580	852,6 ± 145,2*	130,4 ± 188,5	20,9	0,079	1511,3 ± 176,0*	407,0 ± 134,0	38,9	0,348
Talbot (1938) Equação 2	1283,6 ± 296,5*	531,0 ± 160,1	75,2	0,430	1146,2 ± 220,2*	424,0 ± 268,5	55,0	0,061	1649,2 ± 218,0*	552,2 ± 153,3	52,6	0,274
Tverskaya et al., (1998)	-	-	-	-	-	-	-	-	1865,0 ± 326,0*	760,7 ± 240,0	70,6	0,211
Uemura et al., (2012)	1227,8 ± 535,9*	475,3 ± 364,0	61,4	0,549	1195,03 ± 613,8*	336,3 ± 229,5	49,3	0,125	1642,9 ± 193,4*	538,6 ± 261,4	53,0	0,027
Zhang et al. (2018)	-	-	-	-	-	-	-	-	1619,6 ± 312,5*	716,4 ± 269,0	81,9	0,151
									1507,2 ± 229,4*	630,9 ± 238,4	70,8	0,097

Nota: - : não se aplica para a faixa etária. Δ : obtido – calculado. GER: gasto energético em repouso; Cl: calorimetria indireta; PKU: fenilcetonúria; ICC: coeficiente de correlação intraclass. Resultados descritos como média \pm DP. Teste t pareado, $p < 0,05$. *Diferença estatística significativa entre o GER obtido por Cl e o GER estimado por equações.

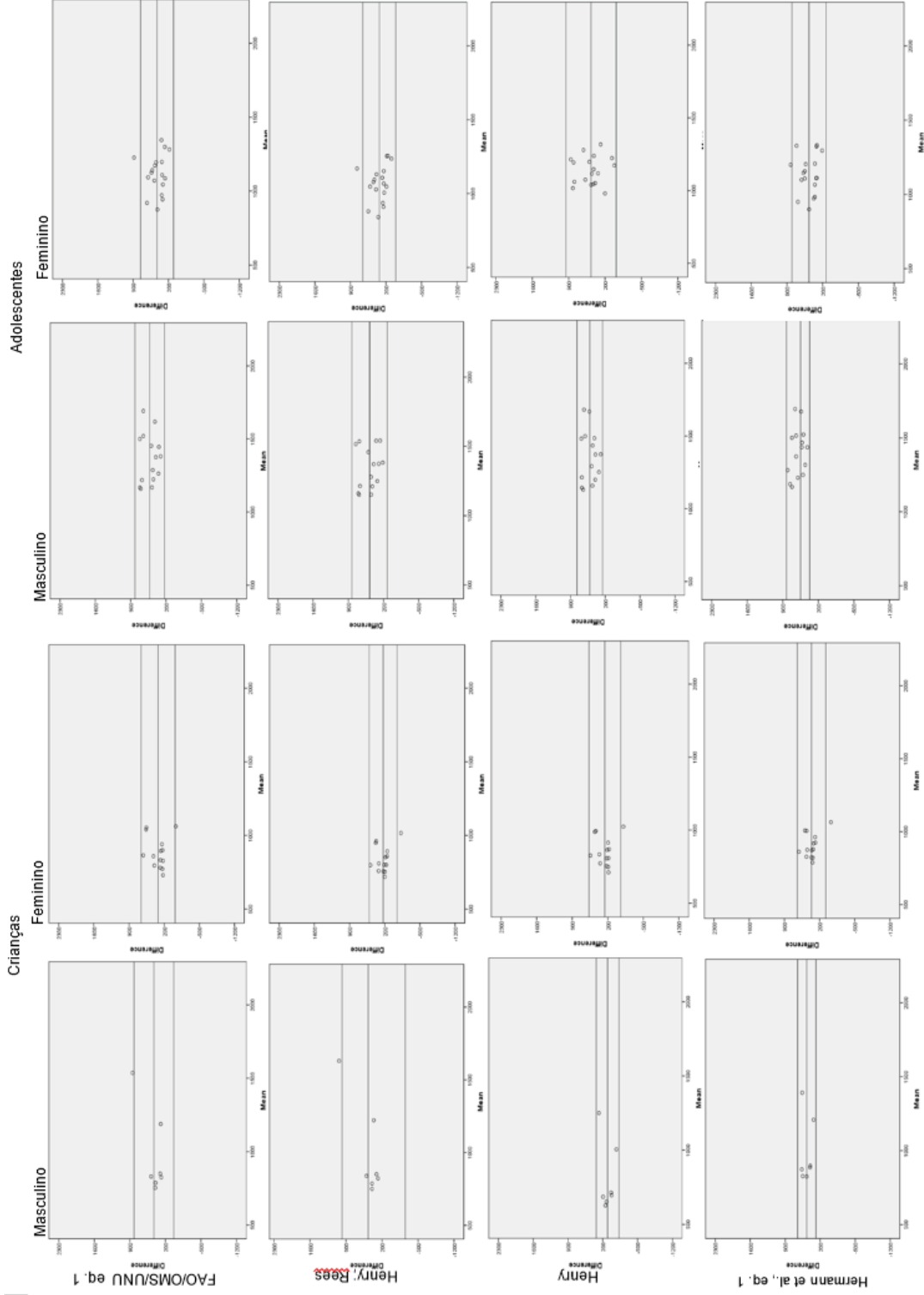
Para ilustrar os resultados encontrados no teste de concordância ICC e nos cálculos de diferença (Δ), a representação gráfica de Bland-Altman demonstrou que a relação entre a média e o viés do GER medido foi significativa ($p < 0,05$) para todas as equações analisadas para crianças e para adolescentes, exceto para a equação de Henry (2005) para crianças do sexo masculino que apresentou concordância com o resultado da CI (FIGURA 2, documento suplementar).

A maior dispersão, ou seja, valores que ultrapassaram os limites de concordância superiores e inferiores (1,96 desvios-padrão), tendo como referência a CI, ocorreu para as equações IOM (2005) equação 1 (crianças e adolescentes do sexo masculino, 840,2 kcal e 1079,6 kcal, respectivamente, $p < 0,05$), equação IOM (2005) equação 2 (crianças do sexo feminino, 578,5 kcal, $p < 0,05$) e equação Hermann et al., (2017) equação 2 (meninas adolescentes, 1132,4 kcal, $p < 0,05$) (TABELA 3 e FIGURA 2). A menor dispersão ocorreu no caso da equação de Henry (2005) (crianças do sexo masculino, 104,2 kcal, $p < 0,05$); equação de Talbot (1938) nº 2 (para crianças do sexo feminino, 130 kcal, $p < 0,05$), Schmelzle et al., (2004) (adolescentes do sexo masculino, 284 kcal, $p < 0,05$) e Molnár et al., (1995) equação 2 (adolescentes do sexo feminino, 120,7 kcal, $p < 0,05$), como mostrado na TABELA 3 e FIGURA 2.

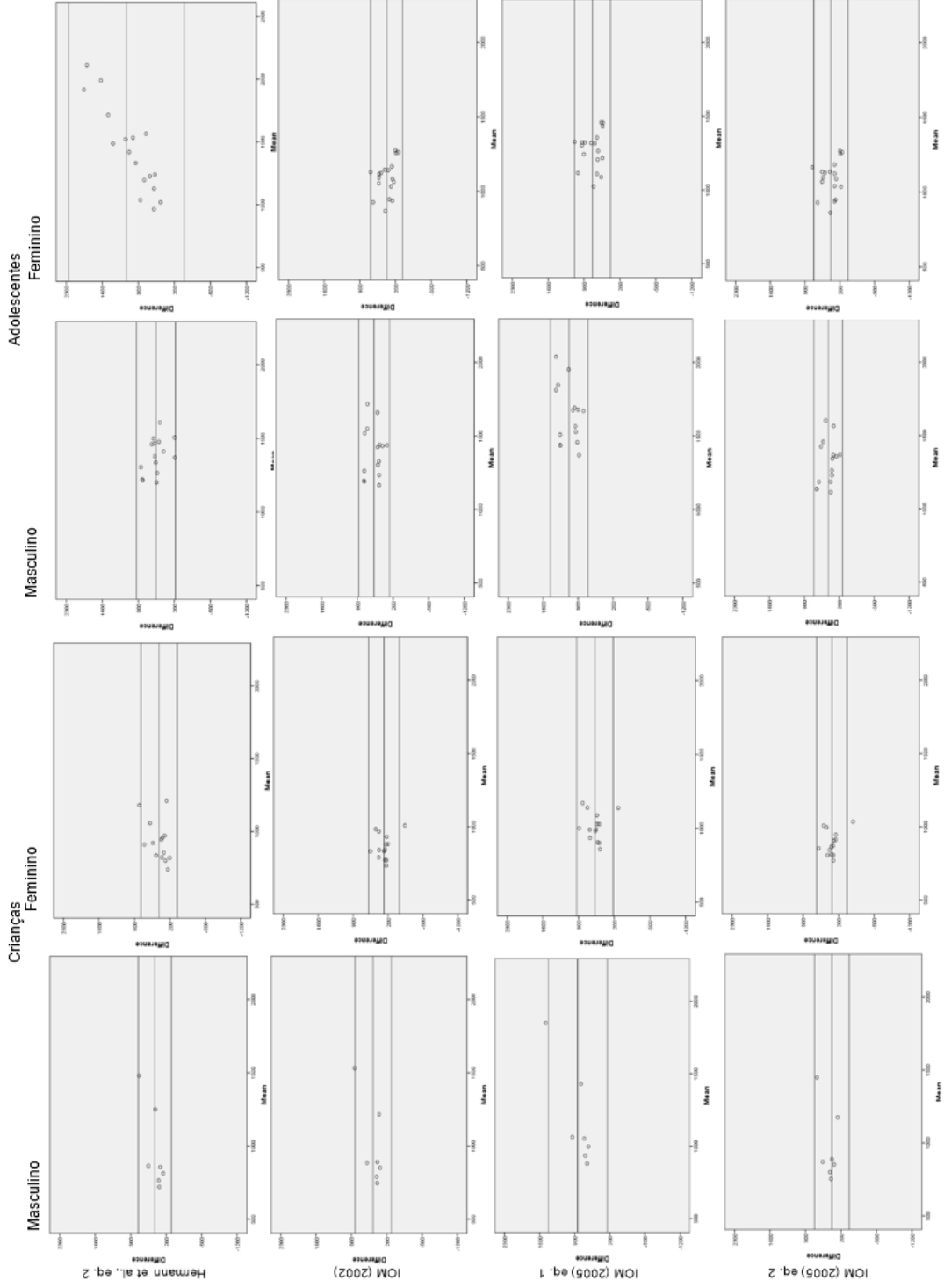
FIGURA 2 – Gráficos de Bland-Altman sobre equações de GER em comparação com GER obtido por CI
Adolescentes



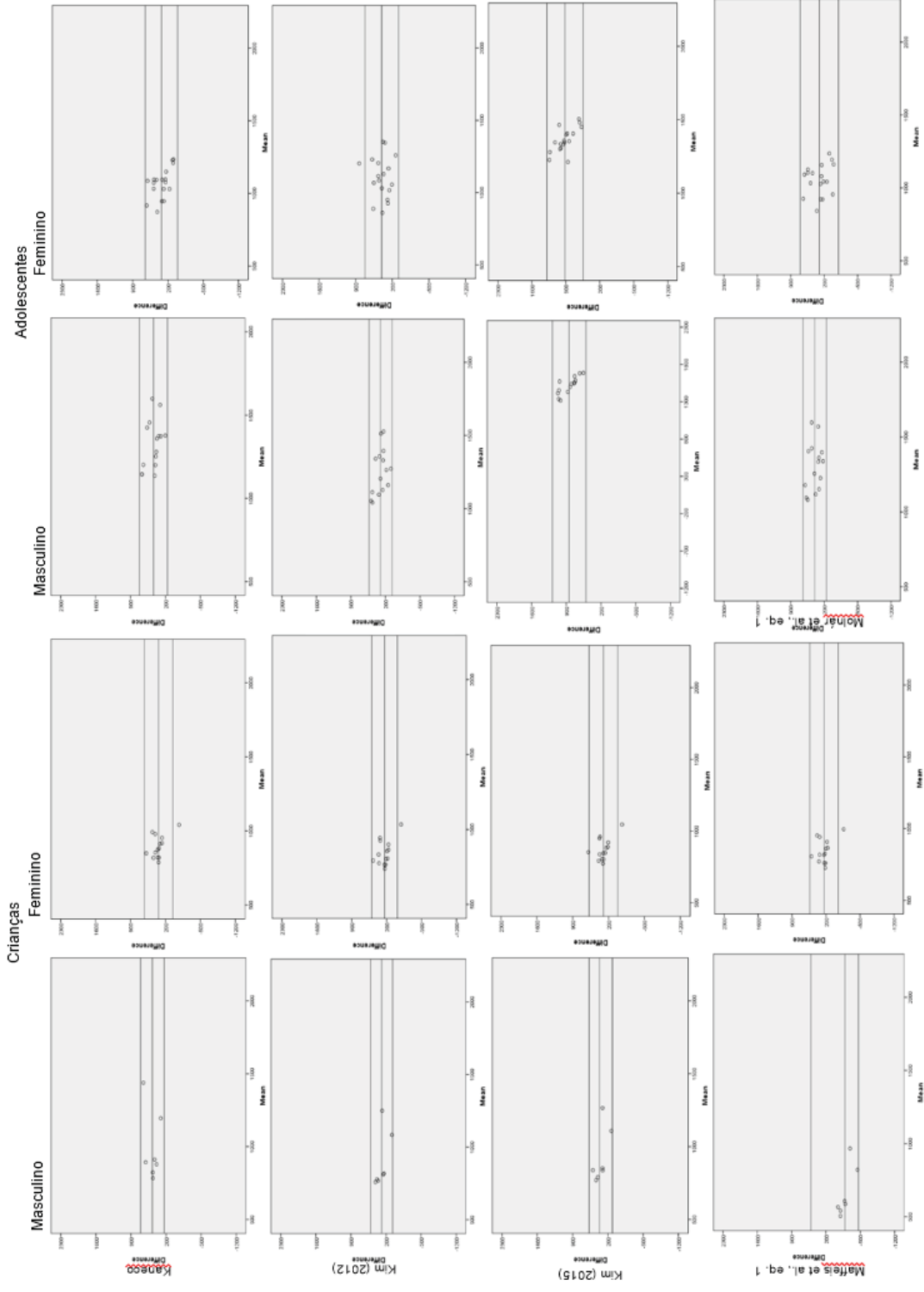
Continuação



Continuação



Continuação



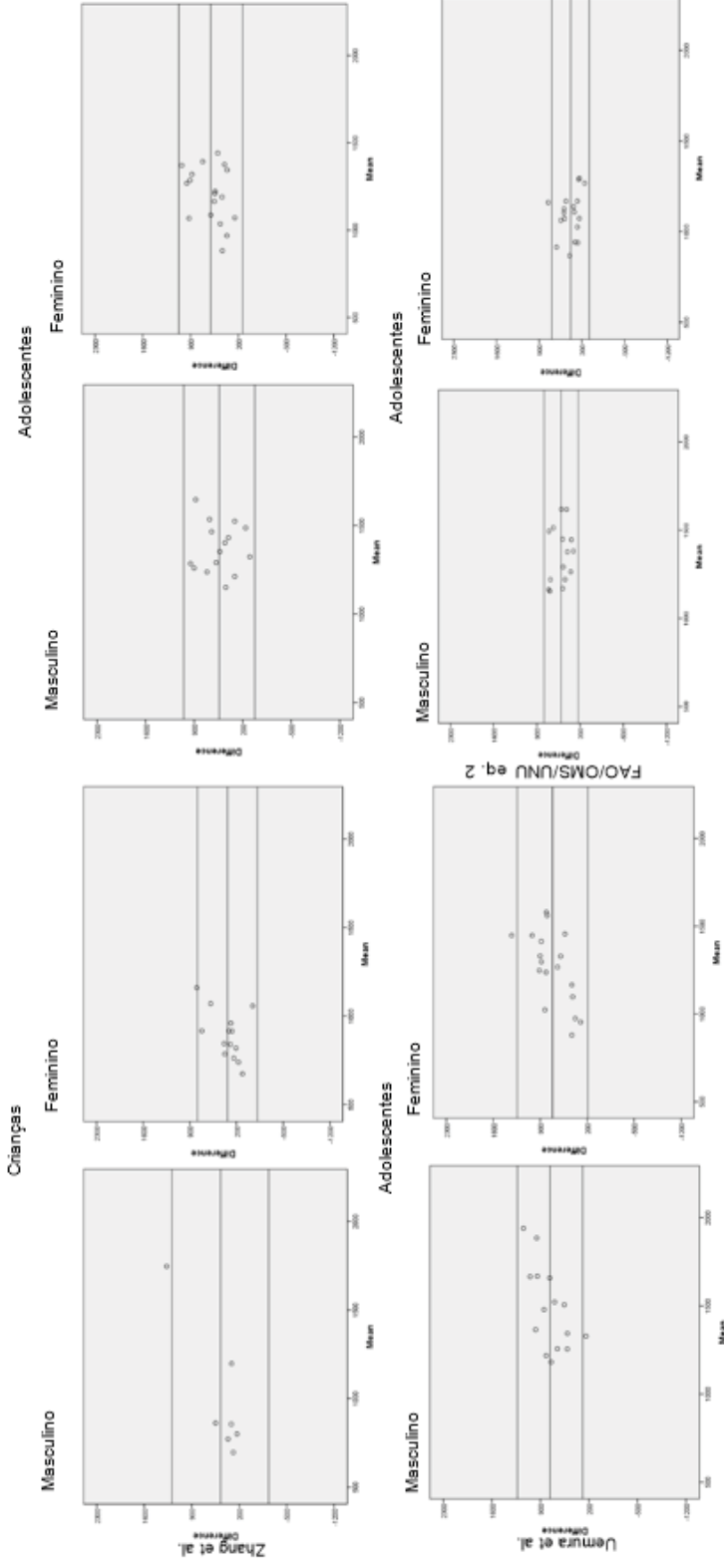
Continuação



Continuação



Continuação



Nota: GER: gasto energético em repouso; CI: calorimetria indireta.

Correlações de variáveis com o GER obtido por CI

Correlações entre as variáveis antropométricas e o GER dos grupos estudados foram analisadas no modelo de desenvolvimento. Conforme indicados na TABELA 4, foram encontradas correlações significativas mais fortes para as variáveis que comumente constituem equações preditivas para cálculo de GER como idade, peso, estatura, IMC, índice P/I, com destaque para a MLG (kg). De importância para o grupo estudado, também foi encontrada correlação significativa com os níveis de fenilalanina sanguínea.

TABELA 4 – Coeficientes de correlação para o GER obtido por CI com diferentes variáveis

Variáveis	R	P
Idade	0,739	<0,005*
Peso (kg)	0,775	<0,005**
Estatura (m)	0,759	<0,005*
IMC (kg/m ²)	0,689	<0,005**
P/I (z-score)	0,585	0,005*
E/I (z-score)	0,135	0,560*
IMC/I (z-score)	0,222	0,107*
GC (%)	0,183	0,189*
GC (Kg)	0,652	<0,005**
MLG (%)	-0,183	0,189*
MLG (kg)	0,786	<0,005**
Fenilalanina (mg/dL)	0,503	<0,005**
Ângulo de fase	0,159	0,254

Nota: GER: gasto energético em repouso; CI: calorimetria indireta; IMC: índice de massa corporal; P/I: índice peso-idade; E/I: índice estatura-idade; IMC/I: índice de massa corporal – idade; GC: gordura corporal; MLG: massa livre de gordura; índice Teste de Kolmogorov; *Coeficiente de correlação de Pearson; ** Coeficiente de correlação de Spearman. p <0,05.

Análise de regressão com variáveis características da fenilcetonúria

Análises de regressão linear multivariada foram realizadas para identificar a contribuição para o gasto energético de variáveis características da fenilcetonúria e porpor equações de regressão, tendo o GER mensurado pela CI como variável dependente. Três modelos mostraram que diferentes variáveis independentes foram preditoras significativas do GER (kcal) (TABELA 5). O modelo 1 utilizou apenas a variável MLG (kg) e demonstrou que a MLG explica em 65% (R^2 ajustado = 0,653) a variância do GER. O modelo 2 utilizou as variáveis peso e fenilalanina sanguínea e explicou em 62% (R^2 ajustado=0,621) a variância do GER. Por fim, o modelo 3 utilizou as variáveis peso e estatura e explicou em 60% (R^2 ajustado = 0,603) a variância do GER.

TABELA 5 - Análise de regressão linear múltipla de novas equações sugeridas usando GER (kcal) como variável dependente

Modelos de equações propostas	β	Beta	P	R	R²
Modelo 1					
Constante	435,732		<0,001	0,812	0,660
MLG (kg)	13,982	0,812	<0,001		
Modelo 2					
Constante	443,724		<0,001	0,797	0,635
Peso (kg)	8,937	0,693	<0,001		
Fenilalanina sanguínea (mg/dL)	11,001	0,194	0,045		
Modelo 3					
Constante	168,001		0,478	0,786	0,618
Peso (kg)	6,646	0,515	0,022		
Estatura (m)	312,699	0,286	0,194		

Nota: B: coeficiente não padronizado; Beta: coeficiente padronizado; R: coeficiente de correlação; R²: coeficiente de determinação; MLG: massa livre de gordura.

Os modelos de equação de GER propostos geraram novas médias de GER e os valores foram avaliados estatisticamente (TABELAS 6 e 7). Conforme o teste t pareado não se observou diferença estatística significativa ($p > 0,05$) entre os valores mensurados pela CI e os valores encontrados pela novas equações (TABELA 6). Segundo o teste de concordância ICC verificou-se boa correlação nas três equações propostas conforme o GER obtido por CI para as crianças e adolescentes de ambos os sexos, com pequeno valor de Δ (TABELA 7).

TABELA 6 – Estimativas de GER de crianças e adolescentes com PKU conforme as novas equações preditivas desenvolvidas.

	Crianças		Adolescentes	
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
Modelo 1 – MLG	773,79 ± 148,83	707,74 ± 66,29	1073,70 ± 145,76	919,37 ± 108,53
Modelo 2 - Peso e fenilalanina	773,00 ± 192,03	713,29 ± 66,25	1046,36 ± 120,67	941,77 ± 124,80
Modelo 3 - Peso e estatura	764,88 ± 141,34	697,43 ± 74,97	1052,18 ± 98,69	953,01 ± 111,34

Nota: GER: gasto energético em repouso; PKU: fenilcetonúria, CI: calorimetria indireta; MLG: massa livre de gordura. Teste t pareado, $p > 0,05$. *Não houve diferença estatística significativa entre o GER mensurado por CI e o GER estimado pelas novas equações.

TABELA 7 – Equações matemáticas obtidas pelo modelo de regressão linear múltipla e sua validação com o GER obtido por CI para crianças e adolescentes com PKU.

Variáveis utilizadas nos modelos	Equação matemática	ICC	Δ
1. MLG	GER (kcal) = 435,732 + (13,982 * MLG)	0,888	6,71 ± 62,72
2. Peso e fal	GER (kcal) = 443,724 + (8,937 * peso) + (11,001 * fal)	0,876	4,72 ± 41,11
3. Peso e est	GER (kcal) = 168,001 + (6,646 * peso) + (312,699 * est)	0,868	14,96 ± 62,52

Nota: ICC: Coeficiente de correlação intraclasse. Todos os ICC apresentaram $p < 0,05$. Δ : mensurado – calculado. MLG: massa livre de gordura. Fal: fenilalanina (mg/dL). Est: estatura. MLG em kg. Peso em kg. Estatura em m.

No entanto, apesar dos interessantes valores de R^2 e de Δ , as equações 1 e 2 para atingirem um poder estatístico de 0,8, precisariam de um tamanho amostral de 77 e 71 indivíduos, respectivamente, números esses que não atingimos neste estudo. Para a equação 3, para alcançar um poder estatístico de 0,942 são necessários 54 indivíduos, o que vai de encontro com o tamanho amostral de nosso estudo. Desta forma, confirmamos que a equação preditiva número 3, que envolve peso e estatura, pode ser utilizada para estimar o GER de crianças e adolescentes com PKU onde a CI não está disponível.

DISCUSSÃO

Conforme citado anteriormente, determinar ou estimar o GER em crianças e adolescentes com PKU é importante para adequar a prescrição nutricional conforme as restrições alimentares impostas pela doença de forma a manter o adequado crescimento e desenvolvimento saudável. Neste estudo, o GER de crianças e adolescentes brasileiros com PKU obtido pela CI foi comparado ao GER estimado por 29 equações preditivas disponíveis na literatura para a faixa etária de 5 a 19 anos e os determinantes do GER na PKU foram investigados.

Até o momento, apenas três estudos avaliaram o GER por CI de indivíduos com PKU. Allen et al., (1995) avaliaram 30 crianças e adolescentes australianas e verificaram que o GER foi de $1266,7 \pm 180,9$ kcal ($50,12$ kcal/kg) para o sexo masculino e $1124,0 \pm 244,7$ kcal ($41,57$ kcal/kg) para o sexo feminino, bem como, Quirk, Schmotzer e Singh (2010) verificaram que as adolescentes americanas ($n=36$) apresentaram GER de 1667 ± 406 kcal ($26,93$ kcal/kg). Ambos os resultados são superiores aos encontrados neste estudo. Entretanto, Alghamdi et al., (2021) encontraram GER de 1266 ± 597 kcal ($23,9 \pm 9,0$ kcal/kg) em adolescentes ($n=6$) no Reino Unido, valor este, em média de kcal/kg, inferior ao encontrado por nós.

A literatura destaca que a origem geográfica impacta significativamente a variabilidade interpopulacional, o que diminui a capacidade preditiva das equações disponíveis quando utilizadas em outros locais (OLIVIER; WENHOLD; BECKER, 2016; MOLINA-LUQUE et al., 2021). Henry e Rees (1991) referiram que indivíduos em regiões tropicais podem ser caracterizados

como tendo GER menor do que indivíduos em regiões temperadas. Neste estudo, nenhuma equação de predição tinha a mesma origem de nossos participantes, o que pode explicar a dificuldade em encontrar uma equação de predição com boa concordância.

Outro fator de impacto na variabilidade do GER é a etnia, principalmente devido às particulares características físicas (gordura corporal, massa magra, etc) (DUGAS et al., 2009). O metabolismo cerebral reduzido foi um elemento reconhecido precocemente da patologia da PKU o que pode explicar um menor GER na população com PKU (DOBROWOLSKI et al., 2022), pelo menos, naqueles com deterioração do quociente intelectual. Desvios na distribuição de altura e peso em comparação com a população de origem da equação podem influenciar o GER preditivo (QUIRK; SCHMOTZER; SINGH, 2010). Portanto, ainda há insuficientes dados publicados sobre este tema, permanecendo a lacuna sobre qual valor de kcal/kg ou qual equação de predição do GER poderia ser utilizada na prática clínica para esta população.

Este estudo evidenciou que apenas a equação preditiva de Henry (2005), também conhecida como equação de Oxford, para crianças do sexo masculino apresenta concordância em relação à CI e não diferiu estatisticamente do valor obtido pela CI. No entanto, esse resultado deve ser visto com cautela, visto o pequeno tamanho amostral do grupo de crianças do sexo masculino neste estudo. A equação de Henry foi proposta com base em uma compilação de 116 investigações, abrangendo a população europeia, americana, asiática e indivíduos da região dos trópicos (FUENTES-SERVIN et al., 2021). Para os demais grupos estudados, as crianças do sexo feminino e os adolescentes de ambos os sexos, nenhuma equação de predição apresentou boa acurácia, superestimando o GER. Assim, a CI é mais adequada para pacientes com PKU para estabelecer com precisão prescrições energéticas que promovam o equilíbrio energético.

Apenas um estudo avaliou a concordância entre o GER obtido pela CI e equações de predição em fenilcetonúricos. Como resultado, Quirk, Schmotzer e Singh (2010) verificaram que as equações (FAO/WHO/UNU (peso), FAO/WHO/UNU (peso e estatura), Harris Benedict, Molnár, Schofield (peso) e Schofield (peso e estatura)) subestimaram o GER obtido pela CI, o que corrobora com nossos resultados. No entanto, eles avaliaram apenas

adolescentes americanas do sexo feminino com PKU e investigaram somente seis equações de predição. Desta forma, mantêm-se a necessidade de propor e validar equações de predição de GER específicas para a população brasileira com PKU para melhorar a estimativa do GER nos locais em que a CI não está disponível.

No presente estudo, diversos fatores foram avaliados para compreender quais impactam significativamente no GER de crianças e adolescentes com PKU, e, as variáveis idade, MLG (kg), peso, IMC, índice peso/idade (z-score), gordura corporal (kg), fenilalanina sanguínea e estatura se mostraram capazes de prever o GER. Este resultado corrobora com a literatura, que refere que o GER é determinado principalmente pela MLG (SCHOFIELD; THORPE; SIMS, 2019; FRINGS-MEUTE et al., 2021), pois está metabolicamente envolvida em processos ativos (CÓRDOBA-RODRÍGUEZ et al., 2022) enquanto o peso reflete uma gama de diferentes composições corporais (CHIMA et al., 2020) mas pode prever o GER como a MLG (ALLEN et al., 1995). E, considerando que um aumento na MLG está correlacionado com um maior GER (OOI et al., 2021), parece ser mais interessante utilizar a MLG para cálculo da estimativa do GER.

A idade pode afetar o gaso energético bem como, a composição corporal (PIERS et al., 1998). Em crianças e adolescentes o GER absoluto aumenta com a idade e com a obesidade no entanto, é sugerido que isto não é observado após o ajuste do GER para a MLG (ZAPATA et al., 2021) enquanto outros autores verificaram aumento do GER em adolescentes com obesidade mesmo com o ajuste da MLG (BANDINI; SCHOELLER; DIETZ, 1990).

A variável estatura reflete as dimensões do esqueleto e os tamanhos associados dos órgãos e seus sistemas. Órgãos e tecidos aumentam em massa, assim como o GER, com maior estatura (HEYMSFIEL et al., 2019). O tamanho corporal, caracterizado principalmente pelo peso e estatura, está fortemente correlacionado com o GER (HEYMSFIEL et al., 2018).

Interessantemente, a variável fenilalanina sanguínea foi preditora do GER, apesar da equação proposta não ter atingido no número mínimo de indivíduos. O papel da fenilalanina sanguínea no metabolismo é um assunto pouco explorado, mas parece ser em consequência da alteração metabólica que contribui para alteração no estado nutricional e na composição corporal e,

dessa forma, afetarem o GER, haja visto que maiores níveis de MLG necessitam de maior ingestão de energia e de proteínas (naturais ou não) enquanto a restrição de proteínas naturais reduz a ingestão de gorduras e as necessidades energéticas são atendidas pelo maior consumo de carboidratos, algumas vezes de alto índice glicêmico, o que pode impactar na composição corporal, aumentando o %GC (HUEMER et al., 2007; MORETTI et al., 2016; EVANS; TRUBY; BONEH, 2017). Neste sentido, avaliação, acompanhamento e orientações nutricionais contínuas para melhorar o estado nutricional desta população permanecem necessárias.

Até o momento, nenhuma equação preditiva de GER foi elaborada para indivíduos com PKU ou para a população infanto-juvenil brasileira, e equações preditivas genéricas são utilizadas na prática clínica, na ausência de CI. Este estudo desenvolveu três equações preditivas de GER para crianças e adolescentes com PKU, a fim de fornecer melhores alternativas para profissionais de saúde determinarem o GER em locais onde a CI não está disponível. Ambas as três equações apresentam excelente concordância e apresentaram os menores valores de Δ dentre todas as 29 equações preditivas disponíveis na literatura avaliadas. As equações de peso e estatura apesar de terem apresentado menor valor de ICC pode ser útil para locais em que a BIA não está disponível. Em relação à equação que utiliza as variáveis peso e fenilalanina sanguínea, mais estudos são necessários para avaliar se os níveis elevados de fenilalanina teriam um impacto sobre o GER. No entanto, é importante ressaltar que a aplicação das novas equações preditivas em outras amostras deve ocorrer em indivíduos com características similares às da amostra que geraram as equações em termos de MLG (kg), peso, estatura e controle metabólico da doença.

Nosso estudo é o primeiro a investigar o GER de crianças e adolescentes brasileiros com PKU, verificar a concordância do GER com equações preditivas disponíveis, determinar as variáveis que influenciam o GER na PKU e sugerir esboços de equações de predição do GER para esta população. E, embora este estudo tenha um tamanho amostral superior aos estudos já publicados neste cenário, os indivíduos recrutados não representam todas as crianças e adolescentes com PKU do Estado do Paraná, resultando em um possível resultado parcial sobre o GER, sobre a avaliação da

concordância das equações disponíveis e limita a proposta de novas equações preditivas de GER. As limitações de recursos exigiram o uso de BIA em vez de uma medida padrão-ouro como a absorciometria de raios X de dupla energia (DEXA) para a análise da composição corporal. E o tamanho limitado da amostra não possibilitou separar os participantes conforme o estágio puberal. Por isso, mais estudos com maior tamanho amostral, considerando o estágio puberal e o tipo de PKU devem ser conduzidos.

CONCLUSÃO

Este é o primeiro estudo que avaliou o GER de crianças de adolescentes brasileiras e avaliou a precisão das equações preditivas disponíveis na literatura para esta faixa etária, demonstrando que a maioria das equações disponíveis superestimam o GER desta população.

Este estudo também verificou que a idade, o peso, a estatura, o IMC, o índice peso/idade, a gordura corporal, a MLG e a fenilalanina sanguínea são preditores do GER nesta população e propomos uma equação preditiva de GER para crianças e adolescentes com PKU com base nas variáveis peso e estatura para ser utilizada em locais onde a CI não está disponível.

Estudos futuros devem investigar os motivos pelo qual a fenilalanina sanguínea interfere no GER e estudos com CI em crianças e adolescentes com PKU com maior tamanho amostral são necessários para validar nossas propostas de equações de predição.

AGRADECIMENTOS

À FEPE e em especial, a dra Mouseline Torquato Domingos, dra Ivy Hulbert Falcão Furtado, Natália Cristina Shimada, Adriana Rodrigues de Lima, Aline dos Santos Nocera e Sonia Patrícia Klein, pelo auxílio e apoio na realização desta pesquisa. À nutricionista Tatiane dos Santos que tanto colaborou na coleta de dados da pesquisa. A todos os pacientes que tornaram possível este estudo.

REFERÊNCIAS

- ACAR-TEK, N.; AGAGÜNDÜZ, D.; ÇELİK, B.; BOZBULUT, R. Estimation of resting energy expenditure: validation of previous and new predictive equations in obese children and adolescents. **J Am Coll Nutr**. v. 36, n. 6, p. 470-480, 2017.
- ALGHAMDI, N.; ALFHEEAID, H.; COCHRANE, B.; ADAM S.; GALLOWAY, P.; COZENS, A.; et al. Mechanisms of obesity in children and adults with phenylketonuria on contemporary treatment. **Clin Nutr ESPEN**. v. 46, p. 539-543, 2021.
- ALLEN, J. R.; MCCAULEY, J. C.; WATERS, D. L.; O'CONNOR, J.; ROBERTS, D. C.; GASKIN, K. J. Resting energy expenditure in children with phenylketonuria. **Am J Clin Nutr**. v. 62, p. 62:797–801, 1995.
- ALMEIDA, B. N. F.; LAUFER, J. A.; MEZZOMO, T. R.; SHIMADA, N. C.; FURTADO, I. H. F.; DIAS, M. R. M. G.; et al. Nutritional and metabolic parameters of children and adolescents with phenylketonuria. **Clin Nutr ESPEN**. v. 37, p. 44-49, 2020.
- ALTMAN, P.; DIETTMER, D. eds. **Metabolism**. Bethesda, MD: Federation of American Societies for Experimental Biology, 1968.
- AMARO-GAHETE, F. J.; JURADO-FASOLI, L.; DE-LA-O A.; GUTIERREZ, Á.; CASTILLO, M. J.; RUIZ, J. R. Accuracy and validity of resting energy expenditure predictive equations in middle-aged adults. **Nutrients**. v. 10, n. 11, p. 1635, 2018.
- AMARO-GAHETE, F. J.; SANCHEZ-DELGADO, G.; ALCANTARA, J. M. A.; MARTINEZ-TELLEZ, B.; MUÑOZ-HERNANDEZ, V.; MERCHAN-RAMIREZ, E.; et al. Congruent validity of resting energy expenditure predictive equations in young adults. **Nutrients**. v. 11, n. 2, p. 223, 2019.
- BANDINI, L.G.; SCHOELLER, D.A.; DIETZ, W.H. Energy expenditure in obese and nonobese adolescents. **Pediatr Res**. v. 27, p. 198–202, 1990.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 76p, 2011.**
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: PKU**. 2019.
- BROWNING, M. G.; EVANS, R. K. The contribution of fat-free mass to resting energy expenditure: implications for weight loss strategies in the treatment of adolescent obesity. **Int J Adolesc Med Health**. v. 27, n. 3, p. 241-6, 2015.

CHIMA, L.; MULROONEY, H. M.; WARREN, J.; MADDEN, A. M. A systematic review and quantitative analysis of resting energy expenditure prediction equations in healthy overweight and obese children and adolescents. **J Hum Nutr Diet**. v. 33, n. 3, p. 373-385, 2020.

CÓRDOBA-RODRÍGUEZ, D. P.; IGLESIA, I.; GOMEZ-BRUTON, A.; RODRÍGUEZ, G.; CASAJÚS, J. Á.; MORALES-DEVIA, H.; et al. Fat-free/lean body mass in children with insulin resistance or metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. **BMC Pediatrics**. v. 22, p. 58, 2022.

DERUMEAUX-BUREL, H.; MEYER, M.; MORIN, L.; BOIRIE, Y. Prediction of resting energy expenditure in a large population of obese children. **Am J Clin Nutr**. v. 80, p. 1544-50, 2004.

DOBROWOLSKI, S. F.; PHUA, Y. L.; VOCKLEY, J.; GOETZMAN, E.; BAIR, H. Phenylketonuria oxidative stress and energy dysregulation: Emerging pathophysiological elements provide interventional opportunity. **Mol Genet Metab**. v. 136, n. 2, p. 111-117, 2022.

DUGAS, L. R.; COHEN, R.; CARSTENS, M. T.; SCHOFFELEN, P. F. M.; LUKE, A.; DURAZO-ARVIZU, R. A.; et al. Total daily energy expenditure in black and white, lean and obese South African women. **Eur J Clin Nutr**. v. 63, n. 5, p. 667-673, 2009.

EVANS, M.; TRUBY, H.; BONEH, A. The relationship between dietary intake, growth and body composition in Phenylketonuria. **Mol Genet Metab**. v. 122, n. 1-2, p. 36-42, 2017.

FAO/WHO/UNU. **Energy and Protein Requirements: Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation**. Geneva: World Health Organization, 1985.

FIRMAN, S.; RAMACHANDRAN, R.; WHELAN, K.; WITARD, O. C.; O'KEEFFE, M. Protein status of people with phenylketonuria: a scoping review protocol. **BMJ Open**. v. 11, p. e049883, 2021.

FRINGS-MEUTHEN, P.; HENKEL, S.; BOSCHMANN, M.; CHILIBECK, P. D.; CRUZ, J. R. A.; HOFFMANN, et al. Resting energy expenditure of master athletes: accuracy of predictive equations and primary determinants. **Front Physiol**. v. 12, p. 641455, 2021.

FUENTES-SERVÍN, J.; AVILA-NAVA, A.; GONZÁLEZ-SALAZAR, L. E.; PÉREZ-GONZÁLEZ, A. O.; SERVÍN-RODAS, M. D. C.; SERRALDEZUÑIGA, A. E. Resting energy expenditure prediction equations in the pediatric population: a systematic review. **Front Pediatr**. v. 6, n. 9, p. 795364, 2021.

HENRY, C. J. Basal metabolic rate studies in humans: measurement and development of new equations. **Public Health Nutr**. v. 8, n. 7A, p. 1133-1152, 2005.

HENRY, C. J.; REES D. G. New predictive equations for the estimation of basal metabolic rate in tropical peoples. **Eur J Clin Nutr**. v. 45, p. 177-85, 1991.

HERRMANN, S. D.; MCMURRAY, R. G.; KIM, Y.; WILLIS, E. A.; KANG, M.; MCCURDY, T. The influence of physical characteristics on the resting energy expenditure of youth: A meta-analysis. **Am J Hum Biol.** v. 29, p. e22944, 2017.

HEYMSFIELD, S. B. Human energy expenditure: advances in organ-tissue prediction models. **Hum Physiol.** v.19, n. 9, p. 1177-1188, 2018.

HEYMSFIELD, S. B.; THOMAS, D. M.; BOSY-WESTPHAL, A.; MÜLLER, M. J. The anatomy of resting energy expenditure: body composition mechanisms. **Eur J Clin Nutr.** v. 73, n. 2, p. 166-171, 2019.

HEYWARD, V. H.; STOLARCZYK, L. M. **Avaliação da composição corporal aplicada: fundamentos da composição corporal.** São Paulo: Manole, 2000.

HUEMER, M.; HUEMER, C.; MOSLINGER, D.; HUTER, D.; STÖCKLER-IPSIROGLU, S. Growth and body composition in children with classical phenylketonuria: results in 34 patients and review of the literature. **J Inherit Metab Dis.** v. 30, n. 5, p. 694-9, 2007.

ILGAZ, F.; PINTO, A.; GÖKMEN-ÖZEL, H.; ROCHA, J. C.; VAN DAM, E.; AHRING, L.; et al. Long-term growth in Phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. **Nutrients.** v. 11, n. 9, p. 2070, 2019.

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). Nutrient recommendations: dietary reference intakes (DRI). **Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids.** Washington: The National Academy Press, 2005.

INSTITUTE OF MEDICINE. Panel on Macronutrients; Panel on the Definition of Dietary Fiber; Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients; Subcommittee on Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes; Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes; Food and Nutrition Board; Institute of Medicine of the National Academies (US). **Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids.** Chapter 5. Energy; The National Academies Press: Washington, p. 107–264, 2002.

KANECO, K.; ITO, C.; KOIZUMI, K.; WATANABE, S.; UMEDA, Y.; ISHIKAWA-TAKATA, K. Resting energy expenditure (REE) in six-to seventeen-year-old Japanese children and adolescents. **J Nutr Sci Vitaminol.** v. 59, n. 4, p. 299-309, 2013.

KIM, J-H.; KIM, M-H.; KIM, G-S.; PARK, J-S.; KIM, E-K. Accuracy of predictive equations for resting metabolic rate in Korean athletic and non-athletic adolescents. **Nutr Res Pract.** v. 9, n. 4, p. 370-378, 2015.

KIM, M. H.; KIM, J. H.; KIM, E. K. Accuracy of predictive equations for resting energy expenditure (REE) in non-obese and obese Korean children and adolescents. **Nutr Res Pract.** v. 6, p. 51–60. 2012.

KOO, T. K.; LI, M. Y. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. **J Chiropr Med.** v. 15, n. 2, p. 155–163, 2016.

KYLE, U. G.; BOSAEUS, I.; DE LORENZO A. D.; DEURENBERG, P.; ELIA, M., GÓMEZ, J. M.; et al. Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. **Clin. Nutr.** v. 23, n. 5, p. 1226-43, 2004.

MADDEN, A. M.; MULROONEY, H. M.; SHAH, S. Estimation of energy expenditure using prediction equations in overweight and obese adults: a systematic review. **J Hum Nutr Diet.** v. 29, n. 4, p. 458-76, 2016.

MAFFEIS, C.; SCHUTZ, Y.; MICCIOLO, R.; ZOCCANTE, L.; PINELLI, L. Resting metabolic rate in six- to ten-year-old obese and nonobese children. **J. Pediatr.** v. 122, n. 4, p. 556–562, 1993.

MANTA-VOGLI, P. D.; DOTSIKAS, Y.; LOUKAS, Y. L.; SCHULPIS, K. H. The phenylketonuria patient: A recent dietetic therapeutic approach. **Nutr Neurosci.** v. 23, n.8, p. 628-639, 2020.

MOLINA-LUQUE, R.; CARRASCO-MARIN, F.; MÁRQUZ-URRIZOLA, C.; ULLOA, N.; ROMERO-SALDAÑA, M.; MOLINA-RECIO, G. Accuracy of the resting energy expenditure estimation equations for healthy women. **Nutrients.** v. 3, p. 345, 2021.

MOLNÁR, D.; JEGES, S.; ERHARDT, E.; SCHUTZ, Y. Measured and predicted resting metabolic rate in obese and nonobese adolescents. **J Pediatr.** v.127, n. 4, p. 571–577, 1995.

MORETTI, F.; PELLEGRINI, N.; SALVATICI, E.; ROVELLI, V.; BANDERALI, G.; RADAELLI, G.; et al. Dietary Glycemic index, Glycemic load and metabolic profile in children with Phenylketonuria. **Nutr Metab Cardiovasc Dis.** v. 27, n. 2, p. 176-182, 2016.

MÜLLER, M.; BOSY-WESTPHAL, A.; KLAUS, S.; KREYMAN, G.; LÜHRMANN P. M.; NEUHÄUSER-BERTHOLD, M.; NOACK, R.; et al. World Health Organization equations have shortcomings for predicting resting energy expenditure in persons from a modern, affluent population: generation of a new reference standard from a retrospective analysis of a German database of resting energy expenditure¹⁻³. **Am J Clin Nutr.** v. 80, n. 5, p. 1379-90, 2004.

NOGUEIRA, Z. D.; BOA-SORTE, N.; LEITE, M. E. Q.; TORALLES, M. B. P.; AMORIM, T. Metabolic control and body composition of children and adolescents with Phenylketonuria. **Rev Paul Pediatría.** v. 39, p. e2020095, 2021.

OLIVIER, N.; WENHOLD, F. A. M.; BECKER, P. Resting energy expenditure of black overweight women in South Africa is lower than of white women. **Ann Nutr Metab.** v. 69, n. 1, p. 24-30, 2016.

OOI, D. S. Q.; LING, J. Q. R.; ONG, F. Y.; TAI, E. S.; HENRY, C. J.; LEOW, M. K. S.; et al. Branched Chain Amino Acid supplementation to a hypocaloric diet

does not affect resting metabolic rate but increases postprandial fat oxidation response in overweight and obese adults after weight loss intervention.

Nutrients. v. 13, p. 4245, 2021.

PIERS, L. S.; SOARES, M. J.; MCCORMACK, L. M.; O'DEA, K. Is there evidence for an age-related reduction in metabolic rate? **J Appl Physiol**. v. 85, p. 2196 – 204, 1998.

QUIRK, M. E.; SCHMOTZER, B. J.; SINGH, R. H. Predictive equations underestimate resting energy expenditure in female adolescents with phenylketonuria. **J Am Diet Assoc**. v. 110, n. 6, p. 922-25, 2010.

ROCHA, J. C.; VAN SPRONSEN, F. J.; ALMEIDA, M. F.; SOARES, G.; QUELHAS, D.; RAMOS, E.; et al. Dietary treatment in phenylketonuria does not lead to increased risk of obesity or metabolic syndrome. **Mol Genet Metab**. v. 107, p. 659–663, 2012.

SCHMELZLE, H.; SCHRODER, C.; ARMBRUST, S.; UNVERZAGT, S.; FUSCH, C. Resting energy expenditure in obese children aged 4 to 15 years: Measured versus predicted data. **Acta Paediatr**. v. 93, n. 6, p. 739–746, 2004.

SCHOFIELD, K. L.; THORPE, H.; SIMS, S. T. Resting metabolic rate prediction equations and the validity to assess energy deficiency in the athlete population. **Exp Physiol**. v. 104, p. 469–475, 2019.

SCHOFIELD, W. N. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. **Hum Nutr Clin Nutr**. v. 39, suppl 1, p.5-41, 1985.

SOUSA, C.; ALMEIDA, M. F.; BARBOSA, C. S.; MARTINS, E.; JANEIRO, P.; ALMEIDA, I. T.; et al. The European Phenylketonuria Guidelines and the challenges on management practices in Portugal. **J Pediatr Endocrinol Metabol**. v. 32, n. 6, p. 623-629, 2019.

TALBOT F. Basal metabolism standards for children. **Am J Dis Child**. v. 55, p. 455, 1938.

TVERSKAYA, R.; RISING, R.; BROWN, D.; LIFSHITZ, F. Comparison of several equations and derivation of a new equation for calculating basal metabolic rate in obese children. **J Am Coll Nutr**. v. 17, p. 333–336, 1998.

UEMURA, A.; MEXITALIA, M.; SUSANTO, J. C.; YAMAUCHI, T. Validating predictive factors for resting energy expenditure of adolescents in Indonesia. **Int J Food Sci Nutr**. v. 63, n. 2, p. 145-52, 2012.

VAN SPRONSEN, F. J.; VAN WEGBERG, A. M.; AHRING, K.; BÉLANGER-QUINTANA, A.; BLAU, N.; BOSH, A. M.; et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. **Lancet Diabetes Endocrinol**. v. 5 n. 9, p. 743–56, 2017.

VAN WEGBERG, A. M. J.; MACDONALD, A.; AHRING, K.; BÉLANGER-QUINTANA, A.; BLAU, N.; BOSH, A. M.; et al. The complete European

guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. **Orphanet J Rare Dis.** v. 12, p. 162, 2017.

WEIR, J. B. D. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. **J Physiol.** v. 109, n. 1-2, p. 1-9, 1949.

WESTERTERP, K. R. Exercise, energy expenditure and energy balance, as measured with doubly labelled water. **Proc Nutr Soc.** v. 77, n. 1, p. 4-10, 2018.

WHITE, D. A.; STAGGS, V. S.; WILLIAMS, V.; EDWARDS, T. C.; SHOOK, R.; SHAKHNOVICH, V. Handheld indirect calorimetry as a clinical tool for measuring resting energy expenditure in children with and without obesity. **Child Obes.** v. 15, n. 4, p. 1-8, 2019.

ZAPATA, J. K.; CATALÁN, V.; RODRIGUEZ, A.; RAMÍREZ, B.; SILVA, C.; ESCALADA, J.; et al. Resting energy expenditure is not altered in children and adolescents with obesity. Effect of age and gender and association with serum leptin levels. **Nutrients.** v. 13, n. 4, p. 1216, 2021.

ZHANG, L.; CHEN, R.; LI, R.; CHEN, M-Y.; HUANG, R.; LI, Z-N. Evaluating the predictive factors of resting energy expenditure and validating predictive equations for Chinese obese children. **World J Pediatr.** v. 14, n. 2, p. 160-167, 2018.

4.3 ADULTOS COM DIAGNÓSTICO PRECOCE DE FENILCETONÚRIA TEM GASTO ENERGÉTICO EM REPOUSO SUPERIOR A ADULTOS COM DIAGNÓSTICO TARDIO

RESUMO

Introdução: Até o momento, há uma lacuna sobre o gasto de energia em repouso (GER) em adultos com fenilcetonúria (PKU), se o tipo da PKU e momento do diagnóstico interferem no GER e, se as equações preditivas desenvolvidas para a população em geral são válidas para adultos com PKU.

Objetivo: Comparar o GER de indivíduos adultos com PKU com indivíduos adultos saudáveis e, secundariamente, examinar o GER de adultos com PKU conforme o tipo e o momento do diagnóstico, e verificar a concordância de equações preditivas de GER comumente utilizadas.

Métodos: Estudo de concordância com adultos com PKU e grupo de comparação (GC) com adultos saudáveis. Foram realizadas avaliações antropométricas, de composição corporal e avaliação do GER por calorimetria indireta (CI). Os resultados obtidos pela CI foram comparados com equações preditivas. Teste t independente, teste t pareado de Student, Coeficiente de Correlação Intraclasse e gráficos de Bland-Altman foram aplicados.

Resultados: Foram avaliados 69 adultos (PKU: 36; GC: 33). O GER de adultos com PKU leve e clássica é similar ($p > 0,05$) e, é similar ao GC ($p > 0,05$). O GER de indivíduos com diagnóstico precoce é maior ($p < 0,05$) que o GER de indivíduos com diagnóstico tardio de PKU. O GER obtido pela CI diferiu ($p < 0,05$) de todos os GER estimados. Gráficos de Bland-Altman revelaram que a relação entre a média e o viés do GER medido foi significativa ($p < 0,05$) para todas as equações analisadas.

Conclusão: O diagnóstico tardio da PKU mostrou menor GER em relação à indivíduos com diagnóstico precoce. O GER de adultos com PKU não difere em relação ao tipo de PKU, bem como, não difere do GC. As equações preditivas superestimam o GER.

Palavras-chave: Fenilcetonúria clássica. Equações de predição. Composição corporal. Calorimetria indireta. Diagnóstico tardio. Diagnóstico precoce.

INTRODUÇÃO

A fenilcetonúria (PKU), causada por variantes no gene (12q22-q24.2) da fenilalanina hidroxilase (PAH), é o fenótipo mendeliano autossômico recessivo mais comum do metabolismo de aminoácidos com uma estimativa de 450.000 indivíduos afetados em todo o mundo (HILLERT et al., 2020). A enzima PAH, expressa predominantemente no fígado (mas também no rim e pâncreas), é responsável pela conversão de fenilalanina em tirosina em uma reação que requer o co-substrato tetrahidrobiopterina (BH₄) (ELHAWARY et al., 2022).

Em pacientes não tratados com PKU, as concentrações sanguíneas de fenilalanina aumentam significativamente, resultando em ácido fenilpirúvico excretado na urina. Por outro lado, as concentrações de tirosina são geralmente um pouco baixas. Pacientes não tratados são caracterizados por deficiência intelectual grave, epilepsia, convulsões, comportamentos psicológicos, microcefalia adquirida, hipopigmentação generalizada da pele e odor de mofo (MANTA-VOGLI, et al., 2020; ELHAWARY et al., 2022).

A PKU foi o primeiro distúrbio a se beneficiar de exames de recém-nascidos e pode ser manejável se detectado no início da vida. O tratamento visa reduzir a concentração sanguínea de fenilalanina por meio de tratamento dietético enquanto novos mecanismos de drogas são estudados (VAN SPROSEN et al., 2021).

Indivíduos com PKU, especialmente as mulheres, têm tendência a se tornarem obesas devido à restrição de proteínas imposta, juntamente com uma maior escolha de alimentos ricos em carboidratos, especialmente aqueles com alto índice glicêmico (BURRAGE et al., 2012; ROCHA; MCDONALD; TREFZ, 2013; MORETTI et al., 2016). O índice de massa corporal (IMC), um marcador indireto de gordura corporal, aumenta com a idade na população de PKU, assim como, correlaciona com a concentração de fenilalanina no sangue (ROBERTSON et al., 2013). A composição corporal é conhecida por influenciar o gasto de energia em repouso (GER) e está intimamente relacionada aos indicadores de saúde (RONQUE et al., 2007; QUIRK; SCHOMOTZER; SING, 2010).

É necessário enfatizar a associação do aumento da fenilalanina sérica com mudanças na síntese de adiponectina, uma adipocina reguladora da

homeostase energética que pode afetar o metabolismo corporal dependendo do nível sérico de fenilalanina (SCHULPIS et al., 2005; COHEN; SPIEGELMAN, 2016; VERDUCI et al., 2016)

Normalmente, o GER é determinado por água duplamente rotulada ou calorimetria indireta (IC). Entretanto, a maioria dos centros de cuidados nutricionais não possui este equipamento devido ao alto custo, à necessidade de protocolos específicos e à duração do teste. Alternativamente, as determinações do gasto energético são previstas usando equações preditivas baseadas em abordagens estatísticas, como a aplicação das equações de Harris-Benedict (HARRIS; BENEDICT, 1919; AMARO-GAHETE et al., 2018; DELSOGLIO et al., 2019). Até o momento, pouco se sabe sobre o gasto energético em adultos com PKU (ALGHAMDI et al., 2021) e nenhuma equação foi proposta para este grupo populacional.

A alta precisão na estimativa do gasto de energia é essencial para uma prescrição nutricional apropriada. Entretanto, existe uma lacuna no gasto de energia na fenilcetonúria, se o tipo de PKU (leve ou clássico) e o tempo de diagnóstico (precoce ou tardio) interferem com GER, se GER difere de indivíduos saudáveis, e se as equações preditivas desenvolvidas para a população em geral também são válidas para adultos com PKU. Portanto, colocamos a hipótese de que o GER dos indivíduos com PKU é menor do que o GER dos indivíduos saudáveis. O objetivo principal do estudo foi comparar o GER de indivíduos adultos com PKU com indivíduos saudáveis. O objetivo secundário foi examinar o GER de acordo com o tipo e o tempo do diagnóstico de PKU, e verificar a concordância das equações preditivas comumente usadas.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo de concordância de caráter transversal com indivíduos adultos com PKU, atendidos no ambulatório de Triagem Neonatal da Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional (FEPE) em Curitiba, PR, Brasil. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) sob nº 3.599.551. O estudo ocorreu entre setembro de 2018 e outubro de 2021.

Todos os pacientes do ambulatório, com idade superior a 18 anos, foram convidados a participar do estudo conforme os critérios de elegibilidade e foram denominados de grupo de investigação (GI). O ambulatório apresentava em 2019, 92 pacientes com idade entre 18 e 44 anos. Os critérios de inclusão para o estudo foram diagnóstico de PKU, assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo participante ou pelo seu responsável legal. Foram excluídos do estudo pacientes com condição psiquiátrica ou neurocognitiva que impedia a realização de CI (definida pelo julgamento clínicos dos investigadores); gravidez ou lactação; cadeirantes; pacientes em uso de BH₄ ou presença de outra doença crônica.

O grupo de comparação (GC) foi composto de indivíduos sadios com idade entre 18 e 44 anos, recrutados na comunidade de Curitiba, PR, Brasil, no mesmo período. Todos os participantes assinaram o TCLE.

Após o consentimento para participar da pesquisa, nutricionistas treinados coletaram as informações antropométricas, de composição corporal, avaliação do GER e demais variáveis apresentadas no estudo. Todas as aferições foram realizadas no mesmo momento, entre 7 e 10 horas da manhã, após o jejum noturno de 10-12 horas. Os participantes foram orientados a não realizar exercício físico, não consumir cafeína e álcool 24 horas antes da avaliação e esvaziar a bexiga antes do exame. Os instrumentos utilizados no estudo foram previamente calibrados.

Caracterização da amostra

Para a caracterização dos participantes foram obtidas informações sobre sexo e data de nascimento, tipo de PKU do portador (leve ou clássica) e o momento de diagnóstico (precoce, até 30 dias de nascimento, ou tardio) (BRASIL, 2020).

Controle metabólico da doença

Os dados de fenilalanina sanguínea dos últimos 12 meses, contidos nos prontuários médicos, foram avaliados. Foi considerado bom controle metabólico quando os níveis estavam ≤ 10 mg/dL (BRASIL, 2020).

Avaliação antropométrica e da composição corporal

A aferição do peso corporal foi realizada com o auxílio de uma balança analógica com precisão de 0,1 kg. Para a aferição da estatura foi utilizado um estadiômetro vertical, com escala de 35 a 213 cm e resolução de 0,5 cm. Ambos os procedimentos seguiram as orientações do Ministério da Saúde (BRASIL, 2011). Todos os participantes utilizavam roupas leves e estavam sem calçados. O índice de massa corporal (IMC) (kg/m^2) foi calculado usando estatura aferida (m) e o peso corporal (kg).

A aferição da composição corporal foi realizada com auxílio de bioimpedância tetrapolar (Maltron BioScan 916/916S device), com impedância de 100 a 1000, precisão de ± 3 , e frequência de 50 KHz. As mensurações foram realizadas no lado direito do corpo, com o participante em posição supina, com os braços em ângulo de 45° em relação ao corpo e as pernas ligeiramente afastadas, sobre uma superfície não condutora, conforme as instruções do fabricante. Os eletrodos transmissores foram colocados na superfície posterior da mão direita, na falange distal do terceiro metacarpo e na superfície anterior do pé direito, na falange distal do segundo metatarso, e ao menos 5 cm de distância dos eletrodos receptores, os quais foram colocados entre o processo estiloide do rádio e a ulna, e entre os maléolos medial e lateral do tornozelo (HEYWARD; STOLARCZK, 2000; KYLE et al., 2004). O aparelho forneceu o percentual de gordura corporal (%GC) e a massa livre de gordura (MLG) (kg e %).

Mensuração do GER

A mensuração do GER foi realizada por CI (Sensormedics, Vmax Encore, Carefusion, CA, USA) no modo canópia (respiração espontânea) transparente, na Unidade Metabólica do Departamento de Nutrição da UFPR, conforme as instruções e configurações do fabricante.

O aparelho era ligado 30 minutos antes das avaliações. Então, a calibração era realizada utilizando-se uma mistura de gases de concentração padronizada conhecida (Cal 1: 16% O₂, 4% CO₂; Cal 2: 26% O₂ e 0% CO₂) antes de cada teste para verificar o funcionamento ideal do aparelho.

Para realização do teste, os indivíduos permaneceram em decúbito dorsal na maca durante dez minutos. Após esse período, a avaliação foi realizada durante 30 minutos consecutivos ou até que o estado estacionário (definido como nenhuma variação superior a 5% durante 5 minutos consecutivos) fosse atingido. Dados do período adaptativo de 10 minutos foram descartados. Os participantes foram instruídos a evitar falar e relaxar sem adormecer durante todo o exame. O ambiente era silencioso, escuro, com temperatura ambiente e umidade relativa do ar mantidas entre 21 e 25°C e 40 e 60%, respectivamente. O GER diário foi calculado pela equação de Weir (WEIR, 1949) a partir do consumo de O₂ e do CO₂ produzido.

Equações preditivas

Foram selecionadas equações para população adulta saudável de 18 a 60 anos, comumente utilizadas na prática clínica, que utilizavam parâmetros de peso, estatura, idade, sexo, GC e/ou MLG, conforme discriminadas na TABELA 1.

TABELA 1 – Equações preditivas de GER utilizadas no presente estudo

Autores	Equações preditivas de GER (kcal/24h) para adultos	
	Masculino	Feminino
Cunningham (1991)	$370 + 21,6 * MLG$	
FAO/WHO/UNU (2001)	18-29 anos: $15,057 * P + 692,2$ 30-60 anos: $11,72 * P + 873,1$	18-29 anos: $14,818 * P + 486,6$ 30-60 anos: $8,126 * P + 845,6$
Harris; Benedict (1919)	$66,4730 + 13,7516 * P + 5,0033 * E$ (cm) – 6,7550 * I	$655 + 9,6 * P + 1,7 * E$ (cm) – 4,7 * I
Schofield (1985)	18-30 anos (MJ/d): $0,063 * P + 2,896$ 30-60 anos (MJ/d): $0,048 * P + 3,653$	18-30 anos (MJ/d): $0,062 * P + 2,036$ 30-60 anos (MJ/d): $0,034 * P + 3,538$

Nota: GER: gasto energético em repouso; MLG: massa livre de gordura em kg; I: idade (anos); P: peso (kg); E: estatura; Resultados em (MJ/d) foram multiplicados por 239 e resultados em (kJ/d) foram multiplicados por 0,239.

Análise estatística

Os dados foram analisados descritivamente utilizando o programa IBM SPSS 22.0 (IBM, Chicago, IL, EUA). Todas as variáveis foram avaliadas quanto à normalidade pelo teste Kolmogorov e a homogeneidade pelo teste de Levene. As diferenças entre sexos foram investigadas com o teste t

independente. O teste t pareado de Student foi utilizado para avaliar a diferença média entre GER obtido pela CI e o GER estimado para cada uma das equações. O coeficiente de correlação intraclassa (ICC) foi calculado para determinar a concordância entre GER obtido pela CI e estimado. Os resultados de ICC foram interpretados como pobres (abaixo de 0,5), moderados (0,50-0,75), bons (0,75-0,90) e altos (0,90 ou mais) (KOO; LI, 2016). O teste de Bland-Altman ilustrou a concordância entre o GER calculado e o viés médio da diferença do GER obtido pela CI. Em gráficos Bland-Altman, valores positivos mostram superestimação de equações e valores negativos mostram subestimação. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

Características dos participantes

Conforme os critérios de elegibilidade, participaram do estudo 69 indivíduos, sendo 36 (35,87%) adultos com PKU, 55,56% (n= 20) homens e 44,44% (n=16) mulheres no grupo com PKU e o GC foi composto por 33 adultos, sendo 36,36% (n=12) homens e 63,64% (n=21) mulheres.

Observou-se que 27,78% (n=10) da amostra tinha PKU leve, 30,55% (n=11) tinha PKU clássica, e 41,67% (n=15) não tinha a informação no prontuário; 55,56% (n=20) tinha diagnóstico tardio, 41,67% (n=15) tinha diagnóstico precoce, e 2,77% (n=1) da amostra não tinha esta informação no prontuário. Bom controle metabólico foi observado em 41,67% (n=15) da amostra, sendo 86,7% (n=13) nos homens e em 13,3% (n=2) das mulheres.

A caracterização da amostra, os dados antropométricos e de composição corporal podem ser visualizados na TABELA 2. Entre os dois grupos de estudo, observou-se homogeneidade ($p > 0,05$) nas variáveis estudadas.

No grupo com PKU, observou-se maior ($p < 0,05$) estatura, %MLG, MLG (kg), VO_2 , VCO_2 e GER no sexo masculino. Nas mulheres, observou-se maior ($p < 0,05$) IMC, %GC, fenilalanina sanguínea de mensuração única e fenilalanina sanguínea de média anual. Demais variáveis foram similares entre os sexos.

No GC, observou-se maior ($p < 0,05$) peso corporal, estatura, %MLG, MLG (kg), VO_2 e VCO_2 nos homens e maior ($p < 0,05$) %GC nas mulheres. Demais variáveis foram similares entre os sexos (Tabela 1).

Entre os dois grupos de estudo (PKU e GC), houve homogeneidade no GER no sexo masculino e, da mesma forma, no GER do sexo feminino ($p = 0,560$, $p = 0,851$, respectivamente).

TABELA 2 – Resumo das características de adultos com PKU e grupo de comparação do Estado do Paraná, Brasil.

Variáveis	PKU				CG				p-valor entre grupos
	Total (n=36)	Masculino (n=20)	Feminino (n=16)	p-valor entre sexos	Total (n=33)	Masculino (n=12)	Feminino (n=21)	p-valor entre sexos	
Idade (anos)	25,36 ± 5,14	24,4 (18-38)	26,6 (21-38)	0,103	28,27 ± 6,15	29,5 (18-37)	27 (19-35)	0,181	0,103
Peso (kg)	68,3 ± 9,88	69,4 ± 8,39	67,1 ± 11,6	0,496	74,1 ± 15,5	83,8 (68,2-112)	63,5 (53,1-102)	<0,001*	0,068
Estatura (m)	1,64 ± 0,01	1,69 (1,64-1,93)	1,58 (1,44-1,68)	<0,001*	1,69 ± 0,11	1,79 ± 0,09	1,63 ± 0,06	<0,001*	0,136
IMC (kg/m ²)	25,6 ± 4,72	23,8 ± 3,3	27,7 ± 5,4	0,011*	25,8 ± 3,76	27,7 (21,2-30,1)	24,5 (20,5-36,6)	0,033*	0,612
CA (cm)	88,7 ± 9,38	86,7 ± 8,8	91,1 ± 9,78	0,176	90,2 ± 11,5	94,5 (80-113)	84,5 (65-121)	0,061	0,574
GC (%)	25,8 ± 10,7	17,4 (10,1-29,5)	36,2 (20,1-49,0)	<0,001*	26,1 ± 7,87	23,6 (12,1-27,2)	28,4 (15,9-46,4)	0,012*	0,902
MLG (%)	74,2 ± 10,7	82,6 (70,5-89,9)	63,8 (51,0-79,8)	<0,001*	73,9 ± 7,87	76,4 (72,8-87,9)	71,6 (53,6-84,1)	0,012*	0,902
MLG (kg)	50,3 ± 8,20	56,1 ± 5,3	43,3 ± 4,87	<0,001*	52,0 ± 14,4	63,7 (58,4-82,4)	46,7 (40,8-55,3)	<0,001*	0,344
Consumo de VO_2 (ml/min)	0,153 ± 0,02	0,164 ± 0,02	0,139 ± 0,02	0,005*	0,146 ± 0,13	0,162 ± 0,02	0,136 ± 0,01	<0,001*	0,239
Consumo de VCO_2 (ml/min)	0,013 ± 0,02	0,139 ± 0,01	0,117 ± 0,02	0,003*	0,146 ± 0,13	0,143 (0,104-0,170)	0,117 (0,089-0,86)	0,021*	0,259
QR	0,84 ± 0,05	0,85 ± 0,06	0,83 ± 0,05	0,341	0,85 ± 0,08	0,85 (0,75-1,16)	0,82 (0,74-1,10)	0,807	0,555
Fenilalanina sanguínea (mg/dL) no dia da CI	11,63 ± 3,30	10,4 ± 2,75	13,5 ± 3,31	0,010*	NA	NA	NA	NA	NA
Fenilalanina sanguínea (mg/dL) anual	11,87 ± 3,45	10,1 ± 3,04	14,1 ± 2,63	<0,001*	NA	NA	NA	NA	NA
GER	1086 ± 205	1177 ± 175	972 ± 185	0,002*	1027 ± 153	1141 ± 164	963 ± 104	0,706	0,187

Nota: PKU: fenilcetonúria; GC: grupo de comparação; IMC: Índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; GC: gordura corporal; MLG: massa livre de gordura; VO_2 : volume de oxigênio; VCO_2 : volume de dióxido de carbono; QR: Quociente respiratório. GER: gasto energético em repouso; NA: Não se aplica. Shapiro Wilk; Teste T independente, Man Withney * $p < 0,05$.

O GER em relação ao tipo (PKU leve versus PKU clássica) e ao momento de diagnóstico (precoce versus tardio) da PKU foi investigado. Houve homogeneidade ($p > 0,05$) no GER entre os tipos de diagnóstico de PKU. No

entanto, o GER foi maior ($p=0,042$) em indivíduos com diagnóstico precoce, mas, conforme o sexo, não se observou diferença significativa ($p>0,05$) (TABELA 3). A MLG (% / kg) não diferiu ($p>0,05$) entre os indivíduos com PKU com diagnóstico precoce e tardio, avaliando-os na sua totalidade e conforme o sexo.

TABELA 3 – Gasto energético em repouso de indivíduos com PKU conforme o tipo e o momento de diagnóstico

	Adultos com PKU				
	PKU leve		PKU clássica		p
	N	GER (kcal)	N	GER (kcal)	
Total	10	1233 ± 162	11	1095 ± 205	0,105
Masculino	8	1270 ± 140	5	1173 ± 221	0,346
Feminino	2	1083 ± 209	6	1030 ± 184	0,740
	Diagnóstico precoce		Diagnóstico tardio		p
	N	GER (kcal)	N	GER (kcal)	
	Total	15	1170 ± 213	20	1028 ± 185
Masculino	10	1252 ± 165	9	1115 ± 162	0,086
Feminino	5	1007 ± 218	11	956 ± 177	0,629

Nota: PKU: fenilcetonúria; GER: gasto energético em repouso. Shapiro Wilk; Teste T independente * $p<0,05$.

Comparação do GER estimado por equações com os valores de GER obtido pela CI

O GER médio obtido pela CI no grupo PKU foi de 1177 ± 175 kcal ($17,21 \pm 3,5$ kcal/kg de peso/dia) para os homens e 972 ± 185 kcal ($14,6 \pm 2,1$ kcal/kg de peso/dia) para mulheres, e 1141 ± 164 kcal ($13,4 \pm 2,4$ kcal/kg de peso/dia) no GC, sexo masculino, e 963 ± 104 kcal ($14,7 \pm 2,3$ kcal/kg de peso/dia) no sexo feminino. Estes resultados de GER foram comparados com os resultados obtidos pelas equações preditivas (TABELA 4).

De acordo com o teste t parado, o GER de todas as equações preditivas no grupo PKU e no GC diferiram significativamente do GER obtido pela CI ($p<0,001$) (TABELA 4).

TABELA 4 – Gasto energético em repouso (GER) obtido pela CI comparado com o GER estimado por equações preditivas em adultos com PKU e grupo de comparação.

Equações preditivas	Masculino (kcal/dia)		Feminino (kcal/dia)	
	GI (n=20)	GC (n=12)	GI (n=16)	GI (n=21)
GER obtido por CI	1177 ± 175 (809-1494)	1141 ± 164 (838-1391)	972 ± 185 (646-1234)	963 ± 104 (783-1165)
Cunningham (1991)	1583 ± 115* (1403-1791)	1808 ± 172* (1631-2149)	1306 ± 105* (1089-1527)	1378 ± 74.3* (1252-1565)
FAO/WHO/UNU (2001)	1719 ± 129* (1505-1982)	1499 ± 410* (1037-2009)	1493 ± 154* (1226-1764)	1426 ± 141* (1219-1848)
Harris; Benedict (1919)	1711 ± 123* (1505-1982)	1957 ± 200* (1037-2009)	1439 ± 120* (1226-1764)	1450 ± 116* (1219-1848)

	(1495-1918)	(1653-2381)	(1170-1620)	(1331-1779)
Schofield (1985)	1725 ± 120*	1930 ± 192*	1478 ± 168*	1437 ± 141*
	(1505-1877)	(1719-2373)	(1219-1764)	(1273-1848)

Nota: CI: calorimetria indireta; GI: grupo de investigação; GC: grupo de comparação; GER: gasto energético em repouso. Resultados descritos como média ± DP (variação mínima e máxima). Teste t pareado para dados paramétricos e teste de Wilcoxon para dados não paramétricos, $p < 0,05$. *Diferença estatística significativa entre o GER obtido pela CI e o GER estimado por equações.

Conforme observado pelos resultados de Δ , todas as equações superestimaram o GER de adultos em ambos os grupos (TABELA 5). Nenhuma equação apresentou boa concordância segundo o teste ICC (TABELA 5).

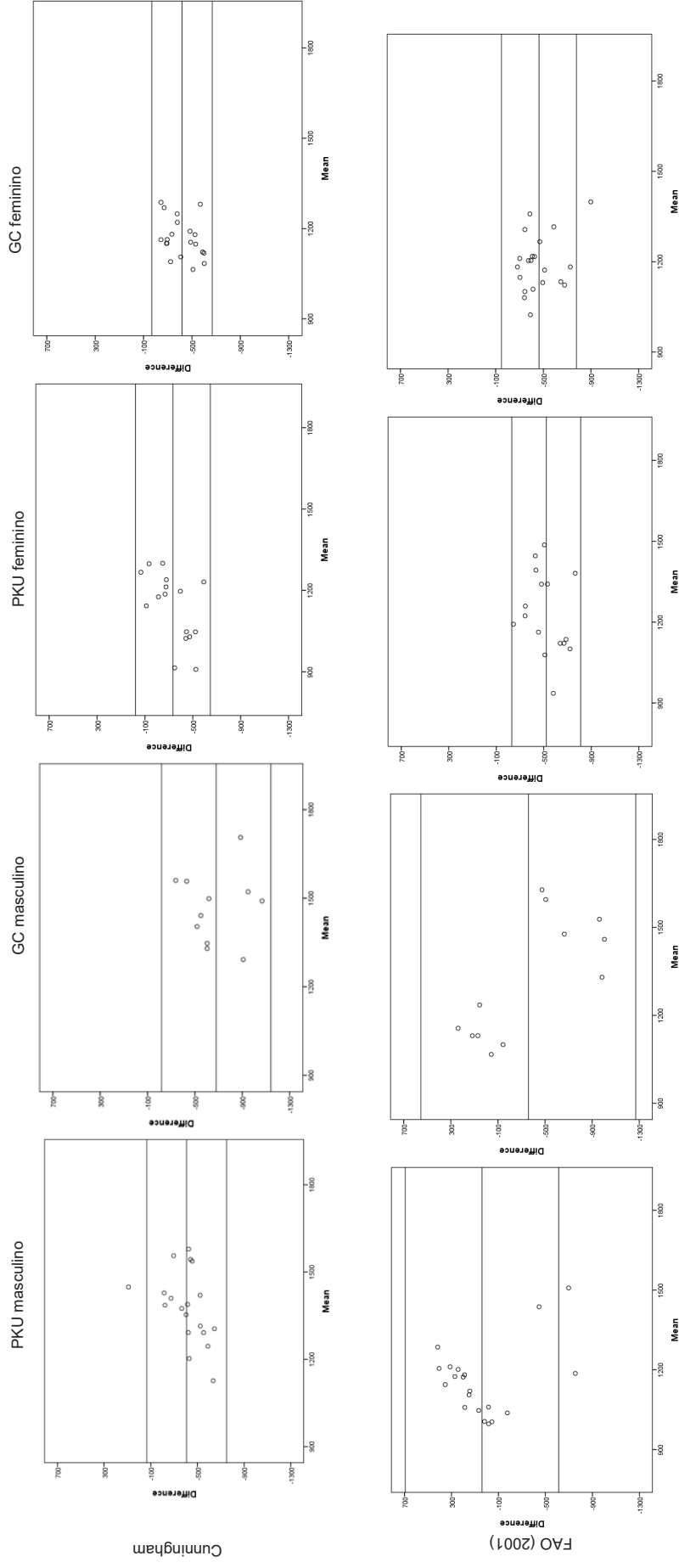
TABELA 5 – Diferenças e teste de correlação intraclassa de cada equação preditiva avaliada no estudo por grupo avaliado.

Equações preditivas	GI masculino		GC masculino		GI feminino		GC feminino	
	$\Delta \pm DP$	ICC	$\Delta \pm DP$	ICC	$\Delta \pm DP$	ICC	$\Delta \pm DP$	ICC
Cunningham (1991)	-407 ± 174	0,134	-679,59 ± 235,44	0,006	-334 ± 159	0,227	-417,91 ± 127,52	0,004
FAO/WHO/UNU (2001)	-542 ± 199	.046	-358,57 ± 465,46	0,153	-521 ± 148	0,197	-463,44 ± 160,60	0,039
Harris; Benedict (1919)	-534 ± 191	0,056	-816,18 ± 216,32	0,054	-467 ± 128	0,216	-487,34 ± 132,50	0,050
Schofield (1985)	-548 ± 206	0,013	-789,55 ± 214,66	0,051	-506 ± 138	0,240	-474,46 ± 146,55	0,069

Nota: GI: grupo de investigação; GC: grupo de comparação. Δ : obtido-calculado. ICC: Coeficiente de correlação intraclassa. Resultados descritos como média ± DP.

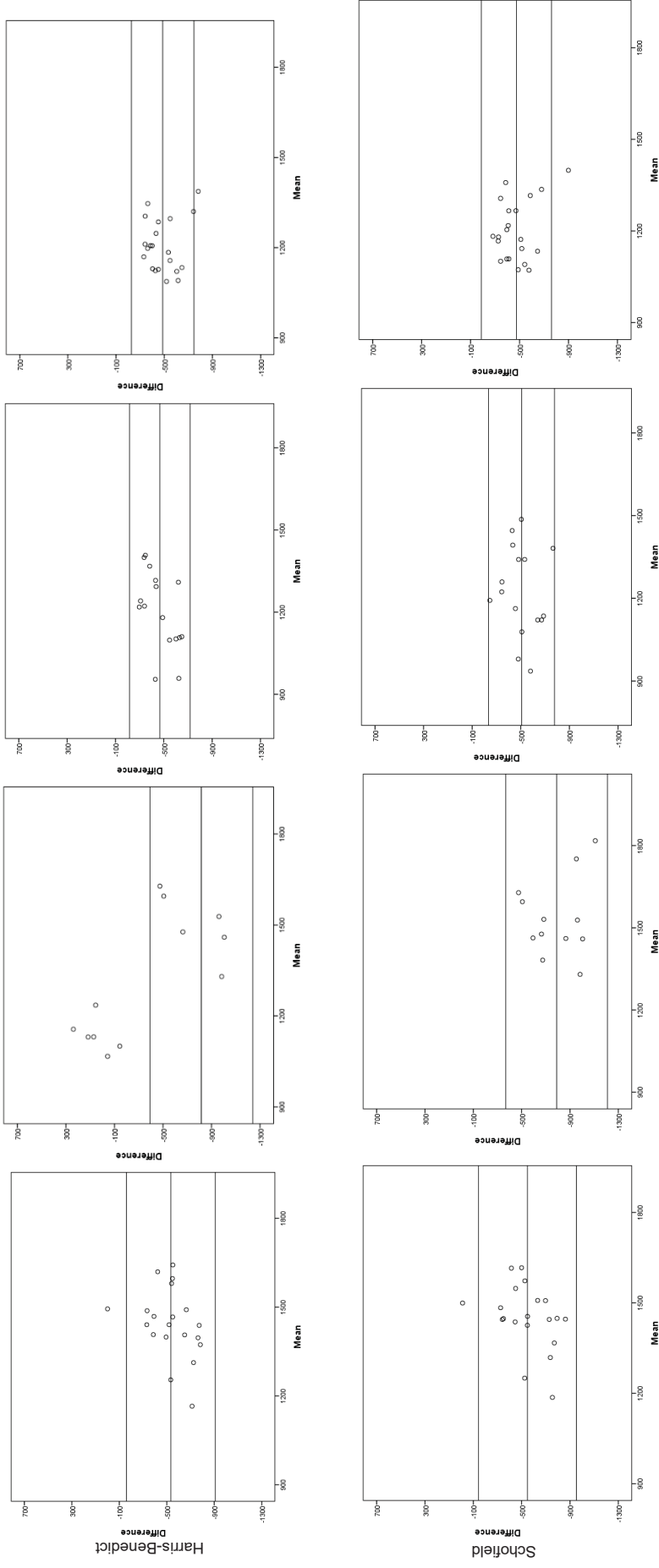
Os gráficos de Bland-Altman revelaram que a relação entre a média e o viés do GER medido foi significativa ($p < 0,05$) para todas as equações analisadas (FIGURA 1).

FIGURA 1 - Gráficos de Bland-Altman para equações de GER usando CI como padrão outro.



Cunningham

FAO (2001)



Nota: GER: gasto energético em repouso; CI: calorimetria indireta; PKU: fenilcetonúria; GC: grupo de comparação.

DISCUSSÃO

Esse estudo demonstrou que o GER de adultos com PKU leve e clássica são similares, bem como, o GER de indivíduos com PKU é similar ao de indivíduos saudáveis. No entanto, indivíduos com PKU com diagnóstico tardio tem menor GER que indivíduos com diagnóstico precoce. Ainda, as equações de predição comumente utilizadas na prática clínica superestimam o GER de mulheres e homens com PKU.

Os indivíduos com PKU aqui avaliados são jovens adultos com controle metabólico da doença inadequado, sendo os homens eutróficos e as mulheres com sobrepeso e excesso de gordura corporal. Em nosso estudo, os participantes do GC apresentaram sobrepeso e excesso de gordura corporal no sexo masculino, diferindo do grupo PKU, no entanto, esse resultado não afetou os resultados de GER obtidos, visto que não houve diferença entre os grupos. Também não foi encontrada diferença na MLG de indivíduos com diagnóstico de PKU leve ou clássica ou de indivíduos com diagnóstico precoce versus tardio.

Conforme observamos neste estudo, indivíduos com diagnóstico tardio tem menor GER. O cérebro tem controle sobre os mecanismos fisiológicos que regulam seu próprio metabolismo, bem como os estoques de adiposidade, incluindo a produção de insulina e estímulo da lipólise. Essa relação também é bidirecional. Por exemplo, à medida que a adiposidade aumenta, os adipócitos e macrófagos residentes secretam citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6, que têm sido associada a volume cerebral reduzido e menor função cognitiva, diminuindo o gasto de energia em paralelo. A secreção de adiponectina no tecido adiposo, que apresenta efeitos anti-inflamatórios no cérebro, também diminui com o aumento da adiposidade, reforçando o estado pró-inflamatório. A secreção de leptina, que promove o crescimento e desenvolvimento do cérebro, aumenta com maior adiposidade, embora isso eventualmente leve à resistência à leptina, que acredita-se prejudicar a função cerebral (ARONOFF et al., 2022).

Como o metabolismo energético é uma função biológica fundamental, a utilização da energia cerebral provavelmente está alterada na maioria das doenças neuropediátricas (OYARZÁBAL et al., 2021) e parece afetar indivíduos com PKU com diagnóstico tardio, conforme evidenciamos neste estudo. A literatura demonstra que, além da questão da obesidade, crianças com PKU não aderentes à dieta

apresentam níveis elevados de leptina (SHULPIS; PAPAKONSTANTINOU; TZAMOURANIS, 2000), de TNF- α e de adiponectina (SHULPIS et al., 2005). E em adolescentes e jovens adultos com PKU, alguns autores evidenciaram níveis elevados de IL-6 (DEON et al., 2015) enquanto outros não (MOZRZYMAS et al., 2016). Esses dados mostram que a PKU mal controlada pode desregular o metabolismo energético como a presença de obesidade, no entanto, mais estudos são necessários para esclarecer esse processo.

O estudo de Alghamdi et al., (2021) avaliou 10 adultos com PKU, com idade superior aos nossos participantes, e demonstrou GER/24h superior aos nossos resultados. Corroborando com nossos resultados, não encontrou diferenças no GER de indivíduos com PKU em relação à controles saudáveis. Allen et al., (1995) avaliaram 30 crianças e adolescentes com PKU e também demonstraram não haver diferença estatística no GER em relação à controles saudáveis.

O único estudo que comparou o GER de indivíduos com PKU com equações preditivas foi o trabalho de Quirk, Schmotzer e Singh (2010) que avaliou 36 adolescentes americanas do sexo feminino e verificou que as seis equações preditivas avaliadas para a faixa etária do estudo (Harris-Benedict, FAO/WHO/UNU com base no peso, FAO/WHO/UNU com base na estatura, Molnár e Schofield com base no peso e Schofield com base na altura e peso) subestimaram o GER. A equação preditiva com maior concordância foi a equação de Schofield (com base no peso). Ainda, é interessante destacar que o controle metabólico da doença foi similar aos resultados encontrados em nossa população.

Vários fatores podem contribuir para o GER e resultar diferenças com as equações preditivas avaliadas, tais como o país de origem da população que deu origem as equações, diferenças de peso, estatura, GC, MLG, nível de atividade física, idade e talvez, o impacto dos níveis de fenilalanina (adequados ou elevados) no organismo. Embora, Quirk, Schmotzer e Singh (2010) não encontraram viés de associação das concentrações plasmáticas de fenilalanina em relação as equações de predição utilizadas nas adolescentes.

Portanto, apesar deste ser o segundo estudo publicado sobre o GER de adultos com PKU no mundo, de ser o primeiro estudo a verificar se o tipo e o momento do diagnóstico de indivíduos adultos com PKU interfere no gasto energético e ser o primeiro estudo a investigar a confiabilidade de equações de predição comumente utilizadas na prática clínica para esta população adulta, este

estudo possui a limitação inerente ao estudo de doenças raras: o tamanho amostral. Este estudo utilizou amostra de conveniência pois, devido aos critérios de exclusão, não foi possível alcançar um tamanho amostral probabilístico. Uma amostra maior pode calcular os determinantes do GER e desenvolver opções de equações preditivas específicas para esta população. E, mais estudos sobre como os níveis de fenilalanina afetam o estado pró-inflamatório são necessários para elucidar esta questão.

CONCLUSÃO

O GER de adultos com PKU não difere em relação ao tipo de PKU, bem como, não difere do GER de indivíduos saudáveis. O diagnóstico tardio da PKU mostrou menor GER em relação à indivíduos com diagnóstico precoce. As equações preditivas avaliadas superestimam o GER obtido pela CI em adultos com PKU.

Nenhuma das quatro equações preditivas testadas nesse estudo se mostrou adequada para avaliar o GER de adultos com PKU. Esse resultado pode ter influencia do pequeno tamanho amostral do estudo, por isso, estudos com maior tamanho amostral e novas equações devem ser investigadas visando melhor concordância com o resultado da CI. Ainda, é necessário desenvolver equações preditivas específicas para a população com PKU.

AGRADECIMENTOS

À FEPE e em especial, a dra Mouseline Torquato Domingos, dra Ivy Hulbert Falcão Furtado, Natália Cristina Shimada, Adriana Rodrigues de Lima, Aline dos Santos Nocera e Sonia Patrícia Klein, pelo apoio na realização desta pesquisa. À nutricionista Tatiane dos Santos que tanto colaborou na coleta de dados da pesquisa. A todos os participantes que tornaram este estudo possível.

REFERÊNCIAS

ALGHAMDI, N.; ALFHEEAID, H.; COCHRANE, B.; ADAM S.; GALLOWAY, P.; COZENS, A.; et al. Mechanisms of obesity in children and adults with phenylketonuria on contemporary treatment. **Clin Nutr ESPEN**. v. 46, p. 539-543, 2021.

ALLEN, J. R.; MCCAULEY, J. C.; WATERS, D. L.; O'CONNOR, J.; ROBERTS, D. C.; GASKIN, K. J. Resting energy expenditure in children with phenylketonuria. **Am J Clin Nutr.** v. 62, p. 62:797–801, 1995.

AMARO-GAHETE, F. J.; JURADO-FASOLI, L.; DE-LA-O A.; GUTIERREZ, Á.; CASTILLO, M. J.; RUIZ, J. R. Accuracy and validity of resting energy expenditure predictive equations in middle-aged adults. **Nutrients.** v. 10, n. 11, p. 1635, 2018.

ARONOFF, J. E.; RAGIN, A.; WU, P.; MARKL, M.; SCHNELL, S.; SHAIBANI, A.; et al. Why do humans undergo an adiposity rebound? Exploring links with the energetic costs of brain development in childhood using MRI-based 4D measures of total cerebral blood flow. **Int J Obes.** v. 46, p. 1044-1050, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica.** – Brasília: Ministério da Saúde, 76p, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria.** Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

BURRAGE LC, MCCONNELL J, HAESLER, R, O'RIORDAN MA, SUTTON VR, KERR DS, et al. High prevalence of overweight and obesity in females with phenylketonuria. **Mol Genet Metab.** v. 107, n. 1-2, p. 43-8, 2012.

COHEN P, SPIEGELMAN BM. Cell biology of fat storage. **Mol Biol Cell.** V. 27, n. 6, p. 2523-27, 2016.

CUNNINGHAM, J. J. Body composition as a determinant of energy expenditure: a synthetic review and a proposed general prediction equation. **Am J Clin Nut.** v. 54, n. 6, p. 963-9, 1991.

DALY, A.; EVANS, S.; PINTO, A.; CATHERINE, A.; ROCHA, J. C.; MACDONALD, A. A 3 year longitudinal prospective review examining the dietary profile and contribution made by special low protein foods to energy and macronutrient intake in children with Phenylketonuria. **Nutrients.** v. 12, n. 10, p. 3153, 2020a.

DELSOGLIO, M.; ACHAMRAH, N.; BERGER, M. M.; PICHARD, C. Indirect Calorimetry in clinical practice. **J Clin Med.** v. 8, n. 9, p. 1387, 2019.

DEON M.; SITTA, A.; FAVERZANI, J. L.; GUERREIRO G. B.; DONIDA, B.; MARCHETTI, D. P.; et al. Urinary biomarkers of oxidative stress and plasmatic inflammatory profile in phenylketonuric treated patients. **Int J Dev Neurosci.** 2015;47:259-65.

ELHAWARY, N. A.; ALJAHDALI, I. A.; ABUMANSOUR, I. S.; ELHAWARY, E. M.; GABOON, N.; DANDINI, M. Genetic etiology and clinical challenges of phenylketonuria. **Hum Genomics.** v. 16, n. 1, p. 22, 2022.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION (FAO): **Human Energy Requirements**. Report of a Joint FAO/WHO/ UNU Expert Consultation. Roma, 2004. [Technical Report Series 1].

HARRIS, J. A.; BENEDICT, F. G. **A biometric study of basal metabolism in man**. Boston: Carnegie Institution of Washington, 1919.

HEYWARD, V. H.; STOLARCZYK, L. M. **Avaliação da composição corporal aplicada: fundamentos da composição corporal**. São Paulo: Manole, 2000.

HILLERT, A.; ANIKSTER, Y.; BELANGER-QUINTANA, A.; BURLINA, A.; BURTON, B. K.; CARDUCCI, C.; et al. The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. **Am J Hum Genet**. v. 107, n. 2, p. 234-250, 2020.

KIM, O. Y.; PARK, J.; KIM, E-K. A narrative review on the application of doubly labeled water method for estimating energy requirement for Koreans. **Nutr Res Pract**. v. 16, supl 1, p. S11-20, 2022.

KOO, T. K.; LI, M. Y. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. **J Chiropr Med**. v. 15, n. 2, p. 155–163, 2016.

KYLE, U. G.; BOSAEUS, I.; DE LORENZO A. D.; DEURENBERG, P.; ELIA, M., GÓMEZ, J. M.; et al. Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. **Clin. Nutr**. v. 23, n. 5, p. 1226-43, 2004

MANTA-VOGLI, P. D.; DOTSIKAS, Y.; LOUKAS, Y. L.; SCHULPIS, K. H. The phenylketonuria patient: A recent dietetic therapeutic approach. **Nutr Neurosci**. v. 23, n.8, p. 628-639, 2020.

MORETTI F, PELLEGRINI N, SALVATICI E, ROVELLI V, BANDERALI G, RADAELLI G, et al. Dietary Glycemic index, Glycemic load and metabolic profile in children with Phenylketonuria. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**. v. 27, n. 2, p. 176-182, 2016.

MOZRZYMAS et al., DUŚ-ŻUCHOWSKA, M.; KAŁUŻNY, T.; WENSKA-CHYŻY, E.; WALKOWIAK, J. Phenylketonuria is not a risk factor for changes of inflammation status as assessed by interleukin 6 and interleukin 8 concentrations. **Acta Sci Pol Technol Aliment**. 2016;15(2):221-225.

OYARZÁBAL, A.; MUSOKHRANOVA, U.; BARROS, L. F.; GARCÍA-CAZORLA, A. Energy metabolism in childhood neurodevelopmental disorders. **EBioMedicine**. v. 69, p. 103474, 2021.

QUIRK, M. E.; SCHMOTZER, B. J.; SINGH, R. H. Predictive equations underestimate resting energy expenditure in female adolescents with phenylketonuria. **J Am Diet Assoc**. v. 110, n. 6, p. 922-25, 2010.

ROBERTSON LV, MCSTRAVICK N, RIPLEY S, WEETCH E, DONALD S, ADAM S, et al. Body mass index in adult patients with diet-treated phenylketonuria. **J Hum Nutr Diet**. V. 26, suppl 1, p. 1-6, 2013.

ROCHA JC, MACDONALD A, TREFZ F. Is overweight an issue in phenylketonuria? *Mol Genet Metab.* v. 110, S18-S24, 2013.

RONQUE VER, GUARIGLIA DA, CYRINO ES, CARVALHO FO, AVELAR A, ARRUDA M. Composição corporal em crianças de sete a 10 anos de idade, de alto nível socioeconômico. **Rev Bras Med Esporte.** V. 13, n. 6, p. 366-70, 2007.

SCHOFIELD, W. N. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. **Hum Nutr Clin Nutr.** v. 39, suppl 1, p.5-41, 1985.

SHULPIS KH, PAPASSOTIRIOU, I., TSAKIRIS S, VOUNATSOU M, CHOUSOS GP. Increased plasma adiponectin concentrations in poorly controlled patients with phenylketonuria normalize with a strict diet: evidence for catecholamine-mediated adiponectin regulation and a complex effect of phenylketonuria diet on atherogenesis risk factors. **Metabolism.** v 54, n. 10, p. 1350-5, 2005.

SHULPIS, K. H.; PAPAKONSTANTINOY, E. D.; TZAMOURANIS, J. Plasma leptin concentrations in phenylketonuric patients. **Horm Res.** v. 53, n. 1, p. 32-5, 2000.

VAN SPRONSEN, F. J.; BLAU, N.; HARDING, C.; BURLINA, A.; LONGO, N.; BOSCH, A. M. Phenylketonuria. **Nat Rev Dis Primers.** v. 7, n. 1, p. 36, 2021.

VERDUCI E, BANDERALI E, MORETTI F, LASSANDRO C, CEFALO G, RADAELLI G, et al. Diet in children with phenylketonuria and risk of cardiovascular disease: A narrative overview. **Nutr Metab Cardiovasc Dis.** v. 26, n. 3, p. 171-7, 2016

WEIR, J. B. D. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. **J Physiol.** v. 109, n. 1-2, p. 1-9, 1949.

5 CONCLUSÕES

Este estudo demonstrou que o controle metabólico dos indivíduos com PKU piora com o passar da idade e se mantém acima dos valores de referência nos adultos. As crianças com PKU tem baixo consumo energético, proteico, lipídico e de fibras. Os adolescentes com PKU tem baixo consumo energético, proteico, lipídico, glicídico e de fibras e, os adultos com PKU apresentam baixo consumo proteico e lipídico e elevado consumo glicídico em relação aos GC. O estado antropométrico e a composição corporal dos indivíduos com PKU em ambos os sexos é similar ao GC, exceto para o índice E/I e o peso corporal que foram menores na população com PKU.

A maioria das equações disponíveis superestimam o GER de crianças, adolescentes e adultos. O GER de crianças, adolescentes e adultos com PKU não difere em relação ao tipo de PKU (leve ou clássica), bem como, o GER de adultos com PKU não difere do GER do GC. No entanto, adultos com diagnóstico tardio de PKU apresentam redução significativa do GER em relação aos adultos com diagnóstico precoce. Este dado não foi corroborado com as crianças e adolescentes com PKU que apresentaram similaridade do GER em relação ao diagnóstico precoce e tardio. Por fim, este estudo também verificou que a idade, o peso, a estatura, o IMC, o índice peso/idade, a gordura corporal, a MLG e a fenilalanina sanguínea são preditores do GER em crianças e adolescentes com PKU e três equações de predição do GER foram sugeridas para crianças e adolescentes com base nos preditores do GER e validadas especificamente para crianças e adolescentes com PKU com base na CI.

5.1 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Os achados deste estudo demonstram a necessidade de mais estratégias para alcançar o adequado consumo alimentar e melhorar o crescimento de crianças e adolescentes com PKU. Ainda, outros estudos devem ser conduzidos para verificar se o GER de crianças e adolescentes com PKU difere do GER de indivíduos saudáveis para responder se a PKU causa alteração no GER, investigar o papel da fenilalanina sanguínea no GER e elaborar equações preditivas de GER

específicas para PKU que utilizem as variáveis que interferem no GER desta população.

REFERÊNCIAS

- ACAR-TEK, N.; AGAGÜNDÜZ, D.; ÇELİK, B.; BOZBULUT, R. Estimation of resting energy expenditure: validation of previous and new predictive equations in obese children and adolescents. **J Am Coll Nutr**. v. 36, n. 6, p. 470-480, 2017.
- ALGHAMDI, N.; ALFHEEAID, H.; COCHRANE, B.; ADAM S.; GALLOWAY, P.; COZENS, A.; et al. Mechanisms of obesity in children and adults with phenylketonuria on contemporary treatment. **Clin Nutr ESPEN**. v. 46, p. 539-543, 2021.
- ALLEN, J. R.; MCCAULEY, J. C.; WATERS, D. L.; O'CONNOR, J.; ROBERTS, D. C.; GASKIN, K. J. Resting energy expenditure in children with phenylketonuria. **Am J Clin Nutr**. v. 62, p. 62:797–801, 1995.
- AMARO-GAHETE, F. J.; JURADO-FASOLI, L.; DE-LA-O A.; GUTIERREZ, Á.; CASTILLO, M. J.; RUIZ, J. R. Accuracy and validity of resting energy expenditure predictive equations in middle-aged adults. **Nutrients**. v. 10, n. 11, p. 1635, 2018.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA (ABEP). **Critério de avaliação econômica Brasil**. 2014. Disponível em: <<http://www.abep.org>>. Acesso em: 17/08/2016.
- BARCROFT, J.; DIXON, W. E. The gaseous metabolism of the mammalian heart: Part I. **J Physiol**. v. 35, p. 182–204, 1907.
- BASOLO, A.; GENZANO, S. B.; PIAGGI, P.; KRAKOFF, J.; SANTINI, F. Energy balance and control of body weight: Possible effects of meal timing and circadian rhythm dysregulation. **Nutrients**. v. 13, p. 3276, 2021.
- BEATON, G. H.; MILNER, J.; COREY, P.; MCGUIRE, V.; COUSINS, M.; STEWART, E.; et al. Sources of variance of 24-hour dietary recall data: Implications for nutrition study designing and interpretation. **Am J Clin Nutr**. v. 32, n. 12, p. 2546–2559, 1979.
- BITAR, A.; VERNET, J.; COUDERT, J.; VERMOREL, M. Longitudinal changes in body composition, physical capacities and energy expenditure in boys and girls during the onset of puberty. **Eur J Nutr**. v. 39, n. 4, p. 157–163, 2000.
- BLAU, N.; van SPRONSEN, F. J.; LEVY, H. L. Phenylketonuria. **The Lancet**. vl. 376, n. 23, p. 1417-27, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **DATASUS: Nascimento por ocorrência por ano do nascimento segundo ano do nascimento**. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **DATASUS: Nascimento por ocorrência por ano do nascimento segundo ano do nascimento**. 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **DATASUS: Nascimento por ocorrência por ano do nascimento segundo ano do nascimento**. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **DATASUS: Nascimento por ocorrência por ano do nascimento segundo ano do nascimento**. 2017.

BRASIL. Ministério da Fazenda. Secretaria de Estado de Planejamento e Avaliação. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Tabelas de Composição de Alimentos**. 5ª ed. Rio de Janeiro, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica**. – Brasília: Ministério da Saúde, 76p, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de e Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria**. Brasília: Ministério da Saúde, 42p, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; Ministério do Planejamento Orçamento e Gestão. **Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar**. Rio de Janeiro: IBGE; 2012.

BROWNING, M. G.; EVANS, R. K. The contribution of fat-free mass to resting energy expenditure: implications for weight loss strategies in the treatment of adolescent obesity. **Int J Adolesc Med Health**. v. 27, n. 3, p. 241-6, 2015.

BURRAGE, L. C; MCCONNELL, J.; HAESLER, R.; O'RIORDAN M. A.; SUTTON, V. R.; KERR, D. S.; et al. High prevalence of overweight and obesity in females with phenylketonuria. **Mol Genet Metab**. v. 107, n. 1-2, p. 43-8, 2012.

CALCAGNO, M.; KAHLEOVA, H.; ALWARITH, J.; BURGESS, N. N.; FLORES, R. A.; BUSTA, M. L.; et al. The thermic effect of food :a review. **J Am Coll Nutr**. v. 38, n. 6, p. 547-551, 2019.

CASTRO, G.; HAMILTON, V.; CORNEJO, V. Chilean Nutrition Management Protocol for patients with Phenylketonuria. **J Inborn Errors Metab Screen**. v 5, p. 1-6, 2017.

COPPUS, A. M. People with intellectual disability: what do we know about adulthood and life expectancy? **Dev Disabil Res Rev**. v. 18, m. 1, p. 6-16, 2013.

CRUJEIRAS, V.; ALDÁMIZ-ECHEVARRÍA, L.; DALMAU, J.; VITORIA, I.; ANDRADE, F.; ROCA, I.; et al. Vitamin and mineral status in patients with hyperphenylalaninemia. **Mol Genet Metab**. v. 115, n. 4, p. 145–50, 2015.

ELIA, M. Organ and tissue contribution to metabolic rate. In: Kinneu JM, Tucker HN, editors. **Energy Metabolism: tissue determinants and cellular corollaries**. Ravan Press; New York: p.61-80, 1992.

ELIA, M. The inter-organ flux of substrates in fed fasted man, as indicated by arterio-venous balance studies. **Nutr Res Rev**. v. 4, n. 1, p. 3-31, 1991.

FAO/WHO/UNU. **Energy and Protein Requirements: Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation**. Geneva: World Health Organization; 1985.

FERNÁNDEZ-VERDEJO, R.; AGUIRRE, C.; GALGANI, J. E. Issues in measuring and interpreting energy balance and its contribution to obesity. **Curr Obes Rep**. v. 8, n. 2. p. 88-97, 2019.

FLYDAL, M. I.; MARTINEZ, A. Phenylalanine hydroxylase: function, structure, and regulation. **IUBMB Life**. 2013;65(4):341-349.

FOUREAUX, G.; PINTO, K. M. C.; DÂMASO, A. Efeito do consumo excessivo de oxigênio após exercício e da taxa metabólica de repouso no gasto energético. **Rev Bras Med Esporte**. v. 12, n. 6, p. 393-398, 2006.

GALLAGHER, D.; ALBU, J.; HE, Q.; HESHKA, S.; BOXT, L.; KRASNOW, N.; et al. Small organs with a high metabolic rate explain lower resting energy expenditure in African-American than in white adults. **Am J Clin Nutr**. v. 83, n. 5, p. 1062–1067, 2006.

GALLAGHER, D.; BELMONTE, D.; DEURENBERG, P.; WANG, Z.; KRASNOW, N.; PI-SUNYER, X.; et al. Organ-tissue mass measurement allows modeling of REE and metabolically active tissue mass. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. v. 275, n. 2, p. E249–58, 1998.

GREEN, B.; RAHMAN, Y.; FIRMAN, S.; ADAM, S.; JENKINSON, F.; NICOL, C.; et al. Improved eating behaviour and nutrient intake in noncompliant patients with Phenylketonuria after reintroducing a protein substitute: observations from a multicentre study. **Nutrients**. v. 11, n. 9, p. 2035, 2019.

HALL, K. D.; HEYMSFIELD, S. B.; KREMnitz, J. W.; KLEIN, S.; SCHOELLER, D. A.; SPEAKMAN, J. R. Energy balance and its components: implications for body weight regulation. **Am J Clin Nutr**. v. 96, n. 2, p. 989:94, 2012.

HARRIS, J. A.; BENEDICT, F. G. **A biometric study of basal metabolism in man**. Boston: Carnegie Institution of Washington, 1919.

HARTTIG, U.; HAUBROCK, J.; KNÜPPEL, S.; BOEING, H.; EFCOVAL Consortium. The MSM program: web-based statistics package for estimating usual dietary intake using the multiple source method. **Eur J Clin Nutr**. v. 65, suppl. 1, p. S87-S91, 2011.

HENRY, C. J. Basal metabolic rate studies in humans: measurement and development of new equations. **Public Health Nutr**. v. 8, n. 7A, p. 1133- 1152, 2005.

HEYMSFIELD, S. B. Human energy expenditure: advances in organ-tissue prediction models. **Hum Physiol**. v.19, n. 9, p. 1177-1188, 2018.

HEYMSFIELD, S. B.; MÜLLER, M. J.; BOSY-WESTPHAL, A.; THOMAS, D.; SHEN, W. Human brain mass: similar body composition associations as observed across mammals. **Am J Hum Biol**. v. 24, n. 4, p. 479-85, 2012.

HEYMSFIELD, S. B.; THOMAS, D. M.; BOSY-WESTPHAL, A.; MÜLLER, M. J. The anatomy of resting energy expenditure: body composition mechanisms. **Eur J Clin Nutr.** v. 73, n. 2, p. 166-171, 2019.

HEYWARD, V. H.; STOLARCZYK, L. M. **Avaliação da composição corporal aplicada: fundamentos da composição corporal.** São Paulo: Manole, 2000.

HOFFMANN, K.; BOEING, H.; DUFOUR, A.; VOLATIER, J. L.; TELMAN, J.; VIRTANEN, M.; et al. Estimating the distribution of usual dietary intake by short-term measurements. **Eur J Clin Nutr.** v. 56, suppl. 2, p. S53–S62, 2002.

HWAUNG, P.; BOSY-WESTPHAL, A.; MULLER, M.; GEISLER, C.; HEO, M., THOMAS, D. M.; et al. Obesity Tissue: Composition, Energy Expenditure, and Energy Content in Adult Humans. **Obesity.** v.27, n. 9, p. 1472-1481, 2019.

ILLNER, K.; BRINKMANN, G.; HELLER, M.; BOSY-WESTPHAL, A.; MULLER, M. J. Metabolically active components of fat free mass and resting energy expenditure in nonobese adults. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** v. 278, n. 2, p. E308–15, 2000.

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). Nutrient recommendations: dietary reference intakes (DRI). **Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids.** Washington: The National Academy Press, 2005.

JANCAR, J. Increased life expectancy in people with untreated phenylketonuria. **J Intellect Disabil Res.** v. 42, n. 1, p.97–99, 1998.

JAVED, F.; HE, Q.; DAVIDSON, L. E.; THORNTON, J. C.; ALBU, J.; BOXT, L.; et al. Brain and high metabolic rate organ mass: contributions to resting energy expenditure beyond fat-free mass. **Am J Clin Nutr.** v. 91, n. 4, p. 907-912, 2010.

KEYS, A.; BROZEK, J. Body fat in adult man. **Physiol Rev.** v. 33, n. 3, p. 245–325, 1953.

KIM, M. H.; KIM, J. H.; KIM, E. K. Accuracy of predictive equations for resting energy expenditure (REE) in non-obese and obese Korean children and adolescents. **Nutr Res Pract.** v. 6, n. 1, p. 51–60, 2012.

KYLE, U. G.; BOSAEUS, I.; DE LORENZO A. D.; DEURENBERG, P.; ELIA, M., GÓMEZ, J. M.; et al. Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. **Clin. Nutr.** v. 23, n. 5, p. 1226-43, 2004.

LAZER, S.; BEDOGNI, G.; LAFORTUNA, CL; MARAZZI, N.; BUSTI, C.; GALLI, R.; et al. Relationship between basal metabolic rate, gender, age, and body composition in 8,780 white obese subjects. **Obesity.** v. 18, p. 71-78, 2010.

LICHTENBELT, W. D. V. M.; PALLUBINSKY, H.; KULVE M. T. Modulation of thermogenesis and metabolic health: a built environment perspective. **Obes Rev.** v. 19, suppl. 1, p. 94-101, 2018.

LIRA, F. S.; OLIVEIRA, R. S. F.; JULIO, U. F.; FRANCHINI, E. Consumo de oxigênio pós-exercícios de força e aeróbico: efeito da ordem de execução. **Rev Bras Med Esporte**. v. 13, n. 6, p. 402-406, 2007.

MACDONALD, A.; VAN WEGBERG, A. M. J.; AHRING, K.; BEBLO, S.; BÉLANGER-QUINTANA, A.; BURLINA, A.; et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. **Orphanet J Rare Dis**. v. 15, n. 1, p. 171, 2020.

MADDEN, A. M.; MULROONEY, H. M.; SHAH, S. Estimation of energy expenditure using prediction equations in overweight and obese adults: a systematic review. **J Hum Nutr Diet**. v. 29, n. 4, p. 458-76, 2016.

MANTA-VOGLI, P. D.; DOTSIKAS, Y.; LOUKAS, Y. L.; SCHULPIS, K. H. The phenylketonuria patient: A recent dietetic therapeutic approach. **Nutr Neurosci**. v. 23, n.8, p. 628-639, 2020.

MAZZOLA, P. N.; NALIN, T.; CASTRO, K.; VAN RIJN, M.; DERKS, T. G. J.; PERRY, I. D. S.; et al. Analysis of body composition and nutritional status in Brazilian phenylketonuria patients. **Mol Genet Metab Rep**. v.6, p. 16-20, 2016.

MIFFLIN, M. D.; ST JEOR S. T.; HILL, L. A.; SCOTT, B. J.; DAUGHERTY, S. A.; KOH, Y. O. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. **Am J Clin Nutr**. v. 51, n. 2, p. 241-247, 1990.

MÜLLER, M. J.; GEISLER, C.; HÜBERS, M.; POURHASSAN, M.; BRAUN, W. Bosy-Westphal A. Normalizing resting energy expenditure across the life course in humans: challenges and hopes. **Eur J Clin Nutr**. v. 72, n. 5, p. 628–637, 2018.

MÜLLER, M. J.; WANG, Z.; HEYMSFIELD, S. B.; SCHAUTZ, B.; BOSY-WESTPHAL, A. Advances in the understanding of specific metabolic rates of major organs and tissues in humans. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**. v. 16, n. 5, p. 501-8, 2013.

NELSON, K. M.; WEINSIER, R. L.; LONG, C. L.; SCHUTZ, Y. Prediction of resting energy expenditure from fat-free mass and fat mass. **Am J Clin Nutr**. v. 56, n. 5, p. 848–856, 1992.

OSHIMA, S.; MIYAUCHI, S.; ASAKA, M.; KAWANO, H.; TAGUCHI, M.; TORII, S.; HIGUCHI, M. Relative contribution of organs other than brain to resting energy expenditure is consistent among male power athletes. **J Nutr Sci Vitaminol**. v. 59, n. 3, p. 224-31, 2013.

OYARZÁBAL, A.; MUSOKHRANOVA, U.; BARROS, L. F.; GARCÍA-CAZORLA, A. Energy metabolism in childhood neurodevelopmental disorders. **EBioMedicine**. v. 69, p. 103474, 2021.

PHILIPPI, S. T. **Tabela de Composição de Alimentos: suporte para decisão nutricional**. 2ª ed. São Paulo: Coronário, 2002.

POOYAN, A.; MIRZABABAEI, A.; SAJJADI, S. F.; BADROOJ, N.; NASIR, Y.; TAJIK, S.; et al. The healthy/unhealthy dietary pattern is associated with resting metabolic rate status among women with overweight/obesity. **BMC Endocr Disord**. v. 22, n. 45, 2022.

PRETORIUS, A.; WOOD, P.; BECKER, P.; WENHOLD, F. Resting energy expenditure and related factors in 6- to 9-year-old southern african children of diverse population groups. **Nutrients**. v.13, n. 6, p. 1983, 2021.

QUIRK, M. E.; SCHMOTZER, B. J.; SINGH, R. H. Predictive equations underestimate resting energy expenditure in female adolescents with phenylketonuria. **J Am Diet Assoc**. v. 110, n. 6, p. 922-25, 2010.

RATTANACHAIWONG, S.; SINGER, P. Indirect calorimetry as point of care testing. **Clin Nutr**. v.38, n. 6, p. 2531-2544, 2019.

RIELLA, M. G.; PACHALY, M. A.; RIELLA, L. V.; RIELLA, C. V. Metabolismo do sódio e fisiopatologia do edema. In: RIELLA, M. G. **Princípios de Nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

ROBERTSON, L. V.; MCSTRAVICK, N.; RIPLEY, S.; WEETCH, E.; DONALD, S.; ADAM, S.; et al. Body mass index in adult patients with diet-treated phenylketonuria. **J Hum Nutr Diet**. v. 26, suppl 1, p. 1-6, 2013.

ROCHA, J. C.; MACDONALD, A; TREFZ, F. Is overweight an issue in phenylketonuria? **Mol Genet Metab**. v. 110, suppl. S18-S24, 2013.

RONQUE, E. R. V.; GUARIGLIA, D. A.; CYRINO, E. S.; CARVALHO, F. O.; AVELAR, A.; ARRUDA, M. Composição corporal em crianças de sete a 10 anos de idade, de alto nível socioeconômico. **Rev Bras Med Esporte**. v. 13, nº 6, p. 366-70, 2007.

SCHMELZLE, H.; SCHRODER, C.; ARMBRUST, S.; UNVERZAGT, S.; FUSCH, C. Resting energy expenditure in obese children aged 4 to 15 years: Measured versus predicted data. **Acta Paediatr**. v. 93, n. 6, p. 739–746, 2004.

SCHNEIDER, P.; MEYER, F. As equações de predição da taxa metabólica basal são apropriadas para adolescentes com sobrepeso e obesidade? **Rev Bras Med Esporte**. v. 11, n. 3, p. 193-196, 2005.

SCHOFIELD, K. L.; THORPE, H.; SIMS, S. T. Resting metabolic rate prediction equations and the validity to assess energy deficiency in the athlete population. **Exp. Physiol**. v. 104, n. 4, p. 469-475, 2019.

SCHOFIELD, W. N. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. **Hum Nutr Clin Nutr**. v. 39, suppl 1, p.5-41, 1985.

SHIRLEY, M. K.; ARTHURS, O. J.; SEUNARINE, K. K.; COLE, T. J.; EATON, S.; WILLIAMS, J. E.; et al. Metabolic rate of major organs and tissues in young adult South Asian women. **Europ J Clin Nutr**. v. 73, n. 8, p. 1164-1171, 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). Departamento Científico de Nutrologia. **Nanual de avaliação nutricional**. 2 ed. Atualizada. São Paulo: SBP, 2021.

SOUSA, C.; ALMEIDA, M. F.; BARBOSA, C. S.; MARTINS, E.; JANEIRO, P.; ALMEIDA, I. T.; et al. The European Phenylketonuria Guidelines and the challenges

on management practices in Portugal. **J Pediatr Endocrinol Metabol.** v. 32, n. 6, p. 623-629, 2019.

SOUZA, C. A.; ALVES, M. R.; SOARES, R. D.; KANUFRE, V.; RODRIGUES, V. M.; NORTON, R. C.; et al. BH4 deficiency identified in a neonatal screening program for hyperphenylalaninemia. **J Pediatr.** 2018;94:170-176.

SPARTI, A.; DELANY, J. P.; DE LA BRETONNE, J. A.; SANDER, G. E.; BRAY, G. A. Relationship between resting metabolic rate and the composition of the fat-free mass. **Metabolism.** V. 46, n. 10, p. 1225–30, 1997.

TABELA BRASILEIRA DE COMPOSIÇÃO DE ALIMENTOS (TACO) / NEPA – UNICAMP. 4. ed. - Campinas: NEPA- UNICAMP, 2011.

TAYLOR N. A. S.; SHEPARD, R. J.; LINDINGER, M. I. Foundational insights into the estimation of whole-body metabolic rate. **Eur J Appl Physiol.** v. 118, n. 5, p. 867-874, 2018.

VAN SPRONSEN, F. J.; BLAU, N.; HARDING, C.; BURLINA, A.; LONGO, N.; BOSCH, A. M. Phenylketonuria. **Nat Rev Dis Primers.** v. 7, n. 1, p. 36, 2021.

VAN SPRONSEN, F. J.; VAN WEGBERG, A. M.; AHRING, K.; BÉLANGER-QUINTANA, A.; BLAU, N.; BOSH, A. M.; et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. **Lancet Diabetes Endocrinol.** v. 5 n. 9, p. 743–56, 2017.

WEIR, J. B. D. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. **J Physiol.** v. 109, n. 1-2, p. 1-9, 1949.

WESTERTERP, K. R. Doubly labelled water assessment of energy expenditure: principle, practice, and promise. **Eur J Appl Physiol.** v. 117, p. 1277–1285, 2017.

WESTERTERP, K. R. Exercise, energy expenditure and energy balance, as measured with doubly labelled water. **Proc Nutr Soc.** v. 77, n. 1, p. 4-10, 2018.

WHITE, D. A.; STAGGS, V. S.; WILLIAMS, V.; EDWARDS, T. C.; SHOOK, R.; SHAKHNOVICH, V. Handheld indirect calorimetry as a clinical tool for measuring resting energy expenditure in children with and without obesity. **Child Obes.** v. 15, n. 4, p. 1-8, 2019.

WILLETT, W. C. **Nutritional Epidemiology.** 2^a ed. Oxford University Press: New York, USA, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Energy and protein requirements.** Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. v. 724, p.1-206, 1985.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global recommendations on physical activity for health.** Geneva: WHO; 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Waist circumference and waist–hip ratio: report of a WHO expert consultation.** Geneva, 2008.

ZHANG, J.; TIAN, Z.; TAN, H. Research progress in measurement of human basal metabolic rate. **Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban**. v. 43, n. 7, p. 805-810, 2018.

APÊNDICE I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO: GRUPO DE INVESTIGAÇÃO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FENILCETONÚRIA

Nós, dra Rosana Marques Pereira, endocrinologista e orientadora do projeto, dra Márcia R. Messaggi Gomes Dias, nutricionista e co-orientadora do projeto, Thais R. Mezzomo, nutricionista e doutoranda, dra. Ivy Hulbert Falcão Furtado, endocrinologista e Natália C. Shimada, nutricionista, convidamos seu filho (a) _____

a participar de forma voluntária da pesquisa intitulada **“Processo inflamatório e perfil nutricional de indivíduos com fenilcetonúria nos diferentes ciclos da vida”**. É através de pesquisas como essa que ocorrem avanços importantes em todas as áreas, e sua participação é fundamental.

- a) Este estudo tem como finalidade avaliar o processo inflamatório, o estado nutricional e o gasto energético de indivíduos com fenilcetonúria em diferentes fases da vida.
- b) A participação do seu filho (a) envolve submetê-lo à avaliação nutricional de peso, altura, circunferência da cintura, de seu consumo alimentar, avaliação de sua massa magra e de sua massa gorda por meio de bioimpedância, avaliação de calorimetria indireta para determinar o seu gasto de energia em repouso, avaliação da sua maturação sexual e retirada de uma pequena quantidade de sangue do seu braço para avaliação de exames laboratoriais e responder perguntas sobre sua condição de saúde e socioeconômica. Esses testes serão marcados com vocês previamente para vocês se programarem.
- c) Caso deseje participar, a primeira etapa da pesquisa envolve a avaliação do peso do seu filho(a) em uma balança digital, da altura em um régua grande, da avaliação de circunferência da cintura por meio da medida de uma fita métrica na região da cintura e uma entrevista sobre sua condição clínica e socioeconômica com você pai ou responsável. A avaliação da maturação sexual do seu filho (a) será realizada por exame médico observacional pelo seu pediatra, no consultório médico. Você será orientado(a) a preencher um registro dos alimentos consumidos pelo seu(u) filho(a) durante três dias para avaliarmos o consumo alimentar. A segunda etapa avaliará o gasto energético de seu filho (a) pela calorimetria indireta. Para realizar esse exame, seu filho (a) utilizará uma canopla, semelhante a um capacete de motocicleta, sobre o rosto durante o exame. Essa canopla é importante para medir a quantidade de ar que seu filho (a) está respirando. Ainda, seu filho (a) terá que estar em jejum de 12h e permanecer em repouso por 1 hora, no início do dia, para realização dos testes. Para a realização da bioimpedância que determinará a quantidade de massa magra e de massa gorda, eletrodos serão colados na pele (mãos e pés) do seu filho(a) e uma corrente elétrica de baixa voltagem circulará sobre seu corpo. Ao final, será retirado uma pequena quantidade (8ml) de sangue do braço de seu filho (a) para avaliação de exames de sangue. Para tanto, você precisará dispor de 40 minutos para participar da primeira etapa de avaliação na FEPE e, em um segundo momento, conforme a sua disponibilidade de datas, precisará dispor de uma hora para realização da segunda etapa que será realizada na Unidade Metabólica do Hospital de Clínicas, localizado na Rua General Carneiro, nº181, 10º andar.
- d) Essa pesquisa apresenta riscos mínimos, podendo causar desconforto no uso da canopla durante o exame de calorimetria indireta, ou para permanecer imóvel durante o exame de bioimpedância, mas seu filho (a) não sentirá nenhuma dor, pois os exames são indolores. Apenas a retirada de sangue de uma veia do braço poderá causar dor, mal estar ou manchas roxas no seu filho (a). Porém, nós garantimos que o procedimento adotado será de acordo com a recomendação da Organização Mundial de Saúde que minimiza esses eventuais desconfortos. Você ou o seu filho(a) poderá se sentir constrangido ao responder o questionário sobre sua história clínica e socioeconômica e para realizar a avaliação da maturação sexual, e poderá não responder as perguntas que lhe provocarem desconforto ou não realizar o exame. O pediatra responsável lhe orientará sobre o exame e você poderá consentir ou não com a realização do exame em seu filho (a). Ainda, seu filho poderá sentir mal-estar ou tontura por ficar muito tempo sem se alimentar. Caso ele (a) sinta qualquer mal-estar nos avise, os exames serão suspensos e ele (a) receberá um lanche isento de fenilalanina.
- e) Como benefício, você receberá informações sobre o gasto de energia, composição corporal e consumo alimentar de seu filho (a) o qual poderá ter ajustes de adequação em seu plano alimentar, pois todos os dados serão repassados ao nutricionista da FEPE, bem como, ao seu

- médico. Além disso, você e seu filho (a) estarão contribuindo para com a pesquisa científica, e auxiliando os profissionais da área sobre o manejo nutricional de indivíduos com fenilcetonúria.
- f) Os dados informados serão mantidos em sigilo durante toda a pesquisa e os dados obtidos em questionários e com a amostra do sangue de seu filho (a) serão utilizados exclusivamente para a realização desse estudo. Em nenhum momento os dados pessoais aparecerão na pesquisa, pois serão utilizados códigos para não identificá-lo. Ao término das análises, ao final do ano de 2020, todos os materiais serão descartados conforme normas de descarte de resíduos.
- g) Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo e para seu deslocamento e você não será remunerado por sua participação. Todas as despesas necessárias para a realização deste estudo serão de responsabilidade da pesquisadora principal. Em relação ao deslocamento, este será realizado pela pesquisadora ou, caso prefiram, poderão receber o valor em dinheiro para o deslocamento de ônibus.
- h) Para participar do estudo, o seu filho(a) não poderá estar em uso de biopterina, ter marca-passo, ser cadeirante, estar grávida ou amamentando e, não poderá estar em uso de medicamentos anti-inflamatórios e antibióticos.
- i) Você pode se recusar a autorizar ou retirar seu filho deste estudo a qualquer momento. Você pode solicitar que lhe devolvam este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado. O atendimento e tratamento do seu filho (a) está garantido e não será interrompido caso você ou o seu filho (a) queira sair do estudo.
- j) Você assinará este termo em duas vias, sendo uma do pesquisador e uma para você participante. Se você ou os responsáveis por você tiverem dúvidas com relação ao estudo ou aos riscos relacionados a ele, você deve contatar o pesquisador principal, dra Rosana Marques Pereira, e-mail: rosanpe@uol.com.br, no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR localizado na rua Padre Camargo, nº 450, (41) 3204-2300, de segunda a sexta-feira entre 08-12h, ou membros de sua equipe, dra Marcia Regina Messaggi Gomes Dias no endereço Rua Lothário Meissner, 632, Prédio do departamento de Nutrição, Campus Jardim Botânico ou pelo telefone (41)3387-9166; Thais Regina Mezzomo no endereço Rua General Carneiro, nº181, 14º Andar, no Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, das 09 as 11h nas quartas-feiras. Também poderá localizar a pesquisadora Thais Regina Mezzomo no 10º andar do Hospital de Clínicas, na Unidade Metabólica, nas manhãs de quarta-feira, das 07 as 09h e nas tardes de segunda, terça, quarta e sextas-feiras, entre 13 e 17h ou no telefone (46) 99971-5032. A nutricionista Natalia Cristina Shimada e dra Ivy Hulbert Falcão Furtado podem ser contatadas na Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional na rua Lothário Meissner, 836 de segunda a sexta-feira, entre 08:30 as 12h e das 14-16h ou no telefone (41) 3111-1800.
- k) Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como representante legal do participante da pesquisa, você poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná pelo telefone: (41) 3360-7259 ou pelo e-mail: cometica.saude@ufpr.br. Ou mesmo, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) pelo telefone (61) 3315-2150 / 3315-2151 / 3315-3566 ou pelo e-mail cns@saude.gov.br.
- l) Considerando os dados acima, confirmo estar sendo informado por escrito e verbalmente dos objetivos deste estudo científico e estou recendo uma via deste termo.

Eu _____, **responsável legal por** _____, declaro que li esse Termo de Consentimento e entendi os objetivos, riscos e benefícios da participação de meu filho(a)/tutelado(a) na pesquisa e concordo voluntariamente com a participação dele(a) no estudo. Entendi que somos livres para interromper a participação a qualquer momento sem justificar nossas decisões e sem qualquer prejuízo para nós. Sei que uma das vias assinadas ficará em meu poder.

Curitiba, ____ de _____ de 20 ____.

Assinatura do Responsável Legal

Assinatura do Pesquisador

APÊNDICE II – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO: GRUPO DE INVESTIGAÇÃO ADULTOS COM FENILCETONÚRIA

Nós, dra Rosana Marques Pereira, endocrinologista e orientadora do projeto, dra Márcia R. Messaggi Gomes Dias, nutricionista e co-orientadora do projeto, Thais R. Mezzomo, nutricionista e doutoranda, dra. Ivy Hulbert Falcão Furtado, endocrinologista e Natália C. Shimada, nutricionista, convidamos _____ a participar de forma

voluntária da pesquisa intitulada **“Processo inflamatório e perfil nutricional de indivíduos com fenilcetonúria nos diferentes ciclos da vida”**. É através de pesquisas como essa que ocorrem avanços importantes em todas as áreas, e sua participação é fundamental.

- m) Este estudo tem como finalidade avaliar o processo inflamatório, o estado nutricional e o gasto energético de indivíduos com fenilcetonúria em diferentes fases da vida.
- n) A sua participação envolve submetê-lo à avaliação nutricional de peso, altura, circunferência da cintura, de seu consumo alimentar, avaliação de sua massa magra e de sua massa gorda por meio de bioimpedância, avaliação de calorimetria indireta para determinar o seu gasto de energia em repouso, retirada de uma pequena quantidade de sangue do seu braço para avaliação de exames laboratoriais e responder perguntas sobre suas condições de saúde e socioeconômica. Esses testes serão marcados com você previamente para você se programar.
- o) Caso deseje participar, a primeira etapa da pesquisa que envolve a avaliação do seu peso em uma balança digital, de sua estatura em um estadiômetro acoplado a balança, de sua circunferência da cintura por meio da medida de uma fita métrica na região e sua cintura e entrevista sobre sua condição clínica e socioeconômica. Você será orientado(a) a preencher um registro dos alimentos consumidos durante três dias para avaliarmos o seu consumo alimentar. A segunda etapa avaliará o seu gasto energético pela calorimetria indireta, onde você utilizará uma canopla, semelhante a um capacete de motocicleta, sobre o rosto durante o exame. Essa canopla é importante para medir a quantidade de ar que você está respirando. Ainda, terá que estar em jejum de 12h e permanecer em repouso por 1 hora, no início do dia, para realização dos testes. A avaliação da sua composição de massa magra e massa gorda será realizada pela bioimpedância onde eletrodos serão colados em sua pele (mãos e pés) e uma corrente elétrica de baixa voltagem circulará sobre seu corpo. Ao final, será retirada de uma pequena quantidade (8ml) de sangue do seu braço para avaliação de exames laboratoriais. Para tanto, você precisará dispor de 40 minutos para participar da primeira etapa de avaliação na FEPE e, em um segundo momento, conforme a sua disponibilidade de datas, precisará dispor de uma hora para realização da segunda etapa que será realizada na Unidade Metabólica do Hospital de Clínicas, localizado na Rua General Carneiro, nº181, 10º andar.
- p) Essa pesquisa apresenta riscos mínimos, podendo causar desconforto no uso da canopla, objeto semelhante a um capacete de motocicleta, durante o exame de calorimetria indireta, ou para permanecer imóvel durante o exame de bioimpedância, mas não sentirá nenhuma dor, pois os exames são indolores. A retirada de sangue de uma veia do braço poderá causar dor, mal estar ou manchas roxas, porém, nós garantimos que o procedimento adotado será de acordo com a recomendação da Organização Mundial de Saúde que minimiza esses eventuais desconfortos. Você poderá se sentir constrangido ao responder o questionário sobre sua história clínica e socioeconômica e poderá não responder as perguntas que lhe provocarem desconforto. Ainda, você poderá sentir mal-estar ou tontura por ficar muito tempo sem se alimentar. Caso você sinta qualquer mal-estar nos avise, os exames serão suspensos e você receberá um lanche isento de fenilalanina.
- q) Como benefício, você receberá informações sobre o gasto de energia, composição corporal e consumo alimentar. Você poderá ter ajustes de adequação em seu plano alimentar, pois todos os dados serão repassados ao nutricionista da FEPE, bem como, ao seu médico. Além disso, você estará contribuindo para com a pesquisa científica, e auxiliando os profissionais da área sobre o manejo nutricional de indivíduos com fenilcetonúria.
- r) Os dados informados serão mantidos em sigilo durante toda a pesquisa e os dados obtidos em questionários e com a sua amostra do sangue serão utilizados exclusivamente para a realização desse estudo. Em nenhum momento os dados pessoais aparecerão na pesquisa, pois serão utilizados códigos para não identificá-lo. Ao término das análises, ao final do ano de 2020, todos os materiais serão descartados conforme normas de descarte de resíduos.
- s) Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo e deslocamento e você não será remunerado por sua participação. Todas as despesas necessárias para a realização deste estudo serão de responsabilidade da pesquisadora

- principal. Em relação ao deslocamento, este será realizado pela pesquisadora ou, caso prefiram, poderão receber o valor em dinheiro para o deslocamento de ônibus.
- t) Para participar do estudo, você não poderá estar em uso de bioterina, ser cadeirante, ter marcapasso, estar grávida ou amamentando e, não poderá estar em uso de medicamentos anti-inflamatórios e antibióticos.
- u) Você pode se recusar a autorizar ou se retirar deste estudo a qualquer momento. Você pode solicitar que lhe devolvam este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado. O seu atendimento e tratamento está garantido e não será interrompido caso você queira sair do estudo.
- v) Você assinará este termo em duas vias, sendo uma do pesquisador e uma para você participante. Se você ou os responsáveis por você tiverem dúvidas com relação ao estudo ou aos riscos relacionados a ele, você deve contatar o pesquisador principal, dra Rosana Marques Pereira, e-mail: rosanpe@uol.com.br, no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR localizado na rua Padre Camargo, nº 450, (41) 3204-2300, de segunda a sexta-feira entre 08-12h, ou membros de sua equipe, dra Marcia Regina Messaggi Gomes Dias no endereço Rua Lothário Meissner, 632, Prédio do departamento de Nutrição, Campus Jardim Botânico ou pelo telefone (41)3387-9166; Thais Regina Mezzomo no endereço Rua General Carneiro, nº181, 14º Andar, no Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, das 09 as 11h nas quartas-feiras. Também poderá localizar a pesquisadora Thais Regina Mezzomo no 10º andar do Hospital de Clínicas, na Unidade Metabólica, nas manhãs de quarta-feira, das 07 as 09h e nas tardes de segunda, terça, quarta e sextas-feiras, entre 13 e 17h ou no telefone (46) 99971-5032. A nutricionista Natalia Cristina Shimada e dra Ivy Hulbert Falcão Furtado podem ser contatadas na Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional na rua Lothário Meissner, 836 de segunda a sexta-feira, entre 08:30 as 12h e das 14-16h ou no telefone (41) 3111-1800.
- w) Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante da pesquisa, você poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná pelo telefone: (41) 3360-7259 ou pelo e-mail: cometica.saude@ufpr.br. Ou mesmo, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) pelo telefone (61) 3315-2150 / 3315-2151 / 3315-3566 ou pelo e-mail cns@saude.gov.br.
- x) Considerando os dados acima, confirmo estar sendo informado por escrito e verbalmente dos objetivos deste estudo científico e estou recendo uma via deste termo.

Eu _____, declaro que li esse Termo de Consentimento e entendi os objetivos, riscos e benefícios da minha participação na pesquisa e concordo voluntariamente em participar do estudo. Entendi que sou livre para interromper a participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim. Sei que uma das vias assinadas ficará em meu poder.

Curitiba, ____ de _____ de 20 ____.

Assinatura do Participante

Assinatura do Pesquisador

APÊNDICE III – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO: GRUPO DE INVESTIGAÇÃO COM FENILCETONÚRIA

Título do Projeto: **“Processo inflamatório e perfil nutricional de indivíduos com fenilcetonúria nos diferentes ciclos da vida”**.

Pesquisador Responsável: Rosana Marques Pereira

Pesquisadores envolvidos: Marcia Regina Messaggi Gomes Dias, Thais Regina Mezzomo, Natalia Cristina Shimada e Ivy Hulbert Falcão Furtado.

Local da Pesquisa: Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional (FEPE) e Hospital de Clínicas.

Endereço da FEPE: Av. Prefeito Lothário Meissner, 836, Jardim Botânico

Endereço do Hospital de Clínicas: Rua General Carneiro, nº 181, 10º Andar

O que significa assentimento?

Assentimento significa que você, menor de idade, concorda em fazer parte de uma pesquisa. Você terá seus direitos respeitados e receberá todas as informações sobre o estudo, por mais simples que possam parecer.

Pode ser que este documento denominado TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO contenha palavras que você não entenda. Por favor, peça ao responsável pela pesquisa ou à equipe do estudo para explicar qualquer palavra ou informação que você não entenda claramente.

Informação ao participante

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa, com o objetivo de avaliar o processo inflamatório, o estado nutricional e o gasto energético de indivíduos com fenilcetonúria em diferentes fases da vida. É através de pesquisas como essa que ocorrem avanços importantes no tratamento de doenças e sua participação é fundamental.

A primeira parte do estudo ocorrerá na FEPE, com a aplicação de uma entrevista sobre sua saúde. Seu pai ou responsável legal responderá um questionário sobre questões socioeconômicas. Em seguida, será avaliado o seu peso em uma balança digital, a sua altura em uma régua grande, a medida da sua cintura com uma fita métrica de plástico. O seu estágio de desenvolvimento sexual será avaliado pelo seu pediatra, por exame observacional no consultório médico. Essa etapa levará cerca de 40 minutos para ser concluída. O seu pai ou a sua mãe irão preencher um registro dos alimentos consumidos por você durante três dias, para avaliarmos o seu consumo alimentar.

A segunda parte do estudo será realizada na Unidade Metabólica do Hospital de Clínicas, localizado na Rua General Carneiro, nº181, 10º andar. Lá serão realizados os testes de bioimpedância e calorimetria indireta. Esses testes serão realizados com você deitado sobre uma maca. Para a realização da calorimetria indireta, você utilizará um capacete sobre o rosto durante o exame. Esse capacete é importante para medir a quantidade de ar que você está respirando. Ainda, você terá que estar em jejum de 12h e permanecer em repouso por 1 hora, no início do dia, para realização dos testes. Para a realização da bioimpedância, eletrodos serão colados em sua pele (mãos e pés) e uma corrente elétrica de baixa voltagem circulará sobre seu corpo. Os testes são indolores. Depois será retirado uma pequena amostra de sangue (8ml) do seu braço, para avaliação de exames laboratoriais. Em nenhum momento serão tiradas fotos ou realizadas gravações de você.

Essa pesquisa apresenta riscos mínimos, podendo causar desconforto no uso do capacete, durante o exame de calorimetria indireta ou para permanecer imóvel durante o exame de bioimpedância. Para a retirada de sangue, você sentirá “uma picada” da agulha e manchas roxas poderão eventualmente aparecer. Porém, nós garantimos que o procedimento adotado será de acordo com a recomendação da Organização Mundial de Saúde que minimiza esses eventuais desconfortos. Após a análise do seu sangue, o mesmo será descartado, conforme as normas de segurança. Você poderá ficar constrangido no momento de responder os questionários e no momento da avaliação do seu desenvolvimento sexual e, se preferir, não responda ou não realize o que lhe incomodar. Ainda, você poderá sentir mal-estar ou tontura por ficar muito tempo sem se alimentar. Caso você sinta qualquer mal-estar nos avise, os exames serão suspensos e você receberá um lanche isento de fenilalanina.

Como benefício, você receberá informações sobre o gasto de energia, composição corporal e consumo alimentar e poderá ter ajustes de adequação em seu plano alimentar, pois todos os dados serão repassados ao nutricionista da FEPE, bem como, ao seu médico.

Que devo fazer se eu concordar voluntariamente em participar da pesquisa?

Caso você aceite participar, a sua participação envolve se submeter a uma avaliação nutricional de peso, altura, circunferência da cintura, de seu consumo alimentar, avaliação de bioimpedância para conhecer a quantidade de massa magra e de massa gorda, avaliação de calorimetria indireta para determinar o seu gasto de energia em repouso, avaliação do seu desenvolvimento sexual e retirada de uma pequena quantidade de sangue do seu braço para avaliação de exames laboratoriais e responder juntamente com seus pais ou responsáveis perguntas sobre sua condição de saúde e socioeconômica. Esses testes serão marcados com vocês previamente para vocês se programarem. A sua participação é voluntária. Caso você opte por não participar não terá nenhum prejuízo no seu atendimento e tratamento na Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional.

Participante da Pesquisa

Pesquisador responsável ou quem aplicou o TALE

Orientador

Contato para dúvidas

Se você ou os responsáveis por você tiverem dúvidas com relação ao estudo ou aos riscos relacionados a ele, você deve contatar o pesquisador principal, dra Rosana Marques Pereira, e-mail: rosanpe@uol.com.br, no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR localizado na rua Padre Camargo, nº 450, (41) 3204-2300, de segunda a sexta-feira entre 08-12h, ou membros de sua equipe, dra Marcia Regina Messaggi Gomes Dias no endereço Rua Lothário Meissner, 632, Prédio do departamento de Nutrição, Campus Jardim Botânico ou pelo telefone (41)3387-9166; Thais Regina Mezzomo no endereço Rua General Carneiro, nº181, 14º Andar, no Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, das 09 as 11h nas quartas-feiras. Também poderá localizar a pesquisadora Thais Regina Mezzomo no 10º andar do Hospital de Clínicas, na Unidade Metabólica, nas manhãs de quarta-feira, das 07 as 09h e nas tardes de segunda, terça, quarta e sextas-feiras, entre 13 e 17h ou no telefone (46) 99971-5032. A nutricionista Natalia Cristina Shimada e dra Ivy Hulbert Falcão Furtado podem ser contatadas na Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional na rua Lothário Meissner, 836 de segunda a sexta-feira, entre 08:30 as 12h e das 14-16h ou no telefone (41) 3111-1800.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar também o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP/SD) do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone 3360-7259.

DECLARAÇÃO DE ASSENTIMENTO DO PARTICIPANTE

Eu li e discuti com o pesquisador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar e que posso interromper a minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste TERMO DE ASSENTIMENTO. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas. Sei que não terei nenhum custo caso participe da pesquisa. Em relação ao deslocamento, entendi que este será realizado pela pesquisadora ou, caso prefiram, poderão receber o valor em dinheiro para o deslocamento de ônibus. Eu receberei uma via assinada e datada deste documento.

Curitiba, ____ de _____ de 20 ____.

Assinatura do menor

Assinatura do Pesquisador Responsável

APÊNDICE IV – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO: GRUPO DE COMPARAÇÃO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES PARA ESTUDO

Nós, dra Rosana Marques Pereira, endocrinologista e orientadora do projeto, dra Márcia R. Messaggi Gomes Dias, nutricionista e co-orientadora do projeto, Thais R. Mezzomo, nutricionista e doutoranda, dra. Ivy Hulbert Falcão Furtado, endocrinologista e Natália C. Shimada, nutricionista, convidamos seu filho (a)

a participar de forma voluntária da pesquisa intitulada **“Processo inflamatório e perfil nutricional de indivíduos com fenilcetonúria nos diferentes ciclos da vida”**. É através de pesquisas como essa que ocorrem avanços importantes em todas as áreas, e sua participação é fundamental.

- a) Este estudo tem como finalidade avaliar o processo inflamatório, o estado nutricional e o gasto energético de indivíduos com fenilcetonúria em diferentes fases da vida.
- b) A participação do seu filho (a) envolve submetê-lo à avaliação nutricional de peso, altura, circunferência da cintura, de seu consumo alimentar, avaliação de sua massa magra e de sua massa gorda por meio de bioimpedância, avaliação de calorimetria indireta para determinar o seu gasto de energia em repouso, avaliação da sua maturação sexual e responder perguntas sobre as condições de saúde e socioeconômica. Você poderá auxiliar nas respostas do seu filho durante os questionários de saúde e socioeconômicos. Esses testes serão marcados com vocês previamente para vocês se programarem.
- c) Caso deseje participar, a primeira etapa da pesquisa envolve a avaliação do peso do seu filho(a) em uma balança digital, da altura em um régua grande, da avaliação de circunferência da cintura por meio da medida de uma fita métrica na região da cintura e uma entrevista sobre sua condição clínica e socioeconômica com você pai ou responsável. Você será orientado(a) a preencher um registro dos alimentos consumidos pelo seu(ua) filho(a) durante três dias para avaliarmos o consumo alimentar. A segunda etapa avaliará o gasto energético de seu filho (a) pela calorimetria indireta. Para realizar esse exame, seu filho (a) utilizará uma canopla, semelhante a um capacete de motocicleta, sobre o rosto durante o exame. Essa canopla é importante para medir a quantidade de ar que seu filho (a) está respirando. Ainda, seu filho (a) terá que estar em jejum de 12h e permanecer em repouso por 1 hora, no início do dia, para realização dos testes. Para a realização da bioimpedância que determinará a quantidade de massa magra e de massa gorda, eletrodos serão colados na pele (mãos e pés) do seu filho(a) e uma corrente elétrica de baixa voltagem circulará sobre seu corpo. A avaliação da maturação sexual do seu filho (a) será realizada por exame médico observacional pelo seu pediatra, em um consultório médico. Ao final, será retirado uma pequena quantidade (8ml) de sangue do braço de seu filho (a) para avaliação de exames de sangue. Para tanto, você precisará dispor de 40 minutos para participar da primeira etapa de avaliação na FEPE e, em um segundo momento, conforme a sua disponibilidade de datas, precisará dispor de uma hora para realização da segunda etapa que será realizada na Unidade Metabólica do Hospital de Clínicas, localizado na Rua General Carneiro, nº181, 10º andar.
- y) Essa pesquisa apresenta riscos mínimos, podendo causar desconforto no uso da canopla, semelhante a um capacete de motocicleta, durante o exame de calorimetria indireta ou para permanecer imóvel durante o exame de bioimpedância. Ambos os exames são indolores. Ainda, você ou o seu filho (a) poderá se sentir constrangido ao responder o questionário sobre sua história clínica e socioeconômica e para realizar a avaliação da maturação sexual, e poderá não responder as perguntas que lhe provocarem desconforto ou não realizar o exame. O pediatra responsável lhe orientará sobre o exame e você poderá consentir ou não com a realização do exame em seu filho (a). Ainda, seu filho poderá sentir mal-estar ou tontura por ficar muito tempo sem se alimentar. Caso ele (a) sinta qualquer mal-estar nos avise, os exames serão suspensos e ele (a) receberá um lanche.
- d) Como benefício, seu filho (a) receberá informações sobre o gasto de energia, composição corporal e consumo alimentar, podendo receber ajustes de adequação em seu plano alimentar caso você ou o seu filho (a) desejem, no ambulatório de Nutrição da Universidade Positivo, sem nenhum custo. A universidade fica localizada na R. Professor Pedro Viriato Parigot de Souza, 5300 - Campo Comprido, Curitiba - PR, (41) 3317-3000. Além disso, vocês estarão contribuindo para com a pesquisa científica e auxiliando, indiretamente, os profissionais da área sobre o manejo nutricional de indivíduos com fenilcetonúria.

- e) Os dados informados serão mantidos em sigilo durante toda a pesquisa e os dados obtidos em questionários serão utilizados exclusivamente para a realização desse estudo. Em nenhum momento dados pessoais aparecerão na pesquisa, pois serão utilizados códigos para não identificá-lo. Ao término das análises, ao final do ano de 2020, todos os materiais serão descartados conforme normas de descarte de resíduos.
- f) Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo e para o seu deslocamento e você não será remunerado por sua participação. Todas as despesas necessárias para a realização deste estudo serão de responsabilidade da pesquisadora principal. Em relação ao deslocamento, este será realizado pela pesquisadora ou, caso prefiram, poderão receber o valor em dinheiro para o deslocamento de ônibus.
- g) Para participar do estudo, o seu filho(a) não poderá ser cadeirante, ter marcapasso, estar grávida ou amamentando e, não poderá estar em uso de medicamentos anti-inflamatórios e antibióticos.
- h) Você pode se recusar a autorizar ou retirar seu filho deste estudo a qualquer momento. Você pode solicitar que lhe devolvam este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado.
- i) Você assinará este termo em duas vias, sendo uma do pesquisador e uma para você participante. Se você ou os responsáveis por você tiverem dúvidas com relação ao estudo ou aos riscos relacionados a ele, você deve contatar o pesquisador principal, dra Rosana Marques Pereira, e-mail: rosanpe@uol.com.br, no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR localizado na rua Padre Camargo, nº 450, (41) 3204-2300, de segunda a sexta-feira entre 08-12h, ou membros de sua equipe, dra Marcia Regina Messaggi Gomes Dias no endereço Rua Lothário Meissner, 632, Prédio do departamento de Nutrição, Campus Jardim Botânico ou pelo telefone (41)3387-9166; Thais Regina Mezzomo no endereço Rua General Carneiro, nº181, 14º Andar, no Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, das 09 as 11h nas quartas-feiras. Também poderá localizar a pesquisadora Thais Regina Mezzomo no 10º andar do Hospital de Clínicas, na Unidade Metabólica, nas manhãs de quarta-feira, das 07 as 09h e nas tardes de segunda, terça, quarta e sextas-feiras, entre 13 e 17h ou no telefone (46) 99971-5032. A nutricionista Natalia Cristina Shimada e dra Ivy Hulbert Falcão Furtado podem ser contatadas na Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional na rua Lothário Meissner, 836 de segunda a sexta-feira, entre 08:30 as 12h e das 14-16h ou no telefone (41) 3111-1800.
- j) Se você tiver dúvidas sobre os direitos de seu filho (a) como participante da pesquisa, você poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná pelo telefone: (41) 3360-7259 ou pelo e-mail: cometica.saude@ufpr.br. Ou mesmo, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) pelo telefone (61) 3315-2150 / 3315-2151 / 3315-3566 ou pelo e-mail cns@saude.gov.br.
- k) Considerando os dados acima, confirmo estar sendo informado por escrito e verbalmente dos objetivos deste estudo científico e estou recendo uma via deste termo.

Eu _____, **responsável legal por** _____, declaro que li esse Termo de Consentimento e entendi os objetivos, riscos e benefícios da participação de meu filho(a)/tutelado(a) na pesquisa e concordo voluntariamente com a participação dele(a) no estudo. Entendi que somos livres para interromper a participação a qualquer momento sem justificar nossas decisões e sem qualquer prejuízo para nós. Sei que uma das vias assinadas ficará em meu poder.

Curitiba, ____ de _____ de 20__.

Assinatura do Responsável Legal

Assinatura do Pesquisador

APÊNDICE V – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO: GRUPO DE COMPARAÇÃO ADULTOS PARA ESTUDO

Nós, dra Rosana Marques Pereira, endocrinologista e orientadora do projeto, dra Márcia R. Messaggi Gomes Dias, nutricionista e co-orientadora do projeto, Thais R. Mezzomo, nutricionista e doutoranda, dra. Ivy Hulbert Falcão Furtado, endocrinologista e Natália C. Shimada, nutricionista, convidamos você

_____ a participar de forma voluntária da pesquisa intitulada “**Processo inflamatório e perfil nutricional de indivíduos com fenilcetonúria nos diferentes ciclos da vida**”. É através de pesquisas como essa que ocorrem avanços importantes em todas as áreas, e sua participação é fundamental.

- l) Este estudo tem como finalidade avaliar o processo inflamatório, o estado nutricional e o gasto energético de indivíduos com fenilcetonúria em diferentes fases da vida.
- m) A sua participação envolve submetê-lo à avaliação nutricional de peso, altura, circunferência da cintura, de seu consumo alimentar, avaliação de sua massa magra e de sua massa gorda por meio de bioimpedância, avaliação de calorimetria indireta para determinar o seu gasto de energia em repouso, e responder perguntas sobre suas condições clínica e socioeconômica. Esses testes serão marcados com você previamente para você se programar.
- n) Caso deseje participar, a primeira etapa da pesquisa que envolve a avaliação do seu peso em uma balança digital, de sua estatura em um estadiômetro acoplado a balança, de sua circunferência da cintura por meio da medida de uma fita métrica na região e sua cintura e entrevista sobre sua condição clínica e socioeconômica. Você será orientado(a) a preencher um registro dos alimentos consumidos durante três dias para avaliarmos o seu consumo alimentar. A segunda etapa avaliará o seu gasto energético pela calorimetria indireta, onde você utilizará uma canopla, semelhante a um capacete de motocicleta, sobre o rosto durante o exame. Essa canopla é importante para medir a quantidade de ar que você está respirando. Ainda, terá que estar em jejum de 12h e permanecer em repouso por 1 hora, no início do dia, para realização dos testes. A avaliação de sua composição de massa magra e massa gorda será realizada pela bioimpedância onde eletrodos serão colados em sua pele (mãos e pés) e uma corrente elétrica de baixa voltagem circulará sobre seu corpo. Para tanto, você precisará dispor de 40 minutos para participar da primeira etapa de avaliação na FEPE e, em um segundo momento, conforme a sua disponibilidade de datas, precisará dispor de uma hora para realização da segunda etapa que será realizada na Unidade Metabólica do Hospital de Clínicas, localizado na Rua General Carneiro, nº181, 10º andar.
- o) Essa pesquisa apresenta riscos mínimos, podendo causar desconforto no uso da canopla, objeto semelhante a um capacete de motocicleta, durante o exame de calorimetria indireta, ou para permanecer imóvel durante o exame de bioimpedância, mas não sentirá nenhuma dor, pois os exames são indolores. Você poderá se sentir constrangido ao responder o questionário sobre sua história clínica e socioeconômica e poderá não responder as perguntas que lhe provocarem desconforto. Ainda, você poderá sentir mal-estar ou tontura por ficar muito tempo sem se alimentar. Caso você sinta qualquer mal-estar nos avise, os exames serão suspensos e você receberá um lanche.
- p) Como benefício, você receberá informações sobre o gasto de energia, composição corporal e consumo alimentar, podendo receber ajustes de adequação em seu plano alimentar caso você deseje, no ambulatório de Nutrição da Universidade Positivo, sem nenhum custo. A universidade fica localizada na R. Professor Pedro Viriato Parigot de Souza, 5300 - Campo Comprido, Curitiba - PR, (41) 3317-3000. Além disso, você estará contribuindo para com a pesquisa científica e auxiliando, indiretamente, os profissionais da área sobre o manejo nutricional de indivíduos com fenilcetonúria.
- q) Os dados informados serão mantidos em sigilo durante toda a pesquisa e os dados obtidos em questionários serão utilizados exclusivamente para a realização desse estudo. Em nenhum momento dados pessoais aparecerão na pesquisa, pois serão utilizados códigos para não identificá-lo. Ao término das análises, ao final do ano de 2020, todos os materiais serão descartados conforme normas de descarte de resíduos.
- r) Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo e deslocamento e você não será remunerado por sua participação. Todas as despesas necessárias para a realização deste estudo serão de responsabilidade da pesquisadora principal. Em relação ao deslocamento, este será realizado pela pesquisadora ou, caso prefiram, poderão receber o valor em dinheiro para o deslocamento de ônibus.

- s) Para participar do estudo, você não poderá ser cadeirante, ter marcapasso, estar grávida ou amamentando e, não poderá estar em uso de medicamentos anti-inflamatórios e antibióticos.
- t) Você pode se recusar ou se retirar deste estudo a qualquer momento. Você pode solicitar que lhe devolvam este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado.
- u) Você assinará este termo em duas vias, sendo uma do pesquisador e uma para você participante. Se você ou os responsáveis por você tiverem dúvidas com relação ao estudo ou aos riscos relacionados a ele, você deve contatar o pesquisador principal, dra Rosana Marques Pereira, e-mail: rosanpe@uol.com.br, no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR localizado na rua Padre Camargo, nº 450, (41) 3204-2300, de segunda a sexta-feira entre 08-12h, ou membros de sua equipe, dra Marcia Regina Messaggi Gomes Dias no endereço Rua Lothário Meissner, 632, Prédio do departamento de Nutrição, Campus Jardim Botânico ou pelo telefone (41)3387-9166; Thais Regina Mezzomo no endereço Rua General Carneiro, nº181, 14º Andar, no Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, das 09 as 11h nas quartas-feiras. Também poderá localizar a pesquisadora Thais Regina Mezzomo no 10º andar do Hospital de Clínicas, na Unidade Metabólica, nas manhãs de quarta-feira, das 07 as 09h e nas tardes de segunda, terça, quarta e sextas-feiras, entre 13 e 17h ou no telefone (46) 99971-5032. A nutricionista Natalia Cristina Shimada e dra Ivy Hulbert Falcão Furtado podem ser contatadas na Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional na rua Lothário Meissner, 836 de segunda a sexta-feira, entre 08:30 as 12h e das 14-16h ou no telefone (41) 3111-1800.
- v) Se você tiver dúvidas sobre os seus direitos como participante da pesquisa, você poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná pelo telefone: (41) 3360-7259 ou pelo e-mail: cometica.saude@ufpr.br. Ou mesmo, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) pelo telefone (61) 3315-2150 / 3315-2151 / 3315-3566 ou pelo e-mail cns@saude.gov.br.
- w) Considerando os dados acima, confirmo estar sendo informado por escrito e verbalmente dos objetivos deste estudo científico e estou recendo uma via deste termo.

Eu _____, declaro que li esse Termo de Consentimento e entendi os objetivos, riscos e benefícios da minha participação na pesquisa e concordo voluntariamente em participar do estudo. Entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim. Sei que uma das vias assinadas ficará em meu poder.

Curitiba, ____ de _____ de 20 ____.

Assinatura do Participante

Assinatura do Pesquisador

APÊNDICE VI – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO: GRUPO DE COMPARAÇÃO PARA ESTUDO

Título do Projeto: **“Processo inflamatório e perfil nutricional de indivíduos com fenilcetonúria nos diferentes ciclos da vida”**.

Pesquisador Responsável: Rosana Marques Pereira.

Pesquisadores envolvidos: Marcia Regina Messaggi Gomes Dias, Thais Regina Mezzomo, Natalia Cristina Shimada e Ivy Hulbert Falcão Furtado.

Local da Pesquisa: Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional (FEPE) e Hospital de Clínicas.

Endereço da FEPE: Av. Prefeito Lothário Meissner, 836, Jardim Botânico

Endereço do Hospital de Clínicas: Rua General Carneiro, nº 181, 10º Andar

O que significa assentimento?

Assentimento significa que você, menor de idade, concorda em fazer parte de uma pesquisa. Você terá seus direitos respeitados e receberá todas as informações sobre o estudo, por mais simples que possam parecer.

Pode ser que este documento denominado TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO contenha palavras que você não entenda. Por favor, peça ao responsável pela pesquisa ou à equipe do estudo para explicar qualquer palavra ou informação que você não entenda claramente.

Informação ao participante

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa, com o objetivo de avaliar o processo inflamatório, o estado nutricional e o gasto energético de indivíduos com fenilcetonúria em diferentes fases da vida. É através de pesquisas como essa que ocorrem avanços importantes no tratamento de doenças e sua participação é fundamental.

A primeira parte do estudo ocorrerá na FEPE, com a aplicação de uma entrevista sobre sua saúde. Seu pai ou responsável legal responderá um questionário sobre questões socioeconômicas. Em seguida, será avaliado o seu peso em uma balança digital, a sua altura em uma régua grande, a medida da sua cintura com uma fita métrica de plástico. Essa etapa levará cerca de 40 minutos para ser concluída. O seu pai ou a sua mãe irão preencher um registro dos alimentos consumidos por você durante três dias, para avaliarmos o seu consumo alimentar.

A segunda parte do estudo será realizada na Unidade Metabólica do Hospital de Clínicas, localizado na Rua General Carneiro, nº181, 10º andar. Lá serão realizados os testes de bioimpedância e calorimetria indireta. Esses testes serão realizados com você deitado sobre uma maca. Para a realização da calorimetria indireta, você utilizará um capacete sobre o rosto durante o exame. Esse capacete é importante para medir a quantidade de ar que você está respirando. Ainda, você terá que estar em jejum de 12h e permanecer em repouso por 1 hora, no início do dia, para realização dos testes. Para a realização da bioimpedância, eletrodos serão colados em sua pele (mãos e pés) e uma corrente elétrica de baixa voltagem circulará sobre seu corpo. Os testes são indolores. O seu estágio de desenvolvimento sexual será avaliado por um médico pediatra, por exame observacional em um consultório médico, no mesmo local. Em nenhum momento serão tiradas fotos ou realizadas gravações de você.

Essa pesquisa apresenta riscos mínimos, podendo causar desconforto no uso do capacete, durante o exame de calorimetria indireta ou para permanecer imóvel durante o exame de bioimpedância poderá ficar constrangido no momento de responder os questionários e no momento da avaliação do seu desenvolvimento sexual e, se preferir, não responda ou não realize o que lhe incomodar. Ainda, você poderá sentir mal-estar ou tontura por ficar muito tempo sem se alimentar. Caso você sinta qualquer mal-estar nos avise, os exames serão suspensos e você receberá um lanche.

Como benefício você receberá informações sobre o gasto de energia, composição corporal e consumo alimentar e poderá ter ajustes para adequação em seu plano alimentar no ambulatório de Nutrição da Universidade Positivo, gratuitamente. A universidade fica localizada na R. Professor Pedro Viriato Parigot de Souza, 5300 - Campo Comprido, Curitiba - PR, (41) 3317-3000.

Que devo fazer se eu concordar voluntariamente em participar da pesquisa?

Caso você aceite participar, a sua participação envolve se submeter a uma avaliação nutricional de peso, altura, circunferência da cintura, de seu consumo alimentar, avaliação de bioimpedância para conhecer a quantidade de massa magra e de massa gorda, avaliação de calorimetria indireta para determinar o seu gasto de energia em repouso, avaliação do seu desenvolvimento sexual e seu pai

responderá perguntas sobre sua condição de saúde e socioeconômica. Esses testes serão marcados com vocês previamente para vocês se programarem.

A sua participação é voluntária. Caso você opte por não participar você não terá nenhum prejuízo.

Participante da Pesquisa	Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE	Orientador
--------------------------	--	------------

Contato para dúvidas

Se você ou os responsáveis por você tiverem dúvidas com relação ao estudo ou aos riscos relacionados a ele, você deve contatar o pesquisador principal, dra Rosana Marques Pereira, e-mail: rosanpe@uol.com.br, no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR localizado na rua Padre Camargo, nº 450, (41) 3204-2300, de segunda a sexta-feira entre 08-12h, ou membros de sua equipe, dra Marcia Regina Messaggi Gomes Dias no endereço Rua Lothário Meissner, 632, Prédio do departamento de Nutrição, Campus Jardim Botânico ou pelo telefone (41)3387-9166; Thais Regina Mezzomo no endereço Rua General Carneiro, nº181, 14º Andar, no Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, das 09 as 11h nas quartas-feiras. Também poderá localizar a pesquisadora Thais Regina Mezzomo no 10º andar do Hospital de Clínicas, na Unidade Metabólica, nas manhãs de quarta-feira, das 07 as 09h e nas tardes de segunda, terça, quarta e sextas-feiras, entre 13 e 17h ou no telefone (46) 99971-5032. A nutricionista Natalia Cristina Shimada e dra Ivy Hulbert Falcão Furtado podem ser contatadas na Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional na rua Lothário Meissner, 836 de segunda a sexta-feira, entre 08:30 as 12h e das 14-16h ou no telefone (41) 3111-1800.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar também o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP/SD) do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone 3360-7259.

DECLARAÇÃO DE ASSENTIMENTO DO PARTICIPANTE

Eu li e discuti com o pesquisador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar e que posso interromper a minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste TERMO DE ASSENTIMENTO. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas. Sei que não terei nenhum custo caso participe da pesquisa. Em relação ao deslocamento, entendi que este será realizado pela pesquisadora ou, caso prefiram, poderão receber o valor em dinheiro para o deslocamento de ônibus. Eu receberei uma via assinada e datada deste documento.

Curitiba, ____ de _____ de 20__.

ASSINATURA DO MENOR

ASSINATURA DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

APÊNDICE VII - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS: GRUPO DE INVESTIGAÇÃO

1. ADMISSÃO

Data: ____/____/____ N° de identificação: _____
 Data de nascimento: ____/____/____ Idade: _____ Sexo () F () M
 Cidade atual: _____
 Telefone: _____
 Responsável legal: _____
 Pessoa de contato e telefone: _____
 Relação com o paciente: _____

2. DADOS E MENSURAÇÕES

2.1 GRUPO DE INVESTIGAÇÃO: INDIVÍDUOS COM PKU

	Data: ____/____/____
Escolaridade do responsável legal	
Renda familiar (R\$)	
Participa de algum programa de renda governamental? Se sim, qual?	() S () N
N° de pessoas no domicílio	
Peso (kg)	
Altura (m)	
IMC (kg/m ²)	
Circunferência da cintura (cm)	
Gordura corporal (%)	
Gordura corporal (kg)	
Massa magra (kg)	
Resistência	
Reactância	
Ângulo de fase	
Fenilalanina sanguínea (último ano)	
Ex-fumante	() S () N
Maturação sexual	
Para crianças de 5 a 17 anos: NOS ÚLTIMOS 7 DIAS, em quantos dias você fez atividade física por pelo menos 60 minutos (uma hora) por dia? (somar o tempo gasto em qualquer tipo de atividade física)	<input type="checkbox"/> Nenhum (0 dia) <input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> 6 dias <input type="checkbox"/> 7 dias
Descreva as atividades físicas realizadas, a frequência e a duração:	
Para indivíduos de 18 a 59 anos: NOS ÚLTIMOS 7 DIAS, em quantos dias você fez atividade física por pelo menos 150 minutos (2 horas e meia) por semana? (somar o tempo gasto em qualquer tipo de atividade física)	
Descreva as atividades físicas realizadas, a frequência e a duração:	
Fator atividade física <input type="checkbox"/> sedentário (indivíduos que não caminham longas distâncias, usam automóveis, não realizam esportes regularmente, gastam maior tempo de lazer sentados) <input type="checkbox"/> ativo (atividade ocupacional sedentária, praticam diariamente, por uma hora atividade física moderada ou moderadamente vigorosa: corrida, ciclismo) <input type="checkbox"/> vigoroso (trabalho intenso ou atividade de lazer intensa por várias horas. Mulheres que dançam ou nadam por 2h/dia, trabalhadores rurais).	
Tipo de PKU	() leve () forma clássica
Momento do diagnóstico do PKU	() até 30 dias de vida () > 30 dias de vida

APÊNDICE VIII - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS: GRUPO DE COMPARAÇÃO

	Data: ___ / ___ / ___
Escolaridade do indivíduo	
Sexo do responsável legal	
Renda familiar (R\$)	
Participa de algum programa de renda governamental?	() S () N
Nº de pessoas no domicílio	
Peso (kg)	
Altura (m)	
IMC (kg/m ²)	
Circunferência da cintura (cm)	
Gordura corporal (%)	
Gordura corporal (kg)	
Massa magra (kg)	
Resistência	
Reactância	
Ângulo de fase	
Ex-fumante	() S () N
Maturação sexual	
Para crianças de 5 a 17 anos: NOS ÚLTIMOS 7 DIAS, em quantos dias você fez atividade física por pelo menos 60 minutos (uma hora) por dia? (somar o tempo gasto em qualquer tipo de atividade física)	() Nenhum (0 dia) () 1 dia () 2 dias () 3 dias () 4 dias () 5 dias () 6 dias () 7 dias
Descreva as atividades físicas realizadas, a frequência e a duração:	
Para indivíduos de 18 a 59 anos: NOS ÚLTIMOS 7 DIAS, em quantos dias você fez atividade física por pelo menos 150 minutos (2 horas e meia) por semana? (somar o tempo gasto em qualquer tipo de atividade física)	
Descreva as atividades físicas realizadas, a frequência e a duração:	
<p>Fator atividade física</p> <p>() sedentário (indivíduos que não caminham longas distâncias, usam automóveis, não realizam esportes regularmente, gastam maior tempo de lazer sentados)</p> <p>() ativo (atividade ocupacional sedentária, praticam diariamente, por uma hora atividade física moderada ou moderadamente vigorosa: corrida, ciclismo)</p> <p>() vigoroso (trabalho intenso ou atividade de lazer intensa por várias horas. Mulheres que dançam ou nadam por 2h/dia, trabalhadores rurais).</p>	

ANEXO 1 – AVALIAÇÃO DA SITUAÇÃO SOCIOECONÔMICA

Agora vou fazer algumas perguntas sobre itens do seu domicílio para efeito de classificação econômica. Todos os itens de eletroeletrônicos que vou citar devem estar funcionando, incluindo os que estão guardados. Caso não estejam funcionando, considere apenas se tiver intenção de consertar ou repor nos próximos seis meses.

No domicílio tem:

ITENS DE CONFORTO	Quantidade de Itens				
	0	1	2	3	4 ou +
Quantidade de automóveis de passeio exclusivamente para uso particular					
Quantidade de empregados mensalistas, considerando apenas os que trabalham pelo menos cinco dias por semana					
Quantidade de máquinas de lavar roupa, excluindo tanquinho					
Quantidade de banheiros					
DVD, incluindo qualquer dispositivo que leia DVD e desconsiderando DVD de automóvel					
Quantidade de geladeiras					
Quantidade de freezers independentes ou parte da geladeira duplex					
Quantidade de microcomputadores, considerando computadores de mesa, laptops, notebooks e netbooks e desconsiderando tablets, palms ou smartphones					
Quantidade de lavadora de louças Quantidade de fornos de micro-ondas Quantidade de motocicletas, desconsiderando as usadas exclusivamente para uso profissional Quantidade de máquinas secadoras de roupa, considerando lava e seca					

A água utilizada neste domicílio é proveniente de?	
1	Rede geral de distribuição
2	Poço ou nascente
3	Outro meio

Considerando o trecho da rua do seu domicílio, você diria que a rua é:	
1	Asfaltada/Pavimentada
2	Terra/Cascalho

Qual é o grau de instrução do chefe da família? Considere como chefe da família a pessoa que contribui com a maior parte da renda do domicílio.

Nomeclatura atual	Nomeclatura anterior
Analfabeto / Fundamental incompleto	Analfabeto / Primário incompleto
Fundamental I completo / Fundamental II incompleto	Primário completo / Ginásio incompleto
Fundamental completo / Médio incompleto	Ginásio completo / Colegial incompleto
Médio completo / Superior incompleto	Colegial completo / Superior incompleto
Superior completo	Superior completo