

EXCESSO DE PESO E FATORES ASSOCIADOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FENILCETONÚRIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Overweight and associated factors in children and adolescents with phenylketonuria: a systematic review

Berilany dos Santos Sena^{a,*} , Maria Izabel Siqueira de Andrade^a , Ana Paula Ferreira da Silva^a , Keila Fernandes Dourado^a , Andressa Laís Ferreira Silva^b 

RESUMO

Objetivo: Verificar a ocorrência de excesso de peso em crianças e adolescentes com fenilcetonúria e identificar possíveis fatores causais.

Fontes de dados: Revisão sistemática realizada nas bases de dados *Scientific Eletronic Library Online (SciELO)*, *Publisher Medline (PubMed)* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) com os descritores "Phenylketonurias", "Overweight", "Child" e "Adolescent". Foram incluídos artigos originais sobre crianças e adolescentes, publicados entre 2008 e 2018 nos idiomas português, inglês ou espanhol.

Síntese dos dados: Foram identificados 16 artigos e, após aplicação dos procedimentos de seleção, 6 estudos foram selecionados para compor a revisão. O excesso de peso em crianças e adolescentes com fenilcetonúria foi evento frequente nos estudos incluídos na presente revisão, variando de 7,8 a 32,6%. Aponta-se o sexo feminino como o grupo mais acometido pelo distúrbio nutricional. O principal fator associado ao excesso de peso na população de interesse na população de interesse foi o consumo calórico elevado aliado à falta de estímulos para a prática de atividades físicas.

Conclusões: O excesso de peso pode ser considerado um desfecho comum em crianças e adolescentes com fenilcetonúria, sendo ocasionado principalmente pelo consumo alimentar inadequado e pelo sedentarismo. Salienta-se a importância da identificação precoce de agravos nutricionais em crianças e adolescentes fenilcetonúricos, a fim de prevenir doenças crônicas associadas e promover a saúde, com incentivo à manutenção de hábitos alimentares saudáveis e à prática regular de exercícios físicos.

Palavras-chave: Fenilcetonúrias; Sobrepeso; Criança; Adolescente; Revisão.

ABSTRACT

Objective: To verify the occurrence of overweight in children and adolescents with phenylketonuria and to identify possible causal factors.

Data sources: A systematic review was performed in the SciELO, PubMed and VHL databases using the descriptors "Phenylketonurias", "Overweight", "Child" and "Adolescent". Original articles conducted with children and adolescents, published between 2008 and 2018 in Portuguese, English or Spanish languages were included.

Data synthesis: A total of 16 articles were identified and, after screening procedures, 6 studies were selected for the review. Overweight in children and adolescents with phenylketonuria was a frequent occurrence in the studies included in this review, ranging from 7.8 to 32.6%. The female sex was the most affected by the nutritional disorder. Furthermore, a high caloric intake combined with a lack of stimuli to practice physical activities were main factors associated with the excessive weight in the population of interest.

Conclusions: Excess weight can be considered a common outcome in children and adolescents with phenylketonuria. It is mainly caused by inadequate food consumption and sedentary lifestyle. The importance of early identification of nutritional disturbances in children and adolescents with phenylketonuria should be emphasized, in order to prevent associated chronic diseases and to promote health by encouraging continued healthy eating habits and the regular practice of physical exercises.

Keywords: Phenylketonurias; Overweight; Child, Adolescent; Review.

*Autor correspondente. E-mail: berilanyzena@outlook.com (B.S. Sena).

^aUniversidade Federal de Pernambuco, Vitória de Santo Antão, PE, Brasil.

^bHospital Barão de Lucena, Recife, PE, Brasil.

Recebido em 19 de junho de 2018; aprovado em 25 de setembro de 2018; disponível on-line em 24 de fevereiro de 2020.

INTRODUÇÃO

A fenilcetonúria (FNC) é uma doença de origem genética, caracterizada pela deficiência total ou parcial da atividade da enzima hepática fenilalanina hidroxilase, responsável pela hidroxilação da fenilalanina (FAL) em tirosina, resultando no acúmulo de FAL no organismo.^{1,2} A FNC caracteriza-se por ser uma doença rara, com incidência no Brasil de aproximadamente um em 16.300 a um em 34.500 nascidos vivos.³

O tratamento para o distúrbio deve ser instituído precocemente, logo após a confirmação diagnóstica por meio da triagem neonatal, baseando-se principalmente na implementação de dieta restrita nos alimentos que apresentam teores elevados de FAL, como laticínios e todos os tipos de carnes, peixes e ovos.⁴⁻⁶ Os principais objetivos da terapêutica dietética empregada são: manter crescimento e desenvolvimento normais e os níveis plasmáticos de FAL dentro dos limites para prevenir retardo mental, promover a manutenção dos níveis de tirosina dentro da normalidade no plasma e propiciar anabolismo.⁷

Pelo fato de o planejamento alimentar dos indivíduos com FNC ser limitado em proteínas, inclusive as de alto valor biológico, associa-se à intervenção dietética o uso de substitutos proteicos que apresentam quantidades reduzidas de FAL, o que interfere diretamente no suprimento das necessidades adequadas para o crescimento e desenvolvimento normais.^{4,5}

Por outro lado, as mudanças ocorridas nos padrões de alimentação da população em geral (aumento do consumo de alimentos de alta densidade energética e baixo valor nutricional) e a redução da prática regular de atividades físicas têm gerado um aumento global da incidência de obesidade e sobrepeso em todas as faixas etárias. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS),⁸ em 2016 pelo menos 41 milhões de crianças apresentavam excesso de peso no mundo e mais de 340 milhões de crianças e adolescentes entre cinco e 19 anos tinham sobrepeso ou obesidade.

A elevada incidência de excesso de peso na infância e/ou adolescência é evento preocupante, pois o peso aumentado nos primeiros anos de vida é um fator preditor para a persistência desse estado nutricional na vida adulta. Aproximadamente 50% das crianças acima do peso aos seis meses de idade e 80% daquelas com obesidade aos cinco anos de idade permanecerão obesas na vida adulta.⁹

No que diz respeito à população de indivíduos diagnosticados com FNC, embora as causas ainda sejam inconclusivas, alguns estudos¹⁰⁻¹³ sugerem maior ocorrência de excesso de peso em pacientes com FNC em comparação aos indivíduos saudáveis.

Nesse sentido, vale salientar que a redução do aporte energético advindo das proteínas pode contribuir para o maior consumo das fontes alimentares de carboidratos, sobretudo os simples e refinados (guloseimas, refrigerantes, suco artificial

etc.) e de gorduras (margarinas, óleos vegetais). Desse modo, as proporções dos macronutrientes na dieta desses indivíduos geralmente não equivalem à constituição da alimentação de indivíduos hígidos, o que pode elevar o consumo calórico e, conseqüentemente, ser um fator predisponente à gênese do excesso de peso nesse grupo populacional.¹⁴

Estudos estrangeiros já detectaram maior prevalência de distúrbios nutricionais em indivíduos com FNC, como o de Holm et al.¹⁵ que, ao comparar o excesso de peso de 124 crianças diagnosticadas com FNC com crianças hígidas, verificaram tendência de peso aumentado no grupo com a enfermidade, em especial nos indivíduos do sexo feminino. Por outro lado, Allen et al.¹⁶ com a justificativa de que crianças com disfunção no metabolismo de FAL estariam predispostas à obesidade por apresentarem alterações na composição corpórea, objetivaram analisar o gasto energético de indivíduos com e sem FNC, não observando resultados diferentes entre os grupos em termos estatísticos.

Em relação a dados nacionais sobre o tema em questão, em estudo realizado em Minas Gerais em 2007, com 125 pacientes com FNC de dois a 12 anos, foi encontrada prevalência de 8,8% de obesidade e 16,8% de sobrepeso. Em 2009, em trabalho realizado no mesmo local do anteriormente citado, com 144 crianças e adolescentes diagnosticados com FNC, com idades entre quatro e 15 anos, foi observada elevação das taxas de distúrbios nutricionais previamente encontradas, sendo a ocorrência de obesidade e sobrepeso de 11,1 e 17,4%, respectivamente.¹⁴

Diante do exposto, o presente trabalho justifica-se pela tendência demonstrada em estudos anteriores de excesso de peso em indivíduos diagnosticados com FNC e pelas repercussões¹⁷⁻²⁰ que tais alterações no estado nutricional acarretam na saúde individual. Traçar sistematicamente a literatura atual é de grande valia no âmbito científico para gerar conhecimentos a respeito de um assunto pouco estudado, como é o caso dos distúrbios nutricionais e potenciais causadores dessas alterações na FNC. Com a geração de tais informações, é possível nortear intervenções precocemente para promoção da saúde e prevenção de agravos. Dessa forma, o presente estudo visou verificar, com base na literatura, a ocorrência de excesso de peso em crianças e adolescentes com FNC, avaliando possíveis fatores causais.

MÉTODO

Estratégia de busca

Revisão sistemática de estudos observacionais, conduzida a partir do questionamento: “Crianças e adolescentes com FCN apresentam maior ocorrência de excesso de peso em comparação a

crianças e adolescentes saudáveis?”. A indagação foi formulada através da estratégia PECO, em que cada letra da sigla representa um elemento da pergunta condutora: P — população, E — exposição, C — controle — e O — *outcome* (desfecho).²¹ Foram considerados elegíveis os estudos que preenchessem os seguintes critérios de inclusão: trabalhos originais do tipo observacional (transversal, caso-controle ou coorte), desenvolvidos com humanos, publicados no período de 2008 a 2018, nos idiomas português, inglês ou espanhol, onde foram evidenciados de forma clara e isolada os resultados para a população de interesse (crianças e adolescentes com FNC). Artigos de revisão, experimentais, realizados com adultos e que não apresentaram os desfechos nos diferentes grupos etários separadamente foram excluídos da presente pesquisa.

Inicialmente foram determinados os descritores a serem utilizados, definidos nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e no Medical Subject Headings (MeSH): “Phenylketonurias”, “Overweight”, “Child” e “Adolescent”. A fim de realizar uma pesquisa bibliográfica com diversidade de estudos e bases científicas, foram selecionadas as seguintes bases de dados para a coleta de artigos: Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Publisher Medline (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Todo o procedimento relacionado à triagem inicial de artigos foi realizado no período de janeiro de 2018.

A busca no PubMed utilizou a seguinte estratégia: (((“phenylketonurias”[MeSH Terms] OR “phenylketonurias”[All Fields]) AND (“overweight”[MeSH Terms] OR “overweight”[All Fields])) AND (“child”[MeSH Terms] OR “child”[All Fields])) AND (“adolescent”[MeSH Terms] OR “adolescent”[All Fields] OR “adolescents”[All Fields]) AND (“2008/01/13”[PDat] : “2018/01/09”[PDat]). No SciELO e na BVS, a busca foi conduzida com a expressão: (tw:[Phenylketonuria]) AND (tw:[overweight]) AND (tw:[child]) AND (tw: adolescents).

Para minimizar possíveis perdas de publicações, foi realizada ainda a busca manual e na lista de referências dos artigos incluídos na revisão, a fim de detectar evidências não recuperadas pela estratégia de busca nas bases de dados.

Seleção dos estudos

O procedimento foi feito por dois pesquisadores de forma independente, utilizando os critérios de elegibilidade predefinidos para a pesquisa.

O rastreamento subdividiu-se em três partes:

- Análise dos títulos.
- Análise dos resumos.
- Leitura dos artigos pré-selecionados na íntegra.

A identificação dos artigos elegíveis para a revisão foi acompanhada da aplicação do índice *Kappa*²² para análise da

concordância entre os dois pesquisadores, sendo encontrada uma concordância excelente ($\kappa=1,0$).

Todo o procedimento de descrição para identificação e seleção dos estudos foi baseado na diretriz Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).²³

Foram identificados 14 artigos nas bases de dados pesquisadas, sendo 6 indexados no PubMed e oito na BVS. Não foram encontrados estudos no SciELO com os descritores utilizados para a busca. Através da busca manual foram evidenciados dois artigos elegíveis para a revisão.

Avaliação da qualidade dos artigos

Os artigos selecionados para o presente estudo foram avaliados quanto à qualidade através da versão traduzida²⁴ do *checklist* da iniciativa do Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE), que apresenta 22 itens essenciais que devem constar nos estudos observacionais. Para análise da qualidade, cada item foi pontuado de 0 a 1, os quais foram convertidos em percentual para melhor interpretação e, devido à escassez de trabalhos com o tema em questão, independentemente da pontuação obtida, os artigos elegíveis foram incluídos na revisão.

Extração dos dados

Realizou-se a extração dos dados no Microsoft Excel versão 2010, em um protocolo previamente montado pelos pesquisadores, que continha as seguintes informações: autores, título, local e ano de publicação, revista, periódico, objetivo do estudo, desenho do estudo, período e local de realização da pesquisa, população de referência, variáveis analisadas/observadas, instrumentos utilizados, características gerais da população, tamanho amostral, análises estatísticas aplicadas, principais resultados, limitações encontradas e escore de qualidade.

RESULTADOS

As etapas realizadas durante o processo de identificação e seleção dos estudos estão esquematizadas na Figura 1 e as informações referentes às características gerais dos artigos selecionados estão presentes no Quadro 1. Os estudos foram ordenados de maneira decrescente de acordo com a pontuação obtida com o *checklist* da iniciativa STROBE. A mediana da pontuação de qualidade dos artigos foi de 16,2 e pôde-se observar que todos apresentaram escore de qualidade superior a 50%. A limitação metodológica relatada nos estudos de base em relação ao delimitamento da pesquisa foi a coleta retrospectiva.²⁵

O Quadro 2 refere-se aos principais resultados encontrados nos artigos selecionados. A prevalência de excesso de peso na população com FNC variou entre os estudos, sendo maior em um²⁶ dos trabalhos, principalmente na faixa etária entre 10 e 16 anos

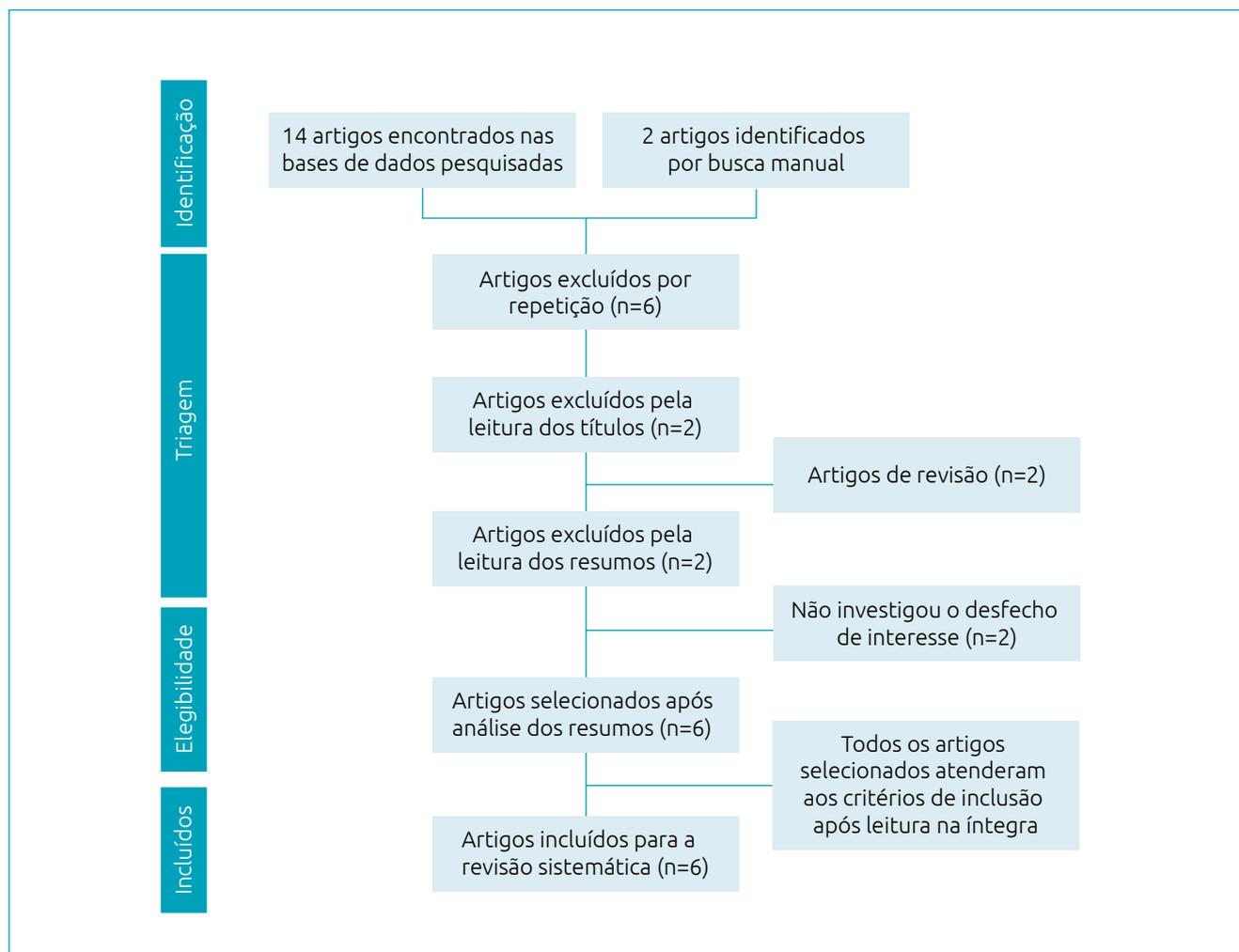


Figura 1 Fluxograma do processo de identificação e seleção dos estudos para a revisão sistemática sobre excesso de peso em crianças e adolescentes com fenilcetonúria.

Quadro 1 Características e escore de qualidade dos estudos selecionados para a revisão sistemática.

| Referência | Local, ano | Delineamento | População (n) | Características da população | Escore | % |
|--|----------------------|----------------------|---------------|--|--------|------|
| Aldámiz-Echevarría et al. ²⁸ | Espanha, 2013 | Coorte retrospectivo | 505 | Faixa etária: 1 a 36 anos 46,7% M; 53,3% F | 17,1 | 77,7 |
| Bélanger-Quintana e Martínez-Pardo ²⁵ | Espanha, 2011 | Coorte retrospectivo | 160 | Faixa etária: 12 meses a 28 anos 46,9% M; 53,1% F | 16,7 | 75,9 |
| Burrage et al. ²⁷ | Estados Unidos, 2012 | Estudo retrospectivo | 87 | Faixa etária: 2,1 a 20,5 anos 51,7% M; 48,3% F | 16,6 | 75,4 |
| Albersen et al. ¹⁰ | Holanda, 2010 | Transversal | 20 | Faixa etária: 6 a 16 anos 35% M; 65% F | 15,8 | 71,8 |
| Doulgeraki et al. ²⁹ | Grécia, 2014 | Transversal | 80 | Faixa etária: 7 a 10 anos 46,3% M; 53,7% F | 15,4 | 70,0 |
| Rocha et al. ²⁶ | Portugal, 2012 | Transversal | 89 | Faixa etária: 3 a 30 anos 54% M; 46% F | 14,6 | 66,4 |

M: sexo masculino; F: sexo feminino.

(39,3% na FNC *versus* 12,9% no grupo controle de idade similar). Um estudo²⁷ identificou maior predominância de sobrepeso e obesidade nos indivíduos do sexo feminino com FNC, que foi 1,5 a 1,8 vezes maior do que na população de referência, em especial após os 11 anos de idade. Albersen et al.¹⁰ observaram diferenças estatisticamente significantes nos percentuais de gordura corporal em meninas com idade superior a 11 anos em comparação aos controles (30,1±5,5% *versus* 21,5±2,2%; p=0,027).

Verificou-se também quantitativos significativamente maiores em comparação com a população de referência (p<0,001) nos escores Z para peso e índice de massa corpórea (IMC), em meninas com mais de 13 anos e meninos com idade superior a 18 anos no grupo com FNC grave.²⁵

Foi possível visualizar que as taxas de sobrepeso na FNC foram inferiores às da população de referência em quase todas as faixas etárias consideradas, havendo percentuais mais elevados, acima dos valores de referência, quando a prevalência de obesidade foi analisada a partir de oito anos de idade. Em comparação com a população saudável, a ocorrência de obesidade nos indivíduos diagnosticados com FNC do sexo feminino foi expressivamente superior na faixa etária entre oito e 18 anos,²⁸

sendo ainda observado aumento significativo da massa gorda corporal nos adolescentes com FNC em comparação aos pacientes em estágio pré-púbere.²⁹

Quanto aos possíveis fatores causais para a maior prevalência de excesso de peso na população com FNC, relata-se que a própria intervenção dietética^{27,28} pode ser um fator contribuinte, assim como o baixo estímulo à prática de atividades físicas.^{25,28} Um artigo²⁵ citou como provável fator influenciador do excesso de peso nos indivíduos analisados as alterações na composição corporal (menor percentual de massa magra).

Outros fatores citados como influenciadores foram: escolha por alimentos densamente calóricos para satisfazer o apetite, manutenção da ingestão de fórmulas infantis na idade adulta²⁵ e menor supervisão na faixa etária da adolescência quanto ao consumo de fórmulas e à escolha das refeições.²⁷

DISCUSSÃO

A literatura atual é escassa quanto aos estudos que caracterizam nutricionalmente os pacientes que apresentam FNC. Alguns trabalhos relacionados ao tema consideram que os indivíduos

Quadro 2 Principais resultados dos estudos selecionados para a revisão sistemática.

| Referência | Principais resultados | Indicadores analisados |
|---|---|--|
| Aldámiz-Echevarría et al. ²⁸ | Sobrepeso no grupo com FNC: 9,2% Sobrepeso na população de referência: 17,4% Obesidade no grupo com FNC: 6,5% Obesidade na população de referência: 9,8% | Escores Z de peso, altura e IMC. |
| Bélangier-Quintana e Martínez-Pardo ²⁵ | Os escores Z médios de altura, peso e IMC foram aproximadamente zero para todos os pacientes com FNC. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos escores Z de altura, peso e IMC em qualquer idade, quando comparados aos valores de referência correspondentes ao gênero e à idade. | Escores Z de peso, altura e IMC. |
| Burrage et al. ²⁷ | Sobrepeso no grupo com FNC: 12% Sobrepeso na população de referência: 14,8% Obesidade no grupo com FNC: 28% Obesidade na população de referência: 16,8% | Escores Z de peso, altura e IMC. |
| Albersen et al. ¹⁰ | O percentual médio de gordura corporal foi significativamente maior nos pacientes com FNC em comparação aos controles saudáveis (25,2±7,3% <i>versus</i> 18,4±5,8%; p=0,002). | Peso, altura, IMC e avaliação da composição corporal. |
| Doulgeraki et al. ²⁹ | Médias maiores de escores Z do IMC e peso corporal dos indivíduos com FNC foram observadas em comparação ao grupo controle. Houve ainda aumento significativo da massa gorda nos adolescentes com FNC em comparação aos pacientes pré-púberes. | Escores Z de peso, altura, IMC e avaliação da composição corporal. |
| Rocha et al. ²⁶ | Excesso de peso nos pacientes com FNC: 32,6% Excesso de peso nos controles: 24,1% As médias da gordura corporal (%) nos pacientes com FNC e nos controles foram similares: 22,0% (IC95% 14,4–28,9) <i>versus</i> 23,1% (IC95% 16,3–28,9); p=0,581. | Escore Z de IMC e avaliação da composição corporal. |

FNC: fenilcetonúria; IMC: índice de massa corpórea; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

com FNC representam um grupo com maior vulnerabilidade a apresentar peso aumentado,^{11,30,31} especialmente no sexo feminino.^{25,27,32} Conforme dados publicados por Gokmen Ozel et al.,³² a prevalência de sobrepeso e obesidade na população geral feminina pode variar em torno de 17 a 35%.

Sabe-se que a identificação precoce de alterações no estado nutricional de crianças e adolescentes é essencial para a prevenção de distúrbios nutricionais na vida adulta e, também, para evitar o aparecimento de doenças crônicas não transmissíveis, já que o excesso de peso é um fator de risco primário para o surgimento de desordens metabólicas.^{33,34}

Kanufre et al.³⁵ encontraram maiores concentrações sanguíneas de triglicerídeos e insulina basal, valores superiores da relação colesterol total/lipoproteínas de alta densidade(HDL-c) e índice *homeostatic model assessment* (HOMA-IR) e concentrações inferiores de HDL-c nas crianças e adolescentes diagnosticados com FNC que apresentavam excesso de peso em comparação aos fenilcetonúricos eutróficos, demonstrando que pacientes que apresentam FNC em concomitância com excesso de peso são substancialmente suscetíveis a desenvolver agravos associados à síndrome metabólica.³⁶⁻⁴⁰

A presente revisão identificou frequência de excesso de peso variando de 7,8 a 32,6% nos estudos incluindo crianças e adolescentes com FNC. Tal prevalência foi menor do que a encontrada previamente por White e Acosta,¹¹ sendo que 68,5% das crianças avaliadas apresentaram o desfecho. Em estudo realizado por McBurnie et al.³⁰ foram observadas médias significativamente maiores de peso entre o grupo com FNC na maioria das idades para ambos os sexos ($p < 0,05$) em comparação com crianças saudáveis. De forma similar, Acosta et al. demonstraram³¹ valores médios elevados dos escores Z do IMC, sugerindo importantes desvios nutricionais para o excesso de peso em crianças com FNC.

Conforme os estudos analisados na presente revisão, indivíduos do sexo feminino com FNC apresentaram cerca de 1,5 a 1,8 vezes mais excesso de peso²⁷ e maior percentual de gordura corporal,¹⁰ quando comparadas ao grupo controle. De acordo com os autores, tal achado pode ter ocorrido como consequência à altura inferior das meninas.²⁷ No entanto, o quantitativo mais elevado de sobrepeso e obesidade em indivíduos do sexo feminino é um evento que apresenta tendência mundial, salvo algumas exceções.⁴¹

Por outro lado, um possível fator causal para a maior ocorrência de excesso de peso em meninas é o desenvolvimento precoce,⁴² já que indivíduos do sexo feminino passam pelo estirão do crescimento em torno de um a dois anos antes dos meninos, por volta dos 9,5 anos,⁴³ e, segundo Benedet et al.,⁴⁴ o desenvolvimento corporal e sexual antecipado apresenta associação estreita com a gordura corpórea.

Do ponto de vista fisiológico, as diferenças na composição corporal inerentes aos gêneros pode ser explicada pelos padrões distintos de secreção de hormônios sexuais, bem como pelas diferenças típicas no metabolismo lipídico de cada gênero. Tais divergências estão estreitamente relacionadas com a fisiologia reprodutiva, já que a gordura corporal, especialmente localizada na região inferior do corpo, atua como depósito energético, que possibilita ao organismo feminino suprir os gastos energéticos referentes aos processos gestacionais e de lactação.⁴⁵ Dessa forma, a quantidade maior de gordura corporal observada nos estudos analisados pode refletir a preparação prévia do organismo feminino para exercer possíveis funções reprodutivas.

Nos artigos selecionados,^{10,25-29} a prevalência de excesso de peso no grupo com FNC foi maior do que a população de referência, quando analisada em faixas etárias mais avançadas, ou seja, na adolescência ou próxima a ela. Essa maior ocorrência pode estar relacionada com as mudanças corporais inerentes às alterações fisiológicas e endócrinas intrínsecas da pré-adolescência e adolescência, já que nessa fase ocorre o aumento de aproximadamente 50% do peso corporal.⁴⁶

Esse aumento do peso corpóreo relaciona-se com as alterações nas proporções de água, massa magra, gordurosa e óssea, necessárias para os processos de desenvolvimento sexual e estirão do crescimento. Outros fatores influenciadores do aumento do peso corporal na adolescência são: redução do quantitativo de horas de sono, realização de refeições não estruturadas e, especialmente, a exposição duradoura às atividades de lazer sedentárias.⁴⁴

Concernente à prática de atividades físicas na FNC, nenhum dos estudos selecionados investigou a associação entre a realização de exercícios físicos e alterações do estado nutricional, o que limitou a análise da influência do sedentarismo sobre a gênese do excesso de peso no grupo estudado. Por outro lado, estudos mostram que o comportamento sedentário demonstrado por alguns indivíduos pode ser atribuído ao isolamento social e à ansiedade que a dieta rigorosa pode causar,^{25,28} bem como à falta de habilidades organizacionais, que atuaria como um obstáculo para que esses indivíduos se programem para a realização de atividades físicas rotineiras.⁴⁷

De uma maneira geral, apesar de o excesso de peso em crianças e adolescentes ter sido um evento frequente nos estudos incluídos na presente revisão, não foram observados quantitativos maiores com significância estatística quando comparados aos controles de idade semelhante. Assim, pode-se inferir que o excesso de peso, independente da doença analisada, está aumentando globalmente nos últimos anos e está associado principalmente a um balanço energético positivo (maior ingestão calórica associada à inatividade física),

mudanças na composição da dieta e, também, a alterações da microbiota intestinal.⁴¹

Nesse contexto, outro fator citado^{27,28} como possível causa para a maior ocorrência de sobrepeso e obesidade no grupo com FNC foi a dietoterapia empregada como terapêutica para a condição metabólica em questão. Na terapia nutricional dos pacientes com FNC, por haver restrição no consumo proteico, ocorre maior tendência ao consumo de alimentos ricos em carboidratos, a fim de complementar as necessidades energéticas.

Em estudo conduzido por Burrage et al.,²⁷ observou-se maior prevalência de excesso de peso entre os indivíduos categorizados como não conformes com a dieta, ou seja, o mau cumprimento da abordagem dietoterápica associou-se ao aumento de risco de excesso de peso em pacientes com FNC. Os autores sugerem que a fórmula com quantidades reduzidas de FAL prescrita na terapêutica da FNC poderia contribuir para a menor incidência de excesso de peso, por induzir a saciedade e, consequentemente, diminuir a ingestão de alimentos caloricamente densos. De forma similar, Doulgeraki et al.²⁹ verificaram correlação positiva entre má adesão à dieta e elevação maior da massa gorda em pacientes com FNC.

Em seu trabalho recente, Jani et al.⁴⁸ observaram que a ingestão das fórmulas alimentares recomendadas para FNC apresentou relação diretamente proporcional à massa livre de gordura em crianças, indicando ainda que a adesão adequada à prescrição dietética pode associar-se a desfechos favoráveis na composição corporal.

No que diz respeito ao uso de fórmulas alimentares específicas na FNC, os resultados evidenciaram a possibilidade de alguns pacientes manterem o uso de fórmulas infantis na idade adulta. Esse comportamento, considerado inadequado, pode influenciar o aumento do peso, já que tais fórmulas apresentam maiores quantidades de gorduras e maior teor energético, por serem destinadas a uma criança em fase de crescimento.²⁵ Sob esse aspecto, ressalta-se a importância da utilização da fórmula adequada para a idade, prescrita por profissionais habilitados, para que atenda às necessidades calóricas e nutricionais do indivíduo sem carências ou excessos.

O menor percentual de massa magra também foi sugerido²⁵ como um provável fator causal, visto que induziria um gasto energético de repouso mais baixo e, consequentemente, menor gasto energético total. No entanto, outros estudos^{16,49} não encontraram evidência de gasto energético de repouso reduzido nos indivíduos com FNC.

Considerando a baixa prevalência de FNC, a força do presente estudo consiste em trazer um compilado de trabalhos científicos sobre um tema pouco estudado e que tem relevância na área da saúde, possibilitando a difusão de informações que possibilitam a tomada de medidas preventivas precocemente.

Com relação à interpretação dos dados expostos na presente revisão, o trabalho pode apresentar algumas limitações, pois apesar de a estratégia de busca e triagem para a revisão ter sido clara e sistemática, ela pode não ter sido capaz de abranger todos os estudos relevantes sobre o tema em questão. A escassez de estudos relacionando a temática abordada também foi um fator limitante em questões de comparabilidade de resultados. Adicionalmente, em virtude do caráter transversal de alguns dos estudos de base, não foi possível generalizar uma relação de causa e efeito entre os dados apresentados.

Em suma, o excesso de peso foi evento frequente nas crianças e adolescentes com FNC, especialmente após a idade de oito anos. Os estudos selecionados sugerem alguns fatores importantes que podem atuar influenciando a maior ocorrência de desvios nutricionais na população de interesse, sendo os principais: o maior consumo de alimentos caloricamente densos devido à restrição proteica e a falta de estímulos para a prática de atividades físicas decorrente da retração social. Observa-se que a literatura brasileira carece de estudos sobre o tema abordado. Diante disso, fazem-se necessários mais estudos que caracterizem o perfil nutricional e que avaliem isoladamente fatores de risco para distúrbios metabólicos em crianças e adolescentes que apresentam FNC, especialmente em âmbito nacional.

Assim, é preciso monitorar de forma abrangente o estado nutricional, bem como possíveis fatores causais para alterações endocrinometabólicas. Em seu trabalho de revisão, Rocha et al.⁵⁰ propuseram a adoção de procedimentos padronizados para avaliação do controle de peso na FNC, de forma a considerar aspectos dietéticos, de estilo de vida, antropométricos e de composição corporal, bem como marcadores bioquímicos. Tais protocolos são úteis para uniformizar a coleta de dados importantes para triagem, bem como para a aplicação de medidas precoces para evitar o aumento excessivo do peso na população que apresenta FNC.

Espera-se que a presente revisão contribua para estimular a realização de trabalhos com o intuito de traçar o perfil nutricional de crianças e adolescentes com FNC para que seja possível a identificação dos agravos nutricionais mais comuns nesse grupo e, assim, auxiliar a adoção de políticas públicas preventivas com a finalidade de evitar a manutenção de distúrbios nutricionais na idade adulta, bem como reduzir os fatores de risco de enfermidades crônicas.

Financiamento

Este estudo não recebeu financiamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Spécola N, Chiesa A. Alternative therapies for PKU. *JIEMS*. 2017;5:1-5. <https://doi.org/10.1177/2326409816685734>
2. Demirdas S, Coakley KE, Bisschop PH, Hollak CE, Bosch AM, Singh RH. Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:17. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0232-y>
3. Marqui AB. Overview of neonatal screening for phenylketonuria in Brazil. *Medicina (Ribeirão Preto Online)*. 2016;49:517-25. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v49i6.p517-525>
4. Brazil - Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.307, de 22 de novembro de 2013, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
5. Spronsen FJ, Wegberg AM, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:743-56. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30320-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30320-5)
6. Rocha JC, van Spronsen FJ, Almeida MF, Ramos E, Guimarães JT, Borges N. Early dietary treated patients with phenylketonuria can achieve normal growth and body composition. *Mol Genet Metab*. 2013;110 (Suppl):S40-3. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.10.009>
7. Castro C, Hamilton V, Cornejo V. Chilean nutrition management protocol for patients with phenylketonuria. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2017;5:1-6. <http://dx.doi.org/10.1177/2326409816689788>
8. World Health Organization [homepage on the Internet]. Obesity and overweight [cited 2018 Jan 17]. Geneva: WHO. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
9. Abrantes MM, Lamounier JA, Colosimo HA. Prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes das regiões Sudeste e Nordeste. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78:335-40. <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572002000400014>
10. Albersen M, Bonthuis M, de Roos NM, van der Hurk DA, Weber EC, Hendriks MM, et al. Whole body composition analysis by the BodPod air-displacement plethysmography method in children with phenylketonuria shows a higher body fat percentage. *J Inher Metab Dis*. 2010; (Suppl 3):S283-8. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9149-8>
11. White JE, Kronmal RA, Acosta PD. Excess weight among children with phenylketonuria. *J Am Coll Nutr*. 1982;1: 293-303.
12. Giovannini M, Verduci E, Salvatici E, Fiori L, Riva E. Phenylketonuria: dietary and therapeutic challenges. *J Inher Metab Dis*. 2007;30:145-52. <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0552-8>
13. Rocha JC, MacDonald A, Trefz F. Is overweight an issue in phenylketonuria? *Mol Genet Metab*. 2013;110 (Suppl):18-24. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.08.012>
14. Kanufre V, Starling AL, Norton RC, Aguiar MJ. Special diet and phenylketonuria: a challenge of body weight maintenance. *Rev Med Minas Gerais*. 2010;20 (Suppl 3):S20-4.
15. Holm VA, Kronmal RA, Williamson M, Roche AF. Physical growth in phenylketonuria: II. Growth of treated children in the PKU collaborative study from birth to 4 years of age. *Pediatrics*. 1979; 63:700-7
16. Allen JR, McCauley JC, Waters DL, O'Connor J, Roberts DC, Gaskin KJ. Resting energy expenditure in children with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr*. 1995;62:797-801. <https://doi.org/10.1093/ajcn/62.4.797>
17. Valerio G, Licenziati MR, Manco M, Ambrozzi AM, Bacchini D, Baraldi E, et al. Health consequences of obesity in children and adolescents. *Minerva Pediatr*. 2014;66:381-414.
18. Shashaj B, Graziani MP, Tozzi AE, Manco M. Obesity and cardiovascular risk in children. *Recent Prog Med*. 2014; 105:454-6. <https://doi.org/10.1701/1706.18614>
19. Sahoo K, Sahoo B, Choudhury AK, Sofi NY, Kumar R, Bhadoria AS. Childhood obesity: causes and consequences. *J Family Med Prim Care*. 2015;4:187-92. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.154628>
20. Barroso TA, Marins LB, Alves R, Gonçalves AC, Barroso SG, Rocha GS. Association of Central Obesity with The Incidence of Cardiovascular Diseases and Risk Factors. *Int J Cardiovasc Sci*. 2017;30:416-24. <http://dx.doi.org/10.5935/2359-4802.20170073>
21. Brasil - Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
22. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159-74. <https://doi.org/10.2307/2529310>
23. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsch PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2700>
24. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MM, Silva CM. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Rev Saude Publica*. 2010;44:559-65. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102010000300021>
25. Bélanger-Quintana A, Martínez-Pardo M. Physical development in patients with phenylketonuria on dietary treatment: a retrospective study. *Mol Genet Metab*. 2011;104:480-4. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.08.002>
26. Rocha JC, van Spronsen FJ, Almeida MF, 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*. 2012;107:659-63. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.10.006>
27. Burrage RC, 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*. 2012;107:43-8. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.07.006>

28. Aldámiz-Echevarría L, Bueno MA, Couce ML, Lage S, Dalmau J, Vitoria I, et al. Anthropometric characteristics and nutrition in a cohort of PAH-deficient patients. *Clin Nutr*. 2014;33:702-17. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.09.011>
29. Doulgeraki A, Skarpalezou A, Theodosiadou A, Monopolis I, Schulpis K. Body composition profile of young patients with phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia. *Int J Endocrinol Metab*. 2014;12:160-1. <https://doi.org/10.5812/ijem.16061>
30. McBurnie MA, Kronmal RA, Schuett VE, Koch R, Azeng CG. Physical growth of children treated for phenylketonuria. *Ann Hum Biol*. 1991;18:357-68.
31. Acosta PB, 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*. 2003;103:1167-73. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(03\)00983-0](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(03)00983-0)
32. Gokmen Ozel KG, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, Lammardo AM, Robert M, et al. Overweight and obesity in PKU: the results from 8 centres in Europe and Turkey. *Mol Genet Metab Rep*. 2014;1:483-6. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2014.11.003>
33. Han TS, Lean ME. A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2016;5:1-13. <https://doi.org/10.1177/2048004016633371>
34. Rizzo AC, Goldberg TB, Silva CC, Kurokawa CS, Nunes HR, Corrente JE. Metabolic syndrome risk factors in overweight, obese, and extremely obese Brazilian adolescents. *Nutr J*. 2013;12:12-9. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-19>
35. Kanufre VC, Soares RD, Alves MR, Aguiar MJ, Starling AL, Norton RC. Metabolic syndrome in children and adolescents with phenylketonuria. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91:98-103. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2014.06.006>
36. Rao DP, Dai S, Lagacé C, Krewski D. Metabolic syndrome and chronic disease. *Chronic Dis Inj Can*. 2014;34:36-45.
37. Ghatas T. The relationship between metabolic syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian J Bronchol*. 2017;11:11-5. <https://doi.org/10.4103/1687-8426.198983>
38. Pinho PM, Machado LM, Torres RS, Carmin SE, Mendes WA, Silva AC, et al. Metabolic syndrome and its relationship with cardiovascular risk scores in adults with non-communicable chronic diseases. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2014;12:22-30.
39. Tune JD, Goodwill AG, Sassoon DJ, Mather KJ. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. *Transl Res*. 2017;183:57-70. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.01.001>
40. Al-Hamad D, Raman V. Metabolic syndrome in children and adolescents. *Transl Pediatr*. 2017;6:397-407. <https://doi.org/10.21037/tp.2017.10.02>
41. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384:766-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8)
42. Oliveira JR, Frutuoso MF, Gambardella AM. Association among sexual maturation, overweight and central adiposity in children and adolescents at two schools in São Paulo. *Rev Bras Crescimento Desenvolv Hum*. 2014;24:201-7. <https://doi.org/10.7322/jhgd.81230>
43. Miranda VP, Faria FR, Faria ER, Priore SE. Somatic maturation and body composition in female healthy adolescents with or without adjustment for body fat. *Rev Paul Pediatr*. 2014;32:78-84. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-05822014000100013>
44. Benedet J, Assis MA, Calvo MC, Andrade DF. Overweight in adolescents: exploring potential risk factors. *Rev Paul Pediatr*. 2013;31:172-81. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-05822013000200007>
45. Kirchengast S. Gender differences in body composition from childhood to old age: an evolutionary point of view. *J Life Sci*. 2010;2:1-10. <https://doi.org/10.1080/09751270.2010.11885146>
46. Rogol AD, Roemmich JN, Clark PA. Growth at puberty. *J Adolesc Health*. 2002;31 (Suppl):192-200. [https://doi.org/10.1016/S1054-139X\(02\)00485-8](https://doi.org/10.1016/S1054-139X(02)00485-8)
47. 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*. 2013;26 (Suppl 1):1-6. <https://doi.org/10.1111/jhn.12054>
48. Jani R, Coakley K, Douglas T, Singh R. Protein intake and physical activity are associated with body composition in individuals with phenylalanine hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2017;121:104-10. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.04.012>
49. 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 Inher Metab Dis*. 2007;30:694-9. <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0549-3>
50. Rocha JC, van Rijn MV, Dam EV, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, et al. Weight management in phenylketonuria: what should be monitored? *Ann Nutr Metab*. 2016;68:60-5. <https://doi.org/10.1159/000442304>