

OS IMPACTOS NA ALIMENTAÇÃO DE PACIENTES COM FENILCETONÚRIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

THE IMPACT ON THE DIET OF PATIENTS WITH PHENYLKETONURIA: A LITERATURE REVIEW

SARA FERREIRA CARVALHO¹, GUSTAVO SELLES NACIFE DOS REIS², ANDRESSA VILLELA SILVA³, JESSICA LEAL DE SÁ MELO⁴, RONNY FRANCISCO DE SOUZA^{5*}

1. Acadêmica do curso de graduação de medicina do Centro Universitário de Caratinga; 2. Acadêmico do curso de graduação de medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais; 3. Acadêmica do curso de graduação de medicina do Centro Universitário de Caratinga; 4. Acadêmica do curso de graduação de medicina do Centro Universitário de Caratinga; 5. Médico pelo Centro Universitário de Caratinga (UNEC), biólogo pela Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), doutor pela Universidade Federal de Viçosa (UFV), mestre pela Universidade Federal de Viçosa (UFV)*

*Rua Sebastiana Andrade, 35, Ananias Marques, Inhapim, Minas Gerais, Brasil, CEP: 35330-000. ronnyfrsouza@gmail.com

Recebido em 03/12/2024. Aceito para publicação em 15/12/2024

RESUMO

A fenilcetonúria (PKU) é caracterizada pela deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase, prejudicando a conversão hepática de fenilalanina (Phe) em tirosina (Tyr), podendo ocorrer o acúmulo de fenilalanina no cérebro e no sangue. A dieta dos indivíduos com fenilcetonúria é um assunto em discussão, portanto, o objetivo deste estudo é explorar as informações contidas na literatura a respeito dos impactos na alimentação dos portadores dessa doença. Foram realizadas duas pesquisas nas bases de dados científicos SciELO e PubMed, utilizando 5 descritores. A primeira reuniu artigos dos últimos 5 anos (2019-2024), foram encontradas 16 referências, das quais foram selecionadas apenas 9. A segunda pesquisa foi realizada reunindo artigos dos últimos 4 anos (2020-2024), e das 36 referências, 15 foram selecionadas para esta revisão. O manejo da fenilcetonúria é realizado através de uma dieta restrita de Phe, associada à suplementação de Tyr, substitutos proteicos e micronutrientes. Além dessa via de controle, existem outras terapias que podem ser utilizadas, o dicloridrato de sapropterina e a pegvaliase (PALYNZIQ). Os indivíduos portadores desse distúrbio enfrentam obstáculos com relação à alimentação, alguns optam até por abandonar a dieta. Portanto, vê-se a importância de se obter maior grau de conhecimento acerca da doença, e do acompanhamento médico regular.

PALAVRAS-CHAVE: Fenilcetonúria; alimentação; fenilalanina; pku; nutrição.

ABSTRACT

Phenylketonuria (PKU) is characterized by phenylalanine hydroxylase enzyme deficiency, impairing the hepatic conversion of phenylalanine (Phe) into tyrosine (Tyr), the accumulation of phenylalanine may occur in the brain and blood. The individuals with phenylketonuria's diet is a subject under discussion, therefore, the purpose of this review is to explore the information contained in the literature about the impacts on the diet of patients with this disease. Two searches were carried out in the scientific databases SciELO and PubMed, using 5 descriptors. The first one gathered articles from the last five years (2019-2024), 16 references were found,

of which only 9 were selected. The second survey was carried out gathering articles from the last four years (2020-2024), and of the 36 references, 15 were selected for this review. The management of phenylketonuria is carried out through a restricted Phe diet, associated with Tyr supplementation, protein substitutes and micronutrients. In addition to this route of control, there are other therapies that can be used, sapropterin dihydrochloride and pegvaliase (PALYNZIQ). Individuals with this disorder face obstacles in relation to food, some even choose to abandon the diet. Therefore, we see the importance of obtaining a greater degree of knowledge about the disease, and regular medical follow-up.

KEYWORDS: Phenylketonurias; feeding; phenylalanine; pku; nutrition.

1. INTRODUÇÃO

A fenilcetonúria (PKU) é o erro inato do metabolismo dos aminoácidos, a aminoacidopatia mais comumente encontrada na clínica, com incidência de 1:15.000¹. Trata-se de um distúrbio hereditário autossômico recessivo caracterizado pela deficiência parcial ou total da enzima fenilalanina hidroxilase (PAH), responsável pela conversão hepática de fenilalanina (Phe), um aminoácido essencial, em tirosina (Tyr). O funcionamento da PAH depende da tetrahydrobiopterina (BH4) como cofator². A ausência ou deficiência desta enzima causa um acúmulo de Phe no sangue, na urina e nos tecidos do organismo, e, consequentemente, baixos níveis de Tyr³. Se a Phe estiver em alta concentração no sangue pode atravessar a barreira hematoencefálica² e, se não for tratada, causa uma série de manifestações clínicas, defeitos no desenvolvimento neuromotor e neurocognitivo, como microcefalia adquirida, retardo de fala, convulsões e distúrbios comportamentais⁴.

O tratamento deve ser iniciado precocemente, durante os primeiros 7 a 10 dias de vida⁵, para que os danos neurológicos possam ser evitados. O tratamento

para PKU é principalmente o manejo dietético de Phe e suplementação com Tyr, bem como o monitoramento dos níveis de fenilalanina⁶, com o objetivo de manter as concentrações desse aminoácido essencial no sangue dentro dos níveis normais e permitir o desenvolvimento dos pacientes, prevenindo atrasos cognitivos e maiores complicações⁷.

A dieta PKU se baseia em alimentos com baixo teor de proteínas naturais, como vegetais, frutas, pães, açúcares e gorduras⁸. Porém, indivíduos com dietas extremamente rigorosas geralmente não têm ingestão suficiente de aminoácidos essenciais e outros micronutrientes e podem apresentar retardo de crescimento⁹. Desse modo, faz-se necessário que os pacientes façam uso de substitutos proteicos com misturas de aminoácidos livres de Phe¹⁰ e suplementação de micronutrientes (vitaminas/minerais)¹¹. Existem inúmeros substitutos de aminoácidos que permitem satisfazer as necessidades dos pacientes.

Ainda que seja desafiadora e difícil de ser seguida, principalmente durante a adolescência ou na fase adulta, a dieta restrita deve ser mantida durante toda a vida¹². Indivíduos com PKU que interrompem o tratamento dietético podem sofrer uma série de complicações neurocognitivas, comportamentais e psiquiátricas⁸, além de apresentarem deficiência de vitaminas, como a vitamina B12¹¹.

A baixa adesão ao tratamento dietético fez com que tratamentos alternativos fossem desenvolvidos. Estudos recentes apontam que o dicloridrato de sapropterina, um análogo ao cofator BH4, estimula a atividade da enzima PAH e, assim, reduz os níveis de Phe no sangue. Esse medicamento pode ser oferecido a uma porcentagem reduzida da população PKU, isso porque a sensibilidade à BH4 depende do genótipo do paciente, uma vez que cada genótipo possui uma reatividade particular ao BH4².

Além disso, a pegvaliase (PALYNZIQ®), um medicamento injetável da enzima fenilalanina amônia peguilada responsável por converter Phe em amônia e ácido transcinâmico, pode ser uma opção mais eficaz na redução da Phe sanguínea. Esse tratamento foi aprovado para adultos com Phe sanguínea não controlada (> 600 mol/L) nos Estados Unidos (EUA) ou para aqueles com >16 anos de idade na Europa¹³.

Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo explorar as informações contidas na literatura a respeito dos impactos na alimentação de pessoas com PKU para promoção da saúde e melhoria no atendimento aos pacientes.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão integrativa de literatura sobre como a alimentação impacta na vida das pessoas que vivem com fenilcetonúria. Foram realizadas duas pesquisas nas bases de dados científicos SciELO e PubMed. A primeira pesquisa foi feita utilizando os descritores “Phenylketonurias”, “Feeding” e “Phenylalanine”, unidos pelo conectivo “and”, filtro dos

últimos 5 anos (2019-2024). A segunda pesquisa foi feita utilizando os descritores “PKU” e “nutrition”, unidos pelo conectivo “and”, filtro dos últimos 4 anos (2020-2024). As pesquisas ocorreram no mês de janeiro de 2024 e foram encontradas 16 referências na primeira pesquisa, todas em inglês, sendo excluídos aqueles que, pelo título, não envolviam o tema proposto ou não atendiam a temática central, sendo escolhidos inicialmente 9 referências. Já na segunda pesquisa, foram encontradas 36 referências, sendo excluídas aqueles que não atendiam a temática central ou que repetiam nas duas pesquisas, sendo escolhidos inicialmente 15 referências.

3. DESENVOLVIMENTO

Com base na primeira pesquisa bibliográfica, foram encontrados 16 estudos, dos quais 9 foram selecionados após análise e adequação ao tema (Figura 01). Todos os estudos escolhidos encontram-se em inglês. Além disso, o Quadro 01 expõe a conclusão principal dos artigos selecionados. Já a segunda pesquisa realizada, resultou em 36 estudos, dos quais 15 foram selecionados após análise e adequação do tema (Figura 02). O Quadro 02 expõe a conclusão principal dos artigos selecionados.

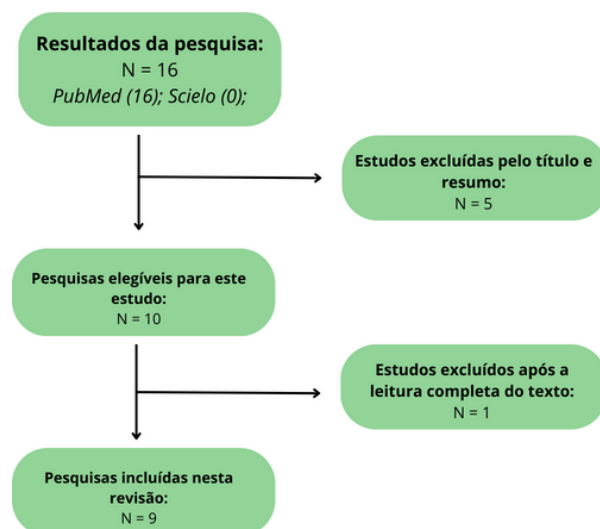


Figura 1. Representação da seleção dos estudos com base nos descritores “Phenylketonurias”, “Feeding” e “Phenylalanine”. **Fonte:** os Autores.

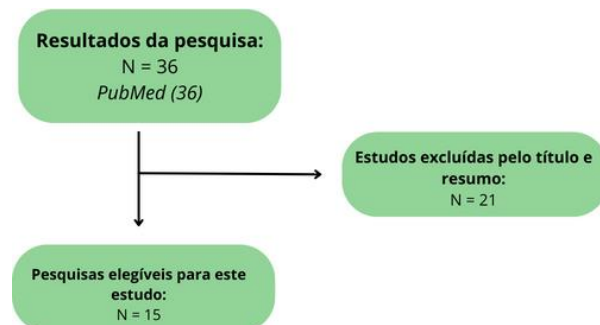


Figura 2. Representação da seleção dos estudos com base nos descritores “PKU” e “nutrition”. **Fonte:** os Autores.

Tabela 1. Trabalhos selecionados referentes a alimentação de pacientes com Fenilcetonúria entre 2019 e 2024.

Ano	Autor	Título
2022	Zuvadelli J, Paci S, Salvatici E, Giorgetti F, Cefalo G, Re Dionigi A, Rovelli V, Banderali G. ¹⁴	“Breastfeeding in Phenylketonuria: Changing Modalities, Changing Perspectives.”
2019	Evans S, Daly A, Wildgoose J, Cochrane B, Chahal S, Ashmore C, Loveridge N, MacDonald A. ⁵	“How Does Feeding Development and Progression onto Solid Foods in PKU Compare with Non-PKU Children During Weaning?”
2022	Rocha ADFD, Martinez CC, Refosco LF, Tonon T, Schwartz IVD, Almeida ST. ¹⁶	“Feeding difficulties in patients with Phenylketonuria”
2020	Sena BDS, Andrade MIS, Silva APFD, Dourado KF, Silva ALF. ⁷	“Overweight and associated factors in children and adolescents with phenylketonuria: a systematic review”
2019	Green B, Rahman Y, Firman S, et al. ¹⁵	“Improved Eating Behaviour and Nutrient Intake in Noncompliant Patients with Phenylketonuria after Reintroducing a Protein Substitute: Observations from a Multicentre Study”
2023	Pané A, Carrasco-Serrano M, Milad C, et al. ⁸	“Preparing Enteral Formulas for Adult Patients with Phenylketonuria: A Minor Necessity but Major Challenge—A Case Report”
2020	Luu S, Breunig T, Drilias N, Kuhl A, Scott Schwoerer J, Cody P. ³	“A Survey of Eating Attitudes and Behaviors in Adolescents and Adults With Phenylalanine Hydroxylase Deficiency”
2023	Rice J, McNulty J, O'Shea M, Gudex T, Knerr I. ⁴	“A Retrospective Chart Review and Infant Feeding Survey in the Irish Phenylketonuria (PKU) Population (2016-2020).”
2020	Klimek A, Baerwald C, Schwarz M, et al. ¹⁰	“Everyday Life, Dietary Practices, and Health Conditions of Adult PKU Patients: A Multicenter, Cross-Sectional Study.”

Fonte: os Autores.

Tabela 2. Trabalhos selecionados referentes a alimentação de pacientes com Fenilcetonúria entre 2020 e 2024.

Ano	Autor	Título
2022	Dababneh S, Alsou M, Taani N, et al. ¹⁷	“Epidemiology of Phenylketonuria Disease in Jordan: Medical and Nutritional Challenges.”
2021	Zamani R, Karimi-Shahanjari A, Tapak L, Moeini B. ⁶	“Improving phenylalanine and micronutrients status of children with phenylketonuria: a pilot randomized study.”
2021	Haitjema S, Lubout CMA, Abeln D, et al. ¹⁸	“Dietary treatment in Dutch children with phenylketonuria: An inventory of associated social restrictions and eating problems.”
2020	Sailer M, Elizondo G, Martin J, Harding CO,	“Nutrient intake, body composition, and blood

	Gillingham MB. ¹⁹	phenylalanine control in children with phenylketonuria compared to healthy controls.”
2022	Gama MI, Pinto A, Daly A, Rocha JC, MacDonald A. ²⁰	“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.”
2022	Ahmadzadeh M, Sohrab G, Alaei M, et al. ²¹	“Growth and Nutritional Status of Phenylketonuric Children and Adolescents.”
2022	Dios-Fuentes E, Gonzalo Marin M, Remón-Ruiz P, et al. ²²	“Cardiometabolic and Nutritional Morbidities of a Large, Adult, PKU Cohort from Andalusia. “
2023	Rocha JC, Ahring KK, Bausell H, et al. ²³	“Expert Consensus on the Long-Term Effectiveness of Medical Nutrition Therapy and Its Impact on the Outcomes of Adults with Phenylketonuria.”
2023	Burton BK, Clague GE, Harding CO, et al. ¹³	“Long-term comparative effectiveness of pegvalias versus medical nutrition therapy with and without sapropterin in adults with phenylketonuria.”
2023	Cunningham A, Rohr F, Splett P, et al. ²⁴	“Nutrition management of PKU with pegvalias therapy: update of the web-based PKU nutrition management guideline recommendations.”
2023	Ubaldi F, Frangella C, Volpini V, Fortugno P, Valeriani F, Romano Spica V. ²⁵	“Systematic Review and Meta-Analysis of Dietary Interventions and Microbiome in Phenylketonuria.”
2020	Hansen J, Hollander S, Drilias N, Van Calcar S, Rohr F, Bernstein L. ²⁶	“Simplified Diet for nutrition management of phenylketonuria: A survey of U.S. metabolic dietitians.”
2020	Weng HL, Yang FJ, Chen PR, Hwu WL, Lee NC, Chien YH. ⁹	“Dietary intake and nutritional status of patients with phenylketonuria in Taiwan.”
2021	Jameson E, Remington T. ¹²	“Dietary interventions for phenylketonuria.”
2020	Wiedemann A, Oussalah A, Jeannesson É, Guéant JL, Feillet F. ²	“Phenylketonuria, from diet to gene therapy”

Fonte: os Autores.

4. DISCUSSÃO

A fenilcetonúria é causada pela deficiência da fenilalanina-hidroxilase, enzima responsável pela conversão hepática de fenilalanina (Phe) em tirosina (Tyr), na presença do cofator tetrahidrobiopterina (BH4)². O manejo envolve uma dieta restrita de fenilalanina, suplementação com tirosina, substitutos proteicos sem fenilalanina ou com baixa concentração desse aminoácido, e micronutrientes¹¹. Entretanto, manter uma dieta rigorosa ao longo da vida pode ser desafiador, o que pode levar à utilização de tecnologias alternativas, em casos específicos.

O tratamento é de extrema importância e deve ser iniciado precocemente, preferencialmente antes dos 10

primeiros dias de vida, pois há a possibilidade de crianças com PKU não tratadas enfrentarem dificuldades de aprendizagem, comprometimentos neurológicos progressivos e irreversíveis, além de outras manifestações clínicas, como epilepsia, erupção cutânea eczematosa, défices motores e hipopigmentação⁴. A terapêutica principal baseia-se em uma dieta livre de alimentos ricos em fenilalanina, associada a substitutos proteicos sintéticos e ao monitoramento regular adequado dos níveis séricos de Phe⁵. Essa abordagem requer um planejamento cuidadoso, pois a dieta pobre em Phe é eficaz na redução dos níveis séricos de fenilalanina e na melhora dos resultados neuropsicológicos, porém sendo ele um aminoácido essencial, ele não pode ser excluído totalmente da alimentação¹². O tratamento deve ser realizado por uma equipe multiprofissional de médicos e nutricionistas para a garantia da suficiência de todos os nutrientes essenciais, atendendo às necessidades energéticas diárias, promovendo o crescimento normal e o estado nutricional ideal para cada paciente.

A alimentação representa um desafio significativo no contexto da fenilcetonúria. A intervenção dietética restrita e o desequilíbrio na ingestão de nutrientes podem causar deficiências de micronutrientes, como ferro, vitamina D e vitamina B12 e ácido fólico, podendo impactar as funções cerebrais⁶. A restrição de alimentos com fenilalanina também atua na diminuição do aporte energético advindo das proteínas, fazendo com que os portadores da PKU aumentem o consumo de carboidratos e gorduras para tentar repor essa energia e satisfazer o apetite, elevando o consumo calórico, e sendo esse um fator de predisposição ao sobrepeso⁷. Adicionalmente, a população com PKU apresenta, então, uma prevalência crescente de condições como obesidade, hipertensão, diabetes e dislipidemia¹³.

Com relação aos recém-nascidos com PKU, a amamentação traz diversos benefícios para os bebês, e pode-se optar por ela e realizar o controle da phe no sangue, já que o leite materno contém níveis até mais baixos de fenilalanina quando comparado à fórmula^{14,15}. Aos seis meses de idade, deve iniciar-se a alimentação complementar, abrangendo uma grande variedade de alimentos, para que haja melhor aceitação de novos sabores e texturas. Utiliza-se, ainda no início desse período, um substituto proteico (SP) concentrado de segunda fase, para a garantia da ingestão total adequada de proteínas. Durante essa fase, os pais costumam passar por momentos de estresse, ansiedade por não saberem como lidar com o diagnóstico e com a alimentação de seus filhos, precisando de apoio de uma equipe multiprofissional⁴.

O desmame é complexo para crianças com PKU, que possuem uma alimentação prolongada com fórmula infantil, realizam menor número de refeições por dia e fazem uso de PS semissólido. Muitas dificuldades são enfrentadas durante essa etapa da vida do paciente com fenilcetonúria, desde a normalização da inclusão do ambiente alimentar familiar, até a autonomia com relação às refeições⁵.

As restrições alimentares e os substitutos proteicos podem vir a impactar no desenvolvimento neuropsicológico e na comunicação social das crianças. Os substitutos proteicos podem ser um empecilho para o controle dos níveis de fenilalanina no sangue, pois, apesar da evolução da sua constituição e da sua apresentação, eles ainda estão associados à má palatabilidade, ao odor do hálito e à manifestação de cáries dentárias^{17,18}. Devido à preocupação dos pais com o seguimento adequado da dieta, eles evitam que as crianças tenham livre acesso aos alimentos. Mas crianças que realizam suplementação de tetrahidrobiopterina (BH4) conseguem manter restrições alimentares menos severas, pois podem tolerar um nível maior de fenilalanina, aumentando, assim, a disponibilidade de alimentos na dieta¹⁸.

À medida em que os pacientes vão envelhecendo e adentram a vida adulta, vai se tornando mais difícil a adesão de uma dieta rigorosamente baixa em Phe, pelo fato de haver maior disponibilidade de escolha alimentar, e por isso estudos revelam maior incidência de complicações em indivíduos adultos que optam por não aderir à terapêutica por toda a vida⁹.

Essas complicações desencadeadas pela interrupção do manejo dietético envolvem anormalidades das funções executivas e distúrbios comportamentais, mas que podem ser revertidas após o retorno ao tratamento para PKU⁸. E substitutos proteicos enriquecidos com nutrientes podem auxiliar pacientes portadores da doença no retorno ao tratamento dietético, isso após a retomada do controle metabólico, além de atuarem no aumento de eletrólitos e vitaminas, como cálcio, ferro, magnésio, zinco, vitamina D e vitamina C¹⁵.

Mulheres grávidas ou que estão em seus anos reprodutivos e pretendem conceber filhos devem seguir uma dieta rigorosa durante esse período para um melhor controle metabólico. Essas pacientes não devem interromper o tratamento dietético, uma vez que as complicações da PKU são um grande problema durante essa fase da vida da mulher². A falta de controle metabólico da fenilalanina ocasiona o aumento sérico desse aminoácido que, em mulheres grávidas, apresenta efeito teratogênico no desenvolvimento embrionário e fetal, porque a Phe atravessa a membrana sanguínea placentária, podendo desencadear retardo de crescimento intrauterino fetal, microcefalia, doença cardíaca congênita, baixo peso ao nascimento e pode causar abortos²⁰.

Observou-se o desafio de manter a terapia nutricional médica (MNT), a dieta específica para pacientes com PKU, e surgiram tratamentos alternativos, como o dicloridrato de sapropterina e pegvaliase, que têm se mostrado eficazes na manutenção dos níveis de fenilalanina sanguínea¹³.

O dicloridrato de sapropterina é uma versão sintética da tetrahidrobiopterina (BH4), que requer atividade residual da enzima para ser utilizado, e deve ser associado à terapia nutricional médica (MNT). Esse cofator sintético de BH4 leva à estabilização da PAH, pois atua na melhora da conformação terciária da

enzima, aumentando sua atividade residual. Dessa forma, a sapropterina pode ser utilizada no tratamento de formas leves e moderadas da fenilcetonúria, porém ela tem a sua eficácia diminuída ao longo do tempo por depender da adesão à dieta^{3,10}. Além disso, o tratamento com dicloridrato de sapropterina pode desencadear deficiência de vitamina B12 no indivíduo¹⁵.

A pegvaliase é um tratamento injetável de substituição enzimática, que diferente do dicloridrato de sapropterina independe da atividade residual da fenilalanina hidroxilase, da responsividade ao BH4 e da dieta restrita de Ph. É considerada a opção mais eficaz na redução substancial e progressiva dos níveis séricos de fenilalanina, permitindo uma maior ingestão da proteína intacta. O medicamento atua na conversão de Phe em amônia e ácido transcinâmico através da ação da enzima fenilalanina amônia liase peguilada. Esse tratamento foi aprovado para pacientes adultos com Phe no sangue > 600mol/L e para pacientes com idade de 16 anos com descontrole de fenilalanina no sangue, porém as informações que existem sobre a eficácia da pegvaliase a longo prazo ainda são limitadas^{13,15}.

5. CONCLUSÃO

A fenilcetonúria (PKU) apresenta desafios significativos no manejo dietético ao longo da vida, requerendo uma abordagem multidisciplinar e tratamentos personalizados. O diagnóstico precoce e o início imediato do tratamento são essenciais para prevenir complicações neurológicas irreversíveis. No entanto, manter uma dieta rigorosa baixa em fenilalanina pode ser desafiador e pode levar a deficiências de nutrientes. Neste sentido, o presente estudo teve por objetivo explorar as informações contidas na literatura a respeito dos impactos na alimentação de pacientes com PKU.

O desafio se estende para a transição para a vida adulta, onde a adesão à dieta torna-se mais difícil, resultando em maior incidência de complicações. No entanto, a retomada do tratamento pode ajudar a reverter algumas complicações neurológicas e comportamentais. Além disso, novos tratamentos alternativos, como o dicloridrato de sapropterina e a pegvaliase, oferecem opções promissoras, embora com limitações e efeitos colaterais a considerar.

Em resumo, o manejo da PKU requer um equilíbrio delicado entre restrições dietéticas, suplementação de nutrientes e acompanhamento médico regular. A compreensão dos desafios nutricionais e terapêuticos associados à PKU é fundamental para melhorar a qualidade de vida e prevenir complicações em pacientes afetados por essa condição genética.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Harvey RA, Ferrier DR. *Bioquímica Ilustrada*. 5ª ed. Porto Alegre: ARTMED. 2021.
- [2] Wiedemann A, Oussalah A, Jeannesson E, *et al.* La phénylcétonurie de la diététique à la thérapie génique. *Médecine/sciences*. 2020;36 (8-9):724-34.
- [3] Luu, S, Breunig T, Drilias N, *et al.* A Survey of Eating Attitudes and Behaviors in Adolescents and Adults With Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. *Wisconsin Med J*. 2020;119(1).
- [4] Rice J, McNulty J, O'Shea M, *et al.* A Retrospective Chart Review and Infant Feeding Survey in the Irish Phenylketonuria (PKU) Population. *MDPI*. 2023;15(15).
- [5] Evans S, Daly A, Wildgoose J, *et al.* How Does Feeding Development and Progression onto Solid Foods in PKU Compare with Non-PKU Children During Weaning?. *Nutrients*. 2019;11(3):529.
- [6] Zamani R, Karimi-Shahanjarini A, Tapak L, Moeini B, *et al.* Improving phenylalanine and micronutrients status of children with phenylketonuria: a pilot randomized study. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1).
- [7] Sena BS, Andrade MIS, Silva APF, *et al.* Overweight and associated factors in children and adolescents with phenylketonuria: a systematic review. *Rev Paul Pediatr*. 2020;38.
- [8] Pané A, Carrasco-Serrano M, Milad C, *et al.* Preparing Enteral Formulas for Adult Patients with Phenylketonuria: A Minor Necessity but Major Challenge - A Case Report. *J Clin Med*. 2023;12(23):7452.
- [9] Weng HL, Yang FJ, Chen PR, *et al.* Dietary intake and nutritional status of patients with phenylketonuria in Taiwan. *Sci Rep*. 2020;10(1).
- [10] Klimeka A, Baerwald C, Schwarz M, *et al.* Everyday Life, Dietary Practices, and Health Conditions of Adult PKU Patients: A Multicenter, Cross-Sectional Study. *Ann Nutr Metab*. 2020;76(4):251-8.
- [11] Akis M, Kant M, Isik I, *et al.* Functional vitamin B12 deficiency in phenylketonuria patients and healthy controls: An evaluation with combined indicator of vitamin B12 status as a biochemical index. *Ann Clin Biochem*. 2020;57(4):291-9.
- [12] Jameson E, Remington T. Dietary interventions for phenylketonuria (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7.
- [13] Burton B, Clague GE, Harding CO, *et al.* Long-term comparative effectiveness of pegvaliase versus medical nutrition therapy with and without sapropterin in adults with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2024;141(1).
- [14] Zuvadelli J, Paci S, Salvatici E, *et al.* Breastfeeding in Phenylketonuria: Changing Modalities, Changing Perspectives. *Nutrients*. 2022; 14(19):4138.
- [15] Green B, Rahman Y, Firman S, *et al.* Improved Eating Behaviour and Nutrient Intake in Noncompliant Patients with Phenylketonuria after Reintroducing a Protein Substitute: Observations from a Multicentre Study. *Nutrients*. 2019;11(9):2035.
- [16] Rocha ADFD, Martinez CC, Refosco LF, *et al.* Dificuldades alimentares em pacientes com Fenilcetonúria. *CoDAS*. 2023;35(6).
- [17] Dababneh S, Alsabou M, Taani N, *et al.* Epidemiology of phenylketonuria disease in Jordan: Medical and nutritional challenges. *Children (Basel)*. 2022;9(3):402.
- [18] Haitjema S, Lubout CMA, Abeln D, *et al.* Dietary treatment in Dutch children with phenylketonuria: An inventory of associated social restrictions and eating problems. *Nutrition*. 2022;97:111576.
- [19] Sailer M, Elizondo G, Martin J, *et al.* Nutrient intake, body composition, and blood phenylalanine control in children with phenylketonuria compared to healthy controls. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;23:100599.
- [20] Gama, MI, Pinto A, Daly A, *et al.* 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*. 2022;14(5):1021.
- [21] Ahmadzadeh M, Sohrab G, Alaei M, *et al.* Growth and Nutritional Status of Phenylketonuric Children and Adolescents. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):664.
- [22] Dios-Fuentes E, Gonzalo MM, Remón-Ruiz P, *et al.* Cardiometabolic and Nutritional Morbidities of a Large, Adult, PKU Cohort from Andalusia. *Nutrients*. 2022;14(6):1311.
- [23] Rocha JC, Ahring KK, Bausell H, *et al.* Expert Consensus on the Long-Term Effectiveness of Medical Nutrition Therapy and Its Impact on the Outcomes of Adults with Phenylketonuria. *MDPI*. 2023;15(18).
- [24] Cunningham A, Rohr F, Splett, *et al.* Nutrition management of PKU with pegvaliase therapy: update of the web-based PKU nutrition management guideline recommendations. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):155.
- [25] Ubaldi F, Freangella C, Volpini V, *et al.* Systematic Review and Meta-Analysis of Dietary Interventions and Microbiome in Phenylketonuria. *Int J Mol Sci*. 2023;24(24):17428.
- [26] Hansen J, Hollander S, Drilias N, *et al.* Simplified Diet for nutrition management of phenylketonuria: A survey of U.S. metabolic dietitians. *J Inherited Metab Dis*. 2020;53(1):83-89.