



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

NATÁLIA BAUAB JORGE

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA, DIETÉTICA E LABORATORIAL DE
PACIENTES COM GLICOGENOSE TIPO I

CAMPINAS

2017

NATÁLIA BAUAB JORGE

**AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA, DIETÉTICA E LABORATORIAL DE
PACIENTES COM GLICOGENOSE TIPO I**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências na área
de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente.

ORIENTADOR: GABRIEL HESSEL

COORIENTADORES: ADRIANA MARIA ALVES DE TOMMASO E ELIANA COTTA DE FARIA

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA NATÁLIA BAUAB JORGE E
ORIENTADA PELO PROF. DR. GABRIEL
HESSEL.

CAMPINAS

2017

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

ORCID: <http://orcid.org/http://orcid.org/00>

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

J768a Jorge, Natália Bauab, 1984-
Avaliação antropométrica, dietética e laboratorial de pacientes com glicogenose tipo I / Natália Bauab Jorge. – Campinas, SP : [s.n.], 2017.

Orientador: Gabriel Hessel.
Coorientadores: Adriana Maria Alves De Tommaso e Eliana Cotta de Faria.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Doença de depósito de glicogênio tipo I. 2. Nutrição. 3. Dieta. 4. Antropometria. 5. Crescimento. I. Hessel, Gabriel, 1960-. II. Tommaso, Adriana Maria Alves De. III. Faria, Eliana Cotta de, 1950-. IV. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. V. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Anthropometric, dietetic and laboratory assessment of patients with glycogen storage disease type I

Palavras-chave em inglês:

Glycogen storage disease type I

Nutrition

Diet

Anthropometry

Growth

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Gabriel Hessel [Orientador]

Maria Angela Bellomo Brandão

Vânia Aparecida Leandro Merhi

Data de defesa: 30-01-2017

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

NATÁLIA BAUAB JORGE

ORIENTADOR: PROF. DR. GABRIEL HESSEL

COORIENTADORA: PROFA. DRA. ADRIANA MARIA ALVES DE TOMMASO

COORIENTADORA: PROFA. DRA. ELIANA COTTA DE FARIA

MEMBROS:

1. PROF. DR. GABRIEL HESSEL

2. PROFA. DRA. MARIA ANGELA BELLOMO BRANDÃO

3. PROFA. DRA. VÂNIA APARECIDA LEANDRO MERHI

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

DATA DA DEFESA: 30/01/2017

DEDICATÓRIA

Ao meu bem mais precioso e a base da minha vida, minha família.

À minha irmã Paula, que nunca me desamparou. Meu exemplo de
determinação, humildade e altruísmo.

Aos meus pais Jaime e Maria Aparecida, que sempre me apoiaram
nas minhas decisões, me ensinaram a lutar pelos meus ideais e
acima de tudo pelo amor incondicional.

Meu marido Felipe, com quem compartilho meus sonhos e me
motiva a ir além das minhas limitações.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que sempre me acompanhou e iluminou, nos meus maiores desafios.

Aos meus orientadores, Dra Adriana Maria Alves de Tommaso, pelo incentivo, disponibilidade e me fazer acreditar que tudo daria certo. Dr Gabriel pelo acolhimento, paciência e dedicação. Além de me proporcionarem a oportunidade de conhecer o mundo da glicogenose.

Aos participantes da pesquisa e seus familiares, que me cederam seu tempo e contribuíram para que eu pudesse aprender com eles.

À Dra Eliana Cotta de Faria pelos novos aprendizados e viabilizar a realização da pesquisa em seu serviço.

Dr Jamal Baracat, por gentilmente abrir as portas de sua unidade e garantir que a coleta fosse finalizada.

À Simone Mesquita, que não mediu esforços para me auxiliar. Pela amizade, carinho e dedicação.

À Dra Bruna Olivotti e Dr Lucas Fiori por serem sempre solícitos.

À Thaisa Caselli, Cleide do Nascimento, Angelina Gomes, Edneia Silva, Hingrid Fernandes, Rosana de Castro, pela generosidade e disposição em me ajudarem.

À Jaqueline Mores, pela disponibilidade e palavras amigas.

À Dra Gabriela Pavan, Dra Elizete Andrade, Dra Graziela de Oliveira Semenzati e equipe de enfermagem do ambulatório de otorrino pela gentileza, receptividade e apoio.

À Miriam Danelon, pela atenção e auxílio.

À equipe da estatística Juliana e Paulo pela análise dos dados.

À Marcia Banin, por me incentivar e apoiar a entrar para o mundo da pesquisa.

Às minhas colegas de trabalho, da Divisão de Nutrição e Dietética, por compartilharam minhas angústias e pelas palavras amigas.

À minha família e amigos, pelo suporte, incentivo e compreensão no momento de ausência durante toda essa jornada.

RESUMO

Objetivos: Realizar avaliação antropométrica, dietética e bioquímica de pacientes com glicogenose tipo Ia ou Ib. **Pacientes e Métodos:** O primeiro estudo foi composto de uma amostra de 11 pacientes com glicogenose tipo I. Para avaliação antropométrica, as variáveis analisadas foram peso, estatura, índice de massa corporal e medidas de massa magra e gorda, que foram comparadas com valores de referência. Para avaliação dietética, foi utilizado um questionário de frequência alimentar para cálculo de ingestão de energia e macronutrientes, além do levantamento da quantidade de amido cru ingerida. Foram realizados os testes de Mann-Whitney e de Fischer considerando nível de significância de 5%. O segundo estudo foi descritivo, do tipo retrospectivo longitudinal, composto por 13 pacientes com diagnóstico de glicogenose tipo I. Foram coletados os valores de peso e estatura e calculado o índice de massa corporal e seus respectivos Z-escores. A avaliação bioquímica dos pacientes foi feita com base nos exames de glicemia, ácido úrico, colesterol total, *low density lipoprotein cholesterol*, *high density lipoprotein cholesterol* e triglicérides. Os resultados dessas variáveis foram obtidos em dois momentos: o da admissão, que foi chamado de tempo inicial, e o da avaliação final, chamado de tempo final. Foram utilizados os testes de Wilcoxon e ANOVA para comparação entre os dois tempos e teste de Mann-Whitney para tempo de acompanhamento e classificação final da estatura. O nível de significância adotado foi de 5%. **Resultados:** Os pacientes que foram incluídos no primeiro trabalho ingeriram amido cru na média de 0,92 g/kg/dose e os valores foram menores que os de referência. A quantidade de energia consumida foi, em média, 50% a mais que as necessidades, contudo, o consumo de carboidratos foi abaixo da porcentagem de adequação em 5/11 pacientes. Quanto à antropometria, 4/10 pacientes apresentaram baixa estatura, 3/11 obesidade, e 7/11 deficit de massa muscular. Não houve diferença estatística entre os subgrupos Ia e Ib. Para os pacientes que foram incluídos no segundo trabalho, a média dos valores de Z-escore de estatura inicial foi -2,34 e a final -1,79 sendo que 8/13 pacientes apresentavam baixa estatura inicialmente e 5/13 no final, porém não houve diferença significativa. Observou-se, ao final, que todos os pacientes que apresentavam muito baixa estatura ($Z\text{-escore} < -3$) eram do tipo Ib (0/7 tipo Ia e 3/6 tipo Ib). 5/13 pacientes apresentavam excesso de peso na última avaliação. Em relação às variáveis bioquímicas, foi possível observar diferença estatisticamente significativa entre tempos inicial e final para triglicérides e glicemia. **Conclusões:** A maior parte dos pacientes apresentou em sua dieta um consumo de carboidratos dentro ou abaixo da faixa recomendada, e o consumo energético

ultrapassava suas necessidades estimadas. Houve *deficit* de crescimento e de massa muscular, mas sem diferença significativa entre os subgrupos. Houve controle parcial das alterações metabólicas com o tratamento dietético instituído, evidenciado pela diminuição dos níveis séricos de triglicérides e elevação dos valores de glicemia

Palavras-chave: Doença de depósito de glicogênio tipo I; nutrição; dieta; antropometria; crescimento.

ABSTRACT

Objectives: To assess anthropometric, dietary and biochemical data of patients with glycogenosis type Ia or Ib. **Patients and Methods:** The first study consisted of a sample of 11 patients with glycogenosis type I. For the anthropometric assessment, the analyzed variables were weight, height, body mass index and muscle and fat mass, which were compared with reference values. For the dietary assessment, a food frequency questionnaire was used to calculate energy and macronutrients intake, as well as the amount of raw starch consumed. Mann-Whitney and Fischer's tests were used, considering a significance level of 5%. **The second study** was descriptive, retrospective and longitudinal, composed by 13 patients with glycogenosis type I. Data concerning weight and height were obtained, and body mass index and the respective Z-scores were calculated. The biochemical assessment of patients was based on blood glucose, uric acid, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides. The results of these variables were obtained in two moments: the admission, which was called initial time, and the final evaluation, called final time. Wilcoxon and ANOVA tests were used to compare the two moments and Mann-Whitney's test for follow-up time and final classification of stature, the significance level adopted was 5%. **Results:** Patients who were included in the first study consumed raw starch at a mean of 0.92g/kg/dose, and these values were lower than the reference ones. The amount of energy consumed was, on average, 50% more than the requirements, however, carbohydrate intake was below the adequacy percentage in 5/11 patients. As for anthropometry, 4/10 patients presented short stature, 3/11 obesity, and 7/11 muscle mass deficit. There was no statistical difference between subgroups Ia and Ib. For patients included in the second study, the mean values of Z-score of initial stature were -2.34 and of final stature -1.79; 8/13 patients initially presenting with short stature and 5/13 at the end, but with no significant difference. At the end, all patients with very short stature (Z-score <-3) were type Ib (0/7 type Ia, and 3/6 type Ib). 5/13 patients were overweight or obese in the last assessment. Regarding the biochemical variables, it was possible to observe a statistically significant difference between the initial and final assessment for triglycerides and blood glucose. **Conclusion:** Most patients presented carbohydrates intake within or below the recommended range, and energy intake was higher than their estimated needs. There was a deficiency in growth and muscle mass but no significant difference between the subgroups. There was partial control of metabolic alterations with the

established dietary treatment, evidenced by the decrease in triglycerides serum levels and increase in glycemic values.

Keywords: Glycogen storage disease type I; nutrition; diet; anthropometry; growth

LISTA DE TABELAS, GRÁFICOS E FIGURAS

ARTIGO 1

- Tabela 1.** Características da avaliação de cada paciente com glicogenose tipo I. 34
- Tabela 2.** Média e desvio-padrão das quantidades de energia e nutrientes ingeridos pelos pacientes com glicogenose tipo I, de acordo com o questionário de frequência alimentar. 35
- Tabela 3.** Avaliação do consumo de macronutrientes e amido cru em comparação com valores de referência. 35
- Tabela 4.** Valores de médias e desvio-padrão da avaliação antropométrica de pacientes com glicogenose. 36
- Gráfico 1.** Perfil da avaliação de massa magra e massa gorda de portadores de glicogenose tipo I. 37

ARTIGO 2

- Tabela 1.** Frequência de pacientes com baixa estatura nos dois momentos, divididos pelo subtipo da doença. 53
- Tabela 2.** Valores de média, mediana, desvio-padrão, mínimo e máximo do Z-escore das variáveis antropométricas. 53
- Tabela 3.** Análise descritiva das variáveis bioquímicas de pacientes com glicogenose tipo I. 54
- Gráfico 1.** Número de pacientes que apresentavam parâmetros alterados no tempo inicial e final. 55
- Figura 1.** Gráficos dos pacientes que apresentavam estatura baixa (baixa) ou adequada para idade (Adeq) e a evolução das variáveis antropométricas (Z-escore de peso para idade e índice de massa corporal – IMC - para idade) e bioquímicas (CT – colesterol total, LDL – *low density lipoprotein cholesterol*, HDL – *high density lipoprotein cholesterol*, TG – triglicérides, glicemia e ácido úrico), representadas pelas médias e desvios-padrão no tempo inicial e final. 56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- a – Anos
- AAB – Área adiposa do braço
- AMBc – Área muscular do braço corrigida
- CB – Circunferência braquial
- CMB – Circunferência muscular do braço
- CT – Colesterol total
- DP – Desvio-padrão
- DRI – *Dietary References Intakes*
- E – Estatura
- E/I – Estatura para idade
- EER – *Estimated Energy Requirements*
- F – Feminino
- f – Final
- Gli – Glicemia
- GSD – *Glycogen Storage Disease* - Glicogenose
- GSD I – *Glycogen Storage Disease type I* - Glicogenose tipo I
- HDL-c – *High density lipoprotein cholesterol*
- I – Idade
- i – Inicial
- IMC – Índice de massa corporal
- IMC/I – Índice de massa corporal para idade
- LDL-c – *Low density lipoprotein cholesterol*
- M – Masculino
- m – Meses
- Max – Máximo
- Min – Mínimo
- n – Número da amostra
- P – Peso
- P/I – Peso para idade
- PCT – Prega cutânea tricipital
- T_f – Tempo final

TG – Triglicérides

T_i – Tempo inicial

Urac – Ácido úrico

VLDL – *Very low density lipoprotein cholesterol*

SUMÁRIO

1. Introdução	16
2. Objetivos	19
2.1. Objetivo geral	19
2.2. Objetivos específicos	19
3. Casuística e métodos	20
3.1. Aspectos éticos da pesquisa	20
3.2. Delineamento do estudo	20
3.3. Local de estudo e população estudada	20
3.4. Tamanho da amostra	20
3.5. Critérios de inclusão	20
3.6. Critérios de exclusão	21
3.6.1. Artigo 1	21
3.6.2. Artigo 2	21
3.7. Variáveis e métodos avaliados	21
3.7.1. Artigo 1	21
3.7.1.1. Variáveis antropométricas	21
3.7.1.2. Variáveis dietéticas	23
3.7.2. Artigo 2	23
3.7.2.1. Variáveis antropométricas	23
3.7.2.2. Variáveis de exames bioquímicos	24
3.8. Análise estatística	24
3.8.1. Artigo 1	24
3.8.2. Artigo 2	24
4. Resultados	25
4.1. Artigo 1: Avaliação antropométrica e dietética de pacientes com glicogenose tipo I	26
4.2. Artigo 2: Impacto do tratamento dietético da glicogenose tipo I sobre a antropometria e o controle metabólico	47

5. Discussão Geral	66
6. Conclusões	69
7. Referências	70
Anexos	74
Anexo 1 – Parecer substanciado do CEP	74
Anexo 2 – Ficha de anamnese nutricional – Artigo 1	81
Anexo 3 – Ficha de coleta de dados – Artigo 2	85

1. INTRODUÇÃO

A Glicogenose (GSD), também conhecida como doença do depósito de glicogênio, é um erro inato do metabolismo caracterizado pelo defeito enzimático que afeta o ciclo de síntese ou degradação do glicogênio e leva a uma concentração e/ou estrutura anormal do glicogênio em diversos tecidos do organismo^{1,2}. A literatura relata 14 tipos de glicogenose, e a classificação nesses diferentes tipos varia de acordo com o defeito enzimático e/ou fatores clínicos apresentados por seus portadores³.

A glicogenose tipo I (GSD I) é caracterizada pela deficiência da atividade da enzima glicose-6-fosfatase e pode ser subdividida em: tipo Ia, em que existe a inatividade da enzima glicose-6-fosfatase e tipos Ib, Ic, Id e Iasp que são devido à deficiência de translocases que fazem parte do sistema multicomponente da glicose-6-fosfatase^{2,4,5,6}. Aproximadamente 80% dos casos são do tipo Ia e 20% do tipo Ib. Os tipos Ic, Id e Isp são raros^{4,7,8,9}.

A incidência da glicogenose tipo I é estimada em 1:100.000 nascidos vivos. Contudo, em alguns grupos populacionais – como os judeus *ashkenazi* –, a incidência da GSD Ia pode chegar a 1:20.000 nascidos vivos^{10,11}.

Como consequência dos defeitos acima mencionados, há uma produção prejudicada de glicose e acúmulo de glicogênio no fígado, rins e mucosa intestinal. Os principais achados clínicos e laboratoriais da doença são descritos abaixo^{1,4,9,12,13,14}:

- Hepatomegalia – ocorre mais em função do acúmulo de gordura no fígado, do que do glicogênio depositado nos hepatócitos.
- *Facies* de boneca.
- Obesidade troncular que contrasta com extremidades finas.
- Hipoglicemia – em curtos períodos de jejum. Na maior parte dos casos, os primeiros sintomas ocorrem quando a alimentação do lactente começa a ser feita em intervalos maiores, ou seja, quando ele dorme por períodos mais longos durante à noite, ou ainda quando fica doente e há uma alteração nos padrões alimentares. Tais hipoglicemias podem ser graves a ponto de desencadear crises convulsivas. Acredita-se que, com o passar do tempo, haja uma maior tolerância ao jejum.
- Hiperlactemia – como a via anaeróbia é ativada pela redução da glicose sanguínea, ocorre uma produção aumentada de ácido lático. Acredita-se que ele funcione como substrato cerebral para os períodos de hipoglicemia e que, mesmo nos pacientes aderentes ao tratamento, esse lactato não consiga ser mantido na faixa de normalidade.

- Hiperlipidemia – com aumento de colesterol total, LDL-c (*low density lipoprotein cholesterol*) e, de forma ainda mais expressiva, de triglicérides. Paradoxalmente, esses pacientes parecem não apresentar risco aumentado para doenças cardiovasculares, esse fator protetor pode estar associado a detoxicação dos radicais livres, na proteção da integridade da membrana celular, além da uma diminuição da adesão plaquetária.
- Hiperuricemia – decorrente do aumento de ácido úrico e redução do *clearance* renal. Como consequência, os pacientes podem vir a apresentar gota, cálculos renais e nefropatia.
- Disfunção plaquetária – embora não se conheça os mecanismos desta alteração, esses pacientes apresentam tendência a sangramentos, então deve ser dada atenção especial para os pacientes que forem submetidos a procedimentos cirúrgicos.
- Neutropenia e disfunção neutrofílica – são diferenciais da glicogenose tipo Ib, que favorecem infecções recorrentes e doença inflamatória intestinal.

Ao longo do tempo, também podem ocorrer: *deficit* de crescimento, atraso puberal, osteopenia, além de complicações renais, hipertensão pulmonar e até adenomas hepáticos, que podem se tornar malignos ^{1,4,9,14,15}.

O tratamento dietético é de fundamental importância e visa prevenir hipoglicemia, melhorar o controle metabólico, garantir o crescimento adequado, bem como adiar complicações que ocorrem a longo prazo ^{1,2,9,14}. Esse tratamento é baseado em uma alimentação fracionada contendo carboidratos complexos de absorção lenta. A maior parte dos pacientes faz uso de amido de milho cru por via oral, durante o dia e à noite, porém, nos primeiros anos de vida, também é comum a utilização de infusão de polímeros de glicose ou amido de milho cru, por via nasogástrica ou gastrostomia noturna, para manutenção da glicemia ^{7,8,9,16}.

Segundo Protocolo Brasileiro de Dietas: Erros Inatos de Metabolismo ¹⁷, a quantidade energética da dieta deve ser a mesma para crianças e adultos saudáveis, e a distribuição dos macronutrientes recomendada inclui: carboidratos variando entre 60-65%; proteínas, entre 10-15%; e, para gorduras, entre 20-25% do valor energético total.

Além disso, o tratamento envolve restrição dietética de lactose, sacarose e frutose, especialmente para pacientes mais jovens, pois os seus metabólitos podem contribuir para hiperlactemia. Com o passar dos anos e com a melhora de parâmetros metabólicos, tais nutrientes podem ser gradualmente liberados na dieta. Essas restrições alimentares específicas da doença, assim como a ingestão de amido próxima ao horário das refeições, podem levar a um consumo reduzido de outros nutrientes, ocasionando deficiências nutricionais. Desse modo,

em muitos casos, torna-se necessária a utilização de suplementos vitamínicos e minerais^{1,2,7,8,9,14,16}.

A dietoterapia é a mesma para os diferentes subtipos de glicogenose tipo I, porém pacientes com subtipo Ib podem ainda necessitar de intervenções relacionadas a doença inflamatória intestinal⁹.

Em relação ao perfil nutricional, o portador de glicogenose tipo I frequentemente apresenta *deficit* de crescimento e baixa estatura². Pode, ainda, ter tendência a aumento da adiposidade e baixo desenvolvimento da musculatura¹. O excesso de ganho de peso pode ocorrer como consequência de uma quantidade excessiva de amido oferecida ao paciente a fim de evitar hipoglicemia^{9,14,16}.

O monitoramento do estado nutricional do paciente pode ser feito acompanhando-se as medidas de peso, altura e índice de massa corporal, além de circunferência braquial e pregas cutâneas, que são úteis na avaliação de massa magra e massa gorda^{9,18}.

Infelizmente, por se tratar de uma doença rara, o diagnóstico dessa doença muitas vezes é feito tardiamente, e uma vez que essa doença apresenta complicações clínicas graves, o tratamento precoce é de extrema importância. Estudos mostram que, com o tratamento dietético adequado, os pacientes conseguem bom controle metabólico e melhora de parâmetros de crescimento^{19,20,21,22}. No Brasil, tendo em vista a raridade da doença e a dificuldade da realização de trabalhos multicêntricos, poucos são os estudos publicados que abordam esse tema, dessa forma novas pesquisas nessa área são de fundamental importância.

2. OBJETIVOS

2.1.Objetivo geral

Realizar avaliação nutricional e bioquímica de pacientes com glicogenose tipo I, acompanhados ambulatorialmente em um hospital de nível terciário.

2.2.Objetivos específicos

ARTIGO 1. Realizar avaliação antropométrica e dietética de pacientes portadores de glicogenose tipo I.

ARTIGO 2. Analisar dados antropométricos e exames bioquímicos de pacientes com glicogenose tipo I, na admissão e na data da avaliação da pesquisa, e o impacto do tratamento dietético sobre a antropometria e o controle metabólico.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1.Aspectos éticos da pesquisa

A pesquisa teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, número CAAE 11737312.1.0000.5404 (ANEXO 1). Para o primeiro artigo, os pacientes foram convidados a participar da pesquisa após realizarem suas consultas de rotina no serviço. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi apresentado aos pacientes ou a seus responsáveis (no caso de crianças menores de 18 anos). Aqueles que concordaram em participar da pesquisa assinaram esse documento. Já o segundo artigo, foi feito por meio de revisão dos prontuários.

3.2.Delineamento do estudo

O estudo foi descritivo e deu-se em duas etapas:

- Artigo 1: do tipo transversal; coleta de dados realizada no ano de 2013.
- Artigo 2: do tipo retrospectivo longitudinal; coleta de dados de admissão e de consultas realizadas de 2013 a 2016.

3.3.Local de estudo e população estudada

A população estudada foi composta por pacientes portadores de glicogenose tipo I, acompanhados nos ambulatórios de Hepatologia Pediátrica e de Erros Inatos de Metabolismo do Hospital de Clínicas da Unicamp, localizado na cidade de Campinas-SP.

3.4.Tamanho da amostra

Uma vez que a doença é considerada rara, todos os 18 pacientes acompanhados no serviço foram selecionados para a pesquisa.

3.5.Critérios de inclusão

Foram incluídos na pesquisa todos os pacientes que faziam tratamento para glicogenose tipo I no serviço. O diagnóstico da glicogenose tipo I foi baseado no quadro clínico, exames laboratoriais compatíveis e biópsia hepática com análise do fragmento por meio de microscopia óptica e eletrônica. Adicionalmente, foram realizados estudos de análise de mutação de DNA em 6 pacientes. Para o artigo 2, os pacientes ainda deveriam ter o tempo mínimo de 3 anos e 5 meses de acompanhamento no serviço. Todos os pacientes faziam uso de amido cru como parte

do tratamento, passam por consultas regulares com nutricionista para avaliação nutricional e orientações sobre o consumo do amido cru, e restrições dietéticas de lactose, sacarose e frutose, especialmente em pacientes mais jovens, além de adequações das dietas e orientações específicas quando necessário.

3.6. Critérios de exclusão

3.6.1. Artigo 1

Do total da amostra de pacientes, dois foram excluídos por não terem o diagnóstico firmado em bases histológicas e/ou genéticas; um não completou os exames; um optou por não participar da pesquisa e três não responderam à convocação. Portanto, o número final da amostra (*n*) para o artigo 1 foi de 11 pacientes.

3.6.2. Artigo 2

Dos 18 pacientes com GSD I acompanhados no serviço, dois foram excluídos por não terem o diagnóstico confirmado pelos métodos descritos acima; dois perderam seguimento, não sendo possível obter informações para a última avaliação para o período; e um deles não tinha dados completos. Dessa forma, o “n” final do artigo 2 foi de 13 pacientes. Além disso, na revisão dos prontuários para a coleta dos dados iniciais, os pacientes não poderiam estar em vigência de tratamento com amido cru ou infusão de glicose endovenosa. Também no tempo final da coleta, naquela consulta, os pacientes não deveriam estar apresentando intercorrências, pois os valores bioquímicos podem estar alterados sob influência dessas situações, sendo que o dado a ser coletado, nesses casos, foi da consulta anterior, quando o paciente se apresentava estável.

3.7. Variáveis e Métodos avaliados

3.7.1. Artigo 1

Para o primeiro artigo, a coleta de dados foi feita pelo próprio pesquisador. A ficha de coleta de dados, contendo antropometria e anamnese alimentar, encontra-se no ANEXO 2.

3.7.1.1. Variáveis antropométricas

As variáveis coletadas para a análise da antropometria foram: peso (P), estatura (E), circunferência braquial (CB) e prega cutânea tricípital (PCT). A coleta foi feita com base nas

técnicas descritas por Lohman et al.²³. Para a aferição de peso, foi utilizada a balança da marca Filizola®, com capacidade de 150 quilogramas e variação de 100 em 100 gramas. Para estatura, utilizou-se um antropômetro vertical; para CB, uma fita flexível de 150cm e graduação de 1mm; e, para PCT, o adipômetro Lange®.

A partir desses dados, foram calculados: o índice de massa corporal (IMC), a circunferência muscular do braço (CMB), a área muscular do braço corrigida (AMBc) e a área adiposa do braço (AAB). As fórmulas utilizadas são apresentadas abaixo:

$$\text{IMC} = \text{Peso (Kg)} / \text{Estatura (m)}^2$$

$$\text{CMB} = \text{CB (cm)} - [\text{PCT (mm)} \times \pi \times 0,1]$$

AMBc

- Masculino – $\text{AMBc} = [\text{CB (cm)} - \pi \times \text{PCT (cm)}]^2 / 4 \pi - 10$
- Feminino – $\text{AMBc} = [\text{CB (cm)} - \pi \times \text{PCT (cm)}]^2 / 4 \pi - 6,5$

$$\text{AAB} = [\text{CMB (cm)} \times \text{PCT (cm)} / 2] - \{\pi \times [\text{PCT (cm)}]^2 / 4\}$$

As medidas de CB, PCT, CMB, AMBc e AAB foram comparadas com percentis de Frisancho²⁴.

Para pacientes de até 20 anos de idade (10/11 pacientes), ainda foram calculados Z-escores de estatura para idade (E/I) e de IMC para idade (IMC/I). Para pacientes de até 10 anos de idade, também utilizou-se o Z-escore de peso para idade (P/I). Os cálculos foram feitos pelo *software* WHO AntroPlus v1.0.4.

Os seguintes valores foram considerados críticos para Z-escore dos parâmetros dos avaliados²⁵:

- E/I
 - Z-escore <-2 – baixa estatura
 - Z-escore <-3 – muito baixa estatura

- P/I
 - Z-escore <-2 – baixo peso para idade
 - Z-escore $>+2$ – peso elevado para idade
- IMC/I
 - Z-escore <-2 – magreza
 - Z-escore $>+1$ – sobrepeso
 - Z-escore $>+2$ – obesidade
 - Z-escore $>+3$ – obesidade grave

3.7.1.2. Variáveis dietéticas

Para a avaliação dietética, foi realizada uma anamnese alimentar com os próprios pacientes, no caso de adolescentes e adultos, ou com os responsáveis, quando se tratava de crianças. A avaliação dietética foi feita por meio de um questionário de frequência alimentar semiquantitativo, adaptado de Ribeiro et al.²⁶. O cálculo da dieta a partir do questionário foi feito utilizando-se o *software* Dietpro 5i, que permitiu determinar as quantidades de energia, carboidratos, proteína e gorduras ingeridas.

Em seguida, foi calculada a porcentagem de adequação desses macronutrientes, e os valores foram comparados com aqueles estabelecidos pelo Protocolo Brasileiro de Dietas: Erros Inatos de Metabolismo¹⁷. De acordo com esse protocolo, o valor recomendado para carboidratos deve estar entre 60-65% do valor energético total; para proteínas, entre 10-15%; e, para gorduras, entre 20-25%. As necessidades energéticas foram calculadas a partir das fórmulas de EER (*Estimated Energy Requirements*), estabelecidas pelas DRIs (*Dietary References Intakes*)²⁷.

3.7.2. Artigo 2

Para o artigo 2, as informações foram obtidas por meio de revisão de prontuários em dois momentos: o da admissão, que foi chamado de tempo inicial (T_i), e o período da avaliação da pesquisa, ou tempo final (T_f). Os dados obtidos nesses dois momentos foram comparados. A ficha de coleta de dados encontra-se no ANEXO 3.

3.7.2.1. Variáveis antropométricas

As variáveis coletadas para a análise da antropometria foram peso (P) e estatura (E); a partir desses dados, foi calculado o índice de massa corporal (IMC). As medidas foram aferidas

pela equipe de enfermagem capacitada que admitiam os pacientes quando esses vinham para suas consultas de rotina no serviço.

Esses dados possibilitaram o cálculo dos seguintes Z-escores, considerando T_i : peso para idade (P/I), estatura para idade (E/I) e índice de massa corporal para idade (IMC/I). Em relação a T_f , os mesmos cálculos foram feitos, exceto P/I para pacientes maiores de 10 anos. Os valores de Z-escore foram obtidos utilizando-se o *software* WHO AntroPlus v1.0.4.

3.7.2.2. Variáveis de exames bioquímicos

Os exames bioquímicos coletados foram: glicemia (Gli), ácido úrico (Urac), colesterol total (CT), *low density lipoprotein cholesterol* (LDL-c), *high density lipoprotein cholesterol* (HDL-c) e triglicérides (TG). Uma vez que os pacientes não toleram longos períodos de jejum, esses exames costumam ser feitos após jejum de 4 horas, aproximadamente.

Para o exame de glicemia, foi utilizado o método enzimático – glicose oxidase, para o de ácido úrico, enzimático – uricase; para os de colesterol total, triglicérides, LDL-c, método enzimático – colorimétrico, e para o de HDL-c, método enzimático – colorimétrico direto. A coleta e a análise dos exames foram feitas pelo Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da UNICAMP, de acordo com técnicas e procedimentos padronizados pelo serviço.

3.8. Análise estatística

3.8.1. Artigo 1

A análise estatística foi realizada com o programa *SPSS Statistics* (versão 20.0). Para variáveis contínuas, foi realizado o teste de Mann-Whitney e, para variáveis categóricas, o teste de Fisher, com nível de significância de 5%.

3.8.2. Artigo 2

Os dados antropométricos e bioquímicos foram submetidos a análise estatística, utilizando o *software The SAS System (Statistical Analysis System)*, versão 9.4. Foram obtidas frequências das variáveis categóricas e estatísticas descritivas das variáveis numéricas.

Para a comparação das variáveis (Z-escores) entre os tempos (inicial/final), foi utilizado o teste de Wilcoxon. Para a comparação das demais variáveis entre os tempos (inicial/final) e entre a classificação da estatura, foi utilizada a ANOVA para medidas repetidas. Para a comparação do tempo de acompanhamento em relação à classificação da estatura, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. O nível de significância adotado para o estudo foi de 5%.

4. RESULTADOS

Os resultados desta pesquisa estão descritos em dois artigos:

Artigo 1: Avaliação antropométrica e dietética de pacientes com glicogenose tipo I

Artigo 2: Impacto do tratamento dietético da glicogenose tipo I sobre a antropometria e o controle metabólico

4.1. ARTIGO 1

Avaliação antropométrica e dietética de pacientes com glicogenose tipo I

Anthropometric and dietetic assessment of patients with glycogenosis type I

N. B. Jorge ¹, A. M. A. De Tommaso ², G. Hessel ³

¹ Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp), Campinas, SP, Brasil.

² Professora Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp). Médica Assistente do Serviço de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica da FCM-UNICAMP e do serviço de transplante hepático pediátrico/GASTROCENTRO/UNICAMP, Campinas, SP, Brasil.

³ Professor titular do Departamento de Pediatria - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp), Campinas, SP, Brasil.

RESUMO

Objetivos

Realizar avaliação antropométrica e dietética de pacientes com glicogenose tipo Ia e Ib, acompanhados ambulatorialmente.

Métodos

Este estudo transversal foi composto por uma amostra de 11 pacientes com glicogenose tipo Ia ou Ib, com idades variando entre 4 e 20 anos, acompanhados em hospital de nível terciário, em 2013. Para avaliação antropométrica, as variáveis analisadas foram peso, estatura, índice de massa corporal e medidas de massa magra e gorda, que foram comparadas com valores de referência. Para avaliação dietética, foi utilizado um questionário de frequência alimentar para cálculo de ingestão de energia e macronutrientes, além do levantamento da quantidade de amido cru ingerida. Foram realizados teste de Mann-Whitney e teste exato de Fisher, com nível de significância de 5%.

Resultados

Os pacientes ingeriram amido cru na média de 0,92 g/kg/dose, e os valores foram menores que os de referência. A quantidade de energia consumida foi, em média, 50% a mais que as necessidades, contudo, o consumo de carboidratos foi abaixo da porcentagem de adequação em 5/11 pacientes. Quanto à antropometria, 4/10 pacientes apresentaram baixa estatura, 3/11 obesidade, e 7/11 *deficit* de massa muscular. Não houve diferença estatística entre os subgrupos.

Conclusão

Houve *deficit* de crescimento e de massa muscular, mas sem diferença significativa entre os subgrupos. Embora a dieta não tenha ultrapassado a adequação de carboidratos, cerca de 1/3 dos pacientes apresentaram obesidade, provavelmente pela maior ingestão de energia.

Termos de indexação: Doença de depósito de glicogênio tipo I, nutrição, antropometria, dieta

ABSTRACT

Objectives

To conduct an anthropometric and dietetic assessment of patients with glycogenosis type Ia and Ib, followed in outpatient department.

Methods

This cross-sectional study used a sample of 11 patients with glycogenosis type Ia or Ib, aged 4 to 20 years, outpatients in a tertiary care hospital, in 2013. For the anthropometric assessment, the following variables were analyzed: weight, height, body mass index, as well as lean mass and body fat measures. They were compared to reference values. For the dietetic assessment, a food frequency questionnaire was used to calculate energy and macronutrients intake, and information concerning the amount of raw cornstarch intake was gathered. Mann-Whitney and Fisher's exact tests were used, with significance level of 5%.

Results

The patients ingested raw cornstarch in an average of 0.92 g/kg/dose, and the amount ingested was lower than reference values. Energy intake exceeded reference values in 50%, on average. Nevertheless, carbohydrate intake was lower than the percentage of adequacy in 5/11 patients. Regarding anthropometric assessment, 4/10 patients showed short stature, 3/11 obesity, and 7/11 muscle mass deficit. No statistical difference between the subgroups was observed.

Conclusion

Growth and muscle mass deficit was observed, however there was no significant difference between the subgroups. Although the patients' diet did not exceed carbohydrate adequacy, about 1/3 of patients showed obesity, probably due to the increased energy intake.

Indexing terms: Glycogen storage disease type I, nutrition, anthropometry, diet

INTRODUÇÃO

A Glicogenose é um erro inato do metabolismo do glicogênio, caracterizado por um defeito enzimático que afeta o ciclo de síntese ou degradação do glicogênio e leva a uma concentração e/ou estrutura anormal deste em diversos tecidos do organismo^{1,2,3}. A glicogenose tipo I (GSD I) está relacionada com a deficiência na atividade da enzima glicose-6-fosfatase e pode ser subdividida em dois tipos principais: tipo Ia, em que se observa a inatividade da enzima glicose-6-fosfatase, e tipo Ib, em que há defeito no transporte da glicose-6-fosfato^{1,4,5}. Sua incidência é estimada em 1:100.000 nascidos vivos⁶.

Como consequência desses defeitos, a GSD I pode levar ao acúmulo de glicogênio no fígado, rins e mucosa intestinal, e o paciente pode apresentar consequências metabólicas como: hipoglicemia, podendo chegar a crises convulsivas; acidose láctica; hiperlipidemia, com aumento expressivo de triglicérides, e hiperuricemia. Além disso, sinais clínicos como “fácies de boneca” e hepatomegalia são frequentes. A longo prazo, podem surgir complicações renais, hipertensão pulmonar e até adenomas hepáticos. A glicogenose tipo Ib (GSD Ib) se diferencia do tipo Ia pelas infecções recorrentes associadas a neutropenia e disfunção neutrofílica apresentadas pelos pacientes^{2,5,7,8,9,10,11}.

O tratamento dietético é de fundamental importância e visa prevenir hipoglicemias, melhorar o controle metabólico, garantir o crescimento adequado, bem como adiar complicações que ocorrem a longo prazo^{1,2,7,8}. Esse tratamento consiste em fornecer uma dieta fracionada ao longo do dia, com utilização de carboidratos de absorção lenta (como amido de milho cru) nos intervalos, para manutenção de glicemia. Além disso, há restrição de lactose, sacarose e frutose na dieta. Como essa dieta é limitada, frequentemente faz-se necessária a utilização de suplementos vitamínicos e minerais^{1,2,9,12}.

Em relação ao perfil nutricional, o portador de GSD I pode apresentar *deficit* de crescimento e, em alguns casos, baixa estatura¹. O excesso de ganho de peso pode ser decorrente da oferta de uma quantidade excessiva de energia e/ou amido^{7,8}.

O monitoramento do estado nutricional do paciente pode ser feito acompanhando-se as medidas de peso, altura e índice de massa corporal, além de medidas como circunferência braquial e pregas cutâneas, que são úteis na avaliação de massa magra e massa gorda^{7,13}.

Considerando que a raridade da doença e as consequências metabólicas que ela promove, o tratamento nutricional é fundamental nesses pacientes, sendo assim o objetivo desta pesquisa foi realizar avaliação antropométrica e dietética de pacientes portadores de glicogenose tipo Ia e Ib, acompanhados ambulatorialmente em um serviço de nível terciário.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo e transversal realizado com pacientes portadores de GSD I, acompanhados no ambulatório de Hepatologia Pediátrica e de Erros Inatos de Metabolismo do Hospital de Clínicas da Unicamp, no ano de 2013. Do total de 18 pacientes com GSD I acompanhados no serviço, dois foram excluídos por não terem o diagnóstico confirmado, um não completou os exames, um optou por não participar da pesquisa e três não responderam a convocação. O diagnóstico da doença desses pacientes foi realizado com base na história, exames bioquímicos e biópsia hepática, por meio de microscopia óptica e eletrônica; seis deles possuem diagnóstico confirmado por DNA. Todos os pacientes faziam uso de amido cru como parte do tratamento, passavam por consultas regulares com nutricionista para avaliação nutricional e orientações sobre o consumo do amido cru, e restrições dietéticas de lactose, sacarose e frutose, especialmente em pacientes mais jovens, além de adequações das dietas e orientações específicas quando necessário.

Os pacientes foram convidados a participar da pesquisa após realizarem suas consultas de rotina no serviço. As variáveis coletadas para análise da antropometria, seguindo técnicas descritas por Lohman et al.,¹⁴ foram: peso, estatura, circunferência braquial (CB) e prega cutânea tricipital (PCT) - para esta foi utilizado o adipômetro Lange®. A partir desses dados, foram calculados: o índice de massa corporal (IMC), pela fórmula $IMC = peso/altura^2$; a circunferência muscular do braço (CMB); a área muscular do braço corrigida (AMBc) e a área adiposa do braço (AAB), pelas fórmulas de Frisancho¹⁵. Em seguida, essas medidas foram comparadas com seus percentis. Para pacientes de até 20 anos (10/11 pacientes), ainda foram calculados Z-escores de estatura para idade (E/I) e de IMC para idade (IMC/I). Para pacientes de até 10 anos de idade, também se calculou o Z-escore de peso para idade (P/I). Os cálculos de Z-escore foram feitos utilizando-se o software WHO AntroPlus v1.0.4.

Para a avaliação dietética, foi realizada uma entrevista com os próprios pacientes, no caso de adolescentes e adultos, ou com os responsáveis, quando se tratava de crianças, por meio de um questionário de frequência alimentar semiquantitativo, adaptado de Ribeiro et al.¹⁶. O cálculo da dieta a partir do questionário foi feito utilizando-se o software Dietpro 5i, que permitiu determinar as quantidades de energia, carboidratos, proteína e gorduras ingeridas. Em seguida, foi calculada a porcentagem de adequação desses macronutrientes, e os valores foram comparados com aqueles estabelecidos pelo Protocolo Brasileiro de Dietas: Erros Inatos de Metabolismo¹⁷. De acordo com esse protocolo, o valor recomendado para carboidratos deve

estar entre 60-65% do valor energético total; para proteínas, entre 10-15%; e, para gorduras, entre 20-25%. As necessidades energéticas foram calculadas a partir das fórmulas de EER (Estimated Energy Requirements), estabelecidas pelas DRIs (Dietary References Intakes)¹⁸.

Todos os dados foram coletados e compilados pelo pesquisador, sendo a análise estatística realizada com o programa SPSS Statistics (versão 20.0). Foram realizadas frequência e estatística descritiva. Além disso, para variáveis contínuas, foi realizado o teste de Mann-Whitney e, para variáveis categóricas, o teste exato de Fisher, com nível de significância de 5%.

A pesquisa teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, número CAAE 11737312.1.0000.5404.

RESULTADOS

A amostra do presente estudo foi composta por 11 pacientes portadores de GSD I, sendo 6 do gênero feminino e 5 do gênero masculino. A idade variou de 4 anos e 6 meses a 20 anos e 6 meses (média de 11 ± 5 anos e 7 meses). Quanto à classificação, 5/11 pacientes eram do tipo Ia e 6/11 do tipo Ib. A média do tempo de acompanhamento foi de 9 anos e 1 mês, com mínimo de 3 anos e 5 meses e máximo de 17 anos e 2 meses. Os dados da avaliação de cada paciente estão apresentados na Tabela 1.

Os pacientes foram acompanhados por profissional nutricionista do próprio serviço, que orientava o tratamento dietético, porém, durante a pesquisa, apenas o paciente mais velho havia perdido seguimento. Todos os pacientes fizeram uso de amido de milho cru diluído em água, por via oral, como parte do tratamento. As quantidades consumidas em g/kg/dose variaram de 0,49 a 1,34, com média de 0,92. Quanto à frequência de consumo desse amido, a média foi de 6,5 x/dia, sendo o mínimo de 4 e o máximo de 8x/dia, em intervalos regulares, a fim de evitar hipoglicemia ao longo do dia. Ao serem questionados sobre a frequência de refeições e lanches que realizavam ao longo do dia, os pacientes apresentaram uma média de $6,01 \pm 1,13$ refeições/dia.

Os resultados da avaliação dietética pelo questionário de frequência alimentar (QFA), divididos pelo subtipo de doença, encontram-se na Tabela 2. Quanto às calorias ingeridas, se comparadas com os valores de referência, nota-se que ambos os grupos consumiam em média 50% a mais do que as suas necessidades. Em relação aos macronutrientes, o valor médio dos carboidratos ingeridos pelos pacientes do tipo Ia encontra-se dentro das recomendações; para os pacientes do tipo Ib, esse valor apresenta-se abaixo da recomendação. Quanto à ingestão de proteína, ambos os grupos apresentaram proporção média acima do recomendado, enquanto o consumo de gordura estava dentro dos valores de referência. Apesar disso, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

Tabela 1. Características da avaliação de cada paciente com glicogenose tipo I.

Paciente	Idade (anos e meses)	Gênero	Tipo de doença	Ingestão energia X EER *	Contribuição dos macronutrientes ingeridos				Amido g/kg/dose	Z-score			Percentil				
					CHO (%)	Prot. (%)	Lip. (%)	Amido (%) **		P/I	IMC/I	E/I	CB	CMB	AMBc	PCT	AAB
1	5a10m	F	IB	150,05	59,59	17,02	23,39	23,17	0,99	-0,62	0,61	-1,70	P5-10	P<5	P<5	P10	P<5
2	5a2m	M	IA	115,40	62,02	12,93	24,81	30,86	1,02	0,32	2,90	-2,59	P75-85	P<5	P<5	P>95	P75-85
3	7a1m	M	IB	137,87	52,19	19,72	28,09	24,33	0,93	-0,57	0,33	-1,23	P>95	P>95	P>95	P25-50	P50-75
4	8a	F	IA	148,24	65,21	18,08	16,71	29,31	0,97	1,99	2,45	0,04	P75-85	P15-25	P25-50	P50-75	P25-50
5	17a10m	M	IB	89,48	63,98	15,64	20,39	40,56	0,49	-	2,38	-0,60	P90-95	P50-75	P75-85	P75-85	P75-85
6	13a5m	M	IB	208,65	64,28	13,89	21,83	32,08	0,93	-	0,88	-4,57	P10-15	P<5	P<5	P75-85	P50
7	12a10m	F	IA	154,68	67,48	13,84	18,68	35,72	0,76	-	-0,27	-1,11	P5-10	P<5	P<5	P15-25	P<5
8	20a6m	M	IB	103,42	52,47	26,36	21,15	22,13	0,67	-	-	-	P75-85	P50-75	P90	P50-75	P50-75
9	8a9m	F	IB	224,71	56,04	19,60	24,36	25,15	1,31	-2,40	0,05	-3,64	P<5	P<5	P<5	P10	P<5
10	17a2m	F	IA	150,53	62,99	15,30	21,71	31,86	0,71	-	-0,56	0,17	P5-10	P<5	P<5	P15-25	P5-10
11	4a6m	F	IA	219,27	55,25	20,57	24,18	21,64	1,34	-1,07	0,99	-2,75	P15-25	P<5	P<5	P50-75	P15-25

a – anos, m – meses, F - feminino, M - masculino, EER-Estimated Energy Requirements, CHO - carboidratos, Prot. - proteínas, Lip. – lipídios, P/I – peso por idade, IMC/I – índice de massa corporal por idade, E/I – estatura por idade, CB – circunferência braquial, CMB – circunferência muscular braquial, AMBc – área muscular braquial corrigida, PCT – prega cutânea tricipital, AAB – área adiposa do braço.

* Porcentagem calculada a partir da comparação do cálculo da ingestão energética com EER.

** A porcentagem do amido refere-se à contribuição do amido no total de energia da dieta.

Tabela 2. Média e desvio-padrão das quantidades de energia e nutrientes ingeridos pelos pacientes com glicogenose tipo I, de acordo com o questionário de frequência alimentar.

	Glicogenose I	Glicogenose Ia	Glicogenose Ib	p-valor
	n=11	n=5	n=6	
Idade (meses)	11,01 (±5,62)	9,54 (±5,38)	12,23 (±6,01)	0,27
Energia				
Ingestão (Kcal)	2370,98 (±580,34)	2173,80 (±453,83)	2535,30 (±661,47)	0,27
Ingestão x EER (%)*	154,73 (±45,55)	157,62 (±37,85)	152,33 (±54,67)	0,58
Ingestão (Kcal/kg peso)	79,31 (±37,53)	79,77 (±44,08)	78,93 (±35,54)	0,86
Macronutrientes				
Carboidrato (%)	60,13 (±5,35)	62,59 (±4,62)	58,09 (±5,40)	0,20
Proteína (%)	17,54 (±3,92)	16,14 (±3,15)	18,71 (±4,38)	0,27
Gordura (%)	22,30 (±3,14)	21,21 (±3,48)	23,20 (±2,80)	0,47
Amido cru				
% de energia proveniente do amido cru	28,80 (±6,09)	29,88 (±5,18)	27,90 (±7,12)	0,33

EER-Estimated Energy Requirements.

* Porcentagem calculada a partir da comparação do cálculo da ingestão energética com a EER.

Na Tabela 3 é apresentada a frequência do consumo de nutrientes pelos pacientes. Também está indicado se os valores se encontram acima, abaixo ou dentro das referências, com base na avaliação dietética.

Tabela 3. Avaliação do consumo de macronutrientes e amido cru em comparação com valores de referência.

Consumo	Glicogenose tipo I				Glicogenose tipo Ia				Glicogenose tipo Ib			
	CHO n	Prot n	Gord n	Amido n	CHO n	Prot n	Gord n	Amido n	CHO n	Prot N	Gord n	Amido n
Acima da referência	2	8	1	1	2	3	0	1	0	5	1	0
Dentro da referência	4	3	8	5	2	2	3	4	2	1	5	1
Abaixo da referência	5	0	2	5	1	0	2	0	4	0	0	4

CHO – carboidratos, Prot – proteínas, Gord – gorduras.

* Foi realizado teste exato de Fisher para tipo de glicogenose e frequência de macronutrientes, e não houve diferença significativa para nenhuma das análises.

A Tabela 4, a seguir, traz os resultados da avaliação antropométrica. As médias de Z-escore de IMC/I, P/E e P/I apresentaram-se na faixa de eutrofia, tanto para a amostra total como para os dois grupos. Porém, em relação ao Z-escore de E/I, 4/10 pacientes apresentaram *deficit* de crescimento, sendo 2/10 do tipo Ia e 2/10 do tipo Ib. Entretanto, os do tipo Ib apresentaram

muito baixa estatura (Z -escore <-3), enquanto os do tipo Ia apresentaram baixa estatura (Z -escore <-2). Apesar disso, comparando-se os dois grupos, não houve diferença estatística entre eles. Não foi verificada nenhuma associação entre parâmetros antropométricos e deficiência ou excesso de algum nutriente, segundo teste exato de Fisher.

Tabela 4. Valores de médias e desvio-padrão da avaliação antropométrica de pacientes com glicogenose.

	Glicogenose tipo I n=11	Glicogenose tipo Ia n=5	Glicogenose tipo Ib n=6	p-valor
Z-escore IMC/I n=10 *	+0,97(±1,21)	1,10 (±1,55)	0,85 (±0,91)	0,75
Z-escore P/I n=6 **	-0,39 (±1,46)	0,41 (±1,53)	-1,19 (±1,04)	0,27
Z-escore E/I n=10 *	-1,79 (±1,56)	-1,25 (±1,39)	-2,35 (±1,68)	0,25
CB (cm)	22,34 (±6,48)	19,90 (±2,68)	24,38 (±8,21)	0,52
CMB (cm)	18,92 (±6,48)	16,06 (±2,62)	21,29 (±7,97)	0,46
AMBc (cm²)	23,45 (±21,54)	13,79 (±7,33)	31,49 (±26,72)	0,27
PCT (mm)	10,91 (±3,17)	12,20 (±1,92)	9,83 (±3,76)	0,23
AAB (cm²)	9,24 (±3,92)	8,61 (±1,92)	9,78 (±5,20)	0,58

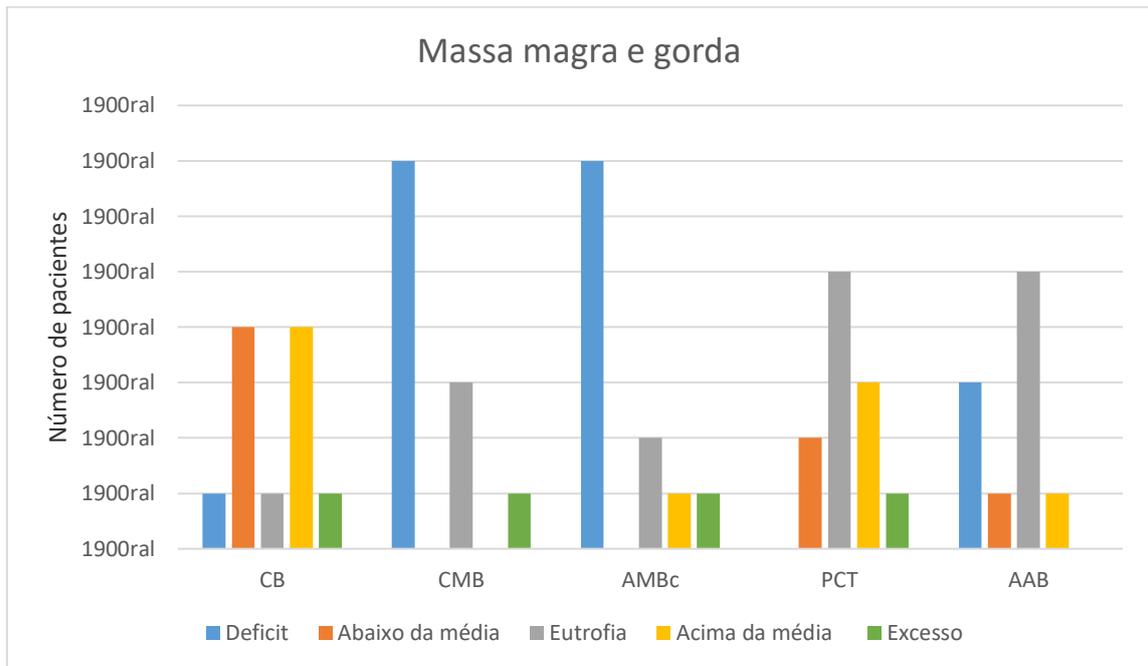
IMC/I – índice de massa corporal por idade, P/I – peso por idade, E/I – estatura por idade, CB – circunferência braquial, CMB – circunferência muscular braquial, AMBc – área muscular braquial corrigida, PCT – prega cutânea tricipital, AAB – área adiposa do braço

* Não foi calculado para o paciente adulto.

**Calculado apenas para pacientes de até 10 anos de idade.

Quanto à massa muscular, 7/11 pacientes com glicogenose apresentaram *deficit* de massa muscular, de acordo com CMB e AMBc, como indica o Gráfico 1. Em relação à composição de massa gorda, de um modo geral, os pacientes mostraram-se eutróficos e, apenas para AAB, 3/11 pacientes apresentaram *deficit* de massa gorda.

Gráfico 1. Perfil da avaliação de massa magra e massa gorda de portadores de glicogenose tipo I.



CB: circunferência braquial, CMB: circunferência muscular do braço, AMBc: área muscular do braço corrigida, PCT: prega cutânea triéptica, AAB: área adiposa do braço.

DISCUSSÃO

A GSD I pode ter um forte impacto no estado nutricional do paciente. A terapia nutricional é a primeira linha de tratamento e visa, primordialmente, evitar jejum a fim de prevenir a hipoglicemia, por meio do consumo fracionado de carboidratos complexos, principalmente o amido cru. Apesar de ele ser parte do tratamento, as quantidades utilizadas variam de paciente para paciente. O estudo de Santos et al.⁹ apresenta valores de ingestão de amido cru de 0,5-2,5g/kg/dose; no presente estudo, esse valor variou de 0,49-1,34g/kg/dose. Quando comparados ao Protocolo Brasileiro de Dietas: Erros Inatos de Metabolismo¹⁷, tanto a média quanto os valores individuais dos pacientes desta pesquisa encontram-se abaixo dos valores sugeridos (1,75 a 2,5g/kg/dose), entretanto as doses sugeridas são 4x/dia, enquanto no presente trabalho a média de ingestão foi de 6,5x/dia. Uma vez que a prescrição da quantidade de amido cru deve ser individualizada, a dose ideal deve ser a mínima que controle a hipoglicemia, sem causar efeitos adversos, evitando-se assim que o consumo excessivo de amido cru possa levar a excesso de peso e obesidade .

Apesar de nenhum estudo elucidar a frequência de refeições e lanches intermediários feitos pelos pacientes com glicogenose, no presente estudo pôde-se observar que a média de fracionamento da dieta dos pacientes foi de 6 ao dia. Comparando esse valor ao estabelecido pelo *Guideline* Europeu para manejo de GSD I¹⁹, nota-se que esses pacientes apresentaram, em média, consumo de uma refeição a mais por dia.

Diversas pesquisas abordam as diferentes formas de uso de amido/carboidratos no tratamento da glicogenose, bem como suas vias e intervalos de administração. Contudo, poucos são os estudos que avaliam a dieta dos pacientes, tanto em nível quantitativo como qualitativo. Apenas o estudo de Bhattacharya²⁰ forneceu dados de avaliação de energia e macronutrientes de uma coorte de 20 pacientes com GSD I. Em relação ao consumo de energia, o autor relatou que os pacientes apresentaram uma média de 11% a mais que a EAR (Estimated Average Requirement). Os pacientes do atual estudo também apresentaram um consumo superior em comparação com as necessidades energéticas, com valores médios 50% acima do calculado pelas DRIs.

Feillet et al.²¹ analisaram o gasto energético por calorimetria indireta de 7 pacientes com glicogenose tipo Ia (GSD Ia) e observou que o metabolismo basal dos pacientes estava aumentado em 16%, quando comparado a valores preditivos, e 25% a mais que o do grupo

controle. O autor justificou esse aumento pelo fato de esses pacientes apresentarem massas celulares aumentadas (hepatomegalia, por exemplo) quando comparadas às de indivíduos saudáveis. Além disso, como a produção de glicose ocorre também por vias alternativas, isso pode contribuir para um maior gasto energético. Na presente pesquisa, talvez esse aumento no metabolismo basal possa explicar o fato de o valor energético total da dieta dos pacientes ultrapassar suas necessidades em 10/11 pacientes, e apenas dois deles estarem com Z-escore de IMC/I maior que 2.

A maioria dos pacientes deste estudo, 9/11, apresentou porcentagem de adequação de carboidrato inferior ou igual à recomendada. Os pacientes com GSD Ia mostraram maior variação nesse parâmetro. Já nos pacientes do tipo Ib, a tendência foi a de apresentar valores abaixo da referência. Quanto à ingestão de proteínas, 8/11 pacientes exibiram proporção de proteína acima dos valores de referência e nenhum paciente com ingestão inferior. Já em relação à gordura, todos os valores encontrados estavam dentro do recomendado. Esses resultados podem ser contrastados com os de Bhattacharya²⁰, que verificou que 13/20 indivíduos apresentavam consumo maior do que o recomendado para carboidrato, e 9/11, consumo abaixo das recomendações para proteínas e gorduras. O autor sugere que a ingestão aumentada de carboidratos, principalmente proveniente do amido cru, pode levar à saciedade e interferir na ingestão de outros alimentos. Como no presente estudo todos os pacientes foram acompanhados por nutricionista, a dieta era fracionada em uma média de 6 vezes, entre refeições e lanches, e contava com doses menores de amido – o que pode ter contribuído para a diferença entre os dois estudos.

Apesar de as recomendações para pacientes com glicogenose se referirem apenas à porcentagem de adequação de macronutrientes, é importante ressaltar que elas podem mascarar as quantidades totais de macronutrientes ingeridas pelos pacientes. Estas também devem ser levadas em consideração, uma vez que, mesmo que a proporção dos nutrientes esteja adequada, é possível que as quantidades sejam excessivas ou insuficientes. Além disso, elas não garantem a qualidade da alimentação, já que uma dieta pode ser de má qualidade e ainda assim estar de acordo com as porcentagens recomendadas.

Em se tratando das medidas antropométricas avaliadas neste estudo, especialmente peso, estatura e IMC, quando se considera o Z-escore de P/I, 5/6 pacientes avaliados eram eutróficos, sendo que um deles apresentava valor limítrofe de peso elevado para a idade, e 1/6 tinha baixo peso para a idade. Por outro lado, levando-se em conta o Z-escore de IMC/I, a maioria dos pacientes mostrou-se eutrófica, ao passo que 3/10 apresentaram obesidade, e o

paciente adulto era eutrófico. Esses resultados diferem de alguns outros estudos, que seguem dieta restrita como o de Däublin et al.²², que contou com 23 pacientes com GSD I que seguiam dieta, com uso de polímeros de glicose via nasogástrica noturna e após os 3 anos de idade usavam amido cru, além da isenção de lactose e sacarose e limitando frutose e galactose, e não houve presença de obesidade no grupo. Também na pesquisa de Schwahn et al.²³, em uma amostra composta por 19 pacientes, apenas 1 era obeso, e pacientes do tipo Ia apresentaram peso inferior aos do tipo Ib, o que não ocorreu neste estudo.

Já com relação à estatura, 4/10 pacientes avaliados apresentaram baixa estatura. Os pacientes do tipo Ia apresentaram Z-escore < -2, enquanto os do tipo Ib apresentaram Z-escore < -3, o que indica muito baixa estatura e demonstra um *deficit* mais grave para este grupo. Em apenas um caso, 1/10, o paciente apresentou baixa estatura acompanhada de obesidade. Diversos estudos também mostraram que a presença de baixa estatura em pacientes com glicogenose é comum. Rake et al.²⁴ avaliaram 29 pacientes com GSD Ia. Dentre esses, 13% dos pré-púberes, 33% dos adolescentes e 11% dos adultos tinham baixa estatura. Chen et al.²⁵ mostraram que 11/19 pacientes com GSD I tinham *deficit* de crescimento, e os 3 pacientes que não seguiam tratamento apresentaram *deficit* grave. Na pesquisa de Schwahn et al.²³, os portadores do tipo Ia tinham estatura menor que os do tipo Ib, diferentemente do que foi observado neste estudo. Contudo, à semelhança desta pesquisa, os resultados de Melis et al.²⁶ indicam que pacientes do tipo Ib apresentaram maior *deficit* estatural que os do tipo Ia.

Em um estudo brasileiro, Santos et al.⁹ também avaliaram a antropometria de pacientes com GSD I e observaram que 16/21 pacientes apresentavam excesso de peso, sendo 6 destes obesos, e apenas 4/21 exibiam baixa estatura. Os autores relatam, ainda, a tendência de maiores Z-escores para estatura estarem relacionados a IMC/I maiores. Diferentemente, os pacientes avaliados nesta pesquisa apresentaram menor frequência de excesso de peso e maior frequência de baixa estatura. Isso pode ser justificado pela quantidade de consumo de amido cru. No estudo de Santos et al.⁹, esse valor é maior, o que pode ter levado a um menor *deficit* de crescimento e maior ganho de peso, quando realizado tratamento dietético intensivo. Contudo, o estudo não avaliou a dieta dos pacientes.

Algumas pesquisas defendem que o início do tratamento dietoterápico e o bom controle metabólico da doença possibilitam um crescimento acelerado, enquanto pacientes não tratados têm um crescimento lento. Além disso, tanto peso como estatura podem se aproximar do percentil 50^{22,27,28}. Entretanto, Daeschel et al.²⁸ ressaltaram que, ao comparar peso por estatura, os pacientes apresentaram sobrepeso. Em um estudo de caso, Karnsakul et al.²⁹ conseguiram

reverter a baixa estatura em um paciente com GSD Ia, que chegou inclusive à sua estatura alvo, por meio de um controle metabólico adequado e dietoterapia, porém associada a obesidade.

Uma possível explicação para os pacientes do tipo Ib apresentarem maior *deficit* de estatura do que pacientes do tipo Ia – como visto neste estudo – pode estar relacionada ao fato de que os pacientes do tipo Ib apresentam neutropenia e infecções recorrentes. Desse modo, uma maior exposição a internações, mudanças nos padrões alimentares e o uso de medicamentos podem interferir no tratamento dietético adequado, provocando descompensação metabólica e contribuindo com a redução da velocidade de crescimento⁸.

A partir de 2003, iniciaram-se alguns estudos sobre hormônio de crescimento (GH) com o intuito de tentar explicar a baixa estatura e a velocidade de crescimento nos pacientes com glicogenose. Foi observado que pacientes que exibiam menor crescimento também apresentavam menores níveis de concentração sérica de insulina, menor sensibilidade a GH e maiores níveis de cortisol³⁰. Melis et al.²⁶ mostraram alguns resultados diferentes para pacientes do tipo Ia e Ib. Ambos apresentaram secreção de GH prejudicada, porém os portadores do tipo Ia mostraram níveis de IGFI (Fator de crescimento insulina-I) sérico e altura normais, enquanto os do tipo Ib apresentaram níveis de IGFI menores, com maior prevalência de baixa estatura. Noto et al.³¹ utilizaram GH em uma adolescente com GSD Ib que apresentava velocidade de crescimento lenta e conseguiram um aumento nessa velocidade; em contrapartida, os níveis de triglicérides e colesterol também aumentaram.

Algumas pesquisas buscaram, ainda, outras alternativas visando à melhora do *deficit* de estatura. Uma comparação entre tratamento dietético e intervenções cirúrgicas (*shunting* ou transplante hepático) observando correção de *deficit* de crescimento em pacientes com GSD I revelou que os pacientes submetidos a intervenções cirúrgicas apresentaram melhora superior na estatura do que os que fizeram tratamento dietético. No entanto, os pacientes cirúrgicos não apresentaram melhora nos parâmetros metabólicos³². Estudos em animais observaram possibilidade de melhora no crescimento com a terapia gênica³³.

O presente estudo também avaliou as quantidades de massa magra e massa gorda dos pacientes, e foi observado que 7/11 apresentaram *deficit* de massa muscular, sendo que todos os quatro pacientes com baixa estatura estão inclusos nesse grupo. Além disso, os portadores de GSD Ib exibiram maiores valores de massa muscular do que os do tipo Ia, apesar de essa diferença não ser significativa. Em relação à massa gorda, no presente estudo, apenas 1/11 apresentou percentil >95 para PCT, e 3/11 apresentaram *deficit* de massa gorda para AAB.

Apesar de os pacientes apresentarem média de ingestão energética acima das recomendações e não apresentarem inadequação de proteínas, não houve associação entre os dados antropométricos, de modo que outros fatores podem estar envolvidos nesse processo.

Daeschel et al.²⁸ sugerem que é possível reverter fraqueza muscular e adiposidade associadas à glicogenose. Os autores mostraram que, após iniciado tratamento dietético intensivo, os pacientes tiveram melhora nos parâmetros de massa muscular. Schwan et al.²³ acreditam que a adesão ao tratamento na GSD I é fundamental para prevenir fraqueza muscular.

Tendo em vista que a glicogenose constitui-se como uma doença rara e de difícil diagnóstico, em que muitos casos ocorre tardiamente, o número de pacientes da amostra foi relativamente baixo. Isso limita, de certa forma, o estudo, impedindo que se faça uma análise precisa dos achados, bem como uma avaliação por faixas etárias. Desse modo, a realização de estudos multicêntricos são uma alternativa para aumentar essa amostragem. Todavia, apesar de os dados obtidos com a análise estatística não terem se mostrado suficientemente significativos, as informações obtidas podem ser de grande auxílio no entendimento da doença.

CONCLUSÕES

Foi possível concluir, com base nos resultados observados, que a maior parte dos pacientes com glicogenose tipo I apresentaram em sua dieta um consumo de carboidratos abaixo da faixa recomendada, além de um consumo energético que ultrapassava suas necessidades estimadas. A presença de obesidade em cerca de 1/3 dos pacientes poderia estar associada à maior ingestão energética. O tratamento dietético não conseguiu reverter o *deficit* de crescimento em 1/3 dos pacientes; além disso, grande parte dos pacientes apresentou *deficit* de massa muscular. Uma vez que esses pacientes apresentam risco nutricional, o acompanhamento nutricional a longo prazo e multiprofissional deve ser realizado a fim de conhecer seus padrões alimentares e desenvolver novas estratégias de adesão ao tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(18):2541-53. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v13.i18.2541>
2. Reis CV, Penna FJ, Oliveira MC, Roquete ML. Glicogenose tipo I. *J Pediatr.* 1999; 75(4):227-36.
3. Heller S, Worona L, Consuelo A. Nutritional therapy for glycogen storage diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 47 Suppl1:S15-21. <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181818ea5>
4. Vidigal PG, Silva APGB. Uma compilação sobre glicogenose tipo I. *Arq Ciênc Saúde Unipar.* 2008; 12(2):157-64.
5. Wolfsdorf JI, Weinstein DA. Glycogen storage diseases. *Endocr Metab Disord.* 2003; 4(1):95-102. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1021831621210>
6. Chou JY, Matern D, Mansfield BC, Chen YT. Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase complex. *Curr Mol Med.* 2002; 2(2):121-43. <http://dx.doi.org/10.2174/1566524024605798>
7. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Bali DS, Boney A, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2014 [acesso em 2015 jan 14]; 16:11. <http://dx.doi.org/10.1038/gim.2014.128>
8. Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A, et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2011 [acesso em 2015 abr 17]; 6:27. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-6-27>
9. Santos BL, Souza CF, Schuler-Faccini L, Refosco L, Epifanio M, Nalin T, et al. Glycogen storage disease type I: clinical and laboratory profile. *J Pediatr.* 2014; 90(6):572-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.02.005>
10. Nunes FHS. Doença de von Gierke: estudo de revisão. *Revista de Pediatria SOPERJ.* 2009; 10(1):21-7.
11. Chou JY, Mansfield BC. Mutations in the glucose-6-phosphatase-alpha (G6PC) gene that cause type Ia glycogen storage disease. *Hum Mutat.* 2008; 29(7):921-30. <http://dx.doi.org/10.1002/humu.20772>

12. Shah KK, O'Dell SD. Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycaemia in glycogen storage disease type 1a: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet.* 2013; 26(4):329-39. <http://dx.doi.org/10.1111/jhn.12030>
13. Bavdekar A, Bhawe S, Pandit A. Nutrition management in chronic liver disease. *Indian J Pediatr.* 2002; 69(5):427-31. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02722636>
14. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: human. Kinetics books; 1988.
15. Frisancho AR. Antropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status. Ann Arbor: The University of Michigan Press; 1990.
16. Ribeiro AC, Sávio KEO, Rodrigues MLCF, Costa THM, Schmitz BAS. Validação de um questionário de frequência de consumo alimentar para população adulta. *Rev Nutr.* 2006; 5(19):553-62. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732006000500003>
17. Martins AM, Micheletti C, Giannetti JG, Banin MR, Oliveira RB. Glicogenoses. In: Martins AM, Fangipani B, Micheletti C, Oliveira R. Protocolo brasileiro de dietas: erros inatos do metabolismo. São Paulo: Segmento Farma; 2006. p. 71-80.
18. Institute of Medicine. Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements. Washington (DC): National Academy Press; 2006.
19. Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP. Guidelines for management of glycogen storage disease type I – European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr* 2002; 161 Suppl1:S112-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-002-1016-7>
20. Bhattacharya K. Dietary dilemmas in the management of glycogen storage disease type I. *J Inherit Metab Dis.* 2011; 34(3):621-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-011-9322-8>
21. Feillet F, Bodamer OA, Leonard JV. Increased resting energy expenditure in glycogen storage disease type Ia. *J Inherit Metab Dis.* 1998; 21(1):80-1. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1005375717518>
22. Däublin G, Schwahn B, Wendel U. Type I glycogen storage disease: favourable outcome on a strict management regimen avoiding increased lactate production during childhood and adolescence. *Eur J Pediatr.* 2002; 161 Suppl1:S40-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-002-1001-1>
23. Schwahn B, Rauch F, Wendel U, Schönau E. Low bone mass in glycogen storage disease type 1 is associated with reduced muscle force and poor metabolic control. *J Pediatr.* 2002; 141(3):350-6. <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2002.126456>

24. Rake JP, Visser G, Huismans D, Huitema S, van der Veer E, Piers DA, et al. Bone mineral density in children, adolescents and adults with glycogen storage disease type Ia: a cross-sectional and longitudinal study. *J Inherit Metab Dis.* 2003; 26(4):371-84. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1025111220095>
25. Chen YT, Scheinman JI, Park HK, Coleman RA, Roe CR. Amelioration of proximal renal tubular dysfunction in type I glycogen storage disease with dietary therapy. *N Engl J Med.* 1990; 323(9):590-3. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199008303230907>
26. Melis D, Pivonello R, Parenti G, Della Casa R, Salerno M, Balivo F, et al. The growth hormone-insulin-like growth factor axis in glycogen storage disease type 1: evidence of different growth patterns and insulin-like growth factor levels in patients with glycogen storage disease type 1a and 1b. *J Pediatr.* 2010; 156(4):663-70.e1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.10.032>
27. Dunger DB, Leonard JV, Preece MA. Patterns of growth in the hepatic glycogenoses. *Arch Dis Child.* 1984; 59(7):657-60. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.59.7.657>
28. Daeschel IE, Janick LS, Kramish MJ, Coleman RA. Diet and growth of children with glycogen storage disease types I and III. *J Am Diet Assoc.* 1983; 83(2):135-41.
29. Karnsakul W, Gillespie S, Skitarelic K, Hummel M. Obesity and reversed growth retardation in a child with type Ia glycogen storage disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010; 23(5):507-12. <http://dx.doi.org/10.1515/jpem.2010.083>
30. Mundy HR, Hindmarsh PC, Matthews DR, Leonard JV, Lee PJ. The regulation of growth in glycogen storage disease type 1. *Clin Endocrinol.* 2003; 58(3):332-9. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01717.x>
31. Noto RA, Vijayaraghavan V, Timoshin A, Sansobrinio D. Improved growth with growth hormone therapy in a child with glycogen storage disease Ib. *Acta Paediatr.* 2003; 92(8):977-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2003.tb00635.x>
32. Choi Y, Yi NJ, Ko JS, Moon JS, Suh SW, Lee JM, et al. Reappraisal of the Role of Portacaval Shunting in the Growth of Patients with Glycogen Storage Disease Type I in the Era of Liver Transplantation. *Transplantation.* 2016; 100(3):585-92. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000000884>
33. Brooks ED, Little D, Arumugam R, Sun B, Curtis S, Demaster A, et al. Pathogenesis of growth failure and partial reversal with gene therapy in murine and canine Glycogen Storage Disease type Ia. *Mol Genet Metab.* 2013; 109(2):161-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.03.018>

4.2. ARTIGO 2

Impacto do tratamento dietético da glicogenose tipo I sobre a antropometria e o controle metabólico

Impact of the dietary treatment of glycogenosis type I on anthropometry and metabolic control

N. B. Jorge¹, A. M. A. De Tommaso², G. Hessel³

¹ Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp), Campinas, SP, Brasil.

² Professora Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp). Médica Assistente do Serviço de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica da FCM-UNICAMP e do serviço de transplante hepático pediátrico/GASTROCENTRO/UNICAMP, Campinas, SP, Brasil.

³ Professor titular do Departamento de Pediatria - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM/UNICAMP), Campinas, SP, Brasil.

RESUMO

Objetivos

Analisar a antropometria e os exames bioquímicos de pacientes com glicogenose tipo I, na admissão e na data da avaliação da pesquisa.

Pacientes e Métodos

Estudo descritivo, do tipo retrospectivo longitudinal, de que participaram 13 pacientes com diagnóstico de glicogenose tipo I. Para a antropometria, foram coletadas informações de peso e estatura e foram calculados o índice de massa corporal e os Z-escores correspondentes. A avaliação bioquímica dos pacientes foi feita com base nos exames de glicemia, ácido úrico, colesterol total e frações e triglicérides. Foram utilizados os testes de Wilcoxon e ANOVA para comparação entre os dois tempos e teste de Mann-Whitney para tempo de acompanhamento e classificação final da estatura. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados

A idade média de diagnóstico e tempo de acompanhamento foram respectivamente de 11 meses e 8 anos e 4 meses. A média dos valores de Z-escore de estatura inicial foi -2,34 e a final -1,79, sendo que 8/13 pacientes apresentavam baixa estatura inicialmente e 5/13 no final, mas sem diferença significativa. Observou-se, ao final, que todos os pacientes que apresentavam muito baixa estatura ($Z\text{-escore} < -3$) eram do tipo Ib (0/7 tipo Ia e 3/6 tipo Ib). 5/13 pacientes apresentavam excesso de peso na última avaliação. Em relação às variáveis bioquímicas, foi possível observar diferença estatisticamente significativa entre os tempos inicial e final para triglicérides e glicemia.

Conclusões

É alta a frequência de baixa estatura no tempo inicial e final da avaliação sendo que o tipo Ib apresenta a forma mais grave; não houve diferença entre o tempo inicial e final dos parâmetros antropométricos e houve controle parcial das alterações metabólicas com o tratamento dietético instituído.

Termos de indexação: Doença de depósito de glicogênio tipo I, crescimento, resultado do tratamento

ABSTRACT

Objectives

To analyze anthropometry and biochemical exams of glycogenosis type I patients, at admission and on the date of the assessment of the research.

Patients and Methods

A descriptive, longitudinal retrospective study was carried out in which 13 patients diagnosed with type I glycogenosis participated. For anthropometry, weight and height information were collected from medical records, and body mass index and the corresponding Z-scores were calculated. The biochemical evaluation was based on blood glucose, uric acid, total cholesterol and fractions and triglycerides. Wilcoxon and ANOVA tests were used to compare the two moments and Mann-Whitney's test for follow-up time and final classification of stature, the significance level adopted was 5%.

Results

The mean age of diagnosis and follow-up time were 11 months and 8 years and 4 months, respectively. The mean values of Z-score of initial stature were -2.34 and of final stature -1.79; 8/13 patients initially presenting with short stature and 5/13 at the end, but with no significant difference. At the end, all patients with very short stature (Z-score < -3) were type Ib (0/7 type Ia, and 3/6 type Ib). 5/13 patients were overweight or obese at the last evaluation. Regarding the biochemical variables, it was possible to observe a statistically significant difference between the initial and final evaluation for triglycerides and blood glucose.

Conclusion

There was a high frequency of short stature at the initial and final evaluation, and type Ib presented the most severe form; there was no difference between the initial and final evaluation of the anthropometric parameters, and there was partial control of metabolic changes once the dietary treatment was established.

Indexing terms: Glycogen storage disease type I, growth, treatment outcome

INTRODUÇÃO

A deficiência da atividade da enzima da glicose-6-fosfatase (G6Pase) ocorre em uma doença conhecida como glicogenose tipo I (GSD I). Esta é parte de um grupo de doenças raras de erro inato de metabolismo do glicogênio, em que o defeito enzimático prejudica os processos de glicogenólise e gliconeogênese. Com isso, a produção de glicose é afetada, levando a um acúmulo de glicogênio especialmente no fígado, rins e mucosa intestinal^{1,2,3}. A GSD I pode ser subdividida quanto à inatividade da G6Pase (tipo Ia) ou quanto ao defeito na translocase da glicose-6-fosfato (tipos Ib, Ic e Id)^{3,4,5}.

As consequências metabólicas geradas por produção inadequada de glicose começam a surgir nos primeiros 3 a 6 meses de vida, com sintomas de hipoglicemia em curtos períodos de jejum, hepatomegalia, além do aumento de lactato, ácido úrico, colesterol total, LDL-c (*low density lipoprotein cholesterol*) e, especialmente, de triglicérides. Os pacientes também podem apresentar disfunção plaquetária e, no caso de portadores do tipo Ib, neutropenia e disfunção neutrofílica^{1,4,6,7,8,9}.

Com o passar do tempo, alguns achados frequentes incluem *deficit* de crescimento, atraso puberal, osteopenia, complicações renais, hipertensão pulmonar e até adenomas hepáticos, que podem se tornar malignos^{1,4,8,9,10}.

Essas complicações tardias podem ser adiadas com o controle metabólico adequado, que pode ser obtido por meio de um tratamento dietético baseado no fracionamento da dieta e na ingestão de carboidratos de absorção lenta ao longo das 24 horas. O carboidrato mais utilizado é o amido de milho cru, mas, na infância, também é comum a infusão de polímeros de glicose ou amido de milho cru por via nasogástrica ou gastrostomia noturna, para manutenção da glicemia. A restrição de alimentos que sejam fonte de lactose, sacarose e frutose também é parte do tratamento^{1,3,8,9,11,12,13}.

Estudos mostraram que, apesar da raridade da doença e dificuldade de diagnóstico, com o seguimento do tratamento dietético adequado, os pacientes conseguiram bom controle metabólico e melhora nos parâmetros de crescimento^{14,15,16,17}. Dessa forma, o objetivo da pesquisa foi o de analisar a antropometria e os exames bioquímicos de pacientes com glicogenose tipo I, na admissão e na data da avaliação da pesquisa, bem como o impacto do tratamento dietético sobre a antropometria e o controle metabólico da população estudada.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa descritiva e do tipo retrospectiva longitudinal, realizada com pacientes portadores de glicogenose tipo I, acompanhados nos ambulatórios de Hepatologia Pediátrica e de Erros Inatos de Metabolismo de um hospital de nível terciário, localizado na cidade de Campinas. Dos 18 pacientes que seguiam tratamento da glicogenose tipo I acompanhados no serviço, dois foram excluídos por não terem o diagnóstico confirmado, dois perderam seguimento e um não completou os exames, de modo que a amostra final foi de 13 pacientes. O diagnóstico da doença foi realizado com base na história, exames bioquímicos e biópsia hepática (por meio de microscopia óptica e eletrônica) dos pacientes. Seis dos pacientes tinham análise de mutação do DNA. Além disso, os pacientes faziam uso de amido cru como parte do tratamento, passavam por consultas regulares com nutricionista para avaliação nutricional e orientações sobre o consumo do amido cru, e restrições dietéticas de lactose, sacarose e frutose, especialmente em pacientes mais jovens, além de adequações das dietas e orientações específicas quando necessário.

Os resultados das variáveis antropométricas e bioquímicas analisados neste estudo foram obtidos por meio de revisão de prontuários. Isso foi feito em dois momentos: o da admissão, que foi chamado de tempo inicial (T_i), e o da avaliação final, chamado de tempo final (T_f), para análise do efeito do tratamento.

Para a antropometria, foram coletadas informações de peso e estatura e foi calculado o índice de massa corporal (IMC). Esses dados possibilitaram o cálculo dos seguintes Z-escores, considerando T_i : peso para idade (P/I), estatura para idade (E/I) e índice de massa corporal para idade (IMC/I). Em relação a T_f , os mesmos cálculos foram feitos, exceto P/I para pacientes maiores de 10 anos. Os valores de Z-escore foram obtidos e analisados utilizando-se o *software* WHO AntroPlus v1.0.4.

A avaliação bioquímica dos pacientes foi feita com base nos exames de glicemia (Gli), ácido úrico (Urac), colesterol total (CT), *low density lipoprotein cholesterol* (LDL-c), *high density lipoprotein cholesterol* (HDL-c) e triglicérides (TG). Uma vez que os pacientes com GSD não toleram longos períodos de jejum, esses exames costumam ser feitos após jejum de 4 horas, aproximadamente. O Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da UNICAMP realizou a coleta e análise dos exames, de acordo com técnicas e procedimentos padronizados pelo serviço.

A análise estatística dos dados antropométricos e bioquímicos foi feita com o *software The SAS System (Statistical Analysis System)*, versão 9.4, que gerou frequências das variáveis categóricas e estatísticas descritivas das variáveis numéricas.

O teste de Wilcoxon possibilitou a comparação das variáveis (Z-escores) entre os tempos inicial e final. A ANOVA para medidas repetidas foi utilizada para comparar as demais variáveis entre os tempos (inicial/final) e entre a classificação da estatura. Já o teste de Mann-Whitney foi usado para comparar o tempo de acompanhamento em relação à classificação da estatura. Neste estudo, adotou-se o nível de significância de 5%.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, número CAAE 11737312.1.0000.5404.

RESULTADOS

Dentre os 13 pacientes que compunham a amostra, 6 eram do gênero feminino e 7 do gênero masculino e, quanto ao subtipo da doença, 7 eram portadores de GSD Ia e 6 de GSD Ib. A idade média de diagnóstico dos pacientes foi de 11($\pm 8,57$) meses, sendo o diagnóstico mais recente feito aos 4 meses de idade, e o mais tardio aos 3 anos. Ao final da avaliação, a média de idade foi de 9 anos e 4 meses \pm 4 anos e 9 meses, com mínimo de 4 anos e 4 meses e máximo de 17 anos e 10 meses. Em relação ao tempo de acompanhamento, a média foi de 8 anos e 4 meses (\pm 4 anos e 8 meses).

A Tabela 1, abaixo, mostra a frequência de pacientes que apresentavam *deficit* estatural tanto no tempo inicial como no final.

Tabela 1. Frequência de pacientes com baixa estatura nos dois momentos, divididos pelo subtipo da doença.

	Tempo inicial		Tempo final	
	Z-E/I <-2	Z-E/I <-3	Z-E/I <-2	Z-E/I <-3
Glicogenose tipo Ia	2/7	2/7	2/7	0/7
Glicogenose tipo Ib	3/6	1/6	0/7	3/7

Z-E/I – Z-escore de estatura para idade.

A análise descritiva dos resultados encontra-se nas Tabelas 2 e 3. Pode-se observar que não houve diferença significativa para T_i e T_f em nenhuma das variáveis antropométricas. Em relação as variáveis bioquímicas, foi possível observar diferença estatisticamente significativa entre T_i e T_f para TG e Gli.

Tabela 2. Valores de média, mediana, desvio-padrão, mínimo e máximo do Z-escore das variáveis antropométricas.

	Média	Mediana	DP	Min	Max	p-valor
Z-escore P/I _i	-0,67	-0,93	1,67	-2,91	2,53	0,95
Z-escore P/I _f	-0,40	-0,60	1,37	-2,40	1,99	
Z-escore E/I _i	-2,34	-2,16	0,97	-4,11	-0,43	0,34
Z-escore E/I _f	-1,79	-1,70	1,51	-4,57	0,17	
Z-escore IMC/I _i	0,46	0,24	1,34	-1,38	3,45	0,24
Z-escore IMC/I _f	1,03	0,88	1,23	-0,56	2,90	

i – inicial, f – final, P/I – peso para idade, E/I – estatura para idade, IMC/I – índice de massa corporal para idade, DP – desvio-padrão, Min – mínimo, Max – máximo. Teste utilizado: Wilcoxon.

As médias de Z-escore de P/I, tanto no T_i como no T_f, encontram-se na faixa de eutrofia. Quanto a E/I, no T_i, os valores médios se apresentavam como baixa estatura, ao passo que, no T_f, essa média estava adequada. Em relação às médias de Z-escore de IMC/I, em ambos os tempos, elas estavam na faixa de eutrofia.

Tabela 3. Análise descritiva das variáveis bioquímicas de pacientes com glicogenose tipo I.

	Média	Mediana	DP	Min	Max	p-valor
CT _i	204,85	208,00	67,53	99,00	339,00	0,39
CT _f	187,31	179,00	27,46	148,00	244,00	
LDL-c _i	102,00	100,00	48,40	49,00	183,00	0,28
LDL-c _f	107,92	107,00	29,82	58,00	170,00	
HDL-c _i	30,00	32,00	15,31	5,00	52,00	0,16
HDL-c _f	35,31	30,00	18,92	11,00	76,00	
TG _i	549,54	374,00	394,79	155,00	1210,00	0,02
TG _f	270,23	276,00	132,24	73,00	508,00	
Gli _i	44,62	47,00	28,21	4,00	86,00	0,02
Gli _f	79,08	75,00	27,29	48,00	131,00	
Urac _i	6,22	6,50	1,81	3,00	9,30	0,33
Urac _f	5,79	5,50	2,88	2,80	13,80	

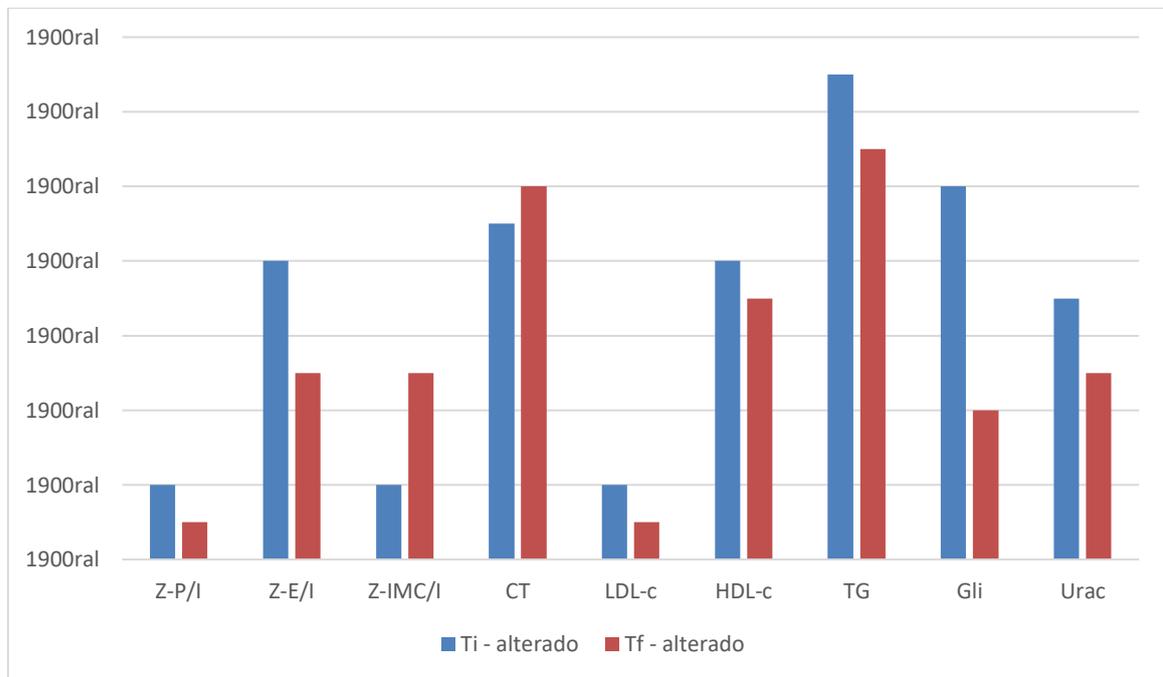
i – inicial, f – final, CT – colesterol total, LDL-c – *low density lipoprotein cholesterol*, HDL-c – *high density lipoprotein cholesterol*, TG – triglicérides, Gli – glicemia, Urac – ácido úrico, DP – desvio-padrão, Min – mínimo, Max – máximo. Teste utilizado: ANOVA, ajustado para tempo de acompanhamento.

O Gráfico 1 indica o número de pacientes que apresentavam tanto os parâmetros antropométricos quanto os bioquímicos fora da faixa de normalidade, no momento da admissão e no tempo final.

A Figura 1 mostra a evolução de parâmetros antropométricos e bioquímicos nos T_i e T_f dos pacientes, quando foram divididos em dois grupos: os que apresentavam baixa estatura para idade (Z-escore de E/I <-2) ou estatura adequada para idade (Z-escore ≥-2), na última avaliação. Foi possível observar que, para HDL-c, glicemia, ácido úrico e Z-escore de IMC/I, não houve diferença estatisticamente significativa, para esses dois momentos e entre os dois grupos, embora exista uma tendência de aumento no Z-escore IMC/I para os pacientes com baixa estatura. Para Z-escore de P/I, independentemente do tempo de acompanhamento, os pacientes que apresentavam estatura adequada também mostravam valores de Z-P/I significativamente maiores. Para CT, houve diferença significativa no tempo inicial nesses 2 grupos, que se

manteve para o tempo final. Já quanto ao LDL-c, apesar de haver diferença no primeiro momento, no último isso não ocorreu. Quando os triglicérides foram avaliados, independentemente da estatura, houve redução em seus valores para esses dois grupos em relação ao fator tempo de acompanhamento.

Gráfico 1. Número de pacientes que apresentavam parâmetros alterados no tempo inicial e final.



T_i – tempo inicial, T_f – tempo final, Z-P/I – Z-escore de peso para idade, Z-E/I – Z-escore de estatura para idade, Z-IMC/I – Z-escore de índice de massa corporal para idade, CT – colesterol total, LDL-c – *low density lipoprotein cholesterol*, HDL-c – *high density lipoprotein cholesterol*, TG – triglicérides, Gli – glicemia, Urac – ácido úrico. Sendo que, para Z-P/I, 1 paciente estava acima do peso e 1 tinha baixo peso e, no segundo momento, apenas 1 tinha baixo peso; Z-E/I – tinham baixa estatura, Z-IMC/I – estavam acima do peso.

Quanto às complicações decorrentes da glicogenose, foram observadas osteoporose em 2/13 pacientes, complicações renais em 3/13 e adenoma em 1 paciente. Já em relação aos 6 pacientes portadores de glicogenose tipo Ib, 2/6 apresentaram doença *Crohn-like*, 3/6 infecções recorrentes, e apenas 1/6 não apresentou complicações.

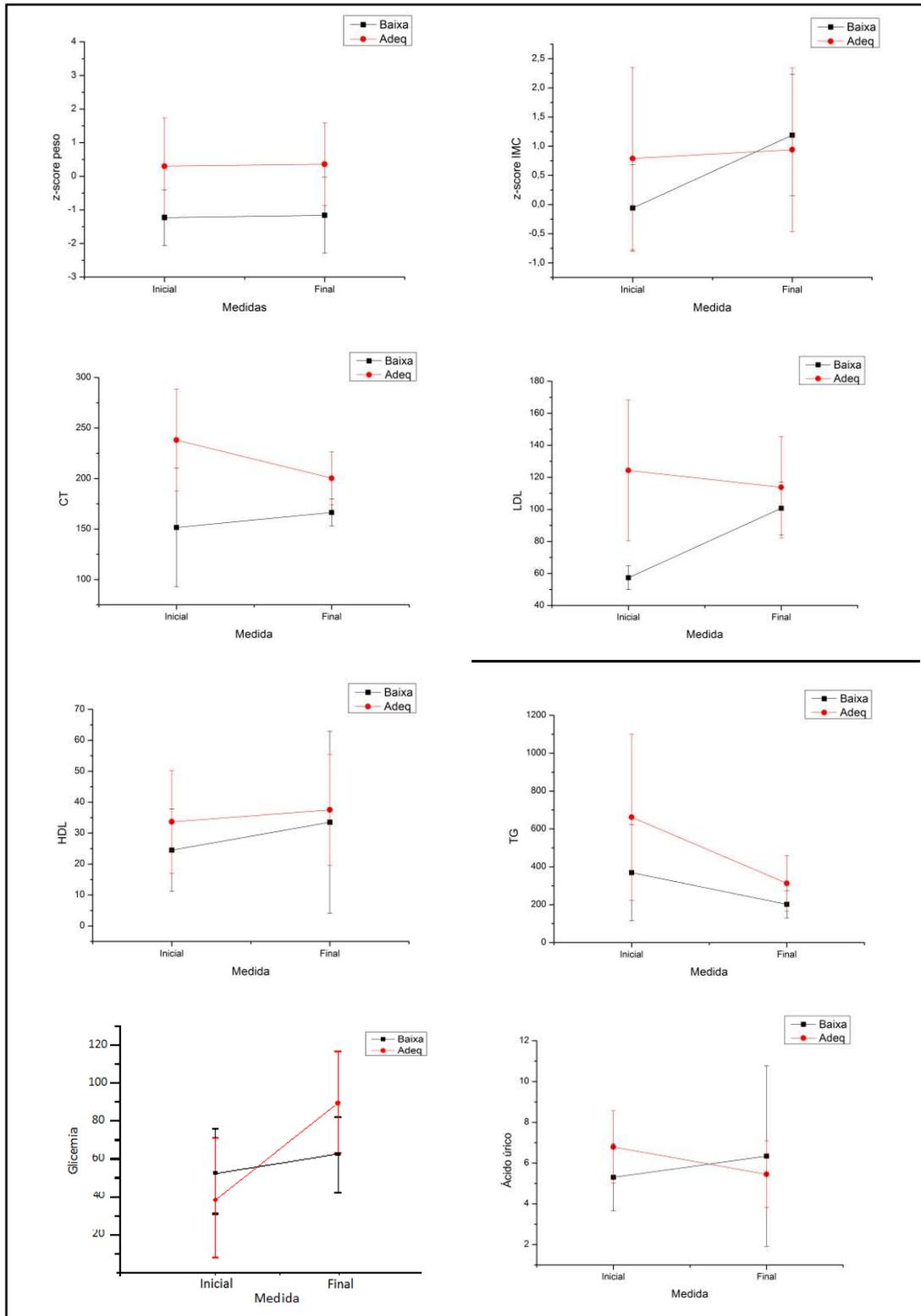


Figura 1. Gráficos dos pacientes que apresentavam estatura baixa (baixa) ou adequada para idade (Adeq) e a evolução das variáveis antropométricas (Z-score de peso para idade e índice de massa corporal – IMC - para idade) e bioquímicas (CT – colesterol total, LDL – *low density lipoprotein cholesterol*, HDL – *high density lipoprotein cholesterol*, TG – triglicérides, glicemia e ácido úrico), representadas pelas médias e desvios-padrão no tempo inicial e final.

DISCUSSÃO

Desde a década de 80, surgiram estudos mostrando a possibilidade de pacientes com glicogenose apresentarem melhora no controle metabólico e nos parâmetros de crescimento, ao seguirem o tratamento da doença^{14,15}. Desse modo, quanto mais precoce for o diagnóstico desses pacientes, mais cedo eles começam a ser tratados, promovendo um melhor controle metabólico.

No presente estudo, a idade média do diagnóstico da glicogenose foi de 11 meses ($\pm 8,57$ meses), sendo o diagnóstico mais tardio feito aos 3 anos de idade. Apesar de essa média ocorrer antes do primeiro ano de vida, como em estudos de centros europeus e americanos^{2,16,18}, infelizmente, alguns pacientes ainda são diagnosticados tardiamente, seja por dificuldades de diagnóstico da doença, dada a sua raridade e o desconhecimento de muitos profissionais, ou dificuldades de acesso a serviços de saúde para o seu tratamento. Ainda mais raramente, alguns pacientes são diagnosticados com idade mais avançada, por não apresentarem hipoglicemias recorrentes. Isso se deve à existência de formas mais brandas da doença^{19,20}.

Ao avaliar o crescimento dos pacientes, embora não tenha sido verificada uma diferença significativa entre os dois momentos (T_i e T_f), foi possível notar que 3/13 pacientes tiveram uma recuperação da baixa estatura. Além disso, a média dos grupos melhorou, de modo que a média final de Z-escore de E/I foi $-1,79 (\pm 1,51)$ e uma proporção de cerca de 1/3 apresentou baixa estatura. Valores similares foram observados em um estudo multicêntrico de Rake et al.¹⁸, que avaliaram 288 pacientes com GSD I. De acordo com os autores, a mediana de Z-escore de E/I foi $-1,55$, e 28,9% dos pacientes apresentavam $Z-E/I < -2,5$. Weinstein & Wolfsdorf² avaliaram 26 adolescentes com GSD Ia, e o Z-escore médio de E/I ($-1,2 \pm 1,3$) foi significativamente menor que a altura-alvo desses pacientes.

Já Smit²¹ mostrou uma evolução muito boa na estatura dos pacientes avaliados. Segundo sua pesquisa, 16/20 pacientes responderam bem ao tratamento com fracionamento de dieta e utilização de dieta intragástrica noturna.

O estudo de Santos et al.¹³ realizado com população brasileira de pacientes com GSD I, revelou uma média de Z-escore de E/I de $-1,16$, próxima aos valores encontrados na presente pesquisa. Entretanto, os autores verificaram uma proporção menor de pacientes com baixa estatura (4/21 pacientes).

No estudo atual, houve um *deficit* de estatura mais homogêneo entre os subgrupos no primeiro momento. No tempo final, todos os pacientes que apresentavam muito baixa estatura pertenciam ao subtipo Ib. Analogamente, Rake et al.¹⁸ e Melis et al.²² também observaram um

deficit maior para os pacientes com subtipo Ib. Esse fato pode estar relacionado às consequências das infecções recorrentes, típicas nesses pacientes, que estão mais expostos a internações, mudanças nos padrões alimentares e maior uso de medicamentos. Tais fatores interferem de forma negativa no tratamento, podendo levar a descompensação metabólica e redução da velocidade de crescimento ^{8,18}.

Uma pesquisa de Chen et al.²³ comparou pacientes que seguiam diferentes tipos de dietoterapia por pelo menos 5 anos. Do total de pacientes avaliados, 6 ingeriam amido cru via oral, 7 seguiam dieta intragástrica noturna com glicose e 9 eram adultos que começaram tardiamente o tratamento. Nos dois primeiros grupos, não houve diferença estatística, e os pacientes também não diferiram do alvo baseado na altura dos pais. O grupo dos adultos, por sua vez, apresentou maior *deficit* estatural. Os autores mostraram então que, além do baixo custo, o amido possui as vantagens de ser de mais fácil manejo (como, por exemplo, não apresentar problemas nos equipamentos ou risco de desconectar o equipo) e mais aceitável socialmente. Entretanto, ele apresenta algumas desvantagens, como a ingestão fracionada, diversas vezes ao dia (dependendo das doses), inclusive interrompendo o sono.

Alguns estudos revelam que, desde alguns meses ¹⁴ até os primeiros dois anos de tratamento, pode haver aumento no Z-escore de E/I; a partir de dois anos de tratamento, os pacientes podem ainda apresentar estatura próxima à altura-alvo ¹⁶.

Em se tratando de peso e IMC na presente pesquisa, foi possível observar que, no primeiro momento, um paciente apresentava Z-escore de P/I elevado para idade e outro paciente tinha baixo peso; este se manteve para o segundo momento. O número de pacientes que apresentaram excesso de peso (incluindo sobrepeso, obesidade e obesidade grave) foi 2/13 no primeiro momento; no segundo momento, esse número subiu para 5/13, sendo que 4 deles eram obesos. Vale ressaltar que não houve diferença estatística para nenhum dos Z-escores tanto no T_i como no T_f. A média de Z-escore de P/I foi de -0,4 ($\pm 1,37$) e de IMC/I foi de 1,03 ($\pm 1,23$), no T_f.

Outros estudos também apresentaram médias na faixa de eutrofia como visto nesta pesquisa. Weinstein & Wolfsdorf ² avaliaram o tratamento com amido cru a longo prazo, além de restrição de lactose e frutose, em adolescentes com GSD I. A média Z-escore de P/I encontrada foi de $0,5 \pm 1,9$ e a de IMC/I foi de $0,7 \pm 1$. Em uma amostra significativa de pacientes, Rake et al.¹⁸ relataram que 9,6% dos pacientes tinham baixo peso, ao passo que 22,9% apresentavam IMC com percentil >90. Além disso, a obesidade estava presente em 1/4 dos pacientes com subtipo Ia e 1/3 dos pacientes com subtipo Ib menores de 20 anos. Inversamente,

os achados de Daeschel et al.¹⁴ revelaram que pacientes que apresentavam sobrepeso no início do tratamento tiveram seus percentis reduzidos.

Além dos dados relativos à estatura mencionados anteriormente, Santos et al.¹³ também apresentaram resultados diferentes para a questão de peso, mostrando uma maior prevalência de pacientes com excesso de peso (16/21). Dentre eles, 6/21 apresentaram obesidade grave, 6/21 obesidade, e 4/21 sobrepeso. Quanto ao Z-escore de IMC/I, a média relatada pelos autores foi de 2,19. Chen et al.²³ também observaram uma frequência mais alta de pacientes obesos em sua amostra (10/13 pacientes).

A maioria dos estudos mostra que há um incremento do peso do paciente com o início do tratamento. É possível que esse aumento seja resultado do consumo intensificado de carboidratos ofertados. Assim, muitas vezes, a melhora do crescimento pode ocorrer às custas de maior ganho de peso^{2,13}.

Em relação ao controle metabólico dos pacientes da atual pesquisa, houve uma redução no número de pacientes com exames laboratoriais alterados no final do estudo. Isso foi observado para todos os exames, exceto CT (nesse caso, o número aumentou), mesmo pacientes seguindo dieta. Houve diferença estatisticamente significativa apenas para TG e glicemia, entre T_i e T_f , entretanto houve incremento nas médias de todos os parâmetros bioquímicos, exceto LDL-c. Diversos trabalhos mostraram um perfil similar dos exames laboratoriais, com prevalência de CT e TG altos. É interessante notar que, apesar de o tratamento da glicogenose reduzir os valores de CT e TG, eles não ficam normalizados^{16,21,23,24,25}. Rake et al.¹⁸, em um estudo multicêntrico, detectaram que a hipercolesterolemia estava presente em 41% dos pacientes com subtipo Ia (em 12,1%, ela era grave) e em 8,7% dos portadores do subtipo Ib (grave em 5,3%). Quanto à hipertrigliceridemia, a frequência foi de 91,3% do subtipo Ia (grave em 72,7%) e 46,6% do subtipo Ib (grave em 42,9%). Estes resultados mostraram pela primeira vez uma maior frequência de hiperlipidemia nos subtipos Ia quando comparados a Ib. Para ácido úrico, os valores variaram de 2,35-14,95 mg/dl, sendo que 57% dos pacientes faziam, inclusive, uso de medicação.

Já para glicemia, assim como neste estudo, Moraru et al.²⁵ observaram que os valores variaram desde hipoglicemia grave a valores normais no início do tratamento. Outra pesquisa que teve resultados similares a atual, em que foi ressaltado que quando iniciados o tratamento os pacientes tiveram incremento dos valores de glicemia, e o ácido úrico manteve-se levemente aumentados¹⁶.

Smit²¹ comparou pacientes que faziam tratamento, por pelo menos 5 anos, com fracionamento de dieta associado a dieta intragástrica noturna, e separou-os nos seguintes

grupos: pacientes que responderam bem recuperando a baixa estatura (16/20 pacientes) e os que mantiveram baixa estatura (4/20 pacientes). O autor observou que, no primeiro grupo, houve aumento de glicose e HDL-c, bem como redução de Urac, CT, TG, lactato, LDL-c e VLDL (*very low density lipoprotein cholesterol*), quando comparados ao segundo grupo. Embora, no atual estudo, essa tendência tenha se mostrado similar, não houve diferença significativa para os grupos com baixa ou adequada estatura exceto para CT e LDL-c .

Outro estudo brasileiro mostrou que 50% dos pacientes apresentaram controle metabólico adequado¹³. Daublin et al.¹⁶ observaram que 19 pacientes apresentaram bom controle metabólico na infância, porém os 4 pacientes com má adesão ao tratamento (considerando frequente hipoglicemia e aumento do lactato) mantiveram sua velocidade de crescimento lenta.

A pesquisa de Chen et al.²³ comparou crianças tratadas com adultos que iniciaram tratamento tardiamente. De acordo com os resultados, o segundo grupo apresentou menores valores de glicemia e maiores de CT e TG, o que evidencia a importância do tratamento precoce.

Com o aumento da idade, existe uma menor tendência de pacientes com GSD I apresentarem hipoglicemias. Acredita-se que isso seja reflexo mais da redução natural da taxa metabólica, em que a produção endógena de glicose diminui com o aumento da idade e do peso, do que do controle metabólico^{21,26}. Apesar da realização do tratamento dietético adequado, a concentração de TG e CT embora sejam reduzidos, podem persistir acima dos valores de referência em alguns pacientes com GSD I^{1,9}. Isso seria o resultado de tanto síntese aumentada de lipídio pelo excesso de Acetil-Coenzima A, como redução do clearance de lipídio sérico¹⁸. Além disso, como os pacientes com GSD I não toleram longos períodos de jejum, o tempo de preparo para a realização dos exames bioquímicos acaba por ser menor do que o recomendado, e consequentemente podendo influenciar nos resultados desses exames.

As complicações mais citadas na literatura, e também verificadas nesta pesquisa, foram as renais, tais como calcificação e litíase renal¹⁸. E, assim como Weinstein & Wolfsdorf² 2002 não encontraram nenhum carcinoma hepatocelular em seu estudo com adolescentes, neste estudo também houve baixa prevalência, apenas um paciente apresentava adenoma hepático. Contudo, sabe-se que esse risco aumenta com a idade.

Uma das limitações deste trabalho está associada ao número de pacientes participantes. Tendo em vista a raridade da doença, não foi possível realizar cálculos que levassem em conta a subdivisão por faixa etária, em que poderia haver interferência da idade puberal. Além disso, não foi possível avaliar os níveis de lactato por ausência de diversos valores especialmente no

momento da admissão, sendo que esse exame contribui para uma melhor avaliação do controle metabólico e dessa forma auxilia na monitorização do crescimento.

CONCLUSÕES

Baseado na presente casuística de pacientes com glicogenose tipo I, a baixa estatura é frequente no momento do diagnóstico, apresentando melhora em 1/3 dos pacientes após o início do tratamento. Além disso, pacientes com glicogenose tipo Ib tiveram esse *deficit* estatural mais grave. Embora o tratamento dietético não tenha conseguido reverter a baixa estatura em alguns pacientes, ele possibilitou melhora parcial das alterações metabólicas com significativa redução de triglicérides e aumento de glicemia, demonstrando a importância do tratamento dietético, já que ele ainda é a melhor forma de tratar a doença.

REFERÊNCIAS

1. Reis CV, Penna FJ, Oliveira MC, Roquete ML. Glycogenosis type I. *J Pediatr.* 1999; 75(4):227-36.
2. Weinstein DA, Wolfsdorf JI. Effect of continuous glucose therapy with uncooked cornstarch on the long-term clinical course of type 1a glycogen storage disease. *Eur J Pediatr.* 2002; 161 Suppl 1:S35-9.
3. Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(18):2541-53.
4. Wolfsdorf JI, Weinstein DA. Glycogen storage diseases. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003; 4(1):95-102.
5. Vidigal PG, Silva APGB. Uma compilação sobre glicogenose tipo I. *Arq Ciênc Saúde Unipar.* 2008; 12(2):157-64.
6. Chou JY, Mansfield BC. Mutations in the glucose-6-phosphatase-alpha (G6PC) gene that cause type Ia glycogen storage disease. *Hum Mutat.* 2008; 29(7):921-30.
7. Nunes FHS. Doença de von Gierke: estudo de revisão. *Revista de Pediatria SOPERJ.* 2009; 10(1):21-7.
8. Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A, et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2011 [acesso em 2015 abr 17]; 6:27.
9. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Bali DS, Boney A, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2014 [acesso em 2015 jan 14]; 16:11. Disponível em: <http://www.nature.com/gim/journal/vaop/ncurrent/full/gim2014128a.html>
10. Kishnani PS, Boney A, Chen YT. Nutritional deficiencies in a patient with glycogen storage disease type Ib. *J Inherit Metab Dis.* 1999; 22(7):795-801.
11. Heller S, Worona L, Consuelo A. Nutritional therapy for glycogen storage diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 47 Suppl 1:S15-21.
12. Shah KK, O'Dell SD. Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycaemia in glycogen storage disease type 1a: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet.* 2013; 26(4):329-39.

13. Santos BL, Souza CF, Schuler-Faccini L, Refosco L, Epifanio M, Nalin T, et al. Glycogen storage disease type I: clinical and laboratory profile. *J Pediatr.* 2014; 90(6):572-9.
14. Daeschel IE, Janick LS, Kramish MJ, Coleman RA. Diet and growth of children with glycogen storage disease types I and III. *J Am Diet Assoc.* 1983; 83(2):135-41.
15. Dunger DB, Leonard JV, Preece MA. Patterns of growth in the hepatic glycogenoses. *Arch Dis Child.* 1984; 59(7):657-60.
16. Däublin G, Schwahn B, Wendel U. Type I glycogen storage disease: favourable outcome on a strict management regimen avoiding increased lactate production during childhood and adolescence. *Eur J Pediatr.* 2002; 161 Suppl 1:S40-5.
17. Karnsakul W, Gillespie S, Skitarelic K, Hummel M. Obesity and reversed growth retardation in a child with type Ia glycogen storage disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010; 23(5):507-12.
18. Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr.* 2002; 161 Suppl 1:S20-34.
19. Cassiman D, Libbrecht L, Verslype C, Meersseman W, Troisi R, Zucman-Rossi J, et al. An adult male patient with multiple adenomas and a hepatocellular carcinoma: mild glycogen storage disease type Ia. *J Hepatol.* 2010; 53(1):213-7.
20. Shieh JJ, Lu YH, Huang SW, Huang YH, Sun CH, Chiou HJ, et al. Misdiagnosis as steatohepatitis in a family with mild glycogen storage disease type 1a. *Gene.* 2012; 509(1):154-7.
21. Smit GP. The long-term outcome of patients with glycogen storage disease type Ia. *Eur J Pediatr.* 1993; 152 Suppl 1:S52-5.
22. Melis D, Pivonello R, Parenti G, Della Casa R, Salerno M, Balivo F, et al. The growth hormone-insulin-like growth factor axis in glycogen storage disease type 1: evidence of different growth patterns and insulin-like growth factor levels in patients with glycogen storage disease type 1a and 1b. *J Pediatr.* 2010; 156(4):663-70.e1.
23. Chen YT, Bazzarre CH, Lee MM, Sidbury JB, Coleman RA. Type I glycogen storage disease: nine years of management with cornstarch. *Eur J Pediatr.* 1993; 152 Suppl 1:S56-9.

24. Saltik IN, Ozen H, Ciliv G, Koçak N, Yüce A, Gürakan F, et al. Glycogen storage disease type Ia: frequency and clinical course in Turkish children. *Indian J Pediatr.* 2000; 67(7):497-501.
25. Moraru E, Cuvinciuc O, Antonesei L, Mihaila D, Bozomitu L, Rusu T, et al. Glycogen storage disease type I – between chronic ambulatory follow-up and pediatric emergency. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2007; 16(1):47-51.
26. Derks TG, van Rijn M. Lipids in hepatic glycogen storage diseases: pathophysiology, monitoring of dietary management and future directions. *J Inherit Metab Dis.* 2015; 38(3):537-43.

5. DISCUSSÃO GERAL

No presente estudo, a idade média do diagnóstico da glicogenose foi de 11 meses ($\pm 8,57$), com o diagnóstico mais tardio aos 3 anos de idade. Apesar de essa média ocorrer antes do primeiro ano de vida, como em estudos de centros europeus e americanos^{21,28,29}, infelizmente, alguns pacientes ainda são diagnosticados tardiamente seja por sua raridade, desconhecimento de muitos profissionais, ou ainda dificuldades de acesso a serviços de saúde para o seu tratamento.

Em relação ao controle metabólico dos pacientes da atual pesquisa, observou-se uma redução no número de pacientes com exames laboratoriais alterados no final do estudo, para todos os exames, exceto para CT. Também houve melhora nas médias de todos os parâmetros bioquímicos, exceto para LDL-c, embora existiu diferença significativa entre T_i e T_f apenas para TG e gli. Diversos trabalhos mostraram um perfil similar dos exames laboratoriais, com prevalência de CT e TG altos. Apesar de o tratamento da glicogenose reduzir os valores de CT e TG, eles não se mostraram dentro da faixa de normalidade^{21,28,30,31,32,33}.

Smit³¹ comparou pacientes que faziam tratamento e dividiu-os em dois grupos: os que recuperaram a baixa estatura (16/20 pacientes) e os que a mantiveram (4/20 pacientes). Além disso, no primeiro grupo, houve aumento de glicose e HDL-c, bem como redução de Urac, CT, TG, lactato, LDL-c e VLDL, em comparação com o outro grupo. Embora os resultados do presente estudo sejam parecidos, não houve diferenças significativas entre os grupos com estatura baixa ou adequada, exceto para CT enquanto TG foi significativamente reduzido em ambos os grupos.

Ao analisar a antropometria transversalmente, verificou-se que 3/11 pacientes eram obesos. Já longitudinalmente, o número de pacientes que apresentaram excesso de peso (incluindo sobrepeso, obesidade e obesidade grave) foi 2/13 no primeiro momento; no segundo momento, esse número subiu para 5/13, sendo 4 deles obesos. Contudo, não houve diferença estatística para nenhum dos Z-escores tanto no T_i como no T_f .

Apesar de alguns estudos apresentarem uma frequência muito baixa de obesidade na população avaliada^{21,34}, um estudo brasileiro¹⁶ relatou uma maior prevalência de excesso de peso, que contrasta com a baixa estatura pouco frequente nessa amostra. Isso sugere uma tendência de maiores Z-escores para estatura estarem relacionados a Z-escores de IMC maiores. Rake et al.²⁸ também observaram obesidade em 1/4 dos pacientes com subtipo Ia e 1/3 dos pacientes com subtipo Ib menores de 20 anos. Neste estudo, ao se avaliar o crescimento dos

pacientes nos dois momentos, embora não tenha sido verificada uma diferença significativa entre as médias de T_i e T_f , foi possível notar que 3/13 pacientes tiveram uma recuperação da baixa estatura.

Diversos estudos também mostraram que a presença de baixa estatura em pacientes com GSD é comum ^{28,29,34,35,36,37}. Na presente pesquisa, a baixa estatura foi verificada em 4/11 pacientes, porém houve um *deficit* mais grave para o subtipo Ib, quando comparado ao subtipo Ia. Acredita-se que isso possa estar relacionado com a neutropenia e infecções recorrentes, apresentadas pelos pacientes com GSD Ib. O fato de estarem, de certa forma, mais expostos a internações, mudanças nos padrões alimentares e uso de medicamentos pode ter impacto no tratamento dietético adequado, causando descompensação metabólica e contribuindo com a redução da velocidade de crescimento ¹⁴.

A literatura também relata boa evolução na estatura para pacientes com GSD, quando iniciado tratamento dietoterápico. Desde os primeiros anos de tratamento, pode haver aumento do Z-escore de E/I ^{19,21,30,31}. Além disso, a ingestão do amido de milho cru se mostra como o método mais vantajoso para a maioria dos casos ^{8,30}.

Em se tratando de massa magra, na presente pesquisa, foi observado que 7/11 pacientes apresentaram *deficit* de massa muscular; em relação à massa gorda, apenas 1/11 apresentou percentil >95 para PCT, e 3/11 apresentaram *deficit* de massa gorda para AAB. Apesar de os pacientes apresentarem média de ingestão energética acima das recomendações e não apresentarem inadequação de proteínas, não houve associação entre qualquer dado antropométrico, de modo que outros fatores podem estar envolvidos nesse processo.

O consumo de amido de milho cru foi parte do tratamento de todos os pacientes, juntamente com orientações dietéticas feitas por nutricionista do serviço. Observou-se uma ingestão de amido de milho cru inferior a doses encontradas em outros estudos ^{16,17}, mas com fracionamento maior ao longo do dia. É importante ressaltar, contudo, que as doses de amido devem ser individualizadas.

São raros os estudos que abordam a avaliação dietética de pacientes com glicogenose, entretanto, Bhattacharya³⁸ forneceu dados de avaliação de energia e macronutrientes de 20 pacientes com GSD I. Em relação ao consumo de energia, tanto o presente estudo quanto o citado apresentaram um consumo superior em comparação com as necessidades energéticas. Estima-se que o metabolismo basal dos pacientes com GSD seja maior que o de pessoas que não apresentem essa doença ³⁹. Na atual pesquisa, talvez esse aumento no metabolismo basal possa explicar o fato de o valor energético total da dieta dos pacientes ultrapassar suas

necessidades em 10/11 pacientes, e apenas dois deles estarem com Z-escore de IMC/I maior que 2.

Em relação aos macronutrientes, diferentemente do estudo de Bhattacharya³⁸, os pacientes avaliados nesta pesquisa não ultrapassaram a porcentagem de adequação de carboidratos. Além disso, o consumo de proteínas estava acima dos valores de referência e o de gorduras, dentro das recomendações. Uma maior ingestão de amido de milho cru pelos pacientes com GSD I pode levar à saciedade e interferir na ingestão de outros alimentos.

Embora alguns autores tenham buscado alternativas para tentar recuperar o *deficit* estatural em pacientes com GSD I, como a utilização de GH⁴⁰ ou tratamento cirúrgico⁴¹, o tratamento dietético ainda se mostra como a melhor forma para a manutenção do controle metabólico desses pacientes.

6. CONCLUSÕES

Foi possível concluir, após os resultados apresentados, que a baixa estatura é comum nos pacientes com glicogenose tipo I. Com o tratamento, houve recuperação do *deficit* estatural em cerca de 1/3 dos pacientes. Entretanto, após o tratamento ser instituído, os pacientes com baixa estatura e glicogenose tipo Ib apresentaram um *deficit* estatural mais grave do que os do tipo Ia. Além disso, houve *deficit* de massa muscular, apesar de a ingestão de proteína de todos os pacientes estar dentro ou acima do recomendado.

A obesidade, que foi verificada em cerca de 1/3 dos pacientes, poderia ser justificada provavelmente pela maior ingestão energética desses pacientes – cerca de 50% a mais quando comparada às necessidades estimadas – e não por uma ingestão de carboidratos e amido excessiva, como seria esperado para esses pacientes.

Após a instituição do tratamento de pelo menos 4 anos, embora não tenha ocorrido diferença entre os tempos inicial e final para os dados antropométricos, o tratamento dietético foi capaz de reverter parcialmente as alterações metabólicas, especialmente para os parâmetros bioquímicos de triglicérides e glicemia, mesmo que, em muitos casos, a faixa de normalidade não tenha sido atingida.

Tendo em vista que estudos epidemiológicos sobre a avaliação da dieta dos pacientes com glicogenose são escassos, novas pesquisas devem ser realizadas, a fim de aprimorar o tratamento dietético e desenvolver novas estratégias nutricionais de adesão a ele, além de poder ajudar a elucidar alguns aspectos da doença que ainda não foram totalmente esclarecidos.

7. REFERÊNCIAS

1. Reis CV, Penna FJ, Oliveira MC, Roquete ML. Glycogenosis type I. *J Pediatr.* 1999; 75(4):227-36.
2. Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(18):2541-53.
3. Derks TG, van Rijn M. Lipids in hepatic glycogen storage diseases: pathophysiology, monitoring of dietary management and future directions. *J Inher Metab Dis.* 2015; 38(3):537-43.
4. Wolfsdorf JI, Weinstein DA. Glycogen storage diseases. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003; 4(1):95-102.
5. Vidigal PG, Silva APGB. Uma compilação sobre glicogenose tipo I. *Arq Ciênc Saúde Unipar.* 2008; 12(2):157-64.
6. Fagundes EDT, Ferreira AR, Roquete MLV. Distúrbios do metabolismo dos carboidratos. In: Silva LR, Ferreira CT, Carvalho E. *Hepatologia em Pediatria.* São Paulo: Ed Manole; 2012. p.636-389.
7. Heller S, Worona L, Consuelo A. Nutritional therapy for glycogen storage diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 47 Suppl 1:S15-21.
8. Shah KK, O'Dell SD. Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycaemia in glycogen storage disease type 1a: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet.* 2013; 26(4):329-39.
9. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Bali DS, Boney A, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2014 [acesso em 2015 jan 14]; 16:11. Disponível em: <<http://www.nature.com/gim/journal/vaop/ncurrent/full/gim2014128a.html>>
10. Chou JY, Matern D, Mansfield BC, Chen YT. Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase complex. *Curr Mol Med.* 2002; 2(2):121-43.
11. Ekstein J, Rubin BY, Anderson SL, Weinstein DA, Bach G, Abeliovich D, et al. Mutation frequencies for glycogen storage disease Ia in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Med Genet A.* 2004; 129A(2):162-4.
12. Chou JY, Mansfield BC. Mutations in the glucose-6-phosphatase-alpha (G6PC) gene that cause type Ia glycogen storage disease. *Hum Mutat.* 2008; 29(7):921-30.

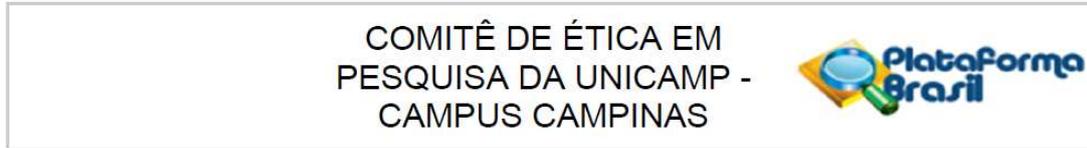
13. Nunes FHS. Doença de von Gierke: estudo de revisão. *Revista de Pediatria SOPERJ*. 2009; 10(1):21-7.
14. Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A, et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 [acesso em 2015 abr 17]; 6:27. Disponível em: <<http://www.ojrd.com/content/6/1/27>>.
15. Kishnani PS, Boney A, Chen YT. Nutritional deficiencies in a patient with glycogen storage disease type Ib. *J Inherit Metab Dis*. 1999; 22(7):795-801.
16. Santos BL, Souza CF, Schuler-Faccini L, Refosco L, Epifanio M, Nalin T, et al. Glycogen storage disease type I: clinical and laboratory profile. *J Pediatr*. 2014; 90(6):572-9.
17. Martins AM, Micheletti C, Giannetti JG, Banin MR, Oliveira RB. Glicogenoses. In: Martins AM, Fangipani B, Micheletti C, Oliveira R. *Protocolo brasileiro de dietas: erros inatos do metabolismo*. São Paulo: Segmento Farma; 2006. p. 71-80.
18. Bavdekar A, Bhave S, Pandit A. Nutrition management in chronic liver disease. *Indian J Pediatr*. 2002; 69(5):427-31.
19. Daeschel IE, Janick LS, Kramish MJ, Coleman RA. Diet and growth of children with glycogen storage disease types I and III. *J Am Diet Assoc*. 1983; 83(2):135-41.
20. Dunger DB, Leonard JV, Preece MA. Patterns of growth in the hepatic glycogenoses. *Arch Dis Child*. 1984; 59(7):657-60.
21. Däublin G, Schwahn B, Wendel U. Type I glycogen storage disease: favourable outcome on a strict management regimen avoiding increased lactate production during childhood and adolescence. *Eur J Pediatr*. 2002; 161 Suppl 1:S40-5.
22. Karnsakul W, Gillespie S, Skitarelic K, Hummel M. Obesity and reversed growth retardation in a child with type Ia glycogen storage disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010; 23(5):507-12.
23. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. *Anthropometric standardization reference manual*. Champaign: human. Kinetics books; 1988.
24. Frisancho AR. *Antropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status*. Ann Arbor: The University of Michigan Press; 1990.
25. Sociedade Brasileira de Pediatria. Como realizar a avaliação nutricional. In: Sociedade Brasileira de Pediatria. *Avaliação Nutricional da Criança e do Adolescente: Manual de Orientação*. São Paulo: Sociedade Brasileira de Pediatria-Departamento de Nutrologia; 2009. p.45.

26. Ribeiro AC, Sávio KEO, Rodrigues MLCF, Costa THM, Schmitz BAS. Validação de um questionário de frequência de consumo alimentar para população adulta. *Rev Nutr.* 2006; 5(19):553-62.
27. Institute of Medicine. Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements. Washington (DC): National Academy Press; 2006.
28. Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP. Guidelines for management of glycogen storage disease type I – European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr* 2002; 161 Suppl 1:S112-9.
29. Weinstein DA, Wolfsdorf JI. Effect of continuous glucose therapy with uncooked cornstarch on the long-term clinical course of type 1a glycogen storage disease. *Eur J Pediatr.* 2002; 161 Suppl 1:S35-9.
30. Chen YT, Bazzarre CH, Lee MM, Sidbury JB, Coleman RA. Type I glycogen storage disease: nine years of management with cornstarch. *Eur J Pediatr.* 1993; 152 Suppl 1:S56-9.
31. Smit GP. The long-term outcome of patients with glycogen storage disease type Ia. *Eur J Pediatr.* 1993; 152 Suppl 1:S52-5.
32. Saltik IN, Ozen H, Ciliv G, Koçak N, Yüce A, Gürakan F, et al. Glycogen storage disease type Ia: frequency and clinical course in Turkish children. *Indian J Pediatr.* 2000; 67(7):497-501.
33. Moraru E, Cuvinciuc O, Antonesei L, Mihaila D, Bozomitu L, Rusu T, et al. Glycogen storage disease type I – between chronic ambulatory follow-up and pediatric emergency. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2007; 16(1):47-51.
34. Schwahn B, Rauch F, Wendel U, Schönau E. Low bone mass in glycogen storage disease type 1 is associated with reduced muscle force and poor metabolic control. *J Pediatr.* 2002; 141(3):350-6
35. Chen YT, Scheinman JI, Park HK, Coleman RA, Roe CR. Amelioration of proximal renal tubular dysfunction in type I glycogen storage disease with dietary therapy. *N Engl J Med.* 1990; 323(9):590-3.
36. Rake JP, Visser G, Huismans D, Huitema S, van der Veer E, Piers DA, et al. Bone mineral density in children, adolescents and adults with glycogen storage disease type Ia: a cross-sectional and longitudinal study. *J Inherit Metab Dis.* 2003; 26(4):371-84.
37. Melis D, Pivonello R, Parenti G, Della Casa R, Salerno M, Balivo F, et al. The growth hormone-insulin-like growth factor axis in glycogen storage disease type 1: evidence

- of different growth patterns and insulin-like growth factor levels in patients with glycogen storage disease type 1a and 1b. *J Pediatr*. 2010; 156(4):663-70.e1.
38. Bhattacharya K. Dietary dilemmas in the management of glycogen storage disease type I. *J Inherit Metab Dis*. 2011; 34(3):621-9.
39. Feillet F, Bodamer OA, Leonard JV. Increased resting energy expenditure in glycogen storage disease type Ia. *J Inherit Metab Dis*. 1998; 21(1):80-1.
40. Noto RA, Vijayaraghavan V, Timoshin A, Sansobrino D. Improved growth with growth hormone therapy in a child with glycogen storage disease Ib. *Acta Paediatr*. 2003; 92(8):977-9.
41. Choi Y, Yi NJ, Ko JS, Moon JS, Suh SW, Lee JM, et al. Reappraisal of the Role of Portacaval Shunting in the Growth of Patients With Glycogen Storage Disease Type I in the Era of Liver Transplantation. *Transplantation*. 2016; 100(3):585-92.

ANEXOS

ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DOS RISCOS DE ATEROSCLEROSE EM PACIENTES PORTADORES DE GLICOGENOSE TIPO 1 E 3

Pesquisador: Natália Bauab Jorge

Área Temática:

Versão: 6

CAAE: 11737312.1.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.278.195

Apresentação do Projeto:

Resumo: A hipercolesterolemia costuma associar-se à presença de aterosclerose, porém não há relatos relacionados ao risco do desenvolvimento de doença cardíaca e aterosclerose nos pacientes com glicogenose, na faixa etária pediátrica. O objetivo desse trabalho é avaliar o risco do desenvolvimento de aterosclerose em pacientes portadores de glicogenose tipo 1 e 3 com base no metabolismo lipoproteico e por meio de ultrassonografia de carótidas. A hipercolesterolemia costuma associar-se à presença de aterosclerose, porém não há relatos relacionados ao risco do desenvolvimento de doença cardíaca e aterosclerose nos pacientes com glicogenose, na faixa etária pediátrica. O objetivo desse trabalho é avaliar o risco do desenvolvimento de aterosclerose em pacientes portadores de glicogenose tipo 1 e 3 com base no metabolismo lipoproteico e por meio de ultrassonografia de carótida comparando com controle. Serão excluídos da pesquisa pacientes que: não assinarem o TCLE e não apresentarem os dados laboratoriais e de ultrassom completos. Para obtenção dos dados para realização da pesquisa, será aplicada uma ficha de coleta de dados e serão analisados os níveis séricos de triglicérides, colesterol total e frações, composição química de fração LDL-colesterol oxidada, fenotipagem de lipoproteínas e eletroforese de lipoproteínas, além do ultrassom de carótida, antropometria e consumo alimentar dos pacientes. Os dados serão compilados e a análise estatística será realizada pelo SPSS versão

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126		
Bairro: Barão Geraldo		CEP: 13.083-887
UF: SP	Município: CAMPINAS	
Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.278.195

7.5 for Windows com análise de significância de 5%. Com os resultados obtidos na pesquisa, espera-se agregar informações científicas a fim de auxiliar os profissionais de saúde na prevenção e/ou controle das complicações decorrentes da aterosclerose, contribuindo para melhor qualidade de vida desses pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar o risco do desenvolvimento de aterosclerose em crianças, dolescentes e adultos jovens portadores de glicogenose tipo 1 e 3 com base no metabolismo lipoproteico e por meio de ultrassonografia de carótidas comparando com controles. Objetivo Secundário: Realizar análise bioquímica por meio de: dosagem de níveis de colesterol total e frações e triglicérides, LDL oxidada, fenotipagem de lipoproteínas, eletroforese de lipoproteínas, com jejum de no máximo 4 horas. Verificar a espessura e rigidez das paredes da artéria carótida pela ultrassonografia. Avaliar o estado nutricional e consumo alimentar.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco: O desconforto que poderá ocorrer é durante o procedimento da coleta de sangue. O participante poderá sentir ardência no local, como acontece em qualquer coleta de exame de sangue. Existe o risco de ocorrer um pequeno extravasamento de sangue, ficando um hematoma no local da coleta. O risco de infecção é mínimo uma vez que a coleta é feita com material estéril e descartável. Com relação ao ultrassom trata-se de um exame em que o profissional passa um gel no pescoço do paciente e, seguida passa um aparelho sobre a pele umedecida pelo gel. A pressão do aparelho sobre o pescoço pode causar um pequeno desconforto. O risco desse exame é que pode ocorrer uma pequena vermelhidão passageira no local em que o aparelho foi passado. Quanto à avaliação antropométrica o desconforto que pode ocorrer é na realização das medidas de dobras cutâneas podendo causar uma pequena pressão na pele das áreas de costas e braço. Uma pequena vermelhidão passageira no local da medida pode ocorrer. Benefício: não há benefício direto ao participante.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto é uma extensão do projeto apresentado em 2013 com Parecer Consubstanciado CEP nº 444.747 de 22/10/2013. Apresenta a seguinte justificativa para a emenda: "Conforme solicitado em 08/06/2015, foi enviado novo projeto detalhado nomeado: PROJETO_DE_PESQUISA_GLICOGENOSE_ATEROSCLEROSE junho 2015.pdf, com estaque em amarelo das modificações realizadas, que dizem respeito a inclusão ao grupo controle e ao termo

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.278.195

de consentimento livre e esclarecido do grupo controle, de acordo com as novas normas. A emenda se justifica devido a necessidade de inclusão de novo grupo controle para realização de todos os exames: bioquímicos, antropométricos, nutricional e ultrassom de carótida (o que não havia sido realizado anteriormente em 2013), conforme solicitação pela estatística.

O projeto apresentava orçamento de R\$6.500,00 com financiamento próprio na primeira versão. Na segunda, o orçamento era de R\$2.794,00 ainda com financiamento próprio, dados que foram mantidos nesta terceira versão. O projeto é uma extensão do projeto apresentado em 2013 com Parecer Consubstanciado CEP nº 444.747 de 22/10/2013. Apresenta a seguinte justificativa para a emenda: "Conforme solicitado em 08/06/2015, foi enviado novo projeto detalhado nomeado: PROJETO_DE_PESQUISA_GLICOGENOSE_ATEROSCLEROSE junho 2015.pdf, com destaque em amarelo das modificações realizadas, que dizem respeito a inclusão ao grupo controle e ao termo de consentimento livre e esclarecido do grupo controle, de acordo com as novas normas. A emenda se justifica devido a necessidade de inclusão de novo grupo controle para realização de todos os exames: bioquímicos, antropométricos, nutricional e ultrassom de carótida (o que não havia sido realizado anteriormente em 2013), conforme solicitação pela estatística.

O projeto apresentava orçamento de R\$6.500,00 com financiamento próprio na primeira versão. Na segunda, o orçamento era de R\$2.794,00 ainda com financiamento próprio, dados que foram mantidos nesta terceira versão. Os custos da pesquisa foram reduzidos, do orçamento inicial do projeto aprovado anteriormente, que era de R\$6500,00 em virtude da decisão de suspensão de um dos exames (LDLoxidada) com a inclusão do novo grupo controle.

Esta versão é resposta às inadequações levantadas no PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_1221333_E2 de 10/09/2015.

Projeto apresentava as seguintes inadequações

A) No Projeto:

1- Adicionar o ressarcimento para a alimentação.

RESPOSTA: "Com relação ao grupo controle, como a pesquisa não será feita durante consulta no hospital, haverá ressarcimento de despesas de transporte de ônibus local no valor de R\$7,00 (referente a ida e volta) em dinheiro, ao final da realização dos exames para participante e também para acompanhante (no caso de participantes menores de idade). Após a realização do exame de sangue após 4 horas de jejum, a pesquisadora irá fornecer ao participante uma bebida láctea e biscoito salgado e doce."

2- Informar a fonte de financiamento.

RESPOSTA: "A fonte de financiamento deste projeto é a própria pesquisadora que o realiza, uma

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.278.195

vez que a pesquisa não conta com bolsa de estudo (pois a mesma trabalha como funcionária pública) ou auxílio pesquisa de órgãos externos para financiamento do mesmo. Dessa forma, os custos necessários a realização deste projeto serão responsabilidade da mesma.

PENDÊNCIA RESOLVIDA.

3- Apresentar documento de resposta às pendências.

RESPOSTA: documento apresentado

PENDÊNCIA RESOLVIDA.

B) No TCLE

1- Informar sobre ressarcimento para alimentação.

RESPOSTA: “Ressarcimento: Uma vez que a pesquisa não será feita durante consulta no hospital, haverá ressarcimento de despesas de transporte de ônibus local no valor de R\$7,00 (referente a ida e volta) em dinheiro, ao final da realização dos exames para o participante. Após realização do exame de sangue após 4 horas de jejum a pesquisadora fornecerá ao participante uma bebida láctea e biscoito salgado e doce.”

PENDÊNCIA RESOLVIDA.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Na primeira avaliação de emenda foram anexados os seguintes documentos: 1- Projeto detalhado: “PROJETO_DE_PESQUISA_GLICOGENOSE_ATEROSCLEROSE_junho_2015.pdf. 2- Resumo informativo anexado na Plataforma Brasil: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_517954_E2.pdf. 3- TERMO DE CONSENTIMENTO CONTROLES MAIORES DE IDADE 2015.pdf. Na segunda: 4- PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_517954_E2.pdf”. 5- TCLE_MENORES_18_ANOS_CONTROLE.pdf 6- TCLE_MAIORES_18_ANOS_CONTROLE.pdf. 7- Projeto detalhado em:

“PROJETO_DE_PESQUISA_GLICOGENOSE_ATEROSCLEROSE_agosto2015.pdf”. Nesta terceira: 8- Informações básicas anexadas na Plataforma Brasil. 9- CARTA_RESPOSTA_out2015.pdf 10- TCLE_menores_18_anos_controle_out15.pdf. 11- TCLE_maiores_18_anos_controle_out15.pdf 12- PROJETO_DE_PESQUISA_GLICOGENOSE_ATEROSCLEROSE_outubro2015.pdf.

Recomendações:

Lembrar que, de acordo com a resolução CONEP 466/12:

XI.2 - Cabe ao pesquisador:

- a) apresentar o protocolo devidamente instruído ao CEP ou à CONEP, aguardando a decisão de aprovação ética, antes de iniciar a pesquisa;
- b) elaborar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
- c) desenvolver o projeto conforme delineado;

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS**



Continuação do Parecer: 1.278.195

- d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e
- h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto considerado aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126			
Bairro: Barão Geraldo	CEP: 13.083-887		
UF: SP	Município: CAMPINAS		
Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@fcm.unicamp.br	

**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS**



Continuação do Parecer: 1.278.195

deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, “cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_517954 E2.pdf	09/10/2015 22:38:48		Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_out2015.pdf	09/10/2015 22:37:32	Natália Bauab Jorge	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_menores_18_anos_controle_out15.pdf	09/10/2015 22:36:56	Natália Bauab Jorge	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_maiores_18_anos_controle_out15.pdf	09/10/2015 22:36:32	Natália Bauab Jorge	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUISA_GLICOGENOSE_ATEROSCLEROSE_outubro2015.pdf	09/10/2015 22:35:51	Natália Bauab Jorge	Aceito
Folha de Rosto	folha cep.jpg	10/12/2012 16:37:13		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.278.195

CAMPINAS, 13 de Outubro de 2015

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

ANEXO 2 – FICHA DE ANAMNESE NUTRICIONAL – ARTIGO 1

Identificação

Nome: _____ Ficha N°: _____

HC: _____ Avaliação: ___/___/___

Nascimento: ___/___/___ Idade: ___a ___m Gênero: (F) (M)

Cidade de residência: _____

Nome do responsável: _____

Email: _____ Telefone: _____

Doença de base:

Idade de diagnóstico da doença: _____

Tempo de acompanhamento (em anos): _____

Outras doenças: _____

Anamnese nutricional

Data: ___/___/___ Idade do paciente: ___a ___m

Medicamentos/suplementos vitamínicos e minerais: (Sim) (Não)

Quais? _____

TGI: (HIN) freq: _____ (Diarreia) freq: _____ (CI) freq: _____

Apetite: (Bom) (Regular) (Ruim)

Já passou por consulta com nutricionista? (Sim) (Não)

Segue orientação nutricional atualmente? (Sim) (Não)

Utiliza maisena ou outro carboidrato ao longo do dia? (Sim) (Não)

Via de administração: (Oral) (Sonda nasogástrica) (Gastrostomia)

Qual: _____

Horários: _____

Quantidade (g/horário): _____

Diluição: _____

Local que se alimenta: _____

Preferências Alimentares: _____

Intolerância Alimentar/Alergia: _____

Fatores que interferem na alimentação: _____

Alimento	Tipo de preparação	Porção	Frequência				
			Diária	Semanal	Mensal	Raro	Nunca
LEGUMES							
Crus							
Cozidos							
FRUTAS							
GORDURAS							
Óleo para cozinhar							
Óleo de adição							
Margarina							
Manteiga							
BEBIDAS							
Sucos naturais							
Sucos artificiais							
Refrigerante							
Bebida alcoólica							
DOCES							
Açúcar de adição							
Adoçante							
Doces/balas							
Chocolates							
Bolos/tortas							

Antropometria

MEDIDA	VALOR	INTERPRETAÇÃO
Peso (Kg)		-
Altura (cm)		-
CB (cm)		
PCT (mm)		

CÁLCULOS	VALOR	INTERPRETAÇÃO
IMC		
CMB		
AMB		
AAB		
Z-escore P/I		
Z-escore E/I		
Z-escore IMC/I		

ANEXO 3 – FICHA DE COLETA DE DADOS – ARTIGO 2

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

Ficha N°: _____ HC: _____

Gênero: (F) (M) Data de nascimento: ___/___/_____

DADOS ADMISSÃO

Data da admissão: ___/___/_____ Idade de diagnóstico: _____

Data da avaliação: ___/___/_____ Idade: _____

Hipótese diagnóstica: _____

Antropometria

MEDIDA	VALOR	INTERPRETAÇÃO
Peso (Kg)		-
Altura (cm)		-
IMC		
Z-escore P/I		
Z-escore E/I		
Z-escore IMC/I		

Exames laboratoriais

EXAME	VALOR	INTERPRETAÇÃO
Colesterol total		
LDL-colesterol		
HDL-colesterol		
Triglicérides		
Glicemia		
Ácido úrico		

DADOS FINAL

Data da avaliação: ___/___/_____

Idade: _____

Hipótese diagnóstica: _____

Tempo de acompanhamento: _____

Antropometria

MEDIDA	VALOR	INTERPRETAÇÃO
Peso (Kg)		-
Altura (cm)		-
IMC		
Z-escore P/I		
Z-escore E/I		
Z-escore IMC/I		

Exames laboratoriais

EXAME	VALOR	INTERPRETAÇÃO
Colesterol total		
LDL-colesterol		
HDL-colesterol		
Triglicérides		
Glicemia		
Ácido úrico		