

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Pós-graduação em Ciências da Saúde – Programa de Saúde da Criança e do Adolescente

Mariana Pena Costa

GLICOGENOSES HEPÁTICAS NO BRASIL: INQUÉRITO NACIONAL

Belo Horizonte

2025

Mariana Pena Costa

GLICOGENOSES HEPÁTICAS NO BRASIL: INQUÉRITO NACIONAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Orientadora: Dra. Eleonora Druve Tavares Fagundes

Co-Orientador: Dr. Alexandre Rodrigues Ferreira

Belo Horizonte

2025

C837g Costa, Mariana Pena.
Glicogenoses hepáticas no Brasil [recurso eletrônico]: inquérito nacional. / Mariana Pena Costa. -- Belo Horizonte: 2025.
125f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Eleonora Druve Tavares Fagundes.
Coorientador (a): Alexandre Rodrigues Ferreira.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Doença de Depósito de Glicogênio Tipo I. 2. Doença de Depósito de Glicogênio Tipo III. 3. Doença de Depósito de Glicogênio. 4. Evolução Clínica. 5. Cirrose Hepática. 6. Dissertação Acadêmica. I. Fagundes, Eleonora Druve Tavares. II. Ferreira, Alexandre Rodrigues. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: QU 265.5.C3

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA - CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE
ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às oito horas do dia quatro de fevereiro de dois mil e vinte e cinco, na sala 526 (sala de Videoconferência do CPG), 5º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a defesa de dissertação de mestrado da aluna **MARIANA PENA COSTA**, número de registro 2023651365, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente. A Presidência da sessão coube à Prof.ª Eleonora Druve Tavares Fagundes - Orientadora (UFMG). Inicialmente a Presidente após dar conhecimento aos presentes sobre o teor das Normas Regulamentares do trabalho final de Pós-Graduação, fez a apresentação da Comissão Examinadora, assim, constituída pelos seguintes Professores Doutores: Eleonora Druve Tavares Fagundes - Orientadora (UFMG), Adriana Teixeira Rodrigues (UFMG), Thais Costa Nascentes Queiroz (UFG), através de transmissão eletrônica de videoconferência pela Plataforma LifeSize e Alexandre Rodrigues Ferreira - Coorientador (UFMG). Em seguida a Presidente autorizou a aluna a iniciar a apresentação de seu trabalho final intitulado **"GLICOGENOSES HEPÁTICAS NO BRASIL: INQUÉRITO NACIONAL"**. Seguiu-se à arguição pela comissão Examinadora, com a respectiva defesa da aluna. Logo após a Comissão reuniu-se sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado da avaliação do trabalho final da aluna e considerou a dissertação **Aprovada**. O resultado final foi comunicado publicamente à aluna pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou presente ata que, após lida, será assinada eletronicamente por todos os membros da Comissão Examinadora presente através do SEI (Sistema Eletrônico de Informações) do Governo Federal.

Belo Horizonte, 04 de fevereiro de 2025



Documento assinado eletronicamente por **Eleonora Druve Tavares Fagundes, Membro de comissão**, em 06/03/2025, às 15:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alexandre Rodrigues Ferreira, Diretor(a) adjunto(a)**, em 06/03/2025, às 16:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Thais Costa Nascentes Queiroz, Usuário Externo**, em 06/03/2025, às 18:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Adriana Teixeira Rodrigues, Professora do Magistério Superior**, em 11/03/2025, às 17:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4018859** e o código CRC **28EB12B0**.

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE -
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

Reitora: Prof.^a Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof.^a Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Fernando Marcos dos Reis

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof.^a Alamanda Kfoury Pereira

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Prof.^a Cristina Gonçalves Alvim

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof.^a Eli Iola Gurgel Andrade

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof.^a Mônica Versiani Nunes Pinheiro de Queiroz

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente: Prof.^a Débora Marques de Miranda

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente: Prof.^a Juliana Gurgel Giannetti

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente:

Prof.^a Ana Cristina Simões e Silva

Prof.^a Débora Marque de Miranda

Prof.^a Juliana Gurgel Giannetti

Prof.^a Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Prof.^a Luana Caroline dos Santos

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro

Dedico este trabalho à minha madrinha Deina,
que hoje é luz.

Agradecimentos

À Deus, pela vida e pelas oportunidades em meu caminho.

Aos meus pais Maria e Ramon, pelo amor incondicional e pelo zelo com minha educação. Aos meus irmãos Marcela e Márcio pelo companheirismo e incentivo em minhas escolhas.

Ao meu querido esposo André, por ser porto seguro, por colorir e significar meus dias, por estar presente em mais um pedaço da minha história.

Aos meus amados Samara e Felipe, por serem lar e família em Belo Horizonte.

Aos meus amigos Igor e Ana Luíza, pela nossa história e por me ajudarem a ser uma pessoa e profissional mais leve. Às minhas amigas Thayanne e Paula pela presença constante, sempre me auxiliando em meus novos caminhos.

Aos meus amigos do Hospital e Maternidade Octaviano Neves pela torcida e pelas trocas de plantão que permitiram que eu concluísse esta pós-graduação.

À equipe de Gastroenterologia Pediátrica da UFMG pela minha formação como especialista, pela amizade e por acreditarem em meu potencial. Especialmente à Paula que esteve ao meu lado nas dificuldades do último ano, me dando forças.

À querida Thais, pelos ensinamentos na orientação do TCC que foram alicerces para que eu pudesse me sentir mais capacitada ao programa de Mestrado.

Ao querido professor Rodrigo Rezende Arantes pela companhia nos últimos dois anos e pelo auxílio com os desafios dos exames genéticos.

Aos professores da pós-graduação por tantos ensinamentos.

Aos profissionais dos centros colaboradores, sem os quais, este trabalho não seria possível.

À doutora Fabiana Maria Kakehasi e à assistente administrativo Ana Paula Gontijo Rezende Leonel pela disponibilidade e auxílio no manejo do RedCap, plataforma central deste trabalho.

Ao querido professor Alexandre (Xexéu), pela paciência em todos esses anos de formação, por todos os ensinamentos, pela confiança em meu trabalho.

À minha orientadora Eleonora, pela oportunidade de me pós-graduar em uma universidade respeitável, da qual me orgulho grandemente, por me guiar com calma e tranquilidade nessa jornada, por não me deixar esmorecer, pelo ombro amigo nas dificuldades, por ser inspiração.

RESUMO

Objetivos: descrever as características clínicas, laboratoriais, tratamento e evolução de pacientes com glicogenose hepática acompanhados em centros de referência em hepatologia pediátrica do Brasil. Comparar os achados com o tipo de glicogenose hepática.

Métodos: estudo multicêntrico e retrospectivo de pacientes com diagnóstico de glicogenose hepática acompanhados em 13 centros brasileiros. Dados foram coletados de registros em prontuários médicos. Variáveis quantitativas foram descritas em mediana, primeiro e terceiro quartis. As categóricas em frequências absoluta e relativa. Para as comparações das quantitativas por tipo de glicogenose foi utilizado o teste de *Kruskal-Wallis*, e, das categóricas, os testes do *Qui-quadrado de Pearson* e *Teste Exato de Fisher*. Para comparar medidas em dois momentos distintos (admissão e última avaliação) em relação às variáveis de interesse, foi aplicado o teste de *Wilcoxon*. Resultados foram significativos se probabilidade de significância inferior a 5% ($p < 0,05$).

Resultados: Foram incluídos 132 pacientes, 47,8% com glicogenose hepática tipo I, 9,8% com tipo III, 0,8% com tipo IV, 4,5% com tipo VI e 37,1% com tipo IX. Pacientes com glicogenose tipo I, se manifestaram e foram diagnosticados mais precocemente: medianas de 4 ($p < 0,001$) e 52,8 ($p < 0,034$) meses respectivamente. Manifestaram mais episódios de hipoglicemia na apresentação clínica ($p < 0,001$), maior frequência de sobrepeso e obesidade ($p = 0,006$), valores mais altos de colesterol total ($p = 0,04$), triglicérides ($p < 0,001$), lactato venoso ($p < 0,001$) e ácido úrico ($p < 0,001$) à admissão. Na evolução, apresentaram mais frequentemente, microalbuminúria ($p < 0,001$), outras alterações renais ($p < 0,001$) como nefromegalia (57,7%), nefrolitíase (34,6%) e hipertensão arterial (30,8%), infecções com internação ($p < 0,001$), hiperuricemia com necessidade de alopurinol ($p < 0,001$) e adenomas hepáticos ($p = 0,003$). Os três transplantados hepáticos eram do tipo I devido a adenomas e/ou descompensações frequentes. Necessitaram de tratamento com amido cru mais precocemente ($p < 0,001$), de um maior número de doses diárias ($p < 0,001$) e noturnas ($p < 0,001$). Houve melhora significativa das aminotransferases, lípidos e lactato no seguimento. Um paciente Ia, faleceu com 1,5 anos por sepse. Pacientes com glicogenose tipo III apresentaram, mais frequentemente, valores elevados de fosfatase alcalina ($p = 0,003$), alanino aminotransferase ($p < 0,001$) e aspartato aminotransferase ($p < 0,001$) à admissão. Durante a evolução, apresentaram mais alteração de creatinofosfoquinase total ($p < 0,001$), maior incidência de miopatia esquelética ($p = 0,028$) e cardiomiopatia ($p < 0,001$). Houve melhora significativa da alanino aminotransferase no seguimento. Pacientes com tipo IX também apresentaram, mais frequentemente, alteração de

aspartato aminotransferase ($p<0,001$) e alanino aminotransferase ($p<0,001$) à admissão. Houve menor necessidade de uso de amido cru ($p<0,001$), e, melhora significativa de comprimento ($p=0,007$), índice de massa corporal ($p=0,020$) e aminotransferases ao longo do seguimento. Evolução para cirrose ocorreu apenas em pacientes do tipo IX (em 10,2%) em idade mediana de 3,5 anos.

Conclusão: Considerar alta suspeição de glicogenose hepática tipo I em pacientes com história de hepatomegalia, hipoglicemia persistente, alteração laboratorial de lípidos, lactato e ácido úrico visando diagnóstico e tratamento precoces. Acompanhar do ponto de vista renal, infeccioso e para formação de adenomas hepáticos. Acompanhar pacientes com glicogenose tipo III com atenção para desenvolvimento de miopatia e cardiomiopatia. Acompanhar pacientes com tipo IX com atenção à função hepática, pelo risco de evolução com cirrose hepática.

Palavras-chave: doença de depósito de glicogênio tipo I, doença de depósito de glicogênio tipo III, doença de depósito de glicogênio tipo IX.

ABSTRACT

Objectives: To describe clinical and laboratory characteristics, treatment and outcomes of patients with hepatic glycogenosis followed at pediatric hepatology referral centers in Brazil. And to compare the findings with the type of hepatic glycogenosis.

Methods: Multicenter and retrospective study of patients diagnosed with hepatic glycogenosis followed at 13 Brazilian centers. Data were collected from medical records. Quantitative variables were described as median, first and third quartiles. Categorical variables were described as absolute and relative frequencies. The Kruskal-Wallis test was used to compare quantitative variables by type of glycogenosis. Pearson's chi-square test and Fisher's exact test were used to compare categorical variables. The Wilcoxon test was used to compare measurements at two different moments (admission and last evaluation) of the variables of interest. Results were significant if the probability of significance was less than 5% ($p < 0.05$).

Results: A total of 132 patients were included, 47.8% with type I hepatic glycogenosis, 9.8% with type III, 0.8% with type IV, 4.5% with type VI and 37.1% with type IX. Patients with type I glycogenosis manifested and were diagnosed earlier: medians of 4 ($p < 0.001$) and 52.8 ($p < 0.034$) months, respectively. They manifested with more episodes of hypoglycemia at clinical presentation ($p < 0.001$), higher frequency of overweight and obesity ($p = 0.006$), higher values of total cholesterol ($p = 0.04$), triglycerides ($p < 0.001$), venous lactate ($p < 0.001$) and uric acid ($p < 0.001$) upon admission. During follow-up, they presented, more frequently, microalbuminuria ($p < 0.001$), other renal alterations ($p < 0.001$) such as nephromegaly (57.7%), nephrolithiasis (34.6%) and arterial hypertension (30.8%), infections requiring hospitalization ($p < 0.001$), hyperuricemia requiring allopurinol ($p < 0.001$) and hepatic adenomas ($p = 0.003$). The three liver transplant recipients were type I due to adenomas and/or frequent decompensations. They required treatment with raw starch earlier ($p < 0.001$), a greater number of daily ($p < 0.001$) and nocturnal ($p < 0.001$) doses. There was a significant improvement in aminotransferases, lipids and lactate during follow-up. One patient type Ia died at 1.5 years of age due to sepsis. Patients with glycogen storage disease type III more frequently presented elevated values of alkaline phosphatase ($p = 0.003$), alanine aminotransferase ($p < 0.001$) and aspartate aminotransferase ($p < 0.001$) upon admission. During follow-up, they presented more alterations in total creatine phosphokinase ($p < 0.001$), higher incidence of skeletal myopathy ($p = 0.028$) and cardiomyopathy ($p < 0.001$). There was a significant improvement in alanine aminotransferase during the follow-up. Patients with type IX also presented, more frequently, alterations in aspartate aminotransferase ($p < 0.001$) and alanine aminotransferase ($p < 0.001$).

upon admission. There was a lesser need for the use of raw starch ($p<0.001$), and significant improvement in length ($p=0.007$), body mass index ($p=0.020$) and aminotransferases during the follow-up. Evolution to cirrhosis occurred only in type IX patients (in 10.2%) at a median age of 3.5 years.

Conclusion: It's important to consider a high suspicion of type I hepatic glycogenosis in patients with history of hepatomegaly, persistent hypoglycemia, and laboratory alterations in lipids, lactate, and uric acid, aiming at early diagnosis and treatment. Monitor patients from a renal and infectious point of view, as well as for the formation of hepatic adenomas. Monitor patients with type III glycogenosis, paying attention to the development of myopathy and cardiomyopathy. Monitor patients with type IX, paying attention to liver function, due to the risk of progression to liver cirrhosis.

Keywords: glycogen storage disease type I, glycogen storage disease type III, glycogen storage disease type IX.

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

Seção: INTRODUÇÃO

Quadro 1 As glicogenoses hepáticas conforme o tipo de herança, gene afetado, tipo de defeito enzimático ou de transportador e principais manifestações clínicas.....	18
---	----

Seção: MÉTODOS

Quadro 1 Classificação antropométrica por faixa etária.....	54
--	----

Seção: RESULTADOS – ARTIGO ORIGINAL

Figura 1 Seleção de pacientes com diagnóstico confirmado de glicogenose hepática por meio de teste genético e/ou avaliação de atividade enzimática.....	61
Figura 2 Porcentagem de pacientes com glicogenoses I, III e IX apresentando, à biópsia hepática, coloração positiva para PAS sensível a diastase, célula vegetal, esteatose, fibrose e cirrose hepática.....	71

LISTA DE TABELAS

Seção: REVISÃO DE LITERATURA

Tabela 1	Principais estudos descritivos multicêntricos de glicogenose hepática tipo I, número de centros envolvidos em cada e casuísticas.....	24
Tabela 2	Idades de início de sintomas e principais manifestações clínicas e laboratoriais iniciais ou à admissão no estudo, em pacientes com glicogenose hepática Ia e Ib, de acordo com estudos multicêntricos.....	25
Tabela 3	Principais complicações gastrointestinais, hepáticas, hema-tológicas e renais, em pacientes com glicogenoses Ia e Ib de acordo com os estudos multicêntricos.....	26
Tabela 4	Principais complicações endocrinológicas, neurológicas, ósseas e imunológicas / infecciosas, em pacientes com glicogenoses Ia e Ib de acordo com os estudos multicêntricos.....	29
Tabela 5	Evolução para transplante hepático (e indicações) ou óbito (e causas) de acordo com os principais estudos multicêntricos.....	32
Tabela 6	Principais estudos descritivos de pacientes com glicogenose tipo III conforme número de pacientes, idade e sinais e sintomas à apresentação ou diagnóstico.....	34
Tabela 7	Principais estudos descritivos de pacientes com glicogenose tipo III conforme tipos de complicações sistêmicas ao longo da vida.....	37
Tabela 8	Principais estudos observacionais descritivos de pacientes com glicogenose tipo IX discriminando por tipo, sexo, idade de apresentação clínica e ao diagnóstico.....	39
Tabela 9	Principais estudos observacionais descritivos de pacientes com glicogenose tipo IX mostrando manifestações clínicas iniciais, exames laboratoriais à admissão e presença de fibrose ou adenoma à biópsia hepática.....	40

Seção: MÉTODOS

Tabela 1	Classificação da presença e grau de fibrose hepática conforme Metavir.....	54
-----------------	--	----

Seção: RESULTADOS – ARTIGO ORIGINAL

Tabela 1	Características gerais (sexo, idade de apresentação, suspeita, admissão, diagnóstico, última avaliação e manifestação inicial) de acordo com cada tipo de glicogenose hepática.....	62
Tabela 2	Características gerais dos pacientes com glicogenose hepática tipos I, III e IX, conforme sexo, idade aos primeiros sintomas, à suspeita diagnóstica e ao diagnóstico, consanguinidade e história familiar.....	64
Tabela 3	Caracterização dos pacientes com glicogenose hepática tipo I, III e IX conforme variáveis antropométricas (z escores de peso, comprimento e IMC à admissão e na última avaliação nos serviços de referência).....	65
Tabela 4	Comparação entre os tipos de glicogenose hepática I, III e IX e manifestações que levaram à suspeita do diagnóstico de glicogenose hepática.....	67
Tabela 5	Comparação entre os tipos de glicogenose hepática I, III e IX e exames laboratoriais à admissão no centro de referência.....	68
Tabela 6	Comparação entre os exames laboratoriais AST, ALT, GGT, FA, colesterol total, triglicérides, lactato venoso e ácido úrico, à admissão e final (na última consulta) por tipo de glicogenose.....	69
Tabela 7	Complicações e desfechos apresentados pelos pacientes durante o seguimento nos centros de referência, de acordo com os tipos de glicogenose hepática I, III, VI e IX.....	73
Tabela 8	Caracterização do tratamento com amido cru durante o seguimento nos centros de referência, de acordo com os tipos de glicogenose hepática I, III e IX.....	76
Tabela 9	Características com associação estatística (gerais, clínicas, laboratoriais, evolutivas, desfechos e tratamentos) de acordo com cada tipo de glicogenose e, características que podem ser comuns a todos.....	78

LISTA DE ABREVIATURAS

AAV	Vetor vírus adeno-associado
ADNPM	Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor
AFP	Alfafetoproteína
AGL	Amilo-1,6-Glicosidase
ALT	Alanino aminotransferase
AR	Autossômico recessivo
AST	Aspartato aminotransferase
CEA	Antígeno carcinoembrionário
CHC	Carcinoma hepatocelular
CK	Creatinofosfoquinase
DII	Doença inflamatória intestinal
DMO	Densidade mineral óssea
FA	Fosfatase Alcalina
FVW	Fator de von Willebrand
G6PC	Glicose-6-Fosfatase
G-CSF	Fator estimulador de colônia de granulócitos
GEHPed	Grupo de estudos em hepatologia pediátrica
GGT	Gama glutamil transferase
GH-IGF1	Hormônio do crescimento - Fator de crescimento semelhante à insulina
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IMC	Índice de massa corporal
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LSN	Limite superior da normalidade
PAS	Ácido periódico de Schiff
PHKA2	Fosforilase quinase subunidade alfa 2
PHKB	Fosforilase quinase subunidade beta
PHKG2	Fosforilase quinase subunidade gama 2
POI	Pós-operatório imediato
QI	Quoeficiente de inteligência
SI	Sem informação
SOP	Síndrome de ovários policísticos
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TDAH	Transtorno de déficit de aprendizado e hiperatividade
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
VUS	Variante de significado incerto

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
Referências bibliográficas	20
2- REVISÃO DE LITERATURA	21
2.1 – Introdução	21
2.2 – Metodologia	23
2.3 – Análise descritiva de pacientes com glicogenose hepática	23
2.3.1 – Glicogenose hepática tipo I	23
2.3.2 – Glicogenose hepática tipo III	34
2.3.3 – Glicogenose hepática tipo IX	38
2.4 – Conclusão	41
Referências bibliográficas	43
3 – OBJETIVOS	50
3.1 – Objetivo geral	50
3.2 – Objetivos específicos	50
4 – MÉTODOS	50
4.1 – Desenho do estudo e participantes	50
4.2 – Critérios de inclusão	51
4.3 – Critérios de exclusão	51
4.4 – Variáveis analisadas	51
4.4.1 – Variáveis clínicas	51
4.4.2 – Variáveis laboratoriais	52
4.4.3 – Variáveis evolutivas	52
4.4.4 – Variáveis de tratamento	52
4.5 – Conceitos utilizados:	53
4.5.1 - Desvios do crescimento normal	53
4.5.2 – Hipoglicemia	53

4.5.3 – Fibrose hepática	54
4.5.4 – Comprometimento renal	54
4.5.5 – Sangramento anormal	54
4.5.6 – Comprometimento ósseo	54
4.5.7 – Hiperuricemia e gota	54
4.5.8 – Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor	54
4.5.9 – Atraso puberal	55
4.5.10 – Adesão ao tratamento dietético	55
4.6 – Análise estatística	55
4.7 – Aspectos éticos	55
Referências bibliográficas	57
5- RESULTADOS – ARTIGO ORIGINAL: Glicogenoses hepáticas no Brasil: inquérito nacional	58
5.1- Introdução	58
5.2- Material e métodos	59
5.3- Resultados	60
5.3.1- Pacientes e características gerais	60
5.3.2 - Características clínicas e laboratoriais	66
5.3.3 - Evolução e desfechos	72
5.3.4 - Tratamento	76
5.4- Discussão	78
5.5- Conclusões	84
Referências bibliográficas	85
6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	89
7 – ANEXOS	90

1. INTRODUÇÃO

As glicogenoses são doenças genéticas raras e complexas inseridas no grupo dos erros inatos do metabolismo de carboidratos. São classificadas de acordo com defeitos enzimáticos específicos, levando em consideração os principais tecidos comprometidos. Assim, as glicogenoses com maior comprometimento hepático são as chamadas glicogenoses hepáticas e compreendem atualmente os tipos 0, I, III, IV, VI, IX e XI. Cursam com defeitos na síntese ou degradação do glicogênio que prejudicam a mobilização da glicose em situações de estresse orgânico^{1,2}.

As glicogenoses hepáticas têm uma incidência de difícil estimativa. São escassos os estudos epidemiológicos com amostras populacionais significativas. A maioria dos estudos são observacionais e heterogêneos e apenas citam o número de diagnósticos realizados em determinado centro por período de tempo comparando-os com o número de nascidos vivos na mesma época³. Assim, calcula-se uma incidência global aproximada de 1:10.000 a 1:40.000 nascidos vivos³⁻⁶.

Manifestam-se em qualquer idade, desde o período neonatal até a vida adulta, principalmente com hepatomegalia e hipoglicemia de jejum, em graus variados, a depender do tipo envolvido. Especialmente no tipo I, em que os episódios de hipoglicemia são mais graves e persistentes, podem ocorrer alterações laboratoriais secundárias como acidose láctica, hiperuricemia e hipertrigliceridemia mais significativa, bem como sintomas desse desarranjo metabólico agudo como alteração de sensório, respiração acidótica e até crises convulsivas. Nos tipos III e IX, devido ao adequado funcionamento da gliconeogênese, as hipoglicemias e seus sintomas são menos intensos. Laboratorialmente são consideradas formas cetóticas, pois há pouca elevação de lactato e ácido úrico, mas uma cetose mais evidente^{1,2,7}.

Devido ao comprometimento da homeostase glicêmica, suas manifestações e complicações são multissistêmicas. Existem manifestações que podem sinalizar para maior suspeita de um ou outro determinado tipo, como é o caso das infecções recorrentes associadas a neutropenia no tipo Ib e comprometimento muscular esquelético e/ou cardíaco nos tipos III e IV⁸⁻¹⁰ (Tabela 1).

Apesar disso, são, em geral, clinicamente indistinguíveis entre si, e os sinais e sintomas, isoladamente, são insuficientes para a confirmação do diagnóstico. A biópsia hepática é um exame invasivo e requer adequado processamento do tecido⁹. O acúmulo de glicogênio em hepatócitos com padrão de célula vegetal é altamente sugestivo, no entanto, a avaliação da

atividade enzimática é crucial para confirmação^{8,9}. Os testes genéticos são opções menos invasivas. Em revisão sistemática de 2020, Beyzaei e colaboradores sugerem¹¹, diante de história típica e forte suspeita clínico-laboratorial, o uso do sequenciamento genético alvo de última geração como padrão-ouro de diagnóstico pelo melhor custo-benefício. O exoma e a biópsia hepática ficariam reservados para casos não identificados pelo sequenciamento gênico.

Quadro 1. As glicogenoses hepáticas conforme o tipo de herança, gene afetado, tipo de defeito enzimático ou de transportador e principais manifestações clínicas.

Tipo de glicogenose hepática	Tipo de herança / Gene afetado	Enzima ou transportador comprometido	Principais manifestações clínicas
0a	AR* / GYS2	Glicogênio sintase hepática	Hipoglicemia, ausência de hepatomegalia, hiperglicemia pós-prandial.
Ia	AR* / G6PC1	Glicose-6-fosfatase	Hipoglicemia de jejum, hepatomegalia, fácies de boneca, acidemia, aumento de lactato, triglicérides, colesterol, ácido úrico.
Ib	AR* / SLC37A4	Glicose-6-fosfato translocase	Semelhante ao Ia e neutropenia persistente ou cíclica, doença inflamatória intestinal, infecções de repetição.
IIIa e IIIb	AR* / AGL	Enzima desramificadora	Hipoglicemia de jejum, menos intensa que tipo I, hepatomegalia, aumento de aminotransferases, aumento de cratínofosfoquinase no tipo IIIa. Lactato, lípides e ácido úrico normais ou pouco elevados.
IV	AR* / GBE1	Enzima ramificadora	Hepatoesplenomegalia nos primeiros anos de vida, miopatia. Sem hipoglicemia, lactato normal. Aumento de aminotransferases
VI	AR* / PYGL	Glicogênio fosforilase hepática	Hipoglicemia de jejum, menos intensa que tipo I, hepatomegalia, aumento de aminotransferases.
IXa IXb IXc	Ligada ao X / PHKA2 AR* / PHKB AR* / PHKG2	Fosforilase quinase subunidade alfa Fosforilase quinase subunidade beta Fosforilase quinase subunidade gama	Hepatomegalia, hipoglicemia de jejum, menos severa, aumento de aminotransferases, fadiga e baixa tolerância ao exercício.
Fanconi-Bickel (XI)	AR* / SLC2A2	Transportador de glicose GLUT-2	Hepatomegalia, hipoglicemia, doença tubular renal, aumento de aminotransferases.

Adaptado de Witters; Morava-Kozicz; Gishan, 2021¹ e Gülmüş; Özen, 2023¹²

*AR: autossômica recessiva.

Embora descrita pela primeira vez em 1929, por se tratar de doença rara e de difícil diagnóstico, estudos com casuística significativa são escassos, o que justifica um estudo multicêntrico. Este estudo visa a avaliação clínica, laboratorial e evolutiva da população pediátrica com glicogenose hepática dos principais centros de hepatologia pediátrica de todo Brasil. A maior casuística permite avaliação de número relevante de pacientes e descrição mais fidedigna de suas especificidades, complicações e evolução. Além disso, uma vez que o principal tratamento é o controle dietético, possibilita avaliar se o comportamento e evolução em um país como o nosso, com nossas características e cultura, é semelhante ao de outros países³.

A análise destes dados apresenta grande potencial para agregar maior conhecimento a essa área da hepatologia pediátrica. Traz como contribuição à literatura conhecer as manifestações, a evolução e fatores prognósticos em uma doença genética rara e com casuísticas limitadas na literatura, em um país de proporção continental.

Este trabalho será apresentado no formato que se enquadra nas determinações do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – área de concentração Saúde da Criança e do Adolescente, que permite que as dissertações de mestrado e teses de doutorado sejam apresentadas sob a forma de artigos científicos.

Sua estruturação foi elaborada da seguinte maneira:

- 2- Revisão da literatura;
- 3- Objetivo;
- 4- Métodos;
- 5- Resultados: artigo original;
- 6- Considerações finais;
- 7- Anexos.

Referências bibliográficas

1. Witters P, Morava-Kozicz E, Ghishan FK. Inborn Errors of Carbohydrate Metabolism. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. Liver disease in children. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2021. p.455-483.
2. Stone WL, Basit H, Adil A. Glycogen Storage Disease [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083788/>.
3. Zelei T, Kovacs S, Finn PF, Nagy D, Vanja S, Carlson K, et al. Systematic literature review of the epidemiology of glycogen storage disease type 1a. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2023 Aug 25;36(9):809–17.
4. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. Pediatrics. 2000 Jan;105(1):e10.
5. Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, Caruso U, Sabetta G, Uziel G, et al. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: A national retrospective survey. The Journal of Pediatrics. 2002 Mar;140(3):321–9.
6. Moammar H, Cheriyan G, Mathew R, Al-Sannaa N. Incidence and patterns of inborn errors of metabolism in the Eastern Province of Saudi Arabia, 1983-2008. Ann Saudi Med. 2010 Jul-Aug;30(4):271-7.
7. Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, Arn P, Bachrach B, Bali DS, et al; ACMG Work Group on Diagnosis and Management of Glycogen Storage Diseases Type VI and IX. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2019 Apr;21(4):772-789.
8. Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE, et al; ACMG. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. Genet Med. 2010 Jul;12(7):446-63.
9. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Bali DS, Boney A, et al; American College of Medical Genetics and Genomics. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med. 2014 Nov;16(11):e1.
10. Sentner CP, Hoogeveen IJ, Weinstein DA, Santer R, Murphy E, McKiernan PJ, et al. Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2016 Apr 22;39(5):697–704.
11. Beyzaei Z, Geramizadeh B, Karimzadeh S. Diagnosis of hepatic glycogen storage disease patients with overlapping clinical symptoms by massively parallel sequencing: a systematic review of literature. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2020 Oct 14;15(1).
12. Gümüş E, Özen H. Glycogen storage diseases: An update. World J Gastroenterol. 2023 Jul 7;29(25):3932-3963.

2- REVISÃO DE LITERATURA

2.1 – Introdução

A glicogenose hepática tipo I é uma doença hereditária, de caráter autossômico recessivo, na qual há comprometimento do sistema glicose-6-fosfatase (G6PC), presente no fígado, rins e intestino e envolvido nos processos de glicogenólise e gliconeogênese¹. O tipo Ia decorre de mutação no gene G6PC1 que leva a uma atividade deficiente da subunidade catalítica do sistema G6PC. Foi a primeira doença metabólica a ter seu defeito enzimático conhecido^{2,3}. O tipo Ib decorre de mutação no gene SLC37A4 que ocasiona um defeito no transportador G6PC translocase^{3,4}.

É uma das formas mais graves e também mais frequentes das glicogenoses hepáticas, chegando a representar cerca de 30% dos casos⁵. Subdivide-se em tipo Ia, o mais comum, ocorrendo em até 80% dos casos tipo I, e Ib, que representa cerca de 20%⁶. Possui uma incidência aproximada de 1:100.000, parecendo ter uma prevalência aumentada na população de judeus Ashkenazi, chegando a 1:20.000 nesta população⁷⁻⁹.

Em decorrência do comprometimento destas duas vias metabólicas (glicogenólise e gliconeogênese), hipoglicemias graves e precoces ocorrem com poucas horas de jejum. Além disso, o acúmulo intracelular do precursor glicose-6-fosfato ativa vias alternativas do metabolismo da glicose, com aumento de triglicérides, ácido láctico e ácido úrico. Sintomas associados a hipoglicemia podem ser graves e incluem sudorese, tremores, palidez, crises convulsivas, alteração do nível de consciência, podendo levar ao coma e até ao óbito¹.

Ademais, pacientes com glicogenose hepática tipo I, geralmente apresentam-se clinicamente com fácies de boneca (adiposidade facial), hepatomegalia, nefromegalia e déficit de crescimento com baixa estatura. Ao longo da infância e adolescência, podem apresentar complicações como nefrolitíase, glomerulopatia ou tubulopatia renal, adenomatose hepática, baixa densidade mineral óssea, sangramentos anormais, diarreia crônica ou recorrente, atraso puberal, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM). Pacientes com o tipo Ib especificamente, ainda podem apresentar neutropenia, persistente ou cíclica, com infecções graves e recorrentes e doença inflamatória intestinal^{3,10,11}.

A glicogenose hepática tipo III, também de caráter autossômico recessivo, decorre de mutação no gene AGL e consequente comprometimento da enzima desramificadora. A falta desta enzima resulta na degradação incompleta do glicogênio e seu acúmulo, principalmente no

fígado e músculos esquelético e cardíaco¹². Embora alguma glicose seja liberada através da fosforilase, os níveis de glicemia irão depender de fontes alternativas como a gliconeogênese obtida dos aminoácidos, e o metabolismo de outras hexoses (galactose e frutose)¹¹.

Tem uma prevalência estimada em 1:100.000 habitantes e corresponde a cerca de 24% de todos os tipos de glicogenose. Parece ter prevalência aumentada em algumas populações como nos canadenses Inuit, onde há uma das maiores prevalências mundiais, estimada em 1:2.500 habitantes^{7,13}.

Subdivide-se em IIIa, no qual a atividade enzimática está prejudicada no fígado e músculos e compreende cerca de 85% das glicogenoses tipo III. E IIIb quando acomete apenas o fígado, compreendendo os demais 15% dos casos^{12,13}. A glicogenose IIIa parece ter uma evolução mais grave e com mais complicações em comparação com IIIb¹⁴.

Manifesta-se geralmente no primeiro ano de vida, com hepatomegalia e sintomas de hipoglicemia geralmente menos intensos que no tipo I, podendo evoluir de forma grave, com miopatia esquelética ou cardiomiopatia^{12,14,15,16}.

Finalmente, a glicogenose hepática tipo IX resulta do comprometimento da enzima fosforilase quinase. Esta enzima é responsável pela ativação da enzima glicogênio fosforilase, envolvida na conversão do glicogênio hepático em glicose-1-fosfato, importante passo da glicogenólise^{17,18}. É composta por 4 subunidades: alfa, beta, gama e delta. O sítio catalítico da enzima encontra-se na subunidade gama, as demais funcionam como subunidades regulatórias^{1,19}.

As subunidades da fosforilase quinase hepática são codificadas por diferentes genes. PHKA2 para alfa, PHKB para beta e PHKG2 para gama. Variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas presentes nesses genes são responsáveis pelos subtipos de glicogenose hepática IXa, IXb e IXc respectivamente, sendo a primeira uma herança ligada ao X, e as demais, autossômicas recessivas^{1,19}. Por se tratar de herança ligada ao X, a glicogenose IXa, diferentemente da IXb e IXc, tem uma incidência maior em pacientes do sexo masculino, podendo representar mais de 90% dos casos relatados nos estudos observacionais de glicogenose tipo IX²⁰⁻²².

É também uma das glicogenoses hepáticas mais frequentes, representando cerca de 25% de todos os casos, e tem uma incidência aproximada de 1:100.000 nascidos vivos. Dentre seus subtipos, o tipo IXa é o mais comum e compõe cerca de 75% dos casos de glicogenose hepática tipo IX¹⁹.

Apresenta um grande espectro de apresentação clínica, variando desde casos assintomáticos ou oligossintomáticos até casos mais graves com cirrose hepática, e envolvendo os mais diversos órgãos e sistemas, o que pode dificultar o diagnóstico^{20,23}.

O diagnóstico definitivo das glicogenoses hepáticas requer avaliação da atividade enzimática ou, preferencialmente, identificação da mutação específica por meio de teste genético. O tratamento é complexo e requer equipe multiprofissional. Tem, como objetivo primordial, evitar os episódios de hipoglicemia e suas consequências metabólicas por meio da oferta de carboidratos complexos, como o amido cru, estrategicamente distribuídos ao longo do dia^{3,11}.

2.2 – Metodologia

Foi feita uma revisão não sistemática dos artigos mais relevantes na literatura médica, preferencialmente os multicêntricos, contendo informações clínicas, laboratoriais e evolutivas de pacientes com glicogenose hepática tipos I, III e IX nos últimos 20 anos. Foi utilizada a plataforma CAPES para acesso ao buscador de referências da Web of Science e aos artigos originais nas bases de dados médicas disponíveis: MEDLINE, PUBMED, Elsevier, Scielo e Lilacs. Foram incluídos trabalhos nos idiomas Inglês, Espanhol ou Português. Os termos utilizados nas buscas foram: “glycogen storage disease type I”, “Von Gierke’s disease”, “glycogen storage disease type III” e “glycogen storage disease type IX” seguidos dos termos “diagnosis”, “signs and symptoms”, “laboratory”, “growth”, “kidney”, “bone density”, “anemia”, “diarrhea”, “inflammatory bowel disease”, “myopathy”, “cardiomyopathy”, “adenoma”, “treatment”, “clinical evolution”, “liver cirrhosis”, “carcinoma hepatocellular” ou “liver transplantation”. Foram incluídos também, alguns trabalhos relacionados nas referências dos artigos inicialmente selecionados, mesmo que em período anterior ao previamente definido.

2.3 – Análise descritiva de pacientes com glicogenose hepática

2.3.1 – Glicogenose hepática tipo I

No Brasil e no mundo, a maioria dos estudos já publicados é unicêntrico. Há poucos estudos multicêntricos com caracterização clínico-laboratorial e evolutiva, a maioria proveniente da Europa (Tabela 1). O maior deles, de Rake e colaboradores⁶ (2002), foi publicado há mais de 20 anos e conta com a maior casuística da literatura: 288 pacientes de 12

países europeus. Trata-se de estudo detalhado que, ainda hoje, é importante referência em estudos de glicogenose hepática tipo I⁶. No Brasil, o estudo com maior casuística já publicado, tratou exclusivamente da descrição genética de 125 pacientes com glicogenose hepática, sendo 76 do tipo I²⁴. Estudos brasileiros contendo descrição clínico-laboratorial de pacientes tipo I têm casuística limitada, variando de sete a vinte e um pacientes²⁵⁻²⁷. Não há estudo multicêntrico compreendendo características clínicas, laboratoriais e evolutivas de glicogenose hepática tipo I, no país, até o momento.

Tabela 1. Principais estudos descritivos multicêntricos de glicogenose hepática tipo I, número de centros envolvidos em cada e casuísticas.

Autores e ano de publicação	Centros	Número de pacientes (por tipo de GSDI)
Smit <i>et al.</i> , 1993 ²⁸	5 centros europeus	41 (Ia)
Visser <i>et al.</i> , 2000 ¹⁰ e Rake <i>et al.</i> , 2002 ^{6*}	16 centros de 12 países europeus	288 (231 Ia / 57 Ib)
Melis <i>et al.</i> , 2005 ³⁰	6 centros italianos	25 (Ib)
Kaiser <i>et al.</i> , 2019 ³¹	4 centros suíços	25 (22 Ia / 3 Ib)
Halligan <i>et al.</i> , 2021 ³²	7 centros ingleses	35 (Ib)

*As duas publicações referem-se aos mesmos pacientes.

Devido ao comprometimento simultâneo da glicogenólise e gliconeogênese, os pacientes, frequentemente, apresentam episódios de hipoglicemia grave com poucas horas de jejum, que podem ocorrer desde o período neonatal. Esta é a característica mais marcante da doença. No estudo multicêntrico de Rake e colaboradores⁶ (2002), em cerca de um terço dos pacientes, a doença manifestou-se com menos de 1 mês de vida, predominantemente na forma de hipoglicemia. Em cerca de 80% das glicogenoses tipo Ia e 90% das tipo Ib, manifestou-se com menos de 1 ano de idade (Tabela 2).

Outras manifestações clínicas iniciais ou à admissão em serviço de referência também frequentemente observadas nas glicogenoses hepáticas tipo I são: aumento de volume abdominal ou hepatomegalia em até 98% dos casos, sintomas de desarranjo metabólico em até 71% dos pacientes, déficit de crescimento em até 46%, infecções recorrentes em até 41% de pacientes com o tipo Ib^{6,10,28} (Tabela 2).

O desarranjo metabólico com elevação de lípidos, ácido úrico e lactato venoso, decorre do descontrole glicêmico. A hiperuricemia pode levar a complicações como deposição de cálculos renais de ácido úrico e a gota. Em Rake e colaboradores (2002), complicações da hiperuricemia ocorreram em 14% dos 288 pacientes avaliados, sendo cálculo renal a mais frequente (artrite gotosa e tofo foram outras).

Hipertrigliceridemia pode levar ao surgimento de xantomas e, embora infrequentes, há casos de pancreatite aguda⁶. Em associação com a hipertrigliceridemia, estes pacientes apresentam, também, hipercolesterolemia, principalmente às custas da elevação de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) com lipoproteína de alta densidade (HDL) reduzida, o que constitui um perfil proaterogênico. E, embora a associação de glicogenose hepática tipo I com aumento de risco cardiovascular seja ainda controversa, estudo caso controle de Bernier e colaboradores³² (2009) mostrou maior disfunção endotelial arterial em pacientes com este tipo de glicogenose, o que poderia predispor a um risco aumentado de eventos isquêmicos no futuro, incluindo o de acidente vascular³². Ainda assim, eventos cardiovasculares não costumam ocorrer em idade pediátrica. Uma das hipóteses para justificar essa proteção seria a redução do fator de von Willebrand (FVW) associada à disfunção plaquetária, principalmente em pacientes com o tipo Ia, com redução do risco de formação de trombos nos pacientes com disfunção endotelial^{3,34}.

Tabela 2. Idades de início de sintomas e principais manifestações clínicas e laboratoriais iniciais ou à admissão no estudo, em pacientes com glicogenose hepática Ia e Ib, de acordo com estudos multicêntricos.

Autores e ano de publicação	Mediana de idade no início dos sintomas	Principais manifestações clínicas e laboratoriais (%)
Smit, 1993 ²⁸	SI*	À admissão: hepatomegalia (98%), hipoglicemia persistente (15%), hipercolesterolemia (82%), hipertrigliceridemia (85%), hiperuricemia (54%), falência de crescimento (46%).
Visser <i>et al.</i> , 2000 ¹⁰ e Rake <i>et al.</i> , 2002 ⁶	6 meses Ia e 4 meses Ib	Iniciais: Abdome proeminente (83%), sintomas de desarranjo metabólico devido a hipoglicemia (71%), falência de crescimento (25%), infecções recorrentes (3% Ia e 41% Ib), hipotonia muscular (13%) e ADNPM ** (7%)

*SI: sem informação. **ADNPM: Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.

A curto, médio e longo prazo, as glicogenoses hepáticas Ia e Ib podem cursar com uma série de complicações, envolvendo múltiplos sistemas (tabelas 3 e 4). Todas as complicações são comuns aos tipos Ia e Ib, no entanto, a presença de neutropenia persistente ou cíclica, associada ou não a infecções graves e recorrentes e às doenças inflamatórias intestinais é característica marcante do tipo Ib³. Nestes pacientes, a incidência de doença inflamatória intestinal (DII) variou de 11,4 a 40%. Já os adenomas parecem ser mais frequentes no tipo Ia e sua incidência variou de 4,5 a 44%^{6,10,29-31}.

Tabela 3. Principais complicações gastrointestinais, hepáticas, hematológicas e renais, observadas em pacientes com glicogenoses Ia e Ib de acordo com os estudos multicêntricos.

Autores e ano de publicação	Principais complicações sistêmicas (%)			
	Gastrointestinais (exceto hepáticas)	Hepáticas	Hematológicas	Renais
Smit, (1993) ²⁸	SI*	Adenomas (28%)	Disfunção plaquetária (25%)	Aumento na taxa de filtração glomerular (SI*)
Visser <i>et al.</i> , 2000 ¹⁰ e Rake <i>et al.</i> , 2002 ⁶	Diarréia crônica (35% Ia e 55% Ib), DII** (17,5% Ib), pancreatite (1%), colelitíase (0,7%)	Adenomas (16%)	Tendência hemorrágica (23%), neutropenia (87% Ib), anemia (27,3 %Ia e 38,5%Ib)	Proteinúria (13%), microalbuminúria (31%), HAS*** (6%), doença glomerular (1,4%), nefrolitíase (SI)
Melis <i>et al.</i> , 2005 ²⁹	DII** (40% Ib)	Adenomas (4,5% Ib)	Episódios de neutropenia (72% Ib)	Doença glomerular (22,7% Ib)
Kaiser <i>et al.</i> , 2019 ³⁰	SI*	Adenomas (44%)	-	Microalbuminúria (59%)
Halligan <i>et al.</i> , 2021 ³¹	Diarréia crônica (30% Ib), úlceras orais (8% Ib), DII** (11,4% Ib)	0	Anemia microcítica e neutropenia (SI* Ib). Transplante de medula óssea por neutropenia e infecções recorrentes (5,7% Ib)	Proteinúria (8,5% Ib), nefrolitíase (5,7% Ib), nefrocalcinose e tubulopatia renal com doença renal terminal (2,8% Ib)

*SI: Sem informação. **DII: Doença inflamatória intestinal. ***HAS: Hipertensão arterial sistêmica.

A diarréia intermitente é frequente nos pacientes com glicogenose hepática tipo I, notadamente no tipo Ib³. Na coorte de Rake e colaboradores⁶ (2002), diarréia foi relatada em 35% dos pacientes com glicogenose hepática tipo Ia e 55% dos pacientes com Ib (Tabela 3). Na coorte de Halligan e colaboradores³¹ (2021), em pacientes com o tipo Ib, a diarréia foi o sintoma gastrointestinal mais frequente, sendo que 30% dos pacientes apresentavam diarréia já aos 2 anos de idade, possivelmente por DII de mecanismo fisiopatológico ainda pouco compreendido ou intolerância ao tratamento dietético com o amido cru (Tabela 3).

Apesar de ainda pouco compreendido, acredita-se que o mecanismo do desenvolvimento da DII possa estar associado à disfunção neutrofílica e neutropenia, presentes, predominantemente no tipo Ib, podendo ocorrer em mais de 80% destes pacientes precocemente^{28, 29} (Tabela 3). Na coorte de Visser e colaboradores¹⁰ (2000), todos os que foram diagnosticados com DII eram neutropênicos. Coorte retrospectiva de Takao e colaboradores²⁶ (2021) mostrou que todos os pacientes com Ib avaliados apresentaram episódio de neutropenia grave em algum momento do seguimento, sendo que em 28% houve diagnóstico confirmado de DII. Relato de caso de Alsultan e colaboradores³⁵ (2010) mostrou remissão clínica da DII

em paciente durante 16 anos com o uso de fator estimulador de colônia de granulócito (G-CSF), reforçando o papel da neutropenia da etiopatogênese das DIIs.

Uma das explicações para neutropenia seria um acúmulo do metabólito 1,5-anidroglicitol-6-fosfato no interior dos neutrófilos, inibindo o primeiro passo da glicólise e levando ao menor uso de glicose por estas células, ocasionando morte celular³⁶. Mais recentemente, tem sido explorado o uso da medicação Empaglifozin, com o objetivo de reduzir o acúmulo deste metabólito no interior dos neutrófilos. Diversos relatos de caso tem demonstrado melhora da contagem de neutrófilos com remissão da DII e melhora da qualidade de vida com o uso desta medicação³⁷⁻⁴¹.

Além do envolvimento no mecanismo fisiopatológico das DII, as neutropenias constituem fator de risco para infecções de repetição, muitas vezes graves, com necessidade de internação, podendo levar a quadros sépticos e óbito^{6,26}. Estudos multicêntricos descrevem infecções frequentes, muitas vezes acometendo região oral, perioral, perianal e perigastrostomia (Tabela 4)^{6,10,29,31}. Episódios persistentes de neutropenia levando a infecções recorrentes foram responsáveis pela indicação de transplante de medula óssea em 5,7% de pacientes com Ib no estudo de Halligan e colaboradores³¹ (2021) (Tabela 3).

Sangramentos anormais também são complicações das glicogenoses hepáticas tipo I. Acredita-se que estejam associados a deficiência FVW e/ou disfunção plaquetária^{3,34}. Em Mülhausen e colaboradores⁴² (2005), foram avaliados 10 pacientes com glicogenose hepática Ia, dos quais 6 apresentavam algum grau de deficiência de FVW. No estudo de Rake e colaboradores⁶ (2002) foi observada tendência hemorrágica em 23% dos pacientes, sendo a maioria na forma de epistaxe (19%) (Tabela 3). Outros tipos de sangramentos anormais já foram descritos, como em pós-operatórios^{6,43,44}. Estudo retrospectivo de Austin e colaboradores⁴⁵ (2013) mostrou incidência de menorragia em até 69% de pacientes com idades entre 23 e 48 anos.

A anemia esteve presente em 41,7% de pacientes com Ia e 71,8% dos pacientes com Ib, com tendência de aumento com a idade, na coorte de Wang e colaboradores⁴⁶ (2012). Nesta coorte observou-se que, no grupo com Ia, pacientes pré-adolescentes apresentaram mais quadros de anemia leve por deficiência de ferro. Os adultos apresentaram mais quadros de anemia com perfil de doença crônica, com associação de anemia com a presença de descontrole metabólico e adenomas hepáticos. Todos os indivíduos anêmicos e com adenomas recuperaram os níveis de hemoglobina após a ressecção dos mesmos. No grupo com Ib, 51% dos pacientes

apresentavam DII e houve correlação entre anemia e níveis mais elevados de proteína C reativa, sugerindo que essa possa ser uma causa importante de anemia nesses pacientes⁴⁶.

As complicações renais nas glicogenoses hepáticas tipo I se apresentam de diversas formas. O acúmulo de glicogênio nos rins e o controle metabólico inadequado têm sido apontados como os causadores da nefromegalia, da doença glomerular e tubulopatia renal nestes pacientes, sendo observada uma tendência de aumento de prevalência com a idade^{6,30,47}.

Estudos observacionais demonstraram a presença de nefromegalia em até 100% dos pacientes; entre 31 a 59% dos casos, houve detecção de microalbuminúria. Outras complicações como alteração na taxa de filtração glomerular, nefrolitíase, doença tubular renal, hipertensão arterial e franca proteinúria também foram descritos (Tabela 3). Uma minoria apresentou evolução desfavorável para doença renal terminal com indicação de hemodiálise e até transplante renal^{6,30,47}.

O comprometimento hepático também é variado, no entanto, o achado mais relevante associado às glicogenoses tipo I são os adenomas hepáticos^{6,43,44,47}. Outros achados hepáticos incluem: carcinoma hepatocelular (CHC), hepatoblastoma, infiltração focal gordurosa, hiperplasia nodular focal e peliose hepática⁴⁸. A ocorrência de adenomas (únicos ou múltiplos) foi o achado hepático mais frequente no estudo de Lee e colaboradores⁴⁸ (2002), com prevalência que oscilou de 22 a 75%, a maioria desenvolvendo-se após a puberdade. Múltiplos adenomas foram observados em até 64% dos pacientes com esta complicação em Rake e colaboradores⁶ (2002).

No estudo retrospectivo de Wang e colaboradores⁴⁹ (2011), observou-se maior incidência de adenomas em pacientes com o tipo Ia em comparação com Ib. Cerca de 28,9% dos pacientes com Ia desenvolveram adenoma hepático, contra 15% dos pacientes Ib. Não houve diferença entre os sexos. O surgimento de adenomas foi associado a um pior controle metabólico, assim como na coorte de Kaiser e colaboradores³⁰ (2019).

Os adenomas hepáticos constituem importante fator de morbimortalidade para os pacientes com glicogenose hepática tipo I, podendo evoluir com complicações graves como necrose, hemorragias e transformação maligna em CHC⁴⁴. No estudo de Rake e colaboradores⁶ (2002), durante o seguimento, em 50% de 44 pacientes com adenoma, houve aumento do número e volume dos mesmos. Seis pacientes (13,6%) tiveram complicações (como sangramentos ou compressão de estruturas), sendo que três (6,8%) necessitaram de ressecção parcial e dois (4,5%) de transplante hepático. Não foi observada transformação maligna nessa coorte.

O diagnóstico precoce do CHC é um desafio. Os exames de imagem podem auxiliar na diferenciação adenoma-hepatocarcinoma quando há crescimento rápido das lesões e margens pouco definidas, no entanto, com limitações. A alteração de marcadores tumorais como a alfafetoproteína (AFP) e antígeno carcinoembrionário (CEA) não tem mostrado correlação com o surgimento do carcinoma hepatocelular^{3,44,50}. Numa série de casos de pacientes com glicogenose hepática Ia e carcinoma hepatocelular, o diagnóstico do carcinoma ocorreu em idades que variaram de 19 até 49 anos, em média 8,8 anos após o diagnóstico de adenoma. Em todos (exceto um paciente) havia baixa adesão ao tratamento dietético. Foi observado que, na ocasião do diagnóstico do tumor, seis de oito pacientes tinham AFP normal e cinco de oito pacientes tinham CEA normal, tornando questionável a confiabilidade destes marcadores⁵⁰.

Tabela 4. Principais complicações endocrinológicas, neurológicas, ósseas e imunológicas / em pacientes com glicogenoses Ia e Ib de acordo com os estudos multicêntricos.

Autores e ano de publicação	Principais complicações sistêmicas (%)			
	Endocrinológicas	Neurológicas	Ósseas	Infecções
Smit, 1993 ²⁸	SI*	ADNPM*** (15%)	SI*	SI*
Visser <i>et al.</i> , 2000 ¹⁰ e Rake <i>et al.</i> , 2002 ⁶	Atraso puberal (56% Ia e 62% Ib)	Hipotonia (13%), ADNPM *** (7%), baixo QI (3%)	Atraso da maturação óssea (59% Ia e 54% Ib), fraturas patológicas (1%), raquitismo (0,7%)	Infecções recorrentes (3% Ia / 41% Ib) - periorais (65%Ib) e perianais (47% Ib)
Melis <i>et al.</i> , 2005 ²⁹	SI*	SI*	Osteopenia (36,4% Ib)	Infecções recorrentes (44% Ib)
Kaiser <i>et al.</i> , 2019 ³⁰	SI*	SI*	Atraso na maturação óssea (20%), baixa densidade mineral óssea (47%)	SI*
Halligan <i>et al.</i> , 2021 ³¹	SOP** (5,2% das mulheres Ib) e hipogonadismos hipogonadotrófico (5,2% das mulheres Ib)	SI*	Baixa densidade mineral óssea (28,5% dos adultos Ib)	Infecção perigastrostomia (14,2% do total Ib ou 100% dos gastrostomizados Ib)

*SI: Sem informação. **SOP: Síndrome de ovários micropolicísticos. ***ADNPM: Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.

A baixa estatura pode acometer de 13,6% a 46% dos pacientes com tipo I^{6,28,29}. (Tabela 4). Quando grave e persistente, é considerada motivo de encaminhamento ao transplante hepático^{51,52}. Estudo caso-controle de Melis e colaboradores⁵³ (2010) mostrou maior comprometimento estatural em pacientes com Ib e sugeriu que a baixa estatura no tipo Ia tenha

mecanismo fisiopatológico distinto do tipo Ib, sendo no tipo Ia, de etiologia funcional e mais associada a um descontrole metabólico inibindo o eixo Hormônio do crescimento – Fator de crescimento semelhante à insulina (GH-IGF1) e no tipo Ib, de etiologia estrutural, devido a danos causados na hipófise por depósito de glicogênio ou mesmo por autoimunidade (produção endógena de anticorpos anti-pituitária)^{53,54}. Independentemente da fisiopatologia, pacientes com tratamento dietético e adesão adequados podem apresentar melhora do ganho estatural, e aproximar-se da estatura alvo populacional⁵⁵.

Rake e colaboradores⁶ (2002) encontraram índice de massa corporal acima do percentil 90 em aproximadamente um quarto dos pacientes Ia e um terço dos pacientes Ib menores de 20 anos. Estudo brasileiro de Santos e colaboradores²⁵ (2014) com 21 pacientes identificou a presença de excesso de peso em 76% e obesidade grave em 28,5%. Acredita-se que o ganho de peso excessivo esteja diretamente associado ao tratamento com amido cru e refeições frequentes. Outro estudo brasileiro identificou obesidade em cerca de 27,2% dos pacientes avaliados, apesar do uso de doses de amido cru abaixo das doses diárias recomendadas para glicogenose tipo I. Entretanto, a casuística pequena, de 11 pacientes, limita a extrapolação deste achado²⁷.

O atraso puberal, observado em 56% dos pacientes com glicogenose hepática Ia e 62% dos pacientes com Ib^{6,10} (Tabela 4), ocorre por mecanismo ainda pouco compreendido, mas acredita-se que possa estar associado à inibição do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas, devido às hipoglicemias persistentes com consequente elevação de cortisol⁵⁴.

O atraso no desenvolvimento neuropsicomotor parece estar diretamente relacionado à episódios recorrentes de hipoglicemia e controle metabólico inadequado. Na coorte de Rake e colaboradores⁶ (2002), foi identificado ADNPM em 7% dos pacientes (Tabela 4). Dos pacientes com antecedente de coma por descontrole metabólico, 32% tinham baixo quociente de inteligência ou QI (contra 16% daqueles sem antecedente de coma).

Pacientes com glicogenose hepática tipo I tiveram alterações em testes de QI e Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico que se correlacionaram com maior número de admissões hospitalares por hipoglicemia no estudo de Melis e colaboradores⁵⁶ (2004). Foi observada correlação, também, entre padrões anormais de ondas ao eletroencefalograma e baixa adesão ao tratamento dietético. Anormalidades em ressonância magnética de encéfalo foram identificadas em 57% dos pacientes⁵⁶. Estudo transversal brasileiro identificou anormalidades em ressonância magnética de encéfalo em pacientes com

glicogenose hepática tipo I que correlacionaram-se com idade mais precoce de início de sintomas, maior tempo de hospitalização e pior controle metabólico⁵⁸.

A baixa densidade mineral óssea (DMO) em pacientes com glicogenose hepática tipo I tem mecanismo fisiopatológico ainda pouco compreendido. Na coorte retrospectiva de Minarich e colaboradores⁵⁹ (2013) foi observada associação de baixa DMO com pior controle metabólico e/ou menores níveis de 25-OH-vitamina D, em pacientes com o tipo Ia. Neste grupo, a idade mediana em que se avaliou a DMO foi de 28.8 anos. Na ocasião da medida, cerca de 55% já apresentavam baixa DMO, sendo que 9% tinham história de fratura patológica⁵⁹. Na coorte de Banugaria e colaboradores⁶⁰ (2010), dos pacientes com níveis de vitamina D considerados baixos, 22% tinham alteração de densidade mineral óssea (DMO), metade na forma de osteopenia e metade com osteoporose. Por outro lado, em Kaiser e colaboradores³⁰ (2019), foi identificada baixa DMO em aproximadamente 47% dos pacientes com glicogenose hepática tipo I (Tabela 4). Não houve associação entre DMO com nível de triglicerídeos ou 25-OH-vitamina D, mas sim com os níveis de lactato.

Além disso, séries de casos mostram que pacientes com glicogenose hepática tipo I e controle metabólico inadequado podem desenvolver hipogonadismo hipogonadotrófico. Acredita-se que, devido aos episódios recorrentes de hipoglicemia, ocorram picos de elevação de cortisol com consequente inibição do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas, levando a atraso puberal, infertilidade e também à baixa DMO, mostrando que, provavelmente, a etiologia desta complicação seja multifatorial⁵⁴.

Em relação aos desfechos desta doença, pacientes podem evoluir para óbito devido aos episódios de hipoglicemia graves e às alterações metabólicas secundárias como a acidose metabólica. Pacientes com tipo Ib ainda apresentam como agravante, neutropenias com infecções graves e recorrentes, que também podem levar ao óbito. Com o passar dos anos, algumas complicações também podem comprometer a sobrevida destes pacientes, como no caso das doenças renais progressivas, dos adenomas complicados, do hepatocarcinoma e das complicações intra e pós-operatórias em pacientes com indicação de transplante (renal ou hepático)^{3,6,32,48}.

Na coorte de Rake e colaboradores⁶ (2002), a principal causa de óbito dos pacientes com glicogenose hepática Ia e Ib foi o desarranjo metabólico (Tabela 5). Outras causas descritas nos pacientes com Ia foram: sepse pós transplante renal, insuficiência renal aguda, epistaxe grave com broncoaspiração e hipertensão pulmonar levando a insuficiência cardíaca. A idade do óbito variou de 1 a 46 anos (mediana 5,5 anos). Nos pacientes com Ib, a causa predominante

foi o desarranjo metabólico, entretanto houve um óbito em decorrência de sepse com falência de múltiplos órgãos. A idade de óbito variou de 1 até 17 anos (mediana 5 anos).

Tabela 5: Evolução para transplante hepático (e indicações) ou óbito (e causas) de acordo com os principais estudos multicêntricos.

Autores e ano	Desfechos	
	Transplante (indicação)	Óbito (motivo)
Visser <i>et al.</i> , 2000 ¹⁰ e Rake <i>et al.</i> , 2002 ⁶	0,7% (complicação do adenoma - sangramento, compressão ou ambos)	3,9% (Ia) e 12,2% (Ib) (50% dos Ia e 67% dos Ib por complicações metabólicas)
Kaiser <i>et al.</i> , 2019 ³⁰	0	0
Halligan <i>et al.</i> , 2021 ³¹	25,7% Ib (descontrole metabólico e baixa qualidade de vida)	5,7% Ib (complicações do transplante: no POI** e sepse anos depois)

*SI: Sem Informação. **POI: Pós operatório imediato.

As principais indicações de transplante hepático nos pacientes com glicogenose hepática tipo I são os adenomas hepáticos, o descontrole metabólico persistente e o déficit grave de crescimento^{51,52}. Coortes mais recentes trazem ainda como indicações de transplante a dificuldade de manter adequado controle glicêmico com importante impacto na qualidade de vida^{31,61}. O transplante hepático é o único tratamento curativo para a disfunção da glicorregulação hepática em pacientes com glicogenose hepática tipo I, ainda que algumas complicações possam persistir, como é o caso das doenças renais já estabelecidas e das neutropenias em pacientes com Ib^{31,51,52,61}.

À respeito do tratamento, devido aos quadros mais graves e persistentes de hipoglicemia, pacientes com glicogenose tipo I necessitam do uso frequente de substâncias com liberação lenta e prolongada de glicose como é o caso do amido cru, e, mais atualmente, o amido de milho modificado (Glycosade®). Alguns pacientes podem apresentar intolerância ao amido, com diarreia, distensão abdominal e recusa. Nestes casos, é importante uma via alimentar segura para evitar jejum prolongado, principalmente à noite. Pode-se optar pela dieta enteral noturna via sonda nasointestinal ou gastrostomia. Em situações de intolerância à dieta ou necessidade de jejum prolongado, como para cirurgias, a nutrição parenteral pode ser indicada^{3,6}.

Na coorte de Rake e colaboradores⁶ (2002), em 21% dos pacientes, o tratamento dietético usado durante o dia era apenas refeições frequentes e, em 70% refeições frequentes e amido cru de uma a cinco vezes. Durante a noite, 41% usavam dieta enteral contínua e 45% amido cru de uma a três vezes por noite. Apenas oito de 288 pacientes não usaram nenhum tipo de tratamento dietético durante a vida. A idade mediana de início do amido cru durante o dia

foi 2,9 anos e durante a noite 3,2 anos. A mediana de idade de início da dieta enteral noturna foi 1,3 anos. Três pacientes receberam nutrição parenteral como tratamento. Dois terços dos pacientes tinham relato de restrição de consumo de ingestão de alimentos com frutose e lactose.

A necessidade de uso de amido cru no período noturno permanece um desafio, devido ao impacto na qualidade do sono desses pacientes⁶². Coorte prospectiva de Rousseau-Nepton e colaboradores⁶³ (2017) mostrou que, pacientes em uso de amido modificado, em comparação com o uso de amido cru, apresentaram maior tolerância ao jejum (8 horas *versus* 4 horas), com melhora significativa de sintomas de sonolência diurna e qualidade global do sono.

Outro desafio são as glicemias capilares, que são fundamentais na monitorização da qualidade do tratamento, uma vez que os episódios de hipoglicemia assintomáticos podem passar despercebidos. Além disso, o desconforto das aferições pode levar a baixa adesão a este método³⁰. Estudo de Kaiser e colaboradores³⁰ (2019) mostrou que, apenas cerca de 3% dos pacientes realizavam glicemias capilares regularmente, e todos apresentaram, em algum momento, episódios de hipoglicemia assintomática. Ensaio clínico de Kasapkara e colaboradores⁶⁴ (2014), usando dispositivo de monitoramento contínuo de glicemia foi capaz de detectar múltiplos episódios de hipoglicemia assintomáticos nos pacientes com glicogenose hepática tipo I. Houve alto coeficiente de correlação entre os valores do aparelho contínuo e das glicemias capilares.

Trata-se de tratamento laborioso, com restrição de alimentos contendo frutose e lactose, necessidade de realização frequente de glicemias e baixa palatabilidade do amido cru. Com isso, a baixa adesão aos tratamentos torna-se uma realidade. Rake e colaboradores⁶ (2002) identificaram que 9% dos pacientes tinham baixa adesão aos tratamentos.

Estudos promissores apontam a terapia gênica como um tratamento futuro para a glicogenose hepática tipo I³. A terapia gênica mediada por vetor vírus adeno-associado (AAV) demonstrou melhorar a expressão da G6PC no fígado, entretanto, com efeito transitório. Ao ser utilizada conjuntamente com nucleases visando a edição gênica, a AAV pareceu manter mais estável a expressão da enzima. De forma ainda mais promissora, a técnica de edição genética com AAV em sinergismo com uso da substância bezafibrato, demonstrou, além de aumento da atividade da glicose-6-fosfatase, uma redução de glicogênio hepático. No tipo Ib, a técnica com AAV parece ser parcialmente eficaz devido a uma dificuldade na integração do vetor com o genoma do modelo animal, além da perda rápida da eficácia devido ao elevado *turnover* celular em pacientes com neutropenia⁶⁶.

2.3.2 – Glicogenose hepática tipo III

Estudos descritivos envolvendo pacientes com glicogenoses III e IX são mais escassos na literatura, especialmente os multicêntricos. O maior estudo já publicado de glicogenose tipo III, é o de Sentner e colaboradores¹⁴ (2016) que descreveu 175 pacientes de 17 centros metabólicos de 10 países. Sua metodologia baseou-se no estudo de Rake e colaboradores⁶ (2002). Devido a escassez de mais estudos multicêntricos foram acrescentados às tabelas da revisão dos tipos III e IX, também os estudos unicêntricos mais relevantes.

A glicogenose tipo III manifesta-se geralmente no primeiro ano de vida (entre 5 e 12 meses nos estudos observacionais), principalmente com hepatomegalia e sintomas de hipoglicemia menos intensos que no tipo I. Em alguns casos, a hipoglicemia pode ser mais grave associando-se a crises convulsivas. Além disso podem apresentar-se já com algum grau de comprometimento muscular esquelético ou cardiomiopatia, déficit de crescimento, infecções recorrentes e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (Tabela 6)^{12,14-16}.

Tabela 6: Principais estudos descritivos de pacientes com glicogenose tipo III conforme número de pacientes, idade e sinais e sintomas à apresentação ou diagnóstico.

(Continua)

Autores e ano de publicação	Centros	Número de pacientes	Mediana de idade (em meses) na apresentação clínica / ao diagnóstico	Sinais e sintomas na apresentação clínica ou ao diagnóstico
Sentner <i>et al.</i> , 2016 ¹⁴	17 centros de 10 países da Europa e Estados Unidos	151 (IIIa) e 24 (IIIb)	8,4 (IIIa) e 12 (IIIb) / SI*	Hepatomegalia (98%), hipoglicemia (53%), falência de crescimento (49%), infecções recorrentes (17%).
Mantilla <i>et al.</i> , 2018 ¹⁶	01 centro na Colômbia	10 (IIIa)	SI* / 16,5 meses	Hepatomegalia (100%), cardiopatia (100%), convulsões (50%), comprometimento muscular (40%), déficit cognitivo (10%), déficit de crescimento (10%).
Hijazi <i>et al.</i> , 2021 ⁶⁶	01 centro nos Estados Unidos	21 (IIIa) e 4 (IIIb)	SI* / 11,5 (IIIa) e 42,3 (IIIb)	SI*
El-Karakasy <i>et al.</i> , 2014 ¹⁵	01 centro no Egito	31 (não separa por tipo)	12 / SI*	Aumento de volume abdominal ou hepatomegalia (64,5%), convulsões (38,7%), hipoglicemia com acidose metabólica (3,2%), atraso motor – ficar de pé e andar (6,5%), epistaxe recorrente (9,5%).

				(Conclusão)
Crushell <i>et al.</i> , 2010 ⁶⁷	01 centro na Irlanda	11 (IIIa) e 4 (IIIb)	5 / SI*	Hepatomegalia (100%), hipoglicemia (100%), miopatia (100% dos IIIa), cardiomiopatia (81,8% dos IIIa), elevação de creatinofosfoquinase (100% dos IIIa), ADNPM** (3,2%).

*SI: sem informação. **ADNPM: atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.

Achados laboratoriais incluem elevação de aminotransferases, hipoglicemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, cetose e, nos pacientes com tipo IIIa, a elevação de creatinofosfoquinase (CK) que pode ocorrer antes mesmo da manifestação clínica de miopatia, em mais de 80% dos casos. Nestes pacientes, a alteração da aspartatoaminotransferase (AST) pode indicar, também, dano muscular em decorrência de proteólise para uso de aminoácidos na gliconeogênese^{11,14,15}. Hiperuricemia e hiperlactatemia são infrequentes¹².

Miopatia é uma importante causa de morbidade nos pacientes com glicogenose IIIa. Pode manifestar-se com fraqueza muscular significativa e dor muscular aos mínimos esforços, prejudicando a mobilidade destes pacientes (Tabela 7)¹⁴. O prejuízo parece ser maior com o aumento da idade, levando a limitações principalmente na vida adulta^{67,69}. Estudo de Hijazi e colaboradores⁶⁶ (2021) de pacientes adultos com glicogenose tipo III mostrou incidência de 89% de fraqueza muscular, sendo que três pacientes necessitavam do uso de cadeira de rodas.

Decostre e colaboradores⁶⁸ (2017) observaram em seu estudo com 13 pacientes IIIa que, no momento da inclusão no estudo (idade mediana 35 anos) apenas 85% dos pacientes deambulavam livremente e 92% já tinham algum grau de contratura no tendão de Aquiles. Antes da terceira década de vida, a maioria dos pacientes desenvolveu força de preensão palmar estável em torno de 80% do esperado. Após a terceira década há declínio significativo da força de preensão com a idade. Além disso, após 30 anos, observaram que os pacientes passaram a levar mais tempo para se levantar da cadeira sem suporte.

Ademais, o comprometimento muscular pode ocorrer em múltiplos grupos musculares, gerando fraqueza generalizada. Halaby e colaboradores⁶⁹ (2019) avaliaram a força muscular de 21 pacientes pediátricos e adultos com glicogenose tipo IIIa e observaram que 24% tinham fraqueza muscular em até um grupo muscular, 52% tinham fraqueza em dois ou três grupos musculares e 24% tinham fraqueza em 4 a 6 grupos musculares.

Complicações cardíacas também são frequentes em pacientes com glicogenose IIIa e podem ser graves e fatais. Sentner e colaboradores¹⁴ (2016) observaram esse tipo de complicação em 58% dos pacientes com glicogenose IIIa, sendo 40% na forma de hipertrofia

de ventrículo esquerdo e os demais com outra forma de hipertrofia (septal, ventrículo direito ou biventricular). Em 15% também havia cardiomiopatia. No estudo de Hijazi e colaboradores⁶⁶ (2021), cardiomiopatia esteve presente em dois de vinte e um pacientes, ambos submetidos a transplante cardíaco aos 27 e 40 anos. Hipertrofia de ventrículo esquerdo foi identificada em 42,9% dos pacientes (Tabela 7).

Adultos com glicogenose hepática tipo IIIa tem risco de morte súbita devido a insuficiência cardíaca secundária a cardiomiopatia e às arritmias por acúmulo de glicogênio nos sistemas de condução cardíacos^{14,66}. No estudo de Sentner e colaboradores¹⁴ (2016), três pacientes faleceram devido a cardiomiopatia, um com insuficiência cardíaca congestiva grave com um ano e dois por parada cardíaca devido a fibrose cardíaca progressiva aos 29 e 39 anos. Já no estudo de Hijazi e colaboradores⁶⁶ (2021), um paciente de 20 anos faleceu devido a cardiomiopatia hipertrófica e outro de 25 anos devido a arritmia cardíaca.

Também são importantes causas de morbimortalidade nesses pacientes, a cirrose hepática e o carcinoma hepatocelular. Estudo de Hijazi e colaboradores⁶⁶ (2021) mostrou incidência de 44% de cirrose e 14% de carcinoma hepatocelular em uma coorte de 25 adultos com glicogenose tipo III. Cinco pacientes do tipo IIIa faleceram; três devido a progressão de doença hepática (dois destes com carcinoma hepatocelular), em idade mediana de 36 anos. Dois foram submetidos ao transplante hepático, um aos 24 e outro aos 40 anos (Tabela 7).

No estudo multicêntrico de Sentner e colaboradores¹⁴ (2016), a prevalência global de complicações hepáticas foi de 11%. Em 11 pacientes foram identificados adenomas hepáticos. Em 4 pacientes cirróticos foi necessário o transplante hepático (idade mediana 32 anos). Em dois dos transplantados, foi identificado carcinoma hepatocelular após anatomo-patológico. Não houve alteração de AFP nestes pacientes (Tabela 7).

Halaby e colaboradores⁶⁹ (2019) avaliaram achados de biópsia hepática de pacientes com glicogenose tipo III pediátricos e adultos e observaram que todos tinham achados consistentes com fibrose hepática. Em dois pacientes, de 11 meses e 33 anos, havia fibrose periportal. Nos demais 11 pacientes, com idades entre 9 meses e 39 anos, havia fibrose avançada. Dois adultos, de 24 e 33 anos, tinham cirrose hepática. Em outro estudo, de 27 pacientes pediátricos com esta doença, 70.1% tinham fibrose periportal¹⁵. Outros achados de biópsia hepática incluem esteatose e inflamação periportal^{15,69}.

Outras complicações descritas na literatura que estes pacientes podem apresentar no decorrer da vida incluem osteopenia ou osteoporose, sobrepeso ou obesidade, atraso puberal, síndrome de ovários policísticos, diabetes tipo 2, nefrolitíase^{14,66} (Tabela 7).

Pacientes com glicogenose hepática tipo III tiveram densidade mineral óssea mais baixa em comparação com controles no estudo de Melis e colaboradores⁷⁰ (2016). A baixa DMO correlacionou-se inversamente com colesterol e triglicérides, sugerindo que um controle metabólico inadequado possa ser um dos fatores envolvidos. Os pacientes tinham também níveis mais baixos de calcitonina, osteocalcina e IGF-1, sugerindo a presença de um desequilíbrio na regulação do crescimento ósseo, com redução de deposição e aumento de remodelação óssea.

Na coorte de Sentner e colaboradores¹⁴ (2016), de 175 pacientes, 12 tinham osteopenia, 6 osteoporose e, em 16, foram identificadas fraturas patológicas em idade mediana de 7,5 anos. Aumento significativo de CK ($p=0,004$) e alaninoaminotransferase (ALT) ($p=0,027$) foi observado no grupo osteoporose em relação ao grupo com densidade mineral óssea normal. Hijazi e colaboradores⁶⁶ (2021) observaram que, de 21 pacientes adultos avaliados, oito tinham osteopenia e dois osteoporose. Todos tinham miopatia associada (Tabela 7).

Em relação à síndrome de ovários policísticos, Lee e colaboradores⁷¹ (1995), observaram que, de 27 pacientes pediátricos com glicogenose hepática tipos I e III, 19 apresentavam ovários com aparência de policísticos, apesar de ainda não apresentarem as características clínicas da síndrome como hirsutismo e acne. Já Hijazi e colaboradores⁶⁶ (2021) observaram incidência de 48% de queixas de menorragia, metrorragia e/ou ciclos irregulares e 21% com diagnóstico confirmado de síndrome de ovários policísticos, em idades que variaram de 16 a pouco mais de 20. Todas eram do tipo IIIa (Tabela 7).

Tabela 7: Principais estudos descritivos de pacientes com glicogenose tipo III conforme tipos de complicações sistêmicas ao longo da vida.

(Continua)

Autores e ano de publicação	Principais complicações sistêmicas			
	Hepáticas	Neuromusculares	Cardíacas	Ósseas
Sentner <i>et al.</i> , 2016 ¹⁴	Adenomas (6,3%), cirrose (2,3%), carcinoma hepatocelular (1,7%), transplante hepático (2,3%).	Elevação de creatinofosfoquinase (81%), dor muscular aos mínimos esforços (34%), necessidade de cadeira de rodas (1,7%).	Hipertrofia de ventrículo esquerdo (34,8%), hipertrofias em outros sítios cardíacos (17,2%), cardiomiopatia (15%).	Osteopenia (37,5%), osteoporose (18,7%) e fraturas (9,1%).
Hijazi <i>et al.</i> , 2021 ⁶⁶	Esteatose (27%), cirrose (44%), cirrose descompensada (28%), carcinoma hepatocelular (14%).	Fraqueza muscular (89%), dor muscular aos exercícios, rigidez ou fadiga (86%), deambulação prejudicada (37,5%), necessidade de cadeira de rodas (18,7%).	Cardiomiopatia (9,5%), hipertrofia de ventrículo esquerdo (42,9%).	Osteopenia (32%), osteoporose (8%).

				(Conclusão)
	Crescimento	Endocrinológicas	Neuropsiquiátricas	Renais
Sentner <i>et al.</i> , 2016 ¹⁴	IMC**** > 25 (24% dos pacientes que atingiram estatura de adulto)	Diabetes mellitus tipo 2 (9% dos adultos), hirsutismo (0,6%), ciclos menstruais ou amenorreia (20,4%), ovários policísticos (5,4%), atraso puberal (SI*)	Baixa inteligência (3%), atraso grave do DNPM*** (0,6%), desemprego por déficits mentais ou deficiências físicas (8%)	SI*
Hijazi <i>et al.</i> , 2021 ⁶⁶	Sobrepeso (20%), obesidade (40%).	Diabetes mellitus tipo 2 (12%), menorragia, metrorragia ou ciclos menstruais irregulares (42,8%), síndrome de ovários policísticos (21%).	Enxaqueca (25%), ansiedade e/ou depressão e/ou TDAH** (35%).	nefrolitíase (12%), falência renal secundária a falência cardíaca (4%).
*SI: sem informação. **TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. ***DNPM: desenvolvimento. ****IMC: índice de massa corporal.				

O tratamento é dietético. Recomenda-se o uso de refeições frequentes e com alto teor de proteínas. Carboidratos simples, como frutose e galactose, podem ser usados sem excessos. Em menores de 5 anos e casos em que o paciente apresenta hipoglicemias recorrentes, o uso do amido cru pode ser necessário. Pacientes, principalmente do tipo IIIb podem, eventualmente, transicionar para uma dieta balanceada comum, sem restrições, evitando períodos de jejum prolongados^{12,13}. No estudo de Sentner e colaboradores¹⁴ (2016), 69,7% dos pacientes necessitaram do uso de amido cru, e, em cerca de 22,1%, foi possível sua suspensão em algum momento do seguimento.

O uso de dieta cetogênica com alto teor de gordura em pacientes com miopatia e cardiomiopatia requer mais estudos, principalmente dos impactos à longo prazo nestes pacientes já predispostos a doenças hepáticas, diabetes tipo 2 e obesidade³⁸. Revisão sistemática de Rossi e colaboradores⁷² (2020) observou redução dos níveis de CK e de hipertrofia cardíaca em pacientes com glicogenose hepática IIIa usando dieta com alto teor de gordura. No entanto baseou-se principalmente em relatos de casos, com casuística pequena e variada.

2.3.3 – Glicogenose hepática tipo IX

Tem um grande espectro de apresentação clínica, variando desde casos assintomáticos ou oligossintomáticos até casos mais graves com cirrose hepática, e envolvendo os mais diversos órgãos e sistemas, o que pode dificultar o diagnóstico^{20,23}. Geralmente, manifestam-se inicialmente com hepatomegalia, déficit de crescimento e episódios de hipoglicemia também menos intensos que na glicogenose hepática tipo I, uma vez que a gliconeogênese permanece

intacta^{20,21} (Tabela 9). Mas também há relato de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor ou hipotonia isolados como manifestação inicial em alguns pacientes²².

Além disso, pode manifestar-se em qualquer idade. Em estudos observacionais, a idade de início de apresentação clínica variou de 4 meses até 13 anos de vida^{20-23,73} (Tabela 8).

Tabela 8. Principais estudos observacionais descritivos de pacientes com glicogenose tipo IX discriminando por tipo, sexo, idade de apresentação clínica e ao diagnóstico.

Estudo	Número de pacientes por tipo	Sexo F / M (%)	Média de idade de apresentação clínica (em meses)	Média de idade ao diagnóstico (em meses)
Bali et al., 2014 ⁷⁴ (1 centro – EUA)	5 IXc	F (40%) / M (60%)	12	21,6
Roscher et al., 2014 ⁷³ (1 centro – Canadá)	11 IXa	M (100%)	38,6 (11 a 160)	SI**
	3 IXb	M (100%)	46 (12 a 63)	SI**
	3 IXc	F (66,7%) / M (33,3%)	5 (4 a 6)	SI**
Zhang et al., 2017 ²⁰ (1 centro – Pequim)	17 IXa	M (100%)	21,6	106,8 (mediana)
Inci et al., 2022 ²² (1 centro - Turquia)	25 IXa	F (8%) / M (92%)	22,75 (4 a 60)	29,25 (7 a 63)
	3 IXb	F (33,3%) / M (66,7%)	20 (8 a 31)	23,3 (11 a 36)
	6 IXc	F 66,7%) / M (33,3%)	15,59 (15 a 24)	19 (17 a 28)
Tragliaferri et al., 2022 ²¹ (2 centros - Itália)	17 IXa	M (100%)	14 (mediana)*	27 (mediana)*
	4 IXb	SI		
	2 IXc	SI		

* Idade calculada considerando-se o total de pacientes do estudo com glicogenose tipo IX, não dividiu por tipo IXa, Xb e IXc. ** SI: Sem informação.

Laboratorialmente, observa-se elevação de aminotransferases, dislipidemia e cetose (associada ou não a hipoglicemia). Diferentemente da glicogenose tipo I, não costumam cursar com elevação de ácido úrico e de lactato^{20,22,23,73}. No subtipo IXc, as aminotransferases podem elevar-se significativamente, chegando a atingir 20 vezes o limite superior de normalidade para AST e 30 vezes o limite superior de normalidade para ALT^{23,74} (Tabela 9).

Tabela 9. Principais estudos observacionais descritivos de pacientes com glicogenose tipo IX mostrando manifestações clínicas iniciais, exames laboratoriais à admissão e presença de fibrose ou adenoma à biópsia hepática.

Estudo	Tipo de glicogenose	Principais manifestações iniciais (%)	Exames laboratoriais à admissão (n ou %)	Fibrose ou adenoma à biópsia hepática (n ou %)
Bali <i>et al.</i> , 2014 ⁷⁴	IXc	Hepatomegalia (100%), hipoglicemia (100%)	Cetose (80%), elevação de AST** de 10-20x LSN**** (100%) e elevação de ALT*** de 10 a 30x LSN**** (100%), elevação de triglicérides até 3x LSN**** (100%).	4 com fibrose hepática (sem cirrose), 1 com adenoma aos 9 anos
Roscher <i>et al.</i> , 2014 ⁷³	IXa	Hepatomegalia (91%), déficit de crescimento (27,2%)	Elevação de ALT*** (81%), elevação de AST** (91%)	SI*
	IXb	Hepatomegalia (100%), baixa estatura (33,3%), atraso de linguagem (33,3%)	Elevação de AST** e ALT*** (66,7%)	SI*
	IXc	Hepatomegalia (100%), déficit de crescimento (33,3%), atraso motor e de linguagem (33,3%)	Elevação de AST** e ALT*** (100%)	SI*
Zhang <i>et al.</i> , 2017 ²⁰	IXa	Hepatomegalia (82%), elevação de transaminases (53%), déficit de crescimento (18%)	Elevação de transaminases (94%) hipoglicemia (47%), hiperlactatemia (33,3%), hipertrigliceridemia (23,5%), elevação de ácido úrico (20%), hipercolesterolemia (18%)	Fibrose hepática (35%)
Inci <i>et al.</i> , 2022 ²²	IXa	Hepatomegalia (100%), baixa estatura (28%), déficit intelectual (8%)	ALT*** elevado de 2 a 8x LSN**** (96%), cetose (12%), média de colesterol total 159,4mg/dL e média de triglicérides 274,3mg/dL	Ausente
	IXb	Hepatomegalia (100%), elevação de aminotransferases (100%)	Média de ALT*** 112,3 (104-123U/L), média de colesterol total 138,3 (125-155mg/dL) e média de triglicérides 147,3 (75-198mg/dL)	Ausente
	IXc	Hepatomegalia (83,3%), elevação de aminotransferases (83,3%), baixa estatura (33,3%)	Média de ALT*** 211,67 (101 – 378 U/L), média de colesterol total 149,33 (102 – 224 mg/dL) e média de triglicérides 233 (134 – 423 mg/dL)	Ausente

*SI: Sem informação. **AST: Aspartato aminotransferase. ***ALT: Alanino aminotransferase. ****LSN: Limite superior da normalidade.

Embora os subtipos IXa e IXb sejam considerados evolutivamente formas mais brandas de glicogenose hepática, o subtipo IXc pode apresentar evolução mais grave. Fernandes e

colaboradores²³ (2020) observaram que uma porcentagem maior de pacientes com este subtipo apresentou hepatomegalia, hipoglicemia de jejum, cetose de jejum, hipertrigliceridemia e enzimas hepáticas elevadas em comparação com os pacientes diagnosticados com IXa e IXb. Além disso, pacientes com subtipo IXc foram diagnosticados mais precocemente e foram submetidos a biópsia hepática com maior frequência.

Ademais, pacientes com glicogenose hepática IXc podem apresentar, também com maior frequência em comparação com IXa e IXb, desfechos como adenomas hepáticos, cirrose com disfunção hepática e necessidade de transplante, carcinoma hepatocelular e óbito^{23,74,76}. Estudo de Degrassi e colaboradores⁷⁶ (2020) a respeito da histologia hepática de pacientes com glicogenose hepática tipo IX mostrou que, de 7 pacientes IXa, 50% apresentavam escore F3 de Metavir em idade mediana de 2,7 anos. De 3 pacientes IXc, dois já eram F3 e um F4 em idade mediana de 2,3 anos.

Outras complicações são menos frequentes. O envolvimento cardíaco é raro, no entanto, há casos de hipertrofia ventricular esquerda em pacientes com IXa e espessamento basal de septo interventricular em paciente com IXb descritos na literatura^{22,74}. Comprometimento da DMO com osteopenia e osteoporose também já foram descritos nos tipos IXa, IXb e IXc²². Há ainda um relato de caso de paciente com IXa apresentando dismenorreia aos 18 anos, evoluindo com oligomenorreia aos 26 anos⁷⁷.

O tratamento das glicogenoses hepáticas tipo IX também é dietético e visa a prevenção de hipoglicemias, cetose e o agravamento da hepatomegalia¹⁹. A melhora das enzimas hepáticas, da hepatimetria e do crescimento pondero-estatural com a idade parece ocorrer com o tratamento adequado ou espontaneamente em alguns casos menos graves^{22,73}.

Recomenda-se que os pacientes façam refeições frequentes incluindo carboidratos complexos na dieta. O amido cru pode ser utilizado, principalmente no período noturno, quando há hipoglicemia por jejum mais prolongado. Frutose e lactose podem ser consumidos moderadamente. A dieta hiperprotéica com 2 a 3 gramas por quilo por dia também é recomendada¹⁹.

2.4 – Conclusão

Devido a raridade desta condição e ao acometimento multissistêmico dos pacientes que leva a um amplo espectro de apresentações clínicas e complicações, nas mais variadas idades, o diagnóstico e tratamento precoces das glicogenoses hepáticas permanecem um desafio. O

atraso do diagnóstico e da instituição do tratamento, ou mesmo a má adesão ao tratamento levando a persistência do descontrole metabólico tem consequências que podem ser irreversíveis ou mesmo fatais.

Somando-se a isso, a maioria dos estudos descrevendo as glicogenoses hepáticas são unicêntricos e com casuística limitada, fornecendo uma visão fragmentada desta patologia. Estudos multicêntricos estão mais concentrados na Europa. O Brasil carece de um estudo descritivo com casuística relevante.

Dessa forma, ressalta-se a importância da realização de estudos robustos, em nosso cenário cultural, visando ampliar o conhecimento das glicogenoses hepáticas, contribuindo assim para diagnóstico e tratamento precoces e melhor qualidade de vida para esses pacientes.

Referências bibliográficas

1. Adeva-Andany MM, González-Lucán M, Donapetry-García C, Fernández-Fernández C, Ameneiros-Rodríguez E. Glycogen metabolism in humans. *BBA Clin.* 2016 Feb 27;5:85-100.
2. Cori GT, Cori CF. Glucose-6-Phosphatase of the Liver in Glycogen Storage Disease. *Journal of Biological Chemistry.* 1952 Dec;199(2):661–7.
3. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Bali DS, Boney A, et al; American College of Medical Genetics and Genomics. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2014 Nov;16(11):e1.
4. Narisawa K, Igarashi Y, Otomo H, Tada K. A new variant of glycogen storage disease type I probably due to a defect in the glucose-6-phosphate transport system. *Biochem Biophys Res Commun.* 1978 Aug 29;83(4):1360-4.
5. Smit GPA, Fernandes J, Leonard JV, Matthews EE, Moses SW, Odievre M, et al. The long-term outcome of patients with glycogen storage diseases. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 1990 Jul;13(4):411–8.
6. Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard J, Ullrich K, Smit P. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *European Journal of Pediatrics.* 2002 Jan 1;161(0):S20–34.
7. 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. *American Journal of Medical Genetics.* 2004;129A(2):162–4.
8. Moammar H, Cheriyan G, Mathew R, Al-Sannaa N. Incidence and patterns of inborn errors of metabolism in the Eastern Province of Saudi Arabia, 1983-2008. *Ann Saudi Med.* 2010 Jul-Aug;30(4):271-7.
9. Zelei T, Kovacs S, Finn PF, Nagy D, Vanja S, Carlson K, et al. Systematic literature review of the epidemiology of glycogen storage disease type 1a. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2023 Aug 25;36(9):809–17.
10. Visser G, Rake JP, Fernandes J, Labrune P, Leonard JV, Moses S, et al. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I. *The Journal of Pediatrics.* 2000 Aug;137(2):187–91.
11. Witters P, Morava-Kozicz E, Ghishan FK. Inborn Errors of Carbohydrate Metabolism. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. *Liver disease in children.* Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2021. p.455-483
12. Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE, et al; ACMG. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med.* 2010 Jul;12(7):446-63.

13. Schreuder AB, Rossi A, Grünert SC, et al. Glycogen Storage Disease Type III. 2010 Mar 9 [Updated 2022 Jan 6]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26372/>.
14. Sentner CP, Hoogeveen IJ, Weinstein DA, Santer R, Murphy E, McKiernan PJ, et al. Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2016 Apr 22;39(5):697–704.
15. El-Karakasy H, Anwar G, El-Raziky M, Mogahed E, Fateen E, Gouda A, et al. Glycogen storage disease type III in Egyptian children: a single centre clinico-laboratory study. *Arab J Gastroenterol*. 2014 Jun;15(2):63-7.
16. Mantilla C, Toro M, Sepúlveda ME, Insuasty M, di Filippo D, López JA et al . Enfermedad por almacenamiento de glucógeno de tipo III en pacientes colombianos: caracterización clínica y molecular. *Biomédica*. 2018 May; 38(Supl 1): 30-42.
17. Weinstein DA, Steuerwald U, De Souza CFM, Derks TGJ. Inborn Errors of Metabolism with Hypoglycemia: Glycogen Storage Diseases and Inherited Disorders of Gluconeogenesis. *Pediatr Clin North Am*. 2018 Apr;65(2):247-265.
18. Massese M, Tagliaferri F, Dionisi-Vici C, Maiorana A. Glycogen storage diseases with liver involvement: a literature review of GSD type 0, IV, VI, IX and XI. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Jun 20;17(1):241.
19. Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, Arn P, Bachrach B, Bali DS, et al; ACMG Work Group on Diagnosis and Management of Glycogen Storage Diseases Type VI and IX. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2019 Apr;21(4):772-789.
20. Zhang J, Yuan Y, Ma M, Liu Y, Zhang W, Yao F, et al. Clinical and genetic characteristics of 17 Chinese patients with glycogen storage disease type IXa. *Gene*. 2017 Sep 1;627:149–56.
21. Tagliaferri F, Massese M, Russo L, Commone A, Gasperini S, Pretese R, Dionisi-Vici C, Maiorana A. Hepatic glycogen storage diseases type 0, VI and IX: description of an italian cohort. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Jul 19;17(1):285.
22. İnci A, Kılıç Yıldırım G, Cengiz Ergin FB, Sarı S, Eğritaş Gürkan Ö, Okur İ, et al. Expected or unexpected clinical findings in liver glycogen storage disease type IX: distinct clinical and molecular variability. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022 Jan 17;35(4):451-462. doi: 10.1515/jpem-2021-0278.
23. Fernandes SA, Cooper GE, Gibson RA, Kishnani PS. Benign or not benign? Deep phenotyping of liver Glycogen Storage Disease IX. *Mol Genet Metab*. 2020 Nov;131(3):299-305.

24. Sperb-Ludwig F, Pinheiro FC, Bettio Soares M, Nalin T, Ribeiro EM, Steiner CE, et al. Glycogen storage diseases: Twenty-seven new variants in a cohort of 125 patients. *Mol Genet Genomic Med*. 2019 Nov;7(11):e877.
25. 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 (Rio J)*. 2014 Nov-Dec;90(6):572-9.
26. Takao MMV, Sandy NS, Riccetto AGL, Tommaso AMA. Long term management of glycogen storage disease type 1b: a brazilian tertiary center experience. *Arq Gastroenterol*. 2021 Jan-Mar;58(1):87-92.
27. Jorge NB, Tommaso AMA, Hessel G. Anthropometric and dietary assessment of patients with glycogenosis type i. *Rev Paul Pediatr*. 2021 Feb 5;39:e2020046.
28. Smit GPA. The long-term outcome of patients with glycogen storage disease type Ia. *European Journal of Pediatrics*. 1993 Jan;152(S1):52–5.
29. Melis D, Fulceri R, Parenti G, Marcolongo P, Gatti R, Parini R, et al. Genotype/phenotype correlation in glycogen storage disease type 1b: a multicentre study and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2005 Aug;164(8):501-8.
30. Kaiser N, Gautschi M, Bosanska L, Meienberg F, Baumgartner MR, Spinass GA, et al. Glycemic control and complications in glycogen storage disease type I: Results from the Swiss registry. *Mol Genet Metab*. 2019 Apr;126(4):355-361.
31. Halligan R, White FJ, Schwahn B, Stepien KM, Kamarus Jaman N, McSweeney M, et al. The natural history of glycogen storage disease type Ib in England: A multisite survey. *JIMD Rep*. 2021 Jan 24;59(1):52-59.
32. Bernier AV, Correia CE, Haller MJ, Theriaque DW, Shuster JJ, Weinstein DA. Vascular dysfunction in glycogen storage disease type I. *J Pediatr*. 2009 Apr;154(4):588-91.
33. Goulart JM, Yoo JY, Kirchoff-Torres KF, Delman BN, Tuhim S. Ischemic stroke in an adult with glycogen storage disease type I. *J Clin Neurosci*. 2010 Nov;17(11):1467-9.
34. Czapek EE, Deykin D, Salzman EW. Platelet dysfunction in glycogen storage disease type I. *Blood*. 1973 Feb;41(2):235-47.
35. Alsultan A, Sokol RJ, Lovell MA, Thurman G, Ambruso DR. Long term G-CSF-induced remission of ulcerative colitis-like inflammatory bowel disease in a patient with glycogen storage disease Ib and evaluation of associated neutrophil function. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Dec 15;55(7):1410-3.
36. Veiga-da-Cunha M, Chevalier N, Stephenne X, Defour JP, Paczia N, Ferster A, et al. Failure to eliminate a phosphorylated glucose analog leads to neutropenia in patients with G6PT and G6PC3 deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Jan 22;116(4):1241-1250.

37. Wortmann SB, Van Hove JLK, Derks TGJ, Chevalier N, Knight V, Koller A, et al. Treating neutropenia and neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib with an SGLT2 inhibitor. *Blood*. 2020 Aug 27;136(9):1033-1043.
38. Rossi A, Miele E, Fecarotta S, Veiga-da-Cunha M, Martinelli M, Mollica C, et al. Crohn disease-like enterocolitis remission after empagliflozin treatment in a child with glycogen storage disease type Ib: a case report. *Ital J Pediatr*. 2021 Jul 2;47(1):149.
39. Mikami M, Arai A, Mizumoto H. Empagliflozin ameliorated neutropenia in a girl with glycogen storage disease Ib. *Pediatr Int*. 2021 Nov;63(11):1394-1396.
40. Tallis E, Karsenty CL, Grimes AB, Karam LB, Elsea SH, Sutton VR, et al. Untargeted metabolomic profiling in a patient with glycogen storage disease Ib receiving empagliflozin treatment. *JIMD Rep*. 2022 May 22;63(4):309-315.
41. Calia M, Arosio AML, Crescitelli V, Fornari A, Pretese R, Gasperini S, et al. Crohn-like disease long remission in a pediatric patient with glycogen storage disease type Ib treated with empagliflozin: a case report. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023 Sep 28;16:17562848231202138.
42. Mühlhausen C, Schneppenheim R, Budde U, Merkel M, Muschol N, Ullrich K, et al. Decreased plasma concentration of von Willebrand factor antigen (VWF:Ag) in patients with glycogen storage disease type Ia. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(6):945-50.
43. Reddy SK, Kishnani PS, Sullivan JA, Koeberl DD, Desai DM, Skinner MA, et al. Resection of hepatocellular adenoma in patients with glycogen storage disease type Ia. *J Hepatol*. 2007 Nov;47(5):658-63.
44. Jang HJ, Yang HR, Ko JS, Moon JS, Chang JY, Seo JK. Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Glycogen Storage Disease: a Single Center Retrospective Study. *J Korean Med Sci*. 2020 Jan 6;35(1):e5.
45. Austin SL, El-Gharbawy AH, Kasturi VG, James A, Kishnani PS. Menorrhagia in patients with type I glycogen storage disease. *Obstet Gynecol*. 2013 Dec;122(6):1246-54.
46. Wang DQ, Carreras CT, Fiske LM, Austin S, Boree D, Kishnani PS, Weinstein DA. Characterization and pathogenesis of anemia in glycogen storage disease type Ia and Ib. *Genet Med*. 2012 Sep;14(9):795-9.
47. Aoun B, Sanjad S, Degheili JA, Barhoumi A, Bassyouni A, Karam PE. Kidney and Metabolic Phenotypes in Glycogen Storage Disease Type-I Patients. *Front Pediatr*. 2020 Sep 11;8:591.
48. Lee PJ. Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas. *Eur J Pediatr*. 2002 Oct;161 Suppl 1:S46-9.
49. Wang DQ, Fiske LM, Carreras CT, Weinstein DA. Natural history of hepatocellular adenoma formation in glycogen storage disease type I. *J Pediatr*. 2011 Sep;159(3):442-6.

50. Franco LM, Krishnamurthy V, Bali D, Weinstein DA, Arn P, Clary B, et al. Hepatocellular carcinoma in glycogen storage disease type Ia: a case series. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(2):153-62.
51. Matern D, Starzl TE, Arnaout W, Barnard J, Bynon JS, Dhawan A, et al. Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III, and IV. *Eur J Pediatr.* 1999 Dec;158 Suppl 2(Suppl 2):S43-8.
52. Labrune P. Glycogen storage disease type I: indications for liver and/or kidney transplantation. *Eur J Pediatr.* 2002 Oct;161 Suppl 1:S53-5.
53. 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 Apr;156(4):663-70.e1.
54. Wong EM, Lehman A, Acott P, Gillis J, Metzger DL, Sirrs S. Hypogonadotropic Hypogonadism in Males with Glycogen Storage Disease Type 1. *JIMD Rep.* 2017;36:79-84.
55. Weinstein DA, Wolfsdorf JJ. Effect of continuous glucose therapy with uncooked cornstarch on the long-term clinical course of type 1a glycogen storage disease. *Eur J Pediatr.* 2002 Oct;161 Suppl 1:S35-9.
56. Melis D, Parenti G, Della Casa R, Sibilio M, Romano A, Di Salle F, et al. Brain damage in glycogen storage disease type I. *J Pediatr.* 2004 May;144(5):637-42.
57. Aydemir Y, Gürakan F, Saltık Temizel İN, Demir H, Oğuz KK, Yalnızoğlu D, et al. Evaluation of central nervous system in patients with glycogen storage disease type 1a. *Turk J Pediatr.* 2016;58(1):12-18.
58. Muzetti JH, do Valle DA, Santos MLSF, Telles BA, Cordeiro ML. Neurological Characteristics of Pediatric Glycogen Storage Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 May 21;12:685272.
59. Minarich LA, Kirpich A, Fiske LM, Weinstein DA. Bone mineral density in glycogen storage disease type Ia and Ib. *Genet Med.* 2013;14(8):737-741.
60. Banugaria SG, Austin SL, Boney A, Weber TJ, Kishnani PS. Hypovitaminosis D in glycogen storage disease type I. *Mol Genet Metab.* 2010 Apr;99(4):434-7.
61. Beyzaei Z, Shamsaeefar A, Kazemi K, Nikeghbalian S, Bahador A, Dehghani M, et al. Liver transplantation in glycogen storage disease: a single-center experience. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Mar 21;17(1):127.
62. Ross KM, Ferrecchia IA, Dahlberg KR, Dambska M, Ryan PT, Weinstein DA. Dietary Management of the Glycogen Storage Diseases: Evolution of Treatment and Ongoing Controversies. *Adv Nutr.* 2020 Mar 1;11(2):439-446.

63. Rousseau-Nepton I, Huot C, Laforte D, Mok E, Fenyves D, Constantin E, et al. Sleep and quality of life of patients with glycogen storage disease on standard and modified uncooked cornstarch. *Mol Genet Metab*. 2018 Mar;123(3):326-330.
64. Kasapkara ÇS, Cinasal Demir G, Hasanoğlu A, Tümer L. Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I. *Eur J Clin Nutr*. 2014 Jan;68(1):101-5.
65. Kishnani PS, Sun B, Koeberl DD. Gene therapy for glycogen storage diseases. *Hum Mol Genet*. 2019 Oct 1;28(R1):R31-R41.
66. Hijazi G, Paschall A, Young SP, Smith B, Case LE, Boggs T, et al. A retrospective longitudinal study and comprehensive review of adult patients with glycogen storage disease type III. *Mol Genet Metab Rep*. 2021 Nov 11;29:100821.
67. Crushell E, Treacy EP, Dawe J, Durkie M, Beauchamp NJ. Glycogen storage disease type III in the Irish population. *J Inherit Metab Dis*. 2010 Dec;33 Suppl 3:S215-8.
68. Decostre V, Laforêt P, de Antonio M, Kachetel K, Canal A, Ollivier G, et al. Long term longitudinal study of muscle function in patients with glycogen storage disease type IIIa. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017 Nov 1;122(3):108–16.
69. Halaby CA, Young SP, Austin S, Stefanescu E, Bali D, Clinton LK, et al. Liver fibrosis during clinical ascertainment of glycogen storage disease type III: a need for improved and systematic monitoring. *Genet Med*. 2019 Dec;21(12):2686-2694.
70. Melis D, Rossi A, Pivonello R, Del Puente A, Pivonello C, Cangemi G, et al. Reduced bone mineral density in glycogen storage disease type III: evidence for a possible connection between metabolic imbalance and bone homeostasis. *Bone*. 2016 May;86:79-85.
71. Lee PJ, Patel A, Hindmarsh PC, Mowat AP, Leonard JV. The prevalence of polycystic ovaries in the hepatic glycogen storage diseases: its association with hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Jun;42(6):601-6.
72. Rossi A, Hoogeveen IJ, Bastek VB, de Boer F, Montanari C, Meyer U, et al. Dietary lipids in glycogen storage disease type III: A systematic literature study, case studies, and future recommendations. *J Inherit Metab Dis*. 2020 Jul;43(4):770-777.
73. Roscher A, Patel J, Hewson S, Nagy L, Feigenbaum A, Kronick J, et al. The natural history of glycogen storage disease types VI and IX: Long-term outcome from the largest metabolic center in Canada. *Mol Genet Metab*. 2014 Nov;113(3):171-6.
74. Bali DS, Goldstein JL, Fredrickson K, Rehder C, Boney A, Austin S, et al. Variability of disease spectrum in children with liver phosphorylase kinase deficiency caused by mutations in the PHKG2 gene. *Mol Genet Metab*. 2014 Mar;111(3):309-313.
75. Kido J, Mitsubuchi H, Watanabe T, Sugawara K, Sasai H, Fukao T, et al. A female patient with GSD IXc developing multiple and recurrent hepatocellular carcinoma: a case report and literature review. *Hum Genome Var*. 2021 Dec 8;8(1):45.

76. Degrassi I, Deheragoda M, Creegen D, Mundy H, Mustafa A, Vara R, et al. Liver histology in children with glycogen storage disorders type VI and IX. *Dig Liver Dis.* 2021 Jan;53(1):86-93.
77. Cho SY, Lam CW, Tong SF, Siu WK. X-linked glycogen storage disease IXa manifested in a female carrier due to skewed X chromosome inactivation. *Clin Chim Acta.* 2013 Nov 15;426:75-8.

3 – OBJETIVOS

3.1 – Objetivo geral

Descrever as características clínicas, laboratoriais, histopatológicas, de tratamento e evolução em pacientes com diagnóstico confirmado de glicogenose hepática, acompanhados nos centros de referência em hepatologia pediátrica brasileiros participantes deste estudo.

3.2 – Objetivos específicos

Avaliar idade no início dos sintomas, à suspeita e ao diagnóstico, comparando por tipo de glicogenose.

Avaliar os sinais e sintomas que levaram à suspeita diagnóstica comparando por tipo de glicogenose.

Avaliar antropometria à admissão e última consulta, comparando-os para avaliar evolução longitudinal, e comparando também, por tipo de glicogenose.

Avaliar exames laboratoriais à admissão e última consulta, comparando-os para avaliar evolução, e comparando também, por tipo de glicogenose.

Descrever o tratamento dietético instituído, comparando por tipo de glicogenose.

Descrever as principais complicações ocorridas durante o seguimento, comparando por tipo de glicogenose.

Avaliar a taxa de óbitos, transplante hepático e indicações deste, comparando por tipo de glicogenose.

4 – MÉTODOS

4.1 – Desenho do estudo e participantes

Trata-se de um estudo multicêntrico, retrospectivo, observacional, descritivo de pacientes com glicogenose hepática, envolvendo 13 centros de referência em hepatologia pediátrica do Brasil: Universidade Federal de Minas Gerais, Universidade de São Paulo *campi* São Paulo e Ribeirão Preto, Hospital da Criança de Brasília, Hospital Menino Jesus, Universidade de Campinas, Universidade Federal de Fortaleza, Universidade Federal do Sergipe, Universidade Federal da Bahia, Hospital Estadual da Criança e do Adolescente,

Universidade Federal de Goiás, Universidade Federal do Rio Grande do Norte e Escola Paulista de Medicina.

Os centros foram recrutados através das reuniões mensais do Grupo de Estudos em Hepatologia Pediátrica do Brasil (GEHPed) constituído em 2009 por gastroenterologistas pediátricos de todo o país interessados em aprimorar os conhecimentos relativos às hepatopatias pediátricas por meio de estudos multicêntricos. Todos os centros que cuidam de pacientes com doenças hepáticas foram convidados a participar.

Os dados foram coletados através de revisão dos prontuários e compilados pelos centros participantes através da plataforma REDCap, desde a primeira até a última avaliação no serviço de referência. Dos pacientes com evolução para óbito ou transplante, informações foram coletadas até a última avaliação antes destes desfechos.

4.2 – Critérios de inclusão

Pacientes com diagnóstico de glicogenose hepática confirmado por teste genético e/ou dosagem de atividade enzimática, com idade de início de seguimento nos centros de referência inferior a 18 anos. Foram considerados testes genéticos confirmatórios, a presença de duas variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas e, em pacientes com clínica compatível, a presença de uma variante de significado incerto associada a uma variante patogênica ou provavelmente patogênica.

4.3 – Critérios de exclusão

Pacientes que iniciaram acompanhamento com mais de 18 anos de idade e aqueles que se recusaram a participar do estudo. Os pacientes com duas variantes de significado incerto (VUS) ao teste genético também foram excluídos.

4.4 – Variáveis analisadas

Foram avaliadas variáveis clínicas, propedêuticas, de tratamento e evolução conforme formulário de coleta (Anexo 1) confeccionado pelos pesquisadores da UFMG. Dados foram coletados dos registros em prontuário nos diversos centros participantes do estudo.

4.4.1 – Variáveis clínicas

Idade nos primeiros sintomas, na suspeita diagnóstica, admissão nos centros, ao diagnóstico e na última avaliação. Sexo, história de consanguinidade familiar, história familiar de glicogenose hepática, sinais e/ou sintomas que levaram à suspeita da doença, antropometria na primeira e última consultas.

4.4.2 – Variáveis laboratoriais

Foram avaliados à admissão e na última consulta lactato venoso, hemoglobina, global de leucócitos, total de neutrófilos, plaquetas, aspartato aminotransferase, alanino aminotransferase, gamaglutamiltransferase (GGT), fosfatase alcalina (FA), colesterol total, triglicerídeos, creatinina e ácido úrico. Além disso, foram analisados os maiores valores apresentados durante o período de seguimento de alfafetoproteína, creatinofosfoquinase total e microalbuminúria incluindo a idade em que apresentaram valores mais elevados. Dos pacientes que foram submetidos à biópsia hepática, foram analisados, na primeira biópsia, a presença de célula vegetal, fibrose (e grau), e outros achados considerados relevantes pelo pesquisador de cada centro.

4.4.3 – Variáveis evolutivas

Durante todo o período de seguimento nos centros de referência, foram avaliados a evolução com baixa estatura, elevação de CK, microalbuminúria, outros comprometimentos renais, sangramentos anormais, doença inflamatória intestinal, infecções com necessidade de internação, uso de antibiótico profilático ou fator estimulador de crescimento de colônias, comprometimento ósseo, presença de hiperuricemia com ou sem gota, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, atraso puberal, miopatia, cardiomiopatia, adenomas hepáticos, cirrose hepática. Os desfechos avaliados foram evolução para transplante hepático, com indicação e idade; e evolução para óbito, com causa e idade.

4.4.4 – Variáveis de tratamento

Uso do amido cru em relação a: idade de início, uso pregresso e atual com dose em gramas por quilo por dia, número de doses por dia, número de doses noturnas. E uso apenas de refeições frequentes.

4.5 – Conceitos utilizados:

4.5.1 – Desvios do crescimento normal

Classificações no quadro abaixo (Quadro 1) foram utilizadas para pacientes dos sexos feminino e masculino, de acordo com a faixa etária, conforme as normas do Ministério da Saúde para análise de dados antropométricos¹, as quais baseiam-se nas curvas de crescimento recomendadas pela Organização Mundial da Saúde.

Quadro 1: Classificação antropométrica por faixa etária.

Faixa etária de 0 a 5 anos			
Escore Z	Peso para idade	Comprimento para idade	IMC
< -3	Muito baixo peso para idade	Muito baixo comprimento para idade	Magreza acentuada
≥ -3 e < -2	Baixo peso para idade	Baixo comprimento para idade	Magreza
≥ -2 e ≤ +1	Peso adequado para idade	Comprimento adequado para idade	Eutrofia
> + 1 e ≤ +2			Risco de sobrepeso
> +2 e ≤ +3	Peso elevado para idade		Sobrepeso
> +3			Obesidade
Faixa etária de 5 a 10 anos			
Escore Z	Peso para idade	Comprimento para idade	IMC
< -3	Muito baixo peso para idade	Muito baixo comprimento para idade	Magreza acentuada
≥ -3 e < -2	Baixo peso para idade	Baixo comprimento para idade	Magreza
≥ -2 e ≤ +1	Peso adequado para idade	Comprimento adequado para idade	Eutrofia
> + 1 e ≤ +2			Sobrepeso
> +2 e ≤ +3	Peso elevado para idade		Obesidade
> +3			Obesidade grave
Faixa etária de 10 a 20 anos			
Escore Z	Peso para idade	Comprimento para idade	IMC
< -3	-	Muito baixo comprimento para idade	Magreza acentuada
≥ -3 e < -2	-	Baixo comprimento para idade	Magreza
≥ -2 e ≤ +1	-	Comprimento adequado para idade	Eutrofia
> + 1 e ≤ +2			Sobrepeso
> +2 e ≤ +3	-		Obesidade
> +3			Obesidade grave

4.5.2 – Hipoglicemia

Para este trabalho foi considerada relevante a presença de hipoglicemia sintomática ou não. Ou seja, pacientes com relato, em consulta, de sinais e/ou sintomas de hipoglicemia como episódios de palidez, sudorese fria, tremores, alteração de estado de consciência, crises convulsivas e outros, mesmo não tendo glicemia capilar comprobatória. E também, pacientes

com glicemia capilar inferior a 70mg/dL conforme diretriz do Colégio Americano de Genética Médica e Genômica².

4.5.3 – Fibrose hepática

Para avaliação da presença e grau de fibrose à biópsia hepática, foi utilizada classificação de Metavir³ conforme tabela abaixo:

Tabela 1. Classificação da presença e grau de fibrose hepática conforme Metavir³.

Escore	Descrição
0	Ausência de fibrose
1	Aumento "estrelado" dos tratos portais sem a formação de septos
2	Aumento do trato portal com raros septos
3	Numerosos septos sem cirrose
4	Cirrose

4.5.4 – Comprometimento renal

Foram consideradas situações em que havia comprometimento renal: microalbuminúria (albumina urinária/creatinina entre 30-300mg/g)⁴, nefromegalia, aumento da taxa de filtração glomerular (taxa de filtração glomerular maior que 140 mL/min/1.73m²), doença tubular renal, nefrolitíase, nefrocalcinose e hipertensão arterial sistêmica de etiologia renal².

4.5.5 – Sangramento anormal

Foram considerados sangramentos anormais: epistaxe volumosa, menorragia, hemorragia digestiva e hemorragia em topografia de adenoma².

4.5.6 – Comprometimento ósseo

Foram consideradas situações em que havia comprometimento ósseo: raquitismo, baixa densidade mineral óssea para idade e fraturas patológicas³.

4.5.7 – Hiperuricemia e gota

Foi considerada hiperuricemia, a dosagem de ácido úrico superior a 6mg/dL. A definição de gota utilizada foi a presença de artrite inflamatória em paciente com hiperuricemia crônica⁵.

4.5.8 – Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor

Foi considerado com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor o paciente com registro em prontuário de atraso motor, de linguagem ou psicossocial. A presença de atraso escolar descrita em prontuário também foi considerada.

4.5.9 – Atraso puberal

Foi considerado atraso puberal a ausência de sinais de puberdade após os 13 anos no sexo feminino, e após 14 anos no sexo masculino⁶.

4.5.10 – Adesão ao tratamento dietético

Neste serviço de hepatologia pediátrica, foi considerado paciente com má adesão ao tratamento dietético, aquele com descrição em prontuário, em duas ou mais consultas consecutivas de má adesão. Nos demais centros respeitou-se o protocolo de cada serviço para esta classificação.

4.6 – Análise estatística

Para confecção da base de dados foi usada a plataforma RedCap®. Informações dos diferentes centros de referência foram incluídas e, posteriormente, dispostas em planilha no programa Excel® da Microsoft®, para análise preliminar. As variáveis quantitativas foram descritas em mediana, primeiro e terceiro quartis. As categóricas foram apresentadas na forma de frequências absoluta e relativa. Para as comparações das variáveis quantitativas por tipo de glicogenose foi utilizado o teste de *Kruskal-Wallis*, e, para comparar as variáveis categóricas, os testes do *Qui-quadrado de Pearson* e *Exato de Fisher*. Por fim, para comparar medidas em dois momentos distintos (admissão e última avaliação) em relação às variáveis de interesse, foi aplicado o teste de *Wilcoxon*. A probabilidade de significância foi considerada significativa quando inferior a 5% ($p < 0,05$), tendo, portanto, pelo menos 95% de confiança nas conclusões apresentadas. As análises estatísticas foram realizadas no *Statistical Package for Social Sciences*® (SPSS®) versão 20.

4.7 – Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da UFMG (CAAE: 72278123.0.1001.5149 – Anexo 2) e pelos comitês de ética dos centros colaboradores de acordo

com as determinações locais. Foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os pais, responsáveis e termo de assentimento quando indicado à criança e adolescentes.

Referências bibliográficas

1. Fagundes A, Nilson EA, Coutinho JG, Duar HA, Oliveira KS, Aquino K, et al. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde. 1st ed. Moreira AS, editor. Brasília - DF: Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica.; 2011.
2. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Bali DS, Boney A, et al.; American College of Medical Genetics and Genomics. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2014 Nov;16(11):e1.
3. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996 Aug;24(2):289-93.
4. de Jong PE, Hillege HL, Pinto-Sietsma SJ, de Zeeuw D. Screening for microalbuminuria in the general population: a tool to detect subjects at risk for progressive renal failure in an early phase? *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Jan;18(1):10-3.
5. Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Mar;26(2):186-91.
6. Alves C, Cargnin K, da Silva C, de Paula L, Barbosa M, Nascimento M, et al. Como avaliar e tratar adolescentes com puberdade atrasada. Documento Científico da Sociedade Brasileira de Pediatria. 2022 Jan 12;(14):1–10.

5- RESULTADOS – ARTIGO ORIGINAL: Glicogenoses hepáticas no Brasil: inquérito nacional

5.1- Introdução

Glicogenoses são doenças genéticas do grupo dos erros inatos do metabolismo de carboidratos, que cursam com disfunção na síntese ou degradação do glicogênio e podem ter manifestações sistêmicas. As chamadas glicogenoses hepáticas cursam com maior comprometimento do fígado¹. Apesar da difícil estimativa, calcula-se uma incidência global aproximada de 1:10.000 a 1:40.000 nascidos vivos²⁻⁵.

Apresentam-se em qualquer idade, desde o período neonatal até a vida adulta, predominantemente com hepatomegalia e hipoglicemia de jejum. Entretanto, devido ao comprometimento da homeostase glicêmica como um todo, suas manifestações e complicações podem ser multissistêmicas, dificultando o diagnóstico^{1,6}. Em geral, são clinicamente indistinguíveis entre si, e os sinais e sintomas, isoladamente, são insuficientes para o diagnóstico, sendo necessários exames como avaliação de atividade enzimática ou teste genético para confirmação⁷⁻¹⁰.

O tratamento é complexo e requer equipe multiprofissional. Tem, como objetivo primordial, evitar os episódios de hipoglicemia e suas consequências metabólicas, por meio da oferta de refeições frequentes e/ou do uso de carboidratos complexos, como o amido cru, estrategicamente distribuídos ao longo do dia^{1,8}.

Embora descrita pela primeira vez em 1929, por se tratar de doença rara e de difícil diagnóstico, estudos com casuística significativa são escassos. Não há, atualmente, no Brasil, estudo multicêntrico que trate da descrição desta doença. A maior casuística obtida em um estudo multicêntrico permite avaliação de número relevante de pacientes e descrição mais fidedigna de suas especificidades, complicações e evolução, contribuindo para ampliar os conhecimentos sobre a mesma e, conseqüentemente, para diagnóstico e tratamento mais precoces⁵.

O objetivo deste estudo foi descrever as características clínicas, laboratoriais, histopatológicas, tratamento e evolução de pacientes com glicogenose hepática acompanhados em 13 centros de referência em hepatologia pediátrica do Brasil, comparando achados por tipo de glicogenose. Com isso, contribuindo para melhor conhecimento desta rara condição.

5.2- Material e métodos

Trata-se de estudo multicêntrico, retrospectivo, observacional, envolvendo treze centros de referência em hepatologia pediátrica do Brasil.

Foram incluídos pacientes que iniciaram acompanhamento nos centros de referência em idade inferior a 18 anos, independentemente da idade atual, com diagnóstico confirmado de glicogenose hepática por meio de avaliação de atividade enzimática ou teste genético. Foram considerados testes genéticos confirmatórios, a presença de duas variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas e, em pacientes com clínica compatível, a presença de uma variante de significado incerto associada a uma variante patogênica ou provavelmente patogênica. Foram excluídos pacientes com mais de 18 anos no início do seguimento e os que se recusaram a participar do estudo. Os pacientes com duas variantes de significado incerto ao teste genético também foram excluídos.

Os dados foram coletados dos registros em prontuário nos diversos centros participantes do estudo. Dados clínicos e laboratoriais foram coletados à admissão e na última avaliação nos serviços de referência. Dados histopatológicos foram coletados da primeira biópsia. Durante todo o tempo de seguimento (desde a primeira até a última consulta) foram coletados dados relativos ao tratamento e evolução, o que incluiu as complicações e os desfechos como transplante hepático e óbito (Anexo 1). Para pacientes com evolução para estes desfechos, foi considerada como última avaliação no serviço, a última consulta realizada antes do transplante e/ou óbito.

As normas do Ministério da Saúde para análise de dados antropométricos¹¹, as quais baseiam-se nas curvas de crescimento recomendadas pela Organização Mundial da Saúde, foram utilizadas para classificação dos pacientes de acordo com peso/idade, estatura/idade e IMC/idade.

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da UFMG (CAAE: 72278123.0.1001.5149 – Anexo 2) e pelos comitês de ética dos centros colaboradores de acordo com as determinações locais. Foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os pais, responsáveis e termo de assentimento (Anexo 3) quando indicado à criança e adolescentes.

Para confecção da base de dados foi usada a plataforma RedCap®. Informações dos diferentes centros de referência foram incluídas e, posteriormente, dispostas em planilha Excel® da Microsoft® para análise preliminar. As variáveis quantitativas foram descritas em mediana, primeiro e terceiro quartis. As categóricas foram apresentadas na forma de frequências

absoluta e relativa. Para as comparações das variáveis quantitativas por tipo de glicogenose foi utilizado o teste de *Kruskal-Wallis*, e, para comparar as variáveis categóricas, os testes do *Qui-quadrado de Pearson* e *Exato de Fisher*. Por fim, para comparar medidas em dois momentos distintos (admissão e última avaliação) em relação às variáveis de interesse, foi aplicado o teste de *Wilcoxon*. A probabilidade de significância foi considerada significativa quando inferior a 5% ($p < 0,05$), tendo, portanto, pelo menos 95% de confiança nas conclusões apresentadas. As análises estatísticas foram realizadas no *Statistical Package for Social Sciences*® (SPSS®) versão 20.

5.3- Resultados

5.3.1- Pacientes e características gerais

Foram incluídos neste estudo um total de 132 pacientes provenientes de 13 centros pertencentes a 7 estados brasileiros e ao Distrito Federal (Figura 1): 25 pacientes da Universidade Federal de Minas Gerais (18,9%), 22 da Universidade de São Paulo (16,7%), 21 do Hospital da Criança de Brasília (15,9%), 17 do Hospital Menino Jesus (12,9%), 12 da Universidade de Campinas (9,1%), 8 da Universidade Federal de Fortaleza (6,1%), 6 da Universidade Federal do Sergipe (4,5%), 6 da Universidade de São Paulo – campus Ribeirão Preto (4,5%), 5 da Universidade Federal da Bahia (3,8%), 4 do Hospital Estadual da Criança e do Adolescente (3%), 3 da Universidade Federal de Goiás (2,3%), 2 da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (1,5%) e 1 da Escola Paulista de Medicina (0,8%).

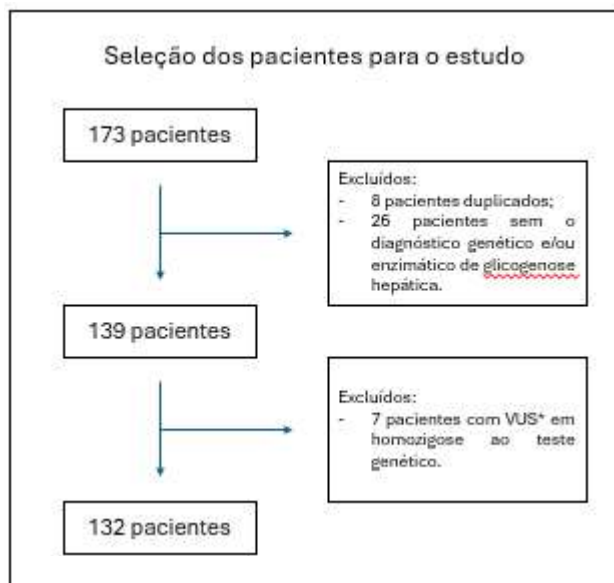


Figura 1. Seleção de pacientes com diagnóstico confirmado de glicogenose hepática por meio de teste genético e/ou avaliação de atividade enzimática. VUS*: Variante de significado incerto.

Destes 132 pacientes, 63 (47,8%) tinham diagnóstico de glicogenose hepática tipo I (56 Ia e 7 Ib), 13 (9,8%) tipo III (12 IIIa e 1 IIIb), 1 (0,8%) tipo IV, 6 (4,5%) tipo VI e 49 (37,1%) tipo IX (28 IXa, 7 IXb e 14 IXc). As características gerais dos pacientes são detalhadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características gerais (sexo, idade de apresentação, suspeita, admissão, diagnóstico, última avaliação e manifestação inicial) de acordo com cada tipo de glicogenose hepática.

(Continua)

Variável	Tipos de glicogenose hepática									Total
	Ia	Ib	IIIa	IIIb	IV	VI	IXa	IXb	IXc	
	n=56	n=7	n=12	n=1	n=1	n=6	n=28	n=7	n=14	
Sexo										
Feminino n(%)	30 (53,6)	3 (42,9)	6 (50)	1	1	3 (50)	1 (3,6)	5 (71,4)	8 (57,1)	58 (44)
Masculino n(%)	26 (46,4)	4 (57,1)	6 (50)	-	-	3 (50)	27 (96,4)	2 (28,6)	6 (42,9)	74 (56)
Idade dos primeiros sintomas (meses)										
Mediana	4,0	2,0	7,0	12,0	0	17,0	12,0	6,0	12,0	6,0
(Q1-Q3)*	(1,0-8,0)	(0,0-4,5)	(1,3-15,5)	-	-	(8,5-42,0)	(6,0-24,0)	(0,0-22,5)	(5,8-27,5)	(3,0-16,0)
Idade à suspeita diagnóstica (meses)										
Mediana	6,0	6,0	15,0	24,0	6,0	33,5	26,0	12,0	24,4	14,0
(Q1-Q3)*	(3,6-17,5)	(2,0-10,0)	(8,3-28,8)	-	-	(25,8-56,3)	(17,3-33,5)	(9,0-31,0)	(22,5-36,0)	(6,0-29,0)
Idade à admissão (meses)										
Mediana	12,8	8,7	24,2	24,1	13,8	41,9	28,6	21,9	37,4	22,0
(Q1-Q3)*	(6,9-27,1)	(4,8-13,9)	(12,5-30,0)	-	-	(31,2-62,1)	(18,8-37,9)	(18,4-29,3)	(24,7-54,4)	(10,8-39,9)
Idade ao diagnóstico (meses)										
Mediana	61	28,3	97,9	66,6	9,6	108,4	89,8	127,6	108,6	86,2
(Q1-Q3)*	(16,2-141,0)	(13,3-82,6)	(31,6-176,9)	-	-	(76,4-177,3)	(49,7-156,5)	(60,0-156,4)	(50,8-170,5)	(30,1-150,9)

										(Conclusão)
Idade na última avaliação (anos)										
Mediana	8,4	4,1	12,2	7,7	3,4	10,4	10,1	10,8	8,8	9,6
(Q1-Q3)*	(3,9-13,5)	(2,9-17,3)	(5,2-16,1)	-	-	(9,6-17,9)	(8,0-14,2)	(9,3-18,1)	(4,6-15,5)	(4,6-14,4)
Mínima/máxima (anos)	0,9 a 34,3	1,6 a 35,7	2,7 a 17,6	-	-	8,6 a 19,0	1,8 a 19,1	6,0 a 19,9	2,2 a 19,9	0,91 a 35,7
< 10 anos (%)	53,6	71,4	41,7	100,0	100,0	33,3	50	28,6	50,0	50,4
10 a 20 anos (%)	39,3	14,3	58,3	-	-	66,7	50	71,4	50,0	45,8
> 20 anos (%)	7,14	14,3	0	-	-	0	0	0	0	3,8
Manifestações à suspeita										
Hipoglicemia	43 (76,8%)	7 (100%)	8 (66,7%)	-	-	3 (50%)	7 (25%)	0	7 (50%)	75 (56,8%)
Hepatomegalia	50 (89,3%)	5 (71,4%)	12 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	4 (66,7%)	26 (92,9%)	6 (85,7%)	14 (100%)	119 (90,1%)
Infecções	13 (23,2%)	3 (42,9%)	2 (16,7%)	-	1 (100%)	0	1 (3,6%)	2 (33,3%)	2 (14,3%)	24 (18,2%)
Déficit de crescimento	12 (21,4%)	1 (14,3%)	3 (25%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (25%)	5 (17,9%)	1 (25%)	4 (28,6%)	29 (21,9%)
Triagem familiar	10 (17,9%)	0	0	-	-	0	3 (10,7%)	1 (20%)	1 (7,1%)	15 (11,3%)

*Q1: primeiro quartil. Q3: terceiro quartil.

Para comparar as características gerais, clínicas, laboratoriais e de tratamento entre os tipos de glicogenose, foram excluídos os tipos IV e VI, devido ao pequeno número de pacientes e os subtipos foram englobados em tipo I, III e IX.

Foi observada associação, com significância estatística, entre o tipo IX e sexo masculino. Além disso, houve associação, também com significância estatística, entre a glicogenose tipo I e idades mais precoces de apresentação clínica, de suspeita diagnóstica e de diagnóstico confirmado (Tabela 2).

Tabela 2. Características gerais dos pacientes com glicogenose hepática tipos I, III e IX, conforme sexo, idade aos primeiros sintomas, à suspeita diagnóstica e ao diagnóstico, consanguinidade e história familiar.

Variável	Tipo de glicogenose hepática						Valor de p
	I		III		IX		
	n	%	n	%	n	%	
Sexo							
Feminino	33	52,4	7	53,8	14	28,6↓	p*=0,030
Masculino	30	47,6	6	46,2	35	71,4↑	
Total	63	100	13	100	49	100	
Idade dos primeiros sintomas (meses)							
	n = 61		n = 13		n = 46		p**<0,001 (I < IX)
Mediana (Q1-Q3)	4,0 (1,0-8,0)		8 (1,5-15,0)		12,0 (5,8-24,0)		
Idade à suspeita diagnóstica (meses)							
	n = 63		n = 13		n = 47		p**<0,001 (I < (III = IX))
Mediana (Q1-Q3)	6,0 (3,5-15,0)		17,0 (8,5-24,0)		24 (18,0-36,0)		
Idade ao diagnóstico (meses)							
	n = 57		n = 13		n = 49		p**=0,034 (I < IX)
Mediana (Q1-Q3)	52,8 (15,2-134,8)		85,0 (31,9-173,7)		94,6 (56,5-156,7)		
Pais consanguíneos							
Sim	13	24,1	4	36,4	6	15,8	p*=0,320
Não	41	75,9	7	63,6	32	84,2	
Total	54	100	11	100	38	100	
História familiar							
Sim	11	18,6	1	8,3	9	23,1	p*=0,520
Não	48	81,4	11	91,7	30	76,9	
Total	59	100	12	100	39	100	

p*: Teste *Qui-quadrado de Pearson*. p**: Teste de *Kruskal-Wallis*.

↑ Frequência observada é maior que a esperada.

↓ Frequência observada é menor que a esperada.

Ao analisar as variáveis antropométricas, observou-se que os pacientes apresentavam medianas de z score de peso, à admissão, sem diferença estatisticamente significativa entre os

tipos de glicogenose. Apenas 6,9% (4/58) dos pacientes com glicogenose tipo I tinham z escore de peso menor que -2. Observou-se comprometimento estatural, com mediana desviada para esquerda, sugerindo uma tendência a baixa estatura para idade nos diferentes grupos, com 55,2% (32/58) dos pacientes apresentando z escore abaixo de -2 na glicogenose tipo I. A frequência de baixa estatura também foi significativa nos tipos III e IX (50% em ambas). As medianas de z escore de IMC à admissão, nos três tipos, foi maior ou igual a +1 (Tabela 3). A frequência de pacientes com escores z maiores que +1 e +2 (ou seja, com risco de sobrepeso, sobrepeso ou obesidade) na admissão foi alta em todos os tipos, 50% no tipo I, 66,7% no tipo III e 48,8% no tipo IX.

Na última avaliação, pacientes com glicogenose tipo I apresentaram mediana de IMC mais elevada que os do tipo IX e e mais frequentemente tinham IMC maior que +1 ($p=0,006$) (Tabela 3).

Quando comparados os escores antropométricos entre a primeira e última consulta, houve melhora significativa do z escore de comprimento ($p=0,007$) e IMC ($p=0,020$) nos pacientes com tipo IX. Embora houvesse uma tendência de melhora do escore z para estatura entre a admissão e última consulta nos pacientes com glicogenose tipo I e III, a diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,582$ e $0,374$, respectivamente). Também não foi observada melhora nos pacientes com tipos I e III, entre o z escore de peso ($p=0,097$ e $0,678$ respectivamente) e IMC ($p=0,298$ e $0,866$ respectivamente).

Tabela 3: Caracterização dos pacientes com glicogenose hepática tipo I, III e IX conforme variáveis antropométricas (z escores de peso, comprimento e IMC à admissão e na última avaliação nos serviços de referência).

(Continua)

Variáveis antropométricas	Tipo de glicogenose hepática			Valor de p
	I	III	IX	
	n	n	n	
Peso à admissão (z escore)	58	10	44	
Mediana (Q1-Q3)	-0,63 (-1,18 a 0,34)	0,64 (-0,88 a 0,86)	-0,39 (-0,98 a 0,04)	$p^*=0,238$
Escore $z < -2$	4 6,9%	2 20%	5 11,4%	$p^{**}=0,297$
Comprimento à admissão (z escore)	58	10	44	
Mediana (Q1-Q3)	-2,06 (-2,71 a -0,93)	-1,89 (-3,65 a -0,15)	-1,96 (-2,87 a -1,02)	$p^*=0,886$

				(Conclusão)
Escore z < -2	32 55,2%	5 50%	22 50%	p=0,861
IMC à admissão (z escore)	58	9	43	
Mediana (Q1-Q3)	1,11 (0,05 a 1,92)	1,51 (0,02 a 2,12)	1,00 (0,02 a 1,76)	p*=0,814
Escore z > +1 e +2	29 50%	6 66,7%	21 48,8%	p**=0,678
Escore z > +2	9 15,5%	2 22,2%	9 20,9%	p=0,743
Peso na última avaliação (z escore)	55	12	47	p*=0,269
Mediana (Q1-Q3)	0,11 (-1,19 a 1,33)	0,18 (-1,12 a 1,09)	-0,50 (-13,9 a 0,25)	
Escore z < -2	8 14,5%	2 16,7%	4 8,5%	p=0,578
Comprimento na última avaliação (z escore)	56	13	48	p*=0,269
Mediana (Q1-Q3)	-1,48 (-2,87 a -0,70)	-1,28 (-2,05 a -0,03)	-1,20 (-1,82 a -0,75)	
Escore z < -2	23 41,1%	4 30,8%	10 20,8%	p=0,086
IMC na última avaliação (z escore)	56	13	48	p*=0,023 (I > IX)
Mediana (Q1-Q3)	1,24 (0,21 a 2,05)	1,42 (0,04 a 1,78)	0,12 (-0,61 a 1,47)	
Escore z > +1 e +2	35 62,5%↑	7 53,8%	15 31,3%↓	p=0,006
Escore z > +2	14 25%	1 7,7%	7 14,6%	p=0,221

p: Teste de *Qui-quadrado de Pearson*. p*: Teste de *Kruskal-Wallis*. p**: Teste *Exato de Fischer*.

↑ Frequência observada é maior que a esperada.

↓ Frequência observada é menor que a esperada.

5.3.2 - Características clínicas e laboratoriais

Em relação às manifestações clínicas que levaram à suspeita diagnóstica, observou-se que hepatomegalia e/ou aumento de volume abdominal foram os principais sinais clínicos nos

três tipos de glicogenose (87,3% no tipo I, 100% no tipo III e 93,9% no tipo IX). Em seguida, a hipoglicemia (79,4% no tipo I, 61,5% no tipo III e 28,6% no tipo IX), sendo mais frequente na glicogenose hepática tipo I ($p<0,001$) (Tabela 4).

Infecções contribuíram para suspeita de glicogenose hepática tipo I em 25,4% dos pacientes, sem diferença estatística entre os tipos. Mesmo entre os subtipos Ia e Ib a diferença não foi significativa (23,2% dos pacientes Ia e 42,9% dos pacientes Ib; $p=0,36$). Déficit de crescimento foi sinal clínico que levou à suspeita diagnóstica em mais de 20% dos pacientes com glicogenoses hepáticas I, III e IX (Tabela 3).

Tabela 4. Comparação entre os tipos de glicogenose hepática I, III e IX e manifestações que levaram à suspeita do diagnóstico de glicogenose hepática.

Variável	Tipo de glicogenose hepática						Valor de p
	I		III		IX		
	n 63	%	n 13	%	n 49	%	
Hipoglicemia							
Sim	50	79,4↑	8	61,5	14	28,6	p*$<0,001$
Não	13	20,6↓	5	38,5	35	71,4	
Hepatomegalia e/ou aumento de volume abdominal							
Sim	55	87,3	13	100,0	46	93,9	p**=0,324
Não	8	12,7	0	0,0	3	6,1	
Infecções							
Sim	16	25,4	2	15,4	5	10,4	p*=0,126
Não	47	74,6	11	84,6	43	89,6	
Déficit de crescimento							
Sim	13	20,6	4	30,8	10	21,7	p*=0,723
Não	50	79,4	9	69,2	36	78,3	
Triagem familiar							
Sim	10	15,9	0	0,0	5	10,6	p*=0,258
Não	53	84,1	13	100,0	42	89,4	

p^* : Teste Qui-quadrado de Pearson. p^{**} : Teste Exato de Fisher.

↑ Frequência observada é maior que a esperada.

↓ Frequência observada é menor que a esperada.

Em relação aos exames laboratoriais à admissão, a mediana do colesterol total foi maior na glicogenose tipo I, com significância estatística, em comparação ao tipo IX. Além disso, valores mais altos de triglicérides, lactato venoso e ácido úrico também foram encontrados no

tipo I, em relação aos tipos III e IX (Tabela 5). A mediana de neutrófilos foi de $3,82 \times 10^3/\mu\text{L}$ no tipo Ia e significativamente mais baixo no tipo Ib: $2,12 \times 10^3/\mu\text{L}$ ($p=0,0168$). Por sua vez, os tipos III e IX foram associados a níveis mais elevados de AST e ALT (Tabela 5).

Tabela 5. Comparação entre os tipos de glicogenose hepática I, III e IX e exames laboratoriais à admissão no centro de referência.

(Continua)

Variável	Tipo de glicogenose hepática			Valor de p
	I n	III n	IX n	
Hemoglobina (g/dL)	59	13	47	
Mediana (Q1-Q3)	11 (9,9-11,9)	11,7 (11,2-12,5)	11,7 (10,8-12,3)	p*=0,017 (I < IX)
Leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	59	13	47	
Mediana (Q1-Q3)	11,3 (8,6-16,3)	11,9 (10,3-18,7)	11,4 (9,3-15,4)	p*=0,549
Neutrófilos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	52	12	44	
Mediana (Q1-Q3)	3,7 (2,2-5,3)	3,7 (2,5-6,8)	4,3 (3,2-5,8)	p*=0,323
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	59	13	46	
Mediana (Q1-Q3)	484 (362-596)	451 (276-493)	444 (338-525)	p*=0,158
AST** (U/L)	60	13	47	
Mediana (Q1-Q3)	71 (47-118)	550 (253-893)	277 (96-655)	p*<0,001 (I < (III = IX))
AST** (LSN**)	60	13	47	
Mediana (Q1-Q3)	1,8 (1,2-2,9)	13,8 (6,3-22,3)	6,9 (2,4-16,4)	p*<0,001 (I < (III = IX))
ALT** (U/L)	60	13	47	
Mediana (Q1-Q3)	55 (27-87)	397 (236-605)	267 (92-481)	p*<0,001 (I < (III = IX))
ALT** (LSN**)	60	13	47	
Mediana (Q1-Q3)	1,6 (0,8-2,5)	11,3 (6,7-17,3)	7,6 (2,6-13,7)	p*<0,001 (I < (III = IX))
GGT** (U/L)	57	13	46	
Mediana (Q1-Q3)	106 (72-215)	173 (95-272)	105 (52-259)	p*=0,264
GGT** (LSN**)	54	11	45	
Mediana (Q1-Q3)	2,0 (1,2-5,2)	3,8 (2,5-4,8)	2,7 (0,9-6,2)	p*=0,441
FA** (U/L)	57	12	45	
Mediana (Q1-Q3)	263 (177-377)	394 (291-650)	350 (279-436)	p*=0,003 (I < IX < III)

				(Conclusão)
FA** (LSN**)	53	10	44	
Mediana (Q1-Q3)	0,7 (0,4-1,0)	1,2 (1,0-1,9)	1,0 (0,6-1,3)	p* < 0,001 (I < IX < III)
Colesterol Total (mg/dL)	59	13	46	
Mediana (Q1-Q3)	209 (179-272)	230 (158-285)	182 (148-229)	p* = 0,04 (I > IX)
Triglicérides (mg/dL)	59	13	46	
Mediana (Q1-Q3)	646 (377-1158)	278 (192-451)	176 (157-325)	p* < 0,001 (I > (III = IX))
Lactato venoso (mmol/L)	49	9	39	
Mediana (Q1-Q3)	5,3 (3,7-9,2)	1,3 (1,1-2,7)	2,6 (1,6-4,0)	p* < 0,001 (I > (III = IX))
Ácido úrico (mg/dL)	56	12	40	
Mediana (Q1-Q3)	6,5 (5,0-7,5)	4,0 (3,2-6,9)	4,8 (3,6-5,8)	p* < 0,001 (I > (III = IX))
Creatinina (mg/dL)	51	12	39	
Mediana (Q1-Q3)	0,30 (0,20-0,40)	0,30 (0,29-0,47)	0,34 (0,30-0,40)	p* = 0,276

p*: Teste de Kruskal-Wallis. ** Siglas: ALT - Alanina aminotransferase. AST: Aspartato aminotransferase. FA – Fosfatase alcalina. GGT – Gama glutamil transferase. LSN: Limite superior da normalidade.

Quando comparados os valores entre primeira e última avaliação, observou-se redução significativa do colesterol total, triglicérides, lactato venoso, AST, ALT e GGT nos pacientes com tipos I e IX (Tabela 6). Também houve redução significativa de FA no tipo IX. Em pacientes tipo III, houve redução significativa dos valores de AST e triglicérides (Tabela 6).

Tabela 6. Comparação entre os exames laboratoriais AST, ALT, GGT, FA, colesterol total, triglicérides, lactato venoso e ácido úrico, à admissão e final (na última consulta) por tipo de glicogenose.

				(Continua)
Variável	Tipo de glicogenose hepática			
	I	III	IX	
AST** admissão (U/L)	n = 58	n = 13	n = 47	
Mediana (Q1-Q3)	70 (47-121)	550 (253-893)	277 (96-655)	
AST** final (U/L)	n = 58	n = 13	n = 47	
Mediana (Q1-Q3)	38 (26-62)	173 (127-233)	61 (30-130)	
Valor de p	< 0,001	0,023	< 0,001	
ALT** admissão (U/L)	n = 57	n = 13	n = 47	
Mediana (Q1-Q3)	51 (25-87)	397 (236-605)	267 (92-481)	

(Conclusão)			
ALT** final (U/L)	n = 57	n = 13	n = 47
Mediana (Q1-Q3)	29 (17-54)	182 (116-243)	67 (26-191)
Valor de p	0,002	0,064	< 0,001
GGT** admissão (U/L)	n = 54	n = 13	n = 46
Mediana (Q1-Q3)	105 (72-212)	173 (95-272)	105 (52-259)
GGT** final (U/L)	n = 54	n = 13	n = 46
Mediana (Q1-Q3)	44 (23-85)	58 (38-246)	32 (20-55)
Valor de p	< 0,001	0,075	< 0,001
FA** admissão (U/L)	n = 52	n = 12	n = 45
Mediana (Q1-Q3)	266 (179-389)	394 (291-650)	350 (279-436)
FA** final (U/L)	n = 52	n = 12	n = 45
Mediana (Q1-Q3)	242 (170-335)	326 (274-380)	274 (163-357)
Valor de p	0,518	0,272	0,006
Colesterol total admissão (mg/dL)	n = 57	n = 13	n = 46
Mediana (Q1-Q3)	207 (177-271)	230 (158-285)	182 (148-229)
Colesterol total final (mg/dL)	n = 57	n = 13	n = 46
Mediana (Q1-Q3)	194 (148-228)	171 (129-200)	164 (147-179)
Valor de p	0,032	0,064	0,005
Triglicérides admissão (mg/dL)	n = 57	n = 13	n = 46
Mediana (Q1-Q3)	598 (357-1130)	278 (192-451)	176 (157-325)
Triglicérides final (mg/dL)	n = 57	n = 13	n = 46
Mediana (Q1-Q3)	315 (165-503)	135 (106-184)	111 (82-152)
Valor de p	< 0,001	0,003	< 0,001
Lactato venoso admissão (mmol/L)	n = 45	n = 7	n = 37
Mediana (Q1-Q3)	5,4 (3,7-9,2)	1,3 (1,0-2,5)	2,8 (1,6-4,2)
Lactato venoso final (mmol/L)	n = 45	n = 7	n = 37
Mediana (Q1-Q3)	4,9 (2,7-6,2)	1,5 (0,6-1,9)	1,5 (1,0-2,7)
Valor de p	0,020	0,176	0,001
Ácido úrico admissão (mg/dL)	n = 50	n = 11	n = 39
Mediana (Q1-Q3)	6,4 (5,0-7,5)	3,8 (3,1-7,3)	4,5 (3,6-5,7)

(Conclusão)			
Ácido úrico final (mg/dL)	n = 50	n = 11	n = 39
Mediana (Q1-Q3)	5,7 (4,4-7,1)	5,3 (4,2-6,2)	4,2 (3,6-5,2)
Valor de p	0,081	0,722	0,353

p*: Teste de *Wilcoxon*. ** Siglas: ALT - Alanina aminotransferase. AST: Aspartato aminotransferase. FA – Fosfatase alcalina. GGT – Gama glutamil transferase.

Em relação a histopatologia hepática, pacientes com glicogenose tipo I foram submetidos à primeira biópsia hepática em idade mediana de 3,9 anos (0,27 a 11,68 anos). Os tipo III em idade mediana de 3,5 anos (0,82 a 8,51 anos). E, os tipo IX, em idade mediana também de 3,9 anos (0,68 a 12,27 anos). Embora tenha sido descrita a presença de fibrose nos tipos I e III, esta foi majoritariamente F2: 60% e 50% dos casos respectivamente. Não foi descrita presença de cirrose em pacientes tipos I e III. Por outro lado, 9,1% dos pacientes tipo IX já eram cirróticos na ocasião da primeira biópsia (Figura 2). Pacientes com glicogenose tipo I tem menos fibrose quando comparados ao tipos III e IX ($p=0,01$).

Outros achados relevantes de histopatologia hepática dos pacientes com glicogenoses I, III e IX, respectivamente, foram esteatose micro ou macrogoticular e hepatócitos com coloração positiva para PAS e sensíveis à diástase (Figura 2).

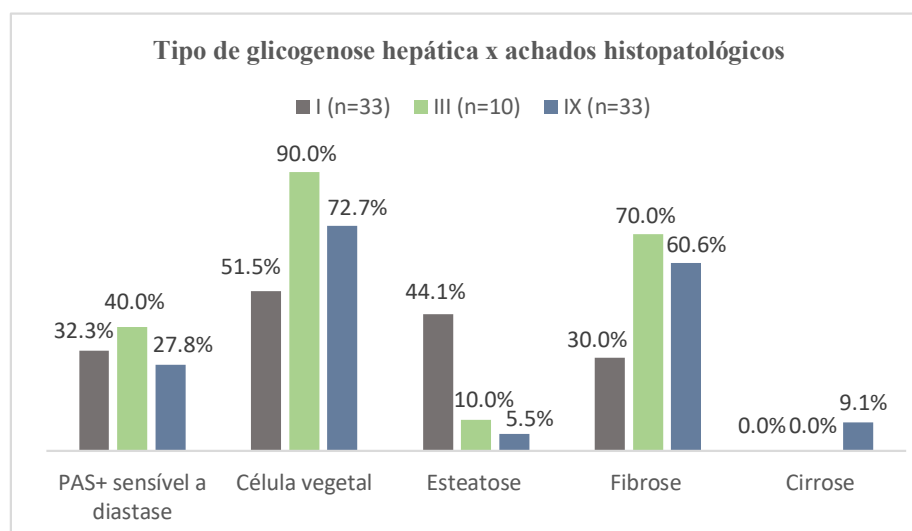


Figura 2. Porcentagem de pacientes com glicogenoses I, III e IX apresentando, à biópsia hepática, coloração positiva para PAS sensível a diástase, célula vegetal, esteatose, fibrose e cirrose hepática.

5.3.3 - Evolução e desfechos

No seguimento dos pacientes, observou-se que baixa estatura foi complicação comum em todos os tipos avaliados, com frequência que oscilou de 16,7% dos pacientes tipo VI até 51,6% dos pacientes tipo I. Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor ocorreu em 15,4% dos pacientes tipo III, 18,4% dos pacientes tipo IX e 32,3% dos tipo I. (Tabela 7). Estas complicações não foram associadas a nenhum tipo específico de glicogenose hepática.

Pacientes evoluindo com microalbuminúria, outras complicações renais, infecções com necessidade de internação e hiperuricemia com necessidade de uso de alopurinol foram mais frequentes no tipo I, com diferença estatisticamente significativa (Tabela 7).

A mediana de microalbuminúria dos pacientes com glicogenose tipo I foi 148mg/g, e foi identificada em idade mediana de 8,1 anos (2,2-29,3). Das outras complicações renais nos pacientes com tipo I, a mais comum foi nefromegalia (57,7%), seguida de nefrolitíase (34,6%), hipertensão arterial (30,8%), tubulopatia renal (19,2%) e aumento da taxa de filtração glomerular (11,5%). A idade mediana em que se diagnosticou pela primeira vez alguma alteração renal foi 3,4 anos (0,12-7,4). Em 53,8% dos pacientes havia mais de um tipo de comprometimento renal. Dos pacientes com hiperuricemia, um evoluiu para gota aos 13,5 anos de idade.

Em 53,6% dos pacientes com glicogenose Ia e 100% dos pacientes com glicogenose Ib houve histórico de infecção com necessidade de internação, sendo o primeiro episódio em idade mediana de 9 e 4,8 meses, respectivamente. Dos pacientes Ia com esse histórico, dois (6,4%) necessitaram do uso de antibiótico profilático com 1 e 2 anos de idade. Dos sete pacientes Ib, três (42,8%) necessitaram do uso de antibiótico profilático aos 0,8, 2 e 5 anos de idade e seis fizeram uso de fator estimulador de colônia de granulócitos, iniciando em idade mediana de 1 ano (0,8 a 17 anos). Um paciente recebeu Empaglifozina, sem sucesso.

Sangramentos anormais iniciaram em idade mediana de 1,3 anos (0,83 a 12,75), majoritariamente em pacientes com tipo I (80% dos casos). Em 80% (8/10) dos pacientes com esta complicação foi descrita a ocorrência de epistaxe, em 30% (3/10) sangramento do trato gastrointestinal (hematêmese e/ou melena), em 20% (2/10) gengivorragia e, também em 20%, hematúria. Doença inflamatória intestinal foi diagnosticada em dois pacientes, um com glicogenose Ia aos 2,25 anos e o outro com Ib aos 4 anos. O primeiro do tipo *Crohn-like* e o segundo de tipo não informado.

Por outro lado, a alteração de CK, miopatia esquelética e cardiomiopatia foram mais frequentes no tipo III com diferença estatisticamente significativa (Tabela 7).

(Continua)

Sim	27	42,9↑	0	0,0	1	16,7	3	6,1	p* <0,001
Não	36	57,1↓	13	100,0	5	83,3	46	93,9	
Total	63	100,0	13	100,0	6	100,0	49	100,0	
Sangramentos anormais									
Sim	8	12,7	0	0,0	0	0,0	2	4,1	p*=0,295
Não	55	87,3	12	100,0	6	100,0	47	95,9	
Total	63	100,0	12	100,0	6	100,0	49	100,0	
Doença inflamatória intestinal									
Sim	2	3,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	p*0,640
Não	61	96,8	13	100,0	6	100,0	49	100,0	
Total	63	100,0	13	100,0	6	100,0	49	100,0	
Infecção com necessidade de internação									
Sim	37	58,7↑	0	0,0	0	0,0	9	35,1	p* <0,001
Não	36	41,3↓	13	100,0	6	100,0	40	64,9	
Total	63	100,0	13	100,0	6	100,0	49	100,0	
Complicações ósseas									
Sim	3	4,8	1	7,7	0	0,0	5	10,2	p*=0,655
Não	60	95,2	12	92,3	6	100,0	44	89,2	
Total	63	100,0	13	100,0	6	100,0	49	100,0	
Hiperuricemia com necessidade de alopurinol									
Sim	33	52,4↑	0	0,0	0	0,0	3	6,1	p* <0,001
Não	30	47,6↓	13	100,0	6	100,0	46	93,9	
Total	63	100,0	13	100,0	6	100,0	49	100,0	
Gota									
Sim	1	1,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	p*=1,000
Não	62	98,4	13	100,0	6	100,0	48	100,0	
Total	63	100,0	13	100,0	6	100,0	48	100,0	
Atraso puberal									
Sim	4	26,7	0	0,0	-	-	3	15,0	p*=0,528
Não	11	73,3	5	100,0	-	-	17	85,0	
Total	15	100,0	5	100,0	-	-	20	100,0	
ADNPM**									
Sim	20	32,3	2	15,4	0	0,0	9	18,4	p*=0,168
Não	42	67,7	11	84,6	6	100,0	40	81,6	
Total	62	100,0	13	100,0	6	100,0	49	100,0	

(Conclusão)

Adenoma hepático									
Sim	10	15,9↑	0	0,0	-	-	0	0,0	p*=0,003
Não	53	84,1↓	13	100,0	-	-	49	100,0	
Total	63	100,0	13	100,0	-	-	49	100,0	
Cirrose hepática									
Sim	0	0,0	0	0,0	-	-	5↑	10,2	p*=0,022
Não	63	100,0	13	100,0	-	-	44↓	89,8	
Total	63	100,0	13	100,0	-	-	49	100,0	
Transplante hepático									
Sim	3	4,8	0	0,0	-	-	0	0,0	p*=0,340
Não	60	95,2	13	100,0	-	-	49	100,0	
Total	63	100,0	13	100,0	-	-	49	100,0	
Óbito									
Sim	1	1,6	0	0,0	-	-	0	0,0	p*=1,000
Não	61	98,4	13	100,0	-	-	49	100,0	
Total	62	100,0	13	100,0	-	-	49	100,0	

p*: Teste Exato de Fisher. ADNPM **: atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. CK ***: creatinofosfoquinase.

↑ Frequência observada é maior que a esperada.

↓ Frequência observada é menor que a esperada.

O desenvolvimento de adenomas hepáticos foi relatado apenas em pacientes com glicogenose hepática tipo I ($p=0,003$), ocorrendo em 15,9% destes pacientes (Tabela 7). O número máximo de adenomas visualizados ao ultrassom foi cinco. O diagnóstico de adenoma hepático ocorreu em idade mediana de 15,8 anos (5,68 a 29,23 anos). A única complicação relatada foi compressão de estruturas adjacentes em um paciente. Em três, houve redução do número de adenomas ao último ultrassom. Não houve alteração de alfafetoproteína nos pacientes que desenvolveram adenoma.

A evolução para cirrose hepática foi observada apenas em pacientes com glicogenose tipo IX, com associação estatisticamente significativa ($p=0,022$), ocorrendo em cinco (10,2%) dos pacientes deste grupo (Tabela 7). Destes cinco, três tinham glicogenose hepática IXc, um IXa e um IXb. A mediana da idade em que se diagnosticou a cirrose hepática foi 3,5 anos (1,7 a 5,0).

Três pacientes com glicogenose hepática tipo I (4,8%) foram submetidos ao transplante hepático, um aos 14 e os outros dois aos 17 anos. As indicações foram adenomas, adenomas e

descompensações frequentes e descompensações frequentes, respectivamente. Em um desses pacientes, foram contabilizados 36 adenomas à análise anátomo-patológica do explante. Embora cinco pacientes com glicogenose tipo IX tenham sido diagnosticados com cirrose hepática, eles não haviam sido transplantados no momento da coleta de dados (Tabela 7).

Dentre os três tipos de glicogenose hepática avaliados, houve apenas um (1,6%) óbito de paciente com tipo Ia, devido a pneumonia bacteriana complicada com sepse, aos 1,5 anos de idade (Tabela 7).

5.3.4 - Tratamento

A frequência de uso de amido de milho foi alta nos diversos tipos de glicogenose, variando de 79,2% no tipo IX a 100% no tipo I. Em algum momento do seguimento nos centros de referência, todos os pacientes com glicogenose hepática tipo I necessitaram do uso do amido cru como tratamento dietético, com diferença estatisticamente significativa em relação à glicogenose tipo IX ($p<0,001$). Além disso, estes pacientes também iniciaram o uso do amido cru mais precocemente (mediana 10 meses, $p<0,001$), necessitaram de um maior número de doses diárias (mediana de 6 doses por dia, $p<0,001$) e noturnas (mediana 2,0, $p<0,001$) (Tabela 8).

Em todos os tipos de glicogenose hepática analisados na tabela 8, houve adesão insatisfatória aos tratamentos dietéticos. A descrição de boa adesão à dieta oscilou de apenas 51% no tipo IX a 69,2% no tipo III.

Tabela 8: Caracterização do tratamento com amido cru durante o seguimento nos centros de referência, de acordo com os tipos de glicogenose hepática I, III e IX.

(Continua)

Variável	Tipo de glicogenose hepática						Valor de p
	I		III		IX		
	n	%	n	%	n	%	
Já fez uso de amido de milho							
Sim	63	100,0↑	11	84,6	38	79,2↓	p* <0,001
Não	0	0,0↓	2	15,4	10	20,8↑	
Total	63	100,0	13	100,0	48	100,0	
Idade de início do amido cru (meses)	n=53		n=10		n=34		p** <0,001 (I < IX)
Mediana (Q1-Q3)	10,0 (5,0-19,5)		22,0 (11,3-29,3)		24,4 (20,8-36,0)		

(Conclusão)						
Uso de amido de milho na última avaliação						
Sim	62	98,4↑	11	84,6	36	73,5↓
Não	1	1,6↓	2	15,4	13	26,5↑
Total	63	100,0	13	100,0	49	100,0
Dose do amido (g/kg/dose)						
	n=57		n=10		n=35	
Mediana (Q1-Q3)	1,25 (1,00-1,64)		1,00 (0,50-1,79)		1,00 (0,63-1,40)	
						p**=0,109
Número de doses diárias de amido						
	n=61		n=11		n=36	
Mediana (Q1-Q3)	6,0 (5,5-7,0)		4,0 (3,0-6,0)		4,0 (2,3-6,0)	
						p**<0,001 (I > III e IX)
Número de doses noturnas de amido						
	n=58		n=9		n=31	
Mediana (Q1-Q3)	2,0 (2,0-3,0)		2,0 (1,0-2,5)		1,0 (1,0-2,0)	
						p**<0,001 (I > IX)
Uso apenas de refeições frequentes						
Sim	0	0,0	2	15,4	8	16,3↑
Não	63	100,0	11	84,6	41	83,7↓
Total	63	100,0	13	100,0	49	100,0
Boa adesão à dieta						
Sim	39	63,9	9	69,2	25	51,0
Não	22	36,1	4	30,8	24	49,0
Total	61	100,0	13	100,0	49	100,0

p*: Teste Exato de Fisher. p**: Teste de Kruskal-Wallis.

↑ Frequência observada é maior que a esperada.

↓ Frequência observada é menor que a esperada.

A tabela 9 reúne e resume as características que se associaram aos tipos específicos de glicogenose hepática com significância estatística e características que podem ser encontradas nos três tipos de glicogenose (ocorreram em mais de 10% dos pacientes I, III e IX).

Tabela 9: Características com associação estatística (gerais, clínicas, laboratoriais, evolutivas, tratamentos e desfechos) de acordo com cada tipo de glicogenose e, características que podem ser comuns a todos.

Tipo de glicogenose hepática	Características gerais	Características clínicas e laboratoriais à admissão	Evolução	Tratamento	Desfechos
I	Idade mais precoce de apresentação clínica, suspeita e diagnóstico. IMC* com tendência ao risco de sobrepeso ou sobrepeso no seguimento.	Hipoglicemia na apresentação clínica. Valores mais baixos de hemoglobina e valores mais altos de colesterol total, triglicérides, lactato venoso e ácido úrico.	Microalbuminúria e outras complicações renais (nefromegalia, nefrolitíase, hipertensão, tubulopatia renal, aumento de taxa de filtração glomerular). Infecções com necessidade de internação, hiperuricemia com indicação de alopurinol.	Maior dependência de amido cru, de maior número de doses por dia e noturnas.	Adenomas hepáticos. Redução dos níveis de AST*, ALT*, GGT*, colesterol total e triglicérides no seguimento.
III	-	Valores mais altos de FA*, AST* e ALT*.	Elevação de CK*, miopatia, miocardiopatia.	-	Redução dos níveis de AST* e triglicérides no seguimento.
IX	Maior número de pacientes do sexo masculino.	Valores mais altos de AST* e ALT*.	-	Menor dependência do amido cru e maior possibilidade de uso de apenas refeições frequentes como tratamento dietético.	Cirrose hepática. Redução de AST*, ALT*, GGT*, FA*, colesterol, triglicérides, lactato venoso no seguimento.
Alterações que podem ocorrer nos três tipos	Consanguinidade e história familiar.	Hepatomegalia, hipoglicemia, infecções, déficit de crescimento.	Baixa estatura, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.	-	-

* Siglas: ALT – Alanino aminotransferase. AST – Aspartatoaminotransferase. CK – creatinofosfoquinase. FA – fosfatase alcalina. GGT – gama glutamil transferase. IMC – Índice de massa corporal.

5.4- Discussão

Este estudo multicêntrico tratou da caracterização clínica, laboratorial, evolutiva e de tratamento de pacientes com glicogenose hepática no Brasil. Como esperado, a glicogenose hepática tipo I foi o tipo mais comum (47,8%), com manifestações clínicas e diagnóstico em idades mais precoces que os demais tipos, com mais complicações e maior necessidade de amido cru. Não obstante, a glicogenose hepática tipo III pode evoluir com complicações graves como cardiomiopatia, enquanto a tipo IX com cirrose hepática.

A glicogenose tipo IX foi o segundo tipo mais frequente, responsável por 37,1% do total dos casos, seguido pelo tipo III com 9,8% . Estes dados são condizentes com os da literatura, uma vez que se estima que estes sejam os três tipos mais comuns e representem cerca de 80% de todos os tipos de glicogenose^{7-9,12}.

Uma vez que há comprometimento da glicogenólise e gliconeogênese, pacientes com glicogenose hepática tipo I têm baixa tolerância ao jejum, podendo apresentar hipoglicemia e sinais e sintomas de desarranjo metabólico precocemente⁸. Foi observado, nos pacientes com glicogenose tipo I, em comparação com III e IX, medianas de idade de apresentação clínica, suspeita diagnóstica e diagnóstico mais precoces: 4 (4 meses para pacientes Ia e 2 meses para Ib), 6 e 52,8 meses respectivamente. A manifestação clínica inicial mais frequente nesses três tipos foi hepatomegalia e/ou aumento de volume abdominal, observada em 87,3%, 100% e 93,9% dos pacientes respectivamente. A hipoglicemia, sintomática ou não, foi mais frequente no tipo I e presente em 79,4% destes pacientes, seguida de infecções recorrentes em 25,4% (23,2% dos pacientes Ia e 42,9% dos pacientes Ib) e déficit de crescimento em 20,6%.

No maior estudo multicêntrico já realizado, de Rake e colaboradores¹³ (2002), envolvendo 288 pacientes com glicogenose tipo I, a mediana de apresentação clínica foi semelhante à encontrada neste estudo, de 6 meses para pacientes Ia e 4 meses para Ib. Em cerca de um terço dos pacientes, a doença manifestou-se com menos de 1 mês de vida, predominantemente na forma de hipoglicemia. Em cerca de 80% das glicogenoses tipo Ia e 90% das tipo Ib, manifestou-se com menos de 1 ano de idade.

As manifestações clínicas iniciais observadas, em pacientes com glicogenose hepática tipo I, por Rake e colaboradores¹³ (2002), também corroboram com os achados deste estudo e demonstram a presença de abdome proeminente em cerca de 83% dos pacientes, sintomas de desarranjo metabólico devido a hipoglicemia em cerca de 71%, déficit de crescimento em 25% e infecções recorrentes em cerca de 3% de pacientes Ia e 41% de pacientes Ib¹³.

Laboratorialmente, a glicogenose tipo I associou-se a valores mais altos de colesterol total (mediana 232mg/dL), triglicérides (mediana 841mg/dL), lactato venoso (mediana 6,7mmol/L) e ácido úrico (mediana 6,7mmol/L) do que os tipos III e IX. O aumento de lípidos, lactato venoso e ácido úrico observados neste estudo reflete a própria fisiopatologia da doença ocorrendo devido a ativação de vias alternativas do metabolismo decorrente do acúmulo do precursor glicose-6-fosfato. Estudo multicêntrico de Smit¹⁴ (1993) envolvendo 41 pacientes com glicogenose Ia identificou, à admissão, hipercolesterolemia em 82%, hipertrigliceridemia em 85% e hiperuricemia em 54%. Rake e colaboradores¹³ (2002) observaram, no momento da

coleta de dados, uma média de colesterol total de 197,2mg/dL e de triglicérides de 460,6mg/dL, sendo que, em pacientes Ia de 0 a 2 anos, a média foi 805,9mg/dL. O ácido úrico oscilou de 2,35 a 14,96 mg/dL

Microalbuminúria foi mais frequente em pacientes com glicogenose tipo I, ocorrendo em 26,2% dos casos com idade mediana de 8,1 anos. A microalbuminúria é um preditor de progressão de doença renal¹⁵. Estudos observacionais demonstraram sua presença variando entre 31 a 59% dos pacientes com glicogenose tipo I, geralmente aumentando com a idade^{13,16,17}. Em Rake e colaboradores¹³ (2002), microalbuminúria foi detectada em idade mediana de 13 anos. Aoun e colaboradores¹⁷ (2020), mostraram sua ocorrência em lactentes menores de 7 meses de idade.

Adenomas hepáticos foram identificados apenas em pacientes com glicogenose hepática tipo I, em 15,9% deles com idade mediana de 15,8 anos na detecção, muito similar ao achado de Rake e colaboradores¹³ (2002) de 16% de prevalência e mediana de 15 anos ao diagnóstico. Em outros estudos observacionais multicêntricos, a prevalência variou de 4,5% a 44%^{14,16,18}. Dados da literatura mostram que a incidência de adenomas também parece aumentar com a idade, de modo que costumam ser detectados na adolescência. Além disso, parecem estar associados a um controle metabólico inadequado^{13,16,19,20}.

Na avaliação antropométrica, observou-se 55,2% dos pacientes tipo I apresentando escore z de estatura abaixo de -2, à admissão. Embora aparentemente houvesse uma tendência de melhora do escore z para estatura entre a admissão e última consulta, a diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,582$). Estudos sugerem que o comprometimento estatural parece estar associada ao descontrole metabólico inibindo o eixo GH-IGF1 no tipo Ia e, no tipo Ib, a uma etiologia estrutural, decorrente de danos causados na hipófise por depósito de glicogênio ou por autoimunidade^{21,22}

Em decorrência de uma maior proporção de pacientes com baixa estatura mas com peso normal, observou-se uma tendência ao IMC mais elevado. As medianas de z escore de IMC à admissão, nos três tipos, foi maior ou igual a +1, ou seja, uma tendência às curvas de risco de sobrepeso ou sobrepeso. Na última avaliação, pacientes com medianas de z escore de IMC maiores que +1 e +2 foram mais frequentes em pacientes com glicogenose tipo I ($p=0,006$), sendo 25% destes tinham z escore de IMC maior que +2. Estudo de Weinstein e Wolfsdorf²³ (2002) sobre os efeitos a longo prazo da terapia com amido cru em 26 pacientes com glicogenose Ia mostrou que dezessete de seus pacientes atingiram curvas normais de estatura,

sem, no entanto, atingirem suas estaturas alvo. Além disso, com o uso crônico do amido cru, os pacientes apresentavam, também, ganho ponderal, resultando em sobrepeso.

Rake e colaboradores¹³ (2002) encontraram índice de massa corporal acima do percentil 90 em aproximadamente um quarto dos pacientes Ia e um terço dos pacientes Ib menores de 20 anos. Estudo brasileiro de Santos e colaboradores²⁴ (2014) com 21 pacientes identificou a presença de excesso de peso em 76% e obesidade grave em 28,5%. Outro estudo brasileiro identificou obesidade em cerca de 27,2% dos pacientes avaliados, apesar do uso de doses de amido cru abaixo das doses diárias recomendadas para glicogenose tipo I. Entretanto, a casuística pequena, de 11 pacientes, limita a interpretação deste achado²⁵.

Os pacientes com glicogenose tipo I não são capazes de liberar a glicose do fígado, seja ela produto da glicogenólise ou da gliconeogênese. Portanto, há maior dependência de uso de amido para evitar a hipoglicemia. Como esperado, neste estudo, pacientes com glicogenose tipo I iniciaram uso do amido cru mais precocemente (idade mediana de 10 meses), foram mais dependentes do tratamento dietético e necessitaram de maior número de doses diárias (mediana de 6) e noturnas (mediana de 2). Todos fizeram uso de amido cru em algum momento do seguimento. No estudo de Rake e colaboradores¹³ (2002), a idade mediana de início do amido cru durante o dia foi 2.9 anos e durante a noite 3.2 anos. Apenas 2,8% dos pacientes não necessitaram de amido cru em nenhum momento do seguimento. O número de doses de amido cru foi de 1 a 5 vezes durante o dia e de 1 a 3 vezes à noite.

Adesão ao tratamento dietético é reconhecidamente um desafio na condução dos pacientes, sendo considerada satisfatória em apenas 51% nos pacientes tipo IX, 63,9% nos tipo I e 69,2% nos tipo III. A necessidade de uso de amido cru no período noturno impacta negativamente a qualidade do sono desses pacientes²⁶. Ressalta-se a necessidade de exclusão de frutose e galactose nos paciente do tipo I, o que torna a dieta restrita e monótona. O medo e ansiedade geradas pelos episódios de hipoglicemia, por vezes, leva ao aumento do uso de amido, com tendência a substituição dos lanches e refeições, o que pode contribuir para o aumento do IMC com carência de macro e micronutrientes. Outro desafio são as glicemias capilares, que são fundamentais na monitorização da qualidade do tratamento. No entanto, episódios de hipoglicemia assintomáticos podem passar despercebidos. Além disso, o desconforto das aferições pode levar a baixa adesão a este método¹⁶.

Embora não tenha sido observada normalização de todos os exames, houve redução significativa do colesterol total, triglicérides, lactato venoso, AST, ALT e GGT em pacientes com glicogenose tipo I, de AST e triglicérides em pacientes com tipo III e de AST, ALT, GGT,

FA, colesterol total, triglicérides e lactato venoso em pacientes com tipo IX. Apesar da adesão insatisfatória ao tratamento em todos os tipos, reduções em alguns exames foram provavelmente associadas à instituição da dieta. Pacientes com tratamento dietético otimizado evoluem com melhor controle metabólico e, conseqüentemente, parecem ter menor tendência à complicações como as renais, adenomas, déficit de crescimento e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor^{14,20,26-29}.

Os pacientes com glicogenose tipo III, neste estudo, apresentaram medianas mais elevadas de AST, ALT e FA, à admissão, em comparação ao tipo I. A elevação de aminotransferases é descrita na literatura podendo acometer até 100% dos pacientes tipo III³⁰⁻³³. Elevação mais proeminente de AST pode indicar dano muscular em decorrência de proteólise para uso de aminoácidos na gliconeogênese^{1,30,31}. Neste estudo, houve melhora significativa da AST entre as medidas da admissão e última consulta, que pode refletir o melhor controle da glicemia com a dieta, evitando a degradação muscular para utilização de aminoácidos na gliconeogênese.

Cardiomiopatia ocorreu apenas em pacientes com glicogenose tipo III neste estudo (33,3% dos IIIa). Sentner e colaboradores³¹ (2016) observaram complicações cardíacas em 58% dos pacientes com glicogenose IIIa, sendo 40% na forma de hipertrofia de ventrículo esquerdo e os demais com outra forma de hipertrofia (septal, ventrículo direito ou biventricular). Em 15% também havia cardiomiopatia. No estudo de Hijazi³³ e colaboradores (2021), cardiomiopatia esteve presente em dois de vinte e um pacientes (9,5%), ambos submetidos a transplante cardíaco aos 27 e 40 anos. Hipertrofia de ventrículo esquerdo foi identificada em 42.9% dos pacientes.

Neste estudo, observou-se frequência mais elevada de pacientes do sexo masculino no grupo diagnosticado com glicogenose tipo IX, às custas dos pacientes IXa, dos quais, 96% eram do sexo masculino. Por se tratar de herança ligada ao X, a glicogenose IXa, tem uma incidência maior em pacientes desse sexo, o qual pode representar mais de 90% dos casos relatados nos estudos observacionais^{29,34,35}.

Além disso, os pacientes com tipo IX, à semelhança dos tipo III, apresentaram, também com maior frequência que o pacientes com tipo I, alteração de aminotransferases à admissão, achados compatíveis com os da literatura, que mostram que no subtipo IXc, as aminotransferases podem elevar-se significativamente, chegando a atingir 20 vezes o limite superior de normalidade para AST e 30 vezes o limite superior de normalidade para ALT^{36,37}.

Alterações laboratoriais nesses pacientes parecem reduzir ou mesmo normalizar mediante tratamento dietético ou com o passar da idade^{27,36}.

Pacientes com subtipo IXc parecem apresentar fenótipo mais grave em comparação com IXa e IXb, com idades mais precoces ao diagnóstico e à biópsia hepática, valores de bioquímica mais alterados e maior evolução para cirrose^{36,37}. Neste estudo, os pacientes do tipo IX foram os únicos a apresentar evolução para cirrose hepática, em idade mediana de 3,5 anos de vida. Pacientes com glicogenose hepática IX podem apresentar desfechos como adenomatose hepática, cirrose com disfunção hepática e necessidade de transplante, carcinoma hepatocelular e óbito^{27,37,38}.

Estudo de Fernandes e colaboradores³⁷ (2020) comparando pacientes IXc e IXa verificou que 95,8% dos IXc tinham fibrose e/ou cirrose à biópsia hepática, enquanto apenas 47,8% dos IXa apresentavam esse achado. Degrassi e colaboradores³⁹ (2020) a respeito da histologia hepática de 19 pacientes com glicogenose hepática tipos VI e IX mostraram que, de 7 pacientes IXa, 50% apresentavam escore F3 de Metavir em idade mediana de 2,7 anos. De 3 pacientes IXc, dois já eram F3 e um F4 em idade mediana de 2,3 anos.

Embora os pacientes com tipo IX deste estudo tenham tido apenas 51% de adequada adesão ao tratamento dietético, eles foram os únicos a apresentar melhora significativa de estatura ($p=0,007$) e IMC ($p=0,020$) ao longo do seguimento longitudinal. A melhora do crescimento com o tratamento dietético é bem descrita na literatura, com cerca de 20 a 80% dos pacientes recuperando este dado antropométrico ao longo do seguimento^{27,29,36,40}. Entretanto, a melhora do crescimento parece ocorrer, também, espontaneamente, com o aumento da idade do paciente^{27,29}.

Por fim, cabe ressaltar que os pacientes inseridos neste estudo, de todos os tipos de glicogenose, tinham idades mais jovens, com uma minoria apresentando mais de 20 anos atualmente. Sabe-se que muitas complicações das glicogenoses hepáticas surgem ou tem aumento de incidência no final da puberdade e idade adulta, como no caso dos adenomas, do carcinoma hepatocelular, da cirrose hepática, das doenças renais terminais, das miopatias, cardiomiopatias, osteoporose, entre outras^{16,19,33,41,42}. Daí a importância de estudos descritivos que contemplem um maior número de pacientes adultos. Além disso, este é um estudo retrospectivo e suas principais limitações se relacionam à metodologia, com incompletude dos dados nas buscas nos prontuários.

Por outro lado, o presente estudo se destaca no cenário da hepatologia pediátrica por trazer uma casuística multicêntrica envolvendo os principais centros de referência de

hepatologia pediátrica do Brasil. Foi dado maior foco a evolução longitudinal das medidas antropométricas e dados laboratoriais, bem como na comparação das variáveis de interesse entre os principais tipos de glicogenose hepática. Com esta colaboração foi possível descrever o maior número de casos de glicogenose hepática do Brasil, podendo contribuir substancialmente para um maior conhecimento nacional e global desta rara doença.

5.5- Conclusões

Considerar o diagnóstico de glicogenose hepática tipo I em pacientes com história de hepatomegalia, hipoglicemias persistentes e alteração laboratorial de colesterol total, triglicérides, ácido úrico e lactato venoso. Acompanhar esses pacientes rigorosamente para o desenvolvimento de complicações renais e adenomas.

Considerar o diagnóstico de glicogenose hepática tipo III em pacientes com história de hepatomegalia e alteração laboratorial de FA, AST, ALT e CK. Acompanhar esses pacientes rigorosamente para o desenvolvimento de miopatia esquelética e cardiomiopatia.

Considerar o diagnóstico de glicogenose hepática tipo IX em pacientes com história de hepatomegalia, do sexo masculino e alteração laboratorial de aminotransferases. Acompanhar esses pacientes rigorosamente para o desenvolvimento de cirrose hepática.

Estimular e monitorar adequadamente a quantidade de amido cru prescrita aos pacientes com glicogenose hepática devido ao risco de sobrepeso e obesidade, comorbidades que acrescentam riscos de outras complicações à estes pacientes como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, artropatias, entre outras.

Considerar outras medidas para avaliação nutricional (como circunferência braquial), além do peso e estatura, em pacientes com hepatopatias que cursem com hepatomegalia.

Manter acompanhamento longitudinal e multiprofissional dos pacientes na vida adulta devido às complicações que tendem a ocorrer mais tardiamente.

Referências bibliográficas

1. Witters P, Morava-Kozicz E, Ghishan FK. Inborn Errors of Carbohydrate Metabolism. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. Liver disease in children. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2021. p.455-483.
2. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics*. 2000 Jan;105(1):e10.
3. Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, Caruso U, Sabetta G, Uziel G, et al. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: A national retrospective survey. *The Journal of Pediatrics*. 2002 Mar;140(3):321–9.
4. Moammar H, Cheriyan G, Mathew R, Al-Sannaa N. Incidence and patterns of inborn errors of metabolism in the Eastern Province of Saudi Arabia, 1983-2008. *Ann Saudi Med*. 2010 Jul-Aug;30(4):271-7.
5. Zelei T, Kovacs S, Finn PF, Nagy D, Vanja S, Carlson K, et al. Systematic literature review of the epidemiology of glycogen storage disease type 1a. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2023 Aug 25;36(9):809–17.
6. Stone WL, Basit H, Adil A. Glycogen Storage Disease [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083788/>.
7. Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE, et al; ACMG. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med*. 2010 Jul;12(7):446-63.
8. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Bali DS, Boney A, et al; American College of Medical Genetics and Genomics. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2014 Nov;16(11):e1.
9. Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, Arn P, Bachrach B, Bali DS, et al; ACMG Work Group on Diagnosis and Management of Glycogen Storage Diseases Type VI and IX. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2019 Apr;21(4):772-789.
10. Beyzaei Z, Geramizadeh B, Karimzadeh S. Diagnosis of hepatic glycogen storage disease patients with overlapping clinical symptoms by massively parallel sequencing: a systematic review of literature. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020 Oct 14;15(1).
11. 1. Fagundes A, Nilson EA, Coutinho JG, Duar HA, Oliveira KS, Aquino K, et al. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde. 1st ed. Moreira AS, editor. Brasília - DF: Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica.; 2011.

12. Smit GP, Fernandes J, Leonard JV, Matthews EE, Moses SW, Odievre M, et al. The long-term outcome of patients with glycogen storage diseases. *J Inherit Metab Dis*. 1990;13(4):411-8.
13. Rake J, Visser G, Labrune P, Leonard J, Ullrich K, Smit P. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *European Journal of Pediatrics*. 2002 Jan 1;161(0):S20–34.
14. Smit GPA. The long-term outcome of patients with glycogen storage disease type Ia. *European Journal of Pediatrics*. 1993 Jan;152(S1):52–5.
15. de Jong PE, Hillege HL, Pinto-Sietsma SJ, de Zeeuw D. Screening for microalbuminuria in the general population: a tool to detect subjects at risk for progressive renal failure in an early phase? *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Jan;18(1):10-3.
16. Kaiser N, Gautschi M, Bosanska L, Meienberg F, Baumgartner MR, Spinass GA, et al. Glycemic control and complications in glycogen storage disease type I: Results from the Swiss registry. *Mol Genet Metab*. 2019 Apr;126(4):355-361.
17. Aoun B, Sanjad S, Degheili JA, Barhoumi A, Bassyouni A, Karam PE. Kidney and Metabolic Phenotypes in Glycogen Storage Disease Type-I Patients. *Front Pediatr*. 2020 Sep 11;8:591.
18. Melis D, Fulceri R, Parenti G, Marcolongo P, Gatti R, Parini R, et al. Genotype/phenotype correlation in glycogen storage disease type 1b: a multicentre study and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2005 Aug;164(8):501-8.
19. Lee PJ. Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas. *Eur J Pediatr*. 2002 Oct;161 Suppl 1:S46-9.
20. Wang DQ, Fiske LM, Carreras CT, Weinstein DA. Natural history of hepatocellular adenoma formation in glycogen storage disease type I. *J Pediatr*. 2011 Sep;159(3):442-6.
21. 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 Apr;156(4):663-70.e1.
22. Wong EM, Lehman A, Acott P, Gillis J, Metzger DL, Sirrs S. Hypogonadotropic Hypogonadism in Males with Glycogen Storage Disease Type 1. *JIMD Rep*. 2017;36:79-84.
23. 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 Oct;161 Suppl 1:S35-9.
24. 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 (Rio J)*. 2014 Nov-Dec;90(6):572-9.

25. Jorge NB, Tommaso AMA, Hessel G. Anthropometric and dietary assessment of patients with glycogenosis type i. *Rev Paul Pediatr*. 2021 Feb 5;39:e2020046.
26. Ross KM, Ferrecchia IA, Dahlberg KR, Dambska M, Ryan PT, Weinstein DA. Dietary Management of the Glycogen Storage Diseases: Evolution of Treatment and Ongoing Controversies. *Adv Nutr*. 2020 Mar 1;11(2):439-446.
27. Roscher A, Patel J, Hewson S, Nagy L, Feigenbaum A, Kronick J, et al. The natural history of glycogen storage disease types VI and IX: Long-term outcome from the largest metabolic center in Canada. *Mol Genet Metab*. 2014 Nov;113(3):171-6.
28. Dambska M, Labrador EB, Kuo CL, Weinstein DA. Prevention of complications in glycogen storage disease type Ia with optimization of metabolic control. *Pediatr Diabetes*. 2017 Aug;18(5):327-331.
29. İnci A, Kılıç Yıldırım G, Cengiz Ergin FB, Sarı S, Eğriş Gürkan Ö, Okur İ, et al. Expected or unexpected clinical findings in liver glycogen storage disease type IX: distinct clinical and molecular variability. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022 Jan 17;35(4):451-462. doi: 10.1515/jpem-2021-0278.
30. El-Karaksy H, Anwar G, El-Raziky M, Mogahed E, Fateen E, Gouda A, et al. Glycogen storage disease type III in Egyptian children: a single centre clinico-laboratory study. *Arab J Gastroenterol*. 2014 Jun;15(2):63-7.
31. Sentner CP, Hoogeveen IJ, Weinstein DA, Santer R, Murphy E, McKiernan PJ, et al. Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2016 Apr 22;39(5):697–704.
32. Mantilla C, Toro M, Sepúlveda ME, Insuasty M, di Filippo D, López JA et al . Enfermedad por almacenamiento de glucógeno de tipo III en pacientes colombianos: caracterización clínica y molecular. *Biomédica* [Internet]. 2018 May [cited 2025 Jan 13] ; 38(Suppl 1): 30-42. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572018000500030&lng=en.
33. Hijazi G, Paschall A, Young SP, Smith B, Case LE, Boggs T, et al. A retrospective longitudinal study and comprehensive review of adult patients with glycogen storage disease type III. *Mol Genet Metab Rep*. 2021 Nov 11;29:100821
34. Zhang J, Yuan Y, Ma M, Liu Y, Zhang W, Yao F, et al. Clinical and genetic characteristics of 17 Chinese patients with glycogen storage disease type IXa. *Gene*. 2017 Sep 1;627:149–56.
35. Tagliaferri F, Massese M, Russo L, Commone A, Gasperini S, Pretese R, et al. Hepatic glycogen storage diseases type 0, VI and IX: description of an italian cohort. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Jul 19;17(1):285.
36. Bali DS, Goldstein JL, Fredrickson K, Rehder C, Boney A, Austin S, et al. Variability of disease spectrum in children with liver phosphorylase kinase deficiency caused by mutations in the PHKG2 gene. *Mol Genet Metab*. 2014 Mar;111(3):309-313.

37. Fernandes SA, Cooper GE, Gibson RA, Kishnani PS. Benign or not benign? Deep phenotyping of liver Glycogen Storage Disease IX. *Mol Genet Metab*. 2020 Nov;131(3):299-305.
38. Kido J, Mitsubuchi H, Watanabe T, Sugawara K, Sasai H, Fukao T, et al. A female patient with GSD IXc developing multiple and recurrent hepatocellular carcinoma: a case report and literature review. *Hum Genome Var*. 2021 Dec 8;8(1):45.
39. Degrassi I, Deheragoda M, Creegen D, Mundy H, Mustafa A, Vara R, et al. Liver histology in children with glycogen storage disorders type VI and IX. *Dig Liver Dis*. 2021 Jan;53(1):86-93.
40. Waheed N, Saeed A, Ijaz S, Fayyaz Z, Anjum MN, Zahoor Y, et al. Variability of clinical and biochemical phenotype in liver phosphorylase kinase deficiency with variants in the phosphorylase kinase (PHKG2) gene. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020 Sep 25;33(9):1117-1123.
41. Franco LM, Krishnamurthy V, Bali D, Weinstein DA, Arn P, Clary B, et al. Hepatocellular carcinoma in glycogen storage disease type Ia: a case series. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(2):153-62.
42. Minarich LA, Kirpich A, Fiske LM, Weinstein DA. Bone mineral density in glycogen storage disease type Ia and Ib. *Genet Med*. 2013;14(8):737-741.

6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

As glicogenoses hepáticas são doenças raras e de difícil diagnóstico devido ao grande espectro de idades, gravidade de manifestações clínicas e complicações que apresentam. Portanto estudos multicêntricos descritivos com casuísticas amplas como o presente estudo, envolvendo as mais diversas idades podem contribuir para um maior conhecimento desta patologia, e também, para diagnóstico e tratamentos mais precoces, melhorando qualidade de vida e prognóstico desses pacientes.

Mais estudos visando um tratamento menos laborioso e restritivo, com consequente maior adesão, são importantes. É o caso das inovadoras terapias gênicas. Enquanto isso, o tratamento centrado no paciente, com abordagens individuais de ajuste de amido cru devem ser estimuladas, visando a recuperação metabólica e evitando complicações a longo prazo, incluindo o ganho de peso excessivo que aumenta a carga da doença nesses pacientes.

7 – ANEXOS

Anexo 1 – Formulário para coleta de dados

Glicogenoses hepáticas no Brasil - inquérito nacional

Page 1

Sejam bem vindos ao projeto: Glicogenoses hepáticas no Brasil - Inquérito nacional.

Desde já agradecemos a disponibilidade e participação.

Por favor, preencham o máximo de itens que for possível. Usem apenas números onde for solicitado data, idade, resultado de exames. Usar ponto em detrimento de vírgulas.

Para pacientes transplantados ou que evoluíram para óbito, quando são solicitados dados da "última consulta", referimo-nos àqueles realizados imediatamente antes do óbito ou transplante.

Em caso de dúvida em relação ao preenchimento, favor entrar em contato no email: mariana.penacosta@gmail.com ou telefone (34) 99155-8246.

Nome do centro

- ☐ Hospital Universitário Professor Edgar Santos
- ☐ Hospital Pequeno Príncipe
- ☐ Hospital Universitário de Sergipe
- ☐ Hospital Universitário Júlio Müller
- ☐ Universidade Federal de Minas Gerais
- ☐ Hospital da Criança de Brasília
- ☐ Hospital Infantil Albert Sabin
- ☐ Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP
- ☐ Hospital Estadual da Criança - Rio de Janeiro - RJ
- ☐ Hospital Universitário Lauro Wanderley /UFPB/EBSERH
- ☐ Hospital Universitário Onofre Lopes da Universidade Federal do Rio Grande do Norte
- ☐ Hospital Regional de Mato Grosso do Sul
- ☐ Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo
- ☐ Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória
- ☐ Hospital Barão de Lucena
- ☐ UFRJ - Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira
- ☐ Hospital Estadual da Criança e do Adolescente
- ☐ Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ
- ☐ Hospital Federal dos Servidores do Estado - RJ
- ☐ Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
- ☐ CFL Clínica Médica
- ☐ Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP - Instituto da Criança
- ☐ Hospital Infantil Joana de Gusmão
- ☐ Hospital da Criança Conceição, Grupo Hospitalar Conceição - Porto Alegre-RS
- ☐ Hospital Martagao Gesteira
- ☐ Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
- ☐ Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- ☐ Hospital Waldemar Monastier
- ☐ Hospital Santa Casa de Misericórdia do Pará
- ☐ Hospital Infantil Menino de Jesus
- ☐ Outro centro

Outro centro (citar):

Nome do paciente (colocar apenas as iniciais)

Data de nascimento

Data da primeira consulta no serviço de hepatologia pediátrica	
Idade (em meses) na primeira consulta em hepatologia pediátrica	 (Cálculo automático)
Data da última consulta no serviço	
Idade atual (em anos)	 (Cálculo automático)
Sexo	☐ Feminino ☐ Masculino
Pais consanguíneo?	☐ Não ☐ Sim ☐ Sem informação
História familiar de glicogenose hepática?	☐ Não ☐ Sim ☐ Sem informação
Grau de parentesco do familiar acometido	
Idade (em meses) dos primeiros sintomas (colocar apenas números)	 (Usar ponto para separar números (não vírgula))
Idade (em meses) em que se suspeitou do diagnóstico de glicogenose hepática pela primeira vez (colocar apenas números)	 (Usar ponto para separar números (não vírgula))
Dado clínico que levou a suspeita do diagnóstico de glicogenose hepática: hipoglicemia ou outras alterações metabólicas agudas (com ou sem sintomas)?	☐ Não ☐ Sim
Dado clínico que levou a suspeita do diagnóstico de glicogenose hepática: hepatomegalia e/ou aumento de volume abdominal?	☐ Não ☐ Sim
Dado clínico que levou a suspeita do diagnóstico de glicogenose hepática: infecções recorrentes?	☐ Não ☐ Sim
Dado clínico que levou a suspeita do diagnóstico de glicogenose hepática: déficit de crescimento?	☐ Não ☐ Sim
Dado clínico que levou a suspeita do diagnóstico de glicogenose hepática: história familiar?	☐ Não ☐ Sim
Dado clínico que levou a suspeita do diagnóstico de glicogenose hepática: outros motivos?	☐ Não ☐ Sim

Citar outro	
Peso ao nascimento (em gramas)	(Separar números usando ponto (não vírgula))
Comprimento ao nascimento (em centímetros)	(Separar números usando ponto (não vírgula))
Peso à admissão no centro de referência (em kg)	(Separar números usando ponto (não vírgula))
Escore Z do peso à admissão no centro de referência (colocar apenas o número)	(Separar números usando ponto (não vírgula))
Comprimento ou estatura à admissão no centro de referência (em metros)	(Separar números usando ponto (não vírgula))
Escore Z do comprimento ou estatura à admissão no centro de referência (colocar apenas o número)	(Separar números usando ponto (não vírgula))
IMC à admissão no centro de referência	(Cálculo automático)
Escore Z do IMC à admissão no centro de referência (colocar apenas o número)	(Separar números usando ponto (não vírgula))
Peso na última avaliação no centro de referência (em Kg)	(Separar números usando ponto (não vírgula))
Escore Z do peso na última avaliação no centro de referência (colocar apenas o número)	(Separar números usando ponto (não vírgula))
Comprimento ou estatura na última avaliação no centro de referência (em metros)	(Separar números usando ponto (não vírgula))
Escore Z de comprimento ou estatura na última avaliação no centro de referência (colocar apenas o número)	(Separar números usando ponto (não vírgula))
IMC na última avaliação no centro de referência	(Cálculo automático)

Escore Z do IMC na última avaliação no centro de referência (colocar apenas o número)		(Separar números usando ponto (não vírgula))
Presença de hepatomegalia à admissão no serviço?	☐ Não ☐ Sim	
Fígado a quantos centímetros do rebordo costal direito?		
Idade (em meses) em que se observou hepatomegalia pela primeira vez (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Hepatomegalia persiste na última avaliação no serviço?	☐ Não ☐ Sim ☐ Sem informação	
Presença de esplenomegalia à admissão no serviço?	☐ Não ☐ Sim	
Idade (em meses) em que se observou esplenomegalia pela primeira vez (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Esplenomegalia persiste na última avaliação no serviço?	☐ Não ☐ Sim ☐ Sem informação	
Outros achados ao exame físico da admissão (ex. fáscias de boneca)		
Gasometria venosa - valor de pH à admissão (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Gasometria venosa - valor de pH na última consulta (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Gasometria venosa - valor de bicarbonato (em mmol/L) na admissão (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Gasometria venosa - valor de bicarbonato (em mmol/L) na última consulta (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Lactato venoso (em mmol/L) à admissão (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Lactato venoso (em mmol/L) na última consulta (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))

ALT (em U/L) à admissão (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Número de vezes o valor de normalidade de ALT à admissão		(Cálculo automático)
ALT (em U/L) na última consulta (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Número de vezes o valor de normalidade de ALT na última consulta		(Cálculo automático)
GGT (em U/L) à admissão (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Número de vezes o valor de normalidade de GGT à admissão (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
GGT (em U/L) na última consulta (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Número de vezes o valor de normalidade de GGT na última consulta (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
FA (em U/L) à admissão (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Número de vezes o valor de normalidade de FA à admissão (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
FA (em U/L) na última consulta (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Número de vezes o valor de normalidade de FA na última consulta (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Bilirrubina total (em mg/dL) à admissão (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Bilirrubina total (em mg/dL) na última consulta (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))

Bilirrubina direta (em mg/dL) à admissão (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Bilirrubina direta (em mg/dL) na última consulta (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Albumina (em U/L) à admissão (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Albumina (em U/L) na última consulta (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
RNI à admissão (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
RNI na última consulta (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Colesterol total (em mg/dL) à admissão (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Colesterol total (em mg/dL) na última consulta (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Triglicérides (em mg/dL) à admissão (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Triglicérides (em mg/dL) na última consulta (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Creatinina (em mg/dL) à admissão (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Creatinina (em mg/dL) na última consulta (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Ácido úrico (em mg/dL) à admissão (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Ácido úrico (em mg/dL) na última consulta (colocar apenas números)		(Usar ponto para separar números (não vírgula))

Apresentou microalbuminúria durante seguimento no serviço?	☐ Não ☐ Sim
Microalbuminúria persistiu em mais de duas avaliações laboratoriais (consecutivas ou não)	☐ Não ☐ Sim
Maior valor de microalbuminúria (em mg/g) durante todo o seguimento (colocar apenas números)	 (Usar ponto para separar números (não vírgula))
Data em que apresentou o maior valor de microalbuminúria	
Idade (em anos) em que apresentou a maior microalbuminúria	 (Cálculo automático)
Apresentou alteração de alfafetoproteína durante seguimento no serviço?	☐ Não ☐ Sim
Alfafetoproteína persistiu em mais de duas avaliações laboratoriais (consecutivas ou não)	☐ Não ☐ Sim
Maior valor de alfafetoproteína (em UI/mL) durante todo o seguimento (colocar apenas números)	 (Usar ponto para separar números (não vírgula))
Data em que apresentou o maior valor de alfafetoproteína	
Idade (em anos) em que apresentou a maior alfafetoproteína	 (Cálculo automático)
Apresentou alteração de CK durante seguimento no serviço?	☐ Não ☐ Sim
CK persistiu em mais de duas avaliações laboratoriais (consecutivas ou não)	☐ Não ☐ Sim
Maior valor de CK total (em U/L) durante todo o seguimento (colocar apenas números)	 (Usar ponto para separar números (não vírgula))
Data em que apresentou o maior valor de CK total	
Idade (em anos) em que apresentou a maior CK total	 (Cálculo automático)
Apresentou adenoma hepático ao ultrassom de abdome durante o seguimento?	☐ Não ☐ Sim
Data em que apresentou adenoma hepático ao ultrassom de abdome pela primeira vez	

Idade (em anos) do surgimento do(s) primeiro(s) adenoma(s) hepático(s) ao ultrassom de abdome	(Cálculo automático)
Qual o número máximo de adenomas que se observou durante o seguimento? Colocar apenas números.	
Adenoma complicou com hemorragia?	☐ Não ☐ Sim
Adenoma complicou com compressão de estruturas adjacentes?	☐ Não ☐ Sim
Adenoma complicou com malignização?	☐ Não ☐ Sim
Adenoma apresentou alguma outra complicação?	☐ Não ☐ Sim
Outro (citar)	
Houve redução do volume e/ou número de adenomas com o tratamento?	☐ Não ☐ Sim ☐ Sem informação
Apresentou sinais de cirrose hepática com hipertensão portal ao ultrassom de abdome?	☐ Não ☐ Sim
Data em que apresentou sinais de cirrose com hipertensão portal ao ultrassom pela primeira vez	
Idade (em anos) em que apresentou sinais de cirrose com hipertensão portal ao ultrassom pela primeira vez	(Cálculo automático)
Realizada biópsia hepática?	☐ Não ☐ Sim
Data da realização da biópsia hepática	
Idade (em anos) em que foi realizada a biópsia hepática	(Cálculo automático)
Presença de célula vegetal na biópsia hepática?	☐ Não ☐ Sim ☐ Sem informação
Presença de fibrose hepática na biópsia?	☐ Não ☐ Sim ☐ Sem informação

Qual o grau de fibrose hepática na biópsia (Metavir)?	☐ F0 : sem fibrose ☐ F1 : fibrose portal sem septos ☐ F2 : fibrose portal com poucos septos ☐ F3 : numerosos septos sem cirrose ☐ F4 : cirrose
Outros achados relevantes na biópsia (descrever)	
Fez dosagem enzimática para diagnóstico de glicogenose hepática?	☐ Não ☐ Sim
Qual o resultado da dosagem enzimática?	(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Qual a data do resultado do exame de dosagem enzimática para diagnóstico da glicogenose?	
Idade (em anos) na data do resultado da dosagem de atividade enzimática.	(Cálculo automático)
Fez teste genético?	☐ Não ☐ Sim
Qual tipo de teste genético?	☐ Análise de um único gene ☐ Painel multigênico ☐ Sequenciamento completo do exoma
Data do resultado do teste genético	
Idade (em anos) na data do resultado do teste genético	(Cálculo automático)
Qual o gene afetado?	
Presença de variante patogênica ou provavelmente patogênica conforme resultado do teste?	☐ Não ☐ Sim
Presença de variante de significado incerto (VUS) conforme resultado do teste?	☐ Não ☐ Sim
Descreva a variante. Por exemplo: c.247C>T (p.Arg83Cys) em homozigose.	
Variante já descrita em outros familiares?	☐ Não ☐ Sim ☐ Sem informação
Quais familiares? Citar	

Resultado do teste genético correspondeu à principal hipótese pelo quadro clínico?	☐ Não ☐ Sim
Qual era a principal hipótese diagnóstica? Citar.	_____
Qual o tipo de glicogenose hepática?	☐ GSDIa ☐ GSDIb ☐ GSDIIa ☐ GSDIIb ☐ GSDIV ☐ GSDVI ☐ GSDIXa ☐ GSDIXb ☐ GSDIXc ☐ GSDXI ☐ Outra
Outra (citar)	_____
Mantém, na última consulta, relatos de sintomas de hipoglicemia ou de hipoglicemia não sintomática (glicemia capilar ou sanguínea menor que 70mg/dL)?	☐ Não ☐ Sim
Presença de comprometimento renal?	☐ Não ☐ Sim
Apresentou o comprometimento renal: nefromegalia?	☐ Não ☐ Sim
Apresentou o comprometimento renal: aumento da taxa de filtração glomerular?	☐ Não ☐ Sim
Apresentou o comprometimento renal: doença tubular renal?	☐ Não ☐ Sim
Apresentou o comprometimento renal: nefrolitíase?	☐ Não ☐ Sim
Apresentou o comprometimento renal: hipertensão?	☐ Não ☐ Sim
Apresentou outro tipo de comprometimento renal? Exemplos: nefrocalcinose.	☐ Não ☐ Sim
Outro (citar)	_____
Idade (em anos) em que se observou o comprometimento renal pela primeira vez (colocar apenas números)	_____ (Usar ponto para separar números (não vírgula))
Paciente tem histórico de crise convulsiva?	☐ Não ☐ Sim

Idade (em meses) de início das crises convulsivas (colocar apenas números)	
Paciente tem histórico de sangramentos anormais (exemplos: epistaxe volumosa, menorragia, hemorragia em adenoma hepático)?	☐ Não ☐ Sim
Qual o sangramento apresentado? Citar.	
Idade (em anos) de apresentação do primeiro episódio de sangramento anormal (colocar apenas números)	(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Tem, em associação com a glicogenose hepática, doença inflamatória intestinal?	☐ Não ☐ Sim
Qual tipo?	
Idade (em anos) do diagnóstico de doença inflamatória intestinal (colocar apenas números)	(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Tem história de infecção com necessidade de internação?	☐ Não ☐ Sim
Idade (em anos) do primeiro episódio de internação por infecção (colocar apenas números)	(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Fez ou faz uso de antibiótico profilático devido a infecções de repetição?	☐ Não ☐ Sim
Idade (em anos) do início do uso do antibiótico profilático (colocar apenas números)	(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Fez ou faz uso de fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF)?	☐ Não ☐ Sim
Idade (em anos) do início do uso do fator estimulador de colônias de granulócitos (colocar apenas números)	(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Fez ou faz uso de outro medicamento para neutropenia (ex. empaglifozin)?	☐ Não ☐ Sim
Qual medicamento? Citar.	
Idade (em anos) do início do uso de outro medicamento para neutropenia	(Usar ponto para separar números (não vírgula))

Paciente evoluiu com cirrose hepática?	☐ não ☐ sim
Idade (em anos) em que foi diagnosticada cirrose hepática (colocar apenas números)	(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Presença de comprometimento ósseo?	☐ Não ☐ Sim
Apresentou o comprometimento ósseo: raquitismo?	☐ Não ☐ Sim
Apresentou o comprometimento ósseo: baixa densidade mineral óssea para idade ao exame de densitometria?	☐ Não ☐ Sim
Apresentou o comprometimento ósseo: fraturas patológicas?	☐ Não ☐ Sim
Apresentou outro tipo de comprometimento ósseo?	☐ Não ☐ Sim
Outro (citar)	
Idade (em anos) do primeiro diagnóstico de comprometimento ósseo (colocar apenas números)	(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Paciente tem história de hiperuricemia assintomática (ácido úrico > 6mg/dL) com necessidade de uso de alopurinol?	☐ Não ☐ Sim
Paciente tem história de gota (artrite inflamatória em paciente com hiperuricemia crônica, considerando-se hiperuricemia, valor de ácido úrico > 6mg/dL)?	☐ Não ☐ Sim
Idade (em anos) do diagnóstico de gota (colocar apenas números)	(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Paciente com histórico de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e/ou atraso escolar?	☐ Não ☐ Sim
Idade (em anos) do primeiro sinal de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor ou escolar (colocar apenas números)	(Usar ponto para separar números (não vírgula))
Presença de atraso do desenvolvimento puberal (para meninas maiores de 13 anos e meninos maiores de 14 anos)?	☐ Não ☐ Sim
Paciente com histórico de baixa estatura?	☐ Não ☐ Sim

Idade (em anos) do diagnóstico de baixa estatura (colocar apenas números)	 (Usar ponto para separar números (não vírgula))
Paciente com histórico de miocardiopatia (alteração compatível ao ECO e/ou ECG + intolerância aos esforços e/ou uso de medicação para ICC)	☐ Não ☐ Sim
Idade (em anos) do diagnóstico de miocardiopatia (colocar apenas números)	 (Usar ponto para separar números (não vírgula))
Paciente com histórico de miopatia esquelética (dor muscular aos mínimos esforços e/ou marcha miopática e/ou dependência de andadores/muletas/cadeira de rodas e/ou eletroneuromiografia alterada)?	☐ Não ☐ Sim
Idade (em anos) do diagnóstico de miopatia esquelética (colocar apenas números)	 (Usar ponto para separar números (não vírgula))
Paciente assintomático do ponto de vista muscular, porém, com elevação de CK?	☐ Não ☐ Sim
Idade (em anos) em que se observou aumento de CK pela primeira vez (colocar apenas números)	 (Usar ponto para separar números (não vírgula))
Paciente apresentou outras complicações associadas ao diagnóstico de glicogenose (ex. pancreatite, síndrome de ovário policístico, etc). Citar.	
Idade (em anos) de início de cada complicação.	
Paciente já fez uso de amido de milho?	☐ Não ☐ Sim
Idade (em meses) do início do uso de amido de milho (colocar apenas números)	 (Usar ponto para separar números (não vírgula))
Paciente faz uso de amido de milho atualmente?	☐ Não ☐ Sim
Qual a dose atual (em g/kg/dose)? Colocar apenas números.	 (Usar ponto para separar números (não vírgula))
Recebe quantas doses por dia de amido de milho (colocar apenas números)?	 (Usar ponto para separar números (não vírgula))
Tem dose diurna de amido de milho?	☐ Não ☐ Sim

Tem dose noturna de amido de milho?	☐ Não ☐ Sim
Quantas doses noturnas de amido de milho? Colocar apenas números.	_____
Faz uso apenas de refeições frequentes para controle da doença?	☐ Não ☐ Sim
Idade (em anos) em que se optou apenas pelas refeições frequentes para controle da doença (colocar apenas números)	_____ (Usar ponto para separar números (não vírgula))
Faz uso de outro tipo de tratamento dietético (citar. Exemplos: nutrição parenteral, dieta hiperprotéica, cetogênica)?	☐ Não ☐ Sim
Citar outro tratamento dietético em uso.	_____
Faz exclusão de lactose?	☐ Não ☐ Sim
Faz exclusão de frutas?	☐ Não ☐ Sim
Faz uso de outros medicamentos?	☐ Não ☐ Sim
Quais? Citar.	_____
Paciente considerado com boa adesão à dieta conforme protocolo do serviço?	☐ Não ☐ Sim
Realizado transplante hepático?	☐ Não ☐ Sim
Data de realização do transplante hepático.	_____
Idade (em anos) de realização do transplante hepático.	_____ (Cálculo automático)
Indicação do transplante hepático: adenomas?	☐ Não ☐ Sim
Indicação do transplante hepático: cirrose descompensada?	☐ Não ☐ Sim
Indicação do transplante hepático: hipoglicemias de difícil controle com baixa tolerância ao jejum?	☐ Não ☐ Sim

Indicação do transplante hepático: déficit de crescimento grave?	☐ Não ☐ Sim
Indicação do transplante hepático: outros motivos?	☐ Não ☐ Sim
Outro (citar):	
Evolução para óbito?	☐ Não ☐ Sim
Data do óbito	
Idade (em anos) do óbito	
	(Cálculo automático)
Causa do óbito	

Anexo 2- Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Glicogenoses hepáticas no Brasil: Inquérito nacional

Pesquisador: Eleonora Druve Tavares Fagundes

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 72278123.0.1001.5149

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.410.199

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo retrospectivo da realidade brasileira sobre os aspectos epidemiológicos, genéticos, clínicos, terapêuticos, evolução e seguimentos dos pacientes com glicogenoses hepáticas acompanhados nos diversos centros de gastroenterologia/hepatologia do país participante deste estudo. Todos os dados serão coletados por meio da revisão dos prontuários dos pacientes incluídos neste estudo, em cada centro participante. As variáveis clínico-laboratoriais e histopatológicas serão descritas e analisadas na tentativa de definir marcadores de prognóstico e desfecho clínico da doença.

Estudo observacional onde os dados serão revisados e coletados dos prontuários dos pacientes atendidos, por isso o estudo não implica em custos adicionais a nenhum dos centros participantes. Não haverá coleta de nenhum exame fora do protocolo próprio de seguimento do paciente em cada centro participante. Serão avaliados dados demográficos (sexo, data de nascimento, data da última consulta), história clínica (manifestação clínica inicial, data do diagnóstico, evidência de manifestações extra-hepáticas, história familiar, peso, altura e IMC ao diagnóstico, data da última consulta), exames complementares, resultado do estudo molecular (pesquisa de mutação por painel ou exoma), tratamento clínico (tratamento dietético e medicações em uso) e avaliação das complicações (desenvolvimento de adenomas, baixa estatura, cirrose, necessidade de transplante hepático e manifestações extra-hepáticas). Serão incluídos pacientes de até 18 anos de idade, com diagnóstico confirmado de glicogenose hepáticas em acompanhamento nos ambulatórios de

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 8627 2ª. Andar - Sala 2005 - Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-001

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: cosp@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 6.410.199

Hepatologia e Gastroenterologia Pediátricas do Serviço Brasileiro incluídos neste estudo.

Objetivo da Pesquisa:

GERAL: descrever as características clínicas, exames laboratoriais, avaliação genética e/ou dosagem enzimática, histopatologia hepática, tratamento e evolução em um coorte de pacientes com glicogenose hepática, acompanhados nos diversos centros de Gastroenterologia/Hepatologia do país deste estudo.

SECUNDÁRIOS: avaliar a média de idade ao diagnóstico; avaliar o intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico; avaliar os sinais e sintomas clínicos na época do diagnóstico; classificar os tipos de glicogenose hepática conforme o resultado da análise molecular; descrever o tratamento dietético instituído; descrever as principais complicações ocorridas durante o seguimento; avaliar a taxa de transplante hepático e indicações e avaliar a sobrevida global dos pacientes com e sem transplante hepático.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS: trata-se de um estudo retrospectivo em que serão coletados dados de prontuários, onde será mantida toda a assistência aos pacientes sem alterações no seguimento clínico ou tratamento. O risco deste estudo se resume a possibilidade da exposição acidental dos dados de identificação do paciente, mas será garantido o compromisso de manter os pacientes anônimos, identificados por código numérico no banco de dados (redcap), tratar os dados de modo sigiloso, tanto no banco de dados como em publicações que serão de cunho científico em revistas médicas ou eventos científicos. Apenas os pesquisadores terão acesso aos prontuários e será garantido sigilo absoluto em relação aos nomes dos pacientes e as suas informações antes, durante e depois da realização da pesquisa. Apenas o coordenador de cada centro terá senha liberada para acesso ao Redcap e preenchimento dos dados da sua instituição. A avaliação de todos os pacientes incluídos na pesquisa, será de responsabilidade do pesquisador do centro coordenador, sendo que um centro não terá acesso aos dados dos outros centros. Apenas o pesquisador responsável do centro coordenador terá senha de acesso aos dados em conjunto do Recap, onde os pacientes estarão identificados por códigos numéricos. Os dados serão utilizados para construção de base de dados não sendo revelados nomes dos pacientes que participarão do estudo. Os pesquisadores garantem que o nome do participante da pesquisa não será divulgado sob hipótese alguma.

BENEFÍCIOS: Conhecer sobre aspectos clínicos, tratamento da doença e evolução em pacientes com glicogenose, principalmente por tratar-se de uma doença genética relativamente rara e com pouco

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 8627 2º. Andar Sala 2005. Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.275-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4562 E-mail: coep@pqp.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 8.410.199

conhecimento em nosso meio. Ao final da pesquisa, os resultados encontrados serão tomados públicos, sejam eles favoráveis ou não.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante para a área da pediatria humana, conforme parecer da Câmara Departamental emitido em 29 de junho de 2023. A pesquisa prevê duração de dois anos, com término previsto para 30/10/2025.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados: folha de rosto devidamente assinada, declaração de aprovação do departamento e parecer do mesmo, cronograma da pesquisa, brochura do projeto em questão, TALE 06 a 10 anos, TALE 11 a 14 anos, TALE 15 a 17 anos e TCLE acima de 18 anos e TCLE para pais e responsáveis, devidamente elaborados.

Recomendações:

Recomendamos a aprovação da emenda do projeto "Glicogenoses hepáticas no Brasil: Inquérito nacional", da pesquisadora Eleonora Druve Tavares Fagundes.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Somos favoráveis a aprovação da emenda do projeto "Glicogenoses hepáticas no Brasil: Inquérito nacional", da pesquisadora Eleonora Druve Tavares Fagundes.

Considerações Finais a critério do CEP:

CEP/UFMG recomenda aos pesquisadores comunicar toda e qualquer alteração do projeto e o termo de consentimento/assentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa, apresentar na forma de notificação os relatórios parciais do andamento do mesmo a cada seis meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_2162438.pdf	28/09/2023 11:27:16		Aceito
Outros	Carta_resposta.pdf	28/09/2023 11:24:09	Eleonora Druve Tavares Fagundes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TALE_TCLE_glico2.pdf	28/09/2023 11:23:27	Eleonora Druve Tavares Fagundes	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª. Andar - Sala 2005 - Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4552

E-mail: cesp@cepq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer 8.410.199

Justificativa de Ausência	TALE_TCLE_glico2.pdf	28/09/2023 11:23:27	Eleonora Druve Tavares Fagundes	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Glicogenoses_projeto_multicentrico.pdf	01/08/2023 15:24:40	Eleonora Druve Tavares Fagundes	Acelto
Outros	Parecer_Camara_Glicogenoses.pdf	01/08/2023 15:22:26	Eleonora Druve Tavares Fagundes	Acelto
Declaração de concordância	Carta_anuencia_HC_glico.pdf	01/08/2023 15:18:24	Eleonora Druve Tavares Fagundes	Acelto
Folha de Rosto	FR_Glicogenoses.pdf	01/08/2023 15:13:25	Eleonora Druve Tavares Fagundes	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 05 de Outubro de 2023

Assinado por:
Corinne Davis Rodrigues
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 5627 2º Andar Sala 2005 Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.275-001
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: conep@prpq.ufmg.br

Anexo 3- Termo de consentimento livre e esclarecido e termos de assentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Glicogenoses hepáticas no Brasil: inquérito nacional

Pesquisadores responsáveis: Dra. Eleonora Druve Tavares Fagundes e Dra. Mariana Pena Costa Telefone: 31-33079440. E-mail: eleonoradruve@gmail.com e mariana.penacosta@gmail.com

Este é um convite especial para seu filho(a), _____ participar voluntariamente de um estudo sobre Glicogenoses hepáticas. Os responsáveis por este estudo são as pesquisadoras Eleonora Druve Tavares Fagundes e Mariana Pena Costa.

A glicogenose é um erro do metabolismo dos carboidratos (açúcares) sendo determinado geneticamente. Episódios de hipoglicemia, alteração de colesterol e triglicérides no sangue e aumento do fígado são as principais manifestações, embora exista grande variedade na apresentação entre os diversos tipos de glicogenoses. Os tipos I, III e os casos de defeito no sistema de ativação da fosforilase respondem por 80% dos casos de glicogenoses hepáticas.

O propósito deste estudo é obter informações sobre os pacientes com glicogenose hepática. As informações coletadas nos ajudarão a compreender as características dos pacientes com cada tipo de glicogenose hepática, as possíveis complicações e adequar o melhor tratamento dietético.

O motivo que nos leva a estudar as Glicogenoses hepáticas é a necessidade de entender melhor sua apresentação, as particularidades de cada tipo que acomete o fígado e a evolução para que possamos melhorar o tratamento no futuro.

Para participar do estudo, seu filho, conforme rotina do Hospital das Clínicas, será examinado pelo médico dele incluindo a avaliação dos sinais e sintomas relatados e o exame físico. Após a exame médico e de acordo com a recomendação da equipe podem ser solicitados exames complementares, como: exames de sangue, coleta do teste genético (amostra saliva), ultrassom do abdome, biópsia hepática. Esses exames serão solicitados pela equipe de acordo com indicação clínica. Nós não pediremos nenhum exame exclusivo para o estudo e sem indicação clínica. Não vamos interferir no tratamento do seu filho. A maioria destes exames destes exames já foram realizados e nós vamos apenas analisá-los.

As informações para o nosso estudo serão coletadas a partir do prontuário do seu filho e anotadas em um outro formulário com os dados do estudo aqui proposto. Seu filho receberá um Número de Identificação de Paciente (NIP). As informações recolhidas não irão conter o nome de seu filho, assim a identidade dele não será revelada de forma a garantir o sigilo de suas informações pessoais. Os resultados poderão ser publicados em revistas científicas ou apresentados em congressos médicos, mas seu filho não será pessoalmente identificado em publicação resultante das informações coletadas neste estudo. Nós manteremos os registros guardados sob nossa responsabilidade por um período até 5 anos após o término da pesquisa.

Lembramos que a sua participação no projeto tem caráter voluntario e não lhe trará nenhum tipo de ônus ou remuneração. O(A) Sr(a) não terá qualquer tipo de despesa para participar da pesquisa e não receberá

remuneração por sua participação. Não haverá nenhum benefício direto para o seu filho pela participação na pesquisa. O benefício será o de poder contribuir para uma melhor compreensão sobre as Glicogenoses hepáticas e talvez para um melhor controle dos sintomas no futuro. O risco para o seu filho, relacionado à pesquisa diretamente, é apenas o de quebra de sigilo da identidade dele. Para reduzir esse risco nos comprometemos a reduzir o número de pessoas com acesso ao nome dele e ele será identificado na pesquisa por um número (Número de Identificação de Paciente).

A participação neste estudo é completamente voluntária. A qualquer momento você poderá optar por não permitir que seu filho participe do estudo. Neste caso, basta comunicar às pesquisadoras: Dra. Eleonora Druve Tavares Fagundes e Dra. Mariana Pena Costa pelos telefones (31) 3307-9440 ou 3307-9441 ou e-mail: eleonoradruve@gmail.com e mariana.penacosta@gmail.com.

No caso de perguntas sobre este estudo ou qualquer questão relacionada com a pesquisa, fazer contato com as pesquisadoras: Dra. Eleonora Druve Tavares Fagundes e Dra. Mariana Pena Costa, pelos telefones (31) 3307-9440 ou 3307-9441 ou e-mail: eleonoradruve@gmail.com e mariana.penacosta@gmail.com.

Sentindo-se esclarecido (a) em relação à proposta e concordando em participar voluntariamente desta pesquisa, peço-lhe a gentileza de assinar e devolver o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), assinado em duas vias, sendo que uma das vias ficará com o(a) senhor(a) e a outra será arquivada pelos pesquisadores por cinco anos, de acordo com a Resolução 466/2012.

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG deve ser contatado apenas nos casos de dúvidas sobre ética em pesquisas.

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG): Avenida Antônio Carlos, 6627 Unidade Administrativa II 2º andar sala 2005, Campus Pampulha 31270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Telefax: (31) 3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br.

Desde já agradecemos sua colaboração.

Assinatura (rubrica) dos pesquisadores responsáveis:

Eleonora Druve Tavares Fagundes
Tel 31-33079440
eleonoradruve@gmail.com

Mariana Pena Costa
Tel 31-33079440
mariana.penacosta@gmail.com

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, portador do CPF _____, nascido (a) em ____/____/_____, residente no endereço _____, na cidade de _____, Estado _____, podendo ser contatado (a) pelo número telefônico () _____ e e-mail _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo Glicogenoses hepáticas no Brasil: inquérito nacional. Acredito ter sido suficientemente informado(a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim.

Eu discuti com as pesquisadoras Eleonora Druve Tavares Fagundes e a Thaís Costa Nascente Queiroz sobre a minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

Nome do paciente: _____ Data: _____

Assinatura do responsável: _____

Nome do responsável: _____

Membro da equipe

Assinatura do membro da equipe

Pesquisador principal: Eleonora Druve Tavares Fagundes ou Thaís Costa Nascentes Queiroz

Em caso de dúvidas quanto aos aspectos éticos deste estudo, você, ou os responsáveis por você, poderão consultar o: Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG): Avenida Antônio Carlos, 6627.

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**(06-10 anos)**

Título do Projeto: Glicogenoses hepáticas no Brasil: inquérito nacional

Pesquisadores responsáveis: Dra. Eleonora Druve Tavares Fagundes e Dra. Mariana Pena Costa. Telefone: 31-33079440. E-mail: eleonoradruve@gmail.com e mariana.penacosta@gmail.com

Nós, Dra Eleonora e Dra. Mariana, convidamos você, a participar do estudo intitulado **Glicogenoses hepáticas no Brasil: inquérito nacional**.

A glicogenose é um erro do metabolismo dos carboidratos (açúcares) sendo determinado geneticamente. Episódios de hipoglicemia, alteração de colesterol e triglicérides no sangue e aumento do fígado são as principais manifestações, embora exista grande variedade na apresentação entre os diversos tipos de glicogenoses. Os tipos I, III e os casos de defeito no sistema de ativação da fosforilase respondem por 80% dos casos de glicogenoses hepáticas.

Em primeiro lugar vamos explicar o que significa assentimento.

Assentimento é um termo que nós, pesquisadores, utilizamos quando convidamos uma pessoa da sua idade (criança) para participar de um estudo. Pode ser que este documento denominado Termo de Assentimento Livre e Esclarecido contenha palavras que você não entenda. Por favor, peça ao responsável pela pesquisa para explicar qualquer palavra ou informação que você não entenda claramente.

Depois de compreender do que se trata o estudo e se concordar em participar dele, você pode assinar este documento. Nós te asseguramos que você terá todos os seus direitos respeitados e receberá todas as informações sobre o estudo, por mais simples que possam parecer. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser. É um direito seu, não terá nenhum problema se desistir.

O objetivo do nosso estudo é obter informações sobre crianças e adolescentes com glicogenose hepática. As informações coletadas nos ajudarão a compreender as características das crianças com cada tipo de glicogenose hepática, as possíveis complicações e adequar o melhor tratamento dietético.

Durante seu tratamento médico de rotina, nós faremos a coleta dos dados sobre sua condição, sobre os exames que foram solicitados e sobre o tipo de tratamento que os médicos fizeram diretamente do seu prontuário médico. Os exames a serem realizados são os mesmo que você teria que fazer fora da pesquisa.

Para participar deste estudo, o responsável por você deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Você não terá nenhum custo para participar deste estudo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer dúvida que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar.

O responsável por você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento.

A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pela equipe médica responsável.

O pesquisador responsável irá tratar a sua identidade com sigilo e privacidade. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a permissão do responsável por você.

Este termo de assentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável e a outra será fornecida a você.

Por fim, se você ou os responsáveis por você tiverem dúvidas com relação ao estudo, você deve contatar uma das pesquisadoras (Dra. Eleonora ou Dra. Mariana, E-mail: eleonoradruve@gmail.com e mariana.penacosta@gmail.com).



Agora se você tiver dúvidas sobre ética em pesquisa, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG): Avenida Antônio Carlos, 6627.

Unidade Administrativa II 2º andar sala 2005, Campus Pampulha 31270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Telefax: (31) 3409-4592. E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Desde já agradecemos sua colaboração.

Assinatura (rubrica) dos pesquisadores responsáveis:

Eleonora Druve Tavares Fagundes
Tel 31-33079440
eleonoradruve@gmail.com

Mariana Pena Costa
Tel 31-33079440
mariana.penacosta@gmail.com

Declaração de Assentimento do participante

Eu, _____, portador do CPF _____, nascido (a) em ____/____/____, residente no endereço _____, na cidade de _____, Estado _____, podendo ser contatado (a) pelo número telefônico () _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo Glicogenoses hepáticas no Brasil: inquérito nacional, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir. Tendo o termo de consentimento do meu responsável já sido assinado, declaro que concordo em participar desse estudo e que recebi uma via deste Termo de Assentimento Livre e Esclarecido.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____.

Assinatura do menor

Nome do menor

Nome do responsável pelo menor

Assinatura do pesquisador

Em caso de dúvidas quanto aos aspectos éticos deste estudo, você, ou os responsáveis por você, poderão consultar o: Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG): Avenida Antônio Carlos, 6627.

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(11-14 anos)

Título do Projeto: Glicogenoses hepáticas no Brasil: inquérito nacional

Pesquisadores responsáveis: Dra. Eleonora Druve Tavares Fagundes e Dra. Mariana Pena Costa. Telefone: 31-33079440. E-mail: eleonoradruve@gmail.com e mariana.penacosta@gmail.com

Nós, Dra Eleonora e Dra. Mariana, convidamos você, a participar do nosso estudo intitulado Glicogenoses hepáticas no Brasil: inquérito nacional.

A glicogenose é um erro do metabolismo dos carboidratos (açúcares) sendo determinado geneticamente. Episódios de hipoglicemia, alteração de colesterol e triglicérides no sangue e aumento do fígado são as principais manifestações, embora exista grande variedade na apresentação entre os diversos tipos de glicogenoses. Os tipos I, III e os casos de defeito no sistema de ativação da fosforilase respondem por 80% dos casos de glicogenoses hepáticas.

Pode ser que este documento denominado **Termo de Assentimento Livre e Esclarecido** contenha **palavras que você não entenda**. Por favor, peça ao responsável pela pesquisa para explicar qualquer palavra ou informação que você não entenda claramente. Para esclarecer: assentimento é um termo que nós, pesquisadores, utilizamos quando convidamos uma pessoa da sua idade (menores de 18 anos) para participar de um estudo científico.

Apenas depois de compreender do que se trata o estudo e se concordar em participar dele, você pode assinar este documento. Nós te asseguramos que você terá todos os seus direitos respeitados e receberá todas as informações sobre o estudo, por mais simples que possam parecer.

O objetivo do nosso estudo é obter informações sobre crianças e adolescentes com glicogenose hepática. As informações coletadas nos ajudarão a compreender as características das crianças com cada tipo de glicogenose hepática, as possíveis complicações e adequar o melhor tratamento dietético.

Durante seu tratamento médico de rotina, nós faremos a coleta dos dados sobre sua condição clínica, sobre os exames que foram solicitados e sobre o tipo de tratamento que os médicos fizeram diretamente do seu prontuário médico. Os exames a serem realizados são os mesmo que você teria que fazer fora da pesquisa.

Para participar deste estudo, o responsável por você deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Você não terá nenhum custo para participar deste estudo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar.

O responsável por você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento.

A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pela equipe médica responsável.

O pesquisador responsável irá tratar a sua identidade com sigilo e privacidade. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a permissão do responsável por você.

Este termo de assentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável e a outra será fornecida a você.

Por fim, se você ou os responsáveis por você tiverem dúvidas com relação ao estudo, você deve contatar uma das pesquisadoras (Dra. Eleonora ou Dra Mariana, E-mail: eleonoradruve@gmail.com e mariana.penacosta@gmail.com).



Agora se você tiver dúvidas sobre ética em pesquisa, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG): Avenida Antônio Carlos, 6627.

Unidade Administrativa II 2º andar sala 2005, Campus Pampulha 31270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Telefax: (31) 3409-4592. E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Desde já agradecemos sua colaboração.

Assinatura (rubrica) dos pesquisadores responsáveis:

Eleonora Druve Tavares Fagundes
Tel 31-33079440
eleonoradruve@gmail.com

Mariana Pena Costa
Tel 31-33079440
mariana.penacosta@gmail.com

Declaração de Assentimento do participante

Eu, _____, portador do CPF _____,
nascido (a) em ____/____/_____, residente no endereço
_____, na cidade de _____,
Estado _____, podendo ser contatado (a) pelo número telefônico () _____ fui informado (a)
dos objetivos do estudo Glicogenoses hepáticas no Brasil: inquérito nacional, de maneira clara e detalhada e
esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações. Entendi que posso
dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir. Tendo o termo de
consentimento do meu responsável já sido assinado, declaro que concordo em participar desse estudo e que recebi
uma via deste Termo de Assentimento Livre e Esclarecido.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____.

Assinatura do menor

Nome do menor

Nome do responsável pelo menor

Assinatura do pesquisador

Em caso de dúvidas quanto aos aspectos éticos deste estudo, você, ou os responsáveis por você, poderão consultar
o: Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG): Avenida
Antônio Carlos, 6627.

(15-17 anos)

Título do Projeto: Glicogenoses hepáticas no Brasil: inquérito nacional

Pesquisadores responsáveis: Dra. Eleonora Druve Tavares Fagundes e Dra. Mariana Pena Costa. Telefone: 31-33079440. E-mail: eleonoradruve@gmail.com e mariana.penacosta@gmail.com

Nós, Dra Eleonora e Dra. Mariana, convidamos você, a participar do nosso estudo intitulado Glicogenoses hepáticas no Brasil: inquérito nacional.

A glicogenose é um erro do metabolismo dos carboidratos (açúcares) sendo determinado geneticamente. Episódios de hipoglicemia, alteração de colesterol e triglicérides no sangue e aumento do fígado são as principais manifestações, embora exista grande variedade na apresentação entre os diversos tipos de glicogenoses. Os tipos I, III e os casos de defeito no sistema de ativação da fosforilase respondem por 80% dos casos de glicogenoses hepáticas.

Este documento denominado Termo de Assentimento Livre e Esclarecido pode ter palavras que você não entenda. Se isso acontecer, por favor, peça ao responsável pela pesquisa para explicar qualquer palavra ou informação que você não entenda claramente. Para esclarecer: assentimento é um termo que nós, pesquisadores, utilizamos quando convidamos uma pessoa da sua idade (menores de 18 anos) para participar de um estudo científico.

Por favor, leia atentamente as informações abaixo antes de dar seu assentimento para participar ou não do estudo.

O objetivo do nosso estudo é obter informações sobre crianças e adolescentes com glicogenose hepática. As informações coletadas nos ajudarão a compreender as características das crianças com cada tipo de glicogenose hepática, as possíveis complicações e adequar o melhor tratamento dietético.

Durante seu tratamento médico, nós faremos a coleta dos dados sobre sua condição clínica, sobre os exames que foram solicitados e sobre o tipo de tratamento que os médicos fizeram diretamente do seu prontuário médico. Os exames a serem realizados são os mesmo que você teria que fazer fora da pesquisa. Lembramos a você que os exames médicos e os exames complementares são parte seu tratamento e não dependem deste estudo. Nós iremos apenas coletar os dados que o seu médico anotou no seu prontuário e manteremos os registros da pesquisa guardados sob nossa responsabilidade por um período até 5 anos após o término da mesma.

Para participar deste estudo, o responsável por você deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Você não terá nenhum custo para participar deste estudo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar.

O responsável por você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento.

A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador responsável.

O pesquisador responsável irá tratar a sua identidade com sigilo e privacidade. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a permissão do responsável por você.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada.

Este termo de assentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável e a outra será fornecida a você.

Por fim, se você ou os responsáveis por você tiverem dúvidas com relação ao estudo, você deve contatar uma das pesquisadoras (Dra. Eleonora ou Dra Mariana, E-mail: eleonoradruve@gmail.com e mariana.penacosta@gmail.com).



Agora se você tiver dúvidas sobre ética em pesquisa, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG): Avenida Antônio Carlos, 6627.

Unidade Administrativa II 2º andar sala 2005, Campus Pampulha 31270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Telefax: (31) 3409-4592. E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Desde já agradecemos sua colaboração.

Assinatura (rubrica) dos pesquisadores responsáveis:

Eleonora Druve Tavares Fagundes
Tel 31-33079440
eleonoradruve@gmail.com

Mariana Pena Costa
Tel 31-33079440
mariana.penacosta@gmail.com

Declaração de Assentimento do participante

Eu, _____, portador do CPF _____, nascido (a) em ____/____/_____, residente no endereço _____, na cidade de _____, Estado _____, podendo ser contatado (a) pelo número telefônico () _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo Glicogenoses hepáticas no Brasil: inquérito nacional, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir. Tendo o termo de consentimento do meu responsável já sido assinado, declaro que concordo em participar desse estudo e que recebi uma via deste Termo de Assentimento Livre e Esclarecido.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____.

Assinatura do menor

Nome do menor

Nome do responsável pelo
menor

Assinatura do pesquisador

Em caso de dúvidas quanto aos aspectos éticos deste estudo, você, ou os responsáveis por você, poderão consultar o: Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG): Avenida Antônio Carlos, 6627.