

*MÁRCIA REGINA BANIN*

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANTROPOMÉTRICAS  
E LABORATORIAIS DE PACIENTES  
COM GLICOGENOSE**

*CAMPINAS*

**2007**

**MÁRCIA REGINA BANIN**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANTROPOMÉTRICAS  
E LABORATORIAIS DE PACIENTES  
COM GLICOGENOSE**

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente.*

***Orientador: Prof. Dr. Gabriel Hessel***

**CAMPINAS**

**2007**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

B225c      Banin, Márcia Regina  
              Características clínicas, antropométricas e laboratoriais de pacientes com  
              glicogenose / Márcia Regina Banin. Campinas, SP : [s.n.], 2007.

Orientador : Gabriel Hessel  
Dissertação ( Mestrado ) Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas.

1.Doença do depósito de glicogênio.2. Hipoglicemia. 3.Triglicérides.  
I. Hessel, Gabriel. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de  
Ciências Médicas. III. Título.

**Título em inglês : Clinical, anthropometric and laboratorial characteristics of patients  
with glycogenosis**

**Keywords:** • Glycogen storage disease

- Hypoglycemia
- Triglycerides

**Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente**

**Titulação: Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente**

**Banca examinadora: Prof. Dr. Gabriel Hessel**

**Profa. Dra. Adriana Maria Alves De Tommaso**

**Profa. Dra. Vânia Aparecida Leandro Merhi**

**Data da defesa: 23-02-2007**

## Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

---

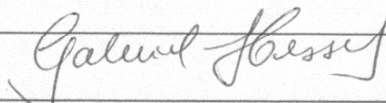
**Orientadora:**

**Prof. Dr. Gabriel Hessel**

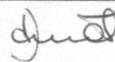
---

**Membros:**

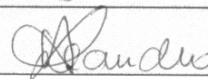
1. Prof.(a). Dr(a). Gabriel Hessel



2. Prof.(a). Dr(a). Adriana Maria Alves De Tommaso



3. Prof.(a). Dr(a). Vânia Aparecida Leandro Merhi



**Curso de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da  
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.**

**Data: 2007**

---

## ***DEDICATÓRIA***

*Aos meus queridos pais, Dinorá e Celso, que sempre me ensinaram e motivaram a procurar o caminho do bem, da ética, da luta e da dedicação ao trabalho para a busca da felicidade por meio da valorização do ser humano, da cultura e do conhecimento.*

Muitas amigos foram importantes para o engrandecimento desse trabalho nas fases de elaboração, realização e conclusão. A todos, agradeço a colaboração, o apoio, a atenção, o carinho e a paciência prestando minha homenagem em especial:

Aos 23 pacientes estudados e seus familiares, pois sem eles esse trabalho não teria sido realizado.

Ao meu mestre, orientador e amigo, Prof. Dr. Gabriel Hessel, pela orientação, dedicação, apoio, paciência e amizade, por ter acreditado e me mostrado um outro lado da vida acadêmica, em um dos momentos mais difíceis de minha vida particular.

À minha mestra e amiga Profa. Dra. Denise Yanovitz Norato que me vislumbrou com o universo e o fascínio da área de Erros Inatos do Metabolismo, me ensinando e transferindo seu conhecimento ao longo do nosso trabalho de 7 anos.

À Dra. Adriana Maria Alves De Tommaso e Dra. Maria Angela Bellomo Brandão, pela amizade ao longo desses anos, ética, profissionalismo e dedicação ao trabalho no ambulatório de Hepatologia Pediátrica.

Aos companheiros e amigos Dr. Carlos Eduardo Steiner e Dr. Rui Pires Oliveira Sobrinho pela dedicação, amizade e trabalho desenvolvido no Ambulatório de Erros Inatos do Metabolismo.

À psicóloga Juliana da Silva, minha amiga, pela atenção, carinho, paciência e amizade dedicada durante esses anos de trabalho e convivência, ensinando a importância do entendimento e a compreensão do universo do ser humano para o profissional, para o paciente e seus familiares, na área de psicologia.

À enfermeira Elisabete Yoko Udo, minha irmã de coração, pelo companheirismo, paciência e intercâmbio de conhecimento durante esses 18 anos de amizade e profissionalismo, enveredados pela área de Hepatologia.

Às nutricionistas Salete Brito, Renata Correa Scomparim, Ana Lúcia Caram e Harumi Kinchoku pelo carinho e amizade .

À Margareth L. G. Saron, minha amiga fraterna pelo apoio técnico, amizade e companheirismo durante essa trajetória.

À assistente social Marli Elisa Nascimento, minha parceira na enfermagem de Pediatria do Hospital de Clínicas da UNICAMP pelo apoio, amizade e profissionalismo.

Aos amigos: Guiomar Aranha, Márcia Santinon e Romeu Fernandes pela amizade e apoio técnico prestado no seguimento desse estudo.

À Simone Cristina Ferreira, secretária da sub-comissão do curso de pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente/FCM. À Andréa Ferreira Semoline da Estatística/FCM e aos funcionários do SAME/HC e da Biblioteca/FCM pelo apoio técnico nesse trabalho.

Aos funcionários do Lactário do Hospital de Clínicas da UNICAMP pela compreensão de minha ausência em muitas ocasiões, para a execução desse trabalho.

***TODA CRIANÇA TEM DIREITO***  
***À PROTEÇÃO, À VIDA E À SAÚDE.***

**LEI 8090**

**Estatuto da criança e do adolescente**

**13/07/1990**



***TEU ALIMENTO É TEU REMÉDIO,***

***TEU REMÉDIO É TEU ALIMENTO.***

**Hipócrates**

**2500 a.C.**

	<i>PÁG.</i>
<b>RESUMO</b> .....	<i>xvi</i>
<b>ABSTRACT</b> .....	<i>xix</i>
<b>1- INTRODUÇÃO</b> .....	22
<b>1.1- Conceito e classificação das Glicogenoses</b> .....	23
<b>1.2- Bioquímica</b> .....	23
<b>1.3- Doença de Depósito de Glicogênio tipo I</b> .....	24
<b>1.4- Complicações a longo prazo da Doença de Depósito de Glicogênio tipo I</b> .....	27
<b>1.5- Prognóstico da Doença de Depósito de Glicogênio tipo I</b> .....	29
<b>1.6- Doença de Depósito de Glicogênio tipo III</b> .....	29
<b>1.7- Doença de Depósito de Glicogênio tipo VI e IX</b> .....	30
<b>1.8- Diagnóstico das Glicogenoses</b> .....	30
<b>1.9- Tratamento nutricional das Glicogenoses</b> .....	31
<b>2- OBJETIVOS</b> .....	35
<b>2.1- Objetivo geral</b> .....	36
<b>2.2- Objetivos específicos</b> .....	36

<b>3- PACIENTES E MÉTODOS.....</b>	<b>37</b>
<b>3.1- Pacientes .....</b>	<b>38</b>
<b>3.2- Desenho do estudo.....</b>	<b>38</b>
<b>3.4- Critérios de exclusão.....</b>	<b>38</b>
<b>3.5- Procedimentos para coleta de dados e variáveis estudadas.....</b>	<b>38</b>
<b>4- ANÁLISE ESTATÍSTICA.....</b>	<b>42</b>
<b>5- RESULTADOS.....</b>	<b>44</b>
<b>5.1- Características demissionais clínicas, antropométricas e laboratoriais.....</b>	<b>45</b>
<b>5.2- Características antropométricas e laboratoriais na evolução nos momentos 1, 3 e 7.....</b>	<b>49</b>
<b>5.3- Características antropométricas e laboratoriais nos momentos de admissão e última consulta.....</b>	<b>50</b>
<b>6- DISCUSSÃO.....</b>	<b>55</b>
<b>7- CONCLUSÕES.....</b>	<b>63</b>
<b>8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>65</b>
<b>9- ANEXO.....</b>	<b>75</b>
<b>10- APÊNDICES.....</b>	<b>78</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

---

A	Admissão
AST	Aspartato aminotransferase
ALT	Alanina aminotransferase
BMI	“ <i>Body mass index</i> ”
cm	centímetro
FA	Fosfatase alcalina
GGT	Gamaglutamil transferase
G-6-Pase	Glicose- 6- fosfatase
G-6- P	Glicose – 6 - fosfato
HDL	“ <i>Hight density level</i> ”- Lipoproteína de alta densidade
IMC	Índice de massa corporal
Kg	Kilograma
LDL	“ <i>Low density level</i> ” - Lipoproteína de baixa densidade
m	metro
mg/dL	Miligrama/ decilitro
N	Número de pacientes
%	Porcentagem
RDA	“ <i>Recomended Dietary Allowances</i> ”
RE	Retículo endoplasmático
RMC	Região metropolitana de Campinas – Estado de São Paulo

SISCRE	Sistema de análise de crescimento
U	Última
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
UDPG	Uridinadifosfoglicose
VLDL	“ <i>Very low density level</i> ” - Lipoproteína de muito baixa densidade.
V1	Velocidade de crescimento entre a segunda e primeira consulta
V2	Velocidade de crescimento entre a última e penúltima consulta

	<i>PÁG.</i>
<b>Tabela 1 a-</b> Valores de referência adotados pelo Laboratório do Hospital de Clínicas da UNICAMP para os exames estudados nos pacientes com Glicogenose.....	82
<b>Tabela 1 b-</b> Valores de referências adotados dos limites inferiores para a hemoglobina segundo à faixa etária, adaptado de NATHAN & ORKIN, 2002 para os pacientes com Glicogenose.....	83
<b>Tabela 2-</b> Características admissionais: gênero, naturalidade, residência, ipo de glicogenose e critério de diagnóstico.....	84
<b>Tabela 3-</b> Estatística descritiva de idade (meses): início dos sintomas, admissão, diagnóstico, atual e tempo de seguimento dos pacientes com Glicogenose.....	45
<b>Tabela 4-</b> Características clínicas na admissão dos 22 pacientes com Glicogenose.....	46
<b>Tabela 5-</b> Valores de estatísticas descritivas das variáveis antropométricas na admissão: Peso, Z escore de peso/idade, Estatura, Z escore de estatura/idade e Índice de massa corporal dos pacientes com Glicogenose.....	47
<b>Tabela 6-</b> Valores individuais na admissão de Z escore de Peso/Idade, Z escore de Estatura/Idade e IMC.....	85
<b>Tabela 7-</b> Valores de estatísticas descritivas dos exames laboratoriais na admissão: Enzimas hepáticas, Glicemia, Ácido úrico, Uréia, Creatinina, Colesterol e frações e Triglicérides dos pacientes com Glicogenose.....	48

<b>Tabela 8-</b>	Valores individuais de estatísticas descritivas dos exames admissionais de Leucócitos, Hemoglobina, Hematócrito e Plaquetas..	86
<b>Tabela 9-</b>	Valores individuais na admissão de AST, ALT, Fosfatase alcalina e Gama glutamiltransferase, Ácido úrico, Glicemia, Uréia e Creatinina.	87
<b>Tabela 10-</b>	Valores individuais admissionais dos exames de Colesterol, HDL, LDL e Triglicérides.....	88
<b>Tabela 11-</b>	Evolução das variáveis antropométricas com estatísticas descritivas de Z escore de peso/idade, Z escore de estatura/ idade e Índice de massa corporal nos momentos 1 (admissão), 3 (evolução com 12 meses) e 7 (evolução com 36 meses) dos pacientes com Glicogenose.	49
<b>Tabela 12-</b>	Valores individuais das variáveis de Z escore de peso/idade, Z escore de estatura/ idade e IMC nos momentos 1(admissão), 3 (evolução com 12 meses) e 7(evolução com 36 meses).....	89
<b>Tabela 13-</b>	Evolução dos exames laboratoriais com estatísticas descritivas de Ácido úrico, Colesterol, Glicemia e Triglicérides nos momentos 1 (admissão), 3 (evolução com 12 meses) e 7 (evolução com 36 meses) dos pacientes com Glicogenose.....	50
<b>Tabela 14-</b>	Evolução individual do Colesterol e Triglicérides nos momentos 1 (admissão), 3 (evolução com 12 meses) e 7 (evolução com 36 meses).....	90
<b>Tabela 15-</b>	Evolução individual da Glicemia e Ácido úrico nos momentos 1 (admissão), 3 (evolução com 12 meses) e 7 (evolução com 36 meses).....	91
<b>Tabela 16-</b>	Comparação das variáveis antropométricas com estatísticas descritivas de Z escore de peso/idade, Z escore de estatura/ idade e IMC na admissão e última consulta dos pacientes com Glicogenose.	51
<b>Tabela 17-</b>	Valores individuais de Z escore de peso/idade, Z escore de estatura/idade e IMC na admissão e última consulta. ....	92

<b>Tabela 18-</b>	Comparação dos exames laboratoriais com estatísticas descritivas ALT, AST, Fosfatase alcalina e Gama GT, Ácido úrico, Glicemia, Triglicérides e Colesterol na admissão e última consulta dos pacientes com Glicogenose.....	52
<b>Tabela 19-</b>	Valores individuais de AST, ALT, Fosfatase alcalina e Gama glutamiltransferase na admissão e última consulta.....	93
<b>Tabela 20-</b>	Valores individuais de Glicemia, Ácido úrico, Triglicérides e Colesterol na admissão e na última consulta.....	94
<b>Tabela 21-</b>	Valores de estatísticas descritivas da Velocidade de crescimento entre a segunda e primeira consulta dos pacientes com Glicogenose...	53
<b>Tabela 22-</b>	Valores de estatísticas descritivas da Velocidade de crescimento entre a última e penúltima consulta dos pacientes com Glicogenose...	53
<b>Tabela 23-</b>	Valores de dupla entrada entre a Velocidade de crescimento entre a primeira e segunda consulta (V1) versus a Velocidade de crescimento entre a penúltima e última consulta (V2) dos pacientes com Glicogenose. ....	54



*RESUMO*



**Racional** - As doenças de depósito de glicogênio compreendem um grupo de doenças geneticamente determinadas e classificadas em 11 tipos, de acordo com as deficiências enzimáticas identificadas. Há pouca informação sobre a evolução dessas doenças.

**Objetivos** - Descrever as características clínicas e laboratoriais, na admissão e evolução, de pacientes com doença de depósito de glicogênio. **Pacientes e métodos** – Participaram do estudo 22 pacientes com diagnóstico de glicogenose hepática, sendo 11 (50%) do sexo feminino. O estudo foi descritivo e longitudinal. A ficha de coleta de dados constituiu-se de informações iniciais de: quadro clínico, peso, estatura, índice de massa corporal (IMC) e resultados dos exames laboratoriais (hemograma, enzimas hepáticas, colesterol total e frações, triglicérides, glicemia, ácido úrico, uréia e creatinina). Selecionou-se os momentos 1 (admissão), 3 (12 meses de evolução) e 7 (36 meses de evolução) para coleta dos seguintes dados: peso, estatura, IMC, ácido úrico, glicemia, colesterol e triglicérides. Também, foram comparados os resultados de antropometria e exames bioquímicos dos pacientes em dois momentos: admissão e última consulta. Para as variáveis peso e estatura, calculou-se o Z score sendo considerado déficit quando o valor se situava abaixo do segundo desvio padrão. A velocidade de crescimento foi calculada a partir da 2ª e 1ª consulta (V1) e a partir da última e penúltima consulta (V2). A taxa de aderência foi determinada pela porcentagem de absenteísmo das consultas da seguinte forma: boa: se absenteísmo menor que 20%; regular: se absenteísmo entre 20% e 40% e ruim: se absenteísmo maior que 40%. Utilizou-se como teste estatístico a análise de variância e os testes de Kruskal-Wallis, Mann-Whitney e Wilcoxon, sendo o nível de significância adotado de 5%.

**Resultados** - A média da idade de início dos sintomas foi de 10,7 meses e do diagnóstico de 28,18 meses. O tempo médio de seguimento foi de 105 meses. As manifestações clínicas iniciais mais frequentes foram: hepatomegalia em 21 (95%), abdômen protuberante em 19 (86%), face de boneca em 14 (64%), diarreia em 10 (45%) e história de hipoglicemia em 8(36%). Nos exames laboratoriais, observou-se, na maioria dos casos, aumento das enzimas hepáticas, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipoglicemia. Na admissão, o déficit de peso/idade foi de 26% (5/19) e de estatura/idade foi de 35% (7/20). Não houve diferença estatística na comparação do Z score de peso/idade, estatura/idade, índice de massa corporal e exames laboratoriais na admissão, com 12 e 36 meses. Entre a admissão e a última consulta, observou-se diferença significativa no índice

de massa corporal, enzimas hepáticas, glicemia e triglicérides, o que não aconteceu com Z score de peso/idade, estatura/idade e os exames de ácido úrico e colesterol. A taxa de aderência foi considerada boa em 64% dos pacientes. Na comparação da velocidade de crescimento, observou-se tendência de aumento comparando V1 com V2. **Conclusões** – Houve demora no encaminhamento ao centro de referência para o diagnóstico das glicogenoses. As manifestações clínicas mais frequentes foram abdômen protuberante e hepatomegalia e as alterações laboratoriais mais significativas foram a elevação dos triglicérides, colesterol e diminuição da glicemia. Na evolução, não houve diferença nos parâmetros antropométricos, mas uma tendência de melhora de velocidade de crescimento. O tratamento melhorou o desarranjo metabólico.

**DESCRITORES:** doença de depósito de glicogênio, hipoglicemia, Triglicérides.

*ABSTRACT*



**Background** – Glycogen storage diseases comprise a group of genetic diseases determined and classified into 11 types, according to the identified enzymatic deficiency. There is little information regarding the disease evolution. **Aim** – Describe clinical and laboratorial characteristics in the admission and evolution of patients with glycogen storage disease. **Patients and methods** – Twenty-two patients with hepatic glycogen diagnosis participated in the study, 11 (50%) of which were female. The study was descriptive and longitudinal. The collected data file consisted of admission information: clinical features, weight, height, body mass index (BMI) and laboratorial exam results: hemogram, hepatic enzymes, total cholesterol and fractions, triglycerides, glycemia, uric acid, urea and creatin. Afterwards, the following phases were selected: 1 (admission), 3 (12 months of evolution) and 7 (36 months of evolution) for the weight, height, BMI and laboratorial tests: uric acid, glycemia, total cholesterol and triglycerides. The antropometric data, hepatic enzymes and mentioned tests were compared during 2 moments: admission and last appointment of each patient. The score Z was utilized to evaluate the weight and height of patients, considered if the standard deviation was under 2. The growth velocity was calculated among the second and first consult and the last and the penultimate consult. The adherence percentage was determined by the appointment absence percentage: Good: absenteeism minor 20%; regular: absenteeism major 20% and minor 40%; bad: absenteeism major 40%. The statistical tests applied were ANOVA, Kruskal-Wallis, Mann-Whintney, and Wilcoxon. The significance level was 5%. **Results** - The mean time during the first symptoms was 10,73 months and the mean time up to diagnosis was 28,18 months. The mean time of follow-up was 105 months. The most frequent initial clinical manifestations were: hepatomegaly in 21 (95%), protuberant abdomen in 19 (86%), doll face in 14 (64%), diarrhea in 10 (45%) and history hypoglycemia in 8 (36%). In the admission the deficit of the weight to age was 26% (5/19) and height to age was 35% (7/20), In the initial biochemical tests showed elevation of hepatic enzymes, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, hypoglycemia. There was no statistical difference among the score Z weight to age, score Z height to age, body mass index and laboratorial tests of admission within 12 and 36 months. Significant differences were observed in BMI, hepatic enzymes, glycemia and triglycerides between the first and the last appointments, opposing to the score Z weight to age, score Z height to age, uric acid and cholesterol exam results. In the

comparison of the growth velocity there was elevation tendency between the V1 and V2. There was difference significative of the growth velocity among the first and second versus the penultimate and the last consult. The adherence percentage was considered good in 64%. **Conclusions** - The patients delayed in seeking the reference center for glycogenosis early diagnosis. The most frequent clinical manifestations were protuberant abdomen, hepatomegaly, elevation of triglycerides and cholesterol, and glycemia reduction. In the evolution, there wasn't difference statistic in the antropometric parameters, but there was improvement tendency on the growth velocity. The treatment has improved the metabolic derangement.

**KEY WORDS:** glycogen storage disease, hypoglycemia, triglycerides.

## *1 - INTRODUÇÃO*

## 1.1- Conceito e Classificação

As doenças de depósito de glicogênio ou glicogenoses compreendem um grupo de doenças geneticamente determinadas e descritas, inicialmente, em 1928, como doenças causadas por anormalidades de enzimas que regulam a síntese ou degradação do glicogênio (WORLFSDORF et al., 1999; CHEN, 2001; WORLFSDORF e WEINSTEIN, 2003).

O tipo e o grau de gravidade da deficiência definem a doença de depósito de glicogênio e determinam o quadro bioquímico e clínico, incluindo o prognóstico e tratamento. Compreendem 11 deficiências enzimáticas identificadas e classificadas numericamente, de acordo com o defeito enzimático específico (SHIN, 2006). As formas que apresentam, predominantemente, envolvimento hepático são as do tipo I, III, VI e IX e têm uma frequência aproximada de 1 em 20.000 a 25.0000 nascidos vivos (MOWAT, 1994; ALAGILLE, 1995; RAKE et al., 2002).

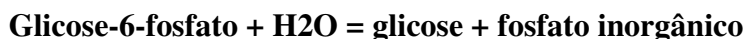
## 1.2- Bioquímica

A síntese do glicogênio ocorre a partir da glicose-1-fosfato (G-1-P), que está em equilíbrio com a glicose-6-fosfato (G-6-P), por meio de uma reação catalisada pela fosfoglicomutase. A seguir, a G-1-P é convertida a uridinadifosfoglicose (UDPG) por uma pirofosforilase. A UDPG fornece unidades glicosil, reação catalisada pela glicogênio sintetase, e essas unidades são incorporadas à molécula de glicogênio por meio de uma ligação 1,4, aumentando a cadeia. Os pontos de ramificação da molécula de glicogênio são incorporados pela ação da enzima amilo-1,4-1,6- transglicosidase ou enzima ramificadora (ALAGILLE, 1995; CALÇADO, 1996).

Os hormônios glucagon, adrenalina, vasopressina e angiotensina II podem ativar a glicogenólise. A degradação do glicogênio ocorre por meio da ação da fosforilase e da amilo-1,6-glicosidase. O sistema fosforilase é composto da fosforilase *a* (ativa) e *b* (inativa). Sua ativação é iniciada pelo glucagon e pela adrenalina, que provocam a liberação do AMP-cíclico que, por sua vez, ativa uma série de enzimas, que resultam na conversão da fosforilase para a forma ativa. Uma vez ativada, a fosforilase inicia a degradação do glicogênio. O controle da síntese de glicogênio depende, em parte, da glicogenólise, devido à inibição da glicogênio sintetase pela fosforilase (REIS et al., 1999).



A fosforilase retira moléculas de G-1-P das partes laterais do glicogênio, rompendo as ligações 1,4. A amilo-1,6-glicosidase hidrolisa as ligações 1,6. A degradação do glicogênio resulta em 90% de G-1-P e 8% a 12% de glicose livre. Para que a glicose seja liberada pelo fígado, é necessária a atuação da glicose-6-fosfatase (G-6-Pase) que catalisa a reação (PARSCAU et al., 1988):



A G-6-Pase é encontrada, em grande quantidade, no fígado, rins e mucosa do intestino delgado. Pequena quantidade é detectada nas células beta do pâncreas, adrenais, cérebro, baço, testículo e vesícula biliar (NORDLIE et al., 1993).

A G-6-Pase hepática é um sistema complexo que contém, no mínimo, três proteínas transportadas em adição à unidade catalítica e o cálcio ligado à proteína regulatória (WADELL et al., 1989; BURCHELL et al., 1993; SHIN et al., 1993).

As proteínas transportadoras têm as seguintes funções: T1 – transporta a G-6-P através da membrana do retículo endoplasmático (RE); T2 – proteína que transporta o pirofosfato para o lúmen do RE e, em sentido contrário, o fosfato liberado pela reação de degradação da G-6-P; e T3 – transporta a glicose, liberada pela hidrólise da G-6-P, para fora do RE (WADELL et al., 1989; SHIN et al., 1993; WADELL et al., 1993).

### **1.3- Doença de Depósito de Glicogênio tipo I**

A glicogenose tipo I é o tipo mais comum e grave das glicogenoses. É causada por deficiência da enzima G-6-Pase, responsável pela reação do processo final de glicogenólise e gliconeogênese, não ocorrendo, dessa forma, a última fase da cascata de degradação do glicogênio em glicose (ALAGILLE, 1995). Há quatro variantes reconhecidas na glicogenose tipo I (Ia, Ib, Ic e Id), mas em todas essas, a função da G-6-Pase está diminuída ou ausente (D'AGATA & BEZERRA, 2001). O tipo Ia é conhecido como Doença de von Gierke e é a mais comum das glicogenoses do tipo I.

As manifestações clínicas aparecem com poucas semanas de vida e são caracterizadas por abdômen protuberante, sintomas de hipoglicemia depois de poucas horas de jejum, palidez, sudorese e vômitos. No exame físico, há certo grau de obesidade no tronco e depósito de gordura localizado nas bochechas contrastando com as extremidades, hepatomegalia, atraso no crescimento e xantomas em crianças maiores. Os rins estão aumentados, mas a função renal, geralmente, está preservada (ROY et al.,1993).

As características laboratoriais mais frequentemente encontradas são: hipoglicemia, acidose láctica, hiperuricemia e hiperlipidemia. Hipoglicemia e acidemia láctica podem ocorrer após períodos curtos de jejum. No passado, muitos pacientes com glicogenose tipo I não reconhecidos e não tratados morriam, precocemente, na infância por hipoglicemia grave e acidose (CHEN, 2001).

A hiperuricemia está presente em crianças jovens, mas a gota raramente se desenvolve antes da puberdade. Apesar de apresentarem hepatomegalia, os níveis das aminotransferases estão usualmente normais ou levemente elevados (HUG et al.,1994; BURLINA et al.,1996).

A epistaxe pode ocorrer bem como hemorragias durante procedimentos cirúrgicos devido ao distúrbio da agregação plaquetária. Os mecanismos responsáveis pela trombastenia são desconhecidos. O controle metabólico da doença corrige essas alterações (MOSES, 1990; CHEN, 2001).

Nas crianças maiores, podem ser encontrados xantomas, principalmente nos joelhos, cotovelos e nádegas. Quando presentes no septo nasal, os xantomas podem contribuir para epistaxes. O atraso da idade óssea e a osteoporose associada a fraturas também podem ser evidenciados, como consequência da acidemia persistente e do balanço negativo do cálcio (REIS et al., 1999).

A acidose metabólica persistente pode causar fraqueza, cefaléia, taquipnéia e mal estar. O ácido láctico, por outro lado, pode ser usado como fonte de energia e, dessa forma, o paciente pode não apresentar os sintomas de hipoglicemia. A hiperfiltração glomerular e a proteinúria são sinais precoces de disfunção renal na glicogenose tipo I.

Os pacientes com elevação persistente de lactato, dos lípidos e ácido úrico apresentam microalbuminúria e, por isso, têm risco aumentado de nefropatia. O captopril tem demonstrado bons resultados em pacientes com glicogenose tipo I e microalbuminúria. A instituição da terapia nutricional precoce pode retardar, prevenir ou lentificar a progressão da doença renal (WOLFSDORF et al., 1997; OZEN et al., 2000). A nefromegalia é comum, mas a função renal, em geral, não está alterada. Entretanto, a partir da segunda década, os pacientes poderão desenvolver nefropatia progressiva, com proteinúria e hipertensão, após um período de hiperfiltração renal silenciosa. A biópsia renal revela glomeruloesclerose focal, sendo a intensidade da fibrose proporcional ao grau de insuficiência renal (CHEN et al., 1988; REISTMA-BIERENS, 1993; REISTANO et al., 1993).

A nefropatia por gota e a nefrocalcinose podem complicar a glicogenose tipo I. A hipercalcúria, provavelmente, é um fenômeno secundário à alteração da acidificação renal (REISTANO et al., 1993).

A diminuição da excreção do citrato piora a doença com o tempo, e a combinação da baixa excreção do citrato com hipercalcúria parece ser importante na patogênese da nefrocalcinose e da nefrolitíase. A suplementação de citrato pode ser benéfica para prevenção ou regressão da nefrocalcinose ou litíase (WEINSTEIN et al., 2001).

Os pacientes com glicogenose tipo I não evoluem com cirrose ou insuficiência hepática. A hemorragia aguda e a transformação maligna são complicações dos adenomas. A presença de sintomas agudos pode indicar hemorragia do tumor. O aumento dos nódulos, pequenos e não capsulados, na tomografia computadorizada e na ultra-sonografia, com bordas de limites imprecisos e com tecido hepático preservado ao redor, sugere transformação maligna dos adenomas (CONTI et al., 1992).

De acordo com o estudo europeu relatado por RAKE et al., (2002), os tumores hepáticos ocorrem em igual frequência em ambos os sexos. Sua prevalência é de 22% a 75% dependendo dos pacientes selecionados (LEE, 2002). A patogênese não está bem esclarecida. Estudos em pacientes com glicogenose tipo I e tumores com idades variando entre três e 54 anos têm sido relatados na literatura. Nesses estudos, observa-se o início do

aparecimento com idade de 15 anos, mas com frequência crescente com o avançar da idade (LEE, 2002).

O plasma parece ter aparência “leitosa” como resultado da elevação dos triglicérides. O colesterol e os fosfolipídeos também estão elevados, mas menos proeminentes (CHEN, 2001).

O tipo Ib foi reconhecido por SENIOR & LARIDON (1968) e a enzima com atividade deficiente é a translocase 1. O curso dessa doença é similar ao do tipo Ia, com adição de neutropenia e piora da função dos neutrófilos resultando em infecções recorrentes (BEAUDET et al., 1980; BARTRAM et al., 1981; AMBRUSO et al., 1985).

Recentemente, SHIGEO et al., (2000), relataram 2 pacientes com doença de depósito de glicogênio Ib sem neutropenia ou infecções recorrentes.

As ulcerações de mucosa oral e intestinal são comuns e a doença inflamatória intestinal pode ocorrer (AMBRUSO et al., 1985; ROE et al., 1986; ROY et al., 1993).

O tipo Ic foi descrito por NARDLIE (1983) e há relatos de poucos pacientes. A enzima deficiente é a translocase 2. O quadro clínico é parecido com o tipo Ia, incluindo hepatomegalia, crises de hipoglicemia mais leves e discreta cetonúria. Não ocorre neutropenia.

#### **1.4- Complicações a longo prazo da Doença de Depósito de Glicogênio tipo I**

Com o diagnóstico precoce e o início do tratamento efetivo, espera-se que a maioria das complicações possa ser prevenida.

Na adolescência, o crescimento diminui e a estatura está reduzida na idade adulta. A puberdade está normalmente atrasada. As meninas têm, com frequência, ovários policísticos (LEE et al., 1995).

Sintomas de gota iniciam perto da puberdade e têm sido controlados com sucesso com alopurinol (SIDBURY et al., 1986). Devido às anormalidades lipídicas, ocorre aumento do risco de pancreatite (MICHELS et al., 1980; KICHUCHI et al., 1991).

Os adenomas hepáticos podem evoluir para hepatomas malignos, mas há relatos de regressão após a instituição da dietoterapia rigorosa (PARKER et al., 1981; COIRE et al., 1987; CONTI et al., 1992; BIANCHI, 1993). Os adenomas hepáticos não são as únicas anormalidades focais do fígado associada com a glicogenose tipo I. Outras incluem: infiltração focal de gordura, hiperplasia focal nodular e excesso de gordura focal (LEE et al., 1994; LEE et al., 1995; LEE et al., 1999). Nesse último trabalho, os autores afirmam que a suposta regressão dos adenomas após o ajuste do tratamento dietético pode ser apenas a dissolução da gordura de infiltração focal e do excesso de gordura.

### **1.5- Prognóstico da Doença de Depósito de Glicôgeno tipo I**

No passado, a mortalidade era elevada e as seqüelas neurológicas eram inevitáveis. Na década de 1970, os pacientes com glicogenose eram internados com frequência devido à hipoglicemia, febre e acidose. Os sobreviventes apresentavam atraso do desenvolvimento mental e do crescimento (SIDBURY et al., 1986; MOSES, 1990).

A manutenção da normoglicemia, por meio da ingestão do amido cru ou de infusão de glicose no período noturno ou a associação das duas terapias melhora o metabolismo das anormalidades e o curso clínico da doença. Com a prevenção da hipoglicemia, ocorre a melhora do crescimento. Também, há uma diminuição dos níveis séricos de lactato, colesterol e triglicérides; entretanto o tratamento incompleto resulta em sérias conseqüências metabólicas (CHEN, 2001).

Na maioria das crianças tratadas adequadamente, o padrão de crescimento normal e a estatura desejada na idade adulta podem ser atingidas, contudo algumas crianças não respondem ao tratamento e continuam com atraso de crescimento (DUNGER et al., 1984; FERNANDES et al., 1989; CHEN et al., 1993).

As anormalidades bioquímicas tendem a se atenuar na idade adulta, principalmente a hipoglicemia, com o tratamento adequado. Ao contrário, a hiperlipidemia é persistente e parece não implicar risco elevado para aterosclerose (SIDBURY et al., 1986). Contudo, não há estudos sistemáticos e prospectivos procurando avaliar a presença de placas de ateromas nesses pacientes.

### **1.6- Doença de Depósito de Glicogênio tipo III**

A doença de depósito de glicogênio tipo III (doença de Cori ou Forbes) ocorre devido à diminuição da atividade da enzima desramificadora do glicogênio; também é uma doença autossômica recessiva, que leva ao acúmulo de glicogênio no fígado e músculos esquelético e cardíaco (LUCCIARI et al., 2006). Sua incidência gira em torno de 1 para 100.000 nascidos vivos (RYAN et al., 1994; PARVARI et al., 1997). O quadro clínico da doença é representado por hepatomegalia e déficit de crescimento como no tipo I, porém as manifestações clínicas tendem a ser menos intensas, provavelmente porque apresentam melhor tolerância ao jejum, sendo a hipoglicemia rara e quando aparece ocorre após 6 horas de jejum (ROY, 1993; CUNHA et al., 2000).

Os pacientes têm a mesma aparência física como no tipo I. Hipotonia, com dificuldade para sentar e caminhar, é freqüente. Alguns pacientes podem apresentar hipertrofia muscular do coração poucas semanas depois do nascimento. O estado ácido-básico é normal, mas cetonúria tem sido observada em casos de jejum prolongado. A hipercolesterolemia e a hipertrigliceridemia, são usualmente, observadas em pacientes mais jovens, enquanto a concentração de ácido úrico está, usualmente, normal. Trombocitose e trombopatia são menos freqüentes quando comparadas ao tipo I. A elevação das aminotransferases se situa entre três a 40 vezes o limite superior da normalidade (ROY, 1993; MOWAT, 1994; CHEN, 2001).

Em um estudo de 50 pacientes acima de 10 anos de idade, 8% tinham hipoglicemia, 10% apresentavam adenoma hepático, 36% tinham atraso de crescimento, 40% com hipercolesterolemia e 68% com hepatomegalia (SMIT et al., 1990).

O prognóstico é variável. Durante o primeiro ano de vida, a tolerância ao jejum parece ser melhor que no tipo I. Ocorre uma melhora muito grande após o quinto ou sexto ano de idade. O atraso no crescimento é menos evidente durante a adolescência. As complicações musculares como fraqueza muscular, cardiomiopatia ou hipertensão portal secundária a cirrose já foram reportadas na literatura. Adenomas hepáticos também podem se desenvolver (ROY, 1993, CHEN, 2001) e sua prevalência é alta, sendo de 25% nos pacientes franceses (LABRUNE et al., 1997). A esplenomegalia pode estar presente, mas os rins não estão aumentados no tipo III (CHEN, 2001).

## **1.7- Doença de Depósito de Glicogênio tipo VI e tipo IX**

Entre as décadas de 1950 e 1960, alguns autores descreveram um tipo de glicogenose em que os pacientes apresentavam hepatopatia, hipoglicemia discreta e um aumento do conteúdo de glicogênio no fígado. Posteriormente, foram classificadas como glicogenose tipo VI ou doença de Hers e glicogenose tipo IX. Esses tipos representam um grupo heterogêneo de doenças causadas pela redução da atividade da fosforilase e da fosforilase quinase, respectivamente.

O tipo VI tem curso benigno. Os pacientes podem ter hepatomegalia e retardo de crescimento na infância. A hipoglicemia, hiperlipidemia e hipercetose habitualmente estão ausentes e, quando presentes, são leves. Os níveis séricos de ácido láctico e ácido úrico são normais. O coração e o músculo esquelético não estão envolvidos. A hepatomegalia melhora com a idade e desaparece com a puberdade (CHEN, 2001).

O tipo IX é mais comum, ocorrendo em 25% de todos os casos de doença de armazenamento do glicogênio e afeta 0,1% da comunidade Menonita (BURWINKEL et al., 1998; CHANG et al., 1998; WOLFSDORF et al., 2003). A hipoglicemia é rara podendo ocorrer com jejuns prolongados ou com exercícios em excesso. A hiperlipidemia e o aumento das aminotransferases, quando presentes, são leves e não há hiperlactacidemia ou hiperuricemia (WOLFSDORF e WEINSTEIN, 2003). O prognóstico é bom, pois as anormalidades clínicas e bioquímicas desaparecem com a idade. A hepatomegalia diminui no período da puberdade e os pacientes adultos são assintomáticos (WILLEMS et al., 1990).

## **1.8- Diagnóstico das Glicogenoses**

O diagnóstico das glicogenoses é realizado por meio do quadro clínico e exames subsidiários como a biópsia hepática e estudo genético. A alteração histológica típica é representada por hepatócitos pálidos e com aumento de volume. Numerosos vacúolos contendo gordura são vistos no citoplasma e rechaçam as organelas para a periferia, conferindo à célula um aspecto de célula vegetal com dupla membrana. A microscopia eletrônica confirma o depósito de glicogênio (ALAGILLE, 1995).

Contudo, esses exames não podem definir o tipo de glicogenose que é possível pela análise histoenzimológica e(ou) pelo estudo genético, métodos de difícil disponibilidade em nosso meio (REIS et al., 2001).

### **1.9- Tratamento nutricional das Glicogenoses**

O manejo da glicogenose tipo I está centrado na dietoterapia. No passado, a tentativa de manutenção da normoglicemia era realizada por meio de ingestão de hidratos de carbono com frequência, no entanto não evitava a acidose, a hiperlipidemia e o déficit estatural. Algumas drogas (glucagon, corticoesteróides, andrógenos, anabólicos esteróides, diazóxido e clofibrato), bem como a anastomose porto-cava, foram tentativas terapêuticas mal sucedidas (CORBEEL et al., 2000).

Os objetivos do tratamento são:

1. Correção da hipoglicemia, que melhora os níveis de lactato, ácido úrico, triglicérides e colesterol;
2. Promover o crescimento mais próximo do normal;
3. Prevenir nefropatia;
4. Fornecer outros nutrientes além dos hidratos de carbono, lípides, proteínas, vitaminas e minerais, sem administrar excesso de calorias.

O tratamento nutricional no tipo 1 consiste em proporcionar uma fonte de glicose na dieta para manter os níveis normais no sangue e o fornecimento de nutrientes deve ser baseado nas *Recommended Dietary Allowances* (RDA), conforme a idade de cada paciente (DUNGER et al., 1984), com distribuição calórica de: 60 a 70% de hidratos de carbono, 10 a 15% de proteínas e 20 a 25 % de lipídeos, sendo 1/3 do total das calorias providas durante o horário noturno via sonda gástrica. O teor de colesterol permitido na dieta fica restrito a menos de 200 mg/dia (FERNANDES et al., 1989; GREENE et al., 1991; GOLDBERG et al., 1993; CHEN, 2001).

A normoglicemia corrige a maioria das anormalidades metabólicas e reduz a morbidade associada com essa doença (CHEN, 2001).



Em lactentes, habitualmente, é necessária terapia de infusão, via sonda gástrica, de solução de glicose no período noturno e em crianças acima de um ano de idade pode-se substituir ou associar a terapia com amido de milho cru (MATERN et al., 2002). CHEN, em 2001, demonstrou que a administração oral de amido cru em concentração de 1,6gramas/Kg/dose administrado a cada 4 horas em crianças e 1,7 a 2,5gramas /Kg/ dose de 6 em 6 horas em adultos, pode manter os níveis normais de glicose em pacientes com doença de depósito de glicogênio e melhorar o prognóstico. A nutrição parenteral também pode ser utilizada, mas é uma terapêutica de exceção (CHEN, 2001).

Os outros alimentos podem ser introduzidos após o quarto ou sexto mês devendo ser dada ênfase aos hidratos de carbono complexos como aveia, cevada, arroz, massas e alguns legumes, que são mais eficientes na manutenção da normoglicemia do que as batatas e os pães. Os grãos parcialmente cozidos são de digestão lenta e também úteis para esse fim (GOLDBERG et al., 1993).

A criança pode ser amamentada ao seio a cada 3 ou 4 horas, além de receber uma suplementação de glicose diluída em água (WOLFSDORF et al., 1992).

O resultado a longo prazo pode ser avaliado nos dois tratamentos que levam a uma melhora clínica (FERNANDES et al., 1989; CHEN et al., 1993; WOLFSDORF et al., 1999)

O controle dietético rigoroso dos níveis de glicose pode ser um indicador clínico e metabólico de melhora, prevenção ou limitação das complicações (WOLFSDORF et al., 1999).

A infusão por sonda gástrica no período noturno pode ser introduzida na infância e consiste de fórmula enteral elementar ou pode conter polímeros de glicose ou somente glicose provendo de 8 a 10mg/Kg/minuto de glicose na infância e 5 a 7mg/Kg/minuto em crianças maiores (SCHWENK et al., 1986; FERNANDES et al., 1995).

A primeira refeição do dia deve ser oferecida ao lactente 30 minutos antes da interrupção da sonda, para impedir o declínio rápido da glicemia. A última refeição do dia é oferecida dentro de um período de 3 horas que precede a infusão noturna (FOLK et al., 1984).

Durante o dia, as fórmulas infantis que contêm glicose, polímeros de glicose ou maltodextrina são fornecidas a cada 3 horas (WOLFSDORF et al., 1992; GOLDBERG et al., 1993).

O amido cru age como uma bomba lenta de glicose e pode ser introduzido na dose de 1,6gramas/Kg/dose de 4 em 4 horas nas crianças com menos de 2 anos de idade, mas é possível que não ocorra digestão adequada, principalmente nas crianças abaixo de 6 meses. A amilase pancreática e a glicoamilase intestinal são duas enzimas primariamente responsáveis pela hidrólise de amido no organismo. Com 1 mês de idade, as crianças apresentam níveis de glicoamilase e dissacaridase comparáveis aos dos adultos jovens, enquanto a atividade da amilase pancreática, necessária para a digestão do amido de milho cru, é reduzida no período neonatal. A amilase pancreática não alcança os níveis observados em adultos antes dos 2 anos de idade, mas a sua atividade pode ser induzida pelo uso do amido cru (WOLFSDORF et al., 1990; GOLDBERG et al., 1993).

Apesar da indução, a utilização de amido cru, como terapia para correção ou manutenção da glicemia, é recomendado depois do oitavo mês tendo em vista a impossibilidade de digestão adequada abaixo dessa faixa etária (GOLDBERG et al., 1993).

O amido cru não deve ser misturado à água morna ou quente, ou à limonada, pois tal procedimento acelera a sua hidrólise (REIS et al., 1999). Para crianças maiores, o amido cru pode ser dado de 6 em 6 horas e preparado com água ou bebidas dietéticas na proporção de 1(amido cru em gramas) para o dobro de água em mililitro, na dose de 1,75 a 2,5 gramas/Kg/dose. Nos adultos, uma dose de amido cru antes de dormir pode manter a glicemia por 7 horas, pode ser recomendável (WOLFSDORF et al., 1997).

A ingestão de frutose e galactose deve ser restrita porque ambas não são convertidas em glicose e elevam a produção de lactato (RAKE et al., 2002). Devido a essas restrições, suplementos de multivitaminas e cálcio devem ser prescritos (CHEN, 2001). Após a adolescência, o controle metabólico melhora e os alimentos lácteos e frutas são permitidos com quantidades limitadas e controle rigoroso. Na puberdade, a alimentação pode ser normal, porém controlada e isenta de sacarose (GOLDBERG et al., 1993).

Os familiares e cuidadores de crianças com glicogenose tipo I precisam ter acesso a fontes de glicose para correção imediata das crises de hipoglicemia. Isto pode acontecer quando a criança deixa de fazer uma refeição, apresenta vômitos após a refeição, pratica atividade física não habitual ou adoecer. Nesses casos, a administração sob a forma líquida de polímeros de glicose ou glicose (Xarope Karo® ou dextrose) normaliza a glicemia (GOLDBERG et al., 1993).

No tipo III, o tratamento é sintomático. Se ocorrer hipoglicemia, refeições fracionadas e ricas em hidratos de carbono, com suplemento de amido cru na dose de 1,75gramas/kg ou infusão de alimentação via sonda gástrica no período noturno constitui uma terapia efetiva, pois mantêm a normoglicemia e aumenta a velocidade de crescimento. Uma dieta rica em proteínas parece também ser efetiva no tratamento da prevenção da hipoglicemia. Produtos com frutose e galactose não precisam ser restritos, pois são convertidos em glicose normalmente (WOLFSODORF e WEINSTEIN, 2003).

Na terapia nutricional da glicogenose tipo VI e tipo IX, o jejum prolongado deve ser evitado por meio de refeição antes de dormir ou 2gramas/Kg/dose de amido cru que pode prevenir a hipoglicemia noturna e cetose (NAKAI et al., 1994).

Na literatura específica são poucos os trabalhos que analisam a resposta clínica e laboratorial com o tratamento preconizado. Assim, o objetivo desse estudo foi analisar as características clínicas e laboratoriais na admissão e a evolução dos exames bioquímicos e parâmetros antropométricos nos pacientes com doença de depósito de glicogênio atendidos no período de 1986 até julho de 2006, no ambulatório de Hepatologia Pediátrica e ambulatório de Erros Inatos do Metabolismo do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.

## ***2 - OBJETIVOS***

## 2.1- Objetivo geral

- Descrever as características clínicas e laboratoriais na admissão dos pacientes com doença de depósito de glicogênio e evolução dos exames bioquímicos e parâmetros antropométricos.

## 2.2- Objetivos específicos

- Descrever e mensurar as variáveis de idade de início dos sintomas, idade de admissão, idade do diagnóstico, idade atual do paciente e tempo de seguimento.
- Descrever e mensurar as características clínicas, antropométricas e laboratoriais na admissão.
- Descrever e comparar as variáveis antropométricas de Z escore de peso/idade, Z escore de estatura/idade e índice de massa corporal e os exames laboratoriais: ácido úrico, glicemia, colesterol e triglicérides na evolução selecionando-se os momentos 1 (admissão), 3 (evolução com 12 meses) e 7 (evolução com 36 meses).
- Descrever e comparar as variáveis antropométricas de Z escore de peso/idade, Z escore de estatura/idade e índice de massa corporal e os exames laboratoriais: enzimas hepáticas, ácido úrico, glicemia, triglicérides e colesterol no momento de admissão e da última consulta.
- Descrever a velocidade de crescimento calculada entre a segunda e primeira consulta e entre a última e penúltima consulta.
- Correlacionar a velocidade de crescimento calculada entre a segunda e primeira consulta e última e penúltima consulta.
- Verificar e mensurar a aderência ao tratamento dos pacientes com glicogenose.

### *3 - PACIENTES E MÉTODOS*

### **3.1- Pacientes**

Foram analisados os prontuários de 23 pacientes com diagnóstico de glicogenose estabelecido por biópsia hepática (n = 23) e estudo molecular (n = 2) nos ambulatórios de Hepatologia Pediátrica e (ou) de Erros Inatos do Metabolismo do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

### **3.2- Desenho do estudo**

A pesquisa foi descritiva, retrospectiva e longitudinal.

### **3.3- Critérios de inclusão**

- Estar em tratamento por um período igual ou superior a 12 meses.
- Ter sido submetido à terapia nutricional com a administração de amido cru.
- Ter sido admitido para tratamento até julho de 2005.

### **3.4- Critérios de exclusão**

- Presença de doença associada e(ou) insuficiência de informações no prontuário.

### **3.5- Procedimentos para coleta de dados para as variáveis estudadas**

Os 22 pacientes selecionados foram analisados, na admissão, em relação às variáveis antropométricas, clínicas e laboratoriais sugestivas de doença de depósito de glicogênio e, no seguimento, analisados em relação às variáveis antropométricas e laboratoriais.

As informações foram obtidas por meio de levantamento de prontuários dos pacientes que estavam no Serviço de Arquivo Médico do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

A ficha de coleta de dados (em Apêndices) compreendeu as seguintes informações: identificação do paciente, naturalidade, residência, antecedentes familiares, idade de início dos sintomas, idade na consulta de admissão, idade do diagnóstico, idade atual do paciente, sendo considerada a idade em julho de 2006 (data estabelecida para o encerramento da coleta de dados), tempo de seguimento e critério de diagnóstico.

As variáveis clínicas pesquisadas foram: história de hipoglicemia, antecedente de crise convulsiva, diarreia, icterícia, face de boneca, fraqueza muscular, epistaxe, abdômen protuberante e hepatomegalia. Também foram coletados, nos prontuários, dados de peso, comprimento e estatura obtidos pela equipe de enfermagem da seguinte forma:

- **Peso:** em crianças até 2 anos de idade foi retirada a fralda e a roupa. A balança foi calibrada para zero e o paciente foi pesado em balança de mesa; crianças maiores de 2 anos deveriam estar vestidas com roupas leves, sem sapatos e meias, a balança de plataforma foi calibrada para zero, devendo a criança permanecer em pé sobre a balança.
- **Comprimento:** em crianças até 2 anos, os sapatos e meias foram retirados, sendo colocadas em decúbito dorsal e com o antropômetro de Harpenden, cuidando-se para que a extremidade fixa estivesse junto ao pólo cefálico, e a móvel deslocada até a superfície plantar, evitando-se flexão dos joelhos.
- **Estatura:** em crianças maiores de 2 anos os sapatos e meias eram retirados, e deveriam permanecer em pé sobre a plataforma, com os calcanhares juntos, para trás, e o corpo mais reto possível. Os calcanhares, glúteos, ombros e cabeça deveriam tocar a parede de superfície vertical do dispositivo de medida do equipamento.

A partir dos resultados, calcularam-se os índices de peso/idade, estatura/idade e o índice de massa corpórea no momento da admissão. Para os índices de peso/idade e estatura/idade, calculou-se o Z score pelo programa informatizado SISCRE - Sistema para Análise de Crescimento (MORCILLO e LEMOS-MARINI, 2002), sendo considerado déficit quando o valor se situava abaixo do segundo desvio padrão (FRISANCHO, 1993).



Os exames laboratoriais pesquisados na admissão foram: leucócitos, hemoglobina, hematócrito, plaquetas, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina, gama glutamiltransferase, colesterol total, colesterol de lipoproteína de alta densidade denominado, em inglês, de “*high density level*” (HDL), colesterol de lipoproteína de baixa densidade, em inglês, denominado “*low density level*” (LDL), colesterol de lipoproteína de muito baixa densidade, denominado, em inglês, de “*very low density level*” (VLDL), triglicérides, glicemia, ácido úrico, uréia e creatinina séricas.

A freqüência da solicitação dos exames foi variável dependendo do quadro clínico e laboratorial de cada paciente. Quando se atingia controle metabólico, os seguintes exames eram, habitualmente, solicitados a cada seis meses: hemograma, AST, ALT, fosfatase alcalina, gama glutamiltransferase, ácido úrico, colesterol e frações, triglicérides, glicemia de jejum, uréia e creatinina sérica.

Os padrões de normalidade dos exames estudados foram adotados do Manual de Exames Laboratoriais do Hospital de Clínicas da UNICAMP- versão 2005 e os de referência para hemoglobina de NATHAN & ORKIN, 1998, conforme observados na Tabela 1a e 1b, respectivamente em Apêndices.

Em relação às prescrições das doses de amido cru, preconizou-se doses de 1,25 a 2,5 gramas/Kg/dose, na proporção de 1:2 de amido para água, de acordo com o quadro clínico e laboratorial de cada paciente.

Na evolução para acompanhamento, foram observados desde os momentos 1 (admissão do paciente) e, prospectivamente, a cada seis meses até o momento 18 com 102 meses de evolução.

Para análise, selecionou-se, para comparação, os momentos 1 (admissão), 3 (consulta com 12 meses de evolução) e 7 (consulta com 36 meses de evolução) para análise das seguintes variáveis: Z escore de peso/idade, Z escore de estatura/idade, IMC, ácido úrico, colesterol, glicemia e triglicérides. Também, compararam-se os momentos de admissão e de última consulta para as seguintes variáveis: Z escore de peso/idade, Z escore de estatura/idade, IMC, enzimas hepáticas, ácido úrico, colesterol, glicemia e triglicérides.

Estudou-se a velocidade de crescimento obtida entre a segunda e primeira consulta e entre a última e penúltima consulta dos pacientes, sendo o período de intervalo considerado de 4 a 6 meses, utilizando-se a seguinte fórmula:

$$\frac{\text{Estatura(cm) da segunda consulta} - \text{Estatura(cm) da primeira consulta}}{\text{Número de meses em forma decimal (número de meses dividido por 12)}}$$
$$\frac{\text{Estatura(cm) da última consulta} - \text{Estatura(cm) da penúltima consulta}}{\text{Número de meses em forma decimal (número de meses dividido por 12)}}$$

Obtida a velocidade de crescimento, colocou-se o valor na curva estabelecida por Tunner (1976), considerando-se a seguinte classificação: velocidade de crescimento baixa: menor que percentil 3, velocidade de crescimento normal: maior que percentil 3 e menor que percentil 97 e velocidade de crescimento alta: maior que percentil 97.

A taxa de aderência ao tratamento foi determinada pela porcentagem de absenteísmo das consultas em relação ao número total de consultas que cada paciente deveria comparecer em seu tempo de seguimento, variando de quatro a seis meses ou menos, conforme seu quadro clínico e laboratorial se apresentava no dia da consulta, sendo definida a seguinte classificação: Aderência boa, quando o absenteísmo foi menor ou igual a 20%; Aderência regular, quando foi maior que 20% e menor ou igual a 40% e Aderência ruim, quando a porcentagem de absenteísmo foi maior que 40%.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas com a dispensa do termo de consentimento autorizado conforme parecer número 567/2003, em Anexo.

## *4 - ANÁLISE ESTATÍSTICA*

Para registro do banco de dados utilizou-se o programa SPSS for Windows – versão 10.07. Foram utilizadas as estatísticas descritivas (média, desvio-padrão, mínimo, mediana e máximo) para as variáveis contínuas e tabelas de frequência para as variáveis categóricas. Para comparação das variáveis contínuas de Z score de peso/idade, Z score de estatura/idade, Índice de massa corporal e exames laboratoriais entre as dosagens 1, 3 e 7, foi utilizado a análise de variância (ANOVA) para as medidas repetidas, com transformação Rank, devido a não existência de normalidade dos dados, para diminuir a assimetria e variabilidade (SIEGEL, 1975; DANIEL, 1978).

Quando a diferença foi significativa, realizaram-se testes de comparação múltipla e teste de contraste para identificar as diferenças. Para verificar se houve diferença significativa entre a primeira e a última dosagem nos exames laboratoriais, empregou-se o teste não paramétrico para amostras pareadas de Wilcoxon (SIEGEL, 1975; DANIEL, 1978).

Para comparação da variável Velocidade de crescimento, classificada como baixa, normal e alta, com relação ao tempo entre as consultas, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney, que compara dois grupos em função da soma dos postos das observações. Quando a comparação foi feita com mais de dois grupos, utilizou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis ((SIEGEL, 1975; DANIEL, 1978).

O nível de significância adotado para todos os testes foi de 5%, ou seja,  $p$ -valor menor ou igual a 0,05.

## ***5 - RESULTADOS***

## 5.1 - Características admissionais clínicas, antropométricas e laboratoriais

Dos 23 pacientes incluídos para o estudo, um foi excluído por apresentar outra doença associada (epidermólise bolhosa). Dentre os 22 pacientes selecionados, 11 (50%) eram do gênero feminino. Quanto às características admissionais dos pacientes, os resultados podem ser observados na Tabela 2, em Apêndices. Nessa tabela, observa-se que a maioria dos pacientes nasceu e reside fora da região metropolitana de Campinas.

No critério de diagnóstico, os 22 pacientes (100%) fizeram biópsia hepática e somente 6 pacientes (27%) realizaram o estudo molecular para glicogenose tipo Ia.

Para o tipo de glicogenose, observou-se que em 16 pacientes (72%), não foi realizado o teste de estudo molecular, e somente em 2 pacientes (9%) diagnosticou-se Glicogenose tipo Ia ou Doença de von Gierke.

Na Tabela 3, podem ser observadas as idades dos pacientes nas seguintes situações: início dos sintomas, na consulta de admissão, na época do diagnóstico e a idade atual do paciente, sendo considerada em julho de 2006, data final estabelecida para a coleta de dados.

**Tabela 3-** Estatística descritiva de idade (meses) nas seguintes situações: início dos sintomas, admissão, diagnóstico, atual e tempo de seguimento dos pacientes com Glicogenose.

Variáveis	N*	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Início dos sintomas	22	10,73	13,36	0,83	6	60
Admissão	22	24,23	29,14	5	17,5	146
Diagnóstico	22	28,18	31,48	1	18,5	146
Atual	22	118,36	59,34	17	130	221
Tempo de seguimento	22	105,05	62,03	12	114	216

\* Número de pacientes

Observa-se que a média e mediana do início dos sintomas se situa no 1º ano de vida e houve uma demora no encaminhamento ao centro de referência, para a realização do diagnóstico.

As características clínicas na consulta de admissão são observadas na Tabela 4. As manifestações clínicas mais freqüentes foram: hepatomegalia, abdômen protuberante e face de boneca. Em menor freqüência foram observadas: hipoglicemia, vômito e fraqueza muscular.

**Tabela 4-** Características clínicas na admissão dos 22 pacientes com Glicogenose

Variável	N*	Freqüência (%)
Hepatomegalia	21	95
Abdômen protuberante	19	86
Face de boneca	14	64
Diarréia	10	45
História de hipoglicemia	8	36
Fraqueza muscular	7	32
Crise convulsiva	4	18
Epistaxe	3	14
Icterícia	3	14

\*N – número de pacientes

Em relação às variáveis antropométricas, os resultados na admissão são descritos na tabela 5. Observa-se que 5/19 pacientes (26%) apresentaram valores inferiores a 2 desvios-padrões para o Z score de peso/idade e 7/20 pacientes (35%) apresentaram valores inferiores para estatura/idade. Em Apêndice, são apresentados os resultados individuais (tabela 6).

**Tabela 5-** Valores de estatísticas descritivas das variáveis antropométricas na admissão: Peso (quilogramas), Z escore de peso/idade, Estatura (centímetros), Z escore de estatura/idade e Índice de massa corporal (kg/m<sup>2</sup>) dos pacientes com Glicogenose

Variáveis	N*	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Peso	19	12,10	9,77	6	11	53
Z escore peso/idade	19	-0,39	2,07	-3,63	-0,63	3,58
Estatura	20	78,33	21,33	61,30	77,80	164,10
Z escore estatura/idade	20	-0,86	2,10	-3,93	-1,55	2,84
IMC**	19	17,58	2,15	13,80	18	21

\*N- número de pacientes ;\*\*IMC- Índice de massa corporal

Na Tabela 7, são apresentadas as estatísticas descritivas dos seguintes exames laboratoriais no momento de admissão dos pacientes: hemograma, glicemia, ácido úrico, uréia, creatinina, colesterol e frações e triglicérides. Com relação aos exames laboratoriais, observa-se elevação dos níveis séricos das enzimas hepáticas: AST em 18/19, ALT em 15/19, FA em 15/19 e Ggt em 12/19 dos pacientes, hipercolesterolemia em 11/18, hipertrigliceridemia em 14/18, níveis baixos de glicemia em 11/19 e valores de ácido úrico normais em 12/17 pacientes. Os valores individuais dos exames laboratoriais na admissão estão descritos nas Tabelas 8, 9 e 10 em “Apêndices”.



**Tabela 7-** Valores de estatísticas descritivas dos exames laboratoriais na admissão: Hemograma, Enzimas hepáticas, Glicemia, Ácido úrico, Uréia, Creatinina, Colesterol e frações e Triglicérides dos pacientes com Glicogenose

Exames	N*	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Leucócitos (mm <sup>3</sup> )	19	11085	6334	1111	9300	28500
Hemoglobina (g/dL)	20	10,90	1,41	8,90	10,65	13,20
Hematócrito (%)	20	32,72	5,93	28,4	33,40	39,40
Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	20	370550	113611	65000	382000	574000
AST (U/L)**	19	190,68	218,42	27	122	970
ALT (U/L)**	19	161,68	156,37	24	214	565
FA (U/L)	19	674,74	538,73	136	559	2485
Gama GT ( U/L)**	19	173,11	294,67	15	78	1300
Glicemia (mg/dL)	19	57,74	26,35	4	57	119
Ácido úrico (mg/dL)	17	5,49	1,74	2,90	5,30	8,80
Uréia (mg/dL)	13	26,92	12,11	1	27	44
Creatinina (mg/dL)	11	0,45	0,12	0,31	0,42	0,70
Colesterol (mg/dL)	18	241,48	104,99	119	207,50	504
Triglicérides (mg/dL)	18	382,94	306,62	46	217,50	1114
HDL (mg/dL)***	18	31,83	10,73	14	33	59
LDL (mg/dL)***	10	129,80	72,86	61	112	312
VLDL(mg/dL)***	14	34,69	14,34	14	35	74

\*N- número de pacientes ; \*\* AST- aspartato aminotransferase; ALT- alanina aminotransferase Gama GT- gama glutamiltransferase ; \*\*\*HDL- lipoproteína de alta densidade, LDL- lipoproteína de baixa densidade e VLDL- lipoproteína de muito baixa densidade.

## 5.2- Características antropométricas e laboratoriais na evolução nos momentos 1, 3 e 7.

Na comparação entre os momentos 1 (admissão), 3 (evolução com 12 meses) e 7 (evolução com 36 meses) dos valores de Z escore de peso/ idade, Z escore de estatura/ idade e índice de massa corpórea, pode-se observar que não houve diferença estatística conforme observado na Tabela 11. Os valores individuais estão descritos na Tabela 12 em “Apêndices”.

**Tabela 11-** Evolução das variáveis antropométricas com estatísticas descritivas de Z escore de peso/idade, Z escore de estatura/idade e Índice de massa corporal (Kg/m<sup>2</sup>) nos momentos 1 (admissão), 3 (evolução com 12 meses) e 7 (evolução com 36 meses) dos pacientes com Glicogenose

Exames	N*	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p**
Z escore peso/ idade 1	13	0,03	1,85	-3,01	-0,19	3,58	0,3396
Z escore peso/ idade 3	13	0,46	1,32	-1,53	-0,32	2,80	
Z escore peso/ idade 7	13	0,47	0,93	1,17	0,37	2,05	
Z escore estatura/idade 1	13	-0,57	2,21	-3,93	-1,21	2,84	0,1666
Z escore estatura/idade 3	13	-1,32	1,59	-3,81	-1,59	1,40	
Z escore estatura/idade 7	13	-0,72	1,58	-3,93	-0,74	1,44	
IMC 1	10	18,49	1,97	14,50	18,90	21,00	0,4319
IMC 3	10	19,19	2,13	15,10	19,10	22,20	
IMC 7	10	18,73	2,32	15,60	18,60	23,50	

\*N – número de pacientes; \*\*Teste de Wilcoxon

Na comparação entre as dosagens, nos momentos 1, 3 e 7, dos exames de ácido úrico, colesterol, glicemia e triglicérides, verificou-se que não houve diferença significativa (conforme demonstrado na Tabela 13). Os valores individuais estão descritos nas Tabelas 14 e 15 em “Apêndices”.

**Tabela 13-** Evolução dos exames laboratoriais com estatísticas descritivas dos exames de Ácido úrico (mg/dL), Colesterol (mg/dL), Glicemia (mg/dL) e Triglicérides (mg/dL) nos momentos 1 (admissão), 3 (evolução com 12 meses) e 7 (evolução com 36 meses) dos pacientes com Glicogenose

Exames	N*	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p**
Ácido úrico 1	7	6,11	2,04	3,80	5,60	8,80	0,6539
Ácido úrico 3	7	6,14	2,37	3,10	6,30	9,70	
Ácido úrico 7	7	5,77	2,48	2,60	5,40	9,00	
Colesterol 1	10	267,00	104,80	161,00	241,50	504,00	0,6112
Colesterol 3	10	225,40	50,64	168,00	221,50	313,00	
Colesterol 7	10	226,00	65,99	119,00	231,00	319,00	
Glicemia 1	7	51,00	28,52	4,00	54,00	85,00	0,5585
Glicemia 3	7	65,43	25,40	20,00	78,00	89,00	
Glicemia 7	7	67,29	23,09	36,00	77,00	97,00	
Triglicérides 1	8	551,38	367,05	158,00	486,00	1114,00	0,4319
Triglicérides 3	8	513,88	307,08	107,00	490,00	1014,00	
Triglicérides 7	8	337,88	225,41	113,00	219,50	698,00	

\*N- número de pacientes ; \*\*Teste de Wilcoxon

### 5.3- Características antropométricas e laboratoriais nos momentos da admissão e da última consulta .

Na Tabela 16, observam-se as variáveis de Z escore de peso/ idade, Z escore de estatura/idade e de IMC nos momentos de admissão e de última consulta dos pacientes na qual se verifica que na comparação houve diferença estatística na variável de índice de massa corpórea e não houve significância para as variáveis de Z escore de peso/idade e de Z escore de estatura/ idade. Os valores individuais estão descritos na Tabela 17 em Apêndices.

**Tabela 16-** Comparação das variáveis antropométricas com estatísticas descritivas de Z escore de peso/ idade, Z escore de estatura/ idade e IMC(Kg/ m<sup>2</sup>) na admissão (A) e última (U) consulta dos pacientes com Glicogenose

Variáveis	N*	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p**.
Z escore peso (A)	20/22	-0,39	2,07	-3,63	-0,63	3,58	0,123
Z escore peso (U)	20/22	0,47	1,44	-3,97	0,79	2,84	
Z escore estatura (A)	20/22	-0,86	2,10	-3,93	1,55	2,84	0,749
Z escore estatura (U)	20/22	-0,62	1,97	-6,05	-0,29	2,14	
IMC (A)	17/22	17,58	2,15	13,80	18	21	0,030
IMC (U)	17/22	19,08	3,80	14	18,90	25,60	

\*N- número de pacientes; \*\*Teste de Wilcoxon

Na comparação entre as dosagens dos exames laboratoriais: AST, ALT, FA, Ggt, ácido úrico, glicemia, triglicérides e colesterol nos momentos de admissão e de última consulta de cada paciente, pode-se observar que houve significância para as enzimas hepáticas, glicemia e triglicérides e não houve significância para as dosagens de ácido úrico e colesterol sérico conforme demonstrado na Tabela 18. Os valores individuais estão descritos nas Tabelas 19 e 20 em “Apêndices”.

**Tabela 18-** Comparação de exames laboratoriais com estatísticas descritivas de ALT (U/L), AST (U/L), FA (U/L), Gama GT (U/L), Ácido úrico (mg/dl), Glicemia(mg/dL), Triglicérides (mg/dL) e Colesterol (mg/dL) na admissão (A) e última (U) consulta dos pacientes com Glicogenose

Exames	N*	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p***
ALT (A)**	19	161,68	156,37	24	114	565	0,001
ALT(U)**	19	58,58	54,37	14	41	241	
AST (A)**	19	190,68	218,42	27	122	970	0,001
AST (U)**	19	75,21	93,56	24	49	437	
Gama Gt (A)	19	173,11	294,67	15	78	1300	0,015
Gama Gt (U)	19	97,32	262,88	9	29	1178	
FA (A)	15	758,57	573,2	136	622	2485	0,010
FA (U)	15	327,2	225,35	62	286	904	
Ácido Úrico (A)	17	5,49	1,74	2,9	5,3	8,8	0,669
Ácido Úrico (U)	17	5,46	2,28	2,5	5,7	9,3	
Glicemia (A)	19	57,74	26,35	4	57	119	0,019
Glicemia (U)	19	70,74	16,2	22	73	92	
Triglicérides( A)	18	362,94	306,62	46	217,5	1114	0,010
Triglicérides (U)	18	265,83	239,8	60	187,5	860	
Colesterol (A)	18	241,28	104,99	119	207,5	504	0,203
Colesterol (U)	18	202,44	70,89	119	187,5	362	

\* N- número de pacientes;\*\*

ALT- alanina aminotransferase;

AST - aspartato aminotransferase;

FA- fosfatase alcalina; \*\*\* Teste de Wilcoxon

Os resultados das estatísticas descritivas da velocidade de crescimento calculada entre a segunda e primeira consulta (V1) estão descritos na Tabela 21, na qual se observa que a maioria tinha velocidade de crescimento considerada baixa (12/22).

**Tabela 21-** Valores de estatísticas descritivas da Velocidade de crescimento calculada entre a segunda e primeira consulta (V1) dos pacientes com Glicogenose

<b>Velocidade Crescimento</b>	<b>N*</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio padrão</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máximo</b>
Baixa	12	5,75	2,18	4,00	5,00	12,00
Normal	8	5,75	1,04	4,00	6,00	7,00
Alta	2	5,50	0,71	5,00	5,50	6,00

\*N- número de pacientes; Teste de Mann-Whitney, *p*- valor = 0,4582

Os resultados das estatísticas descritivas da velocidade de crescimento calculada entre a última e penúltima consulta (V2) estão descritos na Tabela 22.

**Tabela 22-** Valores de estatísticas descritivas por Velocidade de crescimento entre a última e penúltima consulta (V2) dos pacientes com Glicogenose

<b>Velocidade Crescimento</b>	<b>N*</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio padrão</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máximo</b>
Baixa	6	13,67	14,29	4,00	8,50	42,00
Normal	8	7,75	5,52	4,00	6,00	21,00
Alta	8	6,25	3,01	4,00	5,00	11,00

\*N- número de pacientes; Teste de Kruskal- Wallis, *p*-valor = 0,3029

Os valores de dupla entrada entre a velocidade de crescimento entre a segunda e primeira consulta (V1) versus a velocidade de crescimento entre a última e penúltima consulta (V2) estão descritos na Tabela 23. Para análise estatística considerou-se a velocidade de crescimento alta como normal. Observa-se que 8 pacientes estavam com velocidade de crescimento considerada baixa no primeiro momento (V1) e no segundo momento (V2) atingiram uma velocidade de crescimento considerada normal. A análise estatística revelou uma tendência de mudança no sentido positivo.

**Tabela 23-** Valores de dupla entrada entre a Velocidade de crescimento entre a segunda e a primeira consulta(V1) versus a Velocidade de crescimento entre a última e a penúltima consulta(V2)

Velocidade Crescimento(V1)	Velocidade Crescimento (V2)		Total
	Baixa	Normal	
Baixa	4 (18,18%)	8 (36,36%)	12 (54,55%)
Normal	2 (9,09%)	8 (36,36%)	10 (45,45%)
Total	6 (27,27%)	16 (72,73%)	22 (100%)

Teste de McNemar,  $p$ -valor = 0,0578

## *6 - DISCUSSÃO*



As glicogenoses representam um grupo de doenças que necessitam de diagnóstico diferencial com várias situações na prática clínica. Recentemente, alguns trabalhos têm sido publicados para orientar o diagnóstico precoce e tratamento (RAKE et al., 2002). Contudo, observa-se na presente casuística, que o diagnóstico tem sido tardio, estando de acordo com os dados de FERREIRA et al (1995), que encontraram uma variabilidade superior a 24 meses para o diagnóstico em 50% dos pacientes. Esses achados podem ser explicados pelo quadro clínico muitas vezes leve ou do desconhecimento da doença pelos pediatras, o que levaria a uma demora no encaminhamento ao centro de referência para diagnóstico e tratamento. A precocidade do início dos sintomas, tanto no estudo de FERREIRA et al., (1995), que foi de seis meses, como no presente estudo reforçam essa hipótese do encaminhamento tardio dos pacientes. Dessa forma, ressalta-se a importância de chamar a atenção para esse erro inato do metabolismo, com o intuito de que o diagnóstico seja realizado o mais precocemente possível dada as conseqüências decorrentes das alterações metabólicas (FERREIRA et al., 1995).

As publicações têm enfatizado o quadro clínico associado ao tipo de glicogenose sendo as alterações de exame físico e laboratoriais mais proeminentes nos tipos I e III (MOWAT,1994; RAKE et al., 2002). No presente trabalho, o estudo molecular para identificação das mutações foi realizado em poucos casos não sendo possível classificar os tipos. Sabe-se que a hipoglicemia é mais freqüente no tipo I, sendo rara nos tipos VI e IX. Dessa forma, é provável que os 11 pacientes que apresentaram nos exames laboratoriais hipoglicemia pertençam a esse grupo que é o mais freqüentemente relatado na literatura (CHOU et al., 2002; RAKE et al., 2002).

As principais características na admissão foram abdômen protuberante e hepatomegalia. Pacientes não tratados têm hepatomegalia e essa característica clínica acentuada na glicogenose se deve mais à deposição de gordura no fígado do que ao acúmulo de glicogênio nos hepatócitos (SMIT, 1993; GHISHAN et al., 1994; ALAGILLE, 1995; CALÇADO, 1996; (a) WOLFSDORF et al., 1997; (b) WOLFSDORF et al., 1997; REIS et al., 1999; RAKE et al., 2002). Esses resultados estão de acordo com o estudo colaborativo europeu, que analisou 288 pacientes com glicogenose tipo Ia e Ib, e obteve

como característica de apresentação dominante, o abdômen protuso em 83% dos casos (RAKE et al., 2002).

A característica de face de boneca e aparência cushingóide, no exame físico, encontrada em 14 pacientes (64%) nesse estudo, também está presente na maioria dos pacientes com glicogenose tipo Ia conforme dados da literatura, e representa uma distribuição anormal de tecido adiposo (MOSES,1990; PARVARI et al.,1997; REIS et al., 1999) .

A diarreia ocorreu em 45% dos pacientes e esse valor é inferior ao estudo de FERREIRA et al., (1995) que observou uma frequência de 65% em 20 pacientes estudados e superior aos dados encontrados por RAKE et al (2002) que foi de 35% em 231 pacientes com glicogenose tipo Ia. A diarreia intermitente pode acontecer nos pacientes com glicogenose tipo I devido ao déficit enzimático na mucosa intestinal ou por má-digestão de amido em lactentes que apresentam deficiência de amilase pancreática relacionada com a idade. A frequência de diarreia encontrada no estudo brasileiro por FERREIRA et al., (1995) foi muito alta, considerando que na sua casuística havia apenas 2 pacientes com glicogenose tipo I.

No presente estudo, nos 20 pacientes que realizaram a dosagem de hemoglobina na admissão, 9 (45%) tinham níveis inferiores aos valores de referência sendo considerados como tendo anemia. Contudo, essa frequência é aproximadamente igual à frequência de anemia na população normal (MOSES,1990; SANTOS, 2002) indicando que essa alteração não deve ser própria da doença de depósito de glicogênio.

Apenas 1 paciente apresentou plaquetopenia, mas 3(14%) apresentaram epistaxe. As desordens plaquetárias produzem sangramento nasal e hemorragias durante procedimentos cirúrgicos devido ao distúrbio de agregação plaquetária. Os mecanismos responsáveis pela trombastenia são desconhecidos e o controle metabólico da doença habitualmente corrige essas alterações (MOSES, 1990).

Os exames laboratoriais iniciais revelaram alterações nas enzimas hepáticas e no metabolismo de glicose, triglicérides, colesterol e ácido úrico. A hipoglicemia tem sido relatada como a principal característica dos pacientes com glicogenose tipo I, sendo a principal responsável pelos episódios convulsivos que ocorrem nesses doentes. Contudo,

alguns pacientes têm hipoglicemia, mas não apresentam convulsão, provavelmente pela utilização do ácido lático como substrato para o metabolismo cerebral (WOLFSDORF & WEINSTEIN, 2003). No presente estudo, 11 pacientes tiveram história de hipoglicemia inicial e em apenas 4 (18%) dos pacientes, foram relatadas crises de convulsão.

O perfil lipídico nessa doença demonstra índices de colesterol e triglicérides elevados, podendo chegar de 4000mg/dl a 6000 mg/dL, com elevação do LDL e redução do HDL (GREENE et al., 1991; LEE et al., 1994). Os resultados do presente estudo revelam esse padrão.

A hiperlipidemia se deve ao acúmulo dos produtos glicolíticos como a NADP, NADH, fosfato, glicerol-3-fosfato e coenzima A, essenciais para a síntese de colesterol e ácidos graxos. A gênese da elevação dos triglicérides e colesterol não está bem determinada, podendo ser causada primariamente pelo aumento da lipogênese. O perfil lipídico desses pacientes sugere que deveriam apresentar alto risco para doença coronária. No entanto, não há relato de doença isquêmica precoce nesses pacientes. Provavelmente, há fatores protetores que predominam sendo um deles a diminuição da adesividade plaquetária (MOSES, 1990; SCHMITZ et al., 1993; LEE et al., 1994). Também, a pancreatite tem sido uma complicação rara apesar da alta frequência de hipertrigliceridemia (KIKUCHI et al., 1993; RAKE et al., 2002). No presente estudo, até o momento, nenhum paciente apresentou sinais e sintomas de pancreatite e(ou) alterações cardiovasculares. Contudo, não foi realizado estudo sistemático com exames subsidiários para a pesquisa dessas complicações.

A detoxificação dos radicais livres parece ser o principal fator de proteção para a integralidade da membrana celular, além da diminuição da adesão plaquetária (SCHMITZ et al., 1993).

Os estudos indicam que o manejo da dieta associa-se com a queda dos níveis de triglicérides, mas esses não chegam a alcançar os níveis normais, como ocorreu no presente estudo. A associação de clofibrato e niacina tiveram sucesso no controle da hipertrigliceridemia em pacientes que não responderam à dieta (GREENE et al., 1991).

A hiperuricemia resulta tanto da diminuição da depuração renal de urato secundária à competição com o ácido lático, quanto do aumento da síntese do ácido úrico (ROE & KOGUT, 1977; BENKE & GOLD, 1978). Observa-se, nessa casuística que na

admissão, a média e mediana dos valores de ácido úrico se situaram dentro dos valores de normalidade. É possível que alteração significativa ocorra mais tardiamente se a doença não for adequadamente controlada.

Há poucos relatos na literatura com relação à evolução dos exames laboratoriais. Sobre a glicemia, observa-se um aumento estatisticamente significativo dos níveis séricos apenas quando se compara o exame inicial com o final. Esse resultado pode ser decorrente de pouca aderência ao tratamento dietético instituído e(ou) pela variação metabólica dependente da idade. Em pacientes jovens, a capacidade pós-prandial em manter a normoglicemia é, freqüentemente, muito mais baixa, só melhorando com a idade, talvez pela redução do consumo de energia (SMIT, 1993; PARVARI et al., 1997; REIS et al., 1999).

Os pacientes jovens com glicogenose têm a média da produção endógena de glicose aproximadamente metade da média de controle, e essa média aumenta nos adultos em cerca de 2/3 dos valores normais. O aumento da produção de glicose com a idade pode explicar porque os adultos são menos suscetíveis à hipoglicemia. Quando essa alteração está presente, tanto em crianças como em adultos, ocorre aumento da secreção de glucagon e hipoinsulinismo crônico. O mecanismo da produção endógena de glicose permanece ainda inconclusivo (CHEN, 2001).

As enzimas hepáticas se apresentaram elevadas na admissão e esses resultados estão de acordo com o trabalho de FERREIRA et al., 1995. Na evolução, houve uma diminuição significativa, porém com valores ainda acima da normalidade em aproximadamente 50% dos casos. Isso, provavelmente, aconteceu em decorrência do curso clínico e laboratorial que é dependente do tipo de glicogenose e da aderência ao tratamento de cada paciente.

Na presente casuística, observa-se uma queda dos níveis de colesterol e triglicérides no momento 7 (3 anos) da evolução, mas sem significado estatístico. Contudo, quando se comparam os exames na admissão e na última consulta, observa-se então uma diferença significativa. Essa última análise inclui um período maior, pois o tempo médio de seguimento é de aproximadamente 9 anos. Dessa forma, é possível que a melhora do perfil lipídico seja mais lenta, sendo aventada a possibilidade de aderência ruim ou regular ao

tratamento, que na presente casuística foi de 1/3 dos casos. No entanto, mesmo com aderência considerada boa, em 64% dos pacientes, essa variável torna-se de difícil avaliação apenas com a informação de frequência às consultas.

O metabolismo anormal de lipídeos observado em pacientes com glicogenose tipo I ocorre devido ao distúrbio do metabolismo dos hidratos de carbono e alterações hormonais. Os resultados do presente trabalho estão de acordo com a literatura que revela uma melhora nos níveis de triglicérides com o tratamento instituído, mas os valores ficam longe da faixa de normalidade se situando entre 300mg/dl e 500mg/dl (GREENE et al.,1991).

O estudo de CHEN et al (1993) avaliou 13 pacientes que usaram amido cru e infusão noturna de glicose. Os autores observaram melhora no metabolismo dos lipídeos com diminuição dos níveis de colesterol e triglicérides, mas não próximos dos padrões de normalidade. Portanto, o benefício foi obtido por meio da terapêutica dietética que também foi observado por outros autores (GREENE et al., 1991; TALENTE., 1994).

Nessa doença, o atraso no crescimento e desenvolvimento instala-se rapidamente e pode ser dominante na apresentação clínica. Essas alterações podem ocorrer em todos os tipos de doença de depósito de glicogênio hepático (CORNBATH et al., 1976; MAIRE et al., 1991; NORDLIE et al., 1993; SIDBURY et al., 1993; GHISHAN et al., 1994; KLIEGMAN et al., 1996). Os valores de Z escore inferiores a 2 desvios padrões encontrados para peso/idade e estatura/idade, na admissão, refletem seqüelas iniciais da doença que se não tratadas adequadamente resultariam, nesses pacientes, em intensificação do déficit de crescimento até atingirem a idade adulta. Alguns padrões de crescimento diferem, em detalhes, entre os vários tipos de doença de depósito de glicogênio (DUNGER et al., 1982; DUNGER et al., 1984).

DUNGER et al (1984), em um dos poucos estudos longitudinais realizados de padrão de crescimento em pacientes com glicogenose hepática, estudaram 31 pacientes sendo 8 do tipo Ia, 3 do tipo Ib, 13 do tipo III e 7 do tipo IX. Na época do diagnóstico, todos os pacientes estavam abaixo da média da estatura esperada e alguns também apresentavam baixa estatura. Com exceção dos pacientes com glicogenose tipo IX (média do desvio padrão de -1,6), todos tinham desvio padrão inferior a 2. No presente trabalho, a frequência do déficit para estatura foi menor (35%), mas ainda assim foi considerada muito elevada. É

possível que os pacientes citados por DUNGER et al tenham chegado mais tardiamente ao serviço e, dessa forma, apresentaram atraso para o início da terapêutica dietética.

Na maioria das crianças com tratamento instituído corretamente, a média normal de crescimento esperado para a idade de adulto consegue ser atingida. Por outro lado, algumas crianças não respondem e podem continuar abaixo da estatura esperada (FERNANDES et al., 1989; CHEN et al., 1993; WOLFSDORF et al., 2003). DUNGER et al (1984) observaram que, com o tratamento dietético intensivo, o padrão de crescimento na glicogenose tipo I pode aumentar consideravelmente. Já nas glicogenoses tipo III e IX o atraso no crescimento é menos pronunciado: pacientes que apresentam sinais e sintomas em idade mais tardia, têm poucos sinais e sintomas de desarranjos metabólicos agudos e atraso no desenvolvimento pondero-estatural. A hipoglicemia pode ser assintomática nesses pacientes desde que o lactato sirva de combustível para o metabolismo cerebral (RAKE et al., 2002)

No presente estudo, quando se compararam os momentos de admissão, evolução de 12 meses e evolução de 36 meses, observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa, entre as variáveis de Z escore de peso/idade e estatura/idade, mas o valor de índice de massa corporal obteve um resultado significativo. Esse resultado poderia ser explicado pela ingestão de amido cru que propicia um aumento na densidade calórica da dieta, mas não foi suficiente para melhorar os outros parâmetros antropométricos. Nos momentos de comparação entre a velocidade de crescimento entre a segunda e primeira consulta e a velocidade de crescimento entre a última e penúltima consulta, os resultados também não foram significativos, mas demonstrou uma tendência de mudança no sentido favorável de aumento de crescimento.

DUNGER et al.(1982), estudaram o crescimento longitudinal de 13 pacientes com glicogenose e obtiveram como resultado que a velocidade de crescimento foi positivamente correlacionada com a somatomedina plasmática, mas inversamente correlacionada com o cortisol plasmático e com o hormônio de crescimento. Esses mesmos autores, em 1984, observaram que a maioria dos pacientes não tratados com glicogenose tipo Ia e Ib cresceram lentamente, com tendência a cair abaixo da média, não se observando *catch up* de crescimento. A criança mais velha do estudo, não mostrou sinais de puberdade ou *catch up* de crescimento aos 15 anos de idade. Contudo, houve três exceções de pacientes que cresceram normalmente

sem qualquer tratamento e sem algum atraso na idade óssea. Em relação às crianças que foram tratadas adequadamente, todas apresentaram aceleração do crescimento.

Ainda nesse trabalho, DUNGER et al.,(1982), observaram que as crianças com glicogenose tipo III, também apresentaram tendência de serem baixas na época do diagnóstico, mas os padrões de crescimento foram diferentes do tipo I. Na maioria delas, houve *catch up* de crescimento durante a infância ou na época da puberdade, sendo a altura final situada dentro dos limites esperados, mas o início da puberdade foi atrasado. As crianças com glicogenose tipo IX apresentaram *catch up* de crescimento na infância e por volta dos 11 anos de idade e a puberdade não foi atrasada, sendo a estatura final situada dentro da altura parental esperada. Dessa forma, observa-se que a dieta beneficiaria de forma mais evidente as crianças com glicogenose tipo I. Como não temos condições técnicas de determinar, com maior acurácia, os tipos de glicogenose, há necessidade de um tratamento genérico e, também, voltado para as particularidades de cada paciente representada pelo quadro clínico e exames laboratoriais.

Crianças com importante déficit estatural e pacientes que não responderam ao tratamento dietético bem conduzido, necessitam de internações freqüentes, com grande prejuízo de sua qualidade de vida devido as intercorrências, sendo possíveis candidatos ao transplante hepático (FAGUNDES et al., 2003).

A aderência ao tratamento dos pacientes e familiares, usando como critério o comparecimento às consultas, foi considerada boa em 64% dos pacientes. Esse percentual poderia explicar, em parte, porque houve demora no controle metabólico dos pacientes. Há necessidade de novos estudos com outras metodologias para avaliar o entendimento e compreensão das famílias ao tratamento e à terapia dietética preconizada individualmente.

É essencial o diagnóstico precoce e o seguimento adequado desses pacientes por equipe multidisciplinar com o objetivo de controlar as anormalidades metabólicas, a fim de evitar conseqüências a longo prazo (FERREIRA et al., 1995).

## *7 - CONCLUSÕES*



- ✓ Houve demora no encaminhamento ao centro de referência para o diagnóstico precoce das glicogenoses.
- ✓ As principais formas de apresentação da doença foram: abdômen volumoso, hepatomegalia e face de boneca.
- ✓ As alterações laboratoriais mais freqüentes foram a elevação dos níveis de triglicérides e colesterol e a diminuição da glicemia.
- ✓ O déficit de peso/idade e estatura/idade ocorreu na admissão, em torno de 1/3 dos casos.
- ✓ A evolução dos níveis de triglicérides, colesterol e glicemia não apresentou melhora significativa nos 3 primeiros anos, mas apresentou melhora na evolução final.
- ✓ As medidas antropométricas avaliadas na admissão, evolução com 12 e 36 meses de Z score de peso/idade e Z score de estatura/idade não apresentaram diferença estatisticamente significativa, sendo o mesmo resultado na evolução final.
- ✓ Houve uma tendência de melhoria para as velocidades de crescimento nos momentos entre a segunda e a primeira consulta e a última e penúltima consulta.
- ✓ O tratamento preconizado melhorou o desarranjo do metabolismo, mas a longo prazo.

## ***8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

Alagille D. Inborn errors of metabolism. In: Roy CC, Silverman A, Alagille D. Pediatric Clinical Gastroenterology. 4<sup>a</sup> ed, Mosby St. Louis, 1995; p 812-76.

Ambruso D, McCabe E, Anderson D, Beuadet A, Ballas L, Brandt I, Brown B, et al. Infections and bleeding complications in patients with glycogenosis Ib. Am J Dis Child. 1985; 139:691-97.

Bartram C, Przyembel H, Wendel U, Bremer H, Schaub J, Haas J. Glycogenosis type Ib complicated by severe granulocytopenia resembling inherited neutropenia. Eur J Pediatr. 1981; 137:81-4.

Beuadet A, Anderson D, Michels V, Arion W, Lange A. Neutropenia and impaired neutrophil migration in type Ib glycogen storage disease. J Pediatr. 1980; 97:906-10.

Benke PI, Gold S. Uric acid metabolism in therapy of glycogen storage disease Type. Pediatr Res. 1978; 12:204.

Bianchi L. Glycogen storage disease I and tumors hepatocelular. Eur J Pediatr. 1993;152: S63-S70.

Burchell A, Wadell ID. The molecular basis of the genetic deficiencies of five of the components of the genetic deficiencies of five of the components of the glucose-6-phosphatase system: improved diagnosis. Eur J Ped. 1993; 152: S18-S21.

Burwinkel B, Bakker HD, Herschkovitz E, Moses SW, Shin YS, Kilimann MW. Mutations in the liver glycogen phosphorylase gene underlying glycogenosis type VI. Am J Hum Genet. 1998; 62:785-91.

Calçado AC. Glicogenoses hepáticas. In: Penna FJ, Mota JAC, Roquete MLV, Ottoni CMC eds. Doenças do Fígado e das Vias Biliares na Infância. Parte 1. Rio de Janeiro: MEDSI. 1996; p 149-88.

Chang S, Rosenberg MJ, Morton H, Francomano CA, Biesecker LG. Identification of a mutation in liver glycogen phosphorylase in glycogen storage disease type I. Hum Mol Genet. 1998;7: 865 – 70.

Chen YT, Coleman RA, Scheinman JJ, Kolbeck PC, Sidbury JB. Renal disease in type I glycogen storage disease. N Engl J Med. 1988; 18: 7-11.

- Chen YT, Bazarre C, Lee M, Sidbury J, Coleman R. Type I glycogen storage disease: Nine years of management with cornstarch. *Eur J Pediatr.*1993; 152: S56-59.
- Chen YT. Glycogen storage diseases. in: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, Childs B, Kinzler, et al.eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: Macgran-Hill. 2001; 1521-55.
- Chou JY, Matern D, Mansfield BC, Chen YT. Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase complex. *Curr Mol Med.* 2002;2 :121-43.
- Cohen JL, Vinik A, Faller j, Fox IH. Hyperuricemia in glycogen storage disease type I. *J Clin Invest.* 1985; 74: 251-7.
- Coire CI, Qizilbash AH, Castelli MF. Hepatic adenomata in type Ia storage disease. *Archv Pathol Lab Med.* 1987; 111: 166-9.
- Conti JA, Kemey N. Type Ia glycogenosis associated with hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1992; 69:1:320-22.
- Collins J, Barillet K, Leonard J, Aynsley-Green A. Glucose production rates in type I glycogen storage disease. *J Inher Metab Dis.*1990; 13:195.
- Corbeel L, Van Lierde S, Jaecen J. Long term follow-up of portocaval shunt in glycogen storage disease IB. *Eur J Pediatr.* 2000; 159: 268-72.
- Cornblath M, Schwartz R. Disorders of carbohydrate metabolism in infancy. In: Shafler AJ, Markowitz M, ed. *Major problems in clinical pediatrics*, vol 3. Philadelphia. London and Toronto: W B Saunders. 1976; p. 231-93.
- Cunha MV, Gerin I, Schaftugen EV. How many forms of glycogen storage disease type I: *Eur J Pediatr.* 2000; 159: 314-18.
- D'Agata I, Bezerra JA. Doenças do Metabolismo dos hidratos de carbono e aminoácidos. In: Gayotto LCC & Alves VAF eds. *Doenças do fígado e vias biliares*. Editora Atheneu, 2001; p 302-18.
- Daeschel IE, Janick LS, Kramish MJ, Coleman RA. Diet and growth of children with glycogen storage disease types I and III. *J Am Diet Assoc.* 1983; 83:135-41.

Daniel WW. Bioestatistics; A Foundation for Analysis in the Health Sciences. 2<sup>nd</sup> ed. John Wiley. New York, 1978; p 215- 23.

Dunger DB, Holder AT, Leonard JV, Okae J, Preece MA. Growth and endocrine changes in the hepatic glycogenoses. Eur J Pediatr. 1982; 138: 226-30.

Dunger DB, Leonard JV, Preece MA. Patterns of growth in hepatic glycogenoses. Arch Dis Child. 1984; 59: 657-60.

Fagundes EDT, Ferreira AR, Roquete MLV. Glicogenoses. In: Ferreira CT, carvalho E, Silva LR. Gastroenterologia e hepatologia em pediatria: Diagnóstico e Tratamento. Brasil: Rio de Janeiro. 2003; p. 645-57.

Fernandes J, Berger R, Smit G: Lactate as a cerebral metabolic fuel for glucose 6-phosphatase deficient children. Pediatr Res 1984; 18: 335-9.

Fernandes J, Alaupovic P, Wit J: Gastric drip feeding in patients with glycogen storage disease type I: Its effects on growth and plasma lipids and apolipoproteins. Pediatr Res 1989; 25:327-31.

Fernandes J, Chen YT: The glycogen storage diseases, In: Inbon Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 1995; p 71.

Ferreira AMC, Fernandes MIM, Galvão LC, Sawamura R, Goldani HAS, Oliveira JAM. Glicogenose hepática na infância. Arq Gastroenterol. 1995; 32: 3:146-51.

Folk CC, Greene HL, Dietary management of type I glycogen storage disease. J Am Diet Assoc. 1984; 84: 293-301.

Frisancho AR. Anthropometric standards for the assesment of growth and nutrition status. Ann Arbor University of Michigan. The University of Michigan Press. 1993.

Ghishan FK, Ballew M. Inborn errors of carbohydrate metabolism. In: Suchy FJ. Liver Disease in Children, St. Louis: CV Mosby,1994; 731-8.

Goldberg T, Slonim AE. Nutrition therapy for hepatic glycogen storage diseases. J Am Diet Assoc. 1993; 93:1: 423-30.

Greene HL, Slonim AE, O' Neill JA, Burr IM. Continuous nocturnal intragastric feeding for management of type I glycogen storage disease. N England J Med. 1976; 294: 423- 25.

- Greene HL, Swift LL, Knapp HR. Hyperlipidemia and fatty acid composition in patients treated for type IA glycogen storage disease. *J Pediatr.*1991;119(3): 398-403.
- Kalhan S, Gilfillan C, Tserng K, Savin S: Glucose production in type I glycogen storage disease. *J Pediatr.* 1982; 101-59.
- Kichuchi M, Hasegawa K, Handa I, Watabe M, Narisawa K, Tada K. Chronic pancreatitis in a child with glycogen storage disease type I. *Eur J Pediatr.*1991; 150:852-53.
- Kikuchi M, Hasegawa K, Hande I, Watabe M, Narikawa K, Tade K. Chronic pancreatitis in a child with glycogen storage disease type I. *Eur J Pediatr.* 1993; 152 (7):623.
- Kliegman RM. Defects in metabolism of carbohydrates. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, Nelson WE eds. *Textbook of Pediatrics* Filadélfia: WB Saunders Company. 1996; p. 391-6.
- Labrune P, Trioche P, Duvalier I, Chevalier P, Odievre M: Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: A series of 43 patients and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nut.* 1997; 24:276-79.
- Lee P, Mather S, Owens C, Leonard J, Dicks-Mireaux C. Hepatic ultrasound findings in the glycogen storage diseases. *Br Radiol .* 1994; 67: 1062-66.
- Lee PJ, Celemajer DS, Robinson J et al. Hyperlipidaemia does not impair vascular endothelial function in glycogen storage disease type Ia. *Atherosclerosis.* 1994; 110: 95-100.
- Lee PJ, Leonard JV, Dicks-Mireaux C. Focal fatty liver change in glycogenesis type Ia. *Eur J Pediatr.* 1995; 154: 332.
- Lee P, Patel A, Hindmarsh P, Mowat A, Leonard J. The prevalence of polycystic ovaries in the hepatic glycogen storage disease: Its association with hyperinsulinism. *Clin Endocrinol.* 1995; 42: 601-6.
- Lee P. Hepatic tumors in glycogen storage disease type I. *BIMDG Spring.* 1999; 32-7.
- Lee PJ. Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas. *Eur J Pediatr.* 2002; 161:S46-S49.

Lochwood DH, Merimee TJ, Edgar PJ, Greene HL, Fujimoto MY, Seegmiller JE, Howell RR. Insulin secretion in type I glycogen storage disease. *Diabetes*.1969; 18: 755-59.

Lucchiari S, Pagliarani S, Salani S, Filocamo M, Di Rocco M, Melis D, et al. Hepatic and neuromuscular forms of glycogenosis type III: nine mutations in AGL. *Hum Mut in Brief*; 2006;897-06.

Maire J, Baussan C, Moatti N, Mathieu M, Lemonnier A. Biochemical diagnosis of hepatic glycogen storage disease: 20 years French experience. *Clin Biochem* .1991; 24 : 169-78.

Matern D, Starzl T, Arnaout W, Barnard J, Bynon J, Dhawan A et al: Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III e IV. *Eur J Pediatr*. 1999; 158 (Suppl 2): 543-48.

Matern D, Seydewitz HH, Bali D, Lang C, Chen YT. Glycogen storage disease type 1: diagnosis and phenotype/genotype correlation. *Eur J Pediatr*. 2002; 161: 510-19.

Manual de Exames Laboratoriais da Patologia Clínica. Hospital de Clínicas, Divisão de Patologia Clínica- Departamento de Patologia Clínica – FCM-UNICAMP. 2005.

Michels V, Beaudet A. Hemorrhagic Pancreatitis in a patient with glycogen storage disease type I. *Clin Genet*.1980; 17: 220.

Moses SW. Pathophysiology and dietary treatment of the glycogen storage diseases. 1990. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990; 11:155-74.

Moses SW. Historical highlights and unsolved problems in glycogen storage disease type 1. *Eur J Pediatr*. 2002; 161: S2 – S9.

Mowat AP. Inborn errors of metabolism associated with disordered liver function or hepatomegaly. In: *Liver Disorders in Childhood*. Third edition: Butterwoth-Heinemnn Ltda. 1994; p. 244-02.

Morcillo AM, Lemos-Marini SHV. Sistema para análise de crescimento(SISCREs). Crescimento e Desenvolvimento. CIPED- Centro de Investigação de Pediatria. UNICAMP. 2002.

Nakai A, Shigematsu Y, Takano T, Kikawa Y, Seido M. Uncooked cornstarch treatment for hepatic phosphorylase Kinase deficiency. *Eur J Pediatr*. 1994; 153: 581-3.

Nathan DG, Orkin SH. Nathan and Oskin's hematology of infancy and childhood. 5. ed . Cathry J Lantigua, 1998.

Nordlie RC, Sukalski KA, Johnson WT. Human microsomal glucose - 6- phosphate system. Eur J Pediatr. 1993; 152: S2 – S6.

Ockner RK, Kaikau RM, Bass NM. Fatty acid metabolism and the pathogenesis of hepatocellular carcinoma: review and hypothesis. Hepatology. 1993; 18: 669-76.

Ozen H, Ciliv G, Kocak N et al. Short-term effect of captopril on microalbuminuria in children with glycogen storage disease type Ia. J Inherit Metab Dis. 2000; 23: 459-63.

Parker P, Burr I, Slonim A, Ghishan F, Greene H: Regression of hepatic adenomas in GSD-Ia with dietary therapy. Gastroenterology. 1981; 81: 534-36.

Parscau L, Guibaud P, Maire I. Les glycogenoses de type Ib et Ic. Pédiatrie. 1988; 43: 661-5.

Parvari R, Lei KJ, Bashan N, Hershkovitz E, Korman SH, Barash V, et al. Glycogen storage disease type Ia in Israel: Biochemical, Clinical, and Mutational Studies. Am J Med Gen. 1997; 72: 286-90.

Rake JP, Visser g, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GPA. Glycogen storage disease type 1: diagnosis, management, clinical course and outcome; Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type 1 (ESGSDI). Eur J Pediatr. 2002; 161: S20 – S34.

Reis CVS, Perina FJ, Oliveira MCC, Roquete MLV. Glicogenose tipo I. J Pediatr. 1999; 75(4): 227-36.

Reis FC, Caldas HC, Norato DY et al. Glycogen storage disease type Ia: molecular study in Brazilian patients. J Hum Genet. 2001: 46:146-9.

Reitsma- Bierens WCC. Renal complications in glycogen storage disease type I. Eur J Pediatr. 1993; 152: S60- 62.

Reistano I, Kaplan BS, Stanley C, Baker L. Nephrolitiasis, hypocitraturia, and a distal renal tubular acidification defect in type I glycogen storage disease. J Pediatr. 1993; 122: 392-6.

Roe TF, Kogut MD. The pathogenesis of hyperuricemia in glycogen storage disease Type I. Pediatr Res. 1977; 11: 664.



Roe T, Thomas D, Gilsanz V, Isaacs HJ, Atkinson J: Inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib. *J Pediatr.* 1986; 109: 55-9.

Roy CC, Silverman A, Alagille. Inborn errors of metabolism. In: *Pediatric Clinical Gastroenterology*. Four edition, 1993; p. 812-75.

Ryan AP, Havel RJ, Laros RKJ. Three consecutive pregnancies in a patient with glycogen storage disease type 1A (von Gierke's disease). *Am J Obstet Gynecol.*1994; 170: 1687- 91.

Schmitz G, Hohage H, Ulrich K. Glucose-6-phosphate: a key compound in glycogenosis I and favism leading to hiper-or- hypolipidaemia. *Eur J Pediatr.* 1993; 152: S77-S84.

Schwenk W, Haymond M: Optimal rate of enteral glucose administration in children with glycogen storage disease type I. *N Engl J Med.*1986; 314: 682-85.

Shigeo K, Dian CH, Yasuyuki S, Atsushi Y, Masahiro H, Tokiko F, et al. Glycogen storage disease type IB without neutropenia. *J Pediatr.* 2000; 253-56.

Shin Y. Biochemical aspects of glycogen storage disease type I: summary of the discussions. *Eur J Pediatr.* 1993; 152: S85-S 86.

Shin YS. Glycogen storage disease: clinical, biochemical, and molecular heterogeneity. *Semin Pediatr Neurol.* 2006; Jun 13(2): 115-20.

Sidbury JB, Chen YT, Roe CR. The role of raw starches in treatment of type I glycogenosis. *Arch Intern Med.* 1986; 146: 370-4.

Siegel, S. *Estatística não paramétrica para Ciências do Comportamento*. SP: Mcgraw- Hill; 1975.

Smit GPA, Fernandes JL, Leonard JV, Mattheus EE, Moses SW, Odievre M, et al. The long term outcome of patients with glycogen storage diseases. *J Inher Metab Dis.* 1990; 13: 411-8.

Smit GPA. The long-term outcome of patients with glycogen storage disease. *Eur J Pediatr.* 1993;152(Supp 1): S52-5.

Talente MG, Coleman RA, Alter C, Baker L, Brown BI, Cannon A ,et al. Glycogen storage disease in adults. *Ann Intern Med.* 1994. 120: 218-26.

Ulrich K, Smit GPA. Clinical Aspects of glycogen storage disease type I: Summary of the discussions. *Eur J Pediatr.* 1993; 152(Suppl 1): S 87- S88.

Underwood LE, Hintz RL, Voina SJ, Van Wyk JJ. Human somatomedin, the growth hormone dependent sulphation factor, is antilipolytic. *J Clin Endocrinol Metab.* 1972; 35: 194-98.

Wadell ID, Hume R, Burchell A. A direct method for the diagnosis of human hepatic type Ib e type Ic glycogen-storage disease. *Clin Sci.* 1989; 76: 573-9.

Wadell JD, Burchell A. Identification, purification and genetic deficiencies of the glucose-6-phosphatase system transport proteins. *Eur J Pediatr.* 1993; 152: S14-S17.

Weinstein DA, Somers MJ, Wolfsdorf JJ. Decreased urinary citrate excretion in type Ia glycogen storage disease. *J Pediatr.* 2001; 138: 378-82.

Wierzbicki AS, Watts GF, Lynas J, Winder AF, Wray R. Very low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 turnover in glycogen storage disease type Ia (von Gierke disease). 2001; 24: 527-34.

Willens PJ, Gerver WJ, Berger R, Fernandes J. The natural history of liver glycogenosis due to phosphorylase Kinase deficiency: a longitudinal study of 41 patients. *Eur J Pediatr.* 1990;149: 268-71.

Wolfsdorf J, Keller R, Landy H, Crigler J: Glucose therapy for glycogenosis type I in infants: Comparison of intermittent uncooked cornstarch and continuous overnight glucose feedings. *J Pediatr.* 1990; 117: 384-91.

Wolfsdorf JJ, Ehrlich S, Landy HS et al. Optimal daytime feeding regimen post-prandial hypoglycemia in type I glycogen storage disease. *Am J Clin Nutr.* 1992; 56: 587-92.

Wolfsdorf J, Laffel MB, Crigler Jr JF. Metabolic control and renal dysfunction in type I glycogen storage disease. *J Inher Metab Dis.* 1997a; 20: 559-68.

Wolfsdorf J, Crigler J: Cornstarch regimens for nocturnal treatment of young adults with type I glycogen storage disease. *Am J Clin Nutr.* 1997b; 65 : 1507.

Wolfsdorf JI, Holm IA, Weinstein DA. Glycogen Storage Diseases. Phenotypic, Genetic, and Biochemical Characteristics, and Therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999; 28: 801-23.

Wolfsdorf JI, Crigler JFJ. Effect of continuous glucose therapy begun in infancy on the long term clinical course of patients with type 1 glycogen storage disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999; 29: 136- 43.

Wolfsdorf JI, Weinstein DA. Glycogen storage diseases. *End & Met Dis.* 2003; 4: 95-102.

***9 - ANEXOS***



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

✉ Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP

☎ (0\_19) 3788-8936

FAX (0\_19) 3788-8925

🌐 [www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html](http://www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html)

✉ [cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br)

CEP, 17/02/04.  
(Grupo III)

**PARECER PROJETO: N° 567/2003**

### **I-IDENTIFICAÇÃO:**

**PROJETO: “ANTROPOMETRIA DE PACIENTES COM GLICOGENOSE TIPO I E TIPO III”**

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Márcia Regina Banin**

**INSTITUIÇÃO: Ambulatórios de Hepatologia Pediátrica e Erros Inatos do Metabolismo - Hospital das Clínicas - UNICAMP**

**APRESENTAÇÃO AO CEP: 24/11/2003**

**APRESENTAR RELATÓRIO EM: 17/02/05**

### **II - OBJETIVOS**

Avaliar os dados antropométricos de peso, estatura e padrão de crescimento de pacientes em tratamento com diagnóstico de glicogenose tipo I e III

- Correlacionar a idade ao diagnóstico clínico com os dados antropométricos coletados
- Correlacionar a aderência ao tratamento com os parâmetros antropométricos
- Correlacionar os parâmetros antropométricos e alterações laboratoriais metabólicas e hormonais.

### **III – SUMÁRIO**

Os autores irão correlacionar retrospectivamente, através da coleta de dados dos prontuários de atendimento médico, os parâmetros antropométricos de 26 pacientes com glicogenose de tipo I e III, de ambos os sexos, de 0 a 30 anos de idade, em seguimento ambulatorial há pelo menos 1 ano, ao tratamento clínico e nutricional, e especificamente à idade ao diagnóstico, aderência e dificuldades em relação ao tratamento e alterações laboratoriais.

### **IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES**

O estudo está descrito adequadamente. O termo de Consentimento pode ser dispensado, conforme solicitação e justificativas da pesquisadora, pois trata-se de projeto de caráter retrospectivo e não envolverá a participação direta dos pacientes.

### **V - PARECER DO CEP**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, assim como todos os

anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

## **VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES**

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

## **VII - DATA DA REUNIÃO**

Homologado na II Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 17 de fevereiro de 2004.

  
**Prof. Dra. Carmen Sílvia Bertuzzo**  
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP

*10 - APÊNDICES*



**FICHA DE COLETA DE DADOS:**

**NÚMERO:** \_\_\_\_\_

**1. IDENTIFICAÇÃO**

**NOME:** \_\_\_\_\_ **HC:** \_\_\_\_\_

**Gênero:** (F) (M)

**Data de nascimento:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Naturalidade:**

( ) RMC ( ) Cidades do estado de São Paulo, exceto RMC ( ) Outros estados

**Residência:**

( ) RMC ( ) Cidades do estado de São Paulo, exceto RMC ( ) Outros estados

**Critério de diagnóstico para Glicogenose:**

( ) biópsia hepática ( ) estudo molecular

**Tipo de Glicogenose:**

( ) Glicogenose tipo Ia ( ) Negativo pelo teste molecular para tipo Ia

---

( ) Não realizado teste molecular para tipo Ia

---

**Idades**

**meses**

Início dos sintomas

Admissão

Diagnóstico

Atual

Tempo de seguimento

---



## 2- Características de sinais e sintomas na admissão:

---

Sinais e sintomas	
<b>Abdômen protuberante</b>	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
Crise de convulsão	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
Diarréia	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
Epistaxe	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
Face de boneca	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
Fraqueza muscular	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
Hepatomegalia	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
História de hipoglicemia	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
Icterícia	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não

---

## 3- Antropometria:

---

Variáveis	1 (Admissão)	3 (12 meses)	7 (36 meses)	Última consulta
Idade(meses)				
Peso(Kg)				
Estatura(cm)				
Z escore peso/idade				
Z escore estatura/idade				
IMC(Kg/m <sup>2</sup> )				

---

#### 4- Exames laboratoriais:

Variáveis	1 (Admissão)	3 (12 meses)	7 (36 meses)	Última consulta
Leucócitos(mm3)				
Hemoglobina(g/dL)				
Hematócrito(%)				
Plaquetas(mm3)				
AST(U/L)				
ALT(U/L)				
GGT(U/L)				
FA(U/L)				
Glicemia(mg/dL)				
Ácido úrico(mg/dL)				
Colesterol(mg/dL)				
HDL(mg/dL)				
LDL(mg/dL)				
VLDL(mg/dL)				
Triglicérides(mg/dL)				
Uréia(mg/dL)				
Creatinina(mg/dL)				

#### 5. Aderência ao tratamento:

Número de consultas durante o seguimento: \_\_\_\_\_ Porcentagem: \_\_\_\_\_ %

Classificação: ( )Boa ( ) Regular ( ) Ruim

**Tabela 1a-** Valores de referências adotados pelo Laboratório do Hospital de Clínicas da Unicamp para os exames estudados nos pacientes com Glicogenose

Exames	Valores de referência
Aspartato aminotransferase (AST)	Homem = até 37U/L
	Mulher = até 31U/L
Alanina aminotransferase (ALT)	Homem = até 40U/L
	Mulher = até 30U/L
Gama glutamiltransferase (Ggt)	Homem = 9 a 40U/L
	Mulher = 9 a 35U/L
Fosfatase alcalina (FA)	Até 12 anos = até 300U/L
	13 a 17 anos –Homem = até 390U/L
	Mulher = até 187U/L
	Adulto – Homem = 40 – 129U/L
	Mulher = 35 – 104U/L
Colesterol total	Até 20 anos = até 200mg/dL
Liipoproteína de alta densidade (HDL)	Maior ou igual a 40mg/dL
Lipoproteína de baixa densidade (LDL)	Menor que 100mg/dL
Triglicérides	Menor que 150mg/dL
Ácido úrico	Homem = 3,4 a 7mg/Dl
	Mulher = 2,4 a 5,7mg/dL
Glicemia	60 – 109mg/dL
Uréia	Até 47mg/dL
Creatinina	0,2 - 0,7mg/dL
Leucócitos	4 - 10 x 10mm <sup>3</sup>
Plaquetas	- 400 x 10mm <sup>3</sup>
Hematócrito	Homem = 32 – 52%
	Mulher = 37 – 47%

**Tabela 1b-** Valores de referências adotados dos limites inferiores para a hemoglobina segundo à faixa etária, adaptado de Nathan & Orkin, 2002 para os pacientes com Glicogenose

<b>Idade dos pacientes</b>		<b>Limite inferior de referência para Hemoglobina (g/dL)</b>
6 a 23 meses		11
2 a 4 anos		11
5 a 7 anos		11,5
8 a 11 anos		12
12 a 14 anos	Homem	12
	Mulher	12,5
12 a 14 anos	Homem	12
	Mulher	13
12 a 14 anos	Homem	12
	Mulher	14

**Tabela 2-** Características admissionais de gênero, naturalidade, residência, tipo de glicogenose e critério de diagnóstico dos pacientes com Glicogenose

Variável	N*	Porcentagem (%)	
Gênero	Feminino	11/22	50
	Masculino	11/22	50
Naturalidade			
RMC **	8/22	36	
Cidades do estado de São Paulo exceto RMC	7/22	32	
Outros estados	7/22	32	
Residência			
RMC**	8/22	36	
Cidades do estado de São Paulo exceto RMC	8/22	36	
Outros estados	6/22	28	
Tipo de glicogenose			
Tipo Ia	2/22	9	
Negativo pelo teste molecular para tipo Ia	4/22	18	
Não realizado teste molecular para tipo Ia	16/22	72	
Critério de diagnóstico de glicogenose			
Biópsia hepática	22/22	100	
Estudo molecular para tipo Ia	2/22	9	

**Tabela 6-** Valores individuais na admissão de Z escore de peso/idade, Z escore de estatura/idade e IMC(Kg/m<sup>2</sup>)

N*	Z escore peso/ idade	Z escore estatura/ idade	IMC**
1	-0,71	-1,21	17,00
2	-3,63	-1,63	13,80
3	0,94	-1,46	20,90
4	-3,15	-3,04	14,60
5	-1,97	-2,47	17,50
6	-1,22	-1,86	18,10
7	-0,19	-1,76	19,00
8	-2,14	-3,61	16,90
9	-2,64	-2,55	15,30
10	1,61	-0,30	#
11	-0,77	-2,22	18,40
12	#	#	#
13	#	#	#
14	0,65	-0,40	19,10
15	2,92	2,10	14,50
16	#	2,04	18,80
17	2,51	2,43	16,40
18	1,11	1,78	19,60
19	3,58	2,84	21,00
20	-1,05	-2,03	18,00
21	-3,01	-3,93	#
22	-0,54	0,13	#

\* N – número do paciente; \*\* IMC – Índice de massa corporal; # Dado não encontrado no prontuário

**Tabela 8-** Valores individuais de estatísticas descritivas dos exames admissionais de Leucócitos(mm3), Hemoglobina(g/dL) Hematócrito(%) e Plaquetas(mm3)

N*	Leucócitos	Hemoglobina	Hematócrito	Plaquetas
1	7100	9,90	32,80	293000,00
2	15200	9,50	30,00	#
3	#	#	28,40	574000,00
4	10300	11,00	#	#
5	2820	11,00	36,50	493000,00
6	17700	13,00	37,80	375000,00
7	7700	12,00	33,40	411000,00
8	12060	9,40	29,70	408000,00
9	8670	13,00	35,90	247000,00
10	#	#	#	447000,00
11	7700	12,00	37,00	314000,00
12	12600	8,90	28,40	495000,00
13	8540	13,00	39,40	476000,00
14	28500	11,00	33,40	462000,00
15	8300	10,00	31,50	370000,00
16	9300	9,80	31,00	389000,00
17	1111	12,00	36,50	319000,00
18	6220	13,00	38,30	329000,00
19	19900	9,30	29,10	257000,00
20	#	10,00	35,00	280000,00
21	11000	9,70	29,40	65000,00
22	15900	11,00	37,10	407000,00

N- número do paciente ; # - Dado não encontrado no prontuário

**Tabela 9-** Valores individuais na admissão de AST(U/L)\*, ALT(U/L)\*, Fosfatase alcalina(U/L) e Gama glutamiltransferase(U/L), Àcido úrico(mg/dL), Glicemia(mg/dL), Uréia(mg/dL) e Creatinina(mg/dL)

N*	AST	ALT*	FA*	Ggt*	A.U*	GLI*	URÉIA	CREA*
1	42,00	30,00	30,00	136,00	2,90	85,00	1,00	#
2	970,00	490,00	490,00	2485,00	4,50	32,00	42,00	0,43
3	#	#	#	#	5,20	42,00	#	#
4	135,00	24,00	24,00	503,00	6,60	28,00	31,00	0,31
5	57,00	44,00	44,00	203,00	7,50	119,00	#	#
6	97,00	60,00	60,00	216,00	#	#	#	#
7	173,00	220,00	220,00	807,00	#	54,00	28,00	0,37
8	150,00	248,00	248,00	597,00	4,10	57,00	27,00	0,34
9	224,00	244,00	244,00	1179,00	3,70	57,00	#	#
10	113,00	140,00	140,00	304,00	6,60	59,00	34,00	0,60
11	503,00	565,00	565,00	379,00	5,60	63,00	#	0,52
12	63,00	37,00	37,00	172,00	4,00	36,00	#	#
13	84,00	44,00	44,00	807,00	#	64,00	#	#
14	295,00	224,00	224,00	851,00	3,80	31,00	25,00	0,42
15	122,00	258,00	258,00	1126,00	8,80	4,00	26,00	0,34
16	#	#	#	#	4,00	84,00	#	#
17	73,00	48,00	48,00	559,00	6,00	61,00	14,00	#
18	27,00	30,00	30,00	949,00	6,10	82,00	44,00	0,70
19	102,00	114,00	114,00	514,00	#	#	23,00	#
20	#	3	#	#	#	#	#	#
21	174,00	208,00	208,00	622,00	5,30	85,00	40,00	0,50
22	219,00	44,00	44,00	411,00	8,70	54,00	15,00	0,42

\*N- Número do paciente;

ALT - alanina aminotransferase

Ggt - gama glutamiltransferase

AST - aspartato aminotransferase

FA - fosfatase alcalina

AU – ácido úrico

GLI – glicemia

CREA - creatinina



**Tabela 10-** Valores individuais admissionais dos exames de Colesterol(mg/dL), HDL(mg /dL)\*, LDL(mg/dL)\* e Triglicérides(mg/dL)

N*	Colestero	HDL*	LDL*	Triglicérides
1	#	#	#	168,00
2	452	#	#	506,00
3	251	40,00	133,00	492,00
4	185	40,00	114,00	203,00
5	119	40,00	72,00	136,00
6	208	#	#	#
7	#	37,00	#	#
8	151	33,00	92,00	131,00
9	207	23,00	157,00	188,00
10	390	33,00	#	1011,00
11	207	21,00	81,00	227,00
12	172	36,00	110,00	455,00
13	#	24,00	#	#
14	180	18,00	#	208,00
15	259	14,00	312,00	480,00
16	161	59,00	#	46,00
17	216	38,00	166,00	172,00
18	232	31,90	#	158,00
19	#	34,00	#	#
20	278	32,00	#	1114,00
21	504	19,00	61,00	721,00
22	#	#	#	477,00

N- número do paciente; HDL- lipoproteína de alta densidade; LDL- lipoproteína de baixa densidade

# - Dado não encontrado no prontuário

**Tabela 12-** Valores individuais das variáveis de Z escore de peso/idade, Z escore de estatura/idade e IMC\*(Kg/m<sup>2</sup>) nos momentos 1(admissão), 3(evolução com 12 meses) e 7(evolução com 36 meses )

N*	Z esc P/I	Z esc P/I	Z esc P/I	Z esc E/I	Z esc E/I	Z esc E/I	IMC*	IMC*	IMC*
	1*	3*	7*	1*	3*	7*	1*	3*	7*
1	-1,59	0,32	0,75	-1,21	-1,59	-0,60	17,00	18,70	20,0
2	-1,82	-2,89	#	-1,63	-1,82	#	13,80	14,30	#
3	-1,56	1,60	0,00	-1,46	-1,56	-0,22	20,90	22,20	15,60
4	-2,54	-2,84	#	-3,04	-2,54	#	14,60	14,10	#
5	-2,74	-0,08	#	-2,47	-2,74	#	17,50	20,80	#
6	-2,89	-1,01	0,41	-1,86	-2,89	-1,83	18,10	19,10	19,00
7	-1,82	0,13	1,68	-1,76	-1,82	-0,74	19,00	19,00	20,70
8	-2,90	-1,53	-0,08	-3,61	-2,90	-1,22	16,90	16,80	17,10
9	-3,02	-2,35	#	-2,55	-3,02	#	15,30	15,70	#
10	#	#	1,24	-0,30	#	-1,05	#	30,00	21,10
11	-1,02	0,80	#	-2,22	-1,02	#	18,40	18,90	#
12	1,60	5,40	#	#	1,60	#	#	29,00	#
13	#	#	-0,38	#	3	-1,71	#	#	17,20
14	-2,15	-0,02	0,05	-0,40	-2,15	-1,71	19,10	19,10	18,00
15	1,40	2,22	0,02	2,10	1,40	0,34	14,50	15,10	16,10
16	1,30	0,77	0,37	2,04	1,30	1,26	18,80	19,30	18,20
17	2,38	1,76	#	2,43	2,38	#	16,40	16,80	#
18	0,50	,92	1,54	1,78	0,50	1,44	19,60	21,60	23,50
19	-1,68	1,11	2,05	2,84	-1,68	1,42	21,00	21,00	19,10
20	-1,44	0,18	1,11	-2,03	-1,44	-1,23	18,00	#	20,30
21	-3,81	-1,45	-1,17	-3,93	-3,81	-3,93	#	20,00	19,00
22	-0,58	2,80	-0,65	0,13	-0,58	-2,31	3,00	#	17,70

\*N- número do paciente

# - Dado não encontrado no prontuário

Z esc P/I- Z escore de peso/ idade

Z esc E/I – Z escore de estatura/ idade

IMC – Índice de massa corpórea

**Tabela 14-** Evolução individual do Colesterol(mg/dL) e Triglicérides(mg/dL) nos momentos 1(admissão), 3(evolução com 12 meses) e 7(evolução com 36 meses)

	Glicemia 1	Glicemia 3	Glicemia 7	Ácido úrico 1	Ácido úrico 3	Ácido úrico 7
1	85,00	78,00	#	2,90	4,90	#
2	32,00	75,00	#	4,50	3,20	#
3	42,00	78,00	97,00	5,20	3,90	#
4	28,00	22,00	#	6,60	#	#
5	119,00	73,00	#	7,50	7,70	#
6	#	33,00	18,00	#	4,50	7,50
7	54,00	62,00	84,00	#	5,00	4,60
8	57,00	68,00	#	4,10	3,70	#
9	57,00	54,00	3	3,70	4,70	#
10	59,00	89,00	52,00	6,60	5,30	5,40
11	63,00	78,00	#	5,60	6,30	4,90
12	36,00	#	#	4,00	#	#
13	64,00	64,00	#	#	#	3,50
14	31,00	44,00	44,00	3,80	3,10	2,60
15	4,00	87,00	77,00	8,80	6,50	8,40
16	84,00	72,00	#	4,00	3,70	3,10
17	61,00	83,00	#	6,00	3,10	#
18	82,00	78,00	81,00	6,10	#	7,40
19	#	74,00	71,00	#	4,90	4,60
20	#	#	#	#	#	#
21	85,00	20,00	36,00	5,30	8,40	7,00
22	54,00	#	32,00	8,70	9,70	9,00

N\* - número do paciente

# - Dado não encontrado no prontuário

**Tabela 15-** Evolução individual da Glicemia(mg/dL) e Ácido úrico(mg/dL) nos momentos 1 (admissão), 3 (evolução com 12 meses) e 7 (evolução com 36 meses)

N*	Glicemia			Ácido úrico		
	1	3	7	1	3	7
	85,00	78,00	#	2,90	4,90	#
2	32,00	75,00	#	4,50	3,20	#
3	42,00	78,00	97,00	5,20	3,90	#
4	28,00	22,00	#	6,60	#	#
5	119,00	73,00	#	7,50	7,70	#
6	#	33,00	18,00	#	4,50	7,50
7	54,00	62,00	84,00	#	5,00	4,60
8	57,00	68,00	#	4,10	3,70	#
9	57,00	54,00	3	3,70	4,70	#
10	59,00	89,00	52,00	6,60	5,30	5,40
11	63,00	78,00	#	5,60	6,30	4,90
12	36,00	#	#	4,00	#	#
13	64,00	64,00	#	#	#	3,50
14	31,00	44,00	44,00	3,80	3,10	2,60
15	4,00	87,00	77,00	8,80	6,50	8,40
16	84,00	72,00	#	4,00	3,70	3,10
17	61,00	83,00	#	6,00	3,10	#
18	82,00	78,00	81,00	6,10	#	7,40
19	#	74,00	71,00	#	4,90	4,60
20	#	#	#	#	#	#
21	85,00	20,00	36,00	5,30	8,40	7,00
22	54,00	#	32,00	8,70	9,70	9,00

N\* - número do paciente

# - Dado não encontrado no prontuário

**Tabela 17-** Valores individuais de Z escore de peso/idade, Z escore de estatura/ idade e IMC(Kg/m<sup>2</sup>) na admissão(A) e última(U) consulta

N*	Z esc P/I	Z esc P/I	Z esc E/I	Zesc E/I	IMC (A)*	IMC(U)*
	*(A)	*(U)	*(A)	*(U)		
1	-0,71	0,18	-1,21	-0,26	17,0	18,10
2	-3,63	0,16	-1,63	0,84	13,8	16,40
3	0,94	0,03	-1,46	-0,51	20,9	24,20
4	-3,15	2,84	-3,04	-2,54	14,6	14,10
5	-1,97	0,08	-2,47	-2,74	17,5	20,80
6	-1,22	1,57	-1,86	-0,32	18,1	24,30
7	-0,19	1,73	-1,76	1,37	19,0	21,50
8	-2,14	0,00	-3,61	-0,85	16,9	17,10
9	-2,64	-2,19	-2,55	-2,44	15,3	15,10
10	1,61	1,13	-0,30	-2,38	#	19,30
11	-0,77	0,52	-2,22	-0,07	18,4	19,10
12	#	5,40	#	1,60	#	29,00
13	#	-0,38	#	-1,71	#	17,20
14	0,65	0,05	-0,40	-1,71	19,1	14,00
15	2,92	0,88	2,10	0,75	14,5	15,60
16	#	0,80	2,04	0,42	18,8	24,30
17	2,51	0,87	2,43	1,42	16,4	16,10
18	1,11	1,62	1,78	0,78	19,6	25,60
19	3,58	1,42	2,84	1,35	21,0	18,90
20	-1,05	0,94	-2,03	2,14	18,0	19,10
21	-3,01	-3,97	-3,93	-6,05	#	18,20
22	-0,54	0,78	0,13	-1,69	#	28,00

\*N- número do paciente

# - Dados não encontrados no prontuário

Z esc P/I- Z escore de peso/ idade

Z esc E/I – Z escore de estatura/ idade

IMC – Índice de massa corpórea

**Tabela 19-** Valores individuais de AST(U/L)\*, ALT(U/L), FA(U/L) e Ggt(U/L) na admissão(A) e última (U) consulta

N*	AST(A)	AST(U)	ALT(A)	ALT(U)	FA(A)*	FA(U)*	Ggt(A)*	GT(U)*
1	42,00	29,00	30,00	29,00	136,00	95,00	31,00	14,00
2	970,00	49,00	490,00	58,00	2485,00	88,00	211,00	46,00
3	#	#	#	#	#	#	#	#
4	135,00	53,00	24,00	31,00	503,00	#	78,00	24,00
5	57,00	32,00	44,00	22,00	203,00	#	21,00	24,00
6	97,00	44,00	60,00	60,00	216,00	528,00	92,00	72,00
7	173,00	27,00	220,00	30,00	807,00	453,00	40,00	14,00
8	150,00	24,00	248,00	14,00	597,00	247,00	44,00	9,00
9	224,00	77,00	244,00	83,00	1179,00	311,00	47,00	29,00
10	113,00	64,00	140,00	65,00	304,00	62,00	1300,00	85,00
11	503,00	82,00	565,00	84,00	379,00	904,00	451,00	26,00
12	63,00	31,00	37,00	14,00	172,00		197,00	33,00
13	84,00	49,00	44,00	27,00	807,00	243,00	19,00	18,00
14	295,00	437,00	224,00	241,00	851,00	565,00	85,00	89,00
15	122,00	34,00	258,00	41,00	1126,00	425,00	25,00	70,00
16	#	#	#	#	#	#	#	#
17	73,00	41,00	48,00	20,00	559,00		39,00	17,00
18	27,00	31,00	30,00	46,00	949,00	363,00	15,00	14,00
19	102,00	54,00	114,00	65,00	514,00	231,00	180,00	41,00
20	#	#	#	#	#	#	#	#
21	174,00	146,00	208,00	145,00	622,00	107,00	153,00	46,00
22	219,00	125,00	44,00	38,00	411,00	286,00	261,00	1178,00

\* N- Número do paciente

# - Dados não encontrados no prontuário

AST - aspartato aminotransferase

ALT - alanina aminotransferase

FA - fosfatase alcalina

Ggt - gama glutamiltransferase

**Tabela 20-** Valores individuais de Glicemia(mg/dL), Ácido úrico(mg/dL), Triglicérides(mg/dL) e Colesterol(mg/dL) na admissão A) e na última (U) consulta

N*	GLI* (A)	GLI* (U)	AU(A)*	AU(U) *	TRIG* (A)	TRIG* (U)	COL* (A)	COL* (U)
1	85,00	83,00	2,90	2,50	168,00	60,00	#	138,00
2	32,00	85,00	4,50	3,10	506,00	107,00	452,00	183,00
3	42,00	73,00	5,20	5,70	492,00	157,00	251,00	241,00
4	28,00	22,00	6,60	6,60	203,00	305,00	185,00	192,00
5	119,00	73,00	7,50	7,70	136,00	313,00	119,00	205,00
6	#	76,00	#	8,00	#	267,00	208,00	253,00
7	54,00	72,00	#	3,80	#	123,00	#	167,00
8	57,00	75,00	4,10	2,90	131,00	65,00	151,00	131,00
9	57,00	70,00	3,70	3,40	188,00	209,00	202,00	183,00
10	59,00	61,00	6,60	9,30	1011,00	860,00	390,00	341,00
11	63,00	85,00	5,60	4,20	227,00	117,00	207,00	134,00
12	36,00	62,00	4,00	7,20	455,00	369,00	1172,00	239,00
13	64,00	67,00	#	3,50	#	116,00	#	170,00
14	31,00	44,00	3,80	2,60	208,00	113,00	180,00	119,00
15	4,00	86,00	8,80	8,80	480,00	396,00	259,00	259,00
16	84,00	92,00	4,00	4,50	46,00	69,00	161,00	165,00
17	61,00	71,00	6,00	3,40	172,00	90,00	216,00	123,00
18	82,00	81,00	6,10	7,20	158,00	203,00	232,00	222,00
19	#	76,00	#	4,10	#	142,00	#	181,00
20	#		#	#	1114,00	847,00	278,00	362,00
21	85,00	65,00	5,30	6,30	721,00	333,00	504,00	139,00
22	54,00	77,00	8,70	7,40	477,00	172,00	176,00	153,00

\*N- Número do paciente

# - Dados não encontrado no prontuário

GLI- glicemia

AU – ácido úrico

TRIG – triglicérides

COL - colesterol