



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**TESE DE DOUTORADO**

**DIFICULDADE ALIMENTAR, DISTÚRBO MIOFUNCIONAL OROFACIAL E  
SENTIDOS QUÍMICOS EM PACIENTES COM GLICOGENOSE HEPÁTICA**

**Chenia Caldeira Martinez**

**Orientador: Ida Vanessa Doederlein Schwartz**

**Coorientador: Carolina Fischinger Moura de Souza**

**Porto Alegre**

**2018**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**TESE DE DOUTORADO**

**DIFICULDADE ALIMENTAR, DISTÚRBO MIOFUNCIONAL OROFACIAL E  
SENTIDOS QUÍMICOS EM PACIENTES COM GLICOGENOSE HEPÁTICA**

**Chenia Caldeira Martinez**

Tese apresentada como requisito parcial para  
obtenção de título de Doutor em Medicina:  
Ciências Médicas, da Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Programa de Pós-  
Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

**ORIENTADOR: Ida Vanessa Doederlein Schwartz**

**COORIENTADOR: Carolina Fischinger Moura de Souza**

**Porto Alegre**

**2018**

**BANCA EXAMINADORA**

**Prof. Dr. Marino Muxfeld Bianchin**

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Prof. Dr. Matheus Roriz Cruz**

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Profa. Dra. Deborah Salle Levy**

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Profa. Dra. Léia Gonçalves Gurgel**

Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

## AGRADECIMENTOS

À Profa. Ida Vanessa Doederlein Schwartz, pela orientação, pelo investimento que fez em mim e na minha carreira e por ter proporcionado tantas oportunidades de aprendizagem nos últimos anos. Minha gratidão eterna por todo o investimento e esforço dedicado principalmente nas etapas finais do Doutorado, sem sua compreensão e apoio, eu não teria alcançado cada objetivo traçado neste trabalho.

À Profa. Carolina Fischinger Moura de Souza, coorientadora neste processo de Doutorado, agradeço por ter guiado meus passos nesta jornada, com paciência e dedicação, desde o nosso primeiro encontro. Admiro seu bom-humor, suas concepções de vida, sua paixão pelo trabalho e, acima de tudo, pelos pacientes. Espero um dia retribuir todo o carinho e acolhimento que recebi.

À colega e amiga Tássia Tonon, por estar ao meu lado do início ao fim deste projeto, por ter me incentivado e apoiado nos momentos mais difíceis, e por dividir sua alegria em todos os nossos encontros. Admiro a sua dedicação, sabedoria, e principalmente a forma alegre e simples que encara a vida.

À equipe do Serviço de Genética Médica, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em especial à Tatiéle Nalin, Lília Farret Refosco, Solanger Perrone, Bruna Bento dos Santos e Karina Colonetti, pelo apoio em todos os momentos.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em especial Prof. Wolnei Caumo, Vera Ribeiro, Sheron e bolsistas, pela paciência em responder incansáveis e-mails e ligações feitas por mim, e principalmente pelo auxílio na etapa final deste trabalho, a compreensão de vocês foi fundamental para eu ter chegado até aqui.

À minha família, em especial meus pais Alexandre Martinez e Nancy Caldeira, pelo amor incondicional, pela criação que recebi e por terem me ensinado a importância da empatia nas relações humanas. Minha gratidão eterna por vibrarem com tanto entusiasmo em cada pequena conquista e por formarem, junto comigo, este tripé singular que é a nossa família.

Ao Matias, pelo amor e companheirismo em todos os momentos, por incentivar a busca incansável por novos conhecimentos e desafios, por aceitar meus jeitos e minhas limitações, por respeitar e estar ao meu lado em cada escolha de vida, e especialmente por valorizar e estimular os meus estudos, o meu trabalho e a minha profissão.

Aos amigos, pelo acolhimento e pelas alegrias que proporcionaram em todos os nossos encontros, mas agradeço principalmente por respeitarem a minha ausência nos períodos de muito trabalho e por torcerem pela concretização deste projeto.

Aos pacientes, pela paciência e pelo aprendizado! Agradeço também pelo acolhimento, pelo interesse em contribuir de forma voluntária com a ciência e pela troca de experiências em nossos encontros. O aprendizado que tive com vocês foi além do conhecimento acadêmico ou científico.

## SUMÁRIO

RESUMO .....	8
ABSTRACT .....	10
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....	12
LISTA DE FIGURAS .....	14
LISTA DE TABELAS .....	15
APRESENTAÇÃO.....	16
Capítulo I – Introdução.....	17
1 INTRODUÇÃO.....	18
Capítulo II – Revisão da literatura.....	20
2 REVISÃO DA LITERATURA .....	21
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações .....	21
2.1.1 Informações selecionadas sobre Glicogenose Hepática e Comportamento Alimentar.....	22
2.1.2 Informações selecionadas sobre Glicogenose Hepática e Sistema Estomatognático .....	24
2.2 Glicogenoses .....	25
2.2.1 Glicogenose Hepática tipo I .....	28
2.2.2 Glicogenose Hepática tipo III .....	30
2.2.3 Glicogenose Hepática tipo IX .....	31
2.3.4 Tratamento das Glicogenoses Hepáticas.....	32
2.3 Dificuldades Alimentares .....	34
2.4 Sistema Sensório Motor Oral (Estruturas e Funções Estomatognáticas) .....	36
2.5 Sentidos Químicos .....	37
2.6 Sistema sensório motor oral e dificuldades alimentares nas Glicogenoses Hepáticas.....	38
Capítulo III – Justificativa, mapa conceitual e objetivos.....	40
3 JUSTIFICATIVA .....	41
4 MAPA CONCEITUAL .....	42
5 OBJETIVOS .....	44
REFERÊNCIAS .....	46
Capítulo IV – Artigo Científico.....	55
6 ARTIGO .....	56

Capítulo V – Considerações finais e perspectivas futuras.....	80
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	81
8. PERSPECTIVAS FUTURAS .....	84
Capítulo VI – Apêndices .....	85
APÊNDICE 1 – Aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa (HCPA).....	86
APÊNDICE 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	87
APÊNDICE 3 – Fluxograma da metodologia e procedimentos da pesquisa .....	93
APÊNDICE 4 – Dados de caracterização de cada indivíduo incluído na amostra.....	94
APÊNDICE 5 – STROBE <i>Statement – Checklist</i> para estudos observacionais.....	95
APÊNDICE 6 – Normas da Revista (Journal of Inherited Metabolic Disease) .....	98
APÊNDICE 7 – Comprovante de submissão ao JIMD .....	119

## RESUMO

As Glicogenoses Hepáticas são erros inatos do metabolismo do glicogênio. O fenótipo depende do subtipo de doença e do controle metabólico, porém as características principais são: retardo de crescimento, baixa estatura, face arredondada ("boneca"), hepatomegalia, hipoglicemia, hiperlactatemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. O tratamento inclui a controle dietético com restrição de carboidratos simples (frutose, maltose, glicose, lactose, galactose), administração de amido de milho cru diversas vezes ao dia, incluindo o período noturno, além de acompanhamento de parâmetros clínicos e laboratoriais. A prevalência de dificuldades alimentares e distúrbio miofuncional orofacial nesses pacientes é desconhecida.

**Objetivo:** Investigar a prevalência de dificuldades alimentares e distúrbio miofuncional orofacial em pacientes com Glicogenose Hepática. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, prospectivo com coleta de dados históricos, de 36 indivíduos com diagnóstico confirmado de glicogenose hepática (tipo Ia=22, Ib=8, III=2, IXa=3; IXc=1; sexo masculino=19; mediana de idade=12.0 anos (8.0-18.7). Todos os pacientes estavam em tratamento com médico geneticista e nutricionista. A avaliação incluiu: questionário para avaliação do comportamento alimentar, avaliação miofuncional orofacial (AMIOFE), percepção olfativa (Sniffin Sticks) e gustativa (Taste Strips), antropometria facial. **Resultados:** Nove (25%) pacientes apresentaram diminuição da percepção olfativa, 4 (11%) da gustativa, 8 (22.2%) de gustativa para o azedo. Vinte e seis pacientes (72.2%) apresentaram dificuldade alimentar e 18 (50%) apresentaram distúrbio miofuncional orofacial. A mediana de escore miofuncional orofacial foi 87.5 (83.0-92.7). distúrbio miofuncional orofacial esteve estatisticamente associado à dificuldade alimentar, via alternativa de alimentação, seletividade alimentar, preferência por alimentos líquidos/pastosos, estresse nas refeições ( $p<0.05$ ). Treze pacientes



(36.1%) apresentaram respiração oral/oronasal, estando associado com seletividade alimentar ( $p=0.011$ ) e com realizar refeições separadamente da família ( $p=0.041$ ). Menores escores nas funções de deglutição e de mastigação estiveram relacionados à dificuldade alimentar, (respectivamente  $p=0.001$ ,  $p=0.009$ ) e a questões específicas relacionadas ao comportamento alimentar. **Conclusão:** A prevalência de dificuldades alimentares e distúrbio miofuncional orofacial em indivíduos brasileiros com Glicogenose Hepática é alta. Comportamento alimentar, diminuição do paladar e olfato e aspectos miofuncionais orofaciais estão associados na Glicogenose Hepática.

**Palavras-chave:** Erros Inatos do Metabolismo; Doença de Depósito de Glicogênio; Comportamento Alimentar; Transtornos da Alimentação e da Ingestão de Alimentos; Sistema Estomatognático; Terapia Miofuncional.

## ABSTRACT

The hepatic glycogen storage diseases are innate errors of glycogen metabolism. The phenotype depends on the disease subtype and extent of metabolic control, but the major features include growth retardation, short stature, rounded (“doll’s”) face, hepatomegaly, hypoglycemia, hyperlactatemia, hypercholesterolemia, and hypertriglyceridemia. The treatment includes restricted intake of simple carbohydrates (fructose, maltose, glucose, lactose, galactose), administration of uncooked cornstarch several times a day, including overnight; and management of clinical and laboratory parameters. The prevalence of feeding difficulties and orofacial myofunctional disorders in these patients is unknown. **Objective:** To ascertain the prevalence of feeding difficulties and orofacial myofunctional disorders in patients with GSD. **Methods:** This was a cross-sectional, prospective study of 36 patients (19 males, 17 females; median age, 12.0 years; range, 8.0–18.7 years) with confirmed diagnoses of GSD (type Ia, n=22; Ib, n=8; III, n=2; IXa, n=3; IXc, n=1). All patients were being treated by a medical geneticist and a dietitian. Evaluation included a questionnaire for evaluation of feeding behavior, the orofacial myofunctional evaluation (AMIOFE), olfactory performance (Sniffin’ Sticks test), taste perception (Taste Strips), and facial anthropometry. **Results:** Nine (25%) patients had decreased olfactory perception and four (11%) had decreased taste perception. Eight patients (22.2%) had decreased perception of sour taste. Twenty-six patients (72.2%) had feeding difficulties, and 18 (50%) had orofacial myofunctional disorders. The median orofacial myofunctional score was 87.5 (83.0–92.7). Orofacial myofunctional disorders was significantly associated with feeding difficulty, alternative feeding routes, food selectivity, preference for fluid and semisolid foods, and mealtime stress ( $p<0.05$ ). Thirteen patients (36.1%) exhibited mouth breathing or oronasal breathing, which was significantly associated

with food selectivity ( $p=0.011$ ) and not eating together with the rest of the family ( $p=0.041$ ). Lower swallowing and chewing scores were associated with feeding difficulty ( $p=0.001$  and  $p=0.009$ , respectively) and with specific issues related to eating behavior. **Conclusion:** There is a high prevalence of feeding difficulties and orofacial myofunctional disorders in patients with hepatic glycogen storage diseases. Eating behavior, decreased taste and smell perception, and orofacial myofunctional issues are associated with hepatic glycogen storage diseases.

**Keywords:** Metabolism, Inborn Errors; Glycogen Storage Disease; Feeding Behavior; Feeding and Eating Disorders; Stomatognathic System; Myofunctional Therapy

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMC: Amido de milho cru

AME: Aleitamento materno exclusivo

AMIOFE: Avaliação miofuncional orofacial com escores

AR: Autossômica recessiva

BMI: Body mass index (índice de massa corporal)

cm: centímetros

CK: Creatina quinase

DMO: Distúrbio miofuncional orofacial

Ex – ch: Distância entre o canto externo do olho e o *cheilion* no lado

g: Grama

G – sn: Altura do terço médio da face

GSD I: Glicogenose tipo I

GSD Ia: Glicogenose tipo Ia

GSD Ib: Glicogenose tipo Ib

GSD III: Glicogenose tipo III

GSD IIIa: Glicogenose tipo IIIa

GSD IIIb: Glicogenose tipo IIIb

GSD IX: Glicogenose tipo IX

GSD IXa: Glicogenose tipo IXa

GSD IXb: Glicogenose tipo IXb

GSD IXc: Glicogenose tipo IXc

GSD: Glicogenose

GT: Gastrostomia

Kg: Quilograma

LX: Ligada ao X

m: metro

NPO: Nada por via oral

Sn – gn: Altura do terço inferior da face

Sn – sto: Altura do lábio superior

SNE: Sonda nasoentérica

Sto – gn: Altura do lábio inferior

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Tr – g: Altura do terço superior da face

VAA: Via alternativa de alimentação

VO: Via oral

WHO: World Health Classification

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Fluxograma da estratégia de busca na seleção de informações sobre Glicogenose Hepática, comportamento alimentar e sistema estomatognático..... 22
- Figura 2:** Representação esquemática do metabolismo do glicogênio e classificação dos tipos de Glicogenoses Hepáticas ..... 27
- Figura 3:** Representação esquemática da relação entre características da doença, tratamento e suas repercussões na alimentação e no sistema sensório motor oral ..... 43

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Características clínicas e classificação dos subtipos de Glicogenose Hepática .....	26
---------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## ARTIGO

<b>Table 1:</b> Clinical characteristics and subtypes of Hepatic Glycogen Storage Disease..	76
<b>Table 2:</b> Hepatic Glycogen Storage Disease – Sample Characterization Data (n= 36)	77
<b>Table 3:</b> Hepatic Glycogen Storage Disease - Comparison between feeding difficulty and orofacial myofunctional evaluation scores with feeding aspects (n=36).....	78
<b>Table 4:</b> Hepatic Glycogen Storage Disease - Children and adults in the specific abilities of orofacial myofunctional test and in the facial anthropometry measurements (n=36) .....	79

## APRESENTAÇÃO

Esta tese é oriunda de trabalho de Doutorado desenvolvido no Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. A pesquisa foi desenvolvida no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), com financiamento pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) do HCPA. Todos os experimentos com seres humanos apresentados neste trabalho foram incluídos em projeto de pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA, número 150072.

A presente tese será estruturada didaticamente em seis capítulos:

- Capítulo I – Introdução
- Capítulo II – Revisão da literatura
- Capítulo III – Justificativa, mapa conceitual e objetivos
- Referências (não constitui capítulo)
- Capítulo IV – Artigo científico
- Capítulo V – Considerações finais e perspectivas futuras
- Capítulo VI – Apêndices



## **Capítulo I – Introdução**

## 1 INTRODUÇÃO

As Glicogenoses (GSDs) Hepáticas são erros inatos do metabolismo do glicogênio e apresentam as seguintes características clínicas principais, de acordo com o subtipo da doença e com o mau controle metabólico: atraso no crescimento, baixa estatura, hepatomegalia, hipoglicemia, elevação nos níveis sanguíneos de lactato, colesterol e triglicerídeos (Wolfsdorf, Weinstein, 2003; Kishnani et al 2014; Derks, Smit, 2014; Walter et al 2016). O tratamento da doença é basicamente dietético, com restrição ou isenção de carboidratos simples e ingestão de amido de milho cru (AMC) frequente, por via oral ou por via alternativa de alimentação, para manutenção da normoglicemia e bom controle metabólico (Weinstein, Wolfsdorf, 2002; Rake et al 2002; Chen, Kishnani, 2012; Derks, Smit, 2015).

Sabe-se que a alimentação é imprescindível para a manutenção da vida por ser a fonte de nutrição e hidratação do organismo, além de ser importante para o crescimento e desenvolvimento do sistema sensorio motor oral (Silvério et al 2005; Junqueira, 2017). Além das questões orgânicas envolvidas neste processo, é importante salientar o papel social e afetivo relacionado ao contexto alimentar, iniciando-se na vinculação mãe-bebê na amamentação e estendendo-se também nas relações e convívio social nas refeições durante toda a vida. Neste sentido, dificuldades ou alterações neste processo podem ocasionar disfunções nutricionais, estruturais, afetivas e sociais, visto que a alimentação é um ato aprendido e com importante papel social nas relações humanas (Morris, Klein, 2000; Silvério et al 2005; Batista et al 2007; Chatoor, 2009; Junqueira 2017).

As dificuldades alimentares tem se tornado uma preocupação atual, e independem de questões socioeconômicas. Caracterizam-se por uma dificuldade no

processo alimentar, devido a questões orgânicas e comportamentais, déficits motores e/ou sensoriais, recusa ou seletividade aos alimentos, fobia e aversão alimentar, dores e desconfortos frequentes e duradouros ao comer, entre outros sinais e sintomas, com graus variados (Morris, Klein, 2000; Benjasuwantep et al 2013; Kerzner et al 2015, Edwards et al 2015; González, 2016).

Sabe-se que entre as principais causas de dificuldades alimentares estão as doenças gastrointestinais e cardiorrespiratórias, sintomas e desconfortos como náuseas, diarreias e vômitos frequentes, hábitos familiares inadequados, questões emocionais e comportamentais (tais como estresse, ansiedade durante refeições e pressões do ambiente) (Morris, Klein, 2000; Dunitz-Scheer et al 2009; Edwards et al 2015; González, 2016). Além disso, na ocorrência de seletividade e/ou recusa alimentar, os indivíduos podem ser privados de diversas experiências motoras e sensoriais orais, além de sociais, durante o seu crescimento e desenvolvimento, impactando no comportamento alimentar e nas estruturas e funções do sistema sensorio motor oral (Junqueira 2017).

Os pacientes com GSDs hepáticas frequentemente apresentam diversas das características supracitadas, tornando esta população suscetível a desenvolver dificuldades alimentares e distúrbios miofuncionais orofaciais (DMOs). Existem estudos na literatura que investigam alternativas terapêuticas para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com relação à doença e ao tratamento (Hochuli et al 2015; Derks, Smit, 2015; El-Karakasy et al 2015; Flanagan et al 2015). Também existem pesquisas que apontam para a ocorrência de alterações orais e dentofaciais nestes indivíduos (Baccetti et al 1994; Cleary et al 2002, Bartolli et al 2006), porém destaca-se a escassez de estudos que investiguem de forma específica os distúrbios miofuncionais orofaciais e as dificuldades alimentares nestes pacientes.

## **Capítulo II – Revisão da literatura**

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

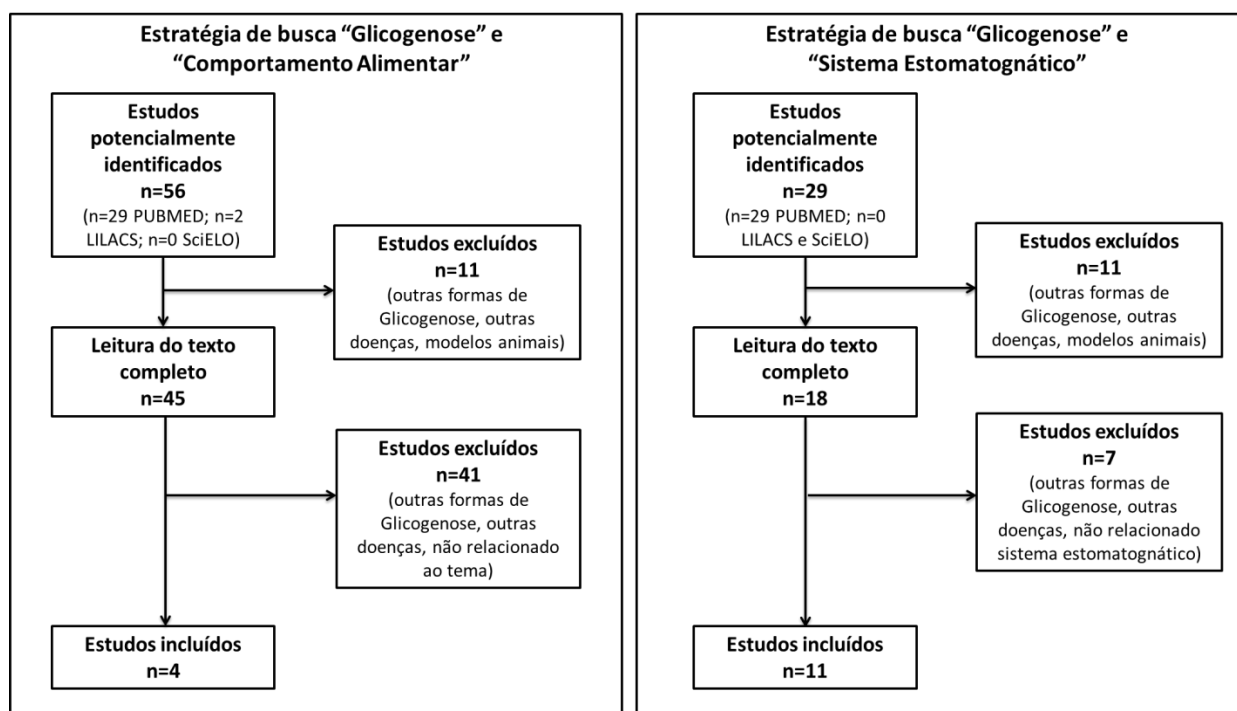
### **2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações**

A seleção de informações foi realizada por meio de estratégia de busca com termos abrangentes, visto que as GSDs hepáticas formam um conjunto de uma doenças raras e que existem poucos estudos na literatura sobre dificuldades alimentares e sistema orofacial neste grupo de pacientes. Igualmente, destaca-se a exígua uniformização de nomenclaturas nacionais e internacionais na área da Fonoaudiologia, com ênfase na alimentação e dificuldades alimentares. Foram utilizados os seguintes descritores: glicogenose (glycogen storage disease), sistema estomatognático (stomatognathic system), comportamento alimentar (feeding behaviour), por meio de duas buscas, com a associação dos termos “glicogenose” e “sistema estomatognático”, bem como “glicogenose” e “comportamento alimentar” nas bases de dados Medline (via PubMed), LILACS e SciELO, com período de abrangência de janeiro de 1970 a dezembro de 2017.

Os critérios de elegibilidade foram: estudos sobre sistema sensorio motor oral e/ou dificuldades alimentares em pacientes com GSDs hepáticas, sem restrição de idioma, tipo de estudo ou período de publicação. Foram excluídos estudos realizados com pacientes com outros tipos de GSDs (sem envolvimento hepático), outras doenças, estudos com modelos animais ou que não mencionassem de forma clara as questões orofaciais e/ou o comportamento alimentar dos pacientes.

Referente à combinação dos termos “glicogenose” e “comportamento alimentar”, foram identificados 56 artigos nas bases de dados Medline, LILACS e SciELO. Destes, quatro foram incluídos conforme os critérios de elegibilidade. A busca

com os termos “glicogenose” e “sistema estomatognático” identificou 29 artigos, nas mesmas bases de dados e no mesmo período de tempo. Destes, onze foram incluídos na presente revisão, conforme apresentado na figura 1.



**Figura 1:** Fluxograma da estratégia de busca na seleção de informações sobre Glicogenose Hepática, comportamento alimentar e sistema estomatognático.

### 2.1.1 Informações selecionadas sobre Glicogenose Hepática e Comportamento

#### Alimentar

Os quatro estudos incluídos na revisão sobre GSDs hepáticas e Comportamento Alimentar não incluíram avaliações ou programas de intervenção específicos nesta área, porém mencionavam a preocupação constante com os possíveis impactos da doença e

do tratamento dietético no processo alimentar e na qualidade de vida dos pacientes e seus familiares (Correia et al 2008; Hochuli et al 2015; Derks, Smit 2015; El-Karaksy et al 2015). Neste contexto, destaca-se o estudo de Correia et al (2008) que descreveu a importância de atentar para a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias sobre a necessidade de ingestão e/ou administração de AMC durante à noite. Hochuli et al (2015) apresentaram o estudo do consumo de um amido de milho modificado à noite, como sendo uma alternativa adequada e mais palatável para manutenção do controle de glicemia noturna em pacientes adultos com GSD I. O estudo de Derks e Smit (2015) também ressaltou a importância de intervenções integradas no tratamento da GSD III, e El-Karaksy e colaboradores (2015) apresentaram a sugestão de programação individual das doses de AMC para melhorar o apetite de crianças.

Observa-se que embora exista uma preocupação constante e atual sobre o tratamento dietético, alimentação e qualidade de vida destes pacientes, ainda existe lacuna na literatura referente a investigações específicas sobre este tema, sendo ainda que nenhum estudo incluiu atuação fonoaudiológica. Referências secundárias foram analisadas, sendo estas oriundas de busca manual em listas de referências dos artigos identificados. O estudo de Flanagan et al (2015), que investiga a autoestima corporal e a alimentação na doença. Neste trabalho, os autores reforçaram novamente a necessidade de abordar aspectos de saúde mental, alimentação e autoestima no acompanhamento de indivíduos com GSD.

## **2.1.2 Informações selecionadas sobre Glicogenose Hepática e Sistema**

### **Estomatognático**

Dos onze estudos selecionados na revisão sobre GSDs e Sistema Estomatognático, apenas dois incluíram avaliações da musculatura orofacial (Schochet et al 1971; Horvath et al 2012). Os demais estudos, identificados na busca, estão relacionados à descrição de manifestações orais e dentofaciais, por meio de intervenções odontológicas na doença (Ralls, Marshal, 1971; Herzog et al 1986; Barrett et al 1990; Baccetti et al 1994; Avsar, 2007; Salapata et al 1995, Kidd et al 2002; Mortellaro et al 2005; Bartoli et al 2006).

O estudo de Schochet e colaboradores (1971) avaliou, com microscopia eletrônica, a musculatura esquelética de um paciente com GSD IV, identificando depósitos de polissacarídeos mais abundantes na língua e no diafragma do que em outros músculos esqueléticos. Já o estudo de Horvath e colaboradores (2012) apresentou três pacientes com GSD IIIa (forma da doença com envolvimento hepático e muscular), com fraqueza na avaliação instrumental da força lingual, apresentando disartria e/ou disfagia leve. Nesse estudo, foi realizada também ressonância magnética em um dos pacientes, evidenciando infiltração gordurosa na base da musculatura intrínseca da língua. Os autores concluem a necessidade de investigação detalhada com grupo maior de pacientes com GSD III para determinar a incidência de comprometimento muscular na língua destes pacientes.

Outros estudos incluídos na revisão relatam achados principalmente referentes a questões odontológicas, manifestações orais e dentofaciais nas GSDs, tais como erupção dentária atrasada, achados radiográficos de taurodontismo e redução das dimensões do complexo craniofacial, do maxilar superior, resultando em mordida



cruzada posterior (Baccetti et al 1994; Avsar, 2007). Referente às manifestações orais, o estudo de Herzog e colaboradores (1986) relatou o manejo cirúrgico oral de um paciente com GSD; já os estudos de Ralls e Marshal (1971), Barrett et al (1990), Salapata et al (1995), Kidd et al (2002), Mortellaro et al (2005), Bartoli et al (2006), identificaram os seguintes achados: doença periodontal, placas e gengivite, múltiplas úlceras orais profundas na língua, na mucosa labial e vestibular, sangramento na região oral, principalmente em pacientes com GSD Ib, provavelmente associados ao comprometimento imunológico, além de manchas no esmalte dos dentes características de hipomineralização, provocando maior suscetibilidade a cáries.

Para complementar a pesquisa, optou-se por realizar busca manual por outros artigos relacionados ao tema, analisando-se as referências dos estudos identificados. O estudo de Cleary et al (2002), com pacientes com GSD III, apresentando uma série de alterações faciais, como hipoplasia de face média, entre outras. Os autores apontam ainda que muitos indivíduos relataram alterações clínicas (otite e sinusite recorrente) provavelmente em decorrência das alterações craniofaciais. O estudo de Verbeek et al (2016) incluiu ultrassonografia muscular (músculos bíceps, quadríceps, panturrilha e tibial anterior) de pacientes com subtipos I e III, identificando que, na infância, ambos os subtipos apresentam sintomas de miopatia; sendo que no tipo I, os sintomas melhoram na fase adulta. Destaca-se que nenhum dos estudos identificados incluiu atuação fonoaudiológica na avaliação.

## **2.2 Glicogenoses**

As doenças de depósito do glicogênio (Glicogenoses) são um grupo de alterações genéticas metabólicas resultantes de um defeito na síntese ou degradação do glicogênio, sendo subdivididas numericamente segundo a ordem de identificação dos

defeitos enzimáticos e de acordo com os órgãos acometidos e manifestações clínicas (Walter et al 2016). As formas hepáticas da doença são: glicogenose tipo 0, I (Ia e Ib), III (IIIa e IIIb), IV, VI, IX (IXa, IXb, IXc), XI.

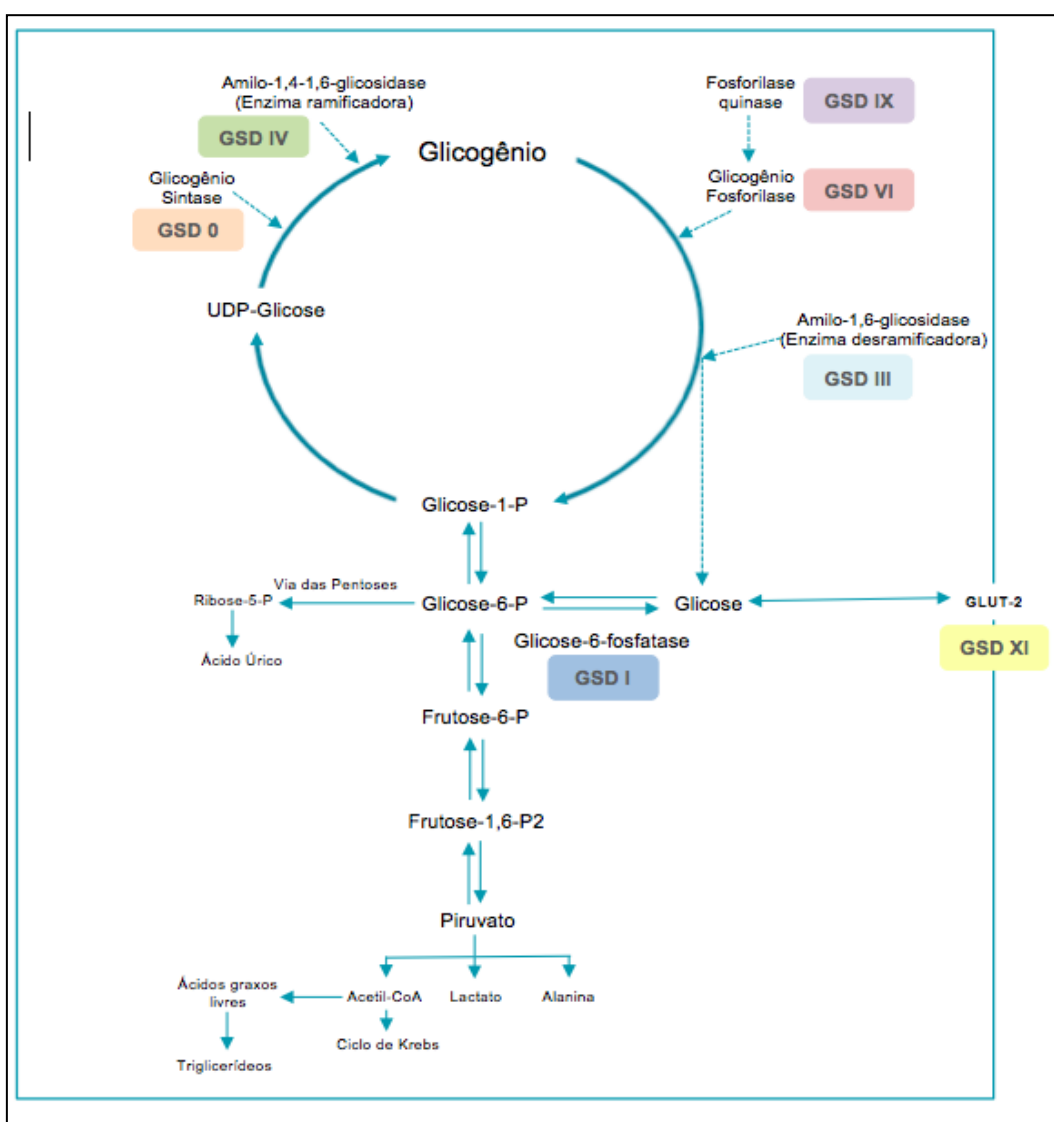
Na tabela 1, observa-se a classificação dos subtipos da doença e na figura 2 é apresentado um esquema do metabolismo do glicogênio e classificação das GSDs hepáticas. Estas representações foram realizadas com dados prévios na literatura (Wolfsdorf, Weinstein, 2003; Beauchamp et al 2007; Dagli et al 2012; Chen et al 2014; Nalin, 2015; Bali et al 2016).

**Tabela 1:** Características clínicas e classificação dos subtipos de Glicogenose Hepática

<b>Tipo (MIM)</b>	<b>Enzima</b>	<b>Gene</b>	<b>Herança</b>	<b>Características Clínicas</b>	<b>Tratamento</b>
<b>0 (240600)</b>	Glicogênio sintase	GYS2	AR	Hipoglicemia cetótica ao jejum, hiperglicemia, hiperlactacidemia e hiperlipidemia pós-prandial, sem hepatomegalia.	Dieta hiperproteica e com carboidratos complexos de baixo índice glicêmico; uso noturno de AMC
<b>Ia (232200)</b>	Glicose-6-fosfatase	G6PC	AR	Hipoglicemia, hepatomegalia, retardo no crescimento, acidose láctica, hiperuricemia e hiperlipidemia	Uso de AMC; restrição de galactose, frutose, lactose e sacarose
<b>Ib (232220)</b>	Transportador de Glicose-6-fosfato	SLC37A4	AR	Semelhante à Ia, com neutropenia (infecções recorrentes, doença inflamatória intestinal)	Uso de AMC; restrição de galactose, frutose, lactose e sacarose. Uso de filgastrima
<b>IIIa e IIIb (232400)</b>	Enzima desramificadora de glicogênio	AGL	AR	Hepatomegalia, hipoglicemia cetótica, retardo no crescimento, elevação de enzimas hepáticas e CK. No tipo IIIa ocorre também fraqueza muscular e cardiomiopatia	Uso de AMC; dieta hiperproteica; restrição de sacarose
<b>IV (232500)</b>	Enzima ramificadora de glicogênio	GBE1	AR	Hepatomegalia, retardo no crescimento e cirrose	Transplante de fígado nos casos graves
<b>VI (231700)</b>	Glicogênio fosforilase hepática	PYGL	AR	Hepatomegalia, retardo no crescimento, hipoglicemia, hiperlipidemia e hiperacetose leves	Aumento na ingesta de carboidrato, alimentação frequente e hiperproteica em casos sintomáticos
<b>IXa1 e IXa2 (306000)</b>	Fosforilasequinase (subunidade alfa)	PHKA2	LX	Hepatomegalia, hipoglicemia cetótica ao jejum, retardo no crescimento, elevação de	Uso de AMC, dieta hiperproteica, evitar grandes quantidades de

				enzimas hepáticas e sacarose hiperlipidemia leves	
<b>IXb (261750)</b>	Fosforilasequinase (subunidade beta)	PHKB	AR	Semelhante à IXa	Semelhante à IXa
<b>IXc (613027)</b>	Fosforilasequinase (subunidade gama)	PHKG2	AR	Semelhante à IXa e cirrose hepática	Semelhante à IXa
<b>XI (227810)</b>	Transportador de glicose-2	GLUT2	AR	Hipoglicemia, déficit no crescimento, raquitismo e abdome protuberante devido ao aumento do tamanho do fígado e rins	Restrição da ingestão de galactose, suplementação de água, ingestão de AMC, eletrólitos e vitamina D

Siglas: AR (autossômica recessiva); LX (ligada ao X); AMC (amido de milho cru). Fonte: Wolfsdorf, Weinstein (2003); Beauchamp et al (2007); Dagli et al (2016); Bali et al (2016); Chen et al (2014); Nalin (2015)



**Figura 2:** Representação esquemática do metabolismo do glicogênio e classificação dos tipos de Glicogenoses Hepáticas

A frequência global de todas as formas de GSD é de aproximadamente 1 em 20.000 nascidos vivos e as formas hepáticas são herdadas com caráter autossômico recessivo em sua grande maioria, com exceção da tipo IXa, que é ligada ao X (Hendriksz, Gissen, 2011; Chen, Kishnani, 2012). Estima-se que as formas mais frequentes da doença sejam os tipos I, III e IX, que serão apresentadas separadamente a seguir.

### **2.2.1 Glicogenose Hepática tipo I**

A GSD tipo I é caracterizada pelo acúmulo de glicogênio no fígado e nos rins, ocasionando o aumento destes órgãos. Os dois subtipos da doença (GSD Ia e GSD Ib) são clinicamente indistinguíveis. Em recém-nascidos não tratados, pode-se observar hipoglicemia grave. Já em bebês não tratados, por volta de três meses de vida, observa-se com frequência: hepatomegalia, acidose láctica, hiperuricemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia e convulsões hipoglicêmicas. Outras características clínicas na doença incluem: face de boneca com aumento de bochechas, baixa estatura e abdômen protuberante. Xantoma e diarreia também podem estar presentes (Bali et al 2016).

A forma Ia da doença, também conhecida como doença de Von Gierke, é causada pela deficiência da enzima glicose-6-fosfatase (G6Pase), situada no retículo endoplasmático com expressão principalmente em fígado, rins e intestino. O gene *G6Pase* localiza-se no cromossomo 17q21.31 (Brody et al 1995; Bali et al 2016). Indivíduos com GSD Ia não tratados apresentam retardo de crescimento, resultando em baixa estatura, osteoporose, puberdade tardia, gota, doença renal, hipertensão pulmonar, adenomas hepáticos com potencial para transformação maligna, ovários

policísticos, pancreatite e alterações na função cerebral. Vale destacar que em indivíduos tratados, espera-se importante redução de complicações na vida adulta, puberdade e crescimento normal (Bali et al 2016).

A forma Ib é causada por um defeito no transportador de glicose-6-fosfato (G6PT). O gene *SLC37a4*, mapeado em humanos, encontra-se no cromossomo 11q23.3 (Annabi et al 1998). Neste subtipo, são observadas características clínicas semelhantes ao tipo Ia, porém com achados adicionais de neutropenia e disfunção plaquetária, ocasionando tendência ao sangramento com epistaxe, infecções recorrentes, entre outros. Em pacientes não tratados, ocorre neutropenia crônica após os primeiros anos de vida, que resulta em infecções bacterianas recorrentes e úlceras na mucosa bucal e intestinal (Kishnani et al 2014; Bali et al 2016).

O diagnóstico da GSD I costuma ocorrer pela combinação de achados clínicos, testes bioquímicos e genéticos (Walter et al 2016). Neste sentido, na GSD Ia, pode ser realizada a análise do gene *G6PC*. A pesquisa de mutações em *G6PT* deve ser realizada no caso de pacientes com neutropenia e infecções recorrentes, ou que apresentem outras características clínicas da GSD Ib (Walter et al 2016). Também costuma ser realizada biopsia hepática para diagnóstico, em função de ocorrer atividade enzimática hepática deficiente (atividade catalítica de glicose-6-fosfatase ou atividade do transportador de glicose-6-fosfato) (Bali et al 2016).

A G6Pase e G6PT, conjuntas, formam um complexo funcional responsável pela produção de glicose, catalisando os pontos finais da glicólise e da gliconeogênese (Bali et al 2016). No caso da GSD I, ambas estão alteradas. Por esta produção endógena de glicose estar alterada ou ausente, e pelas rotas alternativas que a enzima glicose-6-fosfato segue, ocorrem alterações metabólicas, especialmente

após curto período de jejum (Bali et al 2016), fazendo com que este subtipo necessite de maior controle dietético.

### **2.2.2 Glicogenose Hepática tipo III**

A GSD III é causada pela deficiência da enzima desramificadora do glicogênio (amilo-1,6-glicosidase). Evidências mostram que o gene *AGL* localiza-se no cromossomo 1p21.2 (Bao et al 1996). Para que ocorra a liberação da glicose do glicogênio, há a necessidade de ação de ambas as enzimas glicogênio fosforilase e desramificadora do glicogênio (Endo et al 2006; Ozen, 2007). Na ausência e/ou deficiência da enzima desramificadora, há a interrupção de glicogenólise nos pontos de ramificação mais externos, e, conseqüentemente, ocorre acúmulo anormal de glicogênio nos órgãos. Portanto, na GSD III, este acúmulo pode acometer fígado, músculo cardíaco e músculos esqueléticos (Dagli et al 2016).

A GSD III possui dois subtipos, tipos IIIa e IIIb. A GSD IIIa é a mais comum, presente em cerca de 85% dos indivíduos afetados, e manifesta-se com comprometimento do fígado e dos músculos. A GSD IIIb, que possui somente envolvimento hepático, compreende cerca de 15% de todas as GSD III. Na infância, as principais características clínicas são: hipoglicemia cetótica, hepatomegalia, hiperlipidemia, aumento de transaminases hepáticas e creatina quinase (CK). Na adolescência e na idade adulta, a doença hepática pode se tornar menos proeminente (Dagli et al 2016).

Em indivíduos não tratados com GSD IIIa, além das características supracitadas, pode-se observar também alterações musculares, devido ao comprometimento hepatomuscular desta forma da doença. A miocardiopatia hipertrófica desenvolve-se com frequência nos pacientes, geralmente durante a

infância, podendo variar de assintomático (frequentemente) à disfunção cardíaca grave, à insuficiência cardíaca congestiva e (raramente) à morte súbita. A miopatia esquelética costuma se manifestar por fraqueza muscular, não sendo muito evidente na infância, mas apresentando progressão lenta, com sintomas mais evidentes na terceira e a quarta década de vida (Dagli et al 2016). Na GSD IIIb, o quadro clínico é semelhante ao tipo IIIa, porém com ausência de sintomas musculares, visto que esta forma afeta apenas o fígado (Chen, Kishnani, 2012; Derks, Smit, 2014; Dagli et al 2016).

O diagnóstico da GSD III, assim como em outras GSDs, ocorre com a suspeita clínica da doença devido aos sintomas de hepatomegalia e hipoglicemia, podendo ocorrer também os achados laboratoriais de elevação em transaminases hepáticas e em CK neste subtipo de GSD. Em geral, o diagnóstico é confirmado através da medida anormal de glicogênio no fígado e/ou músculo, ou ainda por meio da medida da atividade da amilo-1,6-glicosidase no fígado, músculo e nos eritrócitos. Destaca-se que a medida no músculo é fundamental para se possa diferenciar os subtipos GSD IIIa e IIIb (Dagli et al 2016).

### **2.2.3 Glicogenose Hepática tipo IX**

A Glicogenose tipo IX é causada pela deficiência da enzima fosforilase quinase (PhK), sendo subdividida em tipos IXa, IXb e IXc. As características clínicas incluem principalmente: hepatomegalia, retardo de crescimento, hipoglicemia hipercetótica, com tendência de melhora na vida adulta e com o tratamento. Outros achados incluem alteração de parâmetros laboratoriais, com aumento de transaminases hepáticas, colesterol e triglicerídeos, além de fibrose hepática,

podendo evoluir para cirrose quando não tratada ou em pacientes com mau controle metabólico (Goldstein et al 2011).

A GSD IXa é o subtipo mais comum, sendo causada por mutações em *PHKA2*, com localização em Xp22.13. Este subtipo é o único com padrão de herança Ligada ao X. A GSD IXb é causada por alterações no gene *PHKB*, com localização citogenética em 16q12.1, possuindo padrão de herança autossômica recessiva. A GSD IXc é causada por mutações em *PHKG2*, com localização em 16p11.2, também com padrão de herança autossômica recessiva. Na literatura, está descrita incidência estimada de 1:100.000 para deficiência de PhK hepática (Goldstein et al 2011; Walter et al 2016).

O diagnóstico da GSD IX é baseado em achados clínicos, ensaio de atividade da enzima PhK em eritrócitos, tecidos do fígado ou músculo (dependendo da apresentação) e achados confirmatórios em testes genéticos moleculares (Goldstein et al 2011). A GSD IXa frequentemente apresenta manifestações mais leves da doença. Embora o tratamento também inclua dieta restritiva, a ingestão de AMC costuma ser em quantidades menores em comparação com a GSD I, devido à maior tolerância ao jejum (Wolfsdorf, Weinstein, 2003, Goldstein et al 2011; Nalin, 2015)

#### **2.3.4 Tratamento das Glicogenoses Hepáticas**

O tratamento das GSDs hepáticas dependerá do subtipo da doença, mas de forma geral deverá incluir acompanhamento com equipe multidisciplinar, envolvendo principalmente médico e nutricionista, além de outras especialidades da Medicina, Enfermagem, Psicologia e Fonoaudiologia. Busca-se o manejo de parâmetros clínicos (crescimento, estatura e peso, tamanho do fígado e outros órgãos, desenvolvimento motor, parâmetros neuromusculares, pressão arterial, entre outros),



parâmetros laboratoriais (glicose, lactato, função hepática e provas canaliculares, colesterol, triglicerídeos, creatina quinase, cetonas, entre outros) e parâmetros cardíacos (Rake et al 2002; Kishnani et al 2014; Walter et al 2016).

Além do controle dos parâmetros supracitados, outro aspecto importante a ser destacado é o manejo dietético realizado durante toda a vida, dependendo do subtipo de GSD, sendo mais rigoroso em algumas formas da doença, principalmente as que cursam com hipoglicemia. De forma geral, há a necessidade de restrição ou isenção de carboidratos simples (frutose, sacarose, maltose, galactose, lactose), e fornecimento frequente de carboidratos exógenos (por via oral ou enteral), como o AMC, misturado à água, diversas vezes ao dia, incluindo o período noturno, para prevenção da hipoglicemia e distúrbios metabólicos secundários, visto que muitos pacientes não toleram jejum superior a três horas. (Wolfsdorf, Weinstein, 2003; Chen, Kishnani, 2012; Derks, Smit, 2015; Walter et al 2016). Portanto, devido às restrições e à necessidade de alimentação contínua, muitos pacientes possuem indicação de via alternativa de alimentação (Rake et al 2002).

Fazendo uma revisão histórica sobre a evolução do tratamento nas GSDs hepáticas, destaca-se o ano de 1974 com a proposta de dieta contínua para manutenção da normoglicemia e prevenção de alterações metabólicas secundárias (Burr et al 1974). Após, Chen e colaboradores (1984) propõem a utilização de AMC, a cada quatro horas, como alternativa para o tratamento da GSD I, visando o aumento da tolerância ao jejum. Ambas as terapias (infusão contínua e AMC) apresentam bons resultados no controle metabólico dos pacientes com GSD (Derks et al 2013; Shah and O'Dell, 2013). No entanto, destaca-se que o uso do AMC não pode ser adicionado à água morna, quente ou a componentes cítricos, pois esta combinação pode acelerar a hidrólise do amido e diminuir seu tempo de ação no

organismo (Reis et al 1999). Por fim, destaca-se que o transplante hepático também pode ser uma opção no caso de pacientes com complicações graves (Morioka et al 2005).

### **2.3 Dificuldades Alimentares**

Estudos na literatura mostram que as dificuldades alimentares são comuns na infância, podendo afetar 50% das crianças independente do sexo ou de questões socioeconômicas (Carruth et al 2004; Wright et al 2007; Chatoor, 2009; Mascola et al 2010; Benjasuwantep et al 2013; Kerzner et al 2015). Observa-se o aumento no número de estudos sobre este tema nos últimos anos, porém ainda existem lacunas na literatura, principalmente quanto ao consenso da nomenclatura, aos instrumentos e formas de avaliação, à compreensão da dificuldade alimentar, à classificação e gravidade da dificuldade e às formas de intervenção e tratamento de indivíduos saudáveis e com diagnósticos associados, doenças de base ou dificuldades no desenvolvimento. (Kerzner et al 2015, Edwards et al 2015, Junqueira, 2017)

Em um estudo recente, Kerzner e colaboradores (2015) propõem estratégias para classificação das dificuldades alimentares, descrevendo que a dificuldade alimentar frequentemente integra questões orgânicas e comportamentais do paciente, comportamento e estilo alimentar da família, e ainda pode envolver ampla variação na especificidade e gravidade da dificuldade alimentar. De acordo com a literatura, as principais condições orgânicas associadas à dificuldade alimentar são: disfagia, doenças e alterações gastrointestinais, metabólicas e cardiorrespiratórias, anormalidades estruturais e mecânicas, como distúrbios miofuncionais orofaciais, déficits no crescimento, via alternativa de alimentação. Outras questões que também estão relacionadas diretamente são: duração prolongada das refeições, recusa duradoura de alimentos, estresse durante a refeição, falta de autonomia e/ou distração

para favorecer a ingestão dos alimentos, dificuldade para ingerir texturas diferentes, seletividade e fixação pelos mesmos alimentos (Carruth et al 2004; Wright et al 2007; Chatoor, 2009; Dunitz-Scheer et al 2009; Mascola et al 2010; Benjasuwantep et al 2013; Edwards et al 2015; Kerzner et al 2015).

O consenso quanto à nomenclatura a ser adotada permanece um desafio. Kerzner et al (2015) agrupa quatro principais termos comumente utilizados na literatura: “neofobia” (rejeição a alimentos novos ou desconhecidos), “exigente para comer/seletividade alimentar” (refere-se a crianças que selecionam demasiadamente e/ou apresentam sensibilidade alta aos alimentos ou ainda que apresentem inapetência); “transtorno alimentar” (termo que se refere a presença de problema, comumente de ordem grave, com impactos orgânicos, nutricionais ou emocionais na criança); “dificuldade alimentar” (termo amplo que refere-se a presença de qualquer problema ou queixa no processo de alimentação).

Os mesmos autores (Kerzner et al 2015) propõem a seguinte classificação das dificuldades alimentares nestas três categorias principais. Dentre elas: 1) crianças que não comem o suficiente (apetite limitado); 2) crianças que comem uma variedade inadequada de alimentos (ingestão seletiva); 3) crianças com medo de comer (fobia ou aversão alimentar). Propõem que cada categoria seja subdividida e classificada conforme as proposições: erro de percepção dos pais sobre a dificuldade alimentar; questões comportamentais, questões orgânicas, estilo de alimentação dos familiares, variando de leve a grave.

Vale salientar que no caso de indivíduos que apresentem condições orgânicas associadas à dificuldade alimentar, torna-se fundamental a resolução destas situações médicas para melhora do apetite e do comportamento alimentar, sendo que o manejo

nestes casos costuma ser complexo, podendo envolver o uso de vias alternativas de alimentação (Kerzner et al 2015). Em oposição, sabe-se que o uso destes recursos também pode impactar negativamente no comportamento alimentar do indivíduo (Dunitz-Scheer et al 2009).

#### **2.4 Sistema Sensório Motor Oral (Estruturas e Funções Estomatognáticas)**

O sistema sensório motor oral, também denominado como sistema estomatognático (Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia, 2007), é composto por ossos, dentes, articulação temporomandibular, músculos, sistema vascular e nervoso e espaços vazios. Alterações nestes órgãos acarretam em distúrbios de funções estomatognáticas, como sucção, respiração, mastigação, deglutição e fala, podendo comprometer significativamente o processo alimentar, a saúde, a qualidade de vida do paciente (Marchesan, 2005; Silvério et al 2005; Junqueira, 2017). De acordo com a Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia (2007), alterações que envolvam a musculatura orofacial, interferindo no crescimento, desenvolvimento ou funcionamento das estruturas e funções estomatognáticas caracterizam a presença de DMO.

No contexto dos DMOs, entende-se que estes podem impactar de forma negativa na alimentação, devido à dificuldade na sucção, mastigação e deglutição dos alimentos (Junqueira, 2015), pois para que ocorra um adequado desenvolvimento das estruturas e funções orofaciais é necessário que exista uma relação positiva entre forma (estrutura) e função. Em contrapartida, funções orofaciais inadequadas e o uso de hábitos orais deletérios também trazem consequências para o desenvolvimento motor oral e influenciam de forma negativa na oclusão dentária e nas demais estruturas orofaciais (Maciel et al 2007). Portanto, o DMO possui relação

interdependente com a dificuldade alimentar, podendo ser causa ou consequência do problema (Cattoni, 2003; Cattoni, Fernandes, 2009; Kerzner et al 2015).

## **2.5 Sentidos Químicos**

O paladar ou gustação é uma complexa e rica experiência sensorial que relaciona funções emocionais e comportamentais do sistema nervoso central, tais como apetite, preferência inata e aprendizado, além de sobrevivência biológica associada às necessidades metabólicas e nutritivas do corpo, além de reconhecimento de alimentos indesejáveis e letais. Da mesma forma, o olfato é um sentido químico que está relacionado ao prazer, à qualidade de vida e à alimentação na fase preparatória oral e saciedade, estando também associado à sobrevivência biológica no reconhecimento de alimentos estragados ou substâncias tóxicas (Guyton, 2011).

Com base no exposto, entende-se que os processos sensoriais estão relacionados e interferem na alimentação, pois interagem entre si, e com outros sentidos e vias neurais, participando também do controle do apetite e da saciedade, que culminam na iniciação e no término da alimentação (Cambraia, 2004). Estudos na literatura tem investigado possíveis relações entre preferência alimentares (especificamente sobre o sabor dos alimentos), e dificuldades alimentares na Fenilcetonúria, doença genética (erro inato do metabolismo) que necessita tratamento dietético com restrição alimentar e ingestão de fórmula metabólica (Evans et al 2016; Evans et al 2017).

O estudo de revisão de Machado e Mezzomo (2011) também cita que a relação entre respiração oral e modificação no processo geral de alimentação, associada às dificuldades no olfato, paladar e distúrbios miofuncionais orofaciais podem repercutir no estado nutricional, prejudicando o desenvolvimento e equilíbrio

postural do paciente. Os autores também referem a importância do desenvolvimento de mais estudos na área para compreensão da relação entre estes processos e distúrbios.

## **2.6 Sistema sensório motor oral e dificuldades alimentares nas Glicogenoses**

### **Hepáticas**

As condições agudas e crônicas de saúde possuem importante influência no comportamento alimentar, podendo impactar em questões como apetite, fome e saciedade, habilidades motoras, conforto e prazer durante a alimentação, além de questões emocionais e sociais envolvidas no processo alimentar (Junqueira et al 2015; Junqueira, 2017). Diante do exposto, entende-se que o paciente com GSD hepática apresenta diversas questões clínicas, orgânicas e comportamentais, que podem afetar de forma significativa o processo alimentar.

Este grupo de pacientes frequentemente apresenta sintomas e/ou doenças gastrointestinais agudas e crônicas, tais como hepatomegalia, adenomas hepáticos, diarreia, enteropatia, danos na mucosa intestinal, cirrose e carcinoma hepático, entre outros (Rake et al 2002; Weinstein, Wolfsdorf, 2002; Lucchiari et al 2007). Neste contexto, ressalta-se que o conforto alimentar é influenciado significativamente na presença de alterações gastrointestinais, pois causam dores, náuseas, diarreias e diminuição do apetite.

Outro fator importante a ser destacado é a necessidade de ingestão frequente de AMC, misturado à água, no tratamento da doença. No caso da GSD I, a indicação do AMC costuma ser a cada três horas devido à baixa tolerância ao jejum destes pacientes (Weinstein, Wolfsdorf, 2002; Rake et al 2002). Embora não exista clareza

na literatura sobre a interferência do tratamento com AMC no comportamento alimentar dos pacientes, entende-se que a sua administração interfere na relação de fome e saciedade e no padrão mastigatório dos pacientes, visto que estes frequentemente irão substituir alimentos sólidos pela ingestão do AMC, que é apresentado na consistência líquida.

Conforme descrito anteriormente, os hábitos familiares e as questões socioemocionais também possuem importante influência no comportamento alimentar do indivíduo (Cabraia, 2004; Kerzner et al 2015; Edwards et al 2015). Neste contexto, destaca-se a possível relação entre GSDs hepáticas e fobia e/ou aversão alimentar. Visto que os pacientes com GSD hepática necessitam ingerir alimentos conforme dieta restrita de carboidratos simples e em horários pré-determinados, conforme indicação médica e nutricional, entende-se que este fato pode estar interferindo nas relações sociais e emocionais associadas à alimentação, pois frequentemente há a necessidade de ingestão de alimentos diferentes e em horários diversos àqueles dos locais de convivência do paciente.

Ainda referente à dinâmica alimentar e tratamento dietético, entende-se que paciente e familiares podem apresentar quadros de ansiedade e estresse constante na tentativa de evitar a hipoglicemia. Igualmente, existe a necessidade de interromper o sono diariamente para receber AMC 1 a 3 vezes por noite, causando prejuízos importantes. O esforço pode ser exaustivo e a fadiga resultante pode afetar o trabalho e a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias. Além disso, o esgotamento de acordar todas as noites eventualmente leva ao adiamento da administração de uma dose de AMC, o que coloca os indivíduos com GSD em risco extremo de hipoglicemia (Correia et al 2008).

### **Capítulo III – Justificativa, mapa conceitual e objetivos**



### **3 JUSTIFICATIVA**

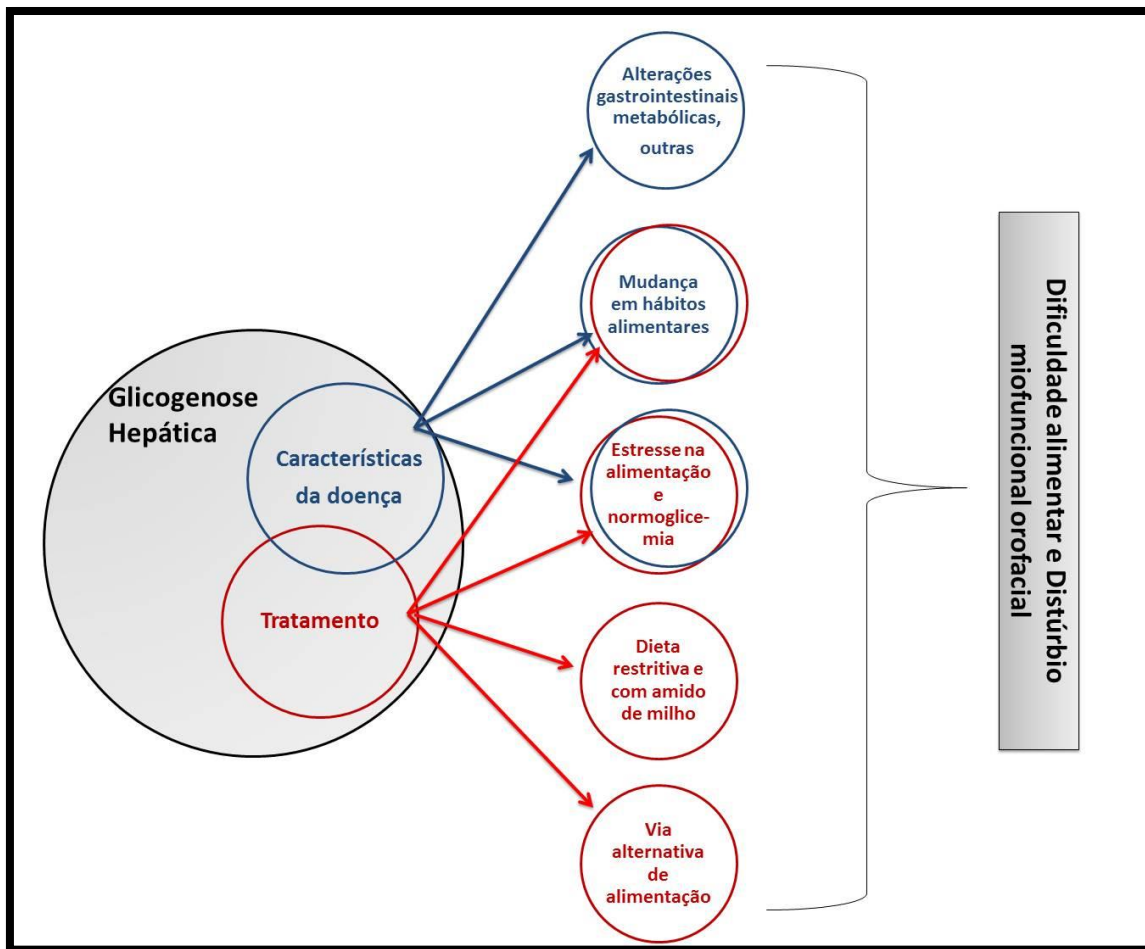
As GSDs hepáticas são doenças genéticas que frequentemente cursam com alterações gastrointestinais, atraso no crescimento, entre outras questões clínicas e laboratoriais principalmente em indivíduos não tratados ou com mau controle metabólico. O tratamento é basicamente dietético, com restrição ou isenção de carboidratos simples e ingestão frequente de AMC para manutenção da normoglicemia. Para tanto, diversos pacientes possuem indicação de via alternativa de alimentação para garantir o aporte calórico necessário e prevenir hipoglicemia, principalmente no período noturno.

A doença, suas possíveis complicações e o tratamento podem interferir na alimentação e no sistema sensorio motor oral do paciente, visto que as questões mecânicas e estruturais orgânicas (como as alterações gastrointestinais, os distúrbios miofuncionais orofaciais e o uso de via alternativa de alimentação como estratégia de tratamento), assim como as questões comportamentais (a exemplo de mudança de hábitos e rotinas alimentares da família, estresse relacionado à alimentação) são causas frequentes de dificuldades alimentares. Neste sentido, destaca-se a insuficiência de estudos na área e a importância da investigação sobre comportamento alimentar e sistema sensorio motor oral nesta doença, visando à identificação de alterações e à compreensão da relação entre os achados e a doença para o oferecimento de intervenções futuras nesta população.

#### **4 MAPA CONCEITUAL**

As GSDs hepáticas são erros inatos do metabolismo do glicogênio. De acordo com o subtipo da doença e com o mau controle metabólico, podem apresentar: atraso no crescimento, baixa estatura, face arredondada, hepatomegalia, hipoglicemia, elevação nos níveis sanguíneos de lactato, colesterol, triglicerídeos e ácido úrico (Kishnani et al 2014; Chen e Kishnani, 2012; Derks, Smit, 2014). O tratamento é basicamente dietético com restrição ou isenção de carboidratos simples e ingestão de AMC, por via oral ou via alternativa de alimentação, diversas vezes ao dia, incluindo o período noturno, pois alguns pacientes não toleram jejum superior a três horas. (Rake et al 2002; Chen, Kishnani, 2012; Derks, Smit, 2015).

As características da doença e o seu tratamento envolvem diversas questões orgânicas e comportamentais que frequentemente estão associadas às dificuldades alimentares e aos distúrbios miofuncionais orofaciais (Cleary et al 2002; Correia et al 2008; Junqueira et al 2015; Flanagan et al 2015; Kerzner et al 2015; Edwards et al 2015). Neste contexto, entende-se que os pacientes com GSD hepática estão suscetíveis ao desenvolvimento de problemas alimentares e distúrbio miofuncional orofacial.



**Figura 3:** Representação esquemática da relação entre características da doença, tratamento e suas repercussões na alimentação e no sistema sensório motor oral.

## **5 OBJETIVOS**

Esta tese teve o objetivo de investigar a ocorrência de dificuldades alimentares e de distúrbios miofuncionais orofaciais, e de investigar a percepção olfativa e gustativa em pacientes brasileiros com GSD hepática que estejam em tratamento.

### **5.1 Objetivo Geral**

Investigar aspectos relacionados ao comportamento alimentar, ao sistema sensorio motor oral e aos sentidos químicos em uma amostra de pacientes brasileiros com GSD hepática em tratamento.

### **5.2 Objetivos Específicos**

1) Investigar a prevalência de dificuldades alimentares em pacientes com GSD hepática, e relacionar os achados com aspectos orgânicos e comportamentais da alimentação e do sistema sensorio motor oral;

2) Investigar a prevalência de distúrbio miofuncional orofacial em pacientes com GSD hepática, e relacionar os achados com aspectos orgânicos e comportamentais da alimentação;

3) Analisar as medidas antropométricas faciais, bem como os aspectos miofuncionais relacionados à aparência e à mobilidade de estruturas orofaciais e de funções de respiração, mastigação e deglutição em pacientes com GSD hepática;

4) Avaliar e mensurar a percepção olfativa e gustativa em pacientes com GSD hepática;

## REFERÊNCIAS

Annabi B et al. The gene for glycogen-storage disease type 1b maps to chromosome 11q23. *Am J Hum Genet.* 1998;62(2):400-405.

Avsar A. Dental findings in a child with glycogen storage disease type IA. *Quintessence Int.* 2007;38(1):e36-40.

Baccetti T, Pierleoni L, Filippi L, Donati MA, Tollaro I, Zammarchi E. Dental and craniofacial findings in a child affected by glycogen storage disease type III. *J Clin Pediatr Dent.* 1994;19(1):55-60.

Bali DS, Chen YT, Austin S, Golstein J. Glycogen Storage Disease Type I. *GeneReview*, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1312/>. Acesso em 16/01/2018.

Bao Y, Dawson TL Jr, Chen YT. Human glycogen debranching enzyme gene (AGL): complete structural organization and characterization of the 5 flanking region. *Genomics.* 1996;38(2):155-165.

Barrett AP, Buckley DJ, Katelaris CH. Oral complications in type 1B glycogen storage disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990;69(2):174-176.

Bartoli A, Bossù M, Sfasciotti G, Polimeni A. Glycogen Storage Disease type Ib: a paediatric case report. *Eur J Paediatr Dent.* 2006;7(4):192-128.

Batista LRV, Moreira EAM, Corso ACT. Alimentação, estado nutricional e condição bucal da criança. *Rev. Nutr.* [online]. 2007;20(2):191-196.

Beauchamp NJ, Dalton A, Ramaswami U, Niinikoski H, Mention K, Kenny P, Kolho KL, Raiman J, Walter J, Treacy E, Tanner S, Sharrard M. Glycogen storage disease

type IX: High variability in clinical phenotype. *Mol Genet Metab.* 2007;92(1-2):88-99.

Benjasuwantep B, Chaithirayanon S, Eiamudomkan M. Feeding problems in healthy young children: prevalence, related factors and feeding practices. *Pediatr Rep* 2013;5(2):38-42.

Brody LC et al. Construction of a transcription map surrounding the BRCA1 locus of human chromosome 17. *Genomics.* 1995;25(1):238-247.

Burr IM, O'Neill JA, Karzon DT, Howard LJ, Greene HL. Comparison of the effects of total parenteral nutrition, continuous intragastric feeding, and portacaval shunt on a patient with type I glycogen storage disease. *J Pediatr.* 1974;85(6):792-795.

Cambraia RPB. Aspectos psicobiológico sdo comportamento alimentar. *Rev. Nutr. Campinas* 2004;17(2):217-225.

Carruth BR, Ziegler PJ, Gordon A, Barr SI. Prevalence of picky eaters among infants and toddlers and their caregivers' decisions about offering a new food. *J Am Diet Assoc.* 2004;104(1):s57-64.

Cattoni DM, Fernandes FDM. Medidas antropométricas orofaciais de crianças paulistanas e norte-americanas: estudo comparativo. *Pró-Fono R. Atual. Cient.* 2009;21(1):25-30.

Cattoni DM. Exame fonoaudiológico: medidas faciais em crianças leucodermas sem queixas fonoaudiológicas. 2003. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Experimental) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Universidade de São Paulo. 2003.

Chen YT, Kishnani PS. Glycogen Storage Disease and Other Inherited Disorders of Carbohydrate Metabolism. In: Longo DL. (Ed.) et al. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2012. v. 2. p. 3198-3203.

Chatoor I. Diagnosis and treatment of feeding disorders in infants, toddlers, and young children. Washington: Zero to Three, 2009.

Chen YT, Kishnani PS. Glycogen Storage Disease and Other Inherited Disorders of Carbohydrate Metabolism. In: Longo DL. (Ed.) et al. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2012. v. 2. p. 3198-3203.

Cleary MA, Walter JH, Kerr BA, Wraith JE. Facial appearance in glycogen storage disease type III. Clin Dysmorphol. 2002;11(2):117-120.

Correia CE, Bhattacharya K, Lee PJ, Shuster JJ, Theriaque DW, Shankar MN, Smit GPA, Weinstein DA. Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib. Am J Clin Nutr 2008;88:1272-1276.

Dagli A, Sentner CP, Weinstein DA. Glycogen Storage Disease Type III. GeneReview, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26372/>. Acesso em 16/01/2018.

De Felício CM, Ferreira CLP. Protocol of orofacialmyofunctional evaluation with scores. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2008;7(3):367-375.

De Felício CM, Medeiros AP, de Oliveira Melchior M. Validity of the 'protocol of oro-facial myofunctional evaluation with scores' for young and adult subjects. J Oral Rehabil. 2012; 39(10):744-753.



Derks TG, Smit GP. Dietary management in glycogen storage disease type III: what is the evidence? *J Inher Metab Dis.* 2015;38(3):545-550.

Dunitz-Scheer M, Levine A, Roth Y, Kratky E, Beckenbach H, Braegger C, Hauer A, Wilken M, Wittenberg J, Trabi T, Scheer PJ. Prevention and Treatment of Tube Dependency in Infancy and Early Childhood. *Infant Child Adolesc. Nutr* 2009;1(2):73-82.

Edwards S, Davis AM, Ernst L, Sitzmann B, Bruce A, Keeler D, Almadhoun O, Mousa H, Hyman P. Interdisciplinary Strategies for Treating Oral Aversions in Children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39(8):899-909.

El-Karakasy H, El-Raziky MS, Anwar G, Mogahed E. The effect of tailoring of cornstarch intake on stature in children with glycogen storage disease type III. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(1-2):195-200.

Endo Y et al. Molecular analysis of the AGL gene: heterogeneity of mutations in patients with glycogen storage disease type III from Germany, Canada, Afghanistan, Iran, and Turkey. *J Hum Genet.* 2006;51(11):958-963.

Evans S, Daly A, Chahal S, Ashmore C, MacDonald J, MacDonald A. The influence of parental food preference and neophobia on children with phenylketonuria (PKU). *Mol Genet Metab Rep* 2017;31(14):10-14.

Evans S, Daly A, Chahal S, MacDonald J, MacDonald A. Food acceptance and neophobia in children with phenylketonuria: a prospective controlled study. *J Hum Nutr Diet.* 2016;29(4):427-433.

Flanagan TB, Sutton JA, Brown LM, Weinstein DA, Merlo LJ. Disordered Eating and Body Esteem Among Individuals with Glycogen Storage Disease. *JIMD Rep.* 2015;19:23-29.

Goldstein J, Austin S, Kishnani P, Bali D. Phosphorylase Kinase Deficiency. *GeneReview*, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55061/>. Acesso em 16/01/18.

Guyton A, Hall JE. *Tratado de fisiologia médica*. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

Hendriksz CJ, Gissen P. Glycogen storage disease. *Paediatrics and Child Health.* 2011;21(2):84-89.

Herzog S, Weisberg S, Blaustein DI. Oral surgical management of a patient with glycogen storage disease type I. *J Oral Maxillofac Surg.* 1986;44(12):999-1002.

Hochuli M, Christ E, Meienberg F, Lehmann R, Krützfeldt J, Baumgartner MR. Alternative nighttime nutrition regimens in glycogen storage disease type I: a controlled crossover study. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(6):1093-1098.

Horvath JJ, Austin SL, Jones HN, Drake EJ, Case LE, Soher BJ, Bashir MR, Kishnani PS. Bulbar muscle weakness and fatty lingual infiltration in glycogen storage disorder type IIIa. *Mol Genet Metab.* 2012;107(3):496-500.

Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Koball G. 'Sniffin' Sticks': Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chem Senses* 1997;22(1):39-52.

Junqueira P. *Por que meu filho não quer comer?* Bauru: idea editora, 2017.

Kerzner B, Milano K, MacLean WC, Berall G, Stuart S, Chatoor I. A Practical Approach to Classifying and Managing Feeding Difficulties. *Pediatrics*. 2015;135(2):344-353.

Kidd SA, Rademeyer C, Roberts GJ, Lee PJ, Lucas VS. Dental disease indices and caries-related microflora in children with glycogen storage disease. *Int J Paediatr Dent*. 2002;12(1):8-13.

Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Bali DS, Boney A, Chung WK, Dagli AI, Dale D, Koeberl D, Somers MJ, Burns Wechsler S, Weinstein DA, Wolfsdorf JI, Watson MS. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2014;16(11):e1.

Machado PG, Mezzomo CL. A relação da postura corporal, da respiração oral e do estado nutricional em crianças – uma revisão de literatura. *Rev. CEFAC*. 2011; 13(6):1109-1118.

Maciel KRA, Albino RCM, Pinto MMA. A prevalência de distúrbio miofuncional orofacial nos pacientes atendidos no ambulatório de pediatria do Hospital Luís de França. *Ver Pediatr*. 2007;8(2):81-90.

Marchesan IQ (Org.). *Fundamentos de fonoaudiologia: aspectos clínicos da motricidade oral*. 2. Ed. rev. e ampliada. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

Mascola AJ, Bryson SW, Agras WS. Picky eating during childhood: A longitudinal study to age 11- years. *Eat Behav*. 2010;11(4): 253–257.

Morioka D, Kasahara M, Takada Y, Corrales JP, Yoshizawa A, Sakamoto S, Taira K, Yoshitoshi EY, Egawa H, Shimada H, Tanaka K. Living donor liver

transplantation for pediatric patients with inheritable metabolic disorders. *Am J Transplant.* 2005;5(11):2754-2763.

Morris SE, Klein MD. *Pre-feeding skills: a comprehensive resource for mealtime development.* 2nd ed. Austin, TX: Pro-Ed, 2000.

Mortellaro C, Garagiola U, Carbone V, Cerutti F, Marci V, Bonda PLF. Unusual Oral Manifestations and Evolution in Glycogen Storage Disease Type Ib. *J Craniofac Surg.* 2005;16(1):45-52

Mueller C et al. Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated “taste strips”. *Rhinology.* 2003;41(1):2-6.

Nalin T. *Glicogenoses hepáticas: estudo do uso de diferentes amidos e caracterização do perfil de parâmetros do metabolismo do ferro (2015).* Tese (Doutorado em Ciências) – Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2015.

Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol.* 2007;13(18):2541-1553.

Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr* 2002;161(1):S20-34

Ralls SA, Marshall EC. Dental management of a patient with glycogen storage disease type I. *J Am Dent Assoc.* 1985;110(5):723-726.

Reis CV, Penna FJ, Oliveira MC, Roquete ML. [Glycogenesis type I]. *J Pediatr (Rio J)*. 1999;75(4):227-236.

Salapata Y, Laskaris G, Drogari E, Harokopos E, Messaritakis J. Oral manifestations in glycogen storage disease type 1b. *J Oral Pathol Med*. 1995;24(3):136-139.

Schochet SS, McCormick WF, Kovarsky J. Light and electron microscopy of skeletal muscle in type IV glycogenesis. *ActaNeuropathol*. 1971;19(2):137-144.

Silvério CC, Sant'Anna TP, Oliveira MF, ocorrência de dificuldade alimentar em crianças com mielomeningocele. *Rev CEFAC*. 2005;7(1):74-81.

Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia. Comitê de Motricidade Orofacial. Vocabulário técnico-científico em motricidade orofacial. São Paulo, 2007.

Verbeek RJ, Sentner CP, Smit GP, Maurits NM, Derks TG, van der Hoeven JH, Sival DA. Muscle Ultrasound in Patients with Glycogen Storage Disease Types I and III. *Ultrasound Med Biol*. 2016;42(1):133-142.

Walter J, Labrune P, Laforêt P. The Glycogen Storage Diseases and Related Disorders. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J (Eds.). *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. 6th ed. Berlin: Springer-Verlag, 2016. p:131-137.

Weinstein DA, Wolfsdorf JI. Effect of continuous glucose therapy with uncooked cornstarch on the long-term clinical course of type 1a glycogen storage disease. *Eur J Pediatr*. 2002;161(1):S35-39.

Wolfsdorf, Weinstein DA. Glycogen storage disease. *Rev Endocr Metab Disord*. 2003;4:95-102.

World Health Organization. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva, Switzerland: WHO, 1995.

World Health Organization. WHO AnthroPlus for Personal Computers Manual: Software for Assessing Growth of the World's Children and Adolescents. Geneva, Switzerland: WHO, 2009.

World Health Organizations. WHO Anthro for Personal Computers Manual: Software for Assessing Growth and Development of the World's Children. Geneva, Switzerland: WHO, 2010.

Wright CM, Parkinson KN, Shipton D, Drewett RF. How do toddler eating problems relate to their eating behavior, food preferences, and growth? *Pediatrics*. 2007;120(4):e1069-1075.



## 6 ARTIGO

Submetido ao Journal of Inherited Metabolic Disease (JMID) em 24/01/2018.

1. **Title:** Feeding difficulties and orofacial myofunctional disorder in patients with Hepatic Glycogen Storage Diseases

2. **Authors:** Chenia Caldeira Martinez<sup>1</sup>, Tássia Tonon<sup>1</sup>, Tatiéle Nalin<sup>1</sup>, Lilia Farret Refosco<sup>2</sup>, Carolina Fischinger Moura de Souza<sup>2</sup>, Ida Vanessa Doederlein Schwartz<sup>1,2,3</sup>.

<sup>1</sup>Post-Graduate Program in Medicine: Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

<sup>2</sup>Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

<sup>3</sup>Department of Genetics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

3. **Corresponding author:** Chenia Caldeira Martinez;

[chenia.martinez@gmail.com](mailto:chenia.martinez@gmail.com); Hospital das Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2350 Ramiro Barcelos St, City of Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. Zip code: 90035-903.

4. Word counts for the text: 2802.

5. Number of figures and tables: 4 tables; none figure.



## **Abstract**

The Hepatic Glycogen Storage Diseases (GSDs) are inborn errors of metabolism whose dietary treatment involves uncooked cornstarch administration and restriction of simple carbohydrate intake. The prevalence of feeding difficulties (FDs) and Orofacial myofunctional disorders (OMDs) in these patients is unknown. **Objective:** To ascertain the prevalence of FDs and OMDs in GSD. **Methods:** This was a cross-sectional, prospective study of 36 patients (19 males; median age, 12.0 years; range, 8.0–18.7 years) with confirmed diagnoses of GSD (type Ia=22; Ib=8; III=2; IXa=3; IXc=1). All patients were being treated by a medical geneticist and a dietitian. Evaluation included a questionnaire for evaluation of feeding behavior, the Orofacial myofunctional evaluation (AMIOFE), olfactory and taste performance (Sniffin' Sticks and Taste Strips tests), and facial anthropometry. **Results:** Nine (25%) patients had decreased olfactory perception and four (11%) had decreased taste perception. Eight patients (22.2%) had decreased perception of sour taste. Twenty-six patients (72.2%) had FD, and 18 (50%) had OMD. OMD was significantly associated with FD, tube feeding, selectivity intake, preference for fluid and semisolid foods, and mealtime stress ( $p<0.05$ ). Thirteen patients (36.1%) exhibited mouth or oronasal breathing, which was significantly associated with selectivity intake ( $p=0.011$ ) and not eating together with the rest of the family ( $p=0.041$ ). Lower swallowing and chewing scores were associated with FD, and with specific issues related to eating behavior ( $p<0.05$ ). **Conclusion:** There is a high prevalence of FDs and OMDs in patients with GSD. Eating behavior, decreased taste and smell perception, and orofacial myofunctional issues are associated with GSD.

**Concise one sentence about manuscript:** Prevalence of feeding difficulties and orofacial myofunctional disorders in patients with hepatic glycogen storage disease.

## GENERAL RULES

### **1. Details of the contributions of individual authors:**

Chenia Caldeira Martinez: author took the lead in design project; acquisition, interpretation, and analysis of data; was responsible for the writing of manuscript

Tássia Tonon: contributed to the design of study; acquisition, interpretation, and analysis of data; revised the manuscript in order to approval the final version.

Tatiéle Nalin and Lilia Farret Refosco: Both coauthors contributed to the conception and design of study; interpretation and analysis of data; revised critically the article in order to approval the final version of this manuscript.

Carolina Fischinger Moura de Souza and Ida Vanessa Doederlein Schwartz: Both coauthors contributed to the idealization; conception and design of study; interpretation and analysis of data; revised critically the article in order to approval the final version of this manuscript.

**2. The name of the corresponding author:** Chenia Caldeira martinez

**3. A competing interest statement:** Chenia Caldeira Martinez, Tatiéle Nalin, Tássia Tonon, Lilia Farret Refosco, Carolina Fischinger Moura de Souza, and Ida Vanessa Doederlein Schwartz declare that they have no conflict of interest.


**4. Details of funding:** Project funded by Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) of Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**5. Details of ethics approval:** The study was approved by the Research Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (protocol no. 150072).

**6. A patient consent statement:** According to the project no. 150072 of Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a written informed consent was obtained from all individuals before participation in the study.

**7. A list of approximately six keywords:** Metabolism, Inborn Errors; Glycogen Storage Disease; Feeding Behavior; Feeding and Eating Disorders; Stomatognathic System; Myofunctional Therapy

**8. Documentation of approval from the Institutional Committee for Care and Use of Laboratory Animals (or comparable committee)**



**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**  
**GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

**COMISSÃO CIENTÍFICA**

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

**Projeto:** 150072  
**Data da Versão do Projeto:** 19/02/2015

**Pesquisadores:**  
IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ  
FILIPPO PINTO VAJRO  
CHENIA CALDEIRA MARTINEZ  
TÁSSIA TONON  
CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA  
TATIELE NALIN

**Título:** Aspectos motores e sensoriais das estruturas e funções estomatognáticas de pacientes com Glicogenose Hepática

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.  
Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Porto Alegre, 27 de maio de 2015.

Prof. José Roberto Goldim  
Coordenador CEP/HCPA

## INTRODUCTION

Hepatic Glycogen Storage Diseases (GSDs) are inborn errors of glycogen metabolism. According to the enzyme defect involved and clinical characteristics, the GSDs are divided into subtypes (Wolfsdorf, Weinstein, 2003; Walter et al 2016) (Table 1). Phenotype depends on the disease subtype and extent of metabolic control, but the major features include growth retardation, short stature, doll-like face, hepatomegaly, hypoglycemia, hyperlactatemia, hypercholesterolemia, and hypertriglyceridemia (Chen, Kishnani, 2012; Kishnani et al 2014; Derks, Smit, 2014) (Table 1).

Treatment can include restricted intake of simple carbohydrates (fructose, maltose, glucose, lactose, galactose), administration of uncooked cornstarch several times a day, including overnight, as some patients do not tolerate fasting for more than 3 hours; and management of clinical and laboratory parameters (Weinstein and Wolfsdorf, 2002; Chen and Kishnani, 2012; Derks and Smit, 2015). Liver transplantation may be indicated for patients with severe complications (Morioka et al 2005). Often, due to the dietary restrictions and continuous feeding, tube feeding is indicated to maintain normoglycemia and proper metabolic control (Rake et al 2002; Weinstein and Wolfsdorf, 2002; Flanagan et al 2015).

Feeding difficulties (FDs) are common in childhood, affecting up to 50% of children regardless of sex or socioeconomic status. Causes include a variety of organic and behavioral issues, as well as the feeding style of the caregivers; specific features and severity vary widely (Carruth et al 2004; Wright et al 2007; Dunitz-Scheer et al 2009; Mascola et al 2010; Benjasuwantep et al 2013; Edwards et al 2015; Kerzner et al 2015). Kerzner (2015) classifies FDs into three categories

(limited appetite, selective intake, and fear of feeding), and stresses also that difficulties may be related to misperception on the part of the parents, behavioral or organic factors, or due to family feeding style.

The main organic conditions associated with FD are: dysphagia; gastrointestinal, metabolic and cardiorespiratory abnormalities; structural/mechanical abnormalities; orofacial myofunctional disorders (OMDs); growth failure; and tube feeding. Other issues that are also directly related include prolonged mealtimes, food refusal, mealtime stress, lack of autonomy to self-feed, lack of distractions to increase intake, difficulty in eating foods with different textures, and picky eating (Carruth et al 2004; Wright et al 2007; Dunitz-Scheer et al 2009; Mascola et al 2010; Benjasuwantep et al 2013; Edwards et al 2015; Kerzner et al 2015).

Although research has been conducted in GSDs (Shah and O'Dell, 2013; Deran et al 2013; Flanagan et al 2015; Walter et al 2016), few studies have sought to correlate GSD with OMD and FDs, and few scales for assessment of feeding behavior have been validated for the Brazilian population and for patients with GSD. GSDs are particularly susceptible to FDs, since both the disease and their treatment are associated with risk factors for the development of these disorders. Poor acceptance of dietary plans by patients and families are also a concern (Correia et al 2008; Santos et al 2014; Junqueira et al 2015; Flanagan et al 2015; Junqueira, 2017). Within this context, the present study aimed to investigate FDs, OMDs, and olfactory and gustatory perception in Brazilian patients with hepatic GSDs.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Sample**

This was a cross-sectional, prospective study of 36 patients (19 males, 17 females; median age, 12.0 years; range, 8.0–18.7 years) with confirmed diagnoses of GSD (type Ia, n=22; Ib, n=8; III, n=2; IXa, n=3; IXc, n=1) who were being treated at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a referral center in Southern Brazil. Data were collected from 2015 to 2017. A convenience sampling strategy was used. The sample profile is described in Table 2. Due to similarities in clinical characteristics and treatment, GSD subtypes were pooled as “subtype I” (Ia and Ib) and “other subtypes” (III and IX). Treatment included follow-up by an interdisciplinary team (a medical geneticist specializing in inborn errors of metabolism, a specialized dietitian, nurse, and clinical psychologist; other specialties by consultation request) with visits every three months; control of clinical and laboratory parameters; dietary management; and group therapy. Individuals under the age of 5 were excluded according to the test's age cut-off. The study was approved by the Institutional Review Board of the local where it was carried out (protocol no. 150072), and written informed consent was obtained from all individuals before participation in the study

(Table 2)

### **Procedures**

Clinical information was collected from medical records and through a structured interview with the patient about feeding difficulties. Family caregivers answered the questionnaire in case of patients unable to understand the questions. To investigate dietary habits and feeding difficulties, a questionnaire of relevant items was constructed according to Edwards et al (2015) and Kerzner et al (2015). Items

related to organic issues assessed weight, height, body mass index, use of alternative feeding routes (gastrostomy or nasoenteric/nasogastric tube) for more than 1 year (whether in childhood or at the time of evaluation), exclusive breastfeeding for 6 months or more, cornstarch dose, full or mixed oral feeding, and presence of gastrointestinal conditions, signs, or symptoms. Relevant behavioral signs and issues included selective intake (picky eating), fear of feeding (or aversion to new and different foods), complaining of prolonged mealtimes, mealtime stress (e.g., parents' and/or caregivers' insistence on offering food, constant resistance and/or refusal to feed, especially in childhood), preference for fluid and/or semisolid foods, and family eating habits (e.g., not eating together). The presence of "eating difficulties" was determined on the basis of self-reports by patients/family members, clinical evaluation by the researcher, and presence of one or more of the aforementioned behaviors.

Clinical evaluations were performed on the same day by a trained speech–language pathologist with experience in administration of all the study scales. The instruments were: a) a validated protocol for investigation of OMD, the protocol of Orofacial Myofunctional Evaluation with Scores (AMIOFE) (De Felicio, 2008; De Felicio et al 2012). This scale measures quantitative and qualitative aspects including appearance, posture, and mobility of components of the stomatognathic system (lips, tongue, jaw, cheeks, face, palate) and functions (breathing, chewing, and swallowing). A score <88 is considered indicative of orofacial myofunctional disorder; b) analysis of olfactory perception by the *Sniffin' Sticks* test, considering a score <10 as the cutoff point for suspected olfactory disturbance in individuals aged  $\geq 11$  years; c) analysis of taste perception by the *Taste Strips* test, considering a total score <9 as the cutoff point for suspected gustatory disturbance, and <2 points for the

sour taste as a suspected decrease in taste perception in subjects aged  $\geq 11$  years. Sour taste was assessed separately, because it is often present in foods restricted in the diet of patients with hepatic GSDs; and d) facial anthropometry, performed using an adapted version of the protocol proposed by Cattoni (2003). With the individual seated, with the head at rest and the lips occluded, a Digimess Pro-Fono model digital caliper was used to obtain the following measurements: height of the upper third of the face (Tr–G); height of the middle third of the face (G–Sn); height of the lower third of the face (Sn–Gn); height of the upper lip (Sn–Sto); height of the lower lip (Sto–Gn); distance between the outer corner of the eye and the *cheilion* (labial commissure) on the right and left sides of the face (Ex–Ch). Three measurements were obtained, always by the same researcher, and the average taken into account for analysis.

#### Statistical Analysis

The chi-square, Fisher's exact, Mann–Whitney *U*, and Spearman correlation tests were used for nonparametric variables. Repeated-measures analysis of variance (ANOVA) with Bonferroni's post-hoc correction was used for parametric variables. The Kolmogorov–Smirnov test was used to evaluate the assumption of normality. The significance level was set at 5% ( $p \leq 0.05$ ).

## RESULTS

Assessment of smell and taste perception was performed in 22 patients (61.1% of the sample), all aged  $\geq 11$  years, in accordance with the test recommendations. Regarding olfactory perception, the median score was 10.0 (8.8–11.25) points. Nine patients (25%) had scores below the cutoff point, indicating



hyposmia. For taste perception, the median score was 11.5 (10.0–14.0) points. Four patients (11.1%) had scores below the cutoff point for all flavors, suggesting hypogeusia. The scale for sourness alone ranges from zero to four points. The sample median was 3.0 (0.8–3.0) points, with eight patients (22.2%) having a score indicative of decreased sour taste perception.

Variables related to the reduction of olfactory, gustatory and sourness perception were compared to behavioral issues regarding food. Decreased olfactory perception was associated with selectivity intake ( $p=0.027$ ), while decreased sourness perception was associated with preference for fluid and/or semisolid foods ( $p=0.006$ ) by Fisher's exact test.

Findings related to feeding behavior were analyzed and compared to feeding difficulties and orofacial myofunctional scale scores (Table 3). Regarding stomatognathic functions, one patient presented with mouth breathing and 12 (33.33%) with oronasal-type breathing. Both breathing patterns, together, were associated with selective intake ( $p=0.011$ ) and non-participation in family meals ( $p=0.014$ ). Mastication could not be assessed in three children due to lack of oral feeding secondary to complete food refusal. In these cases, the minimum score of one point was assigned, in accordance with test recommendations. Dysphagia was excluded in all cases by clinical assessment. Total orofacial myofunctional score was correlated with age ( $r=0.493$ ,  $p=0.002$ ) by Spearman Correlation test, suggesting that younger individuals had lower test scores (Table 3)

Table 4 presents an analysis of posture/appearance and mobility of orofacial structures and functions, and the facial anthropometric measurements, both stratified by age range. Comparison of anthropometric values and the sex variable in adults

revealed that, in males, the height of the lower third of the face was significantly larger ( $p=0.041$ ). Comparison between the facial thirds showed that the middle third was significantly smaller than the upper third ( $p<0.001$ , repeated-measures ANOVA with post-hoc Bonferroni correction), while there was no difference between the middle and lower thirds ( $p=0.117$ ) (Table 4).

## **DISCUSSION**

This was the first study in the literature to include a speech–language pathology viewpoint in the investigation of orofacial myofunctional issues and feeding behavior, as well as evaluate the possible association of these issues with the senses of smell and taste, in a sample of patients with hepatic glycogen storage diseases. Our findings indicate that feeding difficulties and orofacial myofunctional disorders are prevalent in this population, which may be particularly susceptible to the development of stomatognathic abnormalities.

GSD Ia was the most prevalent subtype in our sample, which is consistent with the literature (Janecke et al 2001; Chou et al 2002). Our findings regarding body mass index, which was mostly indicative of normal weight or overweight, provides further evidence that growth curves may not be a good indicator of feeding difficulties, as reported in previous studies (Benjasuwantep et al 2013). In the case of GSD, overweight or obesity correlate with the need for frequent administration of foods rich in carbohydrate or protein of high biological value, whether orally or by alternative routes (Santos et al 2014), regardless of the presence of feeding difficulties or acceptance by the patient.

In this sample, alternative feeding routes were used in a substantial portion of patients, which is consistent with the need for uninterrupted dietary treatment to prevent fatal hypoglycemia. It is also worth noting that three patients presented with complete refusal of oral feeding secondary to progressive food refusal. Although alternative feeding routes are a necessary resource for some patients with GSD (Rake et al 2002), tube feeding is known to cause adverse events, including negative impacts in the stomatognathic system and hinder swallowing and feeding behavior (Dunitz-Scheer et al 2009; Gomes et al 2015).

The study participants exhibited reduced olfactory and taste perception, and we identified an association between this reduced perception and feeding issues. These findings are consistent with the literature on feeding difficulties (Dunitz-Scheer et al 2009, Edwards et al 2015, Evans et al 2017). It is well known that varied sensory experiences in childhood feeding (olfactory, gustatory, tactile, involving different textures and thicknesses) play an important role in promoting proper and pleasant eating habits. It is understood that, in hepatic GSDs, olfactory and taste perception may be limited by the lack of stimuli caused by the highly restrictive diet, particularly regarding fruits and some vegetables.

We also found a high prevalence of feeding difficulties in the sample, which suggests that individuals with hepatic GSDs have a higher frequency of selective intake and fear of feeding than children without these diseases (Benjasuwantep et al 2013). Accordingly, Kerzner et al (2015) and Edwards et al (2015) note that children with chronic diseases or behavioral issues tend to develop feeding difficulties. A study by Evans et al (2017) in patients with phenylketonuria, an inborn error of metabolism which also requires a restrictive diet for proper management, showed that these patients exhibit food neophobia regardless of their family eating habits.

The author suggested that this phobia is mainly caused by fear of eating foods that may be forbidden in the patient's diet.

The high frequency of negative eating situations and behaviors identified in this sample corroborates previous studies showing that gastrointestinal abnormalities, orofacial myofunctional disorders, and the use of alternative feeding routes are mechanical and structural factors that frequently cause feeding difficulty. Family habits and unfavorable and stressful environments have also been described as behavioral factors that predispose to food refusal and selective intake (Dunitz-Scheer et al 2009; Kerzner et al 2015; Edwards et al 2015). Benjasuwantep et al (2013) reported that children with eating problems tend to eat at the table with their families less often and have prolonged feeding times.

Within this context, we identified that several participants in our sample did not eat meals as a family, and found an association between GSD type I and feeding difficulty. These findings may be related to the high overall prevalence of feeding difficulty in the sample, as individuals with feeding problems often do not eat at the family table (Dunitz-Scheer et al 2009; Benjasuwantep et al 2013), as well as to the disease itself and its treatment, since patients with hepatic GSD need to eat at the prescribed time, which may diverge from family mealtimes (Rake et al 2002; Weinstein and Wolfsdorf, 2002; Flanagan et al 2015). In the case of GSD type I, dietary control is associated with even greater restrictions and need for even more frequent intake of uncooked cornstarch to maintain normoglycemia and prevent secondary metabolic disorders than in other GSD subtypes (Rake et al 2002; Flanagan et al 2015).

In the present sample, the youngest patients and those with feeding difficulties performed worse on the orofacial myofunctional test. This finding is consistent with previous studies describing that structural and mechanical abnormalities, such as OMDs, can cause feeding difficulties (mainly selective intake and food aversion). Refusal of solid or difficult-to-chew foods is usually due to changes in breathing, swallowing, and mastication patterns, as well as aversive behaviors due to gagging, odynophagia, and increased protective oral reflexes (Dunitz-Scheer et al 2009; Kerzner et al 2015; Edwards et al 2015). Mouth breathing is also associated with musculoskeletal changes and reduced development of the middle third of the face, as muscle forces may promote adequate or inadequate stimulation for stomatognathic structures growth and development (Ferreira, 1999; Rodrigues, 1999; Junqueira et al 2010; Machado and Mezzomo, 2011).

The facial anthropometric findings of our sample were compared to previous Brazilian studies and with Caucasian samples, due to ethnic issues related to facial growth and development (Suguino et al 1996; Cattoni, 2003; Cattoni and Fernandes, 2009). Our participants exhibited a shorter middle third of the face compared to the upper third. This corroborates the findings of Cleary et al. (2002), who described midface hypoplasia in patients with GSD type III, and disagrees with those of Suguino et al (1996), who found equal proportions between the thirds of the face in a sample of healthy Caucasians. Other anthropometric measurements were consistent with the literature (Suguino et al 1996; Cattoni, 2003; Cattoni and Fernandes, 2009), with men exhibiting a larger lower third of the face compared to women, and range of mouth opening remaining within normal limits (Bianchini, 1998).

We conclude that there is a high prevalence of feeding difficulties and orofacial myofunctional disorders in Brazilian patients with hepatic GSD, as well as

an association between feeding behavior characteristics, orofacial myofunctional performance, and GSD type I. Likewise, our suspicion of decreased olfactory and taste perception in these patients was confirmed, especially for sourness. Weaknesses of this study include the fact that no validated protocol was used to assess feeding behavior, the small sample size, and the single-center design, which might have influenced dietary treatment practices and the eating habits of patients.

Our results indicate that individuals with hepatic GSD may be inordinately susceptible to orofacial myofunctional disorders and feeding difficulties, due to factors related to the disease itself, to its treatment, and to eating habits. We suggest that further research on this topic be conducted to confirm whether olfactory and taste perception are reduced in these patients and investigate possible causes for these reductions, as well as to support early identification of eating disorders and feeding difficulties and development of therapeutic interventions to address these issues.

## REFERENCES

Bali DS, Chen YT, Austin S, Golstein J (2016) Glycogen Storage Disease Type I. GeneReview. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1312/>. 16/01/2018.

Benjasuwantep B, Chaithirayanon S, Eiamudomkan M (2013) Feeding problems in healthy young children: prevalence, related factors and feeding practices. *Pediatr Rep* 5(2):38-42.

Bianchini EMG (1998) Mastigação e ATM: avaliação e terapia. In: Marchesan IQ. *Fundamentos em Fonoaudiologia – aspectos clínicas da motricidade oral*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 37-49.

Carruth BR, Ziegler PJ, Gordon A, Barr SI (2004) Prevalence of picky eaters among infants and toddlers and their caregivers' decisions about offering a new food. *J Am Diet Assoc* 104(1):s57-64.

Cattoni DM (2003) Exame fonoaudiológico: medidas faciais em crianças leucodermas sem queixas fonoaudiológicas. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Experimental) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Universidade de São Paulo. 2003.

Cattoni DM, Fernandes FDM (2009) Medidas antropométricas orofaciais de crianças paulistanas e norte-americanas: estudo comparativo. *Pró-Fono R. Atual. Cient* 21(1):25-30.

Chou JY, Matern D, Mansfield BC, Chen YT (2002) Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase complex. *Curr Mol Med* 2(2):121-143.

Cleary MA, Walter JH, Kerr BA, Wraith JE (2002). Facial appearance in glycogen storage disease type III. *Clin Dysmorphol* 11(2):117–120.

Correia CE et al (2008) Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib. *Am J Clin Nutr* 88:1272–1276.

Dagli A, Sentner CP, Weinstein DA (2016) Glycogen Storage Disease Type III. *GeneReview*, 2016. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26372/>. 16/01/2018.

De Felício CM, Ferreira CLP (2008) Protocol of Orofacial myofunctional evaluation with scores. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 7(3):367-375.

De Felício CM, Medeiros AP, de Oliveira Melchior M (2012) Validity of the 'protocol of oro-facial myofunctional evaluation with scores' for young and adult subjects. *J Oral Rehabil* 39(10):744-753.

Dunitz-Scheer M et al (2009) Prevention and Treatment of Tube Dependency in Infancy and Early Childhood. *Infant Child Adolesc. Nutr* 1(2):73-82.

Edwards S et al (2015) Interdisciplinary Strategies for Treating Oral Aversions in Children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 39(8):899-909.

Evans S, Daly A, Chahal S, Ashmore C, MacDonald J, MacDonald A (2017) The influence of parental food preference and neophobia on children with phenylketonuria (PKU). *Mol Genet Metab Rep* 14:10-14.

Ferreira ML (1999) A incidência de respiradores bucais em indivíduos com oclusão classe II. *J Bras Fonoaudiol* 1(1):83-96.



Flanagan TB, Sutton JA, Brown LM, Weinstein DA, Merlo LJ (2015) Disordered Eating and Body Esteem Among Individuals with Glycogen Storage Disease. *JIMD Rep.* 2015;19:23-29.

Gomes CA Jr et al (2015) Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for adults with swallowing disturbances. *Cochrane Database Syst Rev* 5: Article number CD008096.

Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G (1997) 'Sniffin' Sticks': Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chem Senses* 22(1):39-52.

Janecke AR, Mayatepek E, Utermann G (2001) Molecular genetics of type 1 glycogen storage disease. *Mol Genet Metab* 73(2):117-125.

Junqueira P, Marchesan IQ, de Oliveira LR, Ciccone E, Haddad L, Rizzo MC (2010) Speech-language pathology findings in patients with mouth breathing: multidisciplinary diagnosis according to etiology. *Int J Orofacial Myology* 36:27-32.

Kerzner B, Milano K, MacLean WC Jr, Berall G, Stuart S, Chatoor I (2015) A Practical Approach to Classifying and Managing Feeding Difficulties. *Pediatrics* 135(2):344-353

Machado PG, Mezzomo CL (2011) A relação da postura corporal, da respiração oral e do estado nutricional em crianças – uma revisão de literatura. *Rev. CEFAC.* 2011; 13(6):1109-1118.

Mascola AJ, Bryson SW, Agras WS (2010) Picky eating during childhood: A longitudinal study to age 11- years. *Eat Behav* 11(4):253–257.

Morioka D et al (2005) Living donor liver transplantation for pediatric patients with inheritable metabolic disorders. *Am J Transplant* 5(11):2754-2763.

Mueller C et al (2003) Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated “taste strips”. *Rhinology* 41(1):2-6.

Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP (2002) Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr* 161(1):S20-34

Rodrigues KA (1999) Mordida aberta anterior dento alveolar: critérios de seleção para indicação de grade palatina e/ou encaminhamento fonoaudiológico. *Rev Soc Bras Fonoaudiol* 3(5): 42-49.

Santos BL et al (2014) Glycogen storage disease type I: clinical and laboratory profile. *J Pediatr* 90(6):572-579.

Shah KK, O'Dell SD (2013) Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycaemia in glycogen storage disease type 1a: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet* 26(4):329-339.

Suguino R, Ramos L, Terada HH, Furquim LZ, Maeda L, Silva Filho OG (1996) Análise facial. *Rev. Dent. Press Ortodon. Ortop. Facial* 1(1):86-107.

Walter J, Labrune P, Laforêt P (2016) The Glycogen Storage Diseases and Related Disorders. In Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J (Eds.). *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. 6th ed. Berlin: Springer-Verlag, 131-137.

Weinstein DA, Wolfsdorf JI (2002) Effect of continuous glucosetherapy with uncooked cornstarch on the long-term clinicalcourse of type 1a glycogen storage disease. Eur J Pediatr 161:S35–S39

Wolfsdorf, Weinstein DA (2003) Glycogen storage disease. Rev Endocr Metab Disord 4:95-102.

World Health Organization (1995) Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva, Switzerland: WHO.

World Health Organization (2009) AnthroPlus for Personal Computers Manual: Software for Assessing Growth of the World's Children and Adolescents. Geneva, Switzerland.

World Health Organizations (2010) Anthro for Personal Computers Manual: Software for Assessing Growth and Development of the World's Children. Geneva, Switzerland.

Wright CM, Parkinson KN, Shipton D, Drewett RF (2007) How do toddler eating problems relate to their eating behavior, food preferences, and growth? Pediatrics 120(4):e1069-1075.

## TABLES

**Table 1:** Clinical characteristics and subtypes of Hepatic Glycogen Storage Disease

Subtype (MIM)	Enzyme	Gene	Inheritance	Clinical Characteristics	Treatment
<b>0 (240600)</b>	Glycogen synthetase	GYS2	AR	Ketotic hypoglycemia, hyperlacticemia, hyperlipidemia, hyperlipidicemia, without hepatomegaly.	Hyperproteic diet, and intake of complex carbohydrates; uncooked cornstarch intake.
<b>Ia (232200)</b>	Glucose-6-phosphatase	G6PC	AR	Hypoglycemia, hepatomegaly, lactic acidosis, hyperuricemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, and growth retardation	Uncooked cornstarch intake, restriction of galactose, fructose, lactose e sucrose
<b>Ib (232220)</b>	Glucose-6-phosphate exchanger	SLC37A4	AR	Similar to Ia, with neutropenia (Recurrent infections, inflammatory bowel disease/ enterocolitis)	Uncooked cornstarch intake, restriction of galactose, fructose, lactose e sucrose; Filgastrim administration
<b>IIIa e IIIb (232400)</b>	Glycogen debranching enzyme	AGL	AR	Hepatomegaly, ketotichypoglycemia, growth retardation, elevated serum concentrations of transaminases and CK. In IIIasubtype, also present skeletal myopathy and cardiomyopathy	Uncooked cornstarch intake, hyperproteic diet, and restriction of sucrose intake;
<b>IV (232500)</b>	Glycogen branching enzyme	GBE1	AR	Hepatomegaly, growth retardation and cirrhosis	Liver transplantation in cases with liver failure
<b>VI (231700)</b>	Glycogen phosphorylase, liver form	PYGL	AR	Hepatomegaly, growth retardation, ketotic hypoglycemia, hyperlipidemia	Frequent intake of complex carbohydrates or cornstarch in some cases
<b>IXa1 e IXa2 (306000)</b>	Phosphorylase kinase ( $\alpha$ subunit)	PHKA2	XL	Hepatomegaly, growth retardation, hypoglycemia, hyperlipidemia, and elevated serum concentrations of transaminases	Uncooked cornstarch intake, hyperproteic diet, and to avoid large amounts of sucrose
<b>IXb (261750)</b>	Phosphorylase kinase ( $\beta$ subunit)	PHKB	AR	Similar toIXa	Similar toIXa
<b>IXc (613027)</b>	Phosphorylase kinase ( $\delta$ subunit)	PHKG2	AR	Similar to IXa, with cirrhosis	Similar toIXa
<b>XI (227810)</b>	Glucose transporter 2	GLUT2	AR	Hypoglycemia,severe growth retardation, liver and kidney increased	Restriction of galactose intake, water and uncooked cornstarch intake, electrolytes and vitamin D administration.

AR (autosomal recessive); XL (X-linked inheritance). References: Wolfsdorf and Weinstein (2003); Beauchamp et al (2007); Dagli et al (2016); Bali et al (2016); Chen et al (2014); Nalin (2015)

**Table 2:** Hepatic Glycogen Storage Disease – Sample Characterization Data (n= 36)

Sample Characterization	N
Weight (kg)	47 (31.1 – 71.6)
Height (cm)	143 (125 – 154.5)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) for child (n=28)	22.3 (18.7 – 25.8)
Weight for age (z-score)	1.9 (0.7 – 3.1)
Height for age (z-score)	-0.2 (-1.4 – 0.5)
Normal	9 (25.0%)
Overweight	7 (19.4%)
Obese	12 (33.3%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) for adults (n=8)	26.1 (24.7 – 29.8)
Normal	4 (11.1%)
Overweight	2 (5.6%)
Obese	2 (5.6%)
Cornstarch (grams per day)	326.0 (253.5 – 394.5)
Period of treatment with the same team (years)	5 (1.0 – 7.0)
Feeding tube (number of patients)	15 (41.7%)
Nasoenteric tube	2 (5.6%)
Gastrostomy	12 (36.1%)
Oral feeding	
Total	28 (77.7%)
Non-oral feeding	3 (8.3%)
Oral and tube feeding	5 (13.8%)

Data presented by frequency (percentage), median (interquartile range). BMI (Body Mass Index); Feeding tube (nasenteric tube or gastrostomy). BMI classification by WHO (1995, 2009, 2010), considering child  $\leq 19$  years, adults  $>19$  years old.

**Table 3:** Hepatic Glycogen Storage Disease - Comparison between feeding difficulty and orofacial myofunctional evaluation scores with feeding aspects (n=36)

	Sample Prevalence (n=36)	Feeding Difficulty (n=26)	Scores of Orofacial Myofunctional Evaluation						
	n (%)	n (%)	p-value	Total Score	p-value	Deglutition Score	p-value	Mastication Score	p-value
<b>Feeding Difficulty</b>	26 (72.2%)			84.5 (81.2 – 90.0)	<b>0.001*</b>	12.0 (10.5 – 13.0)	<b>0.001*</b>	4.5 (3.0 – 6.0)	<b>0.009*</b>
Selectivity intake	23 (63.9%)	22 (84.6%)	<b>&lt;0.001*</b>	84.0 (79.0 – 89.0)	<b>&lt;0.001*</b>	12.0 (9.0 – 13.0)	<b>0.004*</b>	4.0 (2.0 – 6.0)	<b>0.001*</b>
Preference for fluid/semisolid foods	21 (58.3%)	19 (73.1%)	<b>0.007*</b>	84.0 (77.5 – 87.0)	<b>&lt;0.001*</b>	11.0 (8.5 – 13.0)	<b>&lt;0.001*</b>	5.0 (3.0 – 6.0)	<b>0.051*</b>
Prolonged mealtimes	18 (50.0%)	14 (53.8%)	0.360	84.0 (80.5 – 90.2)	<b>0.038*</b>	12.5 (11.0 – 14.0)	0.532	5.0 (2.7 – 7.0)	0.322
Mealtime stress	19 (52.8%)	16 (61.5%)	0.139	84.0 (79.0 – 90.0)	<b>0.010*</b>	12.0 (9.0 – 13.0)	<b>0.058*</b>	5.0 (3.0 – 6.0)	<b>0.030*</b>
Not eating together with the family	14 (38.8%)	14 (53.8%)	<b>0.003*</b>	84.6 (76.5 – 89.2)	<b>0.019*</b>	12.0 (8.0 – 12.2)	<b>0.008*</b>	5.0 (1.7 – 6.0)	<b>0.088*</b>
Gastrointestinal conditions	13 (36.1%)	12 (46.2%)	0.060	85.0 (84.0 – 98.2)	0.339	12.0 (8.5 – 13.5)	0.152	5.0 (4.0 – 6.5)	0.690
Fear of feeding (or food aversion)	11 (30.6%)	11 (42.3%)	<b>0.016*</b>	83.0 (69.0 – 90.0)	<b>0.010*</b>	11.0 (8.0 – 12.0)	<b>0.015*</b>	5.0 (1.0 – 6.0)	0.282
<b>Tube Feeding &gt;1 year</b>	15 (41.7%)	13 (50.0%)	0.142	84.0 (76.0 – 88.0)	<b>0.012*</b>	11.0 (9.0 – 13.0)	<b>0.008*</b>	5.0 (2.0 – 6.9)	0.077
<b>Exclusive breastfeeding ≥6 months</b>	25 (69.4%)	21 (80.8%)	<b>0.039*</b>	87.0 (82.0 – 91.5)	0.256	12.0 (11.0 – 14.0)	0.728	5.0 (3.5 – 7.0)	0.446
<b>GSD subtype</b>									
Ia and Ib subtypes	30 (83.3%)	24 (92.3%)	<b>0.039*</b>	86.5 (82.0 – 92.2)	0.195	12.0 (11.0 – 14.2)	0.283	5.0 (3.7 – 7.0)	0.534

\*Statistical significance by Fisher’s Exact test to “feeding difficulty” and by Mann-Whitney test to “scores of orofacial myofunctional evaluation” (p≤0.05). Data presented by frequency (percentage), median (interquartile range).

**Table 4:** Hepatic Glycogen Storage Disease - Children and adults in the specific abilities of orofacial myofunctional test and in the facial anthropometry measurements (n=36)

<b>Data by Age Range</b>									
	<b>Child</b> ≤12 years old (n=22)			<b>Teenagers and adults</b> >12 years old (n=14)					
	Median (IQR)	Min	Max	Median (IQR)	Min	Max	Median (IQR)	Min	Max
<b>Posture/appearance</b>									
Lips	3.0 (2.0 – 3.0)	2.0	3.0	3.0 (3.0 – 3.0)	2.0	3.0	3.0 (2.0 – 3.0)	2.0	3.0
Mandible/maxilla	2.0 (2.0 – 3.0)	2.0	3.0	3.0 (2.0 – 3.0)	2.0	3.0	3.0 (2.0 – 3.0)	2.0	3.0
Cheeks	2.0 (2.0 – 3.0)	2.0	3.0	3.0 (2.0 – 3.0)	2.0	3.0	3.0 (2.0 – 3.0)	2.0	3.0
Face	2.0 (2.0 – 3.0)	2.0	3.0	2.5 (2.0 – 3.0)	2.0	3.0	3.0 (2.0 – 3.0)	2.0	3.0
Tongue	3.0 (2.0 – 3.0)	2.0	3.0	3.0 (2.0 – 3.0)	2.0	3.0	3.0 (2.0 – 3.0)	2.0	3.0
Palate	3.0 (2.0 – 3.0)	1.0	3.0	3.0 (2.8 – 3.0)	1.0	3.0	3.0 (2.8 – 3.0)	1.0	3.0
<b>Movements</b>									
Lips	10.0 (9.8 – 11.3)	6.0	12.0	11.0 (9.5 – 12.0)	8.0	12.0	11.0 (9.5 – 12.0)	8.0	12.0
Tongue	17.0 (15.8 – 18.0)	12.0	18.0	18.0 (16.8 – 18.0)	14.0	18.0	18.0 (16.8 – 18.0)	14.0	18.0
Jaw	14.0 (12.0 – 15.0)	11.0	15.0	15.0 (14.8 – 15.0)	9.0	15.0	15.0 (14.8 – 15.0)	9.0	15.0
Cheeks	12.0 (10.8 – 12.0)	4.0	12.0	12.0 (11.0 – 12.0)	7.0	12.0	12.0 (11.0 – 12.0)	7.0	12.0
<b>Functions</b>									
Breathing	2.0 (2.0 – 3.0)	1.0	3.0	3.0 (3.0 – 3.0)	2.0	3.0	3.0 (3.0 – 3.0)	2.0	3.0
Deglutition	12.0 (11.0 – 13.0)	5.0	14.0	14.5 (11.8 – 15.0)	9.0	15.0	14.5 (11.8 – 15.0)	9.0	15.0
Mastication	5.0 (2.8 – 6.3)	1.0	10.0	7.0 (4.0 – 7.0)	2.0	10.0	7.0 (4.0 – 7.0)	2.0	10.0
<b>Total</b>	85.0 (81.3 – 90.3)	60.0	98.0	91.5 (84.8 – 99.0)	76.0	103.0	91.5 (84.8 – 99.0)	76.0	103.0
<b>Facial Anthropometry</b>									
	<b>Child</b> ≤12 years old (n=22)			<b>Teenagers</b> 13 a 18 years old (n=5)			<b>Adults</b> >18 years old (n=9)		
	Mean ± SD	Min	Max	Mean ± SD	Min	Max	Mean ± SD	Min	Max
Upper third	52.1±7.61	31.5	66.7	54.4± 6.09	45.9	63.0	56.7±5.09	51.6	68.5
Middle third	47.9±6.27	31.5	59.9	50.1±6.65	45.1	62.0	49.7±5.73	44.5	62.0
Lower third	48.4±5.47	38.6	59.2	51.9±5.97	46.5	62.0	58.0±5.93	50.8	69.1
Upper lip	18.1±2.23	12.7	22.4	30.4±2.92	16.1	23.7	20.0±3.41	14.7	23.9
Lower lip	30.8±4.48	23.0	40.7	29.8±6.73	21.4	40.2	34.9±5.47	27.6	46.1
Right side (Ex – ch)	59.3±5.37	50.7	67.0	61.8±5.0	60.3	72.7	64.6±4.65	60.7	75.8
Left side (Ex – ch)	58.5±6.75	40.1	69.4	64.4±4.8	62.4	74.2	64.9±4.60	60.6	76.3
MMO	39.7±7.66	27.5	53.9	52.5±8.4	41.9	64.9	47.7±6.06	40.2	57.9
Tr-g / G-sn	1.08			1.0			1.14		
G-sn / Sn-g	0.99			1.0			0.86		
Sn-sto / Sto-gn	0.59			0.7			0.57		

Data presented by median (IQR interquartile range), minimum, maximum; mean ± standard deviation. MMO (maximum mouth opening); Tr – g (Upper third of face), G – sn (Middle third of face), Sn – gn (Lower third of face), Sn – sto (Upper lip), Sto – gn (Lower lip), Ex – ch (outer corner of the eye to cheilion)

## **Capítulo V – Considerações finais e perspectivas futuras**



## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As conclusões da presente tese serão apresentadas abaixo, de acordo com os objetivos específicos.

*1) Investigar a prevalência de dificuldades alimentares em pacientes com GSD hepática, e relacionar os achados com aspectos orgânicos e comportamentais da alimentação e do sistema sensório motor oral;*

Os resultados do presente trabalho apontam para a alta prevalência de dificuldade alimentar na amostra estudada, com maior ocorrência das seguintes situações e/ou comportamentos alimentares associados: não ter sido amamentado exclusivamente por período igual ou superior a seis meses, apresentar dificuldade alimentar, ter queixa de seletividade alimentar e de fobia a alimentos novos ou diferentes, preferência por alimentos líquidos e/ou pastosos, tempo prolongado para refeições e estresse frequente relacionado à alimentação Destaca-se ainda o fato de três pacientes apresentarem não aceitação de qualquer dieta pela via oral por recusa alimentar progressiva até a exclusão total do alimento.

*2) Investigar a prevalência de distúrbio miofuncional orofacial em pacientes com GSD hepática, e relacionar os achados com aspectos orgânicos e comportamentais da alimentação;*

Observou-se alta prevalência de distúrbio miofuncional orofacial nestes indivíduos. Além disso, houve relação entre aspectos negativos do comportamento alimentar e pior desempenho no teste miofuncional orofacial, considerando o escore total, as funções de mastigação e de deglutição.

Menores escores na deglutição estiveram relacionados à dificuldade alimentar ( $p=0.001$ ), preferência por líquidos/pastosos ( $p=0.001$ ), seletividade alimentar ( $p=0.001$ ), fobia alimentar ( $p=0.015$ ), não refeições em família ( $p=0.008$ ), via alternativa de alimentação ( $p=0.008$ ). Menores escores na mastigação estiveram relacionados à dificuldade alimentar ( $p=0.009$ ), preferência por líquidos/pastosos ( $p=0.041$ ), seletividade alimentar ( $p=0.001$ ), estresse nas refeições ( $p=0.050$ ). A respiração oral ou oronasal também esteve relacionada à seletividade alimentar ( $p=0.011$ ) e a realizar refeições separadamente da família ( $p=0.041$ ).

*3) Analisar as medidas antropométricas faciais, bem como os aspectos miofuncionais relacionados à aparência e à mobilidade de estruturas orofaciais e de funções de respiração, mastigação e deglutição em pacientes com GSD hepática;*

Observou-se que os pacientes estudados apresentaram medidas antropométricas de terço médio da face diminuídas em comparação com o terço superior, indicando possível diminuição de face média, conforme já havia sido descrito previamente na literatura. Outras medidas e proporções antropométricas apresentaram valores dentro do esperado e descrito na literatura para pessoas brasileiras e caucasianas. Quanto aos aspectos miofuncionais orofaciais, observou-se que as crianças apresentaram menores escores em aspectos de postura e mobilidade de estruturas orofaciais em comparação

com adolescentes e adultos, indicando provável melhora de aspectos miofuncionais orofaciais com o crescimento.

*4) Avaliar e mensurar a percepção olfativa e gustativa em pacientes com GSD hepática;*

Observou-se diminuição da percepção olfativa e gustativa para o sabor azedo na presente amostra. Além disso, houve associação entre diminuição da percepção olfativa e seletividade alimentar ( $p=0.027$ ) e diminuição da percepção gustativa para azedo e preferência por alimentos líquidos e/ou pastosos ( $p=0.006$ ), indicando o relacionamento entre os sentidos químicos, comportamento e preferências alimentares em pacientes com GSD hepática.

## **8. PERSPECTIVAS FUTURAS**

Destaca-se o caráter inovador deste trabalho, pois este é o primeiro estudo na literatura que inclui a visão fonoaudiológica na investigação de dificuldades alimentares, distúrbio miofuncional orofacial e sentidos químicos nas GSDs hepáticas. A partir dos achados, percebe-se que indivíduos brasileiros com GSD hepática estão suscetíveis a distúrbio miofuncional orofacial e a dificuldades alimentares, porém ainda há a necessidade de investigar relações existentes entre a doença, o tratamento e os hábitos alimentares do paciente e da sua família. Além disso, vale ressaltar a lacuna na literatura referente à criação de protocolos validados para avaliação do comportamento alimentar na população brasileira com e sem doença metabólica (GSDs hepáticas).

Neste contexto, sugere-se continuidade de pesquisas com este tema nesta doença. Investigações sobre qualidade de vida relacionada à alimentação, bem como detalhadas sobre olfato e paladar nos indivíduos que apresentam diminuição da percepção olfativa e gustativa também são fundamentais para melhor compreensão da dificuldade e identificação precoce de possíveis distúrbios relacionados, além de avaliações objetivas da deglutição para análises mais aprofundadas. Acredita-se também que estudos clínicos futuros, com propostas de intervenção para dificuldades alimentares e para distúrbio miofuncional orofacial nestes pacientes, trarão importantes contribuições clínicas e científicas.



## APÊNDICE 1 – Aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa (HCPA)



**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

### **COMISSÃO CIENTÍFICA**

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

**Projeto:** 150072

**Data da Versão do Projeto:** 19/02/2015

**Pesquisadores:**

IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ

FILIPPO PINTO VAIRO

CHENIA CALDEIRA MARTINEZ

TÁSSIA TONON

CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA

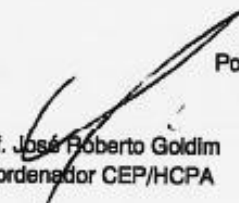
TATIELE NALIN

**Título:** Aspectos motores e sensoriais das estruturas e funções estomatognáticas de pacientes com Glicogenose Hepática

Este projeto foi **APROVADO** em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Porto Alegre, 27 de maio de 2015.

  
Prof. José Roberto Goldim  
Coordenador CEP/HCPA

## APÊNDICE 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### PROJETO

Aspectos motores e sensoriais das estruturas e funções estomatognáticas de pacientes com Glicogenose Hepática

### PESQUISADOR RESPONSÁVEL

Dra. Ida Vanessa Doederlein Schwartz. Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Rua Ramiro Barcelos, 2350. Porto Alegre-RS. Telefone (51)3359.8011.

NOME DO PARTICIPANTE: \_\_\_\_\_

Prezado paciente (ou responsável),

Gostaríamos de convidá-lo para participar de um estudo que avaliará o sistema orofacial de paciente com Glicogenose Hepática e de controles (pessoas com Fenilcetonúria e pessoas sem doença genética metabólica). A Glicogenose Hepática é uma doença hereditária causada por falta de uma enzima do fígado, dependendo do tipo de Glicogenose, diferentes enzimas estão faltando. Quando não temos uma dessas enzimas, e temos então Glicogenose, nas situações em que ficamos em jejum, não conseguimos manter o açúcar do sangue normal. O açúcar baixo no sangue pode provocar diversos sintomas, tais como: tremores, suor frio, cansaço, sonolência, convulsão. O tratamento

da Glicogenose é a alimentação frequente com alimentos que mantem os níveis de açúcar no sangue elevados por mais tempo, como o amido de milho cru.

Devido a este tratamento com dieta rigorosa, os pacientes com Glicogenose Hepática podem ter alterações nas estruturas orofaciais (face, bochechas, lábios, dentes, boca, língua), nas funções de respirar, mastigar, deglutir e falar, bem como na percepção do cheiro e sabor dos alimentos. Por isso, estamos realizando este estudo com objetivo de avaliar as estruturas e funções relacionadas à boca e à face. Também iremos comparar os resultados das avaliações dos pessoas com Glicogenose Hepática com os resultados de pessoas sem doença e de pessoas com outra doença metabólica, que também necessite de tratamento dietético, com restrição de diversos alimentos (no caso, pessoas com Fenilcetonúria). Esta comparação irá ajudar na compreensão e identificação de fatores que podem estar relacionados às dificuldades nas estruturas e funções da face e da boca.

Serão coletados dados de prontuário, como por exemplo, idade, tipo de Glicogenose Hepática, peso, altura, escolaridade e outras informações sobre sua saúde. Será realizada avaliação miofuncional orofacial, que consiste na visualização da face, bochechas, lábios, língua, dentes, boca, e da movimentação destas estruturas quando o paciente estiver falando, respirando, mastigando ou engolindo. Este exame será gravado em vídeo com o objetivo de ser analisado por um pesquisador especialista nesta avaliação, que não tenha conhecimento sobre você, sua condição de saúde ou sobre qual grupo de estudo você pertence (indivíduos com Glicogenose Hepática, Fenilcetonúria ou Sem doença genética metabólica). Também será realizada a avaliação da face através de um aparelho que faz fotografia digital em 3D da face ou através de foto com câmera digital. Esta fotografia será analisada, em um segundo momento, por um pesquisador especialista na área, que não tenha conhecimento sobre você, sua condição de saúde ou



sobre qual grupo de estudo você pertence (indivíduos com Glicogenose Hepática, Fenilcetonúria ou Sem doença genética metabólica). Realizaremos também uma avaliação do olfato (percepção do cheiro) através da inspiração do odor contido em fitas de papel que possuem diferentes aromas e avaliação do paladar (percepção do sabor) através da colocação de tiras de papel na língua, que possuem diferentes sabores. Ainda será feita avaliação da alimentação do paciente. Neste procedimento, será perguntado ao paciente (ou ao seu responsável), informações sobre sua alimentação, alimentos preferidos, dificuldades na alimentação.

Todos os exames citados são indolores e não invasivos. Estima-se que as avaliações terão duração de aproximadamente 2 horas, sendo que o participante poderá fazer estas avaliações em dois ou três encontros, se assim achar conveniente.

## RISCOS E BENEFÍCIOS

Não são conhecidos riscos à sua saúde relacionados aos procedimentos do estudo, ficando apenas o desconforto mínimo por responder aos testes e questionamentos, bem como o tempo despendido para fazer estes procedimentos. Os benefícios consistem na realização de uma avaliação detalhada da região orofacial (boca e face), que poderá ajudar na identificação de possíveis alterações destas estruturas (bochechas, lábios, língua, dentes, boca), das funções de respirar, falar, sugar, mastigar e engolir e de perceber os cheiros e sabores de alimentos. Você (participante ou responsável) poderá ter acesso aos resultados dos seus testes (ou dos testes do seu filho) e esclarecer dúvidas sobre os procedimentos ou sobre a pesquisa a qualquer momento.

## DÚVIDAS

Se você tiver alguma dúvida em relação à pesquisa, deve contatar a Dra. Ida Vanessa Doederlein Schwartz, telefone (51) 33598011, no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Além disso, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, que aprovou esse projeto, através do telefone (51) 33597640 ou localmente no segundo andar do HCPA, na rua Ramiro Barcelos, 2350, bairro Santa Cecília, Porto Alegre-RS, horário de funcionamento das 8h às 17h de segunda à sexta-feira.

## RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO NA PARTICIPAÇÃO DO ESTUDO

Sua participação no estudo é voluntária. Se você decidir não participar do estudo, isto não afetará em nada o seu tratamento no HCPA. A sua participação pode ser interrompida a qualquer momento por você mesmo (a). Em qualquer caso, você não será penalizado e não haverá a necessidade de justificar a sua decisão. A concordância ou a não concordância em participar não irá alterar o tratamento já estabelecido para você ou para o seu familiar.

## CONFIDENCIALIDADE DAS INFORMAÇÕES

As informações dessa pesquisa serão mantidas em sigilo, sendo apenas utilizadas de forma científica, e sem identificação de seu nome. Caso alguma informação derivada desse estudo for importante a você, todo esforço será realizado para informá-lo.

Pelo presente termo, você declara que foi informado (a), de forma clara e detalhada, sobre a presente pesquisa, e que teve suas dúvidas esclarecidas por \_\_\_\_\_ . Declara ter sido esclarecido que não receberá nenhuma remuneração financeira e que também não terá nenhum custos por participar do estudo. Declara que foi informado da garantia de receber resposta ou esclarecimento sobre a pesquisa a ser realizada, bem como da liberdade de não participar do estudo e da possibilidade de desistir, em qualquer momento, da participação. Além disso, declara que assinou duas vias deste consentimento, que uma delas ficou em seu poder.

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Nome do participante

\_\_\_\_\_

Assinatura

\_\_\_\_\_

Nome do responsável (se aplicável)

\_\_\_\_\_

Assinatura

Eu expliquei a \_\_\_\_\_ os objetivos e procedimentos necessários para esta pesquisa, e entreguei cópia deste termo de consentimento para este (a) pessoa.

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

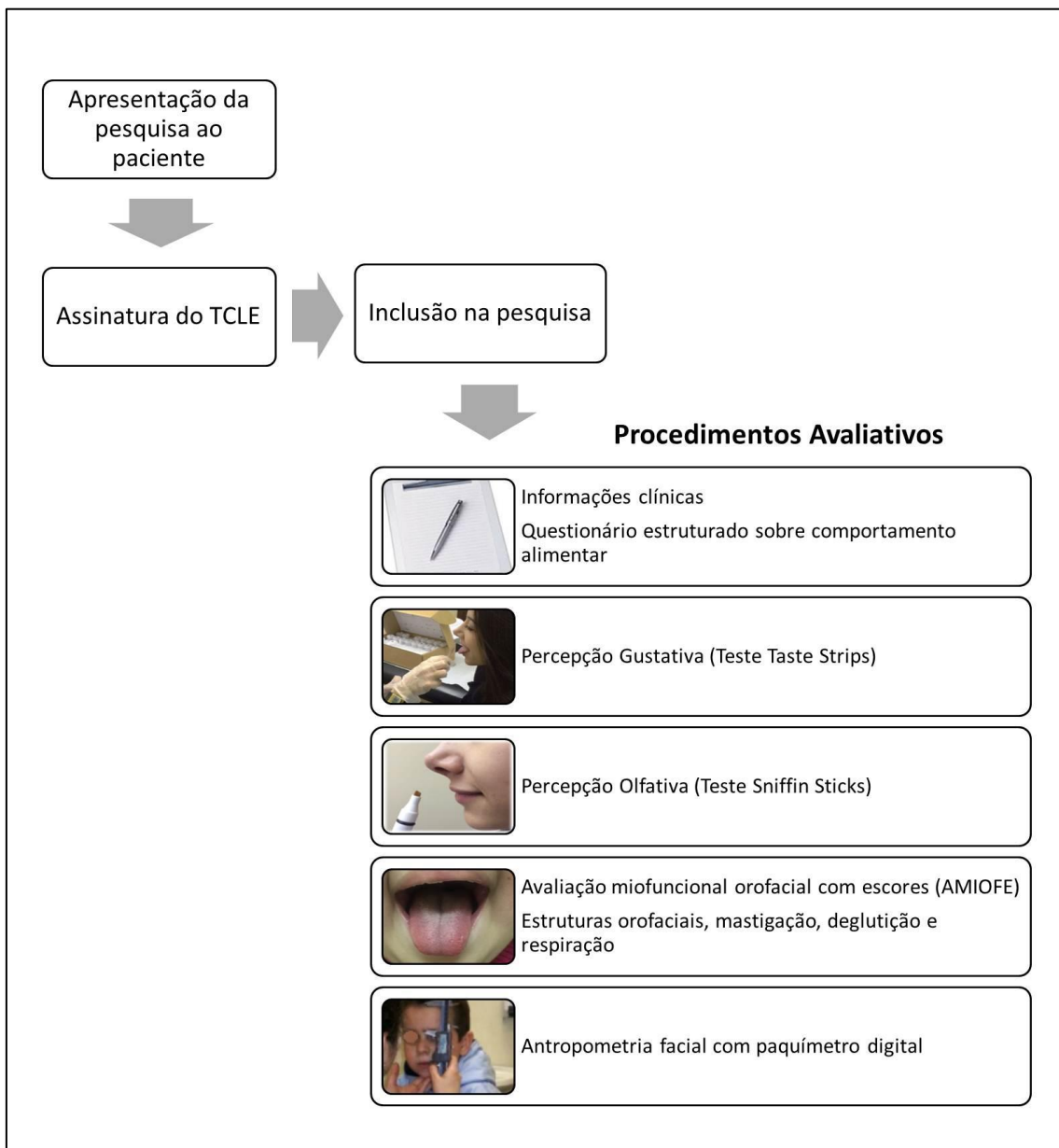
---

Nome do pesquisador

---

Assinatura

### APÊNDICE 3 – Fluxograma da metodologia e procedimentos da pesquisa



**APÊNDICE 4 – Dados de caracterização de cada indivíduo incluído na amostra**

N	Idade (anos)	Sexo	Tipo de GSD	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Classificação IMC*	Dose diária amido (g)	Uso de VAA	Tipo de VAA	VO	AME ≥ 6 meses
1	5	M	Ia	49,0	136,0	26,5	Obesidade	269	Sim	GT	NPO	Não
2	5	F	Ib	22,0	109,0	18,5	Sobrepeso	208	Sim	GT	Mista	Não
3	5	M	Ia	22,5	114,5	17,2	Sobrepeso	368	Sim	GT	Mista	Não
4	6	F	Ia	21,8	100,0	21,8	Obesidade	240	Não		Total	Não
5	6	F	Ib	23,0	95,0	25,5	Obesidade	368	Sim	GT	NPO	Não
6	6	M	Ib	27,6	110,0	22,7	Obesidade	312	Sim	GT	Total	Não
7	6	F	Ib	17,1	105,0	15,5	Eutrofia	240	Não		Total	Não
8	6	F	Ia	18,6	109,0	16,0	Eutrofia	240	Não		Total	Sim
9	8	F	Ia	32,5	126,5	20,3	Sobrepeso	372	Sim	GT	Mista	Não
10	8	F	Ia	47,9	125,0	30,7	Obesidade	354	Não		Total	Não
11	9	M	III	46,5	151,0	20,0	Sobrepeso	375	Não		Total	Não
12	9	F	IXc	37,3	136,0	20,4	Sobrepeso	200	Sim	GT	Mista	Não
13	10	M	Ia	41,5	128,5	25,1	Obesidade	312	Não		Total	Sim
14	10	F	Ia	44,2	133,0	25,0	Obesidade	496	Sim	GT	NPO	Não
15	11	M	IXa	26,7	130,0	15,8	Eutrofia	258	Não		Total	Sim
16	11	M	Ib	37,1	140,0	19,2	Eutrofia	305	Não		Total	Não
17	11	M	Ia	47,0	148,0	21,5	Sobrepeso	185	Sim	GT	Total	Sim
18	11	M	Ia	60,4	142,5	29,8	Obesidade	300	Não		Total	Não
19	11	F	Ia	21,5	118,0	15,4	Eutrofia	320	Sim	GT	Mista	Não
20	11	M	Ia	55,0	143,0	26,9	Obesidade	352	Sim	GT	Total	Não
21	12	M	Ia	101,0	178,5	31,1	Obesidade	440	Não		Total	Sim
22	12	M	IXa	40,2	149,7	17,4	Eutrofia	128	Não		Total	Sim
23	13	F	Ia	72,5	160,5	28,3	Obesidade	240	Não		Total	Não
24	15	M	Ib	91,6	152,5	39,4	Obesidade	504	Sim	SNE	Total	Sim
25	16	M	III	77,9	177,0	24,9	Sobrepeso	332	Não		Total	Sim
26	16	M	Ib	51,0	165,0	18,7	Eutrofia	420	Sim	GT	Total	Não
27	18	M	Ia	71,3	175,0	23,3	Eutrofia	468	Não		Total	Sim
28	19	F	Ia	57,2	153,0	24,4	Eutrofia	408	Não		Total	Sim
29	20	F	Ia	86,0	154,8	35,9	Obesidade	595	Não		Total	Não
30	21	F	Ia	100,5	154,5	42,1	Obesidade	680	Não		Total	Não
31	21	M	Ia	73,0	163,5	27,3	Sobrepeso	390	Sim	GT	Total	Não
32	23	F	Ia	54,8	148,9	24,7	Eutrofia	300	Não		Total	Não
33	24	M	Ia	71,0	169,0	24,9	Eutrofia	540	Sim	SNE	Total	Não
34	28	M	IXa	58,7	169,0	21,0	Eutrofia	100	Não		Total	Sim
35	30	F	Ia	58,0	154,0	24,5	Eutrofia	300	Não		Total	Não
36	32	F	Ib	72,0	161,0	27,8	Sobrepeso	348	Não		Total	Não

\*Classificação do IMC por faixa etária, adultos >19 anos, crianças ≤19 anos (WHO, 1995, 2009, 2010). Siglas: F (feminino); M (masculino); IMC (índice de massa corporal); VAA (via alternativa de alimentação); VO (via oral); AME (aleitamento materno exclusivo); SNE (sonda nasoentérica); GT (gastrostomia); NPO (nada por via oral).

## APÊNDICE 5 – STROBE Statement – Checklist para estudos observacionais

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cross-sectional studies*

	Item No	Recommendation
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
<b>Introduction</b>		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
<b>Methods</b>		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias

Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions
		(c) Explain how missing data were addressed
		(d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy
		(e) Describe any sensitivity analyses
<b>Results</b>		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed
		(b) Give reasons for non-participation at each stage
		(c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included



(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized

(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period

---

Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
<hr/>		
<b>Discussion</b>		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
<hr/>		
<b>Other information</b>		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

---

\*Give information separately for exposed and unexposed groups.

**Note:** An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at [www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org).

## **APÊNDICE 6 – Normas da Revista (JIMD – Journal of Inherited Metabolic Disease)**

### Aims and Scope

The Journal of Inherited Metabolic Disease (JIMD) is the official journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM). By enhancing communication between workers in the field throughout the world, the JIMD aims to improve the management and understanding of inherited metabolic disorders. It publishes results of original research and new or important observations pertaining to any aspect of inherited metabolic disease in humans and higher animals. This includes clinical (medical, dental and veterinary), biochemical, genetic (including cytogenetic, molecular and population genetic), experimental (including cell biological), methodological, theoretical, epidemiological, ethical and counselling aspects. The JIMD also reviews important new developments or controversial issues relating to metabolic disorders and publishes reviews and short reports arising from the Society's annual symposia. A distinction is made between peer-reviewed scientific material that is selected because of its significance for other professionals in the field and non-peer reviewed material that aims to be important, controversial, interesting or entertaining

(“Extras”).

The JIMD exists as two sister publications which are served by a single Editorial Team and a single manuscript submission and review process: the traditional print and online journal JIMD and JIMD Reports, which publishes scientifically sound research findings or clinical observations that warrant communication in the peer-reviewed literature but

are of more limited interest to the readers. In addition to full electronic publication, and print publication as book chapters, the abstract of a JIMD Reports publication is also printed in the JIMD, to reach the widest possible readership. All other types of articles are published electronically and in print in the JIMD.

#### Instructions for submission

#### Manuscript submission

Material submitted to the JIMD (including JIMD Reports) must conform to the uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals as outlined by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE); see <http://www.icmje.org/icmjerecommendations.pdf> for details.

#### Online Submission

All scientific contributions for publication in the JIMD (including JIMD Reports) must be submitted by the web-enabled online manuscript submission and review system. As the review process is also fully web-based, this system allows editors to keep review times as short as possible and offers authors the option to track progress of the review of their manuscripts. The online manuscript submission and review system for the JIMD offers easy and straightforward log-in and submission procedures. Please refer to:

[www.editorialmanager.com/boli](http://www.editorialmanager.com/boli).

The system supports a wide range of submission file formats for manuscripts (Word, WordPerfect, RTF, TXT and LaTeX) and figures (TIFF, EPS, Microsoft® Office formats and Postscript). PDF is not an acceptable file format.

If you encounter any difficulties while submitting your manuscript online, please contact the responsible Editorial Assistant by clicking on "CONTACT US" from the tool bar. Manuscript

### Structure

The first page should include:

- Title of the article
- Authors' names and institutional affiliations set out as in a current issue of the JIMD
- Name, email address and full postal address, including postal (ZIP) code, of the author who will be dealing with correspondence and proofs.
- Word counts for the text (excluding summary, acknowledgments, references and figure legends) and the summary.
- Number of figures and tables.
- Whether a colour picture is provided that may be used for the front cover of the issue in which the article appears.

The next page should include:

- A summary (= abstract) of not more than 250 words (Medline allows a maximum of 4096 characters and will truncate longer abstracts).

A concise 1 sentence take-home message (synopsis) of the article, outlining what the reader learns from the article (this is usually printed on the inside back cover of the JIMD).

Following these pages, authors are required to provide the following, which are detailed above in the section “General Rules.”

- Details of the contributions of individual authors
- The name of the corresponding author
- A competing interest statement
- Details of funding
- Details of ethics approval
- A patient consent statement
- Documentation of approval from the Institutional Committee for Care and Use of Laboratory Animals (or comparable committee)
- A list of approximately six keywords

#### Recommendations for Manuscript Length

Competition for publication in all scientific journals has become increasingly intense, and the JIMD is no exception. We strongly encourage prospective authors to consider brevity in their presentation, and if needed to avail themselves of the online supplementary material for those Figures and Tables that could be accommodated in

that venue. In order for the Editorial Board to accommodate the broadest perspective of submissions, and to maximize the access for prospective authors to both the JIMD and JIMD Reports, the following recommendations for length have been formulated:

□ Full articles: Total word count 3000, including 500 words for the Introduction and a maximum of 4 combined figures/tables.

□ Reports: Total word count 2250, including 400 words for the introduction and a maximum of 3 total figures/tables. It is expected that more comprehensive reviews will exceed these limits, but the authors of such reviews are again encouraged to work for brevity and succinctness in presentation. In all instances, literature citations should be reasonable and appropriate for the presentation, but should not exceed 30 citations for full articles and 25 citations for reports. Appropriate use of the cited literature is one way in which prospective authors can constrain the length of their submissions.

Number of authors: The number of authors needs to be limited to a maximum of 20; additional authors may be included as consortium, listed as individual contributors at the end of the manuscript and recognized in PubMed.

#### Covering letter

Submit a covering letter and use it to explain why your paper should be published in The Journal of Inherited Metabolic Disease.

#### General Rules

It is a condition of acceptance that all articles have not been and will not be published elsewhere in substantially the same form. The submitting author must have circulated the article and secured final approval of the version to be peer-reviewed from all co-authors prior to article submission. This includes confirmation of

- absence of previous similar or simultaneous publications,
- their inspection of the manuscript,
- their substantial contribution to the work (all authors should have been involved in (a) conception and design, or analysis and interpretation of data, and (b) drafting the article or revising it critically for important intellectual content), and
- their agreement to submission.

It should be noted that these conditions are later confirmed in writing by the corresponding author in a copyright transfer form at the time of acceptance. Publication elsewhere, at any time, of a similar article perhaps only differing in some aspects of data, especially if the JIMD article is not cross-referenced, may justify formal retraction at a later date.

Supplementary (internet-only) material may be published for all articles; we encourage or request deposition of raw data when this appears appropriate. The following information will be required at the time of online manuscript submission and is required on the page following the details listed in the section “Manuscript Structure” (below):

- Details of the contributions of individual authors, making clear who has contributed pertinent aspects of the planning, conduct, and reporting of the work described in the article.  Name of one author who serves as guarantor for the article, accepts full responsibility for the work and/or the conduct of the study, had access to the data, and controlled the decision to publish.
- A competing interest statement, i.e., either a statement describing the interests of all authors or a declaration that they have nothing to declare, based on the “Competing Interests Questions” outlined below.

- Details of funding for all research studies including a statement that “The author(s) confirm(s) independence from the sponsors; the content of the article has not been influenced by the sponsors”
- Details of ethics approval or a statement that it was not required for all research studies
- A patient consent statement for all articles or other material that contain personal information about a patient; proof that informed consent was obtained must be available upon request
- If vertebrate animals have been utilized, documentation of approval from the Institutional Committee for Care and Use of Laboratory Animals (or comparable committee).
- A list of approximately six keywords; this is of particular importance for recognition of the manuscript after publication by some search engines.

Statements, permissions, and signatures

Authors and contributors

The number of authors needs to be limited to a maximum of 20; additional authors may be included as consortium, listed as individual contributors at the end of the manuscript and recognized in PubMed.

Declaration of interests and competing Interests

Conflict of interest exists when an author (or the author’s institution), reviewer or editor has financial or personal relationships that inappropriately influence (bias) his or her actions (such relationships are also known as dual commitments, competing interests or



competing loyalties). These relationships vary from those with negligible potential to those with great potential to influence judgment, and not all relationships represent true conflict of interest. The potential for conflict of interest can exist whether or not an individual believes that the relationship affects his or her scientific judgment. Financial relationships (such as employment, consultancies, stock ownership, honoraria, or paid expert testimony) are the most easily identifiable conflicts of interest and the most likely to undermine the credibility of the journal, the authors and science itself. However, conflicts can occur for other reasons, such as personal relationships, academic competition and intellectual passion.

All authors (co-authors) of articles, reports, reviews, editorials and other material submitted to the JIMD (including JIMD Reports) as well as reviewers of manuscripts must answer the following questions:

1. Have you in the past five years accepted the following from an organisation that may in any way gain or lose financially from the results of your study or the conclusions of your review, editorial or letter:

- Reimbursement for attending a symposium?
- A fee for speaking or for organising education?
- Funds for research or for a member of staff?
- A fee for consulting?

2. Have you in the past five years been employed by an organisation that may in any way gain or lose financially from the results of your study or the conclusions of your review, editorial or letter? Do you hold any stocks or shares in such an organisation?

3. Have you acted as an expert witness on the subject of your study, review, editorial or letter?

4. Do you have any other competing financial interests?

Authors who have answered "yes" to any of these questions may have a competing interest which should be declared at the time of submission of the article (review, editorial or other material) and which will be published in JIMD.

Other non-financial interests that authors may like to disclose include:

A close relationship with, or a strong antipathy to, a person whose interests may be affected by publication of the article.

An academic link or rivalry with someone whose interests may be affected by publication of the article.

Membership in a political party or special interest group whose interests may be affected by publication of the article.

A deep personal or religious conviction that may have affected what the author wrote and that readers should be aware of when reading the article.

Expert reviewers approached for assessment of submitted articles are also requested to declare conflicts of interest that may impede on their judgement of that article. This specifically includes competing research in the same area that could be negatively affected by publication of the submitted article.

For additional information see also the ICJME's "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" at <http://www.icmje.org/about-icmje/faqs/icmje-recommendations/>

## Ethical guidelines, human and animal rights and consents

If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans (Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical journals). Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

All animal experiments should comply with the ARRIVE guidelines and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, or the National Institutes of Health guide for the care and use of Laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978) and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed.

## Types of article and manuscript requirements

### Scientific contributions

#### Full Articles

The JIMD welcomes scientific contributions for publication as printed full articles in the following categories:

□ Original Articles: Important manuscripts that may be expected to influence or change clinical or research practice with regard to inherited metabolic disorders. Original articles may include comprehensive studies on disease features in groups of patients, important novel information on a disease or relevant research findings. Case reports are

unlikely to be accepted as original papers in print JIMD, unless they describe novel diseases or new aspects of the basic patho mechanism of a disease, supported by novel functional data. The editors may reject submitted manuscripts as original articles but invite revision or resubmission for publication as Reports in “JIMD Reports”. All authors are invited to provide a colour picture that may be used for the front cover of the issue in which the article appears.

□ **Rapid Communications:** Highly competitive and timely manuscripts; please contact the editorial office: [editor@jimd.org](mailto:editor@jimd.org).

□ **Guidelines:** Studies providing a comprehensive, representative analysis of the clinical features, treatment and outcome of inborn errors of metabolism. For detailed information, we refer to the Editorial: Zschocke J, Baumgartner MR, Morava E, Patterson MC, Peters V and Rahman S (2016). Recommendations and guidelines in the JIMD: suggested procedures and avoidance of conflicts of interest. *J Inherit Metab Dis*, 39:327-330

□ **Reviews:** Concise summaries of metabolic pathways, specific disorders, methods, treatment options etc.

□ **Metabolic Dissertations:** The JIMD invites all researchers who have completed a Ph.D. or M.D. thesis in the field of inborn errors of metabolism to submit a comprehensive review of the topic of their thesis. The article should not focus solely on the research findings but should cover all relevant information in the respective field. Such reviews preferably (but not necessarily) have a single author (other contributors should be acknowledged) and will be published with a photograph of the investigator.

Images in Metabolic Medicine

The Editors will consider clear and interesting clinical pictures or other types of images (e.g. laboratory results or observations) submitted with a descriptive paragraph of up to 250 words. Prints, slides or electronic copy are all acceptable. Authors must obtain informed consent for publication of patient-related materials. Case reports or additional information may be added as supplementary material. Images will be fully printed; title and author(s) will be listed in bibliographical databases such as Medline.

#### Editorials

The JIMD invites communicating editors and reviewers of articles that have been accepted for publication in the JIMD to provide an editorial that places the article in a broader context. Editorials have no abstract, may be comprised of up to 500 words and should contain no more than two (if any) references. Additional material can be added as supplementary material online. Editorials will be fully printed; title and author(s) will be listed in bibliographical databases such as Medline.

#### Letters and Clinical/Research Observations

The JIMD is happy to receive comments on previously published articles in the journal which should reach the editorial office within 4 weeks of publication of the original item. Correspondence may be subjected to peer review and counter-replies are usually invited from the authors of the original publication. The concise form of a letter may also be used to report exceptionally important clinical or research observations unrelated to a previous JIMD publication that merit communication but do not fulfil the requirements for scientific articles or short reports. These items will be peer reviewed and if accepted will be published under the heading "Observation". Letters should have no more than five authors. They have no abstract, are limited to a maximum of 500 words and should contain no more than two (if any) references. Additional material can

be added as supplementary material online. Letters will be fully printed; title and author(s) will be listed in bibliographical databases such as Medline.

### JIMD Reports

Some manuscripts present scientifically sound research findings or clinical observations that are worth communicating but are of more limited interest to the readers of the JIMD and may be sufficiently summarised in an abstract of 250 words. In order to facilitate publication of these types of manuscripts, JIMD Reports has been introduced as a sister publication of the traditional JIMD. It is an independent periodical with its own ISSN number. All manuscripts submitted as Reports to the JIMD website will be considered for JIMD Reports rather than for the traditional journal. They will undergo the same review process as Original Articles (and in exceptional cases may be reassigned for publication in the JIMD). In addition, the Editorial Team (based on the advice of reviewers and Communicating Editors) may reject Original Articles for publication in the JIMD but offer publication in JIMD Reports. After acceptance, articles in JIMD Reports are professionally typeset in the same manner as articles in the JIMD, and full documents are available online to SSIEM members and institutional subscribers via the Springer website. Articles from JIMD Reports are submitted to PubMed Central and are listed in PubMed as well as other abstracting and indexing services. After an embargo period of 12 months, all manuscripts published in JIMD Reports (in contrast to JIMD articles) are available free of charge world-wide, thereby ensuring widest possible readership. In addition, titles and abstracts of Reports are printed in the print-only “Extras” section of the JIMD. It is recommended to make use of the full allowance of 250 words for the abstract of Reports to convey the message of the article to the readers of the print journal.

Reports follow the same rules as Full Articles; they should not be used as a form of preliminary communication. They may take the form of Research Reports, with content similar to that of original articles, or Case Reports. Case Reports will only be considered when they highlight some unusual or previously unrecorded feature relevant to the disorder or serve as an important reminder of clinical or biochemical features of a Mendelian disorder. Chance associations of two conditions or sporadic cases from new geographical locations (as opposed to systematic epidemiological studies) are not in themselves of sufficient scientific merit to justify publication.

#### Extras in the JIMD

The Editors of the JIMD invite submission of short items that are interesting, stimulating, important or entertaining to professionals working in the field of inborn errors of metabolism. These items will not usually be reviewed outside the editorial board and usually will not be referenced in bibliographic databases. All items of this type should be submitted by email to the editorial office ([editor@jimd.org](mailto:editor@jimd.org)); please provide full personal details for all authors of each contribution.

#### Garrodian

Small texts that are used to fill gaps (e.g. at the end of original articles) have been a long and cherished tradition in some journals. They usually have the added advantage of entertaining readers and stimulating thought. The Editors are happy to receive interesting stories or personal experiences of up to a few hundred words on topics such as:

- A patient / paper / experience that changed my practice
- A memorable patient / experience

- An error that proved educational or informative for lab operation or clinical care
- How I embarked on this career path and lessons learned along the way
- Any other story conveying instruction, pathos or humour

If the Garrodian refers to an identifiable person, written consent for publication from that person or an appropriate relative is required.

### Book Reviews

Instructive reviews of up to 400 words are invited on new books published in the field of inborn errors of metabolism, or closely affiliated areas.

### Obituaries

The Editors of the JIMD strongly encourage submission of obituary notices for all recently deceased SSIEM members or other persons in the field of inborn errors of metabolism. Obituary notices should be emailed to the editorial office. Please give your name and contact details, including a phone number and email address. Obituaries will be considered by the editorial board and may be shortened; they will be published (without proofs) with the name of the person(s) who submitted the notice.

Please provide:

1. The full name of the deceased
2. A photograph
3. A summary of important data:
  - a. (Last) professional position and title, place of work
  - b. Date and place of birth



c. Primary degree with university and year when obtained

d. Additional professional qualifications with university and year when obtained

e. Date of death, cause of death

4. The main text summarising important contributions and personal characteristics of the deceased. The last sentence should state the remaining relatives such as spouse and/or the number of children and grandchildren.

Formatting guidelines

Language

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these).

Text formatting

Standard text formatting is recommended in word, with the preferential use of Times New Roman, 12 font letters and double spaced text documents. The submission process automatically converts text files to pdf. Units, Symbols, and Database References At the time of first mention, diseases, enzymes or genes should be referenced to the appropriate classification, nomenclature or database:

Inherited diseases to the OMIM catalogue number

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>)

Enzymes to an Enzyme Commission (EC) number

(<http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/>)

□ Genes to the HUGO-approved gene symbol  
(<http://www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature/>)

Authors should use SI units throughout the manuscript. Biochemical nomenclature should follow IUPAC-IUB recommendations (<http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/jcfn/>). Nomenclature of mutations or genetic variants should follow HGVS recommendations (<http://www.hgvs.org/mutnomen/>). At the time of first mention, genetic variants should be described with both protein designation and DNA designation (based preferably on cDNA reference numbers). Previously published material should be acknowledged, and written permission from copyright holders must be obtained to reproduce figures, tables or substantial sections of text. where a paper relies on material that is under consideration by or in press in another journal, a copy of this must be provided for the referees. When writing the articles, please keep in mind the broad readership of the JIMD. For example, for methods that are widely reported or published it may be worthwhile to provide a brief two to three sentence description of the protocol to provide the reader with some insight into the methods used.

## References

Consult a current issue of the journal. Citations in the text should use authors' names then the date, e.g. (Smith and Smith 1977); for 3 or more authors use et al, e.g. (Jones et al 1989). The full references are listed in alphabetical order at the end of the paper. Authors are listed without 'and'. Give the first 3 authors plus et al when there are 7 or more authors. Both in the text and list use 'et al' without punctuation or italicization. Journal abbreviations follow Index Medicus or Chemical Abstracts. Examples are:

## Journals:

Smith AL, Smith JD (1977) Hybridisation methods. *Nucl Acids Res* 8: 1095–1098.

## Chapter in an edited book:

Weinstein L, Swartz MN (1974) Pathologic mechanisms of invading microorganisms. In Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. *Pathogenic Physiology: Mechanisms of Disease*. Philadelphia: WB Saunders, 457–472.

To cite a web site in the text (but not a specific document), it is sufficient to give the address/URL (e.g., <http://www.ssiem.org>) without an entry in the reference list. However, when citing a specific web document or information, a standard citation in the text (e.g. Gaten 2000) and an entry in the reference list is required. Internet references should include the same information that would be provided for a printed source (or as much information as possible). The Web information is then placed at the end of the reference. It is important to use "Retrieved from" and the date because documents on the Web may change in content, move or be removed from a site altogether.

Reference to personal communications requires the explicit approval of the person quoted; written confirmation must be provided. Authors — not journal editors or copy editors — are responsible for the accuracy of all references, which includes verifying the source of email communications, before citing them as personal communications in manuscripts.

## Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables should be placed on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the

use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules.

## Figures

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF, JPEG or PDF), and with the correct resolution (>300 dpi). If, together with your accepted article, you submit usable color figures, it will be ensured, at no additional charge, that these figures will appear in color online regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. For color reproduction in print, you will receive information regarding the costs after receipt of your accepted article. Please indicate your preference for color: in print or online only. Figures should be submitted as separate files. Ensure that each illustration has a caption. A caption should comprise a brief title (not on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used. Figure legends should be included in the submitted manuscript at the end of the manuscript on a separate page.

## Online material

Supplementary files will only appear as online material. Supplementary material can support and enhance your scientific research. Supplementary files offer the author additional possibilities to publish supporting applications, high-resolution images, background datasets, sound clips and more. Please note that such items are published online exactly as they are submitted; there is no typesetting involved (supplementary data supplied as an Excel file or as a PowerPoint slide will appear as such online). Please submit the material together with the article and supply a concise and descriptive caption for each file.

## Research Materials

It is assumed that authors whose research is published by the JIMD will make antibodies, cloned DNA sequences, and similar materials available to other investigators in noncommercial institutions, so as to permit replication of the reported work.

## After Acceptance of a Manuscript

### Proofs

Proofs will be sent to the corresponding author by email. Responses, with or without corrections, should be sent within 72 hours. Please do not correct or edit the PDF file. Extensive corrections must be clearly marked on a printout of the PDF file and should be sent by first-class mail (airmail overseas). Minor corrections (+/- 10) may be sent via email attachment to [proofscorrection@springer.com](mailto:proofscorrection@springer.com). Always quote the four-letter journal code (BOLI) and article number from your proof in the subject field of your email.

### Page charges

No page charges are levied on authors or their institutions except for colour pages. The corresponding author will be contacted regarding costs and invoicing if the printed manuscript includes colour figures. Colour page charges may be waived at the discretion of the editors.

### Copyright transfer

Authors will be asked to transfer copyright of the article to the Publisher. This will ensure the widest possible dissemination of information under copyright laws.

## Open Access

In addition to the normal publication process (whereby an article is submitted to the journal and access to that article is granted to customers who have purchased a subscription), Springer now provides an alternative publishing option: Springer Open Choice. A Springer Open Choice article receives all the benefits of a regular subscription-based article, but in addition is made available publicly through Springer's online platform SpringerLink. To publish via Springer Open Choice, upon acceptance please click on the link sent to you by email to complete the relevant order form and provide the required payment information. Payment must be received in full before publication or articles will be published as regular subscription-model articles. We regret that Springer Open Choice cannot be ordered for published articles. See also: [www.springeronline.com/openchoice](http://www.springeronline.com/openchoice).

## APÊNDICE 7 – Comprovante de submissão ao JIMD

### Submissions Being Processed for Author Chenia Caldeira Martinez

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Display 10 results per page.

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
<a href="#">Action Links</a>	BOLI-D-18-00029	Feeding difficulties and orofacial myofunctional disorder in patients with hepatic glycogen storage diseases	24 Jan 2018	24 Jan 2018	Submitted

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Display 10 results per page.