

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**PERFIL DE VITAMINAS DO COMPLEXO B EM PACIENTES COM
GLICOGENOSES HEPÁTICAS E SEUS POSSÍVEIS DETERMINANTES**

MARIANA LIMA SCORTEGAGNA

Porto Alegre

2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**PERFIL DE VITAMINAS DO COMPLEXO B EM PACIENTES COM
GLICOGENOSES HEPÁTICAS E SEUS POSSÍVEIS DETERMINANTES**

MARIANA LIMA SCORTEGAGNA

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ida Vanessa
Doederlein Schwartz

Coorientadora: Dr^a. Soraia Poloni

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

Porto Alegre

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Scortegagna, Mariana Lima
PERFIL DE VITAMINAS DO COMPLEXO B EM PACIENTES COM
GLICOGENOSES HEPÁTICAS E SEUS POSSÍVEIS DETERMINANTES
/ Mariana Lima Scortegagna. -- 2024.

70 f.

Orientadora: Ida Vanessa Doederlein Schwartz.

Coorientadora: Soraia Poloni.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2024.

1. glicogenoses hepática. 2. erros inatos do
metabolismo. 3. vitaminas do complexo B. 4. dieta. 5.
registro alimentar. I. Doederlein Schwartz, Ida
Vanessa, orient. II. Poloni, Soraia, coorient. III.
Título.

**PERFIL DE VITAMINAS DO COMPLEXO B EM PACIENTES COM
GLICOGENOSES HEPÁTICAS E SEUS POSSÍVEIS DETERMINANTES**

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

Aprovado em: 26 de janeiro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Estela Beatriz Behling
UFRGS

Dr. Matheus Vernet Machado Bressan Wilke
Center of Individualized Medicine – Mayo Clinic

Prof^a. Dr^a. Maira Rozenfeld Olchik
PPGCM/UFRGS

Prof. Dr. Marino Muxfeldt Bianchin
PPGCM/UFRGS

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Ida Schwartz e co-orientadora Soraia Poloni, obrigada pela oportunidade, ensinamentos e parceria ao longo dos anos. É um prazer e privilégio fazer ciência com mulheres tão incríveis.

Aos colegas do Serviço de Genética Médica e Centro de Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial à Lília Farret, Bianca Franceschetto, Tássia Tonon, Fernanda de Bitencourt e Dévora Randon, obrigada pela amizade, a jornada é mais leve com vocês ao lado.

Ao meu companheiro, Guilherme, obrigada por multiplicar as alegrias e dividir os momentos difíceis. Sem esquecer da nossa adorável Filomena!

Aos pacientes e seus familiares, obrigada por confiarem na pesquisa e por tornarem possível a realização desse trabalho.

À minha família, pelo apoio incondicional e incentivo a trilhar a carreira acadêmica.

RESUMO

Introdução: As glicogenoses (GSD) são erros inatos do metabolismo dos carboidratos, cuja deficiência enzimática pode afetar a rota metabólica da síntese ou degradação do glicogênio, sendo classificadas como GSD hepática ou muscular. O principal sintoma da GSD hepática é a hipoglicemia, a qual possui como tratamento a utilização frequente de amido de milho cru (AMC) com o intuito de manter a normoglicemia. O tratamento também consiste em uma restrição de sacarose, frutose e lactose e dieta hiperproteica. Devido à restrição alimentar imposta pelo tratamento, os pacientes não podem consumir frutas e alguns vegetais, alimentos que são fontes de vitaminas do complexo B.

Objetivo: Avaliar a dosagem e ingestão alimentar de vitaminas do complexo B em pacientes com GSD hepática. **Metodologia:** Amostra por conveniência, com coleta de dados clínicos e dietéticos do prontuário, registro de 3 dias de dieta, além de coleta sanguínea das vitaminas do complexo B, sendo elas B1, B2, B3 e B6 analisadas pelo método *High-performance liquid chromatography* (HPLC), B7 por *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA), B9 por quimioluminescência e B12 por cromatografia gasosa. As vitaminas B1, B2, B6 e B9 foram analisadas pelas hemácias e B3, B7 e B12 pelo soro. **Resultados:** Foram incluídos 15 pacientes, com média de idade de $16,4 \pm 7,9$ anos, diagnosticados com os seguintes tipos de GSD: Ia: 8, Ib: 4, IXa: 1, IXb: 1, IXc: 1, todos os pacientes estavam em tratamento com AMC e com via oral exclusiva. Seis pacientes relataram uso diário de suplemento com vitaminas do complexo B. A dosagem sérica mostrou que todas as vitaminas do complexo B, com exceção da vitamina B2, ficaram dentro dos valores de referência. Um paciente apresentou baixa ingestão alimentar para todas as vitaminas; seis apresentaram consumo adequado para todas as vitaminas, exceto para vitamina B9 e dois pacientes atingiram adequação da ingestão alimentar igual ou superior a 80% das recomendações. Não houve correlação entre as dosagem e ingestão de vitaminas do complexo B. **Conclusão:** Em pacientes com restrições alimentares como a GSD hepática, a prescrição de suplementos vitamínicos exerce papel fundamental para adequação da ingestão alimentar. Além disso, devido à demora da aparição de manifestações clínicas, a dosagem bioquímica periódica, aliada ao inquérito de ingestão alimentar, tornam-se importantes para a detecção precoce das possíveis deficiências nutricionais.

Palavras-chave: glicogenoses hepáticas; vitaminas do complexo B; registro alimentar

ABSTRACT

Introduction: Glycogen storage disease (GSD) are inborn errors of carbohydrate metabolism, whose enzymatic deficiency can affect the metabolic route of glycogen synthesis or degradation, with changes such as liver or muscle GSD. The main symptom of hepatic GSD is hypoglycemia, which is treated with the frequent use of raw cornstarch (UCCS) in order to maintain normoglycemia. Treatment also consists of a restriction of sucrose, fructose, lactose and a high-protein diet. Due to the dietary restrictions imposed by the treatment, patients cannot consume fruits and some vegetables, foods that are sources of B complex vitamins. **Objective:** To evaluate the dosage and dietary intake of B complex vitamins in patients with hepatic GSD. **Methodology:** Convenience sample, with collection of clinical and dietary data from medical records, a 3-day food intake diary, in addition to blood collection of B complex vitamins, including B1, B2, B3 and B6, tested using the High Performance Liquid Chromatography method (HPLC), B7 by Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA), B9 by chemiluminescence and B12 by gas chromatography. Vitamins B1, B2, B6 and B9 were confirmed by red blood cells and B3, B7 and B12 by serum. **Results:** Fifteen patients were included, with a mean age of 16.4 ± 7.9 years, diagnosed with the following types of GSD: Ia: 8, Ib: 4, IXa: 1, IXb: 1, IXc: 1, all patients were treated with UCCS and with an exclusive oral route. Six patients reported daily use of a vitamin supplement of B complex vitamins. Serum dosage showed that all B complex vitamins, with the exception of vitamin B2, were within reference values. One patient had low dietary intake for all vitamins; six adequate intakes for all vitamins, except for vitamin B9 and two patients achieved adequacy of dietary intake equal to or greater than 80% of recommendations. There was no correlation between the dosage and intake of B vitamins. **Conclusion:** In patients with dietary restrictions such as hepatic GSD, the prescription of vitamin supplements plays a fundamental role in the adequacy of food intake. Furthermore, due to the delay in the manifestation of clinical manifestations, periodic biochemical measurements, combined with food intake diary, become important for the early detection of possible nutritional deficiencies.

Keywords: glycogen storage disease; B complex vitamins; food intake diary

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Metabolismo do glicogênio e classificação das glicogenoses hepáticas.
- Figura 2** - Estratégia de busca de referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam os objetivos desse estudo.
- Figura 3** - Marco conceitual da avaliação bioquímica e adequação da ingestão alimentar de vitaminas do complexo B em pacientes com glicogenoses hepáticas.

Artigo – B COMPLEX VITAMINS PROFILE IN PATIENTS WITH HEPATIC GLYCOGEN STORAGE DISEASE AND ITS POSSIBLE DETERMINANTS

- Figure 1** - Classification of the nutritional status of patients with hepatic glycogen storage disease, according to body mass index.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação das glicogenoses hepáticas e resumo de suas características.

Tabela 2 - Recomendações dietéticas para glicogenoses hepáticas tipo I, III e IX.

Tabela 3 - Vitaminas do complexo B, suas funções, fonte alimentar, resultados de deficiência e biomarcador.

ARTIGO – B COMPLEX VITAMINS PROFILE IN PATIENTS WITH HEPATIC GLYCOGEN STORAGE DISEASE AND ITS POSSIBLE DETERMINANTS

Tabela 1 - Classification of hepatic glycogen storage disease.

Tabela 2 - Summary of the patients included in the study.

Tabela 3 - Serum levels, daily intake and adequacy in percentage of dietary intake of B vitamins.

Tabela 4 - Correlation between study variables.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMC	Amido de milho cru
EIM	Erros inatos do metabolismo
ELISA	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
g	Gramas
GSD	Glicogenose – <i>Glycogen storage disease</i>
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HPLC	<i>High-performance liquid chromatography</i>
IMC	Índice de massa muscular
IQR	Intervalo interquartil
Kcal	Quilocalorias
Kg	Quilograma
mg	Miligrama
OMS	Organização Mundial da Saúde
PKU	Fenilcetonúria – <i>Phenylketonuria</i>
SGM	Serviço de Genética Médica
UCCS	<i>Uncooked cornstarch</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	13
2.1	ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR INFORMAÇÕES.....	13
2.2	GLICOGENOSES HEPÁTICAS.....	13
2.2.1	Glicogenose Tipo I.....	18
2.2.2	Glicogenose Tipo III.....	22
2.2.3	Glicogenose Tipo IX.....	25
2.3	VITAMINAS DO COMPLEXO B.....	26
3	MARCO CONCEITUAL.....	30
4	JUSTIFICATIVA.....	31
5	OBJETIVOS.....	32
5.1	OBJETIVO GERAL.....	32
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33
7	ARTIGO.....	39
8	CONCLUSÃO.....	55
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS.....	56
	ANEXO 1 – Parecer da Comissão Científica e Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do HCPA.....	57
	ANEXO 2 – Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE).....	58
	APÊNDICE 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido – Responsáveis.....	61
	APÊNDICE 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido – Adultos.....	63
	APÊNDICE 3 – Pôster apresentado no VIII Congresso da SBTEIM (2022).....	65
	APÊNDICE 4 – Pôster apresentado no SSIEM Annual Symposium (2023).....	66
	APÊNDICE 5 – Pôster apresentado no I Encontro Científico do PPGCM (2023).....	67
	APÊNDICE 6 – Pôster apresentado na 43ª Semana Científica do HCPA (2023).....	68

1 INTRODUÇÃO

As glicogenoses (GSD) são um grupo de doenças genéticas raras que resultam em alterações no metabolismo do glicogênio, podendo afetar a sua síntese (glicogênese) ou degradação (glicogenólise) (WOLFSDORF & WEINSTEIN, 2003; HANNAH, DERKS *et al.*, 2023). A principal característica é uma deficiência na disponibilidade de glicose, que pode manifestar uma hipoglicemia potencialmente fatal e danos a órgãos-alvo. Embora o glicogênio seja armazenado em vários tecidos, os principais locais de armazenamento são o fígado e os músculos (WRIGHT, UMAÑA & RAMIREZ, 2022).

Existem diferentes tipos de GSD as quais podem ser classificadas como GSD hepáticas ou GSD musculares, dependendo do sistema primário afetado (LAFORÊT, WEINSTEIN *et al.*, 2012; BHATTACHARYA, 2015; HANNAH, DERKS *et al.*, 2023).

Para as GSD hepáticas, o tratamento consiste em uma dieta restrita em carboidratos simples e utilização de amido de milho cru (AMC), visando a manutenção da normoglicemia e para evitar distúrbios metabólicos secundários, como por exemplo carcinoma hepatocelular, falência renal e osteoporose (STEUNENBER, PEEK, *et al.*, 2018). As restrições e suplementos alimentares são realizados de acordo com os diferentes tipos de GSD. Devido à alta contribuição dos carboidratos refinados na dieta, pacientes com GSD hepáticas estão em maior risco de deficiências nutricionais. Já nas GSD musculares, o exercício físico é essencial para o manejo. Em pacientes com GSD V e VII, o exercício aeróbico pode melhorar a função cardiorrespiratória (HANNAH, DERKS, *et al.*, 2023).

Uma dieta rica em carboidratos pode ser deficiente em algumas vitaminas do complexo B (FOGELHOLM *et al.*, 1989). As vitaminas do complexo B participam da produção de energia e biossíntese de moléculas vitais para as células. Tendo em vista que são vitaminas classificadas como hidrossolúveis, elas não são armazenadas no organismo, logo a sua ingestão deve ser diária (GALLAGHER, 2012).

Esse estudo tem como objetivo avaliar os níveis de vitaminas do complexo B apresentados por pacientes com GSD hepáticas e sua associação com variáveis clínicas e de tratamento.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ESTRATÉGIA PARA LOCALIZAR E SELECIONAR INFORMAÇÕES

Foram utilizadas as bases de dados PubMed, Lilacs e SciELO. Também foram utilizados os artigos relacionados aos encontrados, além de livros, consensos nacionais e internacionais e anais de congressos relevantes na área.

A estratégia de busca de acordo com os termos (MESH) está demonstrada na Figura 1.

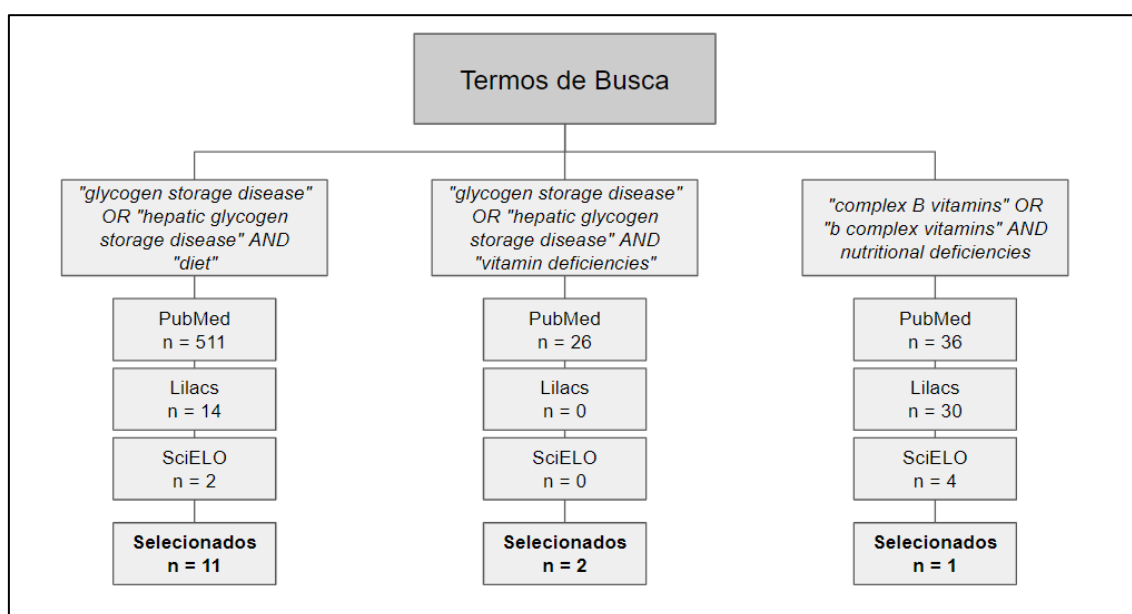


Figura 1 – Estratégia de busca de referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam os objetivos desse estudo. Fonte: Elaborado pela autora (2023).

2.2 GLICOGENOSES HEPÁTICAS

As glicogenoses (GSD) são um grupo de doenças genéticas que resultam em alterações no metabolismo do glicogênio (WOLFSORF & WEINSTEIN, 2003). Essas condições podem ser classificadas em diferentes tipos, nomeadas de acordo com o defeito enzimático específico e os órgãos afetados. Cada um dos diferentes tipos caracterizados atualmente é causado por diferentes genes, diferentes enzimas e tipos variados de herança que acabam acarretando variações nas manifestações clínicas e mesmo na forma de tratar as doenças. Novos subtipos ainda estão sendo descritos,

devido às diferentes características clínicas, bioquímicas e genéticas (LAFORÊT, WEINSTEIN *et al.*, 2012; BHATTACHARYA, 2015).

A concentração de glicose no sangue é provavelmente uma das mais bem reguladas em nosso organismo. Uma das principais razões para a regulação rigorosa dos níveis sanguíneos de glicose é que o cérebro depende de um suprimento contínuo dessa substância, ainda que possa se adaptar a níveis mais baixos ou mesmo usar corpos cetônicos a partir da degradação de gorduras. Essa adaptação é essencial nos períodos de jejum (SHILS, OLSON *et al.*, 2003). A glicogenólise hepática (quebra do glicogênio para formar glicose), na ausência de uma fonte de alimentação exógena para prover glicose, é um mecanismo que recompõe as taxas de glicose de uma forma rápida (CAMPBELL, 2000). O fígado representa uma função importante na regulação do estoque de glicose e de armazenamento de glicose (NORDLIE & FOSTER, 1999).

Durante o período pós-prandial imediato, a produção de glicose endógena é cessada e a glicose exógena pode ser metabolizada em piruvato ou armazenada na forma de glicogênio no fígado e nos músculos. A glicose é armazenada no fígado e nos músculos como polímeros ramificados de glicogênio. As enzimas que controlam o metabolismo do glicogênio hepático são reguladas por uma série complexa de fosforilação e desfosforilação e por mecanismos alostéricos e sob influência hormonal (SHILS, OLSON *et al.*, 2003).

Na Tabela 1 são apresentadas as características das GSD hepáticas e na Figura 2 é apresentado o metabolismo do glicogênio e a classificação das mesmas (WOLFSDORF & WEINSTEIN, 2003; BEAUCHAMP, DALTON *et al.*, 2007; KISHNANI, AUSTIN *et al.*, 2010; HICKS, WARTCHOW *et al.*, 2011, DAGLI, SENTNER *et al.*, 2012; BALI, CHEN *et al.*, 2013; CHEN, KISHNANI *et al.*, 2014; KISHNANI, AUSTIN *et al.*, 2014; BURDA & HOCHULI, 2015; MOGAHED, GIRGIS *et al.*, 2015).

Tabela 1 – Classificação das glicogenoses hepáticas e resumo de suas características.

Tipo (MIM)	Enzima envolvida	Gene	Herança	Clínica/Bioquímica	Tratamento
0, forma hepática (240600)	Glicogênio sintase (hepática)	<i>GYS2</i>	AR	Hipoglicemia cetótica ao jejum, hiperglicemia, hiperlactacidemia e hiperlipidemia pós-prandial. Ausência de hepatomegalia.	Dieta hiperproteica e com carboidratos complexos de baixo índice glicêmico; uso noturno de amido de milho cru
Ia (232200)	Glicose-6-fosfatase	<i>G6PC</i>	AR	Hipoglicemia, hepatomegalia, retardo do crescimento, acidose láctica, hiperuricemia e hiperlipidemia	Uso de amido de milho cru; restrição de galactose, frutose, lactose e sacarose
Ib (232220)	Transportador de Glicose-6-fosfato	<i>SLC37A4</i>	AR	Idem Ia, acompanhando de neutropenia (infecções recorrentes, doença inflamatória intestinal)	Uso de amido de milho cru; restrição de galactose, frutose, lactose e sacarose. Uso de estimulador de colônia (filgastrima)
IIIa e IIIb (232400)	Enzima desramificadora de glicogênio	<i>AGL</i>	AR	Hepatomegalia, hipoglicemia cetótica; retardo de crescimento, hiperlipidemia, elevação da AST e ALT, CPK. Fraqueza muscular e cardiomiopatia ocorrem no subtipo IIIa	Uso de amido de milho cru; dieta hiperproteica; restrição de sacarose.
IV (232500)	Enzima ramificadora de glicogênio	<i>GBE1</i>	AR	Hepatomegalia, retardo do crescimento e cirrose	Transplante de fígado nos casos graves
VI (232700)	Glicogênio fosforilase hepática	<i>PYGL</i>	AR	Hepatomegalia, retardo do crescimento, hipoglicemia, hiperlipidemia e hiperacetose leves	Se sintomático, aumento de carboidrato e alimentação frequente e dieta hiperproteica.
IXa1 e IXa2 (306000)	Fosforilase quinase (subunidade alfa)	<i>PHKA2</i>	LX	Hepatomegalia, hipoglicemia cetótica ao jejum, retardo do crescimento, elevação de AST/ALT e hiperlipidemia leves	Uso de amido de milho cru; dieta hiperproteica; evitar grandes quantidade de sacarose
IXb (261750)	Fosforilase quinase (subunidade beta)	<i>PHKB</i>	AR	Semelhante IXa	Uso de amido de milho cru; dieta rica em proteínas; evitar grandes quantidade de sacarose
IXc (613027)	Fosforilase quinase (subunidade gama)	<i>PHKG2</i>	AR	Semelhante IXa e cirrose hepática	Uso de amido de milho cru; dieta rica em proteínas; evitar grandes quantidade de sacarose
XI (227810)	Transportador de glicose-2	<i>GLUT2</i>	AR	Hipoglicemia, déficit de crescimento, raquitismo e abdome protuberante devido ao aumento do tamanho do fígado e rins	Restrição da ingestão de galactose, suplementação de água, amido de milho, eletrólitos e vitamina D

AR: autossômica recessiva; LX: ligada ao X

Fonte: WOLFSODORF & WEINSTEIN, 2003; BEAUCHAMP, DALTON *et al.*, 2007; KISHNANI, AUSTIN *et al.*, 2010; HICKS, WARTCHOW *et al.*, 2011; DAGLI, SENTNER *et al.*, 2012; BALI, CHEN *et al.*, 2013; CHEN, KISHNANI *et al.*, 2014; KISHNANI, AUSTIN *et al.*, 2014; BURDA & HOCHULI, 2015; MOGAHED, GIRGIS *et al.*, 2015

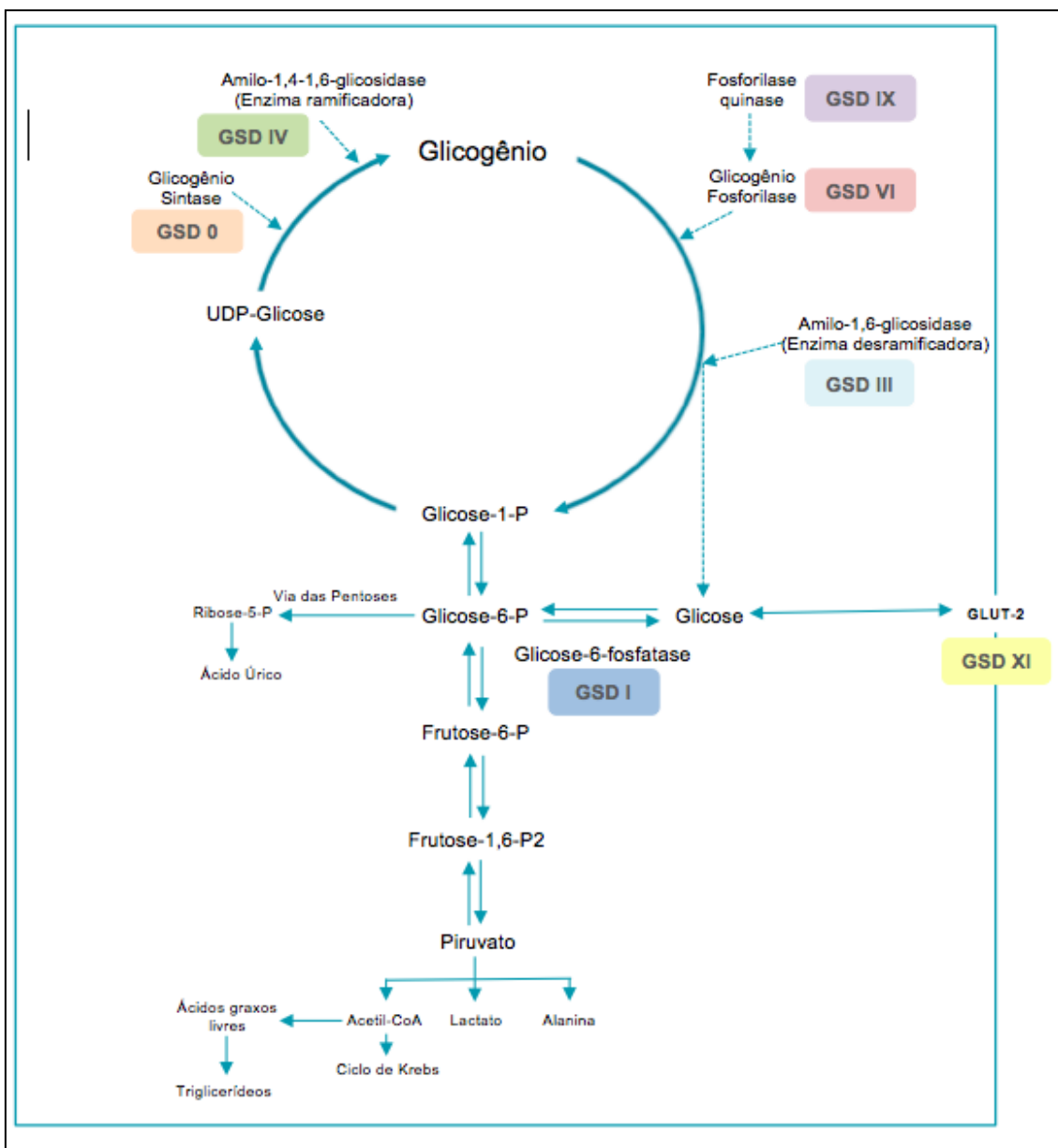


Figura 2 - Metabolismo do Glicogênio e Classificação das Glicogenoses (GSD) hepáticas. Fonte: Criada com dados provenientes de Wolfsdorf & Weinstein, 2003; Beauchamp *et al.*, 2007; Hicks *et al.*, 2011; Dagli *et al.*, 2012; Bali *et al.*, 2013; Chen *et al.*, 2014

A incidência estimada global das GSD é estimada em 1 caso a cada 20.000-43.000 nascidos vivos (OZEN, 2007). As formas mais comuns são os tipos I, II, III e, entre os tipos com envolvimento hepático, os mais comuns são as do tipo I, III e IX. Não são conhecidos dados acerca da frequência das GSD no Brasil, e sua incidência pode estar subestimada pela falta de acesso aos métodos diagnósticos adequados e à suspeita clínica. No entanto, sugere-se que os tipos mais frequentes em nosso país sejam

os tipos I e III (dados obtidos em levantamento dos pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e da Universidade de Campinas).

Para o tratamento das GSD hepáticas, a estratégia mais utilizada é a administração frequente de AMC, visando a manutenção da normoglicemia e a prevenção de distúrbios metabólicos secundários. Na Tabela 2 está descrita a recomendação dietética de AMC de acordo com o tipo de GSD e faixa etária.

Tendo em vista que os pacientes devem consumir grandes quantidades de AMC e este possuir valor calórico alto, sendo 100g de alimento equivalente em torno de 361 calorias (TACO, 2011), o estado nutricional desse grupo é bastante pesquisado. Estudos prévios de nosso grupo (SANTOS *et al.*, 2014; DOS SANTOS *et al.*, 2017; JACOBY *et al.*, 2021; DOS SANTOS *et al.*, 2022) mostram que os pacientes com GSD possuem uma tendência ao sobrepeso ou obesidade, além de apresentarem baixa estatura. Tais dados são sugestivos que o consumo de AMC pode estar correlacionado com o aumento de massa gorda nesses pacientes.

Tabela 2 – Recomendações dietéticas para glicogenoses hepáticas I, III e IX.

Tipo	Idade	AMC (g/kg/dose)	Intervalo da dose AMC (h)	CHO (%)	PTN (%)	LIP (%)	Recomendações adicionais
I	Crianças	1,6	3-4	60-70	10-15	O restante das calorias ^a	Restrição de lactose e frutose
	Adultos	1,7-2,5	Variável				
III	> 12 meses	1,0-2,5	4-6	35-55	20-30	20-35	Refeições de 3/3h, dieta hiperproteica (3 g/kg)
	Adultos	Variável	Variável				
IX	Todos	0,6-2,5	Variável	^b	15-25	^b	Dieta hiperproteica

AMC: amido de milho cru; CHO: carboidratos; LIP: lipídeos; PTN: proteínas.

Fonte: SANTOS *et al.*, 2017

^a <30% para crianças acima de 2 anos.

^b Recomendações similares a GSD III.

Restrições e suplementações dietéticas são realizadas de acordo com os diferentes tipos de GSD. O seguimento do tratamento é um desafio tanto para pacientes como seus familiares e/ou cuidadores, exigindo cuidados rigorosos e disciplina. Além disso, não há um consenso sobre a dieta, havendo internacionalmente diferentes recomendações de tratamento.

2.2.1 Glicogenose Tipo I

A GSD Ia, também denominada de doença de Von Gierke (MIM: 232200), possui um padrão de herança autossômico recessivo e é caracterizada pela deficiência da atividade de glicose-6-fosfatase (G6Pase) (KOEBER, KISHNANI *et al.*, 2007). Essa enzima localiza-se no retículo endoplasmático sendo expressa principalmente no fígado, rins e intestino (GRINSHPUN, CONDIOTTI *et al.*, 2010; FROISSART, PIRAUD *et al.*, 2011). O gene *G6PC* localiza-se no cromossomo 17q21.31 (BRODY, ABEL *et al.*, 1995). A GSD Ib (MIM:232220) ocorre por uma alteração no transportador de glicose-6-fosfato (G6PT). Em humanos, o gene *SLC37A4* foi mapeado no cromossomo 11q23.3 (ANNABI, MANSFIELD *et al.*, 1998). A GSD Ib é menos comum do que defeitos na G6Pase e representa cerca de 20% de todos os casos de GSD I. A GSD I tem incidência global estimada de 1:100.000 nascidos vivos (BALI, CHEN *et al.*, 2013) e não há dados epidemiológicos sobre a frequência no Brasil.

A G6Pase é um complexo funcional constituído por uma unidade catalítica com o centro ativo no lúmen do retículo endoplasmático e por transportadores que permitem a entrada do substrato, glicose-6-fosfato e a saída dos produtos da reação, glicose e fosfato (SANTOS-ANTUNES & FONTES, 2009). A G6Pase, juntamente com o G6PT, formam um complexo responsável pela produção de glicose catalisando os pontos finais da glicólise e da gliconeogênese, sendo que ambas estão alteradas em pacientes com GSD I (BALI, CHEN *et al.*, 2013).

A maioria dos pacientes com GSD I pode ser diagnosticada por meio de uma combinação de achados clínicos, testes bioquímicos e genéticos (LAFORÊT, WEINSTEIN *et al.*, 2012). Além disso, pode ser realizado o estudo do sistema G6Pase que requer uma amostra hepática de fígado não congelado. A medida da atividade de G6Pase é realizada em microssomas intactos e em microssomas rompidos. A GSD Ia é caracterizada pela deficiência de atividade de G6Pase em microssomas hepáticos intactos e rompidos, já na GSD Ib a atividade de G6Pase é deficiente em microssomas intactos e (sub)normal em microssomas rompidos (LAFORÊT, WEINSTEIN *et al.*, 2012). Na maioria dos pacientes com GSD Ia, a atividade residual da G6Pase é inferior a 10% do normal (BALI, CHEN *et al.*, 2013). O diagnóstico da GSD Ia pode ser também estabelecido por meio da análise do gene *G6PC*. A pesquisa de variações patogênicas em *G6PT* deve ser realizada se os pacientes sofrem de neutropenia e/ou infecções recorrentes (achados comuns em GSD Ib), bem como todas as outras

características clínicas e bioquímicas já descritas para pacientes com GSD Ia (LAFORÊT, WEINSTEIN *et al.*, 2012).

Pela produção endógena de glicose estar alterada ou ausente e pelas rotas alternativas que a glicose-6-fostato segue, ocorrem alterações metabólicas significativas nesses pacientes, como: hipoglicemia, aumento de lactato, aumento de ácido úrico, hipertrigliceridemia e hiperlipidemia, especialmente após um curto período de permanência em jejum (BALI, CHEN *et al.*, 2013).

Os sintomas podem estar presentes ao nascimento ou nas primeiras semanas de vida. O mais comum é o aparecimento, aos 3 a 4 meses de vida, de hepatomegalia ou convulsão associada à hipoglicemia. Alterações frequentemente descritas incluem “face de boneca”, obesidade troncular, abdômen globoso pela hepatomegalia (resultante do acúmulo de glicogênio e esteatose hepática), hipotonia e baixa estatura. Também são descritos anemia, manifestações intestinais, como diarreia intermitente (SANJURJO, 2010), enteropatia relacionada à GSD (RAKE, VISSER *et al.*, 2002) e dano da mucosa intestinal (BHATTACHARYA, 2011). A GSD I também manifesta-se com doença renal progressiva (MOSES, 2002), alterações hepáticas teciduais tais como: hepatócitos edemaciados, esteatose, hiperglicogenação nuclear (TALENTE, COLEMAN *et al.*, 1994), e adenomas hepáticos em 22%-75% dos pacientes adulto (LEE, 2002). Os adenomas hepáticos podem ser solitários ou múltiplos e como complicação podem apresentar hemorragia ou malignização (BAHETI, YEH *et al.*, 2015). A regressão dos adenomas com a instituição da dieta adequada é descrita (LEE, 2002).

O retardo do crescimento e a baixa estatura são achados praticamente universais (SMIT, 1993). Nos pacientes com tratamento inadequado, sabe-se que a acidose metabólica crônica pode alterar a atividade do hormônio de crescimento. Evidências mostram que um bom controle metabólico desses pacientes pode favorecer o crescimento (MOSES, 2002). Alguns pacientes apresentam osteoporose, a qual, por sua vez, pode estar relacionada à nutrição inadequada, à falta de vitaminas, aos efeitos do ácido láctico e ao hipogonadismo (CABRERA-ABREU, CRABTREE *et al.*, 2004).

Na GSD Ib é observada ainda neutropenia crônica e déficit de função de neutrófilos e monócitos. A neutropenia resulta em infecções bacterianas recorrentes além de úlceras orais e na mucosa intestinal (BALI, CHEN *et al.*, 2013). A doença inflamatória intestinal semelhante à Doença de Crohn é um achado frequente na GSD Ib, sendo usualmente a maior causa de morbidade nesses pacientes (WEINSTEIN, ROTH *et al.*, 2008).

O tratamento da GSD I é basicamente dietético e tem como objetivo proporcionar uma fonte contínua de glicose, manter normoglicemia (glicose > 4mmol/L [70 mg / dL]) e prevenir distúrbios metabólicos secundários (LAFORÊT, WEINSTEIN *et al.*, 2012). As estratégias atuais de tratamento incluem dieta contínua noturna por sonda nasogástrica e/ou administração frequente de AMC (RAKE, VISSER *et al.*, 2002).

O uso de sonda nasogástrica foi introduzido em 1974, possibilitando a manutenção da normoglicemia pela infusão contínua da dieta (BURR, O'NEILL *et al.*, 1974; GREENE, SLONIM *et al.*, 1976). Em 1984, foi descrita a utilização de AMC, na dose de 1,75 a 2,5g/kg de peso a cada 4 a 6 horas, como uma boa alternativa de tratamento para a GSD I (CHEN, CORNBLATH *et al.*, 1984). Por ser um polissacarídeo, o AMC apresenta uma degradação lenta e mantém assim a normoglicemia plasmática. A dose de AMC para os pacientes com GSD I varia de acordo com a idade e o controle metabólico do paciente, com intervalos de 3-5 horas durante o dia e 4-6 horas no período da noite (WOLFSDORF & WEINSTEIN, 2003). A distribuição calórica da dieta dos pacientes deve ser 60 a 65% de carboidratos, sendo destes, 30 a 45% sob a forma de amido de milho cru, 20 a 25% de lipídeos e 10 a 15% de proteínas. A sacarose, frutose e lactose devem ser rigidamente restritas, pois transformam-se em glicose e são absorvidas rapidamente e transformada em glicogênio, aumentando progressivamente o glicogênio hepático, gerando uma extensa lista de alimentos que não são permitidos na dieta desses pacientes (RAKE, VISSER *et al.*, 2002; (LAFORÊT, WEINSTEIN *et al.*, 2012; KISHNANI, AUSTIN *et al.*, 2014). A glicemia deve ser monitorada diariamente, possibilitando a realização de ajustes no uso do AMC, tanto para dose quanto para horários, além de ajustes na prescrição da dieta (KISHNANI, AUSTIN *et al.*, 2014).

A suplementação de vitaminas e minerais devem ser de acordo com o tipo de dieta oferecida e a idade, baseada no recordatório alimentar. Os pacientes possuem várias restrições dietéticas como frutas e produtos lácteos, e por isso, podem apresentar aversão e seletividade alimentar. Estudos já publicados com pacientes com erros inatos do metabolismo (EIM), incluindo pacientes com GSD hepáticas, demonstram que a dificuldade alimentar é considerada frequente e inerente a doença metabólica, podendo estar relacionada também ao uso de vias de alimentação alternativas, como sonda nasoenteral ou gastrostomia (EVANS *et al.*, 2012; TONON *et al.* 2019; VENEMA *et*

al., 2021; BÉRAT *et al.*, 2022). Essas restrições resultam em limitada oferta principalmente de cálcio e vitamina D (KISHNANI, KOEBERL *et al.*, 2009). Em um estudo americano observou-se que de 26 pacientes com diagnóstico de GSD I, dezesseis (61,5%) apresentavam níveis subótimos de 25-hidroxivitamina D (<30 ng/mL), mesmo recebendo oferta de vitamina D e cálcio conforme recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS). A natureza restritiva da dieta, associada a alterações metabólicas e má absorção intestinal, foram sugeridas como causadoras de tais achados. A avaliação do *status* de vitamina D deve ser realizada de forma rotineira (BANUGARIA, AUSTIN *et al.*, 2010). Outras deficiências podem ainda ocorrer em pacientes, como descrito em um paciente com GSD Ib e bom controle metabólico, que durante 3 meses apresentou falta de interesse em alimentos, ingerindo praticamente somente amido de milho e polímero de glicose. A descrição do caso relata o paciente com depressão, perda de apetite e de peso, e a presença de deficiência de vitamina B12, folato e ferro, provavelmente relacionados à restrição dietética, apesar do bom controle metabólico e enfoca a importância de avaliação de outros parâmetros nutricionais, além do controle de glicose (KISHNANI, BONEY & CHEN, 1999). Acrescenta-se ainda o caso de um paciente GSD Ia no nosso centro que apresentou náuseas, vômitos, dificuldade de aceitação de dieta oral durante 30 dias. O paciente evoluiu para internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com relato de cianose periférica e choque. O mesmo apresentou melhora significativa, com diminuição dos níveis de lactato em 12 horas, através de terapia intravenosa com tiamina, deixando a UTI com prescrição apenas de continuação da mesma (dados não publicados). Sabe-se que o alto consumo de carboidratos predispõem ao beribéri úmido, sendo que a deficiência de tiamina em indivíduos com dietas ricas em carboidrato pode levar a um aumento da concentração de lactato e piruvato, culminando em acidose láctica (COZZOLINO, 2009).

O tratamento farmacológico da GSD I objetiva principalmente os controles da hiperuricemia e da acidose persistente. Acrescenta-se ainda o uso de estimulador de colônia de neutrófilos (filgastrima) para aqueles com GSD Ib (RAKE, VISSER *et al.*, 2002).

O transplante de fígado é uma opção terapêutica apenas para os pacientes que apresentam complicações graves como descompensação metabólica frequente, atraso grave no desenvolvimento e surgimento de neoplasias (MORIOKA, KASAHARA *et al.*, 2005).

A terapia gênica tem como princípio a transferência de material genético para dentro das células, com o objetivo de corrigir genes responsáveis por características patológicas (OLIVEIRA *et al.*, 2018). No caso da GSD, a terapia gênica direcionada ao fígado com vetores virais rAAV8 tem se mostrado eficiente, corrigindo o armazenamento do glicogênio na GSD Ia e na doença de Pompe (também conhecida como GSD II – subtipo muscular) (KISHNANI, SUN, KOEBERL, 2019).

Atualmente outros tratamentos vêm sendo estudados, como por exemplo o uso de polvilho em substituição ao AMC. No estudo de Monteiro *et al.* (2021), foi observado que a utilização do polvilho em pacientes com GSD Ia (n=11) manteve as concentrações de glicose sanguínea dentro da faixa normal por um período de tempo maior quando comparado com o AMC.

2.2.2 Glicogenose Tipo III

A GSD III (MIM: 232400) também conhecida como Doença de Cori ou Doença de Forbe, é uma doença autossômica recessiva que ocorre quando há deficiência da enzima desramificadora (amilo-1,6-glicosidase) (MIM: 610860) e contabiliza cerca de 25% dos casos de GSD.

Existem dois subtipos principais de GSD III: a GSD IIIa, a qual afeta tanto o fígado quanto músculos, e compreende cerca de 85% dos casos, e a GSD IIIb que afeta somente o fígado e compreende cerca de 15% de todos os pacientes com GSD III (OZEN, 2007). Estes dois fenótipos clinicamente distintos são causados por variações patogênicas no mesmo gene (*AGL*) (GOLDSTEIN, AUSTIN *et al.*, 2010) e são explicados por diferenças na expressão da enzima deficiente em diferentes tecidos (ENDO, HORINISHI *et al.*, 2006). Em casos raros, perda seletiva da atividade de glicosidase (tipo IIIc) ou de transferase (tipo IIId) tem sido demonstrados (OZEN, 2007; GOLDSTEIN, AUSTIN *et al.*, 2010; HICKS, WARTCHOW *et al.*; 2011). Apesar de os subtipos IIIc e IIId poderem ser distinguidos dos outros subtipos por testes moleculares, estes pacientes são clinicamente indistinguíveis do subtipo IIIa (GOLDSTEIN, AUSTIN *et al.*, 2010).

O gene *AGL* localiza-se no cromossomo 1p21.2 e é constituído de 35 éxons em 85 kb e codifica um mRNA de 7.0 kb (BAO, DAWSON *et al.*, 1996). A forma predominante da enzima, expressa no fígado, apresenta uma sequência predita de 1,532 aminoácidos, deduzida da isoforma 1 de mRNA (BAO, YANG *et al.*, 1997).

A liberação de glicose do glicogênio requer a ação tanto da glicogênio fosforilase quanto da enzima desramificadora. Esta enzima apresenta duas atividades catalíticas independentes, oligo-1,4-1,4-glicotransferase e amilo-1,6-glicosidase em dois sítios deparadas de uma única proteína de 160 kDa (ENDO, HORINISHI *et al.*, 2006; OZEN, 2007). As duas atividades e a ligação ao glicogênio são necessárias para a função completa da enzima (ENDO, HORINISHI *et al.*, 2006). Quando há ausência ou deficiência da enzima desramificadora, a glicogenólise é interrompida nos pontos de ramificação mais externos. Como consequência, ocorre o acúmulo anormal de glicogênio nos órgãos afetados (fígado, coração, musculatura esquelética, leucócitos no tipo IIIa, e fígado no tipo IIIb). Há quatro isoformas principais da enzima desramificadora: a isoforma 1, que é expressa predominantemente no fígado, e as isoformas 2, 3 e 4 que são expressas exclusivamente nos músculos esquelético e cardíaco (HICKS, WARTCHOW *et al.*, 2011).

O diagnóstico pode ser feito através da medida anormal de glicogênio no fígado/músculo ou através da medida da atividade da amilo-1,6-glicosidase no fígado, músculo e nos eritrócitos. A medida da enzima no músculo é necessária para diferenciar os subtipos IIIa e IIIb, pois pacientes com GSD IIIa podem apresentar função muscular normal bem como níveis normais de creatina quinase na idade adulta e podem ser erroneamente diagnosticados com GSD tipo IIIb (GOLDSTEIN, AUSTIN *et al.*, 2010).

A análise de variações patogênicas é um método diagnóstico fácil e não invasivo e pode ser feita a partir de amostras de sangue, biópsia do fígado, músculo esquelético e cardíaco, eritrócitos e fibroblastos cultivados (OZEN, 2007; HICKS, WARTCHOW *et al.*, 2011).

A GSD III pode ocasionar hepatomegalia, hipoglicemia, baixa estatura, miopatia esquelética e miocardiopatia. A maioria dos pacientes tem GSD IIIa e apresentam envolvimento hepático e muscular, já os demais pacientes, com GSD IIIb, apresentam somente envolvimento hepático (KISHNANI, KOEBERL *et al.*, 2009).

A doença hepática parece ocorrer progressivamente ao longo da vida com o desenvolvimento da fibrose do fígado e, em alguns casos, cirrose e carcinoma hepatocelular. Adenomas hepáticos têm sido observados em 25% dos pacientes com GSD III, contudo a relação entre a formação de lesões e o controle metabólico ainda não é bem conhecida (DAGLI, SENTNER *et al.*, Last Update 2012). Os pacientes apresentam hipertrigliceridemia, mas ácido úrico e lactato costumam estar dentro da faixa considerada normal (LAFORÊT, WEINSTEIN *et al.*, 2012).

Cardiomiopatia hipertrófica ocorre na maioria dos indivíduos com GSD IIIa, mas sua significância clínica continua incerta e a maioria dos pacientes são assintomáticos. A miopatia é ausente ou mínima na infância e progride lentamente, tornando-se proeminente na terceira ou quarta década de vida. A osteoporose e osteopenia também são descritas na GSD III, a provável causa é multifatorial, com o envolvimento da fraqueza muscular, ambiente metabólico anormal, e nutrição subótima devido as características do tratamento dessa condição, assim como em outras doenças de depósito de glicogênio (DAGLI, SENTNER *et al.*, Last Update 2012). Além disso, pode ser encontrada a doença do ovário policístico, mas a fertilidade não parece ser afetada. O crescimento desses pacientes pode ser comprometido pelo mau controle metabólico, contudo a retomada do crescimento pode ser observada com o estabelecimento de um bom controle metabólico (DAGLI, SENTNER *et al.*, Last Update 2012).

Os sintomas na GSD III podem ser considerados menos graves que na GSD I, sendo que a tolerância ao jejum sofre variação e a hipoglicemia em geral é menos grave (DORNELLES, GONZALES *et al.*, 2010). O diagnóstico de GSD IIIa ou GSD IIIb, a idade de realização do diagnóstico e os achados clínicos irão determinar a melhor opção de tratamento dietético ao paciente (KISHNANI, AUSTIN *et al.*, 2010).

O principal foco do tratamento para GSD III é a oferta contínua de glicose, a fim de manter seus níveis sanguíneos acima de 70 mg/dL (LAFORÊT, WEINSTEIN *et al.*, 2012). Se o paciente apresentar crises de hipoglicemia, a oferta de carboidratos exógenos é feita de modo semelhante à GSD Ia (KISHNANI, KOEBERL *et al.*, 2009). Galactose e frutose podem ser utilizadas, contudo as suas quantidades devem ser adaptadas a cada paciente, evitando o armazenamento excessivo de glicogênio. A terapia com AMC na dose de 1g/kg é utilizada inicialmente de 3 a 4 vezes por dia, sendo ajustada com o intuito de utilizar a quantidade mínima necessária para manter a normoglicemia e prevenir a cetose. A monitoração de glicose e cetonas sanguíneas auxilia na otimização do controle alimentar (LAFORÊT, WEINSTEIN *et al.*, 2012).

A gliconeogênese está preservada nesses pacientes, sendo recomendada uma ingestão de 3g/kg/dia de proteína, visto que essa pode ser utilizada como uma fonte de glicose. A alta ingestão proteica impede ainda a quebra de proteína muscular em momentos de jejum, preservando assim os músculos esqueléticos e cardíacos (DAGLI, SENTNER *et al.* Last Update 2012). A dieta recomendada para esses pacientes

compreende valores de 55-60% de carboidratos, 15-20% de proteína e 20-25% de lipídeos (WEINSTEIN, ROTH *et al.*, 2008).

Devido à possibilidade de osteopenia e osteoporose, a suplementação de vitamina D e cálcio também é recomendada nessa condição (DAGLI, SENTNER *et al.*, *Last Update* 2012).

2.2.3 Glicogenose Tipo IX

A GSD IX é causada pela deficiência da enzima fosforilase quinase e pode ser dividida em subtipos. A GSD IXa é o subtipo mais comum, sendo causada por variações patogênicas em *PHKA2*, com localização citogenética em Xp22.13 e tem padrão de herança ligada ao X. A GSD IXb é causada por alterações no gene *PHKB*, com localização citogenética em 16q12.1 e tem padrão de herança autossômica recessiva. A GSD IXc é causada por variações patogênicas em *PHKG2*, com localização citogenética em 16p11.2 e tem padrão de herança autossômica recessiva. É descrita uma incidência estimada de 1:100.000 para deficiência de *PHK* hepática (GOLDSTEIN, AUSTIN *et al.*, 2011; LAFORÊT, WEINSTEIN *et al.*, 2012).

O diagnóstico pode ser realizado em diferentes tecidos, mas sua sensibilidade é baixa pelas diferentes isoformas da enzima que esses apresentam. A análise de variações patogênicas em diferentes genes pode ser utilizada quando estiver disponível (WEINSTEIN, ROTH *et al.*, 2008).

A apresentação clínica da deficiência de fosforilase quinase hepática inicia nos primeiros anos de vida, sendo característicos os sintomas de hepatomegalia e retardo de crescimento, sendo esse mais pronunciado na infância, quando na vida adulta os pacientes podem alcançar estatura normal.

Podem ser encontrados também hipoglicemia hipercetótica, sendo essa geralmente leve, a puberdade pode ser atrasada e presença de fibrose hepática que pode progredir mais raramente para cirrose (GOLDSTEIN, AUSTIN *et al.*, 2011). São descritos ainda elevação de transaminases hepáticas, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (LAFORÊT, WEINSTEIN *et al.*, 2012).

Apesar de ser tipicamente classificada como um tipo leve de GSD, alguns pacientes podem apresentar sintomas típicos de GSD I e III, com hipoglicemia, grave hepatomegalia e aumento de transaminases (LAFORÊT, WEINSTEIN *et al.*, 2012).

O tratamento dessa condição visa prevenir a hipoglicemia e a cetose. Preconiza-se dieta frequente e complementada com a utilização de AMC, com dose e frequência de acordo com a idade e a tolerância ao jejum e com os sintomas clínicos (WOLFSDORF & WEINSTEIN, 2003). O percentual de consumo proteico varia entre 15 e 25%, visto que a via de gliconeogênese está preservada, essa pode ser uma fonte de glicose (GOLDSTEIN, AUSTIN *et al.*, 2011). Portanto, recomenda-se de 3-3,5g/kg/dia de proteína

2.3 VITAMINAS DO COMPLEXO B

As vitaminas do complexo B participam da produção de energia e biossíntese de moléculas vitais para as células. Elas são hidrossolúveis e, por isso, não são armazenadas no organismo. Sendo assim, seu consumo diário é necessário e é realizado através da ingestão de alimentos que contenham as mesmas (LYON *et al.*, 2020).

Essas vitaminas possuem diferenças em sua estrutura química e atividades biológicas, mas são agrupadas conjuntamente por terem sido isoladas da mesma fonte. Como seu metabolismo está interligado, deficiências múltiplas de vitaminas do complexo B são comuns, ou seja, provavelmente a deficiência de uma vitamina do complexo B não ocorre isoladamente. A deficiência de vitaminas pode ocasionar manifestações clínicas e ser fator de risco para doenças crônicas não transmissíveis, porém, as alterações bioquímicas que refletem o estado nutricional ocorrem bem antes do aparecimento dos sintomas, os quais podem manifestar após vários meses de privação da vitamina em questão (GALLAGHER, 2012). A maioria dos biomarcadores sanguíneos dessas vitaminas têm baixa acurácia para diagnosticar a deficiência, porém refletem uma característica contínua, como por exemplo o estado nutricional. Dessa forma, a avaliação conjunta da ingestão alimentar torna-se fundamental para avaliar uma possível deficiência vitamínica (UELAND *et al.*, 2015).

As concentrações de nutrientes corporais são dadas pelo balanço entre sua ingestão e sua excreção. No contexto da etiologia das carências nutricionais, o primeiro determinante é a quantidade de nutrientes presente nos alimentos, o segundo é a disponibilidade física do alimento e financeira do indivíduo/família, associadas à preferências e hábitos alimentares, além da cultura da região (MACEDO, 2021).

Na literatura são descritos alguns relatos de casos referentes a pacientes com GSD e deficiências de vitaminas. No relato de caso de Ihara *et al.* (2011), foi observado

deficiência de vitamina B7, também conhecida como biotina, em um paciente do sexo feminino, diagnosticada com GDS tipo Ib. O diagnóstico de deficiência de biotina foi feito com base na manifestação cutânea característica, nível indetectável de biotina livre no soro e excreção elevada de metabólitos específicos urinários. Já no relato de caso de Idris *et al.* (2021), uma paciente do sexo feminino, diagnosticada com GSD tipo Ia, apresentou encefalopatia de Wernicke devido a deficiência de vitamina B1 (tiamina). Em ambos os trabalhos o inquérito alimentar não foi realizado. Cabe ressaltar que as deficiências de vitaminas também podem estar associadas a má adesão aos suplementos prescritos pela equipe assistente (KISHNANI, BONEY, CHEN, 1999).

Na Tabela 3 são apresentadas as vitaminas do complexo B, com suas respectivas funções e possíveis deficiências.

Tabela 3 – Vitaminas do complexo B, suas funções, fonte alimentar, resultados de deficiência e biomarcador.

Vitamina	Fonte Alimentar	Funções	Sintomas da Deficiência	Biomarcador
Vitamina B1 (tiamina)	Carne suína, castanha-do-Brasil	Funciona como uma coenzima no metabolismo de carboidratos e cadeia ramificada aminoácidos no organismo. Catalisa a descarboxilação de alfa-cetoácidos	Beribéri, polineurite e Síndrome de Wernicke-Korsakoff.	Apotranscetolase (eritrócitos)
Vitamina B2 (riboflavina)	Leite, produtos lácteos	Funciona como uma coenzima em várias reações de oxidação e redução no organismo.	Queilose, estomatite angular, fissuras labiais e dermatite (fissuras podem se infectar com <i>Candida albicans</i>), anemia normocrômica ou normocítica.	Glutaciona redutase eritrocitária
Vitamina B3 (niacina)	Carnes (especialmente vermelha), fígado, legumes, leites, ovos, cereais	Funciona como um co-substrato e coenzima para a transferência de hidrogênio com várias desidrogenases.	Pelagra com dermatite, diarreia e demência, cirrose hepática, alcoolismo e síndrome carcinoide.	<i>N1</i> -metilniotinamida (urina) <i>N</i> -metil-2-piridona-5-carboxamida (urina)
Vitamina B5 (ácido pantotênico)	Fígado, sementes de girassol, cogumelos, queijo, noz, carnes	Funciona como um componente da coenzima A e da fosfopantetina. Está envolvido no metabolismo dos ácidos graxos.	Fadiga, distúrbios do sono, coordenação deficiente e náusea.	Ácido pantotênico (urina)
Vitamina B6 (piridoxina)	Carnes, noz, banana, brócolis	Funciona como uma coenzima (fosfato de piridoxal) no metabolismo de aminoácidos, bases de glicogênio e esfingóides.	Seborreia nasolateral, glossite e neuropatia periférica (e convulsões epileptiformes, especialmente em lactentes, que podem ser refratárias ao tratamento com agentes anticonvulsivantes), anemia normocítica, microcítica ou sideroblástica.	Piridoxal 5'fosfato (plasma)

Vitamina B7 (biotina)	Amendoim, avelã, farelo de trigo, amêndoa	Tem funções coenzimáticas em reações de carboxilação dependentes de bicarbonato.	Fadiga, conjuntivite, alopecia, náusea, dermatite, dor muscular, depressão, alucinações e parestesias das extremidades Pacientes que estão recebendo nutrição parenteral total a longo prazo podem desenvolver uma dermatite esfoliativa se a biotina não for suplementada como parte de sua nutrição total.	Ácido 3-hidroxi-isovalérico 3-hidroxi-isovaleril carnitina
Vitamina B9 (ácido fólico)	Brócolis, espinafre, ervilhas, grãos, feijão, lentilha	As funções incluem ajudar no metabolismo das proteínas, promover a formação e maturação dos eritrócitos e a síntese de purinas e pirimidinas. O ácido fólico é convertido em ácido folínico	Anemia megaloblástica e defeitos do tubo neural.	Folato sérico Folato eritrocitário
Vitamina B12 (cobalamina)	Lácteos, carne, fígado, peixes, ovos	As funções incluem auxiliar no metabolismo do ácido nucleico, transferência de metila, síntese e reparo da mielina, bem como a produção de glóbulos vermelhos.	Anemia megaloblástica, fadiga, distúrbios neurológicos e degeneração dos nervos, resultando em neuropatia periférica.	Holotranscobalamina Homocisteína Ácido metilmalônico

Fonte: COZZOLINO, 2009; HOEY *et al.*, 2009; SCHELLACK, HARIRARI *et al.*, 2015; UELAND, *et al.*, 2015.

3 MARCO CONCEITUAL

As GSD hepáticas são um grupo de doenças hereditárias raras pertencentes aos erros inatos do metabolismo dos carboidratos. O tratamento é feito com a utilização de amido de milho cru em doses frequentes para evitar a hipoglicemia – principal sintoma que, quando não bem controlado pode levar à coma e óbito. Além disso, é necessário realizar uma dieta específica, restrita em sacarose, frutose e lactose. Devido à restrição dietética, principalmente em alimentos fontes de vitaminas, especula-se que pacientes com GSD hepática tenham deficiências nutricionais. Sendo assim, a avaliação dos níveis séricos de vitaminas do complexo B e também do consumo alimentar são importantes para investigar possíveis deficiências nutricionais nesses pacientes (Figura 3).

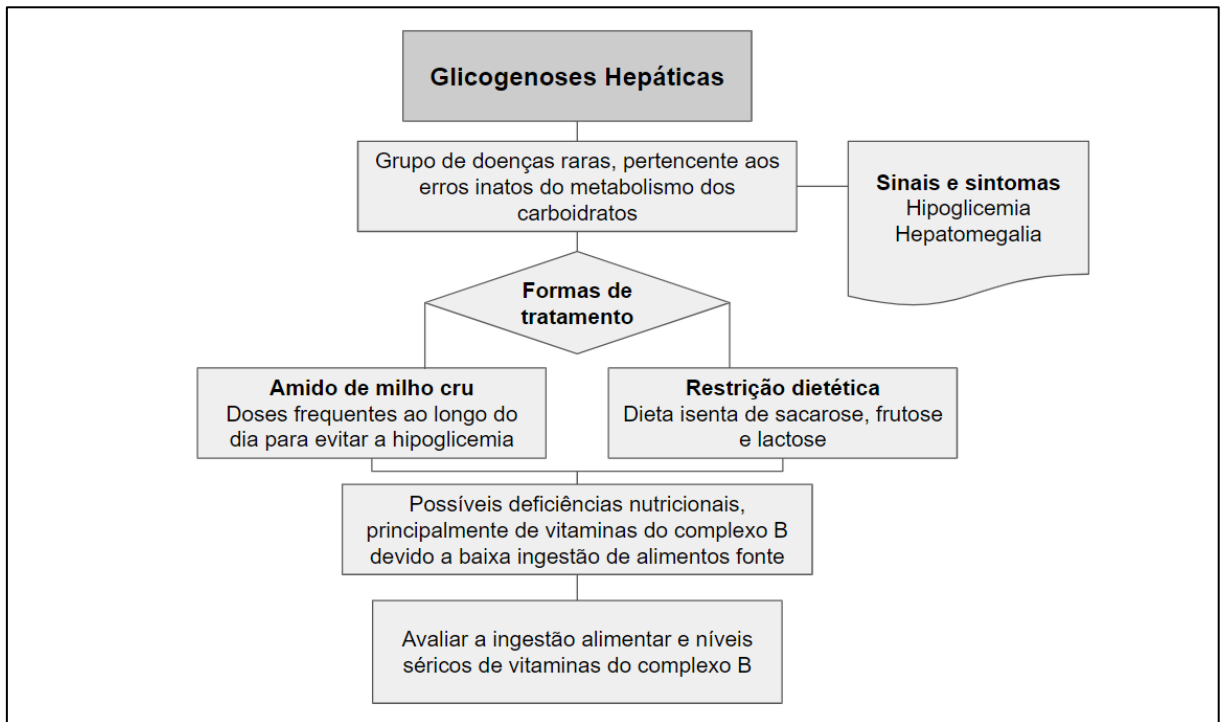


Figura 3 – Marco conceitual da avaliação bioquímica e adequação da ingestão alimentar de vitaminas do complexo B em pacientes com glicogenoses hepáticas. Fonte: Elaborado pela autora (2023).

4 JUSTIFICATIVA

As GSD são um grupo de doenças genéticas raras que necessitam de cuidado junto à equipe multidisciplinar e especializada. Devido ao tratamento ser principalmente dietético e com diversas restrições alimentares, a atuação de um nutricionista metabólico torna-se essencial para o manejo da dieta. A restrição dietética baseia-se na exclusão de alimentos com sacarose, frutose e lactose, além do consumo frequente de AMC para evitar a hipoglicemia – principal sintoma das GSD hepáticas. Com isso, o consumo de frutas e vegetais, alimentos fontes de vitaminas do complexo B, acaba se tornando praticamente nulo. Sendo assim, questiona-se que esses pacientes tenham possivelmente deficiências nutricionais devido ao estilo de dieta que o tratamento impõe.

Na literatura há poucos estudos voltados ao perfil nutricional de pacientes com GSD hepáticas, sendo assim, esse estudo se propõe a avaliar os níveis de vitaminas do complexo B desses pacientes e sua associação com variáveis clínicas e de tratamento.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar os níveis séricos e de ingestão de vitaminas do complexo B em pacientes com Glicogenoses hepáticas e sua associação com variáveis clínicas e de tratamento.

5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIO

- Investigar a associação dos níveis de vitaminas do complexo B em pacientes com Glicogenoses hepáticas com o uso de amido de milho.

- Investigar a associação dos níveis de vitaminas do complexo B em pacientes com Glicogenoses hepáticas e achados clínicos (tipo de GSD, controles laboratoriais, presença de comorbidades como doença inflamatória intestinal).

- Investigar a associação dos níveis de vitaminas do complexo B em pacientes com Glicogenoses hepáticas e consumo alimentar dessas vitaminas.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANNABI, B.; MANSFIELD, B. C.; HIRAIWA, H.; LEI, K-J.; UBAGAI, T.; POLYMEROPOULOS, M. H.; MOSES, S. W.; PARVARI, R.; HERSHKOVITZ, E.; MANDEL, H.; FRYMAN, M.; CHOU, J. Y. The gene for glycogen-storage disease type 1b maps to chromosome 11q23. **The American Journal of Human Genetics**, v. 62, n. 2, p. 400-405, 1998. DOI: 10.1086/301727
- BAHETI, A. D.; YEH, M. M.; O'MALLEY, R.; LALWANI, N. Malignant transformation of hepatic adenoma in glycogen storage disease type-1a: report of an exceptional case diagnosed on surveillance imaging. **Journal of clinical imaging science**, v. 5, 2015. DOI: 10.4103/2156-7514.163991
- BALI, D. S.; CHEN, Y.; GOLDSTEIN, J. L. Glycogen Storage Disease Type I, 2013. Retrieved Oct 01, 2015, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1312/>.
- BANUGARIA, S. G.; AUSTIN, S. L.; BONEY, A.; WEBER, T. J.; KISHNANI, P. S. Hypovitaminosis D in glycogen storage disease type I. **Molecular genetics and metabolism**, v. 99, n. 4, p. 434-437, 2010.
- BAO, Y.; DAWSON JR, T. L.; CHEN, Y. T. Human glycogen debranching enzyme gene (AGL): complete structural organization and characterization of the 5' flanking region. **Genomics**, v. 38, n. 2, p. 155-165, 1996.
- BAO, Y.; YANG, B. Z.; DAWSON JR, T. L.; CHEN, Y. T. Isolation and nucleotide sequence of human liver glycogen debranching enzyme mRNA: identification of multiple tissue-specific isoforms. **Gene**, v. 197, n. 1-2, p. 389-398, 1997.
- BEAUCHAMP, N. J.; DALTON, A.; RAMASWAMI, U.; NIINIKOSKI, H.; MENTION, K.; KENNY, P.; KOLHO, K. L.; RAIMAN, J.; WALTER, J.; TREACY, E.; TANNER, S.; SHARRARD, M. Glycogen storage disease type IX: high variability in clinical phenotype. **Molecular genetics and metabolism**, v. 92, n. 1-2, p. 88-99, 2007.
- BÉRAT, C. M. *et al.* Enteral tube feeding in patients receiving dietary treatment for metabolic diseases: A retrospective analysis in a large French cohort. **Molecular Genetics and Metabolism Reports**, v. 26, p. 100655, 2021.
- BHATTACHARYA, K. Dietary dilemmas in the management of glycogen storage disease type I. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 34, n. 3, p. 621-629, 2011.
- BHATTACHARYA, Kaustuv. Investigation and management of the hepatic glycogen storage diseases. **Translational pediatrics**, v. 4, n. 3, p. 240, 2015.
- BRODY, L. C.; ABEL, K. J.; CASTILLA, L. H.; COUCH, F. J.; MCKINLEY, D. R.; G. YIN, HO, P. P.; MERAJVER, S.; CHANDRASEKHARAPPA, S. C.; XU, J. (1995). Construction of a transcription map surrounding the BRCA1 locus of human chromosome 17. **Genomics**, v. 25, n. 1, p. 238-247, 1995.

BURDA, P.; HOCHULI, M. Hepatic glycogen storage disorders: what have we learned in recent years? **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 18, n. 4, p. 415-421, 2015.

BURR, I. M.; O'NEILL, J. A.; KARZON, D. K.; HOWARD, L. J.; GREENE H. L. Comparison of the effects of total parenteral nutrition, continuous intragastric feeding, and portacaval shunt on a patient with type I glycogen storage disease. **The Journal of pediatrics**, v. 85, n. 6, p. 792-795, 1974.

CABRERA-ABREU, J.; CRABTREE, N. J.; ELIAS, E.; FRASER, W.; CRAMB, R.; ALGER, S. Bone mineral density and markers of bone turnover in patients with glycogen storage disease types I, III and IX. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 27, n. 1, p. 1-9, 2004.

CAMPBELL, M. K. Metabolismo do Glicogênio. **Bioquímica**. M. K. Campbell: 468-474, 2000.

CHEN, Y.; KISHNANI, P. S.; KOEBERL, D. Glycogen Storage Diseases. **The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**, 2014.

CHEN, Y. T.; CORNBLATH, M.; SIDBURY, J. B. Cornstarch therapy in type I glycogen-storage disease. **New England Journal of Medicine**, v. 310, n. 3, p. 171-175, 1984.

COZZOLINO, S. M. F. Deficiência em tiamina. **Biodisponibilidade de Nutrientes**, 2009.

DAGLI, A.; SENTNER, C. P.; WEINSTEIN, D. A. Glycogen Storage Disease Type III, 2012. Retrieved Oct 01, 2015, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26372/>.

DAGLI, A.; SENTNER, C. P.; WEINSTEIN, D. A. Glycogen Storage Disease Type III, Last Update 2012, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26372/>.

DOS SANTOS, B. B. *et al.* Nutritional status and body composition in patients with hepatic glycogen storage diseases treated with uncooked cornstarch—a controlled study. **Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening**, v. 5, p. 2326409817733014, 2017.

DOS SANTOS, B. B. *et al.* Body composition in patients with hepatic glycogen storage diseases. **Nutrition**, v. 103, p. 111763, 2022.

DORNELLES, C. T. L.; GONZALES, A. C. S.; VIEIRA, S. M. G.; SILVEIRA, T. R. Terapia nutricional nas glicogenoses hepáticas. **Terapia nutricional em pediatria**. S. M. Dal Bosco, p. 353-362, 2010.

ENDO, Y.; HORINISHI, A.; VORGERD, M.; AOYAMA, Y.; EBARA, T.; MURASE, T.; ODAWARA, M.; PODSKARBI, T.; SHIN, Y. S.; OKUBO, M. Molecular analysis of the AGL gene: heterogeneity of mutations in patients with glycogen storage disease type III from Germany, Canada, Afghanistan, Iran, and Turkey. **Journal of human genetics**, v. 51, n. 11, p. 958-963, 2006.

EVANS, S. *et al.* Feeding difficulties in children with inherited metabolic disorders: a pilot study. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 25, n. 3, p. 209-216, 2012.

FOGELHOLM, M. *et al.* High-carbohydrate diet for long distance runners--a practical view-point. **British journal of sports medicine**, v. 23, n. 2, p. 94-96, 1989.

FROISSART, R.; PIRAUD, M.; BOUDJEMLINE, A.; VIANEY-SABAN, C.; PETIT, F.; HUBERT-BURON, A.; EBERSCHWEILER, P.; GAJDOS, V.; LABRUNE, P. Glucose-6-phosphatase deficiency. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 6, n. 1, p. 1-12, 2011.

GALLAGHER, M. L. Capítulo 3 - Ingestão: Os nutrientes e seu metabolismo. IN: MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S.; RAYMOND, J. L. (Eds.). **Krause - Alimentos, Nutrição e Dietoterapia**. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. p.32-128.

GOLDSTEIN, J.; AUSTIN, S.; KISHNANI, P.; BALI, D. Phosphorylase Kinase Deficiency, 2011. From <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55061/>.

GOLDSTEIN, J. L.; AUSTIN, S. L.; BOYETTE, K.; KANALY, A.; VEERAPANDIYAN, A.; REHDER, C.; KISHNANI, P. S.; BALI, D. S. Molecular analysis of the AGL gene: identification of 25 novel mutations and evidence of genetic heterogeneity in patients with glycogen storage disease type III. **Genetics in Medicine**, v. 12, n. 7, p. 424-430, 2010.

GREENE, H. L.; SLONIM, A. E.; O'NEILL JR, J. A.; BURR, I. M. Continuous nocturnal intragastric feeding for management of type 1 glycogen-storage disease. **New England Journal of Medicine**, v. 294, n. 8, p. 423-425, 1976.

GRINSHPUN, A.; CONDIOTTI, R.; WADDINGTON, S. N.; PEER, M.; ZEIG, E.; PERETZ, S.; SIMERZIN, A.; CHOU, J.; PANN, C. J.; GILADI, H.; GALUN, E. Neonatal Gene Therapy of Glycogen Storage Disease Type Ia Using a Feline Immunodeficiency Virus-based Vector. **Molecular Therapy**, v. 18, n. 9, p. 1592-1598, 2010.

HANNAH, W. B.; DERKS, T. G.J.; DRUMM, M.L.; GRÜNERT, S. C.; KISHNANI, P. S.; VISSING, J. Glycogen storage diseases. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 9, n. 1, p. 46, 2023.

HICKS, J.; WARTCHOW, E.; MIERAU, G. Glycogen storage diseases: a brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment. **Ultrastructural pathology**, v. 35, n. 5, p. 183-196, 2011.

HOEY, L.; MCNULTY, H.; STRAIN, J. J. Studies of biomarker responses to intervention with riboflavin: a systematic review. **The American journal of clinical nutrition**, v. 89, n. 6, p. 1960S-1980S, 2009.

IDRIS, S.; AHMED, A. A.; ALI, R.; ALSHARARI, H.; AHMED, E. N.; DEEBA, F. Wernicke's Encephalopathy: A Precipitation of Glycogen Storage Disease. **Cureus**, v. 14, n. 11, 2022.

IHARA, K. *et al.* Biotin deficiency in a glycogen storage disease type 1b girl fed only with glycogen storage disease-related formula. **Pediatric dermatology**, v. 28, n. 3, p. 339-341, 2011.

JACOBY, J. M.; DOS SANTOS, B. B.; NALIN, T.; COLONETTI, K.; REFOSCO, L. F.; DE SOUZA, C. F. M.; SPRITZER, P. M.; POLONI, S.; HACK-MENDES, R.; SCHWARTZ, I.

- V. D. Bone Mineral Density in Patients with Hepatic Glycogen Storage Diseases. **Nutrients**, v. 13, n. 9, p. 2987, 2021.
- KISHNANI, P. S.; AUSTIN, S. L.; ARN, P.; BALI, D. S.; BONEY, A.; CASE, L. E.; CHUNG, W. K.; DESAI, D. M.; EL-GHARBAWY, A.; HALLER, R.; SMIT, G. P.; SMITH, A. D.; HOBSON-WEBB, L. D.; WECHSLER, S. B.; WEINSTEIN, D. A.; WATSON, M. S. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. **Genetics in Medicine**, v. 12, n. 7, p. 446-463, 2010
- KISHNANI, P. S.; AUSTIN, S. L.; ABDENUR, J. E.; ARN, P.; BALI, D. S.; BONEY, A.; CHUNG, W. K.; DAGLI, A. I.; DALE, D.; KOEBERL, D.; SOMERS, M. J.; WECHSLER, S. B.; WEINSTEIN, D. A.; WOLFSBORF, J. I.; WATSON, M. S. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. **Genetics in Medicine**, v. 16, n. 11, p. e1-e1, 2014.
- KISHNANI, P. S. *et al.* Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). **Genetics in Medicine**, v. 21, n. 4, p. 772-789, 2019.
- KISHNANI, P. S.; BONEY, A.; CHEN, Y. T. Nutritional deficiencies in a patient with glycogen storage disease type Ib. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 22, n. 7, p. 795-801, 1999.
- KISHNANI, P. S.; KOEBERL, D.; CHEN, Y. Glycogen Storage Diseases. **The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**. D. Valle, 2009.
- KISHNANI, P. S.; SUN, B.; KOEBERL, D. D. Gene therapy for glycogen storage diseases. **Human molecular genetics**, v. 28, n. R1, p. R31-R41, 2019.
- KOEBERL, D. D.; KISHNANI, P. S.; CHEN, Y. T. Glycogen storage disease types I and II: treatment updates. **Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism**, v. 30, n. 2, p. 159-164, 2007.
- LAFORÊT, P.; WEINSTEIN, D. A.; SMIT, P. G. A. The Glycogen Storage Diseases and Related Disorders. **Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment** J. M. Saudubray, G. van den Berghe and J. H. Walter, p. 115 - 139, 2012.
- LEE, P. Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas. **European journal of pediatrics**, v. 161, n. 1, p. S46-S49, 2002.
- LYON, P. *et al.* B vitamins and one-carbon metabolism: implications in human health and disease. **Nutrients**, v. 12, n. 9, p. 2867, 2020.
- MACEDO, T. S. G. de. **Prevalência de deficiências das vitaminas do complexo B em mulheres em idade fértil, gestantes e lactantes no Brasil: Revisão Sistemática e Metanálise**. Dissertação (Mestrado em Alimentação, Nutrição e Saúde) - Instituto de Nutrição, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.
- MALTA, Monica et al. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, p. 559-565, 2010.

- MOGAHED, E. A.; GIRGIS, M. Y.; SOBHY, R.; ELHABASHY, H.; ABDELAZIZ, O. M.; EL-KARAKSY, H. Skeletal and cardiac muscle involvement in children with glycogen storage disease type III. **European journal of pediatrics**, v. 174, n. 11, p. 1545-1548, 2015.
- MONTEIRO, V. C. L.; de OLIVEIRA, B. M.; dos SANTOS, B. B.; SPERB-LUDWIG, F.; REFOSCO, L. F.; NALIN, T.; DERKS, T. G. J.; de SOUZA, C. F. M.; SCHWARTZ, I. V. D. A triple-blinded crossover study to evaluate the short-term safety of sweet manioc starch for the treatment of glycogen storage disease type Ia. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 16, n. 1, p. 254, 2021.
- MORIOKA, D.; KASAHARA, M.; TAKADA, Y.; CORRALES, J. P.; YOSHIZAWA, A.; SAKAMOTO, S.; TAIRA, K.; YOSHITOSHI, E. Y.; EGAWA, H.; SHIMADA, H.; TANAKA, K. Living donor liver transplantation for pediatric patients with inheritable metabolic disorders. **American journal of transplantation**, v. 5, n. 11, p. 2754-2763, 2005.
- MOSES, S. W. Historical highlights and unsolved problems in glycogen storage disease type 1. **European journal of pediatrics**, v. 161, n. 1, p. S2-S9, 2002.
- NORDLIE, R. C.; FOSTER, J. D.; LANGE, A. J. Regulation of glucose production by the liver. **Annual review of nutrition**, v. 19, n. 1, p. 379-406, 1999.
- OLIVEIRA, B. de A.; FRANÇA, E. dos S.; SOUZA, V. G.; VALLINOTO, A. C. R.; da SILVA, A. N. M. R. Vetores virais para uso em terapia gênica. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 9, n. 2, p. 10-10, 2018.
- ÖZEN, H. Glycogen storage diseases: new perspectives. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 13, n. 18, p. 2541, 2007.
- RAKE, J. P.; VISSER, G.; LABRUNE, P.; LEONARD, J. V.; ULLRICH, K.; SMIT, G. P. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). **European journal of pediatrics**, v. 161, n. 1, p. S20-S34, 2002.
- SANJURJO, P. Glycogenoses. **Diagnostico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias**. P. Sanjurjo and A. Baldellou, p. 377-400, 2010.
- SANTOS, B. L. *et al.* Glycogen storage disease type I: clinical and laboratory profile. **Jornal de pediatria**, v. 90, p. 572-579, 2014.
- SANTOS-ANTUNES, J.; FONTES, R. Glicogenose Tipo I: Disfunção do Complexo Glicose-6-fosfatase. **Arquivos de Medicina**, v. 23, n. 3, p. 109-117, 2009.
- SCHELLACK, G.; HARIRARI, P.; SCHELLACK, N. B-complex vitamin deficiency and supplementation. **SA Pharmaceutical Journal**, v. 83, n. 4, p. 14-19, 2016.
- SHILS, M.; OLSON, J. A.; SHIKE, M.; ROSS, A. C. Carboidratos. **Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença**, p. 53-69, 2003.
- SMIT, G. P. The long-term outcome of patients with glycogen storage disease type Ia. **European Journal of Pediatrics** 152 Suppl 1: S52-55, 1993.

STEUNENBERG, T. A. H.; PEEKS, F.; HOOGEVEEN, I. J.; MITCHELL, J.J.; MUNDY, H.; DE BOER, F.; LUBOUT, C. M. A.; DE SOUZA, C. F.; WEINSTEIN, D. A.; DERKS, T. G. J. Safety issues associated with dietary management in patients with hepatic glycogen storage disease. **Molecular genetics and metabolism**, v. 125, n. 1-2, p. 79-85, 2018. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.07.004

TABELA BRASILEIRA DE COMPOSIÇÃO DE ALIMENTOS / NEPA – UNICAMP.- 4. ed. rev. e ampl.. -- Campinas: NEPA- UNICAMP, p. 161. 2011.

TALENTE, G. M.; COLEMAN, R. A.; ALTER, C.; BAKER, L.; BROWN, B. I.; CANNON, R. A.; CHEN, Y. T.; CRIGLER, JR., J. F.; FERREIRA, P.; HAWORTH, J. C.; HERMAN, G. E.; ISSENMAN, R. M.; KEATING, J. P.; LINDE, R.; ROE, T. F.; SENIOR, B.; WOLFSDORF, J. I. Glycogen storage disease in adults. **Annals of internal medicine**, v. 120, n. 3, p. 218-226, 1994.

TONON, T. *et al.* Food neophobia in patients with phenylketonuria. **Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 9, n. 4, p. 108-112, 2019.

UELAND, P. M. *et al.* Direct and functional biomarkers of vitamin B6 status. **Annual review of nutrition**, v. 35, p. 33-70, 2015.

VENEMA, A. *et al.* A retrospective study of eating and psychosocial problems in patients with hepatic glycogen storage diseases and idiopathic ketotic hypoglycemia: Towards a standard set of patient-reported outcome measures. **JIMD reports**, v. 63, n. 1, p. 29-40, 2022.

WEINSTEIN, D. A.; ROTH, K. S.; WOLFSDORF, J. I. Glycogen Storage Diseases. **Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism** K. Sarafoglou, G. Hoffmann and K. Roth, 2008.

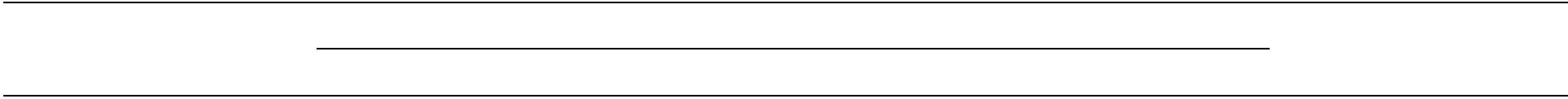
WOLFSDORF, J. I.; WEINSTEIN, D. A. Glycogen storage diseases. **Metabolic Aspects of Chronic Liver Disease**, p. 269, 2003.

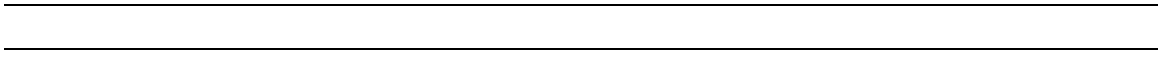
WRIGHT, T. L. F.; UMAÑA, L. A.; RAMIREZ, C. M. Update on glycogen storage disease: primary hepatic involvement. **Current opinion in pediatrics**, v. 34, n. 5, p. 496-502, 2022.

7 ARTIGO

Artigo que será submetido a revista Journal of Inherited Metabolic Disease.







8 CONCLUSÃO

Objetivo primário:

- Avaliar os níveis séricos e de ingestão de vitaminas do complexo B em pacientes com Glicogenoses hepáticas e sua associação com variáveis clínicas e de tratamento.

A ingestão alimentar de vitaminas do complexo B dos pacientes com GSD hepáticas apresentou, de forma geral, uma boa adequação, com exceção da vitamina B9 que apresentou um percentual baixo (26%). A utilização de polivitamínicos é uma estratégia importante para que os pacientes consigam atingir as recomendações dietéticas preconizadas, pois a ingestão via oral isolada aparenta não ser o suficiente. Cabe ressaltar que as tabelas de composição de alimentos nem sempre fornecem valores fidedignos de nutrientes aos alimentos, o que pode comprometer a análise de ingestão alimentar. Também é importante destacar que o uso de registro alimentar exige uma maior colaboração do indivíduo que está preenchendo e tem como desvantagem a tendência à modificação do padrão alimentar. Para as dosagens séricas, a única vitamina que ficou abaixo do valor de referência estabelecido pelo laboratório foi a B2, a qual apresentou adequação da ingestão alimentar de 90%. O teste de Spearman mostrou que não existe correlação entre as variáveis.

Objetivos secundários

- Investigar a associação dos níveis de vitaminas do complexo B em pacientes com Glicogenoses hepáticas com o uso de amido de milho.

Com exceção da vitamina B9 em que houve correlação entre o consumo de AMC (g/kg/dia) e a dosagem sérica (r_s -0,652; P 0,011), as outras vitaminas não apresentaram correlação.

- Investigar a associação dos níveis de vitaminas do complexo B em pacientes com Glicogenoses hepáticas e achados clínicos (tipo de GSD, controles laboratoriais, presença de comorbidades como doença inflamatória intestinal).

Estudos mostram que pacientes diagnosticados com GSD tipo Ib apresentam doença inflamatória intestinal, o que poderia diminuir absorção de algumas vitaminas, bem como apresentarem sinais gastrointestinal. Entretanto, não foram identificados/relatados quaisquer sintomas desses pacientes nas consultas médicas e nutricionais. Além disso, os outros pacientes incluídos não relataram queixas a possíveis sintomas/sinais de deficiência nutricional.

- Investigar a associação dos níveis de vitaminas do complexo B em pacientes com Glicogenoses hepáticas e consumo alimentar dessas vitaminas.

Não foi avaliada correlação entre os níveis séricos de vitaminas do complexo B com o consumo alimentar.





9 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Este trabalho foi elaborado com o objetivo de avaliar e mensurar possíveis deficiências nutricionais dos pacientes com glicogenoses hepáticas, os quais possuem uma dieta restrita em alimentos fontes de vitaminas e minerais. Observou-se que a grande maioria dos pacientes (9/15) apresentaram níveis séricos de vitamina B2 abaixo dos valores de referência, logo, novos estudos sobre riboflavina e seus biomarcadores serão realizados.

A partir dos resultados, conclui-se que a elaboração de uma recomendação de suplementação vitamínica para esses pacientes seja benéfica, tendo em vista que muitas vezes a ingestão alimentar acaba não suprimindo as recomendações diárias preconizadas.

Na literatura já existem estudos avaliando o perfil lipídico dos pacientes com GSD. Além da dosagem de vitaminas os 15 pacientes incluídos também tiveram o perfil de ácidos graxos mensurados, sendo assim, a próxima etapa do estudo consiste em avaliar a ingestão alimentar de lipídeos e relacionar com essa dosagem sanguínea, além de relacionar com as variáveis clínicas e de tratamento.

ANEXO 1 – Parecer da comissão científica e comissão de pesquisa e ética em saúde do HCPA

	 <p>HOSPITAL DE CLÍNICAS PORTO ALEGRE - RS</p>	
<p>HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE Grupo de Pesquisa e Pós Graduação Carta de Aprovação</p>		
<p>Projeto 2019/0256</p>		
<p>Pesquisadores: IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ</p>		
BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA	SORAIA POLONI	LILIA FARRET REFOSCO
Vanelisse	FABIANO DE OLIVEIRA POSWAR	CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA
<p>Número de Participantes: 30</p>		
<p>Título: Perfil de vitaminas do complexo B em pacientes com Glicogenoses Hepáticas e seus possíveis determinantes</p>		
<p>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.</p>		
<ul style="list-style-type: none"> - 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). 		
<p>29/07/2019</p>		
<p> Assinado digitalmente por: JOSE ROBERTO GOLDM Grupo de Pesquisa e Pós-graduação 29/07/2019 09:28:16</p>		

ANEXO 2 – Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)

Nº	Item	Recomendação	Página
1	Título e resumo	Indique o desenho do estudo no título ou no resumo, com termo comumente utilizado. Disponibilize no resumo um sumário informativo e equilibrado do que foi feito e do que foi encontrado.	39
Introdução			
2	Contexto Justificativa	Detalhe o referencial teórico e as razões para executar a pesquisa.	40
3	Objetivos	Descreva os objetivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-existentes.	42
Métodos			
4	Desenho do estudo	Apresente, no início do artigo, os elementos-chave relativos ao desenho do estudo.	42
5	Contexto (setting)	Descreva o contexto, locais e datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento (follow-up) e coleta de dados.	42
6	Participante	Estudos de Coorte: Apresente os critérios de elegibilidade, fontes e métodos de seleção dos participantes. Descreva os métodos de acompanhamento. Estudos de Caso-Controlle: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e o critério-diagnóstico para identificação dos casos e os métodos de seleção dos controles. Descreva a justificativa para a eleição dos casos e controles Estudo Seccional: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes. Estudos de Coorte: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de expostos e não expostos. Estudos de Caso-Controlle: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de controles para cada caso.	42
7	Variáveis	Defina claramente todos os desfechos, exposições, preditores, confundidores em potencial e modificadores de efeito. Quando necessário, apresente os critérios diagnósticos.	42
8	Fonte de dados/mensuração	Para cada variável de interesse, forneça a fonte dos dados e os detalhes dos métodos utilizados na avaliação (mensuração). Quando existir mais de um grupo, descreva a comparabilidade dos métodos de avaliação.	42
9	Viés	Especifique todas as medidas adotadas para evitar potenciais fontes de viés.	42
10	Tamanho do estudo	Explique como se determinou o tamanho amostral.	42

Nº	Item	Recomendação	Página
11	Variáveis quantitativas	Explique como foram tratadas as variáveis quantitativas na análise. Se aplicável, descreva as categorizações que foram adotadas e porquê.	43
12	Métodos estatísticos	<p>Descreva todos os métodos estatísticos, incluindo aqueles usados para controle de confundimento. Descreva todos os métodos utilizados para examinar subgrupos e interações. Explique como foram tratados os dados faltantes (“<i>missing data</i>”).</p> <p>Estudos de Coorte: Se aplicável, explique como as perdas de acompanhamento foram tratadas.</p> <p>Estudos de Caso-Control: Se aplicável, explique como o pareamento dos casos e controles foi tratado.</p> <p>Estudos Seccionais: Se aplicável, descreva os métodos utilizados para considerar a estratégia de amostragem. Descreva qualquer análise de sensibilidade.</p>	43
Resultados			
13	Participantes	Descreva o número de participantes em cada etapa do estudo (ex: número de participantes potencialmente elegíveis, examinados de acordo com critérios de elegibilidade, elegíveis de fato, incluídos no estudo, que terminaram o acompanhamento e efetivamente analisados). Descreva as razões para as perdas em cada etapa. Avalie a pertinência de apresentar um diagrama de fluxo.	42
14	Dados descritivos	<p>Descreva as características dos participantes (ex: demográficas, clínicas e sociais) e as informações sobre exposições e confundidores em potencial. Indique o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse.</p> <p>Estudos de Coorte: Apresente o período de acompanhamento (ex: média e tempo total).</p>	42
15	Desfecho	<p>Estudos de Coorte: Descreva o número de eventos-desfecho ou as medidas-resumo ao longo do tempo.</p> <p>Estudos de Caso-Control: Descreva o número de indivíduos em cada categoria de exposição ou apresente medidas-resumo de exposição.</p> <p>Estudos Seccionais: Descreva o número de eventos-desfecho ou apresente as medidas-resumo.</p>	43
16	Resultados principais	Descreva as estimativas não ajustadas e, se aplicável, as estimativas ajustadas por variáveis confundidoras, assim como sua precisão (ex: intervalos de confiança). Deixe claro quais foram os confundidores utilizados no ajuste e porque foram incluídos. Quando variáveis contínuas forem categorizadas, informe os pontos de corte utilizados. Se pertinente, considere transformar as estimativas de risco relativo em termos de risco absoluto, para um período de tempo relevante.	43
17	Outras análises	Descreva outras análises que tenham sido realizadas. Ex: análises de subgrupos, interação, sensibilidade.	43

Nº	Item	Recomendação	Página
Discussão			
18	Resultados principais	Resuma os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo.	48
19	Limitações	Apresente as limitações do estudo, levando em consideração fontes potenciais de viés ou imprecisão. Discuta a magnitude e direção de vieses em potencial.	48
20	Interpretação	Apresente uma interpretação cautelosa dos resultados, considerando os objetivos, as limitações, a multiplicidade das análises, os resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes.	48
21	Generalização	Discuta a generalização (validade externa) dos resultados.	48
Outras informações			
22	Financiamento	Especifique a fonte de financiamento do estudo e o papel dos financiadores. Se aplicável, apresente tais informações para o estudo original no qual o artigo é baseado.	51

Fonte: Malta *et al.*, (2010).

APÊNDICE 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido – Responsáveis

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE - RESPONSÁVEIS

Título do Projeto: Perfil de vitaminas do complexo B em pacientes com Glicogenoses Hepáticas e seus possíveis determinantes

O paciente pelo qual você é responsável está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar os níveis de vitaminas do complexo B: B1 (tiamina), B3 (niacina), B6 (piridoxina), B7 (biotina), B9 (ácido fólico) e B12 (cobalamina), apresentados por pacientes com Glicogenoses hepáticas e sua associação com variáveis clínicas e de tratamento. Este estudo está sendo realizada no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

As Glicogenoses são doenças genéticas que resultam em alterações no metabolismo do glicogênio, principalmente a glicogenólise hepática (quebra do glicogênio para formar glicose). Essas condições podem ser classificadas em diferentes tipos, nomeadas de acordo com o defeito enzimático específico e os órgãos afetados; acarretando variações nas manifestações clínicas e mesmo na forma de tratar.

Entre os tipos de glicogenoses hepáticas mais comuns são as do tipo I, III e IX; e a estratégia mais utilizada para tratamento é a administração frequente de amido de milho cru, visando a manutenção da normoglicemia e a prevenção de distúrbios metabólicos secundários, além de restrições na dieta e suplementações de acordo com o tipo de glicogenose.

Se você concordar com a participação na pesquisa, será coletado uma amostra do de sangue do paciente pelo qual você é responsável de aproximadamente 10 mL (2 colheres de chá) para analisar os níveis de vitaminas do complexo B e ácidos graxos (gorduras). Além disso, será realizado registro alimentar de três dias não consecutivos e prontuário dele será revisado para obtenção de informações clínicas.

Os riscos esperados são mínimos e associados à quebra de confidencialidade. Para minimizar o risco de quebra de confidencialidade os pesquisadores utilizarão códigos para identificar os pacientes. Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o nome do paciente não aparecerá na publicação dos resultados.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você não consinta, ou ainda, desista de participar e retire o consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o paciente recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não há benefícios diretos para o paciente durante a participação neste estudo, mas esta pesquisa pode auxiliar na compreensão dos níveis de vitaminas do complexo B em pacientes com glicogenose.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação do paciente na pesquisa e não haverá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Após a realização das análises previstas neste projeto, as amostras serão armazenadas. Este material, além de ser utilizado neste estudo, poderá ser utilizado em outros estudos

futuros do nosso grupo. Neste caso, um novo projeto de pesquisa será submetido para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa e você será chamado para reconseguir com o uso do material.

Em relação ao uso da amostra para estudos futuros:

(___) Autorizo que a amostra de sangue do paciente pelo qual sou responsável seja utilizada neste estudo e seja armazenada para estudos futuros em doenças genéticas.

(___) Autorizo que a amostra de sangue do paciente pelo qual sou responsável seja utilizada somente neste estudo e solicito que seja descartada após o término da pesquisa

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Carolina Fischinger Moura de Souza, no telefone (51) 3359 7227 ou Ida Vanessa Schwartz, no telefone (51) 3359 8309. Você também pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCPA pelo telefone (51) 3359 7640, ou você pode ir até o 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa:

Assinatura (*se aplicável*)

Nome do responsável

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

APÊNDICE 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido – Adultos

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

Título do Projeto: Perfil de vitaminas do complexo B em pacientes com Glicogenoses Hepáticas e seus possíveis determinantes

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar os níveis de vitaminas do complexo B: B1 (tiamina), B3 (niacina), B6 (piridoxina), B7 (biotina), B9 (ácido fólico) e B12 (cobalamina), apresentados por pacientes com Glicogenoses hepáticas e sua associação com variáveis clínicas e de tratamento. Este estudo está sendo realizada no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

As Glicogenoses são doenças genéticas que resultam em alterações no metabolismo do glicogênio, principalmente a glicogenólise hepática (quebra do glicogênio para formar glicose). Essas condições podem ser classificadas em diferentes tipos, nomeadas de acordo com o defeito enzimático específico e os órgãos afetados; acarretando variações nas manifestações clínicas e mesmo na forma de tratar.

Entre os tipos de glicogenoses hepáticas mais comuns são as do tipo I, III e IX; e a estratégia mais utilizada para tratamento é a administração frequente de amido de milho cru, visando a manutenção da normoglicemia e a prevenção de distúrbios metabólicos secundários, além de restrições na dieta e suplementações de acordo com o tipo de glicogenose.

Se você aceitar participar da pesquisa, será coletado uma amostra do seu sangue de aproximadamente 10 mL (2 colheres de chá) para analisar os níveis de vitaminas do complexo B e ácidos graxos (gorduras). Além disso, será realizado registro alimentar de três dias, não consecutivos, e seu prontuário será revisado para obtenção de informações clínicas.

Os riscos esperados são mínimos e associados à quebra de confidencialidade. Para minimizar o risco de quebra de confidencialidade os pesquisadores utilizarão códigos para identificar os pacientes. Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não há benefícios diretos para você a partir da sua participação neste estudo, mas esta pesquisa pode auxiliar na compreensão dos níveis de vitaminas do complexo B em pacientes com glicogenose.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Após a realização das análises previstas neste projeto, as amostras serão armazenadas. Este material, além de ser utilizado neste estudo, poderá ser utilizado em outros estudos

futuros do nosso grupo. Neste caso, um novo projeto de pesquisa será submetido para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa e você será chamado para reconseir com o uso do material.

Em relação ao uso da amostra para estudos futuros:

(___) Autorizo que minha amostra de sangue seja utilizada neste estudo e seja armazenada para estudos futuros em doenças genéticas.

(___) Autorizo que minha amostra de sangue seja utilizada somente neste estudo e solicito que seja descartada após o término da pesquisa

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Carolina Fischinger Moura de Souza, no telefone (51) 3359 7227 ou Ida Vanessa Schwartz, no telefone (51) 3359 8309. Você também pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCPA pelo telefone (51) 3359 7640, ou você pode ir até o 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa


Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

APÊNDICE 3 – Pôster apresentado no VIII Congresso da SBTEIM (2022)



VIII CONGRESSO DA SBTEIM
SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRIAGEM NEONATAL E ERROS INATOS DE METABOLISMO
3 E 4 DE JUNHO DE 2022 - ONLINE

AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA DE VITAMINAS DO COMPLEXO B EM PACIENTES COM GLICOGENOSES HEPÁTICAS

Mariana Lima Scortegagna¹; Vaneisse Monteiro¹; Bibiana Mello de Oliveira¹; Soraia Poloni²; Carolina Fischinger Moura de Souza²; Ida Vanessa Doederlein Schwartz²

1 - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS
2 - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS

INTRODUÇÃO

Para o tratamento das glicogenoses (GSD) hepáticas, a estratégia mais comumente utilizada é a administração de amido de milho cru. A restrição alimentar imposta pelo tratamento, bem como o grande consumo de amido de milho podem levar a deficiências nutricionais nesses pacientes. Pouco se sabe em relação ao perfil de vitaminas do complexo B apresentados por esses pacientes, porém relatos de caso apontam que este grupo de doenças pode estar associado a deficiências de vitaminas do complexo B.

OBJETIVO

Avaliar os níveis séricos de vitaminas do complexo B em pacientes com GSD hepáticas e sua associação com variáveis clínicas e de tratamento.

MÉTODOS

Estudo transversal, com consulta ao prontuário para coleta de dados (idade, sexo, dose de amido) além de coleta de amostras de sangue em pacientes com diagnóstico de GSD hepática, maiores de 5 anos. Foram dosadas as seguintes vitaminas do complexo B: B1 (tiamina), B2 (riboflavina), B3 (niacina), B6 (piridoxina) e B12 (cobalamina) pelo método de cromatografia líquida, B7 (biotina) pelo método ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) e B9 (ácido fólico) por quimioluminescência. As vitaminas que apresentaram os níveis abaixo do valor de referência do laboratório foram consideradas alteradas. Já para a vitamina B12, foi considerada alteração se os níveis estivessem acima ou abaixo do valor de referência do laboratório. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (número 2019-0256; CAAE: 13353419100005327).

RESULTADOS

Foram incluídos 7 pacientes, com média de idade de 16 anos (7 a 19 anos). A amostra está caracterizada na **Tabela 1**. Seis pacientes (Ia: 3; Ib: 1; IXb: 1; IXc: 1) utilizam polivitamínicos via oral, os quais suprem as recomendações diárias de vitaminas do complexo B, além de outras vitaminas e minerais. Não foi coletado dados em relação à adesão do uso desses suplementos. Os níveis séricos das vitaminas avaliadas estão descritos na **Tabela 2**. Dos 7 pacientes avaliados, apenas um apresentou o perfil vitamínico normal (Ia: 1). Entre os pacientes com alterações (n=6), seis apresentavam níveis diminuídos de B2 (Ia: 3; Ib: 1; IXb: 1; IXc: 1) e 2 elevação de B12 (Ib: 1; IXc: 1).

Tabela 1 - Caracterização amostral (n=7).

Variáveis	n (%)
Idade (anos)	
Média ± DP	16 ± 4
Mínimo - Máximo	7 a 19
Gênero	
Masculino	3 (43)
Feminino	4 (57)
Tipo de GSD	
Ia	4 (58)
Ib	1 (14)
IXb	1 (14)
IXc	1 (14)
Estado Nutricional	
Eutrofia	2 (29)
Sobrepeso	2 (29)
Obesidade	3 (42)
Amido de Milho Cru (g/kg)	
Média ± DP	0,95 ± 0,3
Mínimo - Máximo	0,6 a 1,54

DP: desvio padrão; GSD: glicogenose

Tabela 2 - Níveis de vitaminas do complexo B em pacientes com glicogenoses hepáticas.

Vitaminas	Média ± DP	Mediana (mín-máx)	Referência
B1 (µg/L)	70,2 ± 16,5	68,7 (46,9-90,2)	28 - 85
B2 (µg/L)	60,8 ± 68,5	20,1 (1,7-151,5)	137 - 370
B3 (µg/L)	29,7 ± 14,7	29,5 (11,3-44,4)	9 - 30
B6 (mcg/L)	33,8 ± 16,0	29,5 (18,9-58,1)	8,7 - 27,2
B7 (ng/L)	318,1 ± 304,2	172,0 (10,0-967,0)	100 - 250
B9 (ng/mL)	315,8 ± 76,3	307,0 (222,0-460,0)	≥ 151
B12 (pg/mL)	862,5 ± 710,0	470,5 (347,0-2000,0)	187 - 883

DP: desvio padrão; Mín: mínimo; Máx: máximo


CONCLUSÃO

Embora a literatura traga uma possível deficiência de vitaminas do complexo B em pacientes com GSD hepáticas, no presente estudo os pacientes apresentaram níveis baixos apenas na vitamina B2. Em relação às outras vitaminas, o uso de polivitamínicos pode estar relacionado com os níveis normais ou elevados. Sabe-se que pacientes com restrições alimentares, como as GSD hepáticas, há recomendação de reposição de vitaminas, porém não há consenso sobre a necessidade ou dose de suplementação. Além disso, a deficiência pode estar relacionada devido a interação dessas vitaminas com o alto consumo de carboidrato proveniente do amido de milho cru, tendo em vista que algumas vitaminas do complexo B são utilizadas no metabolismo dos carboidratos. A partir dos achados, recomendamos a suplementação da vitamina B2, pois sua deficiência está relacionada com dermatite, estomatite angular, queilose, assim como anemia normocrômica ou normocítica. Estudos adicionais são necessários, e uma investigação complementar está em desenvolvimento a fim de avaliar a associação do perfil de ácidos graxos, variáveis clínicas, genéticas e de tratamento com amido de milho cru.


REFERÊNCIAS

Chen MA, Weinstein DA. Glycogen storage diseases: Diagnosis, treatment and outcome. *Trends Sci Rare Dis*, vol. 1, no. 1, pp. 45-72, 2016


Laforêt, P., D. A. Weinstein and P. G. A. Smit. The Glycogen Storage Diseases and Related Disorders. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. J. M. Saudubray, G. van den Berghe and J. H. Walter: 115 - 139.




UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL




SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE



CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO




ASSOCIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE EM GENÉTICA CLÍNICA



Nutrição Metabólica

APÊNDICE 4 – Pôster apresentado no SSIEM Annual Symposium (2023)



BIOCHEMICAL AND DIETARY EVALUATION OF B-VITAMINS DEFICIENCIES IN PATIENTS WITH HEPATIC GLYCOGEN STORAGE DISEASES

I. V. D. Schwartz^{1, 2}; M. L. Scortegagna²; V. C. Monteiro²; B. M. de Oliveira²; L. F. Refosco¹; C. F. M. de Souza¹; S. Poloni¹

1. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil
2. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

BACKGROUND

Dietary restrictions imposed by the treatment of hepatic Glycogen Storage Diseases (GSD) and the use of raw cornstarch as main carbohydrate source can lead to a higher risk of nutritional deficiencies. This study aims to evaluate biochemical levels of vitamin B complex in patients with GSD and correlate with dietary intake.

METHODS

This is a cross-sectional study, based on the review of medical records (age, sex, dose of raw cornstarch) and collection of blood samples in patients older than 5 years with a diagnosis of GSD undergoing dietary treatment. Blood samples were collected for measurement of B-vitamins (B1, B2, B6, B9: blood erythrocytes; B3, B12: serum). Vitamins that showed levels below the laboratory reference value were considered altered. Food intake was assessed through a 3-day dietary record and adequacy was classified using the references established by the Dietary References Intakes, according to the Recommended Dietary Allowances for age. This project was approved by the Research Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Brazil (number 2019-0256).

RESULTS

Seven patients were included, mean age 17±8.7 years (GSD type Ia:3, Ib:1, IXa:1, IXb:1, IXc:1). All patients were under raw cornstarch therapy (0,90±0,37g/kg/dose) and three patients (Ia:2, IXb:1) on multivitamins (composition: B1, B2, B3, B5, B6, B9 and B12). Dietary adequacy of vitamins was >80%, with the exception of vitamin B2 and vitamin B9 (Table 1). All patients had decreased serum levels of B2 (Table 2) and only 1 patient (IXa) had low levels of B12. No patient had clinical signs of B2, B9 or B12 deficiency.

REFERENCES

- Chen MA, Weinstein DA. Glycogen storage diseases: Diagnosis, treatment and outcome. *Translat Sci Rare Dis*, vol. 1, no. 1, pp. 45-72, 2016.
- Laforet PDA, Weinstein DA, Smit PGA. The Glycogen Storage Diseases and Related Disorders. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. J. M. Saudubray, G. van den Berghe and J. H. Walter: 115 - 139.

Table 1 - Adequacy in percentage of dietary intake of B-complex vitamins in patients with hepatic glycogenoses.

Vitamin	Mean±SD	Average % (min-max)
B1 - Thiamine	83,3 ± 86,7	0,66 (0,32-270,8)
B2 - Riboflavin	69,3 ± 33,7	0,51 (18,3-120,7)
B3 - Niacin	152,2 ± 82,1	152,2 (82,7-276,5)
B6 - Pyridoxine	81,7 ± 36,8	81,7 (41-136)
B9 - Folic Acid	21,2 ± 16	21,2 (1-41,8)
B12 - Cobalamin	94,4 ± 83,8	94,4 (0,7-245,8)

SD=standard deviation; Min=minimum; Max=maximum


Table 2 - Serum levels of B complex vitamins in patients with hepatic glycogenosis.


Vitamin	Mean±SD	Average (min-max)	Reference Value
B1 (µg/L)	58 ± 18,8	53,9 (39,2-89,7)	28 - 85
B2 (µg/L)	61,8 ± 60,4	60,3 (1,7-134)	137 - 370
B3 (µg/L)	38,6 ± 11,8	43,7 (21-56,1)	9 - 30
B6 (mcg/L)	29,4 ± 17,5	19,9 (11,3-58,1)	8,7 - 27,2
B9 (ng/mL)	277,4 ± 46,3	257 (222-337)	≥ 151
B12 (pg/mL)	778,4 ± 774,1	460 (158-2000)	187 - 883


SD=standard deviation; Min=minimum; Max=maximum


DISCUSSION AND CONCLUSION


Low serum and intake levels of vitamin B2 (riboflavin) were observed. This vitamin is abundant in foods with yellow pigments (vegetables and fruits), milk and dairy products, however these foods are restricted to patients with GSD. Although the ingestion of vitamin B9 (folic acid) is also below the recommended level, the laboratory average is within the reference values. In patients with dietary restrictions such as GSD, vitamin replacement is recommended, but there is no consensus on the need or dose of vitamin B complex supplementation for this group. In addition, the deficiency may be related to the interaction of these vitamins with the high consumption of carbohydrates from raw cornstarch, given that some B complex vitamins are used in carbohydrate metabolism.












APÊNDICE 5 – Pôster apresentado no I Encontro Científico do PPGCM (2023)

I ENCONTRO CIENTÍFICO DO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS MÉDICAS



AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA E ADEQUAÇÃO DA INGESTÃO ALIMENTAR DE VITAMINAS DO COMPLEXO B EM PACIENTES COM GLICOGENOSES HEPÁTICAS

Mariana Lima Scortegagna¹; Vaneisse Monteiro²; Bibiana Mello de Oliveira¹; Lilia Farret Refosco²; Carolina Fischinger Moura de Souza²; Soraia Poloni²; Ida Vanessa Doederlein Schwartz^{1,2}

1 - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil - scortegagna.mariana@gmail.com
2 - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil

INTRODUÇÃO

As glicogenoses hepáticas (GSD) são doenças cujo tratamento é feito através da administração de amido de milho cru (AMC) e restrição de sacarose, frutose e lactose. A restrição alimentar imposta pelo tratamento, bem como o grande consumo de AMC podem levar a deficiências nutricionais nesses pacientes. Pouco se sabe em relação ao perfil de vitaminas do complexo B apresentados por esses pacientes, porém relatos de caso apontam que este grupo de doenças pode estar associado a deficiências de vitaminas do complexo B.

OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivo avaliar os níveis séricos de vitaminas do complexo B em pacientes com GSD e a adequação da ingestão alimentar (IA).

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo transversal, com consulta ao prontuário para coleta de dados (idade, sexo), além de coleta de amostras de sangue em pacientes maiores de 5 anos com diagnóstico de GSD em tratamento dietético. Foram dosadas as vitaminas do complexo B, sendo elas B1, B2, B6, B9 (hemácias) e B3, B12 (soro). As vitaminas que apresentaram os níveis abaixo do valor de referência do laboratório foram consideradas alteradas. Já para a vitamina B12, foi considerada alteração se os níveis estivessem acima ou abaixo do valor de referência do laboratório. O cálculo da IA foi realizado por meio de um diário alimentar de 3 dias e a adequação foi classificada com as referências estabelecidas pela *Dietary References Intakes* (DRI), de acordo com a *Recommended Dietary Allowances* (RDA) para idade. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (2019-0256; CAAE: 13353419100005327).

RESULTADOS

Sete pacientes foram incluídos, sendo 4 do sexo masculino, com média de idade de 17±8,7 anos, diagnosticados com os seguintes tipos de GSD: Ia: 3, Ib: 1, IXa: 1, IXb: 1, IXc: 1. Três pacientes fazem uso de polivitamínicos (Ia: 2, IXb: 1). Na **Tabela 1** encontra-se a adequação da IA. Todos os pacientes apresentaram IA >80%, com exceção da vitamina B2 e B9. Os resultados dos níveis séricos das vitaminas do complexo B estão descritos na **Tabela 2**. Todos apresentaram níveis séricos diminuídos de vitamina B2 e apenas 1 paciente (IXa) apresentou diminuição na vitamina B12.

Tabela 1 - Adequação em porcentagem da ingestão alimentar de vitaminas do complexo B em pacientes com glicogenoses hepáticas.

Vitamina	Média ± DP	Mediana (mín-máx)
B1 - Tiamina	83,3 ± 86,7	0,66 (0,32-270,8)
B2 - Riboflavina	69,3 ± 33,7	0,51 (18,3-120,7)
B3 - Niacina	152,2 ± 82,1	152,2 (82,7-276,5)
B6 - Piridoxina	81,7 ± 36,8	81,7 (41-136)
B9 - Ácido Fólico	21,2 ± 16	21,2 (1-41,8)
B12 - Cobalamina	94,4 ± 83,8	94,4(0,7-245,8)

DP=desvio padrão; mín= mínimo; máx= máximo

Tabela 2 - Níveis séricos de vitaminas do complexo B em pacientes com glicogenoses hepáticas.

Vitamina	Média ± DP	Mediana (mín-máx)	Referência
B1 (µg/L)	58 ± 18,8	53,9 (39,2-89,7)	28 - 85
B2 (µg/L)	61,8 ± 60,4	60,3 (1,7-134)	137 - 370
B3 (µg/L)	38,6 ± 11,8	43,7 (21-56,1)	9 - 30
B6 (mcg/L)	29,4 ± 17,5	19,9 (11,3-58,1)	8,7 - 27,2
B9 (ng/mL)	277,4 ± 46,3	257 (222-337)	≥ 151
B12 (pg/mL)	778,4 ± 774,1	460 (158-2000)	187 - 883


DP=desvio padrão; mín= mínimo; máx= máximo

CONCLUSÃO


Observou-se baixo nível sérico e de ingestão de vitamina B2 (riboflavina). Esta vitamina é abundante em alimentos com pigmentos amarelos (verduras e frutas), leites e derivados, sendo estes alimentos restritos para pacientes com GSD. Embora a IA de vitamina B9 (ácido fólico) também esteja abaixo do recomendado, a média laboratorial encontra-se dentro dos valores de referência. Em pacientes com restrições alimentares como a GSD, recomenda-se a reposição vitamínica, porém não há consenso sobre a necessidade ou dose de suplementação de vitaminas do complexo B para este grupo.


REFERÊNCIAS

Chen MA, Weinstein DA. Glycogen storage diseases: Diagnosis, treatment and outcome. *Transit Sci Rare Dis*, vol. 1, no. 1, pp. 46-72, 2016.
Lafont P, D. A. Weinstein and P. G. A. Smit. The Glycogen Storage Diseases and Related Disorders. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. M. Saudubray, G. van den Berghe and J. H. Walter: 115 - 138.



APÊNDICE 6 – Pôster apresentado na 43ª Semana Científica do HCPA (2023)





ADEQUAÇÃO DA INGESTÃO ALIMENTAR DE MACRONUTRIENTES EM PACIENTES COM GLICOGENOSE TIPO I E TIPO IX

Mariana Lima Scortegagna; Soraia Poloni; Vaneisse Cristina Monteiro Lima; Bibiana Melo de Oliveira; Lilia Farret Refosco; Carolina Fischinger Moura de Souza; Ida Vanessa Doederlein Schwartz

INTRODUÇÃO

As glicogenoses (GSD) são doenças genéticas raras que resultam em alterações no metabolismo do glicogênio. O tratamento principal é feito através da administração constante de amido de milho cru (AMC), com o objetivo de manter a normoglicemia e evitar os episódios de hipoglicemia, principal sintoma que pode levar à coma e óbito. A restrição de carboidratos simples como sacarose, frutose e lactose também se faz necessária.

OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivo avaliar a adequação da ingestão alimentar dos macronutrientes e de AMC dos pacientes com GSD do tipo I e tipo IX.

MÉTODOS

Foram selecionados pacientes com idade acima de 5 anos, com diagnóstico de GSD. O cálculo da ingestão alimentar de AMC e dos macronutrientes – proteínas (PTN), carboidratos (CHO), lipídeos (LIP) – foi através de recordatório alimentar de 3 dias. As referências foram de acordo com as recomendações estabelecidas por diretrizes específicas para pacientes com GSD. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (número 2019-0256).

RESULTADOS

Ao total foram incluídos 7 pacientes, com média de idade de 17 anos (7 a 35 anos), sendo 4 do sexo masculino, com diagnóstico de GSD do tipo I (n=4) e tipo IX (n=3). A média da ingestão alimentar e referência para PTN, CHO e LIP estão descritas na Tabela 1. A média de consumo diário de AMC em gramas foi de 272±102,5. Quatro pacientes (I=1; IX=3) apresentaram consumo de PTN além do recomendado. Um paciente (IX) apresentou baixa adequação no consumo de CHO e 4 (I) consumo além da recomendação. Já para adequação de LIP, com exceção de 1 paciente (IX), todos apresentaram consumo abaixo de 20% do recomendado.

Tabela 1 - Contribuição relativa em porcentagem de macronutrientes no consumo energético de pacientes com glicogenose tipo I e tipo IX

	Média ± DP	Referência
Macronutrientes		
Proteínas	16,2 ± 6,0	10 – 15
Carboidratos	66,3 ± 7,2	60 – 65
Lipídeos	14,6 ± 6,0	20

DP = desvio padrão

CONCLUSÃO

No total 4 pacientes apresentaram consumo de CHO além do valor de referência estabelecido para o tipo de GSD, o que pode estar relacionado com o alto consumo de AMC imposto pelo tratamento, tendo em vista que o AMC pode representar até 70% da ingestão alimentar diária de CHO. Devido à restrição de CHO, recomenda-se maior consumo de carnes e ovos ao longo do dia, principalmente em pacientes tipo IX, pois nesse grupo os aminoácidos podem servir de substrato energético para a gliconeogênese. O consumo de LIP abaixo do recomendado pode trazer implicações prejudiciais relacionadas com a absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K). Mais pesquisas estão em desenvolvimento com o objetivo de avaliar a associação do perfil vitamínico do complexo B e perfil de ácidos graxos com variáveis clínicas, genéticas e de tratamento com AMC.

REFERÊNCIAS

KISHNANI, Priya S. et al. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*, v. 21, n. 4, p. 772–789, 2019.
KISHNANI, Priya S. et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in Medicine*, v. 16, n. 11, p. e1–e29, 2014.