

Abordagem alimentar e nutricional na Glicogenose tipo Ia

Dietary and Nutritional approach in glycogen storage disease type Ia

Ana Carolina Guise Pereira

ORIENTADO POR: Dr.^a Carla Vasconcelos

REVISÃO TEMÁTICA
1.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

Porto, 2024



Resumo

A Glicogenose tipo Ia consiste numa doença hereditária do metabolismo pertencente ao grupo das glicogenoses hepáticas, que interfere com o metabolismo do glicogénio e, consequentemente, influencia a homeostasia do metabolismo dos hidratos de carbono. O pilar do tratamento desta patologia consiste em intervenções alimentares e nutricionais, sendo que, até ao momento, não existe registo de nenhuma terapêutica farmacológica aprovada que seja capaz de corrigir a causa subjacente da doença. Nesse sentido, este trabalho tem como objetivo reunir a evidência existente relativamente ao tratamento alimentar e nutricional na Glicogenose tipo Ia.

O tratamento alimentar e nutricional envolve várias abordagens, incluindo a administração de refeições frequentes, a alimentação entérica noturna a débito contínuo, ingestão de hidratos de carbono de absorção lenta (amido de milho cru), restrição alimentar envolvendo alimentos ricos em frutose e galactose e suplementação nutricional e mineral, respetivamente. Novas estratégias têm sido alvo de estudo, como é o caso da utilização de amido de milho modificado e do amido de mandioca doce.

Apesar do tratamento alimentar e nutricional ser essencial para o bom controlo metabólico, o alcance deste apresenta limitações, não conseguindo impedir o aparecimento de certas complicações a curto e longo prazo.

Palavras-Chave: Glicogenose tipo Ia, Doença de von Gierke, Terapêutica alimentar, Dieta.

Abstract

Glycogen storage disease type Ia is a hereditary metabolic disorder who belongs to the group of hepatic glycogen storage diseases, which interferes with glycogen metabolism and consequently influences carbohydrate metabolism homeostasis. The cornerstone of treatment consists of dietary and nutritional interventions, as there is no approved pharmacological therapy capable of correcting the underlying cause of this pathology. In this regard, this work aims to gather existing evidence about the dietary and nutritional treatment in glycogen storage disease type Ia.

Dietary and nutritional treatment involves various approaches including the administration of frequente meals, continuous feeding through nighttime gastric drip, intake of slow-absorbing carbohydrates (raw cornstarch), dietary restriction of foods high in fructose and galactose, and nutritional and mineral supplementation, respectively. New strategies have been under study, such as modified cornstarch and sweet manioc cornstarch.

Even though dietary and nutritional treatment is essential for good metabolic control of the disease, its reach has limitations, and it can't prevent the appearance of certain short-term and long-term complications.

Key-words: Glycogen storage disease type 1a, Von Gierke disease, diet therapy, diet.

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AENDC - Alimentação entérica noturna a débito contínuo

AMD - Amido de mandioca doce

DHM - Doenças Hereditárias do metabolismo

EUA - Estados Unidos da América

GSDs - Doenças de acumulação de glicogénio hepático/ Gligogenoses

GSD Ia - Glicogenose tipo Ia

G6Pase - Glicose-6-fosfatase

G6P - Glicose-6-fosfato

G6PC - Unidade catalítica da glicose-6-fosfato

HC - Hidratos de Carbono

PEG - Gastrostomia endoscópica percutânea

SMCG - Sistema de Monitorização Contínua de Glicose

SNG - Sonda nasogástrica

TCM - Triglicerídeos de cadeia média

Sumário

Resumo	i
Abstract	ii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	iii
Introdução	1
Objetivos	2
Metodologia.....	2
Desenvolvimento do tema	3
Glicogenose tipo Ia.....	3
Intervenções alimentares	6
Restrições alimentares	6
Alimentação entérica noturna por débito contínuo (AENDC)	7
Novas intervenções alimentares	10
Intervenções nutricionais	12
Análise Crítica	13
Conclusões.....	15
Referências.....	16
Anexo A	20

Introdução

As doenças hereditárias do metabolismo (DHM) dizem respeito a um grupo heterogêneo de doenças genéticas hereditárias que envolvem anomalias nas diversas vias metabólicas necessárias ao bom funcionamento do organismo. Estes erros inatos do metabolismo interferem com a capacidade de degradação ou síntese de macronutrientes, como é o caso dos hidratos de carbono (HC), lípidos e proteínas.⁽¹⁾ As glicogenoses (GSD's) pertencem a este grupo de patologias, interferindo com o metabolismo dos HC, em específico do glicogénio, verificando-se a presença de anomalias nas enzimas que catalisam a síntese e degradação do glicogénio, o que leva à utilização anómala deste e/ou à sua acumulação no organismo^(2, 3). Apesar da variável gravidade, a sua incidência é rara, sendo inferior a 1:20 000 nados vivos. Existem vários tipos de GSD's, sendo a sua classificação focada na enzima afetada, o que contribui para a elevada variedade fenotípica que se verifica entre as diversas patologias⁽⁴⁾.

A Glicogenose tipo I ou Doença de von Gierke resulta de alterações no sistema enzimático glicose-6-fosfatase (G6Pase), responsável pela hidrólise da glicose-6-fosfato (G6P) em glicose e fosfato inorgânico⁽⁵⁾. Atualmente, são reconhecidos 2 subtipos desta patologia: a Glicogenose tipo Ia (GSD Ia) e a Glicogenose tipo Ib, sendo a primeira a forma mais grave e frequente desta, afetando cerca de 80% dos doentes⁽⁵⁾.

O pilar do tratamento da doença consiste em intervenções alimentares e nutricionais, sendo que, atualmente, não existe nenhuma terapia farmacológica aprovada que seja capaz de corrigir a causa subjacente da doença⁽⁶⁾.

Objetivos

Esta revisão da literatura tem como objetivo reunir a evidência existente relativamente ao tratamento alimentar e nutricional na GSD Ia.

Metodologia

A pesquisa de artigos decorreu desde o início do mês de abril até ao início do mês de junho. As bases de dados utilizadas para a recolha de evidência incluíram a PUBMED, SCOPUS, Cochrane Library e a CINAHL/EBSCO. Foi também realizada uma pesquisa da literatura cinzenta no site clinicaltrials.gov e nas bases de dados RCAAP e OIAster. Os termos de pesquisa definidos foram os seguintes: *“glycogen storage disease type 1”, “glycogenosis 1”, “Gierke disease”, “von Gierke Disease”, “glucose-6-phosphatase deficiency”, “Glucose phosphatase deficiency”, “Glycogen storage disease type 1a”, “diet”, “diet therapy” e “nutrition”,* que formaram a seguinte expressão de pesquisa: *“(glycogen storage disease type 1” OR “glycogenosis 1” OR “Gierke disease” OR “von Gierke Disease” OR “glucose-6-phosphatase deficiency” OR “Glucose phosphatase deficiency” OR “Glycogen storage disease type 1a”)* AND *(“diet” OR “diet therapy” OR “nutrition”).*

Numa etapa inicial utilizei como critério de exclusão o ano de publicação dos artigos, englobando apenas aqueles publicados a partir do ano 2000. Posteriormente, incluí artigos citados na evidência anteriormente recolhida, não tendo sido aplicado este critério. No final reuni um total de 125 artigos, que foram sujeitos a uma seleção com prioridade para artigos duplicados e mais citados.

Desenvolvimento do tema

Glicogenose tipo Ia

A GSD Ia resulta de um defeito na unidade catalítica glicose-6-fosfatase alfa (G6PC)^(7, 8). É uma doença autossômica recessiva rara, apresentando uma incidência anual estimada de 1:100 000 nados vivos⁽⁹⁾ que afeta, maioritariamente, a população caucasiana, hispânica, asiática e judaica Ashkenazi, sendo mais comum nesta última ⁽⁵⁾.

O primeiro registo da mesma data o ano de 1929, descrita por Von Gierke como uma “Hepatomegalia glicogénica”⁽¹⁰⁾, mas só anos mais tarde, em 1952, é que se estabeleceu o mecanismo bioquímico desta patologia, quando Cori-Cori demonstrou que a ausência da enzima G6Pase era o denominador comum em todos os doentes com um fenótipo de doença semelhante⁽¹¹⁾. Senior e Loridan, em 1968, classificaram os doentes com GSD-I em subgrupos, a GSD-Ia (doentes sem atividade enzimática da G6Pase) e a GSD-Ib (doentes com atividade enzimática G6Pase)⁽¹²⁾. Anos mais tarde, *Arion et al.* definiram a G6Pase como um complexo enzimático multicomponente, ao qual deram o nome de sistema G6Pase. Este está localizado na membrana do retículo endoplasmático e é constituído pela enzima G6Pase, enzima translocase (G6T) e por proteínas transportadoras de glicose e fosfato, sendo responsável por produzir glicose na última etapa da glicogenólise e gliconeogénese^(13, 14). O défice da enzima G6Pase impossibilita que a G6P seja hidrolisada em glicose e fosfato, o que resulta na acumulação de G6P nos órgãos onde esta enzima é expressa: fígado, rins e intestino^(14, 15).

A G6P hepática representa a interseção de múltiplas vias metabólicas: a glicogénese, a glicogenólise, a glicólise, a gliconeogénese e o ciclo das pentoses, como se pode constatar na figura 1^(16, 17).

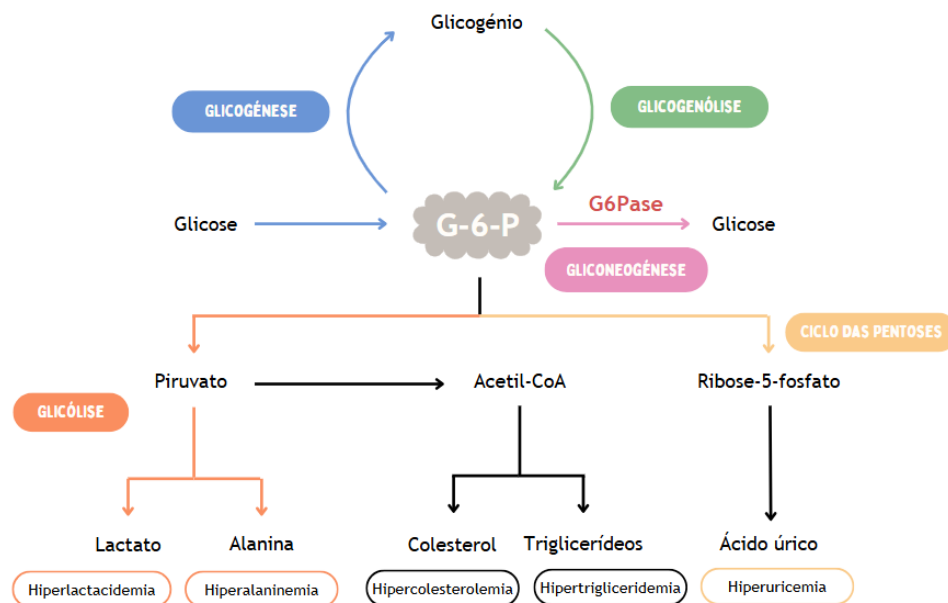


Fig. 1 Legenda: azul - glicogénese; verde - glicogenólise; rosa - gliconeogénese; laranja - glicólise; amarelo - ciclo das pentoses. No final do esquema estão representadas as complicações secundárias derivadas do défice de G6Pase, com a cor correspondente à via que as origina.

Com o bloqueio da última etapa da glicogenólise e gliconeogénese, o glicogénio hepático não pode ser utilizado como fonte de energia, verificando-se episódios de hipoglicemia em jejum. Para além disso, a acumulação de G6P leva a que vias metabólicas alternativas à glicogenólise e gliconeogénese sejam estimuladas, resultando em alterações metabólicas que incluem hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, hiperalaninemia e hiperlactacidemia^(7, 16).

Geralmente, doentes com GSD Ia começam a manifestar sintomas entre os 3-6 meses de idade, coincidindo com o aumento de intervalos entre as refeições e número de horas de sono noturno ou o início de qualquer intercorrência que perturbe os padrões normais da sua alimentação⁽⁷⁾. Nesta fase, os sintomas mais

frequentes estão associados a episódios de hipoglicemia e sintomas derivados dos mesmos (tremores, suor excessivo, hiperventilação, irritabilidade, entre outros). Os doentes podem apresentar algumas características físicas específicas como é o caso da face de boneca com bochechas cheias e extremidades relativamente finas acompanhadas de um abdômen prominente, resultante da hepato e nefromegalia. O atraso no crescimento e no desenvolvimento motor também é característico nestes doentes, sendo que o comprometimento do desenvolvimento cognitivo apenas ocorre se houver dano cerebral, como consequência de hipoglicemias prolongadas e/ou recorrentes^(2, 18). Além dos sintomas anteriormente referidos, como resultado das alterações metabólicas, as complicações a curto prazo englobam hipoglicemia, hepatomegalia e nefromegalia, disfunção renal e intestinal (diarreia), gota e pancreatite. Com o envelhecimento, caso não haja adequação terapêutica, outras complicações podem surgir, entre as quais o desenvolvimento de adenomas e/ou carcinomas hepáticos, insuficiência renal crónica, hipercalcúria e hipocitratiúria (urolitíase), osteopenia, anemia, quistos ováricos e alterações vasculares^(7, 19).

O tratamento da doença tem como objetivo prevenir a hipoglicemia e as alterações metabólicas secundárias, evitando o desenvolvimento de complicações agudas e a longo prazo, proporcionando ao doente a melhor qualidade de vida^(19, 20). A terapêutica alimentar e nutricional tem constituído o tratamento primário da doença nos últimos 50 anos⁽³⁾. A 1ª linha de tratamento é a evicção do jejum, com o objetivo primordial de prevenir episódios de hipoglicemia, pelo que é proposta a realização de refeições frequentes ao longo do dia. Os bebés são alimentados com uma fórmula extremamente hidrolisada isenta de sacarose,

frutose e lactose ou uma fórmula infantil à base de soja sem sacarose de 2 em 2 horas, evitando períodos de jejum superiores a 3/4 horas⁽⁶⁾.

Para além da administração de refeições frequentes, a terapêutica alimentar em crianças pequenas consiste na alimentação entérica noturna a débito contínuo (AENDC), ingestão de HC de absorção lenta (amido de milho cru) e restrição da ingestão de alimentos ricos em frutose e galactose⁽⁵⁾.

Paralelamente, e porque a monitorização da glicose é essencial para o bom controlo da doença, a utilização de um sistema de monitorização contínua de glicose (SMCG) poderá ter vantagens, uma vez que parece ser um método seguro, eficaz e confiável na identificação de hipoglicemia assintomática em crianças⁽²¹⁻²³⁾. Com isto será possível um ajuste regular da terapêutica alimentar/nutricional, melhorando o controlo metabólico da doença⁽²⁴⁾. Para além da monitorização da glicose, a monitorização de lactato poderá ser uma mais-valia em situações de doença da criança com GSD I, permitindo uma atuação atempada⁽²⁵⁾.

Intervenções alimentares

Restrições alimentares

Em 1956, *Schwartz et al.* demonstrou que a ingestão de frutose em doentes com GSD I levava à produção de elevadas concentrações de lactato e acidose, assim como a galactose, embora de forma mais moderada⁽²⁶⁾. Isto acontece como resultado do défice de G6Pase, que impossibilita a metabolização da frutose e galactose em G6P, estimulando o desvio destes HC para outras vias metabólicas, como a glicólise⁽²⁷⁾.

As recomendações atuais defendem que se deve evitar/limitar a ingestão de sacarose, frutose e galactose^(6, 19), embora não haja consenso relativamente ao

grau de restrição a implementar^(6, 28). Assim, alimentos ricos nestes macronutrientes devem ser restringidos ou eliminados da dieta, principalmente o açúcar, a fruta, os sumos/bebidas açucaradas e os laticínios⁽⁶⁾. Relativamente aos adoçantes artificiais, estes podem causar impacto no controlo metabólico, como é o caso do sorbitol, que durante a digestão é convertido em frutose. Os álcoois derivados do açúcar (ex: manitol) podem ter um efeito laxante, o que pode exacerbar o desconforto intestinal já sentido pelos doentes^(3, 6). O álcool também deve ser restringido devido à inflamação hepática e anormal metabolismo do mesmo e pelo seu contributo no desenvolvimento de hipoglicemias^(3, 6). A tabela 1 presente no anexo A ilustra os principais alimentos proibidos e permitidos nestes doentes⁽⁶⁾.

A introdução complementar nos bebés com diagnóstico de GSD Ia deve ocorrer no mesmo período que as restantes crianças, entre os 4-6 meses. Recomenda-se que esta inicie com a introdução de cereais, seguida de vegetais e carne/peixe, excluindo e/ou limitando a fruta, sumos de fruta e outros alimentos com sacarose, frutose e lactose⁽⁶⁾.

De uma forma geral, a dieta deve ter uma representação de HC em 60-70% do total energético, 10-15% das calorías em proteína e o restante em gordura (<30% para crianças com idade superior a 2 anos)^(6, 19).

Alimentação entérica noturna por débito contínuo (AENDC)

A primeira abordagem terapêutica GSD proposta em 1960 envolvia anastomose portocaval, tendo como objetivo reduzir o metabolismo de primeira passagem hepática da glicose proveniente da dieta⁽²⁹⁾. No início dos anos 70, a nutrição artificial foi testada. A nutrição parentérica com administração de

dextrose demonstrou ser eficaz, no entanto a AENDC provou ser tão eficaz como os 2 métodos anteriormente descritos sem o risco acrescido de intervenções invasivas⁽³⁰⁾.

A AENDC consiste na administração de fontes exógenas de glicose como dextrose, dieta elementar com dextrinas ou soluções concentradas de polímeros de glicose, através de uma sonda nasogástrica ou por gastrostomia^(30, 31). As guidelines europeias recomendam que esta se inicie na infância e se mantenha até à adolescência⁽¹⁹⁾. Mais recentemente, as diretrizes americanas recomendam a AENDC como uma alternativa para evitar acordar o doente durante a noite para o alimentar e monitorizar a glicemia. Nos bebés, a colocação da sonda nasogástrica é realizada pela equipa de saúde que acompanha o doente⁽⁶⁾. Quando se prevê uma necessidade de curto ou longo prazo de manter a AENDC, deverá optar-se pela gastrectomia endoscópica percutânea (PEG) que permite uma manipulação menos evasiva com menor impacto social na vida destes doentes⁽⁶⁾.

Nos primeiros meses de vida, a fórmula isenta de sacarose, frutose e lactose deve ser usada durante a noite e durante o dia. Esta deve ser administrada em refeições frequentes, de 4 em 4 horas, por infusão que permita uma taxa de débito de glicose de 8-10 mg de glicose/kg/min., de forma a manter os valores de glicose > 70 mg/dl^(6, 19). Esta deve ser ajustada através da monitorização da glicemia. No final da AENDC, e porque existe elevada quantidade de insulina em circulação, pode ocorrer a designada *hipoglicemia de rebound*, pelo que se deve estar atento e, se necessário, utilizar a via entérica para repor os níveis de glicose⁽⁶⁾.

Amido de milho cru

O amido de milho cru consiste num polímero ramificado com alta proporção de amilose:amilopectina, que liberta de forma lenta glicose para a circulação

sanguínea sobre a ação da amílase pancreática. Isto permite que os níveis de glicose sanguíneos estejam mais estáveis por períodos mais longos^(32, 33). Este foi introduzido como opção terapêutica na década de 80, tendo sido, desde então, utilizado para melhorar a concentração da glicose entre refeições em doentes com GSD Ia^(16, 34). Não existe consenso relativamente à idade ideal para a sua introdução pois a amílase pancreática, enzima responsável pela digestão do amido de milho, pode não estar totalmente desenvolvida em crianças com idade inferior a 2 anos. No entanto, as guidelines americanas recomendam a sua introdução entre os 6 e os 12 meses de idade, indo de encontro ao que é defendido nas guidelines europeias^(6, 19). Deve-se começar por oferecer doses pequenas e ir aumentando gradualmente, de forma a permitir uma melhor tolerância ao amido. Este deve ser individualizado em termos de dose e intervalo, indo de encontro às necessidades do doente^(6, 19), que diminuem com a idade⁽³⁵⁾. O contrário acontece em períodos de maior exigência metabólica (prática de exercício físico, puberdade e gravidez)^(6, 36). Nestas situações, o ajuste da dose também é necessário de forma a evitar subtratamento e risco de hipoglicemia⁽⁶⁾.

As diretrizes gerais relativas à dosagem de amido recomendam a administração de 1,6 g/kg de peso corporal ideal de amido a cada 3-4 horas para crianças pequenas e 1,7 a 2,5 g/kg de peso corporal ideal de amido a cada 4-5 horas para crianças mais velhas, adolescentes e adultos⁽⁶⁾. O amido de milho é normalmente ingerido em mistura com um fluído: fórmula infantil, bebidas vegetais de soja sem açúcar, bebidas sem açúcar e/ou água⁽⁶⁾. Idealmente, este deve ser pesado numa balança que tenha escala em gramas, mas, caso isso não seja possível, pode ser pesado utilizando medidas caseiras (colheres de sopa),

considerando que 1 colher de sopa corresponde aproximadamente a 8 g de amido de milho. Várias diluições foram sugeridas, incluindo 1 g de amido para 2-3 ml de fluído e 3 g para 10 ml de fluído, no entanto, a quantidade pode ser ajustada tendo em conta a preferência e/ou tolerância do doente⁽³⁷⁾.

É importante realçar que o amido de milho cru pode interagir com outros alimentos ou fármacos⁽⁵⁾. Vários estudos demonstraram que a mistura de amido de milho cru com limonada, água quente ou a ingestão conjunta de doses elevadas de vitamina C resultava num aumento drástico dos níveis de glicemia, seguidos por um declínio aumentado. Especula-se que tanto o processo de aquecimento como o ácido ascórbico interferem com os grânulos de amido de milho, diminuindo a sua eficácia⁽³⁷⁾.

Novas intervenções alimentares

Amido de milho modificado

Em 2007, *Bhattacharya et al.* desenvolveram um novo amido de milho com alto teor de amilopectina, sendo mais suscetível à digestão por enzimas intestinais do que outras formas de amido existentes⁽³⁸⁾. Este novo amido, de nome comercial Glycosade, apresenta baixo índice glicémico, evitando a presença de elevada concentração de insulina no sangue, o que diminui o risco de hipoglicemia e permite que fontes de energia alternativas sejam utilizadas pelo cérebro (ex: lactato) em situações de hipoglicemia^(39, 40). Estudou-se a sua eficácia na redução da glicemia e este demonstrou ser capaz de manter a normoglicemia por mais tempo comparativamente com o amido de milho cru comumente utilizado. Estes primeiros estudos investigaram apenas a administração de uma dose de amido de milho modificado, com o intuito de perceber se poderia ser uma alternativa à

terapêutica noturna^(38, 39). Mais recentemente, o impacto deste no regime alimentar diurno dos doentes foi estudado, através da administração de 50g deste em adultos. Verificou-se melhorias no perfil glicémico e insulínico depois de este ser administrado, comparativamente com a utilização de amido de milho cru. Isto permite que doentes com GSD possam dormir durante a noite sem precisar de acordar para realizar o tratamento, ao mesmo tempo que garante a segurança do mesmo⁽⁴¹⁾. Apesar dos resultados promissores obtidos, são necessários mais estudos para perceber qual o mecanismo por de trás deste novo amido de milho, assim como os efeitos da sua utilização a longo prazo⁽³⁹⁾. Por esse motivo, é recomendado que a sua utilização seja feita em conjunto com a monitorização apertada dos marcadores de controlo metabólico⁽⁶⁾.

Amido de Mandioca Doce (AMD)

Recentemente, a influência do amido de mandioca doce (AMD) na capacidade de prevenir a hipoglicemia foi também testada. Em análises in vitro, o AMD demonstrou ser capaz de libertar a glicose para a circulação sanguínea de forma mais lenta que os outros amidos (incluindo amido de milho cru e amido de milho cru modificado)⁽⁴²⁾. Adicionalmente, um estudo piloto randomizado conduzido com 11 doentes com GSD Ia (idade ≥ 16 anos) demonstrou que o AMD não teve efeito vantajoso comparativamente ao amido de milho cru na manutenção da euglicemia. Para além disso, todos os doentes apresentaram evidências de controlo metabólico inadequado e um aumento nos níveis de lactato ($>2,2$ mmol/L), o que justifica a necessidade de investigação adicional. Apesar disso, a ampla disponibilidade e o custo relativamente baixo do AMD podem fazer dele um produto útil para prevenir a hipoglicemia relacionada com a GSD Ia⁽⁴³⁾.

Intervenções nutricionais

O tratamento nutricional está associado à melhoria das complicações secundárias desta patologia, sendo muitas vezes consequência do tratamento alimentar acima descrito⁽⁸⁾. É o caso dos défices nutricionais (vitamina B12, ácido fólico e vitamina D), que são frequentemente observadas em indivíduos com GSD la tratados devido às restrições alimentares e à falta de apetite associadas à suplementação diária de amido de milho cru^(16, 19, 44). Nesse sentido, é recomendado a suplementação com multivitamínicos e minerais, cálcio e vitamina D^(6, 19). A evidência demonstra que, esta última parece estar em défice mesmo em indivíduos que fazem suplementação⁽⁴⁵⁾.

A anemia é uma complicação com elevada prevalência nestes doentes, variando entre 17% a 60% nas diferentes faixas etárias, e que tem frequentemente origem no défice de ferro^(6, 19, 46). Nestes casos, deve-se realizar suplementação de ferro (oral ou intravenoso) e recomenda-se que a suplementação oral apresente uma dose inicial de 3 mg Fe^{2+} /kg/dia, devendo-se proceder à avaliação dos níveis de ferro 2-3 meses depois⁽⁶⁾.

Valores elevados de triglicerídeos e colesterol são comuns em doentes com GSD I, e estes mantêm-se elevados mesmo depois de aplicado um tratamento alimentar adequado⁽⁶⁾. O impacto de vários fármacos na hiperlipidemia foi investigado, assim como a utilização de suplementos alimentares, entre eles o óleo de peixe e os triglicerídeos de cadeia média (TCM)⁽⁶⁾. No que diz respeito à suplementação com óleo de peixe, foi demonstrado que esta melhorou a hiperlipidemia, embora com um efeito modesto. Apesar disso, o efeito obtido não demonstrou ser duradouro, podendo contribuir para o aumento da aterogenicidade, assim como a redução da agregação plaquetária com

consequente aumento do tempo de hemorragia, exacerbando a tendência já existente nesta patologia⁽⁴⁷⁾. Relativamente à suplementação com TCM, a evidência demonstra resultados positivos, sendo que vários estudos referem que esta foi capaz de reduzir os níveis de triglicerídeos e colesterol^(48, 49). No entanto, *Das et al.* só verificou esta tendência em apenas um doente⁽⁵⁰⁾. Surpreendentemente, outras alterações metabólicas positivas foram observadas, como a diminuição dos níveis de lactato e ácido úrico, assim como a melhorias no padrão de crescimento^(48, 49).

Análise Crítica

Apesar do reconhecido efeito positivo da terapêutica alimentar e nutricional no tratamento da GSD I, continuam a surgir controvérsias em torno das abordagens terapêuticas aplicadas⁽³⁾.

Relativamente à utilização de amido de milho cru, são várias as desvantagens relatadas na literatura. Esta refere que o amido é apenas parcialmente utilizado, e o seu consumo frequente pode estar associado à mal absorção descrita nestes doentes⁽⁵¹⁾, resultando em sintomas gastrointestinais desagradáveis⁽³⁸⁾. O seu consumo excessivo pode resultar em situações de obesidade, hiperlipidemia e instabilidade metabólica, piorando a hepatomegalia e o hiperinsulinismo, assim como na diminuição do apetite, podendo determinar situações de anorexia e malnutrição (défices nutricionais)^(6, 16, 35). Para além disso, muitos dos doentes consideram a mistura de amido de milho cru pouco palatável e com consequências nefastas na qualidade de vida. Por outro lado, a falha na toma de uma dose pode culminar em situações de hipoglicemia, convulsão ou mesmo na morte do doente⁽⁵²⁾. De forma a evitar estas situações, é aconselhável

colocar vários alarmes com bateria e mantê-los distantes do doente. Os pais devem alternar deveres noturnos para evitar falta de descanso, que pode levar a falhas na monitorização⁽⁶⁾. Ainda em relação ao amido de milho cru, alguns autores especulam que o diagnóstico de doença inflamatória intestinal em doentes com GSD Ia se relacione com alterações da microbiota resultantes do uso crónico deste⁽⁵³⁾.

No que respeita a AENDC, são vários os relatos na literatura que descrevem a existência de erros associados, com é o caso de falhas na bomba de infusão e obstrução/desconexão da mesma, que podem impedir a infusão da fórmula, levando a hipoglicemia severa, convulsões ou morte⁽⁵²⁾. Nesse sentido, são recomendadas medidas de precaução que passam pela adoção de dispositivos capazes de detetar enurese noturna, alarmes de bombas de infusão, adaptadores de segurança, entre outros⁽⁶⁾. Ao longo das últimas décadas tem-se vindo a discutir qual o melhor método de alimentação noturna: a AENDC ou o uso intermitente de amido de milho cru. Apesar de alguns estudos demonstraram que a administração intermitente de amido de milho cru é mais eficaz na prevenção da hipoglicemia noturna em comparação com a AENDC⁽³¹⁾, outros salientam que a escolha entre as 2 abordagens deve ter em conta outros fatores para além da eficácia (preferência, tolerabilidade, capacidade de os cuidadores manusearem o equipamento, entre outros)⁽⁵⁴⁾. Assim, não existe consenso relativamente ao melhor método a ser aplicado durante a alimentação noturna, e por isso, a abordagem escolhida deve resultar da decisão conjunta entre a família e os profissionais de saúde, após discussão cuidadosa dos prós e contras^(6, 16).

No que respeita ao amido de milho modificado, não existe consenso relativamente à idade em que este pode ser introduzido⁽³⁾. Nos Estados Unidos da

América (EUA), a sua utilização apenas foi aprovada para crianças com idade igual ou superior a 5 anos, apesar de noutras zonas do globo se utilizar em crianças com idade igual ou superior a 2 anos^(3, 55).

É importante realçar que as intervenções anteriormente descritas e a doença em si apresentam um fardo físico e psicossocial substancial nos doentes e respetivos cuidadores, tendo implicações na sua qualidade de vida, pelo que é fundamental trabalhar estes aspetos de forma a minimizar o impacto desta na vida dos doentes^(16, 56, 57). Outro aspeto importante de destacar é o facto de que, mesmo quando o doente adere de forma exemplar ao tratamento alimentar e nutricional, a ocorrência de complicações agudas e crónicas, como o atraso do crescimento, hepatomegalia, hipoglicemia intermitente, hiperlipidemia, e nefropatia progressiva é inevitável⁽⁶⁾.

Conclusões

As abordagens terapêuticas alimentares e nutricionais transformaram a GSD la numa doença anteriormente fatal numa condição com um bom prognóstico. Estas englobam a restrição de alimentos ricos em frutose, sacarose e lactose, o consumo de amido de milho cru e/ou amido de milho modificado e a AENDC. No entanto, apresentam desvantagens, visto que possuem um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes e o seu alcance apresenta limitações, não sendo capazes de impedir o aparecimento de certas complicações a curto e longo prazo.

Não obstante, o papel do nutricionista torna-se essencial na manutenção da doença, o que permite ao doente ter uma vida semelhante ao dos seus pares.

Referências

1. Kamboj M. Clinical approach to the diagnoses of inborn errors of metabolism. *Pediatr Clin North Am*. 2008; 55(5):1113-27, viii.
2. Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(18):2541-53.
3. Ross KM, Ferrecchia IA, Dahlberg KR, Dambska M, Ryan PT, Weinstein DA. Dietary Management of the Glycogen Storage Diseases: Evolution of Treatment and Ongoing Controversies. *Adv Nutr*. 2020; 11(2):439-46.
4. Ellingwood SS, Cheng A. Biochemical and clinical aspects of glycogen storage diseases. *J Endocrinol*. 2018; 238(3):R131-r41.
5. Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A, et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6:27.
6. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Bali DS, Boney A, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2014; 16(11):e1.
7. Gümüş E, Özen H. Glycogen storage diseases: An update. *World J Gastroenterol*. 2023; 29(25):3932-63.
8. Chen MA, Weinstein DA. Glycogen storage diseases: Diagnosis, treatment and outcome. In: *Metabolic Diseases: Foundations of Clinical Management, Genetics, and Pathology*. 2017. p. 271-95.
9. Lei KJ, Shelly LL, Pan CJ, Sidbury JB, Chou JY. Mutations in the glucose-6-phosphatase gene that cause glycogen storage disease type 1a. *Science*. 1993; 262(5133):580-3.
10. Von Gierke E. Hepato-nephro-megalia glycogenica (Glykogenspeicherkrankheit der Leber und Nieren). *Beitr Pathol Anat*. 1929; 82:497-513.
11. Cori GT, Cori CF. Glucose-6-phosphatase of the liver in glycogen storage disease. *J Biol Chem*. 1952; 199(2):661-7.
12. Senior B, Loridan L. Studies of liver glycogenoses, with particular reference to the metabolism of intravenously administered glycerol. *N Engl J Med*. 1968; 279(18):958-65.
13. Arion WJ, Lange AJ, Walls HE, Ballas LM. Evidence for the participation of independent translocation for phosphate and glucose 6-phosphate in the microsomal glucose-6-phosphatase system. Interactions of the system with orthophosphate, inorganic pyrophosphate, and carbamyl phosphate. *J Biol Chem*. 1980; 255(21):10396-406.
14. Chou JY, Matern D, Mansfield BC, Chen YT. Type I glycogen storage diseases: Disorders of the glucose-6-phosphatase complex [Review]. *Current Molecular Medicine*. 2002; 2(2):121-43.
15. Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Glycogen storage disease type I and G6Pase- β deficiency: Etiology and therapy [Review]. *Nature Reviews Endocrinology*. 2010; 6(12):676-88.
16. Derks TGJ, Rodriguez-Buritica DF, Ahmad A, de Boer F, Couce ML, Grünert SC, et al. Glycogen Storage Disease Type Ia: Current Management Options, Burden and Unmet Needs. *Nutrients*. 2021; 13(11)
17. Wolfsdorf JI, Weinstein DA. Glycogen storage diseases. *Rev Endocr Metab Disord*. 2003; 4(1):95-102.
18. Muzetti JH, do Valle DA, Santos M, Telles BA, Cordeiro ML. Neurological Characteristics of Pediatric Glycogen Storage Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12:685272.

19. Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP. Guidelines for management of glycogen storage disease type I - European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr*. 2002; 161 Suppl 1:S112-9.
20. Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr*. 2002; 161 Suppl 1:S20-34.
21. Herbert M, Pendyal S, Rairikar M, Halaby C, Benjamin RW, Kishnani PS. Role of continuous glucose monitoring in the management of glycogen storage disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2018; 41(6):917-27.
22. HersHKovitz E, Rachmel A, Ben-Zaken H, Phillip M. Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I. *J Inherit Metab Dis*. 2001; 24(8):863-9.
23. Kasapkara Ç S, Cinasal Demir G, Hasanoğlu A, Tümer L. Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I. *Eur J Clin Nutr*. 2014; 68(1):101-5.
24. Peaks F, Hoogeveen IJ, Feldbrugge RL, Burghard R, de Boer F, Fokkert-Wilts MJ, et al. A retrospective in-depth analysis of continuous glucose monitoring datasets for patients with hepatic glycogen storage disease: Recommended outcome parameters for glucose management. *J Inherit Metab Dis*. 2021; 44(5):1136-50.
25. Saunders AC, Feldman HA, Correia CE, Weinstein DA. Clinical evaluation of a portable lactate meter in type I glycogen storage disease. *J Inherit Metab Dis*. 2005; 28(5):695-701.
26. Schwartz R, Ashmore J, Renold AE. Galactose tolerance in glycogen storage disease. *Pediatrics*. 1957; 19(4 Pt 1):585-95.
27. Fernandes J. The effect of disaccharides on the hyperlactacidaemia of glucose-6-phosphatase-deficient children. *Acta Paediatr Scand*. 1974; 63(5):695-8.
28. Derks TGJ, Nemeth A, Adrian K, Arnell H, Roskjær AB, Beijer E, et al. Hepatic Glycogen Storage Diseases: Toward One Global Collaborative Network [Article]. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 2017; 5
29. Starzl TE, Marchioro TL, Sexton AW, Illingworth B, Waddell WR, Faris TD, Herrmann TJ. THE EFFECT OF PORTACAVAL TRANSPOSITION ON CARBOHYDRATE METABOLISM: EXPERIMENTAL AND CLINICAL OBSERVATIONS. *Surgery*. 1965; 57:687-97.
30. Greene HL, Slonim AE, O'Neill JA, Jr., Burr IM. Continuous nocturnal intragastric feeding for management of type 1 glycogen-storage disease. *N Engl J Med*. 1976; 294(8):423-5.
31. Shah KK, O'Dell SD. Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycaemia in glycogen storage disease type 1a: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet*. 2013; 26(4):329-39.
32. Heller S, Worona L, Consuelo A. Nutritional therapy for glycogen storage diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 47 Suppl 1:S15-21.
33. Weinstein DA, Wolfsdorf JL. Effect of continuous glucose therapy with uncooked cornstarch on the long-term clinical course of type 1a glycogen storage disease. *Eur J Pediatr*. 2002; 161 Suppl 1:S35-9.

34. Chen YT, Cornblath M, Sidbury JB. Cornstarch Therapy in Type I Glycogen-Storage Disease [Article]. *New England Journal of Medicine*. 1984; 310(3):171-75.
35. Dahlberg KR, Ferrecchia IA, Damska-Williams M, Resler TE, Ross KM, Butler GL, et al. Cornstarch requirements of the adult glycogen storage disease Ia population: A retrospective review. *J Inherit Metab Dis*. 2020; 43(2):269-78.
36. Martens DH, Rake JP, Schwarz M, Ullrich K, Weinstein DA, Merkel M, et al. Pregnancies in glycogen storage disease type Ia. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198(6):646.e1-7.
37. Sidbury JB, Chen YT, Roe CR. The role of raw starches in the treatment of type I glycogenosis. *Arch Intern Med*. 1986; 146(2):370-3.
38. Bhattacharya K, Orton RC, Qi X, Mundy H, Morley DW, Champion MP, et al. A novel starch for the treatment of glycogen storage diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30(3):350-7.
39. Correia CE, Bhattacharya K, Lee PJ, Shuster JJ, Theriaque DW, Shankar MN, et al. Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88(5):1272-6.
40. Fernandes J, Berger R, Smit GP. Lactate as a cerebral metabolic fuel for glucose-6-phosphatase deficient children. *Pediatr Res*. 1984; 18(4):335-9.
41. Bhattacharya K, Mundy H, Lilburn MF, Champion MP, Morley DW, Maillot F. A pilot longitudinal study of the use of waxy maize heat modified starch in the treatment of adults with glycogen storage disease type I: a randomized double-blind cross-over study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015; 10:18.
42. Nalin T, Venema K, Weinstein DA, de Souza CF, Perry ID, van Wandelen MT, et al. In vitro digestion of starches in a dynamic gastrointestinal model: an innovative study to optimize dietary management of patients with hepatic glycogen storage diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2015; 38(3):529-36.
43. Monteiro VCL, de Oliveira BM, Dos Santos BB, Sperb-Ludwig F, Refosco LF, Nalin T, et al. 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 J Rare Dis*. 2021; 16(1):254.
44. Bhattacharya K. Dietary dilemmas in the management of glycogen storage disease type I. *J Inherit Metab Dis*. 2011; 34(3):621-9.
45. Banugaria SG, Austin SL, Boney A, Weber TJ, Kishnani PS. Hypovitaminosis D in glycogen storage disease type I. *Mol Genet Metab*. 2010; 99(4):434-7.
46. Ford ND, Bichha RP, Parajuli KR, Paudyal N, Joshi N, Whitehead RD, et al. Age, Ethnicity, Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency, Micronutrient Powder Intake, and Biomarkers of Micronutrient Status, Infection, and Inflammation Are Associated with Anemia Among Children 6-59 Months in Nepal. *J Nutr*. 2020; 150(4):929-37.
47. Carvalho PMS, Silva NJMM, Dias PGD, Porto JFC, Santos LC, Costa JMN. Glycogen Storage Disease type 1a - a secondary cause for hyperlipidemia: Report of five cases [Article]. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*. 2013; 12(1)
48. Nagasaka H, Hirano K, Ohtake A, Miida T, Takatani T, Murayama K, et al. Improvements of hypertriglyceridemia and hyperlactemia in Japanese children with glycogen storage disease type Ia by medium-chain triglyceride milk. *Eur J Pediatr*. 2007; 166(10):1009-16.
49. Subih HS, Qudah RA, Janakat S, Rimawi H, Elshahry NA, Alyahya L. Medium-Chain Triglyceride Oil and Dietary Intervention Improved Body Composition and Metabolic Parameters in Children with Glycogen Storage Disease Type 1 in Jordan: A Clinical Trial. *Foods*. 2024; 13(7)

50. Das AM, Lücke T, Meyer U, Hartmann H, Illsinger S. Glycogen storage disease type 1: impact of medium-chain triglycerides on metabolic control and growth. *Ann Nutr Metab.* 2010; 56(3):225-32.
51. Bodamer OA, Feillet F, Lane RE, Lee PJ, Dixon MA, Halliday D, Leonard JV. Utilization of cornstarch in glycogen storage disease type Ia. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 14(11):1251-6.
52. Leonard JV, Dunger DB. Hypoglycaemia complicating feeding regimens for glycogen-storage disease. *Lancet.* 1978; 2(8101):1203-4.
53. Lawrence NT, Chengsupanimit T, Brown LM, Derks TG, Smit GP, Weinstein DA. Inflammatory Bowel Disease in Glycogen Storage Disease Type Ia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64(2):e52-e54.
54. Derks TGJ, Martens DH, Sentner CP, van Rijn M, de Boer F, Smit GPA, van Spronsen FJ. Dietary treatment of glycogen storage disease type Ia: Uncooked cornstarch and/or continuous nocturnal gastric drip-feeding? [Note]. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2013; 109(1):1-2.
55. Ross KM, Brown LM, Corrado MM, Chengsupanimit T, Curry LM, Ferrecchia IA, et al. Safety and Efficacy of Chronic Extended Release Cornstarch Therapy for Glycogen Storage Disease Type I. *JIMD Rep.* 2016; 26:85-90.
56. Kruger E, Aggio D, de Freitas H, Lloyd A. Estimation of Health Utility Scores for Glycogen Storage Disease Type Ia. *Pharmacoecon Open.* 2023; 7(4):627-38.
57. Storch E, Keeley M, Merlo L, Jacob M, Correia C, Weinstein D. Psychosocial functioning in youth with glycogen storage disease type I. *J Pediatr Psychol.* 2008; 33(7):728-38.

Anexos

Anexo A

Tabela 1 - Alimentos permitidos e proibidos em doentes com GSD Ia⁽⁶⁾

Grupo alimentar	Alimentos Permitidos	Alimentos Proibidos
Laticíneos	Limitar o consumo para 1 porção diária (leite magro, iogurte magro ou queijo).	Gelados.
Cereais	Cereais crus ou cozidos sem açúcar adicionado; Pão de trigo ou de centeio e bolachas com baixo teor de HC (ex: crackers); Arroz, massa, batata, tortilhas e pipocas.	Cereais com fruta ou açúcar adicionado; Pão, produtos de pastelaria que contém elevada quantidade de açúcar, fruta e/ou recheio (ex: bolos, pão com uvas passas, panquecas); Batata doce e qualquer produto que contém amido com açúcar adicionado.
Hortícolas	Todos os hortícolas não amiláceos (ex: espargo, couve, espinafre, cebola, abóbora, repolho, brócolo, entre outros).	Milho, feijão, cenoura e qualquer hortícola com queijo, açúcar ou leite adicionado.
Leguminosas e frutos oleaginosos	Todos.	Aqueles que possuírem açúcar, leite ou queijo adicionado.
Fruta	Limão, lima e abacate.	Todas as restantes frutas na sua forma natural, enlatada e seca e tomate.
Carne/Peixe	Carne de aves, de vaca, porco e peixe.	Vísceras e carnes processadas e com elevado teor de gordura.
Gordura	Azeite, óleo de canola e condimentos com baixo teor de gordura.	Gordura trans e gordura saturada.
Doces	Sucralose, dextrose e guloseimas feitas com dextrose e gelatina/pudim sem açúcar adicionado.	Todos os restantes doces, xaropes, mel, sorbitol e qualquer produto derivado da cana de açúcar.

