

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

**ADESÃO AO TRATAMENTO DE PACIENTES COM GLICOGENOSE
HEPÁTICA TIPO 1 ACOMPANHADOS EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA
PARA DISTÚRBIOS METABÓLICOS**

CAROLINE DA CUNHA CAMPOS MAGALHÃES

Porto Alegre

2017

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

**ADESÃO AO TRATAMENTO DE PACIENTES COM GLICOGENOSE
HEPÁTICA TIPO 1 ACOMPANHADOS EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA
PARA DISTÚRBIOS METABÓLICOS**

CAROLINE DA CUNHA CAMPOS MAGALHÃES

Orientadora: Prof. Dra. Ida Vanessa
Doederlein Schwartz

Co-orientadora: Dra. Carolina Fischinger
Souza de Moura

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

2017

CIP - Catalogação na Publicação

Magalhães, Caroline da Cunha Campos

Adesão ao tratamento de pacientes com glicogenose hepática tipo 1 acompanhados em um serviço de Referência para distúrbios metabólicos / Caroline da Cunha Campos Magalhães. -- 2017.

84 f.

Orientador: Ida Vanessa Doederlein Schwartz.

Coorientador: Carolina Fischinger Souza de Moura.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Adesão ao Tratamento. 2. Glicogenose hepática. 3. Tratamento das Glicogenoses. 4. Erros inatos do Metabolismo . 5. Glicogenose tipo 1. I. Schwartz, Ida Vanessa Doederlein, orient. II. de Moura, Carolina Fischinger Souza, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

BANCA EXAMINADORA

Professor Doutor José Roberto Goldim – Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Professor Doutor Paulo Dornelles Picon - Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Professora Doutora Silvani Herber – Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Professor Doutor André Anjos da Silva - UNIVATES

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Professora Ida Vanessa Doederlein Schwartz, pela oportunidade, aprendizado e também pela compreensão em muitos momentos.

À co-orientadora Dra. Carolina Fischinger Moura de Souza, por disponibilizar-se sempre e por compartilhar seu vasto conhecimento.

Agradeço a todos os pacientes e familiares que participaram desta pesquisa e também à equipe multiprofissional do ambulatório de EIM, em especial a nutricionista Lília Refosco.

Aos colegas da UTI neonatal do Hospital de Clínicas, em especial à equipe da noite 2, pela compreensão.

Ao Cláudio Magalhães, pela ajuda, amizade e empenho na realização deste trabalho (apesar das 589 atividades que faz ao mesmo tempo). Também à Anna, pela grande ajuda final.

À minha maior incentivadora acadêmica, Silvani Herber, amiga promovida à irmã que tem certa responsabilidade por essa conquista. Obrigada pela amizade e pelo apoio.

À minha madrinha Maria Catarina pelos conselhos nos momentos de angústia, pela torcida e compreensão.

Aos amigos e às pessoas que se disponibilizaram e ajudaram de alguma forma, muitas vezes fazendo o papel de babá para que eu pudesse desenvolver este trabalho, em especial às avós Ana e Carmen, à Didi Bel, e a “tia” Cris Bosquerolli.

Agradeço em especial ao André, pai do Lucas, pelo suporte indispensável que me forneceu nessa fase.

À UFRGS e ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, por ter proporcionado uma pós-graduação de qualidade e também ao Serviço de Genética Médica e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo suporte.

Por fim, agradeço meu filho por toda compreensão nos momentos em que eu não podia estar presente (só eu sei o quanto foi doloroso) e pelos abraços e beijos espontâneos que vinham quando eu mais precisava. Obrigada meu amor por ser uma pessoinha incrível, me ensinar a cada dia e ser a minha maior motivação.

RESUMO

Introdução: A glicogenose hepática tipo 1 (GSD I) é um erro inato do metabolismo (EIM), ocasionada pela presença de mutações patogênicas em genes que codificam enzimas envolvidas no catabolismo do glicogênio, levando ao acúmulo desse substrato e de gordura no fígado, rins e mucosa intestinal, ocasionando alterações metabólicas importantes que comprometem significativamente a qualidade de vida do indivíduo. O tratamento da GSD I é essencialmente dietético, e objetiva proporcionar uma fonte contínua de glicose para evitar a hipoglicemia e prevenir distúrbios metabólicos secundários, através da administração frequente de amido de milho cru (AMC) e/ou dieta contínua noturna administrada por sonda nasogástrica ou gastrostomia, além da restrição de frutose, sacarose e lactose, bem como suplementação de vitaminas e minerais. Em pacientes com complicações graves, o transplante hepático pode ser indicado. A não adesão aos tratamentos é um problema de saúde pública de magnitude mundial e sabe-se que a baixa adesão às intervenções prescritas é um problema complexo e presente especialmente em pacientes com doenças crônicas. Não foram encontrados estudos sobre adesão ao tratamento em glicogenoses hepáticas. Estudos realizados sobre adesão relacionada à fenilcetonúria (EIM com tratamento com restrição alimentar semelhante, sob alguns aspectos, às glicogenoses) indicaram, para essa doença, que o nível de adesão depende de múltiplos fatores e também foi evidenciado um alto nível de não adesão. **Objetivo:** Caracterizar a adesão ao tratamento de pacientes com GSD I e identificar os fatores que influenciam a adesão desses pacientes. **Métodos:** Estudo transversal cuja amostra foi selecionada por conveniência, incluindo indivíduos com diagnóstico de GSD Ia e GSD Ib acompanhados no ambulatório de EIM do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os dados foram coletados através de revisão de prontuário e entrevista com pacientes ou familiares. Dois questionários foram aplicados a eles contendo questões sobre hábitos de vida, suporte social, percepção da dieta e conhecimento sobre a doença. A adesão foi avaliada por meio dos marcadores biológicos de tratamento e as variáveis foram analisadas estatisticamente para verificar possíveis associações. **Resultados:** Dezoito pacientes foram incluídos. A mediana de idade foi de 6,5 anos (IQ = 9 a 34 anos). Onze pacientes foram classificados como aderentes ao tratamento. A totalidade dos pacientes de GSD subtipo Ib foi aderente. O convívio com o pai e a mãe foi um dos fatores associados à adesão ($p=0,049$). Três pacientes tiveram um ótimo nível de

adesão. A maioria apresentou conhecimento satisfatório sobre a doença. Restrição dietética, acordar durante a madrugada, palatabilidade do AMC, custo da dieta e a distância da residência do paciente ao ambulatório foram as dificuldades mais relatadas.

Conclusão: O estudo teve um índice maior de adesão do que o referenciado pela literatura para doenças crônicas. A adesão ao tratamento em GSD I é um tema complexo e que necessita de mais estudos. Compreender os fatores associados à adesão é necessário para a efetividade do tratamento. Nesse estudo, obtiveram-se informações importantes que possibilitam melhor compreensão sobre possíveis fatores que podem contribuir para não adesão ao tratamento das GSD I. Estratégias devem ser elaboradas pelo sistema de saúde e pelos profissionais com o intuito de que as dificuldades associadas ao tratamento sejam trabalhadas e minimizadas em conjunto com os pacientes ou familiares.

Descritores: Adesão ao tratamento, Glicogenose hepática, Tratamento da glicogenose

ABSTRACT

Introduction: Glycogen Storage Disease type I (GSDI) is an inborn error of metabolism (IEM) due to the presence of pathological mutations on genes that code enzymes involved in glycogen's metabolism that leads to the accumulation of this substrate and fat in the liver, kidneys and intestinal mucosa and causes important metabolic alterations that significantly compromise the individual's quality of life. The treatment for GSDI is essentially dietetic and aims to provide a continuous source of glucose to avoid hypoglycemia and also to prevent secondary metabolic disorders, through the frequent administration of uncooked cornstarch (UCCS) and/or continuous nocturnal nasogastric feeding or gastrostomy, restricting fructose, saccharose and lactose besides supplementation of vitamins and minerals. Liver transplant may be indicated for more severely acute patients. Non-adherence to treatments is a world-wide public health matter and it is known that low adherence to prescribed interventions is a complex problem that is present especially in chronic disease patients. To date, no studies were found on adherence to treatment on hepatic glycogen storage disease. Studies on adherence to treatment related to phenylketonuria (EIM with dietetic restriction) indicate that, for this disease, the adherence level depends on multiple factors and a high level of non-adherence has been evidenced. **Objective:** To characterize adherence to treatment of GSDI patients and identify the factors that influence those patients' adherence. **Methods:** Convenience sampled in cross-sectional study, including individuals diagnosed with GSDIa and GSDIb followed by the IEM Ambulatory of the Medical Genetics Service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The data was collected through medical records review and interviews with patients and/or family members. Two questionnaires were administered with questions about life habits, social support, diet perception and knowledge about the disease. Adherence was evaluated by biochemical biomarkers and the variables were statistically analysed to verify possible associations. **Results:** 18 patients were included. The median age was 6,5 years. Eleven patients were classified as adherents to treatment. All the GSD patients with subtype Ib were adherent. Living with both parents was one of the factors associated to adherence. Three patients had an optimal level of adherence. Most patients showed satisfying knowledge about the disease. The most reported difficulties were dietetic restriction, waking up in the middle of the night, UCCS

palatability, diet cost and distance from the patient's residence to the ambulatory clinic.

Conclusions: The study had a higher index of adherence than referenced by the literature for chronic diseases. Adherence to treatment in GSDI is a complex theme that needs more research. It is necessary to understand the factors associated with adherence to result in effect treatment. In this study, important data was obtained that provides better comprehension of the possible factors that can contribute to non-adherence for the treatment of the GSDI types. Strategies must be considered and incorporated into standards of care by the Health Care System and health professionals to insure that patients and their families understand requirements needed to improve and minimize the difficulties associated with the treatment.

Keywords: Treatment adherence, Glycogen Storage Diseases, Treatment glycogen storage diseases

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Complexo Enzimático responsável pelo metabolismo do Glicogênio.	18
Figura 2 - Aspectos Genéticos Moleculares da Glicogenose tipo 1	20
Figura 3 - Marco Conceitual da Glicogenose.....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Tabela esquemática de seleção de artigos no PubMed.....	16
Tabela 2 – Perfil clínico e demográfico dos pacientes com Glicogenose.	65
Tabela 3 - Classificação das glicogenoses hepáticas e resumo de suas características clínicas, genéticas e bioquímicas.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMC	Amido de Milho Cru
ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisas
DCN	Dieta Contínua Noturna
EIM	Erros Inatos do Metabolismo
G6Pase	Glicose-6-fosfatase
G6PT	Glicose-6-fosfato
G-CSF	<i>Human granulocytic colony- stimulating factor</i>
GH	Hormônio do Crescimento
GSD	Glicogenose Hepática
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IQ	Intervalo interquartil
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
Phe	Fenilalamina
PKU	Fenilcetonúria
RE	Retículo endoplasmático
RS	Rio Grande do Sul
SGM	Serviço de Genética Médica
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES	16
2.2 GLICOGENOSES	17
2.2.1 Glicogenose tipo I	19
2.2.1.1 Aspectos genéticos	19
2.2.1.2 Fisiopatologia	20
2.2.1.3 Consequências Metabólicas e Manifestações Clínicas	21
2.2.1.4 Diagnóstico	24
2.2.1.5 Tratamento	25
2.3 ADESÃO AO TRATAMENTO EM SAÚDE	28
2.3.1 Medindo a Adesão	29
2.3.2 Conjuntos de Fatores que podem dificultar a adesão	30
2.3.3 Adesão ao tratamento em doenças raras	33
3 MARCO CONCEITUAL	35
4 JUSTIFICATIVA	36
5 OBJETIVOS	37
5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	37
5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	37
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
7 ARTIGO	42
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
9 PERSPECTIVAS FUTURAS	63
APÊNDICE A – Tabela 2	65
ANEXO A – Tabela 3	67
ANEXO B - STROBE	68
ANEXO C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - PACIENTE	70
ANEXO D - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – RESPONSÁVEL	73
ANEXO E– QUESTIONÁRIO I	76
ANEXO F- DADOS DE PRONTUÁRIO	80
ANEXO G- QUESTIONÁRIO II	82

1 INTRODUÇÃO

O Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SGM/HCPA) é um centro de referência para diagnóstico e tratamento de Erros Inatos do Metabolismo (EIM). No ambulatório de EIM, são atendidos pacientes com doenças metabólicas, entre elas as glicogenoses (GSD). Sua atividade teve início em 1991 e conta com uma equipe multidisciplinar composta por médicos, nutricionista, psicóloga, assistente social, enfermeira e estudantes. Atualmente o ambulatório acompanha 25 pacientes com o diagnóstico de GSD I provenientes de diversos Estados do Brasil.

Os EIM ocorrem devido a um defeito enzimático que determina o bloqueio em alguma via metabólica, sendo a maioria herdada de forma autossômica recessiva. A glicogenose hepática tipo 1 (GSD I) é uma doença rara, de herança autossômica recessiva, caracterizada por acúmulo de glicogênio e gordura no fígado, rins e mucosa intestinal (CHEN et al., 2016). É causada pela deficiência da atividade da glucose-6-fosfatase, no caso das glicogenoses do tipo 1a (GSD Ia) ou Doença de Von Gierke (OMIM: 232200), e pela deficiência no transporte de glucose-6-fosfato nas glicogenoses tipo 1b (GSD Ib) (OMIM 32220). A incidência global estimada da GSD I é de 1/100.000 nascimentos (KISCHNANI et al., 2017) e constitui-se em um dos tipos mais frequentes de GSD hepática. Não são conhecidos dados acerca da sua frequência no Brasil e sua incidência pode estar subestimada pela falta de acesso aos métodos diagnósticos adequados e à suspeita clínica.

Classicamente, a doença é descrita no período neonatal e os lactentes apresentam abdome protuberante e hipoglicemia com poucas horas de jejum ou após infecções. As manifestações clínicas da GSD I incluem hepatomegalia, hipoglicemia, acidemia láctica, hiperlipidemia, hiperuricemia e retardo de crescimento (KISHNANI et al., 2017). Na GSD Ib os aspectos clínicos são muito semelhantes aos da GSD Ia podendo também ocorrer neutropenia e risco de infecções, principalmente de trato gastrointestinal, com aumento da incidência de doença inflamatória intestinal (ARBELAEZ, 2013). A maioria dos pacientes com GSD I pode ser diagnosticada através de uma combinação de achados clínicos, testes bioquímicos e genéticos e também pode ser realizado o estudo do sistema G6Pase por meio de uma amostra hepática de fígado não congelado (LAFORET et al., 2012).

O tratamento da GSD I é essencialmente dietético e objetiva proporcionar uma fonte contínua de glicose evitando a hipoglicemia e prevenindo distúrbios metabólicos secundários (LAFORET et al., 2012). As estratégias atuais de tratamento incluem a administração frequente em intervalos regulares de amido de milho cru (AMC) e/ou dieta contínua noturna (DCN) administrada por sonda nasogástrica ou gastrostomia. É indicada em pacientes com menos de oito meses de idade, devido quantidade insuficiente de amilase pancreática (necessária para digestão do AMC). A distribuição calórica da dieta é de 60 a 70% de carboidratos (incluindo o AMC), 10 a 15% de lipídeos e 10 a 15% de proteínas e o colesterol dietético fica restrito a menos de 200mg/dia. Além disso, é necessária a restrição de frutose, sacarose e lactose bem como suplementação de cálcio, vitamina D, ferro e zinco, visto que a dieta desses pacientes é restrita nestes nutrientes (KISHNANI et al., 2014). O tratamento dietético adequado reduz o risco de complicações a longo prazo como osteoporose, baixa estatura, doença renal com hipertensão, proteinúria, cálculos renais, adenomas hepáticos com potencial transformação maligna, pancreatite relacionada à hipertriglicemia e risco de óbito por hipoglicemia (AUDUBRAY, 2001;BALI, D.S.B.; CHEN, Y.T.; GOLDSTEIN, J.L, 2010). Nos pacientes que não respondem ao manejo dietético e internam frequentemente com grande prejuízo na sua qualidade de vida, e naqueles em que os adenomas têm potencial de transformação maligna, o transplante hepático pode ser considerado. Não é recomendado rotineiramente, mas tem sido utilizado com sucesso nesses casos (SPERLING, 2015).

A adesão ao tratamento de pacientes com GSD I possibilita um adequado controle metabólico, evitando complicações. Estima-se que em países desenvolvidos, a prevalência da adesão aos tratamentos de saúde seja em torno de 50% e, em países em desenvolvimento, esses números sejam ainda menores (WHO, 2003). A baixa adesão às intervenções médicas prescritas é um problema complexo e presente especialmente em pacientes com doenças crônicas (VERMEIRE, 2001). Fatores como educação, religiosidade, circunstâncias sociais, renda familiar, condições de moradia e ainda o relacionamento e confiança na equipe de saúde influenciam na qualidade da adesão (VIEIRA et al., 2015; WHO, 2003).

Não foram encontrados estudos sobre adesão ao tratamento em glicogenoses hepáticas. Alguns estudos sobre esse tema relacionado à fenilcetonúria (EIM cujo tratamento também é dietético), indicaram, para essa doença, que o nível de adesão

depende de múltiplos fatores. O objetivo deste estudo foi caracterizar a adesão de pacientes com GSD I e identificar possíveis fatores que possam influenciar a adesão ao tratamento e assim fornecer subsídios para estratégias de ação das equipes multiprofissionais junto às famílias.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES

Para a elaboração da Revisão de Literatura deste estudo foi realizada busca de artigos no banco de dados de referências de artigos médicos Pub Med e também foi acessada as bases de dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) e do Ministério de Saúde (MS). Também foram consultadas, na biblioteca da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), algumas bibliografias referências no tema para compor essa revisão: Metabolismo do Glicogênio (CAMPBELL, 2000), Diagnostico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias (SANRURJO, 2010), Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença (SHILS et al, 2003) e Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism (WEINSTEIN; ROTH; WOLSDORF, 2008)

No Pub Med, através dos descritores “*glycogen storage diseases*”, “*genetic diseases and glycogen storage diseases*”, “*treatment adherence*”, “*treatment adherence and chronic disorders*” selecionou-se 27 artigos pertinentes ao tema deste estudo, conforme tabela esquemática abaixo:

Tabela 1- Tabela esquemática de seleção de artigos no PubMed.

DESCRITOR	QUANTIDADE DE ARTIGOS	QUANTIDADE DE ARTIGOS SELECIONADOS
<i>“glycogen storage diseases”</i>	236	16
<i>“genetic diseases and glycogen storage diseases”</i>	5	1
<i>“treatment adherence” or “compliance”</i>	58	9
<i>“treatment adherence and chronic disorders”</i>	3	1
TOTAL	302	27

Fonte: Autora, 2017.

Foram considerados artigos completos em inglês publicados nos últimos 20 anos.

2.2 GLICOGENOSES

A concentração de glicose no sangue, situada dentro da faixa normal de 70 -105 mg/100mL, 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. Esta adaptação é essencial nos períodos de jejum (SHILS 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).

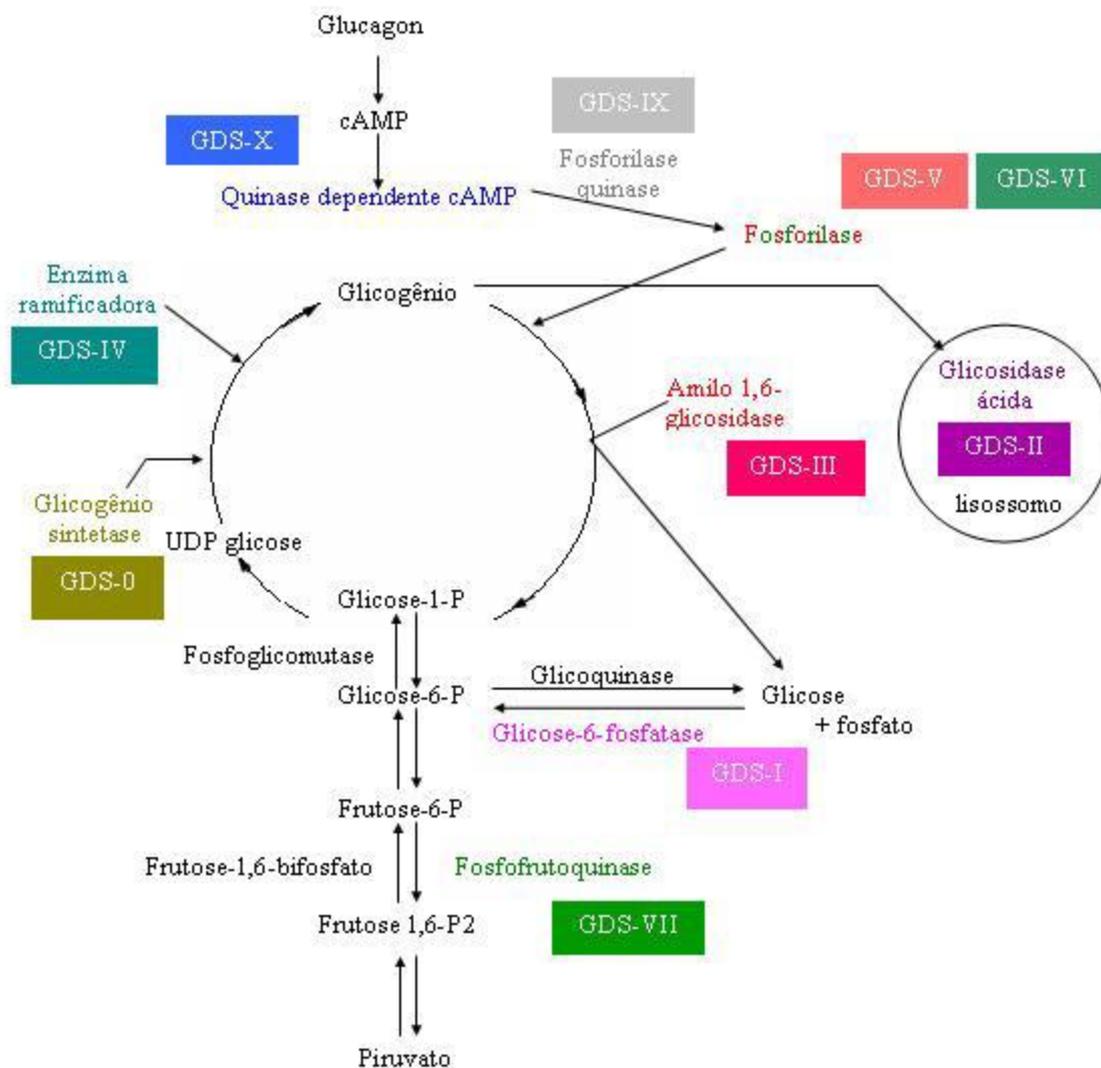
Durante o período prandial imediato a produção de glicose endógena é cessada e a glicose exógena pode ser metabolizada em piruvato ou armazenada na forma de glicogênio no fígado e músculo. A glicose é armazenada no fígado e nos músculos como polímeros ramificados de glicogênio. As enzimas que controlam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

As glicogenoses ocorrem pela presença de mutações patogênicas em genes que codificam enzimas envolvidas no metabolismo, geralmente catabolismo, do glicogênio (WOLFSDORF; WEINSTEIN, 2003).

O complexo enzimático responsável pelo metabolismo do glicogênio pode ser visto na figura 1 e a alteração de qualquer uma das enzimas presentes nesta rota metabólica levará a uma consequência clínica e a um tipo de GSD. Há aproximadamente 12 tipos diferentes de GSD, que são classificados conforme a enzima deficiente e/ou tecidos afetados. O fígado e os músculos são os órgãos mais comumente e seriamente envolvidos. As diferentes formas de doenças do depósito do glicogênio foram classificadas por tipo numérico, segundo a ordem em que seus defeitos enzimáticos foram sendo identificados (BEHRAMAN, 2002) e novos subtipos ainda vêm sendo descritos, devido a diferentes características clínicas, bioquímicas e

genéticas (LAFORET; WEINSTEIN; SMIT, 2012). Na tabela 3, observa-se os diferentes tipos de glicogenose hepática, o defeito enzimático envolvido as características clínicas e bioquímicas e o tratamento.

Figura 1 – Complexo Enzimático responsável pelo metabolismo do Glicogênio.



Fonte: BASSO, 2006 (adaptado).

A seguir, será descrita de forma mais detalhada a GSD tipo I, um dos tipos mais frequentes, e o tipo que será abordado de forma específica neste estudo.

2.2.1 Glicogenose tipo I

A doença do armazenamento de glicogênio I foi primeiramente constatada por Edgar Von Gierke, em 1929, num artigo intitulado “Hepato-nefro-megalia-glicogênica, onde demonstrou evidências clínicas, patológicas, microscópicas e bioquímicas de acumulação exagerada de glicogênio no tecido hepático (ANTUNES; FONTES, 2009). Em 1952, Cori estabeleceu, pela primeira vez na história, uma relação causal entre um defeito enzimático e uma doença metabólica congênita, a GSD I (ANTUNES; FONTES, 2009). Posteriormente, Lange e colaboradores verificaram que em alguns pacientes diagnosticados com GSDI a G6Pase tinha uma atividade normal em tecido congelado, descobrindo o problema no transportador que introduz o substrato a G6P no lúmen do retículo endoplasmático (RE) (ANTUNES; FONTES, 2009). Este subtipo então foi denominado de GSD Ib. O gene que se encontra alterado nesse subtipo foi localizado na região 11q23 (ANNABI et. al 1998).

A incidência de GSDI, embora difícil de estimar com precisão, é de 1:100.000 nascimentos na população caucasóide em geral, com o tipo Ib sendo muito menos frequente do que o tipo Ia (KISHNANI, 2016; EKSTEIN, 2004)

2.2.1.1 Aspectos genéticos

A Glicogenose tipo I é subdividida em Glicogenose Ia e Ib e possui padrão de herança autossômico recessivo. Numerosos estudos demonstram a presença de heterogeneidade alélica em populações européias, com algumas mutações ocorrendo com frequência mais elevada como: R83C, 158delC, Q347X e delta F327 (FROISSART, 2011; CHOU, 2010; RAKE, 2000).

A Glicogenose tipo Ia, também denominada doença de Von Gierke (OMIM: 232200), é caracterizada pela deficiência da atividade de glicose-6-fosfatase (G6Pase) (KOEBERL; KISHNANI; CHEN, 2007). Esta enzima localiza-se no retículo endoplasmático e é expressa principalmente no fígado, rins e intestino (FROISSART et al., 2011; GRINSHUPUN et al., 2010). O gene que codifica a G6Pase (*G6PC*) localiza-se no cromossomo 17q21.31 (BRODY et al., 1995). Mais de 90 mutações de *G6PC* são descritas (CHOU, 2010).

A Glicogenose tipo Ib (OMIM:32220) ocorre por uma alteração no transportador de glicose-6-fosfato (G6PT), codificado pelo gene *SLC37A4* que foi mapeado no cromossomo 11q23.3 (ANNABI et al., 1998). A G6PT é uma proteína trans-membrana e é co-expressa com o gene G6PC no fígado, nos rins e no intestino, e com G6PC3 em neutrófilos. Mais de 80 mutações para este gene foram descritas (EKSTEIN, 2004), são menos comuns do que defeitos na G6Pase e representam cerca de 20% de todos os casos de Glicogenose tipo I. Os aspectos Genéticos e moleculares da GSD I podem ser vistos na figura 2.

Figura 2 - Aspectos Genéticos Moleculares da GSD I

Características	GSDIa	GSDIb
Proteína	<i>G6Pase-α</i>	<i>G6PT</i>
Gene	G6PC	SLC37A4
Mutações Identificadas	91	84
Mutações de sentido trocado/ sem sentido	66	46
Mutações regulatórias	1	1
Mutações tipo inserções ou deleções	19	24
Mutações <i>Splicing</i>	5	13

Abreviações: *G6Pase*: *glicose-6-fosfatase*, G6PT: transportador de *glicose-6-fosfatase*
 Fonte: CHOU, 2010.

2.2.1.2 Fisiopatologia

As enzimas que controlam o metabolismo do glicogênio são reguladas por uma série complexa de fosforilação e desfosforilação, por mecanismos alostéricos e por influência hormonal e dependem da região onde se encontram (LEVIN et al, 2002). A glicose-6-fosfato resultante da quebra do glicogênio hepático e do muscular tem destinos diferentes. No músculo a G6P entra na via glicolítica e no fígado o fosfato é removido pela *glicose-6-fosfatase* liberando glicose livre que pode ser usada para manter a glicemia. Os músculos não têm receptores de glucagon e de *glicose-6-fosfatase* e por este motivo o glicogênio muscular não pode ser metabolizado para reabastecer a glicose sanguínea. Assim, quando ocorre a deficiência da *glicose-6-fosfatase*, os pacientes com GSDI não apresentam manifestações musculares (LIMA, SILVA et al., 2007).

A glicogenólise hepática é o mecanismo que recompõe as taxas de glicose de uma forma rápida para evitar a hipoglicemia de jejum (CHAMPE, 2006; NORDLIE, 1990). No período prandial imediato, a produção de glicose endógena é cessada e a

glicose exógena é metabolizada em piruvato ou armazenada na forma de glicogênio no fígado e nos músculos. Em condições aeróbicas, o piruvato ou é convertido em acetil-coenzima A (Acetil-coA) para produzir ATP, ou pode ser usado para a síntese de ácidos graxos. Em condições anaeróbicas o piruvato é convertido em lactato que é uma importante alternativa de combustível durante os episódios de jejum prolongado. Em períodos críticos de jejum, quando não há glicose disponível, os corpos cetônicos podem ser utilizados como substrato energético pelo cérebro (LEVIN et al., 2002).

2.2.1.3 Consequências Metabólicas e Manifestações Clínicas

As alterações metabólicas mais significativas são: hipoglicemia, acidose láctica, hiperuricemia, hiperlipidemia e hipofosfatemia, especialmente após um curto período de permanência em jejum. Os sintomas podem estar presentes ao nascimento ou nas primeiras semanas de vida. O mais comum é o aparecimento, aos 3 – 4 meses de vida, de hepatomegalia ou convulsão associada à hipoglicemia (BALI; CHEN; GOLDSTEIN, 2017). Alterações frequentemente descritas incluem face de boneca, obesidade troncular, abdome globoso pela hepatomegalia, postura lordótica, músculos hipotróficos, hipotonia, equimose, epistaxe e baixa estatura. Ocasionalmente ocorrem xantomas, alterações retinianas, febre recorrente e morte súbita. Também são descritos anemia, envolvimento intestinal com diarreia intermitente (SANJURJO, 2010), enteropatia relacionada à glicogenose (RAKE et al., 2002) e dano da mucosa intestinal (BHATTACHARYA, 2011). Os pacientes com Glicogenose tipo I também apresentam doença renal progressiva (MOSES, 2002), alterações hepáticas com hepatócitos edemaciados, esteatose, hiperglicogenação nuclear e adenomas hepáticos em 22% a 75% dos pacientes adultos (TALENTE et al., 1994). Os adenomas hepáticos podem ser solitários ou múltiplos e, como complicação, podem apresentar hemorragia ou malignização (risco de 10%). Há regressão com a instituição da dieta adequada (LEE, 2002).

O retardo do crescimento e baixa estatura são achados praticamente universais (SMIT, 1993). A sua etiologia não está clara e não há evidência de deficiência do hormônio do crescimento (GH). Contudo, a acidose metabólica crônica pode alterar a atividade do GH. Evidências mostram que um bom controle metabólico desses

pacientes pode favorecer o crescimento e evitar osteoporose, a qual, por sua vez, pode estar relacionada à nutrição inadequada, aos efeitos do ácido láctico e ao hipogonadismo (CABRERA, ABREU, 2004; MOSES, 2002).

Na Glicogenose tipo Ib é descrita, além dos sintomas da forma Ia, 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; GOLDSTEIN, 2010). A doença inflamatória intestinal semelhante à Doença de Crohn é um achado frequente na Glicogenose tipo Ib, sendo usualmente a maior causa de morbidade nesses pacientes (WEINSTEIN; ROTH; WOLFSDORF, 2008).

Hipoglicemia

Como consequência da hipoglicemia, a insulina diminui, enquanto os níveis de glucagon se elevam. A hipoglicemia bioquímica pode não ser acompanhada de sintomas, devido à utilização do ácido láctico como substrato para o metabolismo cerebral. Em razão disso, torna-se pouco provável que os pacientes tenham lesão cerebral nesses episódios. Com o aumento da idade, há tendência para a diminuição da hipoglicemia, talvez por redução do consumo energético (REIS, 1999).

Acidose láctica

O lactato, em pacientes com GSDI, geralmente está aumentado cerca de quatro vezes sobre os valores normais. O ácido láctico, produzido normalmente por processos anaeróbicos nos músculos e hemácias, é removido e metabolizado no fígado, via ciclo do ácido tricarboxílico e piruvato, e desviado para a síntese de ácido graxo ou para a gliconeogênese. O acúmulo de ácido láctico na deficiência de *G6Pase* é decorrente de sua não-utilização para a gliconeogênese. Como o cérebro é capaz de metabolizar lactato, isso funciona como um protetor do sistema nervoso central quando há hipoglicemia (TALANTE, 1994).

Hipercuricemia

A hiperuricemia resulta tanto da diminuição da depuração renal de urato, secundária à competição com o ácido láctico e outros, quanto do aumento da produção do ácido úrico. A síntese do ácido úrico é regulada pela biodisponibilidade do oxigênio, ácidos graxos, fosfato inorgânico e glicose. A degradação do ATP se acelera em resposta à hipoglicemia e ao glucagon, e sua ressíntese requer glicose. Dessa forma, ocorre acúmulo de ADP, que é convertido à xantina, hipoxantina e ácido úrico. A gota, os cálculos renais e a nefropatia são as consequências da hiperuricemia (CHOU, 1996; REIS, 1999).

Hiperlipidemia

Os níveis de triglicérides podem chegar a 4.000-6.000 mg/dl, enquanto o colesterol pode atingir 400-600 mg/dl. O perfil lipídico mostra LDL elevado e HDL reduzido. A hiperlipidemia se deve ao aumento dos produtos glicolíticos como o NADP, NADH, fosfato, glicerol-3- fosfato e coenzima A, essenciais para a síntese de colesterol e ácidos graxos. A hepatomegalia acentuada na glicogenose se deve mais à deposição de gordura no fígado do que ao acúmulo de glicogênio nos hepatócitos. O perfil lipídico sugere que os pacientes deveriam apresentar alto risco para doença coronariana. No entanto, não há relatos de doença isquêmica precoce em pacientes com glicogenose tipo I, acredita-se que o aumento do ácido úrico possa exercer um papel antioxidante para a integridade da parede arterial (UBELS, 2002).

Curiosamente, a alteração lipídica não parece estar relacionada à aterosclerose prematura. Isto sugere a existência de mecanismos de proteção em pacientes com GSDI. Assim, o uso de antilipidêmicos deve, portanto, ser limitado (BANDSMA, 2008).

Uma complicação da dislipidemia, principalmente a hipertrigliceridemia, é o maior risco de pancreatite, que é passível de prevenção com intervenção dietética e controle metabólico adequado (RAKE, 2002; BANDSMA, 2009; SUN, 2009; STEFANUTTI, 2013).

Complicações Renais

Um problema importante na glicogenose I é a doença renal progressiva. Parece que um considerável número de pacientes, após um período de hiperfiltração renal silenciosa, desenvolve danos renais com proteinúria, hipertensão e disfunção renal

subsequente. Na biópsia renal encontra-se glomérulo esclerose focal, com a intensidade da fibrose proporcional ao grau de insuficiência renal. A nefropatia por gota e a nefrocalcinose podem estar presentes. A hipercalciúria, provavelmente, é um fenômeno secundário a alterações da acidificação renal. Os estudos confirmam que a disfunção renal ocorre predominantemente a partir da segunda década de vida. A proteinúria constitui a apresentação clínica típica. O aumento da excreção de beta 2-microglobulina é um indicador sensível de lesão túbulo-intersticial. O tratamento dietético da glicogenose melhora as alterações renais. A rápida resposta ao tratamento pode explicar a razão pela qual a disfunção renal não é encontrada mais frequentemente (RAKE, 2002).

Adenomas e neoplasias hepáticas

Os adenomas hepáticos ocorrem em 22% a 75% dos pacientes com GSD, a partir da segunda e terceira décadas de vida, dependendo da população estudada (LEE, 2002). As complicações que podem acontecer nos adenomas são hemorragia aguda e transformação maligna. A presença de sintomas agudos pode indicar hemorragia dentro do tumor. Apesar de a histologia dos adenomas da GSDI ser semelhante à de qualquer adenoma, a patogênese da lesão associada à GSDI não está esclarecida. Há algumas hipóteses: desequilíbrio da relação glucagon/ insulina; sobrecarga de glicogênio celular; ativação de proto-oncogene (MOSES, 2002). O risco do desenvolvimento de adenomas em pacientes tratados é incerto (DI ROCCO, 2008). A regressão dos adenomas com a instituição da dieta adequada foi descrita (LEE,2002). Embora isto ainda não tenha sido rigorosamente demonstrado, na prática clínica não se observa a formação de nódulos hepáticos em pacientes tratados adequadamente.

2.2.1.4 Diagnóstico

Normalmente suspeita-se de GSDI com base em um conjunto de características clínicas e bioquímicas. Uma triagem básica consiste em determinar a ocorrência de hipoglicemia, hiperlactatemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e de hiperuricemia em pacientes com suspeita clínica dessa doença (MAIRE et al., 2001).

O diagnóstico enzimático é feito através da biópsia hepática e da medida da atividade enzimática da G6Pase (WOLFSBORF, 2003). O espécime de biópsia hepática deve ser suficientemente grande para permitir a análise dos diferentes constituintes do sistema de G6Pase. O ideal é dosar a atividade em tecido hepático fresco e congelado. O homogeneizado é preparado sob condições que mantem a integridade da membrana microsomal. A atividade hidrolítica é medida utilizando diversos substratos: manose-6-fosfato (para avaliar a integridade da membrana microsomal), G6P e pirofosfato. Na GSDIa, a deficiência da atividade hidrolítica independe do substrato utilizado e do estado das membranas microsomais. Na GSDIb, a hidrólise G6P é deficiente apenas quando as membranas microsomais estão intactas (BURCHELL, 1993).

Quanto ao diagnóstico molecular, a análise baseada no sequenciamento da G6Pase é precisa, rápida e não invasiva e detecta a maioria das mutações no tipo GSDIa. Quando o diagnóstico clínico for compatível com GSDI e a pesquisa das mutações for disponível, a biópsia hepática pode ser dispensada, pois não há outros fenótipos conhecidos associados às mutações nos genes G6PC e SLC37A4. (BALI et al., 2010). Quando a análise da mutação estiver disponível, também podemos ter o diagnóstico pré-natal em pacientes de risco e fazer uma triagem em populações selecionadas (WOLFSBORF, 2003). Estudos com pacientes com GSDI provaram que a G6Pase compreende pelo menos cinco diferentes polipeptídeos (BURCHELL, 1993). Mais de 80 mutações da GSDIb foram identificadas, desde a descoberta do gene SLC37A4 (ZAPPU, 2010).

2.2.1.5 Tratamento

O tratamento das glicogenoses tipo I, assim como das demais glicogenoses hepáticas que acarretam hipoglicemia, inclui manejo nutricional baseado no fornecimento de carboidratos exógenos (via oral ou enteral), a fim de que sejam mantidos os valores normais de glicemia, de que sejam corrigidos os defeitos metabólicos secundários, e de que o estado nutricional/crescimento do paciente seja preservado (LAFORÉ; WEINSTEIN; SMIT, 2012). As estratégias atuais de tratamento dietético incluem dieta contínua noturna (DCN) e/ou principalmente,

administração frequente e a intervalos regulares de amido de milho cru (AMC) (RAKE et al., 2002).

Até aproximadamente os oito meses de vida, a utilização de amido de milho cru não está indicada, pois a amilase pancreática e a glicoamilase intestinal não alcançam os níveis de um adulto antes dos dois anos de idade (SILVA, 2009). Assim, pela incapacidade digestiva do lactente, o amido de milho deve ser utilizado como tratamento para GSDI somente após os oito meses de vida, com aumento progressivo da dose, pois a atividade da amilase é induzida pelo próprio amido (WOLFSDORF, 1992). Portanto, no lactente, a DCN é recomendada e deve ser utilizada por sonda nasogástrica ou gastrostomia, por um período de 8 a 12 horas durante a noite, com o auxílio de bomba de infusão contínua. A dieta por sonda deve ser calculada para suprir 30 a 35% da necessidade calórica total e o restante das calorias deve ser proporcionado pela alimentação frequente durante o dia. Dentre as desvantagens da DCN em relação ao amido de milho cru estão os riscos decorrentes dos problemas técnicos relacionados ao uso da bomba de infusão (obstrução, falta de energia, seguida de interrupção do fluxo), além do desgaste emocional para os pais e a criança. (FAGUNDES, 2003).

A distribuição calórica da dieta dos pacientes deve ser 60 a 70% de carboidratos, sendo destes, 30 a 45% sob a forma de amido de milho cru, 10 a 15% de lipídeos e 10 a 15% de proteínas (CHEN et al 2016). As suplementações de vitaminas e minerais deve ser de acordo com o tipo de dieta oferecida e a idade, baseada no recordatório alimentar. Carboidratos simples como frutose e lactose, devem ser evitados, pois se transformam em glicose sendo uma fonte rápida dessa substância (LAFORET; WEINSTEIN; SMIT, 2012). Essas restrições resultam em limitada oferta, principalmente, de cálcio e vitamina D (KISHNANI; KOEBERL; CHEN, 2009).

O tratamento farmacológico da Glicogenose tipo I objetiva principalmente os controles da hiperuricemia (uso de alopurinol), das alterações do metabolismo lipídico (uso de agentes anti-lipemiantes), da hipercalcúria/nefrocalcinose (uso de citrato), e da microalbuminúria (uso de inibidores da enzima conversora de angiotensinogênio) (RAKE et al., 2002). G-CSF (*human granulocytic colony-stimulating factor*) é necessário em pacientes com Glicogenose tipo Ib.

O transplante de fígado é uma opção terapêutica para os pacientes que, a despeito de tratamento dietético adequado, apresentam complicações graves como: descompensação metabólica frequente, atraso no desenvolvimento e surgimento de neoplasias (MORIOKA et al., 2005). Embora o transplante de fígado corrija o defeito

principal da deficiência enzimática hepática, as manifestações extra-hepáticas de GSDI muitas vezes podem complicar o seguimento pós-transplante (SHIEH, et al 2012). É muito importante ressaltar que o ótimo controle metabólico previne complicações hepáticas, sendo desnecessária a indicação de transplante hepático por este motivo. O paciente com GSDI transplantado é reflexo de um tratamento inadequado. Transplante renal pode ser necessário em caso de doença renal avançada.

2.2.1.6 Considerações sobre o Amido

. O amido é um polissacarídeo constituído de 28% de amilose e 72% de amilopectina (TORAL, 2002). Apesar das diferenças estruturais, todos os tipos de amido são passíveis de degradação pela α -amilase humana, muito embora determinem comportamentos diferentes durante o processo de digestão e absorção. Um fator constitutivo do amido, que influencia a digestibilidade, é a relação entre o conteúdo das frações de amilose e amilopectina. Aqueles que contem grandes quantidades de amilopectina ou que tenham um arranjo de cadeias ramificadas mais complexo dificultam o acesso das enzimas responsáveis por sua degradação e, conseqüentemente, tem menor digestibilidade que os outros (COZZOLINO, 2005). A digestibilidade também é influenciada pelo tamanho dos grânulos, das fibras e do processo de cozimento (COZZOLINO, 2005). O amido extraído do milho, quando na forma crua, comporta-se como um carboidrato lento, que libera glicose lentamente, através da atividade hidrolítica da amilase pancreática, suficiente para muitas horas. O cozimento do amido de milho altera suas características físico-químicas, passando a ser uma fonte de liberação rápida de glicose (Reis et al, 1999).

Estuda-se a utilização de outros carboidratos complexos no tratamento de paciente GSDI. Um amido de milho modificado (Glycosade® - Vitaflo) já está sendo utilizado e parece ser promissor em manter a normoglicemia noturna por um período de tempo maior.

2.3 ADESÃO AO TRATAMENTO EM SAÚDE

A não adesão aos tratamentos é um problema de saúde pública de magnitude mundial, trazendo assim, um enorme encargo financeiro aos sistemas de saúde no mundo todo. Estima-se que em países desenvolvidos, sua prevalência seja em torno de 50% e, em países em desenvolvimento, esses números sejam ainda menores (WHO, 2003).

A adesão pode ser definida como a medida de seguimento das instruções médicas pelos pacientes, ou ainda, como uma colaboração ativa entre o paciente e seu médico (MULLER, 1997; WHO, 2003). Embora a maioria das pesquisas enfoque a adesão em relação à medicação, ela envolve diversas outras condutas relacionadas à saúde que vão além de consumir a medicação prescrita (WHO, 2003).

É consenso nos estudos e entre os profissionais que existe uma dificuldade em seguir as recomendações terapêuticas. Assim, a não adesão a um regime terapêutico poderá ter um enorme impacto no desfecho clínico e na qualidade de vida. Aumentar a efetividade das intervenções (aumentando a adesão) pode ter maior impacto na saúde da população como um todo do que qualquer melhora em tratamentos medicamentosos específicos. Nenhum fator isolado (nem socioeconômico, nem relacionado à doença) pode ser considerado um preditor consistente da adesão, devem ser analisados em conjunto (WHO, 2003).

Estudos antigos enfatizavam a ‘culpa’ do usuário, porém, os estudos mais recentes foram trazendo o papel do serviço de saúde. A visão atual é de que a adesão é um sistema dinâmico, onde é preciso olhar além da doença dos usuários e englobar as mudanças complexas que ocorrem ao longo do tratamento, principalmente no caso das doenças crônicas (WHO, 2003).

Adesão é um conceito que vem ganhando popularidade, pois se sugere que este diminuiria a atribuição de poder ao médico na relação médico-paciente que o termo complacência traz. Esse termo traz a noção de concordância, mas também de cooperação e parceria. A adesão é, então, um processo dinâmico e multifatorial que inclui aspectos físicos, psicológicos, sociais, culturais e comportamentais, que requer decisões compartilhadas e corresponsabilizadas entre o paciente, a equipe e a rede social. Deve ser entendida como um processo de negociação entre o usuário e os profissionais de saúde, no qual são reconhecidas as responsabilidades específicas,

visando a fortalecer a autonomia, o estabelecimento de vínculo com a equipe de saúde, o acesso à informação dentre outros (MULLER, 1997; WHO, 2003)

Quando pensamos em uma doença crônica que cursa de forma assintomática, na maioria dos casos, a adesão torna-se um desafio ainda maior para os profissionais de saúde em relação ao manejo e para o próprio paciente quanto à conscientização e a importância do tratamento. A baixa adesão às intervenções médicas prescritas é um problema complexo e presente especialmente em pacientes com doenças crônicas (VERMEIRE, 2001).

2.3.1 Medindo a Adesão

Não existe um padrão-ouro para medir adesão e assim, existem poucos métodos/instrumentos validados para isso. As medidas diretas envolvem a detecção de metabólitos ou marcadores em fluidos corporais (urina, sangue), embora não possam ser utilizados para qualquer medicação ou tratamento. São consideradas as mais exatas, mas podem ser invasivas e inaceitáveis por parte do paciente (WHO, 2003; VERMEIRE, 2001). Além disso, pode ser de alto custo, não levar em conta as variabilidades entre medicamentos, indivíduos e fatores farmacocinéticos. Medidas bioquímicas, também não são isentas de erros, pois o estado metabólico e os resultados desses testes podem ser modificados por fatores individuais, como: dieta, absorção, taxa de excreção e etc. (WHO, 2003; VERMEIRE, 2001).

As medidas indiretas são as mais frequentes na literatura e incluem entrevistas, diários, contagem de comprimidos, data de término de tratamento, medidas de desfechos de tratamento ou prevenção. Esses métodos podem ser problemáticos, pois o estado de saúde dos indivíduos pode piorar ou melhorar independente do seguimento ao tratamento prescrito, as entrevistas podem superestimar ou subestimar a realidade e as contagens podem não nos dar dados qualitativos importantes, como os motivos para a não utilização da medicação, estratégias de medida baseadas em questionários auto-aplicáveis também podem ser problemáticas, pois se baseiam em traços de personalidade pré-estabelecidos e dão pouco espaço para observações externas ao questionário. No entanto, questionários que relacionam comportamentos específicos a recomendações específicas parecem ter maior sucesso ao medir comportamento aderente (WHO, 2003; VERMEIRE, 2001).

A melhor escolha seria, então, usar um método acessível e facilmente realizável dentro da realidade do serviço, decidido em equipe e, se possível, associado a outros métodos. A(s) estratégia(s) empregada(s) deve(m) responder a padrões psicométricos básicos e de reconhecida confiança e validação sempre que possível. Os objetivos estabelecidos entre profissional-usuário, a exatidão esperada da terapêutica, os recursos disponíveis, os encargos sobre o paciente e como e para que os resultados serão utilizados devem ser levados em conta (WHO, 2003).

2.3.2 Conjuntos de Fatores que podem dificultar a adesão

1. Fatores Socioeconômicos: O usuário pode ter que optar por aquilo que é prioritário, devido a uma restrição de recursos disponíveis (por baixo poder aquisitivo ou desemprego) e às necessidades dos demais membros da família; o analfabetismo ou baixo nível de escolaridade, que pode influenciar na compreensão que o paciente tem da sua doença e tratamento; falta de redes sociais de apoio eficientes, tanto governamentais (para apoio financeiro) quanto de apoio emocional; condições de moradia precárias, que não permitam armazenar adequadamente o seu medicamento ou preparar corretamente os alimentos; distância do centro de tratamento e custo do transporte; custo da medicação; relações familiares, tanto no caso daqueles que dependem de cuidadores nas suas atividades diárias, quanto daqueles que precisam de apoio emocional e compreensão (WHO, 2003).

2. Fatores relacionados à terapêutica: a complexidade do regime terapêutico (que inclui o número de doses e de comprimidos que precisam ser ingeridos diariamente; a forma de armazenamento; dificuldade para ingestão; os horários das doses, que podem conflitar com as rotinas e o estilo de vida); a duração do tratamento (para toda vida ou temporário); o número de tratamentos anteriores falhos; mudanças frequentes no tratamento, que geram uma desconfiança com a equipe; a expectativa de melhora individual (que seria o tempo em que os efeitos benéficos apareceriam); a presença de efeitos colaterais e a disponibilidade de suporte adequado aos mesmos (WHO, 2003).

3. Fatores relacionados ao paciente: os recursos psíquicos, conhecimentos, crenças, percepções e expectativas sobre a doença darão motivação e confiança para controlá-la, tornando mais fácil as alterações de atitudes e rotina. De outro lado, a falta

de percepção da necessidade de se tratar, a não-aceitação da doença e a frustração com os profissionais de saúde irão causar o efeito oposto (WHO, 2003).

4. Fatores relacionados à condição patológica: tipo e gravidade da doença; nível de deficiência (física, psicológica, social ou profissional); taxa de progressão da doença; disponibilidade de tratamentos efetivos. Todos esses fatores vão influenciar na percepção do risco que a doença traz e no seguimento do tratamento, além da presença de co-morbidades, como a depressão, que podem dificultar o processo (WHO, 2003).

5. Fatores Relacionados à equipe e ao serviço de saúde: empatia profissional-usuário; falta de conhecimento e/ou treinamento no manejo de doenças crônicas; excessiva carga de trabalho; falta de incentivos e retorno das atividades realizadas; acesso aos serviços de saúde, como exames de alta complexidade e infra-estrutura adequada (com a existência de Hospital-Dia, por exemplo); altos valores dos serviços; baixa qualidade da distribuição de medicamentos; tempo da consulta curto; pouca capacidade e disponibilidade do sistema para promover educação e acompanhamento; falta de contato com a comunidade onde os pacientes vivem; relação insatisfatória do usuário com o médico e com os demais profissionais da equipe de saúde, incluindo seu nível de satisfação com os serviços prestados, com os procedimentos realizados e acesso a exames, medicamentos e consultas (WHO, 2003).

A relação médico-paciente ou profissional de saúde-paciente é uma variável importante no estudo da adesão ao tratamento, porém é extremamente difícil avaliar a natureza dessa interação e seus constituintes. Juntamente com essa relação estão as crenças e o dia-a-dia de cada paciente como importantes determinantes da não adesão (WHO, 2003). Nessa relação terapêutica (profissional de saúde-paciente) destaca-se o papel da empatia, que pode ser definida como uma habilidade de comunicação baseada em três componentes: um *cognitivo*, caracterizado pela capacidade de compreender com correção os sentimentos e perspectivas da outra pessoa; um *afetivo*, identificado por sentimentos de compaixão e simpatia pela outra pessoa, além de preocupação com o bem-estar desta e um *comportamental*, que consiste em transmitir explicitamente o entendimento do sentimento e da perspectiva do outro de uma forma que esta se sinta compreendida. Assim, quando ocorre a interação, a empatia ocorre em duas fases: a primeira, quando o indivíduo tenta compreender a perspectiva e sentimentos do outro e a segunda, onde este tenta comunicar de forma sensível este entendimento (FALCONE, 1999).

Além da relação individual profissional de saúde-paciente, devemos levar em consideração, ao avaliar ou pensar a adesão, a relação entre os profissionais de saúde da equipe que atende esse paciente e entre equipe (como um todo) e paciente (WHO, 2003).

Para intervir sobre os cinco fatores que atuam em conjunto na determinação da adesão o primeiro passo é implantar algum método de avaliação, de preferência vários, para minimizar a não-adesão, além disso, intervenções específicas podem ser realizadas:

1. Fatores socioeconômicos: pressionar os atores influentes na política; efetividade das redes de apoio social; envolvimento com os programas de base comunitária e as associações de pacientes e familiares (WHO, 2003);

2. Fatores relacionados à terapêutica: alteração na frequência das doses; manejo dos efeitos colaterais (WHO, 2003);

3. Fatores relacionados ao paciente: falta de motivação, falta de informação, falta de competência no auto-cuidado, falta de suporte para mudanças comportamentais (WHO, 2003);

4. Fatores relacionados à condição patológica: demandas específicas da doença (como acesso a fórmulas infantis); controle de sintomas e deficiências causados pela doença ou suas co-morbidades (WHO, 2003);

5. Fatores relacionados à equipe e ao serviço de saúde: modificações na maneira com que os sistemas de saúde operam; nos tipos de recursos e serviços oferecidos (se estão disponíveis e são acessíveis); maneira com que os profissionais de saúde individualmente instrumentalizam os pacientes a respeito de seus tratamentos; discussões sobre adesão e educação em saúde (comunicação profissional-usuário) (WHO, 2003).

É evidente que a doença crônica traz alterações no cotidiano do paciente e de sua família. Estas mudanças percorrem diversas fases ao longo do ciclo de vida do indivíduo, desde o diagnóstico, a descoberta da doença, a aceitação e início do tratamento, até o processo de morte. Frente a isso, se faz necessário que o paciente e sua família, recebam além de um cuidado humanizado, informações adequadas de acordo com as situações vivenciadas no decorrer da doença, a fim de que compreendam a dimensão do tratamento e tenham um entendimento claro da doença e dos seus cuidados, visto que estas são peças fundamentais para uma adequada adesão ao tratamento (WHO, 2003).

Os pacientes deveriam ser os atores principais na tomada de decisão em saúde, com os profissionais de saúde como apoiadores, fazendo com que essas se encaixem em suas próprias crenças e circunstâncias pessoais. Porém diversos estudos vêm demonstrando o contrário: a existência de uma relação assimétrica entre médico e paciente, onde o médico possui os conhecimentos do qual o paciente é, geralmente, excluído. (GONZALES et al., 2015; WHO, 2003) Exemplo que tornam essa relação clara, são os achados de estudos onde em 50% das consultas, médicos e pacientes não concordaram sobre a origem do problema principal e 65% dos pacientes são interrompidos pelos médicos depois de 15 segundos de explicação do problema. Uma melhor relação médico-paciente não tem efeitos positivos somente em termos de satisfação dos usuários e na qualidade dos serviços de saúde, vários estudos mostram que esta tem influência direta sobre o estado de saúde dos pacientes e no sucesso do tratamento (GONZALES et al., 2015).

2.3.3 Adesão ao tratamento em doenças raras

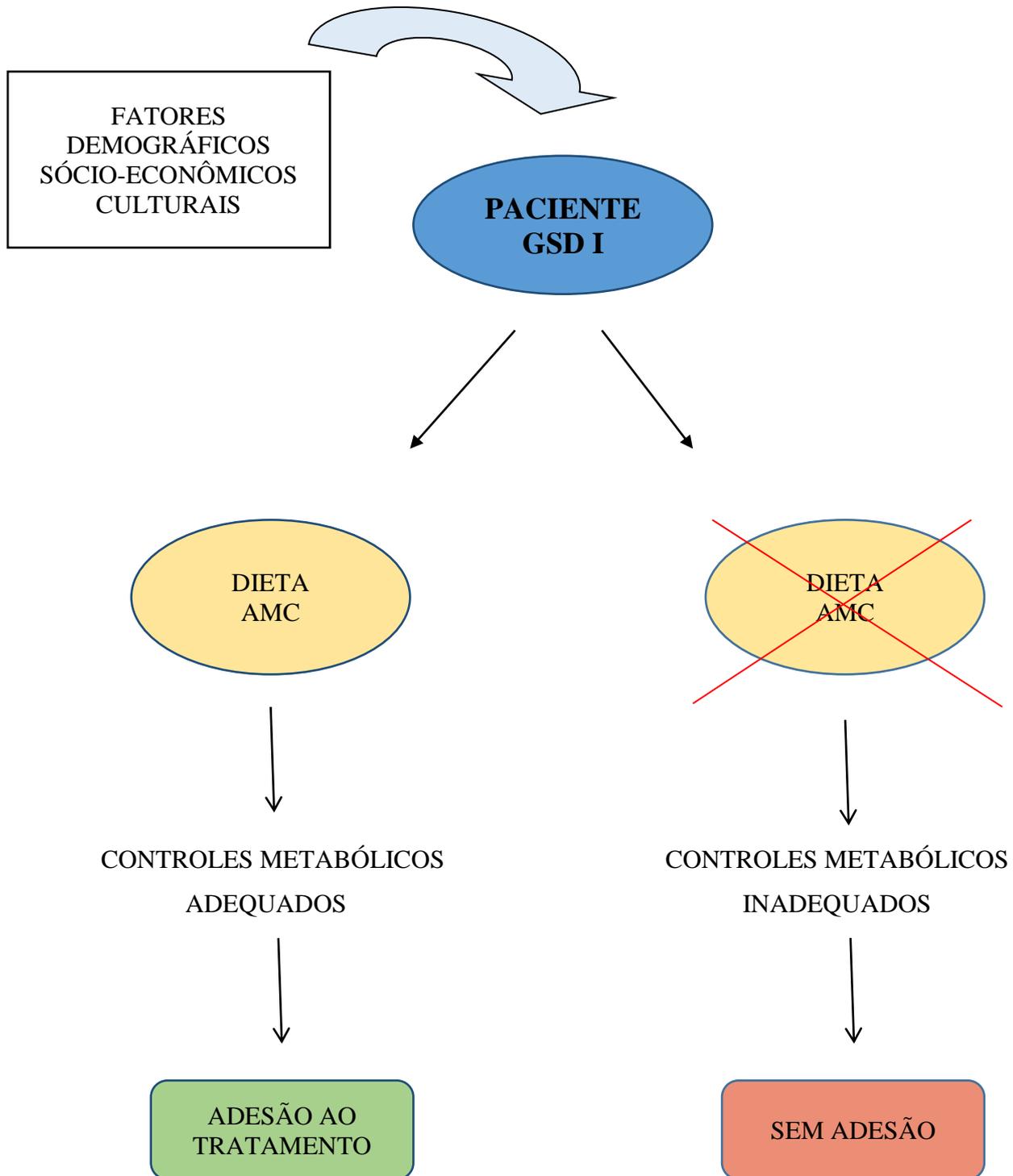
A implementação da Política Nacional para Doenças Raras (Portaria MS 199/2014) tem como desafio a criação de linhas de cuidado e de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas para tais doenças, as quais, na sua grande maioria, são genéticas e crônicas (MS, 2014). A incorporação de alimentos/medicamentos para doenças raras no SUS estará muito provavelmente associada a dificuldades na adesão ao tratamento, assim como ocorre nas doenças prevalentes crônicas, e consequentes falhas na obtenção dos desfechos clínicos máximos almejados. A literatura sobre adesão e promoção da adesão ao tratamento de doenças genéticas é extremamente exígua, não havendo mesmo evidência de que devam ser adotadas as mesmas estratégias consagradas para doenças prevalentes tais como uso de posologias simplificadas e intervenções baseadas em telefonemas/internet (BASS; FARHANGIAN; FELDMAN, 2015; KAUR et al., 2015; GONZALES et al., 2015).

Não foram encontrados estudos sobre adesão ao tratamento em glicogenoses hepáticas. Existem pelo menos três estudos sobre esse tema relacionado à Fenilcetonúria, os quais indicaram, para essa doença, que o nível de adesão depende de múltiplos fatores, principalmente do nível educacional da mãe do paciente e a estrutura familiar. Além disso, parece ser fundamental a avaliação da percepção religiosa da

família (NALIN et al, 2010; VIEIRA et al., 2015; TREVISAN et al., 2015). Em estudos realizados acerca da adesão/não adesão ao tratamento de pacientes portadores de doenças crônicas, os seguintes fatores foram levantados: custo elevado da medicação, localização da unidade, insuficiência de recursos humanos e materiais, fatores culturais, dificuldade para o auto-cuidado, baixo nível de escolaridade, baixo nível sócio-econômico, residir sozinho ou sem residência fixa e pouco conhecimento sobre a doença e o tratamento (REINERS, 2008)

3 MARCO CONCEITUAL

Figura 3 - Marco Conceitual da Glicogenose.



Fonte: Autora, 2017.

4 JUSTIFICATIVA

A identificação dos fatores que influenciam a adesão ao tratamento dos pacientes com GSD I é importante porque a efetividade do tratamento está diretamente ligada à adesão. A GSDI é uma doença rara, crônica, multissistêmica e complexa que afeta a rotina individual, familiar e social do paciente. Além disso, conhecer esses fatores permitirá que sejam elaboradas estratégias pelos profissionais de saúde para minimizar as dificuldades que possam estar associadas ao tratamento. Os pacientes com boa adesão tem uma melhor qualidade de vida, com menos efeitos metabólicos negativos evitando complicações mais graves e internações frequentes, e consequentemente, reduzindo custos para o Sistema Público de Saúde.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Caracterizar a adesão ao tratamento de pacientes com GSD tipo 1 do ambulatório de GSD do SGM-HCPA.

5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Identificar fatores que possam influenciar a adesão ao tratamento.
- Verificar a influência do subtipo de GSD que o paciente apresente na adesão ao tratamento.
- Avaliar o conhecimento de pacientes ou familiares sobre a GSD I.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANNABI B, MANSFIELD BC, HIRAIWA H, LEI K-J, UBAGAI T, POLYMEROPOULOS MH, et al. The Gene for Glycogen-Storage Disease Type 1b Maps to Chromosome 11q23. *American journal of human genetics*. 1998;62(2):400-5.

AUDUBRAY J.M, Charpentier C. Clinical phenotypes: diagnosis/algorithms. In: Scriver, CR; Beaudet, AL; Sly, W S; Valle, D. *The Metabolic - Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill, p. 1327- 1403, 2001

BALI DS, CHEN Y, GOLDSTEIN JL. Glycogen Storage Disease Type I Last Update 2010. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1312/>.

BASS AM, FARHANGIAN ME, FELDMAN SR. Internet-based adherence interventions for treatment of chronic disorders in adolescents. *Adolesc Health Med Ther*. 2015;6:91-9.

BHATTACHARYA K. Dietary dilemmas in the management of glycogen storage disease type I. *Journal of inherited metabolic disease*. 2011;34(3):621-9.

BRASIL. ABEP-Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critérios de Classificação Econômica Brasil, 2015. [update 2014 Dec 10 cited 2015 Jun 16]. Available from <http://www.abep.org/criterioBrasil.aspx>.

BRODY LC, ABEL KJ, CASTILLA LH, COUCH FJ, MCKINLEY DR, YIN G, et al. Construction of a transcription map surrounding the BRCA1 locus of human chromosome 17. *Genomics*. 1995;25(1):238-47.

CABRERA-ABREU J, CRABTREE NJ, 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*. 2004;27(1):1-9.

CAMPBELL MK. Metabolismo do Glicogênio. In: Campbell MK, editor. *Bioquímica*. 3ª ed 2000. p. 468-74.

CHEN, L.Y; et al. Impaired glucose homeostasis, neutrophil trafficking and function in mice lacking the glucose-6-phosphate transporter. *Human Molecular Genetics*, v. 12(19), p. 2547-58, oct, 2003.

CHOU, J.Y.; JUN, H.S.; MANSFIELD, B.C.; Glycogen storage disease type I and G6Pase- β deficiency: etiology and therapy *Nature clinical practice. Endocrinology & Metabolism*, v.6 (12), p. 676-88, dec, 2010.

CHOU, J.Y.; MANSFIELD, B.C. Mutations in the glucose-6-phosphatase-alpha (G6PC) gene that cause type Ia glycogen storage disease. *Human mutation*, v. 29 (7), p. 921-30, jul, 2008.

COZZOLINO, S.M.F.; HENRIQUES, G.S.; Biodisponibilidade de Nutrientes. Editora Manole, Barueri- SP, cap 5, p. 878, 2005.

EKTEIN, J. et al. Mutation frequencies for glycogen storage disease Ia in the Ashkenazi Jewish population. *American Journal of Medical Genetics*, v. 129A(2), p.162-4, aug, 2004.

FALCONE, E. A avaliação de um programa de treinamento da empatia com universitários. *Rev. Bras. Ter. Comport. Cogn.* 1999;1(1).

FROISSART R, PIRAUD M, BOUDJEMLINE A, VIANEY-SABAN C, PETIT F, HUBERT-BURON A, et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet journal of rare diseases*. 2011;6(1):27.

GONZÁLEZ-BUENO J, VEGA-COCA MD, RODRÍGUEZ-PÉREZ A, TOSCANO-GUZMÁN MD, PÉREZ-GUERRERO C, SANTOS-RAMOS B. [Interventions for improving adherence to treatment in patients with multiple pathologies: overview of systematic reviews]. *Aten Primaria*. 2015.

GRINSHPUN A, CONDIOTTI R, WADDINGTON SN, PEER M, ZEIG E, PERETZ S, et al. Neonatal gene therapy of glycogen storage disease type Ia using a feline immunodeficiency virus-based vector. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2010;18(9):1592-8.

HENDRIKSZ CJ, GISSEN P. **Glycogen storage disease**. *Paediatrics and Child Health*. 2011;21(2):84-9.

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*. 2011;35(5):183-96.

KAUR R, KAJAL KS, KAUR A, SINGH P. Telephonic Consultation and follow-up in Diabetics: Impact on Metabolic Profile, Quality of Life, and Patient Compliance. *N Am J Med Sci*. 2015;7(5):199-207.

KISHNANI PS, KOEBERL D, CHEN Y. Glycogen Storage Diseases. In: Valle D, editor. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* 2016.

KOEBERL DD, KISHNANI PS, CHEN YT. Glycogen storage disease types I and II: treatment updates. *Journal of inherited metabolic disease*. 2007;30(2):159-64.

LAFORÊT P, WEINSTEIN DA, SMIT PGA. The Glycogen Storage Diseases and Related Disorders. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, editors. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. 5^o ed 2012.p. 115 - 39.

LEE PJ. Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas. *European journal of pediatrics*. 2002;161 Suppl1:S46-9.

MEYER, JP et al. Evidence-based interventions to enhance assessment, treatment, and adherence in the chronic Hepatitis C care continuum. *Int J Drug Policy*. 2015 Oct;26(10):922-35.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA Nº 199, DE 30 DE JANEIRO DE 2014.
Disponível em:
http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html.

MORIOKA D, KASAHARA M, TAKADA Y, CORRALES JP, YOSHIZAWA A, SAKAMOTO S, et al. Living donor liver transplantation for pediatric patients with inheritable metabolic disorders. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005;5(11):2754-63.

MOSES SW. Historical highlights and unsolved problems in glycogen storage disease type 1. *European journal of pediatrics*. 2002;161Suppl 1:S2-9.

NALIN T, PERRY IDS, REFOSCO LF, NETTO CB, SOUZA CFM, VIEIRA T, PICON PD, SCHWARTZ, IVD. Fenilcetonúria no Sistema Único de Saúde: Avaliação de adesão ao tratamento em um centro de atendimento do Rio Grande do Sul. *Revista HCPA (UFRGS. Impresso)*, 2010;30: 225-32.

NORDLIE RC, FOSTER JD. Regulation of Glucose e Production by the liver. *Annual review of nutrition*. 1999. p. 379-406.

OMIM. 2015. Available from: www.omim.org

ORPHANET. 2015. Available from: www.orpha.net.

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). *European journal of pediatrics*. 2002;161Suppl 1:S20-34.

RAKE J.P, ten Berge A.M, Visser G, Verlind E, Niezen-Koning K.E, Buys C.H, Smit G.P, Scheffer H: Glycogen storage disease type Ia: recent experience with mutation analysis, a summary of mutations reported in the literature and a newly developed diagnostic flow chart. *Pediatric SocietyThe European Journal of Pediatricstr*. 2000 May;159(5):322-30.

REIS C.V.S, Penna F.J, Oliveira M.C.C, Roquete M.L.V: Glycogenosis type I. *J. pediatr. (Rio J.)* 1999; 75(4): 227-236

SANJURJO P. Glycogenoses. In: Sanjurjo P, Baldellou A, editors. *Diagnostico y Tratamiento de lãs Enfermedades Metabólicas Hereditárias*. 3ª ed2010. p. 377-400

SHILS M, OLSON JA, SHIKE M, ROSS AC. Carboidratos. *Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença*. 9ª ed2003. p. 53-69.

SMIT GP. The long-term outcome of patients with glycogen storage disease type Ia. *European journal of pediatrics*. 1993;152Suppl 1:S52-5.

TALENTE GM, COLEMAN RA, ALTER C, BAKER L, BROWN BI, CANNON RA, et al. Glycogenstorage disease in adults. *Annals of internal medicine*. 1994;120(3):218-26.

TORAL F.L.B, Furlan A.C, Scapinello C, Peralta R .M, Figueiredo D.F: Digestibilidade de Duas Fontes de Amido e Atividade Enzimática em Coelho de 35 e 45 Dias de Idade. *R. Bras. Zootec.* vol.31 no.3 suppl.0 Viçosa May/June 2002.

TREVISAN LM, NALIN T, TONON T, VEIGA LM, VARGAS P, KRUG BC, LEIVAS PC, SCHWARTZ, IVD. Access to treatment for phenylketonuria by judicial means in Rio Grande do Sul, Brazil. *Ciência & Saúde Coletiva (Online)*. 2015;20; 1607-16.

VIEIRA TA, NALIN T, KRUG BC, BITTAR C, NETTO CBO, SCHWARTZ IVD. Adherence to treatment of phenylketonuria: a study in southern Brazilian patients. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, 2015;3:1-7.

WEINSTEIN DA, ROTH KS, WOLFSDORF JI. Glycogen Storage Diseases. In: Sarafoglou K, Hoffmann G, Roth K, editors. *Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism* 1^o ed 2008.

WOLFSDORF J, WEINSTEIN DA. Glycogen Storage Diseases. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 42003. p. 95-102.

WORD HEALTH ORGANIZATION. Adherence to long term-therapies. Evidence for action: Word Health Organization. 2003

7 ARTIGO

Adesão ao tratamento de pacientes com glicogenose hepática tipo 1 acompanhados em um Serviço de Referência em Distúrbios Metabólicos

Caroline Campos Magalhães¹; Claudio Magalhães Dacier Lobato²;
Anna Pires Terra, RN^{3,4}; ;Lilia Refosco³; Lucas Rosa Fraga, PhD^{3,4}, Carolina Fischinger
Moura de Souza PhD³; Ida.V.D Schwartz, PhD^{1,3}.

¹Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

² Faculdade de Nutrição, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

³ Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

⁴Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Address correspondence to: Ida V. D. Schwartz

Serviço de Genética Médica

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350

90035-903 Porto Alegre, RS, Brasil

Phone +55 51 3359-8011

E-mail: ischwartz@ufrgs.br

Resumo

Objetivo: Caracterizar a adesão ao tratamento de pacientes com GSD I e identificar os fatores que influenciam a adesão desses pacientes acompanhados pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Rio Grande do Sul.

Metodologia: Estudo transversal de base ambulatorial com amostragem por conveniência. Os dados foram coletados a partir de revisão de prontuário e entrevista com pacientes e familiares. Os pacientes foram classificados em aderentes e não aderentes de acordo com a análise dos marcadores biológicos de tratamento para glicogenose 1a e 1b durante os últimos doze meses de tratamento.

Resultados: Dezoito pacientes foram incluídos. A mediana de idade foi de 6,5 anos. Onze pacientes foram classificados como aderentes ao tratamento. A totalidade dos pacientes de GSD subtipo Ib foi aderente. O estudo teve um índice maior de adesão do que o referenciado pela literatura para doenças crônicas. O convívio com o pai e a mãe foi um dos fatores associados à adesão. Três pacientes tiveram um ótimo nível de adesão. A maioria apresentou um conhecimento satisfatório sobre a doença. Restrição dietética, acordar durante a madrugada, palatabilidade do AMC, custo da dieta e a distância da residência do paciente ao ambulatório foram as dificuldades mais relatadas.

Conclusão: O estudo teve um índice maior de adesão do que o referenciado pela literatura para doenças crônicas. Muitos fatores estão associados à adesão aos tratamentos de saúde e compreendê-los num âmbito individual e coletivo é necessário. Através dos resultados foi possível identificar que o tratamento dessas doenças deve ser considerado no âmbito das relações familiares e que um conhecimento satisfatório sobre a doença e o tratamento são fatores que podem promover uma boa adesão. Estratégias devem ser elaboradas pelos profissionais de saúde com o intuito de que as dificuldades associadas ao tratamento das GSD I sejam trabalhadas em conjunto com os pacientes ou familiares.

INTRODUÇÃO

Os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) é um grupo de doenças raras que ocorrem devido a um defeito enzimático que determina um bloqueio em uma via metabólica, sendo a maioria herdada de forma autossômica recessiva. A glicogenose hepática tipo 1 (GSD I) é um EIM, caracterizada por acúmulo de glicogênio e gordura no fígado, rins e mucosa intestinal (CHEN et al., 2016). É causada pela deficiência da atividade da glucose-6-fosfatase, no caso das glicogenoses do tipo 1a (GSD Ia) ou Doença de Von Gierke (OMIM: 232200), e pela deficiência no transporte de glucose-6-fosfato nas glicogenoses tipo 1b (GSD Ib) (OMIM 32220). A incidência global estimada da GSD I é de 1/100.000 nascimentos (KISCHNANI et al., 2017) e constitui-se em um dos tipos mais frequentes de GSD hepática. Não são conhecidos dados acerca da sua frequência no Brasil e sua incidência pode estar subestimada pela falta de acesso aos métodos diagnósticos adequados e à suspeita clínica.

Classicamente, a doença é descrita no período neonatal e os lactentes apresentam abdome protuberante e hipoglicemia com poucas horas de jejum ou após infecções. As manifestações clínicas da GSD I incluem hepatomegalia, hipoglicemia, acidemia láctica, hiperlipidemia, hiperuricemia e retardo de crescimento (KISHNANI et al, 2017). Na GSD Ib os aspectos clínicos são muito semelhantes aos da GSD Ia podendo também ocorrer neutropenia e risco de infecções, principalmente de trato gastrointestinal, com aumento da incidência de doença inflamatória intestinal (ARBELAEZ, 2013. HICKS, 2011). A maioria dos pacientes com GSD I pode ser diagnosticada através de uma combinação de achados clínicos, testes bioquímicos e genéticos e também pode ser realizado o estudo do sistema G6Pase por meio de uma amostra hepática de fígado não congelado (LAFORET et al, 2012).

O tratamento da GSD I é essencialmente dietético e objetiva proporcionar uma fonte contínua de glicose evitando a hipoglicemia e prevenindo distúrbios metabólicos secundários (LAFORET et al., 2012). As estratégias atuais de tratamento incluem a administração frequente em intervalos regulares de amido de milho cru (AMC) e/ou dieta contínua noturna (DCN) administrada por sonda nasogástrica ou gastrostomia. Em pacientes com menos de oito meses de idade, devido quantidade suficiente de amilase pancreática (necessária para digestão do amido de milho cru) é indicada a DCN. A distribuição calórica da dieta é de 60 a 70% de carboidratos (incluindo o AMC), 10 a

15% de lipídeos e 10 a 15% de proteínas e o colesterol dietético fica restrito a menos de 200mg/dia. Além disso, é necessária a restrição de frutose, sacarose e lactose bem como suplementação de cálcio, vitamina D, ferro e zinco, visto que a dieta desses pacientes é restrita nestes nutrientes(KISHNANI et al., 2014). O tratamento dietético adequado reduz o risco de complicações a longo prazo como osteoporose, baixa estatura, doença renal com hipertensão, proteinúria, cálculos renais, adenomas hepáticos com potencial transformação maligna, pancreatite relacionada à hipertriglicemia e risco de óbito por hipoglicemia (AUDUBRAY, 2001. BALI, D.S.B.; CHEN, Y.T.,; GOLDSTEIN, J.L, 2010). Nos pacientes que não respondem ao manejo dietético e internam frequentemente, com grande prejuízo na sua qualidade de vida, e naqueles em que os adenomas têm potencial de transformação maligna, o transplante hepático pode ser considerado. Não é recomendado rotineiramente, mas tem sido utilizado com sucesso nesses casos (SPERLING, 2015).

A adesão ao tratamento de pacientes com GSD I possibilita um adequado controle metabólico, evitando complicações. Estima-se que em países desenvolvidos, a prevalência da adesão aos tratamentos de saúde seja em torno de 50% e, em países em desenvolvimento, esses números sejam ainda menores (WHO, 2003). A baixa adesão às intervenções médicas prescritas é um problema complexo e presente especialmente em pacientes com doenças crônicas (VERMEIRE, 2001). Fatores como educação, religiosidade, circunstâncias sociais, renda familiar, condições de moradia, conhecimento sobre a doença e ainda a insuficiência de recursos humanos e materiais das unidades de saúde contribuem para a não-adesão ao tratamento. (VIEIRA et al, 2015; REINERS, 2008).

Alguns estudos sobre esse tema relacionado à fenilcetonúria (EIM com tratamento com restrição alimentar semelhante, sob alguns aspectos, às glicogenoses), indicaram, para essa doença, que o nível de adesão depende de múltiplos fatores. Não foram encontrados estudos sobre adesão ao tratamento em GSD. O objetivo deste estudo é caracterizar a adesão de pacientes com GSD I, identificar possíveis fatores que possam influenciar a adesão ao tratamento e assim fornecer subsídios para estratégias de ação das equipes multiprofissionais.

METODOLOGIA

Este estudo teve delineamento transversal e foi aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (n° 150594). A coleta de dados foi realizada em um período entre junho de 2016 e outubro de 2017. A amostra foi selecionada por conveniência, incluindo indivíduos com diagnóstico bioquímico e/ou genético de GSD Ia e GSD Ib. Foi realizado o Processo de Consentimento Livre e Esclarecido, em local apropriado e reservado, e convidados pacientes com o diagnóstico supracitado, que estão em acompanhamento no ambulatório de EIM por no mínimo dois anos (este período foi escolhido a fim de que não corresponda ao seu período de adaptação à doença e ao ambulatório). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ((TCLE) foi apresentado e aplicado após o aceite dos convidados. Foram incluídos 18 dos 25 pacientes com diagnóstico de GSD Ia.

No ambulatório de EIM do SGM do HCPA, os pacientes com GSD I são acompanhados por equipe multiprofissional através de consultas regulares com intervalo de três ou quatro meses e realizam exames de rotina objetivando informar o grau de controle da doença e de acompanhar o funcionamento dos principais órgãos comprometidos. A cada quatro meses realizam os seguintes exames laboratoriais: GSD tipo Ia (glicose, ácido úrico, lactato, colesterol total, triglicerídeos e EQU) e GSD Ib (os mesmos do tipo Ia além de hemograma, plaquetas, VSG e Proteína C reativa). Anualmente, ambos realizam além dos já mencionados: Hemograma c/ plaquetas, gasometria venosa, colesterol HDL, colesterol LDL, creatinina, uréia, transaminase oxalacética, transaminase pirúvica, TP, KTTTP, albumina, potássio, sódio, cálcio, fósforo, alfafetoproteína, Vitamina D, Vitamina B12 e outras, PTH e TSH. Os pacientes com quinze anos de idade ou mais, também realizam ecografia abdominal ou RNM de abdômen anualmente. Todos os pacientes são tratados com AMC em intervalos frequentes e regulares, a cada 4 a 6 horas na dose de 1,7 a 2,5g/kg e recebem suplementação vitamínica e de cálcio, ferro e zinco. Alguns pacientes também utilizam o estimulante celular do granulócito (filgrastima) e anti-anêmicos.

Para a coleta de informações foram utilizados três instrumentos não validados, semelhantes aos que foram utilizados em trabalho sobre fenilcetonúria (VIEIRA et al, 2015). Salienta-se que não existem instrumentos validados na literatura para a avaliação da adesão de pacientes com GSD ou qualquer outro EIM. Um dos instrumentos foi

preenchido por um dos pesquisadores, através de revisão de prontuário, e inclui dados sobre o diagnóstico e marcadores biológicos de tratamento. O questionário I foi respondido por meio de entrevista semi-estruturada com os pacientes ou familiares (no caso de pacientes com idade inferior a 16 anos) e foram coletadas informações relevantes sobre a doença, hábitos de vida, suporte social, percepção da doença e adesão ao tratamento. O questionário II permitiu avaliar o conhecimento sobre a doença e continha oito questões, a maioria de múltipla escolha e foi respondido pelo paciente ou pelo responsável (no caso de pacientes com idade inferior a 16 anos). Em dez entrevistas os instrumentos foram respondidos pelos responsáveis, devido à idade do paciente. Como material suplementar, são apresentadas as perguntas para avaliação do conhecimento contidas no questionário II. O nível de conhecimento foi classificado em satisfatório (6,2 a 8 acertos), regular (4,2 a 6 acertos) e insatisfatório (inferior a 4 acertos).

Critério de Classificação Econômica: O nível socioeconômico foi determinado através do Critério de Classificação Econômica Brasil 2015, baseado na escala da ABEP (Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa) (ABEP, 2014).

Marcadores Biológicos de Tratamento e Classificação da Adesão: A adesão foi avaliada por meio dos marcadores biológicos de tratamento para GSD I: glicemia, lactato, triglicerídeos, ácido úrico e colesterol total (valores de referência constam no quadro 1) medidos 30 minutos antes da próxima ingestão de amido cru (KISHNANI, 2016). O esperado é que eles estejam normalizados na presença de boa adesão. Os marcadores foram analisados no período equivalente aos 12 meses anteriores à inclusão no estudo. Para a classificação da adesão foram considerados somente os pacientes que realizaram pelo menos duas coletas laboratoriais neste intervalo de tempo (os demais foram considerados não aderentes). Para aqueles que tinham pelo menos duas coletas de cada marcador, foi utilizado o ponto de corte de 60% (adaptado da regra dos 80 de MEYER 2015) em que, para ser considerado aderente, o paciente deve ter pelo menos 60% dos exames com valores dentro da normalidade. Por exemplo, o paciente X possui três coletas de cada marcador em um ano, logo ele tem um painel de 15 exames e para ser considerado aderente, pelo menos em 60% destes exames (9 neste caso) os valores devem ser normais. Foi considerado como tendo um ótimo nível de adesão pacientes com mais de 80% dos exames com valores dentro da normalidade, nível satisfatório (de 70% a 79%), regular (de 60% a 69%) e não aderente (< 60%). Após a classificação, os

pacientes aderentes e não aderentes foram comparados em relação a múltiplas variáveis, a fim de se identificar aquelas que podem influenciar na adesão.

Análise estatística

Os dados foram digitados em planilha eletrônica utilizando o programa Microsoft Excel. A análise descritiva foi realizada com o fornecimento de frequências. As variáveis contínuas foram apresentadas como medianas com intervalo interquartil (IQ). O teste exato do Fischer foi empregado para testar a associação entre as variáveis categóricas. Para a comparação entre amostras independentes foi utilizado o teste de MaanWhitney. O coeficiente de correlação de Sperman foi utilizado para analisar a correlação entre variáveis contínuas. O nível de significância utilizado foi de 5%. Para as análises estatísticas foi utilizado o programa StatisticalPackage for Social Sciences, versão 20.0.

RESULTADOS

Um resumo dos resultados incluindo características sociais e demográficas e sua relação com a adesão é apresentado na tabela 1.

Dezoito pacientes foram incluídos no estudo. A mediana de idade dos pacientes foi de 6,5 anos (IQ = 9,25 – 34).

Na tabela 3 constam as manifestações clínicas mais frequentes conforme o subtipo de GSD I.

Em relação à adesão ao tratamento, 11 pacientes foram classificados como aderentes (mediana de idade = 6,5; IQ = 9,5 - 34) e sete pacientes foram considerados não aderentes (mediana de idade= 11,5; IQ = 7,5 - 24). A mediana de idade ao diagnóstico dos pacientes aderentes e não aderentes foi de 7 meses (IQ aderentes = 5,5 – 60; não aderentes = 6,5 – 72).

Nível de Conhecimento sobre GSD

A maioria dos pacientes ou familiares apresentou conhecimento satisfatório (n=15/18) e três (3/18) apresentaram conhecimento regular. Entre o grupo dos aderentes (n=11), dez pacientes apresentaram conhecimento satisfatório e um regular. No grupo dos pacientes não-aderentes (n=7), cinco possuíam nível de conhecimento satisfatório e

dois, regular. Nenhum paciente ou familiar apresentou nível de conhecimento insatisfatório. Não houve diferença significativa de conhecimento entre os grupos aderentes e não aderentes ($p=0,678$). Também não houve correlação entre o nível de conhecimento dos pacientes ou familiares e o nível de adesão ($r=0.235$, $p=0.349$).

Nível de Adesão

A maioria dos pacientes ($n=8/18$) apresentou um nível classificado como regular e três pacientes ($n=3/18$) foram classificados como tendo um ótimo nível de adesão. Os demais ($n=7/18$) são os não aderentes ao tratamento. Não foi encontrada correlação entre o nível de adesão e a idade dos pacientes ($r=0.149$, $p=0.554$) ou procedência dos mesmos ($r=0.35$, $p=0.891$).

Dieta

Dezessete pacientes ou seus familiares responderam que o AMC é sempre consumido de acordo com as orientações da nutricionista e um paciente respondeu às vezes para essa questão. No grupo dos pacientes aderentes, dez ($n=10/11$) responderam sempre seguir as orientações quanto ao consumo de AMC e um às vezes. Todos os pacientes ou familiares do grupo dos não aderentes ($n=7$), responderam que o AMC é sempre consumido de acordo com as orientações. Com relação à dieta, no grupo dos aderentes, cinco responderam seguir sempre as orientações nutricionais e seis responderam seguir às vezes. Entre os não aderentes, também cinco responderam sempre para essa questão e dois relataram seguir às vezes as orientações.

Dificuldades Associadas ao Tratamento

A frequência das dificuldades relatadas associadas ao tratamento da GSD I consta na tabela 2. No questionário, essa pergunta era de múltipla escolha e entre nove afirmações, uma continha a opção “outros (descrever)”. Oito pacientes ou familiares marcaram este item, destes, sete colocaram a interrupção do sono como uma dificuldade associada ao tratamento e quatro citaram a falta de conhecimento sobre a GSD por parte dos médicos que trabalham fora dos Centros de referência.

Características demográficas e sociais

Procedência

Os pacientes incluídos no estudo eram procedentes de diversos Estados do Brasil, sendo a maioria deles do interior do Estado do Rio Grande do Sul. A mediana da distância da cidade de residência dos pacientes até o ambulatório de GSD do SGM-HCPA foi de 240,5 km (IQ= 101,25 - 2493). A mediana da distância dos pacientes aderentes foi de 310,5 km (IQ = 174,75 – 2493) e dos não aderentes foi de 192 Km (IQ = 107,5 – 2139). Não foi encontrada correlação entre a distância das cidades de procedência dos pacientes e o ambulatório de GSD com o nível de adesão ($r= 0,52$; $p=0,763$).

Renda e classe econômica

A mediana da renda dos pacientes foi de R\$ 3.000,00 (IQ = 1.743,50 – 10.000). Entre o grupo dos aderentes a mediana da renda foi de R\$3.000,00 (IQ = 1.600,00 – 10.000) e dos não aderentes, R\$ 3.500,00 (IQ = 2.437 – 5.000.).

Convívio com os familiares

Evidenciou-se que existe associação entre adesão ao tratamento e o paciente residir na presença do pai e da mãe ($p=0,049$), conforme consta na tabela 1.

Benefício do Governo

Dez pacientes recebem algum tipo de benefício do governo, destes, cinco são aderentes ao tratamento. Seis recebem auxílio em transporte para o comparecimento às consultas no HCPA (passagem ou carro disponibilizado pela prefeitura) e três deles são aderentes. Dois pacientes (um aderente) recebem leite especial, um recebe leite e amido

e (aderente) e outro paciente recebe apenas o amido (não aderente). Dos quatro que recebem a dieta pelo governo, um deles é via processo administrativo e os demais conseguiram por via judicial. Não foi encontrada associação entre receber algum tipo de benefício do governo e adesão ao tratamento ($p=0,768$).

DISCUSSÃO

Neste estudo, mais da metade dos pacientes foram classificados como aderentes ao tratamento, tendo um índice mais elevado do que o referenciado pela Organização Mundial de Saúde para doenças crônicas em países em desenvolvimento (WHO, 2003) e em estudo semelhante, sobre adesão em fenilcetonúria, também realizado no SGM - HCPA. A adesão em GSD I, neste estudo, foi classificada através de um método de escolha da equipe o qual melhor se adaptava a esta doença especificamente. Importante levar em consideração, o fato de que não existe um instrumento validado para medir a adesão em qualquer EIM e que cada um tem as suas particularidades e complexidade, devendo a equipe multiprofissional definir a melhor metodologia de avaliação de adesão para cada caso de acordo com sua especificidade. O presente estudo foi realizado em pacientes acompanhados em um centro de referência nacional para tratamento de EIM, onde os fatores que influenciam negativamente a adesão, como a falta de recursos do serviço de saúde ou a falta de conhecimento sobre o adequado manejo e acompanhamento da doença pela equipe de saúde (WHO, 2003) são minimizados ou inexistentes. Como os dois estudos sobre adesão em EIM foram realizados no mesmo Centro de Referência, também uma possível explicação para a diferença no índice de adesão, poderia ser o custo mais oneroso do tratamento para PKU, gerando uma maior dependência desses pacientes ao sistema público de saúde para aquisição da fórmula especial, a qual não sendo disponibilizada, justificaria a não adesão, por muitos não poderem comprá-la (somente 7,4% dos pacientes no estudo citado recebiam a fórmula regularmente do governo). Outro aspecto a ser considerado, é que os pacientes com GSD não apresentam comprometimento neurológico e cognitivo como os de PKU, o que pode influenciar na compreensão sobre o tratamento.

A totalidade dos pacientes de GSD Ib foi aderente enquanto que, para o subtipo Ia, esse índice foi praticamente a metade. Levando em consideração que as manifestações clínicas em ambos subtipos são as mesmas, mas que no Ib acresce-se

outras complicações relacionadas à neutropenia que ocasionam uma piora na qualidade de vida, seria plausível o fato de que os pacientes com GSD Ib possam ter uma percepção diferente da doença e por esse motivo serem mais aderentes ao tratamento (WHO, 2003). Também há de se considerar uma limitação do estudo referente ao tamanho amostral e a simetria da mesma, pois pacientes do subtipo Ib eram menos da metade do que os do subtipo Ia.

No presente estudo encontramos associação para adesão quando os pacientes residem na presença do pai e da mãe, assim como em outros dois estudos, que identificaram que pacientes filhos de pais separados estavam mais propensos a não adesão ao tratamento (OLSSON et al 2007; VIEIRA et al, 2015). Esses achados corroboram com o entendimento de alguns autores de que o tratamento de doenças crônicas deve ser considerado no âmbito das relações familiares (OLSSON 2007 E SALVIANO 2007), uma vez que esse fator pode dificultar a adesão (WHO, 2003; REINERS, 2008).

Quanto à distância da residência do paciente até o Ambulatório de GSD, a maioria reside no interior do Estado e apesar da distância ter sido uma das dificuldades associadas ao tratamento mais citadas, não foi encontrada associação entre a adesão e a distância. Isso poderia ser explicado pelo fato de os pacientes procedentes do interior do Estado usufruir do benefício de transporte gratuito até o Ambulatório do HCPA fornecido pelo município de origem. Em outros estudos, a localização do centro de saúde distante da residência do paciente foi um dos fatores contribuintes para a não-adesão (REINERS et al, 2008; WHO, 2003). Porém há de se levar em consideração que a adoção dessas políticas públicas de saúde que envolve esse tipo de benefício é relativamente recente na prática (Portaria GM no. 648, de 28 de março de 2006) e que o estudo de revisão de Reiners citado acima incluiu estudos até o ano de 2005 (anterior a esta Portaria).

Três pacientes apresentaram um ótimo nível de adesão. Inclusive em um desses pacientes, com adenomas, observou-se diminuição nas dimensões dos mesmos, e nenhum paciente aderente apresentou a formação de novos nódulos hepáticos nesse período, corroborando com o descrito na literatura quando tem-se um tratamento adequado. Entendendo ser uma doença multissistêmica com heterogeneidade bioquímica e relativamente complexa no manejo para uma satisfatória resposta laboratorial e consequentemente clínica, esse dado reflete que um tratamento bem

conduzido e com pacientes aderentes a ele é uma realidade tangível no âmbito da saúde pública, dentro de um Centro de Referência.

Com relação à dieta, destaca-se o elevado percentual de pacientes não aderentes que informaram sempre seguir as orientações da equipe. Entretanto este dado pode não ser confiável uma vez que, na presença do entrevistador, existe uma tendência de que o paciente responda aquilo que acredita ser o que o profissional quer ouvir. É frequente, por exemplo, ao responderem inquéritos alimentares, pacientes subestimar a sua ingestão calórica e superestimar a qualidade dos alimentos que ingerem (SOUZA et. al, 2010).

Inclusive, também a maioria dos pacientes ou familiares apresentou conhecimento satisfatório sobre a GSD. Estudos apontam que o pouco conhecimento sobre a doença e o tratamento também são fatores contribuintes para a não-adesão e que a baixa capacidade de sistemas de saúde em educar os pacientes e prover seguimento no tratamento é um fator que possui um efeito negativo na adesão, sendo este fator minimizado com os critérios de acompanhamento periódicos regulares no ambulatório de EIM do SGM do HCPA, que também disponibiliza material educativo, oferece grupo de apoio mensal e organiza encontros nacionais dos pacientes com GSD (REINERS et al, 2008; WHO, 2003))

Com relação às dificuldades relatadas associadas ao tratamento, a restrição dietética, acordar durante a madrugada, a palatabilidade e o custo oneroso da dieta foram dificuldades frequentemente citadas pelos pacientes e familiares entrevistados no estudo. A alimentação desempenha um papel central em diversas situações sociais, e restrições, além de causarem frustração, podem prejudicar o convívio em sociedade (KUMANYIKA, 1990). A necessidade de administração frequente de AMC (inclusive com a interrupção do sono) e a sua palatabilidade são fatores que dificultam a adesão (KOERBELETAL , 2009) Quanto ao custo, apenas três pacientes recebem auxílio do governo para a dieta, e considerando a quantidade total de AMC necessária mensalmente, juntamente com o gasto com leite especial e alimentos apropriados, o custo mensal torna-se bem expressivo, o que poderia dificultar a adesão dietética. Em um estudo realizado com hipertensos para identificar os fatores que contribuíram para que não tomassem os medicamentos, a maioria dos pacientes referiu baixa adesão devido ao custo do tratamento (GUSMÃO, JL; MION, DJ, 2006), indo portanto ao encontro de achados de Reiners (2008).

É descrito na literatura que a pouca escolaridade pode ser um fator que dificulta a adesão. Neste estudo não foi encontrada correlação entre o nível de adesão com a escolaridade dos pacientes ou dos pais. Dois estudos realizados com pacientes com PKU evidenciaram que quanto maior era a escolaridade das mães, melhores eram os níveis de phe dos pacientes (MCDONALD, ET AL, 2008. VIEIRA ET AL, 2015). Apesar de não ter sido encontrada correlação, observou-se que as mães dos três pacientes com níveis ótimos de adesão tinham mais do que oito anos de estudo.

Por fim, a adesão ao tratamento em GSD I é um tema complexo e que necessita de mais estudos. Muitos fatores estão associados à adesão aos tratamentos de saúde e compreendê-los num âmbito individual, coletivo e de saúde pública é necessário. Através dos resultados foi possível identificar que o tratamento dessas doenças deve ser considerado no âmbito das relações familiares e que um conhecimento satisfatório sobre a doença e o tratamento são fatores que podem promover uma boa adesão.

O tamanho amostral deste estudo pode justificar não terem sido encontradas outras associações estatisticamente significativas, mesmo assim, obtiveram-se informações importantes que possibilitam melhor compreensão sobre possíveis fatores que podem contribuir para não adesão ao tratamento das GSD I. Estratégias devem ser elaboradas pelo sistema de saúde e pelos profissionais com o intuito de que as dificuldades associadas ao tratamento sejam trabalhadas em conjunto com os pacientes e familiares e conseqüentemente minimizadas.

REFERÊNCIAS

AUDUBRAY J.M, Charpentier C. Clinicalphenotypes: diagnosis/algorithms. In: Scriver, CR; Beaudet, AL; Sly, W S; Valle, D. The Metabolic - Molecular Bases of Inherited Disease. McGraw-Hill, p. 1327- 1403, 2001

BALI, D.S.B.; CHEN, Y.T.,; GOLDSTEIN, J.L.; Glycogen Storage Disease Type I , GeneReviews™ [Internet]. December, 2010.

G. M. Olsson & S. M. Montgomery & J. Alm. Family conditions and dietary control in phenylketonuria. *JInheritMetabDis* (2007) 30:708–715

GUSMÃO, JL; MION DJ. Adesão ao tratamento – conceitos. Artigo de revisão. *Revista brasileira de hipertensão* vol.13 (1): 23-25, 2006

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*. 2011;35(5):183-96.

KOEBERL DD, KISHNANI PS, CHEN YT. Glycogen storage disease types I and II: treatment updates. *Journal of inherited metabolic disease*. 2007;30(2):159-64.

KISHNANI PS, KOEBERL D, CHEN Y. Glycogen Storage Diseases. In: Valle D, editor. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* 2017.

KUMANYKA SK. Stature and weight status of children in an urban kindergarten population. *Pediatrics* 1990;85:783-90.

LAFORÊT P, WEINSTEIN DA, SMIT PGA. The Glycogen Storage Diseases and Related Disorders. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, editors. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. 5^o ed 2012. p. 115 - 39.

MEYER, JP et al. Evidence-based interventions to enhance assessment, treatment, and adherence in the chronic Hepatitis C care continuum. *Int J Drug Policy*. 2015 Oct;26(10):922-35.

OMIM. 2015. Disponível em: www.omim.org

PORTARIA Nº 648/GM DE 28 DE MARÇO DE 2006. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/prtGM648_20060328.pdf

REINERS, Annelita Almeida Oliveira et al . Produção bibliográfica sobre adesão/não-adesão de pessoas ao tratamento de saúde. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro , v. 13, supl. 2, p. 2299-2306, Dec. 2008 .

SALVIANO, Flávia Nunes; BURGOS, Maria Goretti Pessoa de Araújo; SANTOS, Eduila Couto. Perfil socioeconômico e nutricional de pacientes com doença inflamatória intestinal internados em um hospital universitário. *Arq. Gastroenterol.*, São Paulo , v. 44, n. 2, p. 99-106, June 2007 .

VERMEIRE et al. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2001. 26, 331-342.

VIEIRA TA, NALIN T, KRUG BC, BITTAR C, NETTO CBO, SCHWARTZ IVD. Adherence to treatment of phenylketonuria: a study in southern Brazilian patients. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, 2015;3:1-7.

WORD HEALTH ORGANIZATION. Adherence to long term-therapies. Evidence for action: Word Health Organization. 2003

Quadro 1 - Valores de referência dos marcadores biológicos de tratamento para GSD Ia e Ib (KISHNANI, 2017).

Marcadores	Valores de referência
Gliccemia (mg/dl)	70 – 120
Lactato (mmol/L)	0,5 -2,2
Ácido úrico (mg/dl)	2,0 - 5,0
Colesterol total (mg/dl)	100 – 200
Triglicerídeos(mg/dl)	150 – 200

Tabela 1 - Características sociais e demográficas dos pacientes com Glicogenose Hepática tipo 1 incluídos no estudo (n=18)

CARACTERÍSTICAS	Aderentes n=11	Não-Aderentes n=7	Total	Valor de P
Sexo				0,765 +
Feminino	6	4	10	
Masculino	5	3	8	
Tipo GSD				0,101+
1 ^a	6	7	13	
1b	5	0	5	
Idade diagnóstico				0,436+
< 6 meses	6	2	8	
6 meses à 1 ano	3	4	7	
> 1 ano	2	1	3	
Idade Atual				0,645++
≤ 12 anos	6	4	10	
>12 anos	5	3	8	
Consanguinidade presente	4	2	6	0,661+
Religiosidade presente	9	5	14	
Convívio com familiares				0,049 +
Pai e mãe	9	3	12	
Pai ou mãe	2	4	6	
Procedência				0,379 +
Porto Alegre e região metropolitana	4	0	4	
Demais regiões do RS	5	3	8	
Outros estados	2	4	6	
Classe econômica				0,629+
A	2	0	2	
B	4	2	6	
C	5	5	10	
Renda				0,649 ++
≤ 1SM	0	1	1	
1 < SM ≤ 3	6	1	7	
> 3 SM	5	5	10	
Escolaridade dos pacientes				0,783 ++
Até 8 anos de estudo	7	5	12	
Mais de 8 anos de estudo	4	2	6	
Escolaridade dos pais				0,660++
Até 8 anos de estudo	3	5	8	
Mais de 8 anos de estudo	8	2	10	
Escolaridade das mães				0,952++
Até 8 anos de estudo	3	2	5	
Mais de 8 anos de estudo	8	5	13	

* A classe econômica foi considerada através do Critério de Classificação Econômica Brasil 2015, baseado na escala da ABEP (Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa).

SM: salário mínimo;

RS: Rio Grande do Sul;

GSD: Glicogenose;

+ Teste exato de Fisher's

++ Teste de Mann Withney

Tabela 2: Dificuldades relatadas associadas ao tratamento.

Dificuldade Relatada	Aderentes n=11	Não Aderentes n=7
O gosto do amido de milho é ruim	7	3
A pessoa não pode comer alimentos saborosos, como doces e frutas	8	6
A dieta diferente prejudica o convívio com as pessoas sem Glicogenose Hepática	5	2
A dieta especial é cara	7	5
O governo apresenta falhas no auxílio aos pacientes com Glicogenose Hepática	7	4
O transporte até o HCPA é “caro”	3	5
O hospital de clínicas fica longe da minha cidade	9	5
Outros	4	4

Tabela 3: Manifestações clínicas conforme Subtipo de glicogenose.

Manifestação clínica	GSD Ia n=13	GSD Ib n=5
Hepatomegalia	9	2
Adenomas	4	1
Obesidade	4	2
Baixa Estatura	1	1
Neutropenia	0	3
Anemia	0	2
Hipertensão Arterial	3	0
Cisto renal	0	1
Ulcerações Orais		1
Doença Inflamatória Intestinal	0	1
Retocolite ulcerativa	1	0
Osteopenia	1	0

GSD: glicogenose

MATERIAL SUPLEMENTAR

Questões contidas no questionário sobre o conhecimento dos pacientes ou familiares referente à doença:

- 1 - A Glicogenose Hepática é uma doença genética?
- 2 - Se um casal tem um filho com Glicogenose Hepática, qual é a chance dele ter outro filho afetado pelo mesmo problema?
- 3- Cite pelo menos 5 alimentos que pessoas com Glicogenose Hepática não podem comer.
- 4- Cite pelo menos 5 alimentos que pessoas com Glicogenose Hepática podem comer.
- 5- Quais são os níveis ideais de glicose?
- 6- Cite pelo menos 5 problemas que uma pessoa com Glicogenose Hepática e que não é tratada pode apresentar:
- 7- Até que idade a pessoa com Glicogenose Hepática deve ser tratada com dieta com restrição de açúcares?
- 8- Até que idade a pessoa com Glicogenose Hepática deve ser tratada com dieta com amido de milho cru?

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As considerações do estudo serão apresentadas abaixo, de acordo com os objetivos específicos:

- 1) Caracterizar a adesão ao tratamento dos pacientes com GSD I.

A maioria da amostra era aderente ao tratamento e três pacientes apresentaram um ótimo nível de adesão. Levando em consideração ser uma patologia com heterogeneidade bioquímica e relativamente complexa no manejo para uma satisfatória resposta laboratorial e conseqüentemente clínica, esse dado reflete que um tratamento bem conduzido e com pacientes aderentes a ele é uma realidade tangível no âmbito da saúde pública, dentro de um Centro de Referência.

É plausível a explicação de que os pacientes deste estudo tiveram um índice de adesão maior do que o referenciado pela literatura para doenças crônicas por serem acompanhados em um centro de referência nacional para EIM, que tem critérios de acompanhamento periódicos regulares, disponibiliza material educativo e oferece grupo de apoio mensal, minimizando fatores que contribuem para a não-adesão.

- 2) Identificar fatores que possam influenciar a adesão ao tratamento.

No presente estudo encontramos associação para adesão e convívio dos pacientes com o pai e a mãe. O tamanho amostral deste estudo pode justificar não terem sido encontradas outras associações estatisticamente significativas, mesmo assim, obtiveram-se informações importantes que possibilitam melhor compreensão sobre possíveis fatores que podem contribuir para não adesão ao tratamento das GSD I

- 3) Verificar a influência do subtipo de glicogenose hepática que o paciente apresenta na adesão ao tratamento.

Apesar de não ter sido encontrada diferença significativa entre o grupo dos aderentes e não aderentes quanto ao subtipo de GSDI, evidenciou-se neste estudo que a totalidade dos pacientes de GSD Ib foram aderentes, enquanto que, para o subtipo Ia,

esse índice foi praticamente a metade. Claro que deve ser levado em consideração o tamanho amostral e a simetria da mesma, pois pacientes do subtipo Ib eram menos da metade que os do subtipo Ia. Acredita-se que esse resultado deva ser mais investigado em outros estudos.

4) Avaliar o conhecimento de pacientes ou familiares sobre a GSD I.

A maioria dos pacientes ou familiares apresentou conhecimento satisfatório sobre a doença e ninguém apresentou conhecimento insatisfatório. É comprovado que o pouco conhecimento sobre a doença e que a baixa capacidade de sistemas de saúde em educar os pacientes e prover seguimento no tratamento é um fator que possui um efeito negativo na adesão

9 PERSPECTIVAS FUTURAS

Este trabalho evidencia a necessidade de realização de mais estudos sobre adesão ao tratamento de pacientes com GSDI. É uma temática que envolve diversos aspectos, desde a clínica e subtipo de GSD I do paciente até fatores sociais, culturais e de políticas públicas. Assim, como perspectivas futuras, é possível:

- Ampliar este estudo, incluindo os outros tipos de GSD;
- Ampliar a nível nacional, comparando os dados de diversos Centros de Referência para EIM;
- Tentar validar um instrumento para adesão ao tratamento em GSD I.

APÊNDICE

APÊNDICE A – Tabela 2

Tabela 2– Perfil clínico e demográfico dos pacientes com Glicogenose.

Paciente	Subtipo	Sexo	Idade (em anos)	Nível adesão	Nível de Conhecimento	Procedência	Renda (R\$)	Manifestações clínicas
1	Ia	F	9	68%	6,2	Interior do RS	1.700,00	Hepatoesplenomeglia
2	Ib	M	16	60%	6,6	Interior do RS	1.000,00	Neutropenia, nefropatia, adenomas e obesidade
3	Ib	M	11	85%	7	Interior do RS	3.000,00	Hepatomegalia, cisto renal
4	Ib	F	34	60%	6,6	Goiás	1.500,00	Neutropenia, doença inflamatória intestinal
5	Ia	F	20	80%	8	Interior do RS	1.100,00	Adenomas
6	Ia	M	11	60%	7,4	Santa Catarina	6.000,00	Hepatomegalia, obesidade e HAS
7	Ia	M	22	60%	5,4	Interior do RS	8.000,00	Litíase renal
8	Ia	M	10	60%	7	Paraná	3.000,00	Hepatomegalia, hipertensão
9	Ia	F	21	90%	7	Região Metropolitana	2.811,00	Obesidade, adenomas (em diminuição), esteatose, artrite
10	Ib	F	6	60%	8	Região Metropolitana	10.000,00	Baixa estatura, hepatomegalia e anemia microcítica
11	Ib	F	4	68%	7,4	Região Metropolitana	3.000,00	Obesidade, anemia, neutropenia e ulcerações orais
12	Ia	F	18	NA	5,6	Interior do RS	937,00	Baixa estatura, hepatomegalia e adenomas
13	Ia	F	10	NA	7,8	Região Metropolitana	3.000,00	Sobrepeso, hepatomegalia, HAS, gastrostomia,
14	Ia	M	10	NA	5	Interior do RS	1.874,00	Obesidade e osteopenia
15	Ia	M	5	NA	8	Interior do RS	5.000,00	Obesidade, hepatomegalia, esteatosehepática
16	Ia	F	24	NA	8	Distrito Federal	3.500,00	Hepatomegalia, adenomas
17	Ia	M	19	NA	7,8	Minas Gerais	3.748,00	Hepatomegalia
18	Ia	F	5	NA	8	Minas Gerais	4.500,00	Hepatomegalia, retocolite ulcerativa e obesidade

Legenda:

F: feminino

M: Masculino

NA: Não aderente

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

RS: Rio Grande do Sul.

Fonte: Autora, 2017.

ANEXOS

ANEXO A – Tabela 3

Tabela 3 - Classificação das glicogenoses hepáticas e resumo de suas características clínicas, genéticas e bioquímicas.

Tipo (OMIM)	Nome alternativo	Enzima envolvida	Gene	Herança	Clínica/Bioquímica	Tratamento
0, forma hepática (240600)	Aglicogenose	Glicogênio sintase-2 (hepática)	<i>GYS2</i>	AR	Intolerância ao jejum acompanhada de hipoglicemia cetótica; hiperglicemia e hiperlactatemia pós-prandial	Alimentação rica em proteína e com carboidratos complexos de baixo índice glicêmico; uso noturno de amido de milho cru
Ia (232200)	Doença de Von Gierke	Glicose-6-fosfatase	<i>G6PC</i>	AR	Hipoglicemia grave; hepatomegalia; retardo do crescimento; intolerância ao jejum; acidose láctica; hiperuricemia e hiperlipidemia	Manutenção dos níveis de glicose; 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 e infecções recorrentes	Manutenção dos níveis de glicose; uso de amido de milho cru; restrição de galactose, frutose, lactose e sacarose
IIIa e IIIb (232400)	Doença de Cori ou Doença de Forbe	Enzima desramificadora de glicogênio	<i>AGL</i>	AR	Hepatomegalia; hipoglicemia cetótica; baixa estatura; dislipidemia; fraqueza muscular e cardiomiopatia ocorrem somente no subtipo IIIa	Manutenção dos níveis de glicose; uso de amido de milho cru; dieta rica em proteínas
IV (232500)	Doença de Andersen ou Amilopectinose	Enzima ramificadora de glicogênio	<i>GBE1</i>	AR	Hepatomegalia; cirrose; sintomas neuromusculares	Transplante de fígado nos casos graves
VI	Doença de Hers	Glicogênio fosforilase Hepática	<i>PYGL</i>	AR	Hepatomegalia; retardo do crescimento, hipoglicemia	Se sintomático, alimentação frequente e amido de milho cru
IXa1 e IXa2 (306000)	-	Fosforilase hepática, subunidade alfa	<i>PHKA2</i>	LXR	Hepatomegalia, hipoglicemia, retardo do crescimento, elevação de AST/ALT, hiperlipidemia	Manutenção dos níveis de glicose; uso de amido de milho cru; dieta rica em proteínas
IXb (261750)	-	Fosforilase hepática, subunidade beta	<i>PHKB</i>	AR	Idem IXa	Manutenção dos níveis de glicose; uso de amido de milho cru; dieta rica em proteínas
IXc (613027)	-	Fosforilase hepática, subunidade gama	<i>PHKG2</i>	AR	Idem IXa e cirrose hepática	Manutenção dos níveis de glicose; uso de amido de milho cru; dieta rica em proteínas
XI (227810)	Faconi-Bickel	Transportador de glicose-2	<i>SLC2A2</i> / <i>GLUT2</i>	AR	Hipoglicemia, déficit de crescimento, raquitismo e abdome protuberante devido a hepatoesplenomegalia	Restrição da ingestão de galactose, suplementação de água, amido de milho, eletrólitos e vitamina D
XII (611881)	Deficiência da Aldolase A	Frutose-1,6-bisfosfatoaldolase	<i>ALDOA</i>	AR	Anemia hemolítica, atraso no desenvolvimento, hepatomegalia	Suplementação vitamínica e dieta rica em proteínas, evitar exercícios físicos extenuantes

Fonte: Hendriks *et al.*, 2011(24); Hicks *et al.*, 2011 (25); OMIM (26); Orphanet (27); AR=autossômica recessiva; LXR= ligada ao X recessiva.

ANEXO B - STROBE

Statement: Checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	5	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	7	Present key elements of study design early in the paper
Setting	7	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	7	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/measurement	7	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	7	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	7	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	7	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	7	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses

Continued on next page

Results		
Participants	7	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	7	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	7	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	8	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	-	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	8	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	8	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	8	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	8	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding		Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

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

ANEXO C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - PACIENTE

Projeto: Adesão ao Tratamento de Pacientes com Glicogenose Hepática tipo I, acompanhados em um Centro de Referência para Distúrbios Metabólicos.

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

NOME DO PARTICIPANTE: _____

Prezado participante,

Gostaríamos de convidar você a participar de um estudo sobre a adesão ao tratamento de pacientes com Glicogenose Hepática tipo 1. A Glicogenose Hepática é uma doença hereditária causada por falta de uma enzima do fígado, dependendo do tipo de Glicogenose, diferentes enzimas estão faltando. Quando não temos uma dessas enzimas, e temos então Glicogenose, nas situações em que ficamos em jejum, não conseguimos manter o açúcar do sangue normal. O açúcar baixo no sangue pode provocar diversos sintomas, tais como: tremores, suor frio, cansaço, sonolência, convulsão. O tratamento da Glicogenose é a alimentação frequente com alimentos que mantem os níveis de açúcar no sangue elevados por mais tempo, como o amido de milho cru.

Uma vez que as Glicogenoses Hepáticas são doenças crônicas que precisam de um comprometimento contínuo do paciente e de seus familiares para o seu tratamento adequado, a adesão ao tratamento é muito importante para a saúde e para qualidade de vida do paciente, bem como para o sucesso do tratamento proposto pelo médico e pela equipe de saúde. Por isso, estamos realizando este estudo que tem o objetivo de avaliar a adesão ao tratamento de pacientes com Glicogenoses Hepáticas tipo I. Para avaliar a adesão ao tratamento, analisaremos as seguintes informações sobre o seu tratamento: comparecimento às consultas; avaliação pela equipe de saúde se o paciente está seguindo de forma correta a dieta prescrita pelo médico e ou nutricionista; realização de exames solicitados pelo médico; mudança de estilo de vida do paciente; opinião e conhecimento do paciente (e/ou do responsável) sobre a doença e sobre o tratamento.

Para tanto, serão coletados dados de prontuário, contendo informações demográficas (idade, escolaridade), antropométricos (peso, altura), resultado de exames feitos periodicamente (glicose, lactato, triglicerídeos, colesterol e ácido úrico), bem como outras

informações relacionadas à saúde do participante e ao comparecimento às consultas. Será realizada também uma entrevista, com duração aproximada de 30 minutos, com o participante. Nesta entrevista, serão perguntadas a você informações sobre a doença, sobre o tratamento, sobre dificuldades enfrentadas. Se você não quiser responder a alguma pergunta, não tem problema.

RISCOS E BENEFÍCIOS

Os riscos relacionados à participação são os possíveis desconfortos por responder aos questionamentos, bem como o tempo despendido para responder as perguntas. Não será realizado nenhum exame adicional, além dos já realizados para acompanhamento. Os benefícios consistem na realização de uma avaliação detalhada dos fatores que podem interferir no seu tratamento ou no tratamento de seu familiar, que poderá ajudar os profissionais a buscar o melhor tratamento para você (ou para o seu familiar). O participante (ou seu responsável) poderá ter acesso aos resultados da pesquisa e esclarecer dúvidas sobre os procedimentos, a pesquisa ou em relação às Glicogenoses Hepáticas a qualquer momento.

DÚVIDAS

Se você tiver alguma dúvida em relação à pesquisa, deve contatar a Dra. Ida Vanessa Doederlein Schwartz, telefone (51) 3359 8011, no Serviço de Genética Médica do HCPA. Além disso, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, através do telefone (51) 3359 7640, localizado no segundo andar do HCPA, cujo horário de funcionamento é das 8h às 17h de segunda à sexta-feira.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO NA PARTICIPAÇÃO DO ESTUDO

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

CONFIDENCIALIDADE DAS INFORMAÇÕES

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

Pelo presente termo, declara que foi informado (a), de forma clara e detalhada, sobre a presente pesquisa, e que teve suas dúvidas esclarecidas por

_____. Declara ter sido esclarecido que não receberá nenhuma remuneração financeira e que também não terá nenhum custo por participar do estudo. Declara que foi informado da garantia de receber resposta ou esclarecimento sobre a pesquisa a ser realizada, bem como da liberdade de não participar do estudo e da possibilidade de desistir, em qualquer momento, da sua participação ou de seu familiar. Além disso, declara que assinou duas vias deste consentimento, que uma delas ficou em seu poder.

Data: ____/____/____

Nome do participante

Assinatura

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

Data: ____/____/____

Nome do pesquisador

Assinatura

ANEXO D - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – RESPONSÁVEL

Projeto: Adesão ao Tratamento de Pacientes com Glicogenose Hepática tipo I, acompanhados em um Centro de Referência para Distúrbios Metabólicos.

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

Prezado responsável pelo menor: (nome do paciente),

Gostaríamos de convidá-los a participar de um estudo sobre a adesão ao tratamento de pacientes com Glicogenose Hepática tipo 1. A Glicogenose Hepática é uma doença hereditária causada por falta de uma enzima do fígado, dependendo do tipo de Glicogenose, diferentes enzimas estão faltando. Quando não temos uma dessas enzimas, e temos então Glicogenose, nas situações em que ficamos em jejum, não conseguimos manter o açúcar do sangue normal. O açúcar baixo no sangue pode provocar diversos sintomas, tais como: tremores, suor frio, cansaço, sonolência, convulsão. O tratamento da Glicogenose é a alimentação frequente com alimentos que mantem os níveis de açúcar no sangue elevados por mais tempo, como o amido de milho cru.

Uma vez que as Glicogenoses Hepáticas são doenças crônicas que precisam de um comprometimento contínuo do paciente e de seus familiares para o seu tratamento adequado, a adesão ao tratamento é muito importante para a saúde e para qualidade de vida do paciente, bem como para o sucesso do tratamento proposto pelo médico e pela equipe de saúde. Por isso, estamos realizando este estudo que tem o objetivo de avaliar a adesão ao tratamento de pacientes com Glicogenoses Hepáticas tipo I. Para avaliar a adesão ao tratamento, analisaremos as seguintes informações sobre o seu tratamento: comparecimento às consultas; avaliação pela equipe de saúde se o paciente está seguindo de forma correta a dieta prescrita pelo médico e ou nutricionista; realização de exames solicitados pelo médico; mudança de estilo de vida do paciente; opinião e conhecimento do paciente (e/ou do responsável) sobre a doença e sobre o tratamento.

Para tanto, serão coletados dados de prontuário, contendo informações demográficas (idade, escolaridade), antropométricos (peso, altura), resultado de exames feitos periodicamente (glicose, lactato, triglicerídeos, colesterol e ácido úrico), bem como outras informações relacionadas à saúde do participante e ao comparecimento às consultas. Será

realizada também uma entrevista, com duração aproximada de 30 minutos, com o participante. Nesta entrevista, serão perguntadas informações sobre a doença, sobre o tratamento, sobre dificuldades enfrentadas. Se você ou o menor não quiser responder a alguma pergunta, não tem problema.

RISCOS E BENEFÍCIOS

Os riscos relacionados à participação são os possíveis desconfortos por responder aos questionamentos, bem como o tempo despendido para responder as perguntas. Não será realizado nenhum exame adicional no seu familiar, além dos já realizados para acompanhamento. Os benefícios consistem na realização de uma avaliação detalhada dos fatores que podem interferir no tratamento de seu familiar, que poderá ajudar os profissionais a buscar o melhor tratamento para ele(a). Vocês poderão ter acesso aos resultados da pesquisa e esclarecer dúvidas sobre os procedimentos, ao estudo ou em relação às Glicogenoses Hepáticas a qualquer momento.

DÚVIDAS

Se você tiver alguma dúvida em relação à pesquisa, deve contatar a Dra. Ida Vanessa Doederlein Schwartz, telefone (51) 3359 8011, no Serviço de Genética Médica do HCPA. Além disso, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, através do telefone (51) 3359 7640, localizado no segundo andar do HCPA, cujo horário de funcionamento é das 8h às 17h de segunda à sexta-feira.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO NA PARTICIPAÇÃO DO ESTUDO

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

CONFIDENCIALIDADE DAS INFORMAÇÕES

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

Pelo presente termo, declara que foi informado (a), de forma clara e detalhada, sobre a presente pesquisa, e que teve suas dúvidas esclarecidas por (nome do pesquisador). Declara ter sido esclarecido que não receberá nenhuma remuneração financeira e que também não terá nenhum custo por participar do estudo. Declara que foi informado da garantia de receber resposta ou esclarecimento sobre a pesquisa a ser realizada, bem como da liberdade de não participar do estudo e da possibilidade de desistir, em qualquer momento, da sua participação ou

de seu familiar. Além disso, declara que assinou duas vias deste consentimento, que uma delas ficou em seu poder.

Data: ____/____/____

Nome do participante

Assinatura

Nome do responsável

Assinatura

Eu expliquei a (nome do familiar ou responsável) os objetivos e procedimentos necessários para esta pesquisa, e entreguei cópia deste termo de consentimento para este (a) pessoa.

Data: ____/____/____

Nome do pesquisador

Assinatura

ANEXO E- QUESTIONÁRIO I

ADESÃO AO TRATAMENTO GLICOGENOSE HEPÁTICA

ENTREVISTA

Data de preenchimento: _____

Entrevista realizada com: () mãe () pai () paciente () outro: _____

PACIENTE N°: _____

Data de Nascimento: _____ Sexo: () Masculino () Feminino

Idade de início do tratamento: _____ Naturalidade: _____

Filiação:

Pai: _____ Idade: _____

Escolaridade: _____ Profissão: _____

Mãe: _____ Idade: _____

Escolaridade: _____ Profissão: _____

Endereço Atual: _____

Telefone: _____ E-mail: _____

História familiar (Fazer heredograma no verso):

Consangüinidade: () sim () não

Outros afetados na família? () sim () não

Paciente frequenta Escola/Creche? () Sim () Não

Escola: _____ Série: _____

Tipo: () Particular () Estadual () Municipal

Turno: () manhã () tarde () integral

Já repetiu o ano escolar? () Sim () Não Se sim, qual série e quantas vezes?

Paciente faz refeições na escola: () Sim () Não () às vezes

Na escola, os professores/funcionários/colegas tem conhecimento da dieta a ser seguida? () sim () não () não tenho certeza

Como é a alimentação do paciente na escola, segue a dieta?

() sim () não () às vezes () não tenho certeza

Quem prepara o lanche na escola?

() próprio paciente () funcionários da escola () não tenho certeza

Paciente faz atividade física na escola? () sim () não () não tenho certeza

Situação socioeconômica da família:

Critério de classificação econômica Brasil 2015

(ABEP - Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa – 2014. <http://www.abep.org/criterioBrasil.aspx>)

Variáveis	Quantidade de Itens				
	0	1	2	3	4 ou +
Banheiros	0	3	7	10	14
Empregados domésticos	0	3	7	10	13
Automóveis	0	3	5	8	11
Microcomputador	0	3	6	8	11
Lava louça	0	3	6	6	6
Geladeira	0	2	3	5	5
Freezer	0	2	4	6	6
Lava Roupa	0	2	4	6	6
DVD	0	1	3	4	6
Microondas	0	2	4	4	4
Motocicleta	0	1	3	3	3
Secadora roupa	0	2	2	2	2

Escolaridade do chefe de família	
Analfabeto/Fundamental I Incompleto	0
Fundamental I Completo/Fundamental II Incompleto	1
Fundamental II Completo/Médio Incompleto	2
Médio Completo/Superior Incompleto	4
Superior Completo	7

Serviços públicos		
	Não	Sim
Água encanada	0	4
Rua pavimentada	0	2
PONTOS DE CORTE		
A	45-100	
B1	38-44	
B2	29-37	
C1	23-28	
C2	17-22	
DE	0-16	

Renda Mensal: _____

Quem é o principal provedor da renda familiar? _____

Pais são separados? () sim () não. Se sim, desde quando? _____

Possui convênio de saúde privado? () sim () não

Residência: () Própria () Alugada () Outros: _____

() Alvenaria () Madeira () Mista

A residência possui saneamento básico? () sim () não

Quem mora na residência com o paciente? _____

Está inserido em algum programa assistencial do Governo Federal?

() Sim (Bolsa Família) () Não

Religião da família _____

Frequentam cultos religiosos? () sim () não Se sim, qual frequência? _____

O paciente recebe amido de milho ou outro alimento especial pelo governo?

() Sim () Não. Se sim, qual(is) alimento(s): _____

Por qual tipo de processo? () processo administrativo () processo judicial

Nos últimos 12 meses, o fornecimento dos alimentos foi: () regular () irregular

Quem prepara as refeições do paciente: _____

Com que tipo de transporte o paciente/familiar vem às consultas no Ambulatório?

() Transporte Prefeitura

() Prefeitura fornece passagem para paciente/familiar

() Transporte próprio

Se o transporte é fornecido pela prefeitura, alguma vez o paciente deixou de comparecer a consulta por falta do mesmo? () Sim () Não. Se sim, especificar o número de vezes: _____

ANEXO F
DADOS DE PRONTUÁRIO

Data de preenchimento: _____

PACIENTE N°: _____

Data de Nascimento: _____ Sexo: () Masculino () Feminino

Dados sobre o diagnóstico:

Idade do diagnóstico: _____ Tipo de Glicogenose Hepática: _____

Lista de problemas associados à Glicogenose Hepática

Segundo o prontuário/médico assistente, o paciente apresenta:

- () baixa estatura () baixo peso () obesidade
() hipertensão () problemas respiratórios () infecções
() déficit de atenção () hiperatividade () outro _____

Dados sobre tratamento

Tratamento atual:

Comparecimento a todas as consultas () sim () não

Fez todos os exames? () sim () não

Impressão da equipe:

Médico– () adesão ao tratamento () sem adesão ao tratamento

Nutricionista– () adesão ao tratamento () sem adesão ao tratamento

Marcadores Biológicos:

N	Data	Glicose	Lactato	Triglicéridios	Ácido úrico	Colesterol
1	___/___/___	Valor _____	Valor _____	Valor _____	Valor _____	Valor _____
2	___/___/___	Valor _____	Valor _____	Valor _____	Valor _____	Valor _____
3	___/___/___	Valor _____	Valor _____	Valor _____	Valor _____	Valor _____
4	___/___/___	Valor _____	Valor _____	Valor _____	Valor _____	Valor _____

ANEXO G- QUESTIONÁRIO II

Data de preenchimento: _____

Fale um pouco sobre Glicogenose Hepática:

1 - A Glicogenose Hepática é uma doença genética?

sim não não sei

2 - Se um casal tem um filho com Glicogenose Hepática, qual é a chance dele ter outro filho afetado pelo mesmo problema?

100% 75% 50% 25% 0% não sei

3- Cite pelo menos 5 alimentos que pessoas com Glicogenose Hepática não podem comer: _____

4- Cite pelo menos 5 alimentos que pessoas com Glicogenose Hepática podem comer: _____

5- Quais são os níveis ideais de glicose para o seu parente?

entre 50-120 mg/dL entre 60-120 mg/dL entre 70-120 mg/

entre 50-150 mg/ dL entre 60-150 mg/dL entre 70-150 mg/

6- Cite pelo menos 5 problemas que uma pessoa com Glicogenose Hepática e que não é tratada pode apresentar: _____

7- Até que idade a pessoa com Glicogenose Hepática deve ser tratada com dieta com restrição de açúcares?

até os 5 anos até os 10 anos até os 18 anos por toda a vida

8- Até que idade a pessoa com Glicogenose Hepática deve ser tratada com dieta com amido de milho cru?

até os 5 anos até os 10 anos até os 18 anos por toda a vida

Fale sobre o tratamento:

9 – Caso você ou seu familiar use algum alimento especial (leite, maisena, entre outros), é usado de acordo com as orientações da nutricionista (quantidade e nos horários corretos)?

sempre nunca às vezes

10- Atualmente a dieta é seguida de acordo com as orientações da nutricionista (quantidade e nos horários corretos)?

sempre nunca às vezes

11-o paciente faz atividade física regular? sim não.

Se sim, qual frequência semanal? _____ Qual atividade: _____

12- Apresentou hipoglicemia durante o intervalo da última consulta?

sim não

Fale sobre as dificuldades encontradas:

13- Em sua opinião quais são os problemas associados ao tratamento da Glicogenose Hepática (podem ser marcadas várias alternativas):

o gosto do amido de milho é ruim

a pessoa não pode comer alimentos saborosos, como doces e frutas

a dieta diferente prejudica o convívio com as pessoas sem Glicogenose Hepática

a dieta especial é cara

o governo apresenta falhas no auxílio aos pacientes com Glicogenose Hepática

o transporte até o hospital de clínicas é “caro”

o hospital de clínicas fica longe da minha cidade

não tem nenhum problema, o tratamento é fácil de ser seguido.

outro. Qual? _____

13.1 - Você já tomou o amido de milho cru que o paciente utiliza?

não sim. Se sim, o que você achou? _____

14- Quem prepara o amido de milho cru que o paciente utiliza? Caso seja você, por favor, diga se ele é fácil ou difícil de ser ofertado no horário:

fácil difícil. Se for difícil, diga o motivo: _____