

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE NUTRIÇÃO**

Divair Doneda

**AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES
COM DOENÇA DE GAUCHER EM ACOMPANHAMENTO NO
CENTRO DE REFERÊNCIA ESTADUAL DO RS - BRASIL**

Porto Alegre
2008

Divair Doneda

**AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES COM
DOENÇA DE GAUCHER EM ACOMPANHAMENTO NO
CENTRO DE REFERÊNCIA ESTADUAL DO RS - BRASIL**

Monografia apresentada por **Divair Doneda**
para a disciplina de Trabalho de Conclusão
do Curso de Nutrição, da Faculdade de
Medicina de Universidade Federal do Rio
Grande do Sul.

Orientadora: Ida Vanessa Doderlein Schwartz
Co-orientadora: Cileide Cunha Moulin

Porto Alegre
2008

FOLHA DE APROVAÇÃO DA BANCA EXAMINADORA

DIVAIR DONEDA

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES COM DOENÇA DE GAUCHER EM ACOMPANHAMENTO NO CENTRO DE REFERÊNCIA DO RS - BRASIL

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado à Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de
Medicina, Programa de Pós-Graduação
em Ciências Médicas.

Porto Alegre, 19 de dezembro de 2008.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova o Trabalho de Conclusão de Curso: **Avaliação do estado nutricional de pacientes com doença de Gaucher em acompanhamento no Centro de Referência do RS – Brasil**, elaborado por **Divair Doneda**, como requisito parcial para obtenção do Grau de Bacharel em Nutrição.

Comissão Examinadora:

Prof^ª. Dr^ª. Ingrid Dalira Schweigert (UFRGS)

Prof. Dr. Paulo Dornelles Picon (UFRGS)

AGRADECIMENTOS

Agradeço à professora Ida, pelas excelentes aulas de Genética as quais me estimularam a aprofundar os conhecimentos na área; pelo apoio que recebi em todos os momentos dessa pesquisa; pelo exemplo de profissionalismo, dedicação e ética demonstrada durante nossa convivência.

Agradeço à professora Cileide, pela sensibilidade e altruísmo que a acompanham em todas as suas atividades, por ter contribuído para a realização dessa pesquisa, auxiliando-me inclusive no período de suas férias ou em períodos muito adversos.

Agradeço às colegas da equipe que atende aos doentes de Gaucher, Bárbara, Cristina, Fabiane, Mayna, Mercedes e Taciane, pela excelente parceria.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os tipos mais comuns de doença de Gaucher (DG) são: o tipo I, que é o mais freqüente e não apresenta comprometimento neurológico; o II, agudo e neuropático; e o III, subagudo e neuropático. Todos os tipos caracterizam-se pela heterogeneidade clínica, com manifestações sintomáticas e de intensidade distintas, tais como hepatoesplenomegalia e alterações ósseas e hematológicas. O tratamento com terapia de reposição enzimática (TRE) leva à diminuição do gasto energético despendido, podendo alterar o estado nutricional dos pacientes. **OBJETIVO:** Avaliar o estado nutricional dos pacientes com DG em acompanhamento no *Centro de Referência do Rio Grande do Sul - Brasil (CRDG)*. **METODOLOGIA:** Todos os pacientes atendidos no centro (n=25, masculino=14) foram avaliados em relação ao peso, altura e Índice de Massa Corporal (IMC). Os pacientes foram avaliados em grupos de acordo com o tipo de DG (I e III) e com a faixa etária (adolescentes <20anos= 14; adultos=11 pacientes). Há três adolescentes com DG tipo III (os demais são de tipo I). Todos os pacientes adultos são de tipo I. Para os adolescentes foi calculado o escore-Z para peso, altura e IMC no EpiNut/EpiInfo. Os pacientes em TRE (21/25) foram avaliados em relação ao estado nutricional no período pré e pós-tratamento. **RESULTADOS:** Os pacientes apresentam diferenças quanto ao estado nutricional de acordo com o tipo de doença e com a faixa etária: 7/11 dos pacientes adultos encontra-se eutrófica e 4/11 com sobrepeso; todos os adolescentes com DG tipo I encontram-se eutróficos em relação ao peso e IMC e 1/11 apresenta déficit de altura; e, 2/3 dos de tipo III encontram-se com déficit pñdero-estatural. Dos pacientes em TRE, 18/21 tem DG tipo I (8 adultos e 10 adolescentes) e 3 adolescentes de tipo III. As medianas de idade atual (anos), tempo de tratamento (anos) e dose do período imediatamente anterior (junho de 2003) e imediatamente posterior (julho 2003) à implementação do CRDG e atual (UI/Kg/inf) são, respectivamente, para adultos: 34, 7, 56, 30 e 15; adolescentes, tipo I: 17, 6, 52, 30, 30; e, adolescentes, tipo III: 16, 14, 60, 60, e 60. Os 8 pacientes adultos em TRE apresentaram aumento de IMC após o início da TRE, porém o índice tendeu a estabilizar-se no decorrer no período. Todos os adolescentes com dados prévios disponíveis (8/10) apresentam adequada evolução para peso e IMC; para altura, 1/8 pacientes não alcançou escore-Z adequado. Seus dados de idade e de tratamento são similares aos demais. **CONCLUSÃO:** Os resultados da pesquisa sugerem: que a TRE contribui para o ganho de peso nos adultos no pós-tratamento e melhora de peso e altura nos adolescentes em tratamento e que a desnutrição encontrada em pacientes com DG tipo III deve-se à maior gravidade da doença e, conseqüentemente, menor resposta à TRE desses pacientes.

ABSTRACT

AIMS: The most common types of Gaucher Disease (GD) are: type I, non-neuropathic; type II, acute and neuropathic, and type III, sub-acute neuropathic. All types are characterized by clinical heterogeneity, with symptomatic manifestations of different intensity, such as hepatosplenomegaly, bone and hematological abnormalities, as well as growth retardation. Treatment with enzyme replacement therapy (ERT) leads to a decrease in energy expenditure and may change the nutritional status of patients. **OBJECTIVE:** To assess the nutritional status of patients with GD followed by the *Reference Centre of Rio Grande do Sul/Brazil (CRDG)* (n=25; median age= 19 yrs). **METHODS:** All patients (male = 14/25) were assessed in relation to weight, height and body mass index (BMI), and were evaluated according to the type of GD (I and III) and age (adolescents <20 years= 14 patients; adults= 11 patients). Three adolescents have GD type III (the others have GD type I). All adult patients have GD type I. For adolescents, the Z-scores were calculated for weight, height and BMI in EpiNut/EpilInfo. Patients on ERT (n= 11/25) were assessed in relation to the nutritional status presented at pre-and post-treatment periods. **RESULTS:** The patients showed differences in their nutritional status according to the type of disease and their ages: 7/11 of the adults were eutrophic and 4/11 were overweight; all adolescents with type I were found to be eutrophic according to weight and BMI, but 1/11 presented a stature below to the value expected for his age; and 2/3 of type III presented weight and height below the value expected for their age. Among ERT patients, 18 are of type I (8 adults and 10 adolescents) and 3 adolescents are of type III. The median current age (yrs), duration of treatment (yrs), and ERT dosage immediately before (June/2003) and immediately after the implementation of CRDG (July/2003) and at present (IU/Kg/inf.) are, respectively, for adults: 34, 7, 56, 30 and 15; for type I adolescents: 17, 6, 52, 30, 30; and for type III adolescents: 16, 14, 60, 60 and 60. The adult ERT patients showed an increase in the BMI during treatment. All adolescents with data available for the pre-treatment period (n= 8/10) show adequate progress in the BMI and weight, only 1/8 patients did not achieve an adequate Z-score for height. The data related to age and other treatment variables are similar between this patient and the others. **CONCLUSIONS:** The results of this research suggest that ERT is associated with weight gain in adults and with improvement of height and weight in patients who started treatment in childhood. Malnutrition in patients with type III is probably due to the increased severity of the disease and, consequently, lower response to ERT.

Keywords: Gaucher Disease, Growth, Enzyme Replacement Therapy

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1: Comparação do índice de massa corporal entre os períodos pré-tratamento, pré-Centro de Referência da Doença de Gaucher do Rio Grande do Sul e atual.....	32
Figura 2: Comparação de escore Z de peso para idade entre os períodos pré-tratamento, pré-CRDG e atual.....	35
Figura 3: Comparação de escore Z de estatura para idade entre os períodos pré- tratamento, pré-CRDG e atual.....	36
Figura 4: Comparação de escore Z de IMC para idade entre os períodos pré-tratamento, pré-CRDG e atual.....	37
Figura 5: Média de escore Z para estatura dos adolescentes com doença de Gaucher tipo I durante os anos de 2003 a 2008 com a utilização de 30UI/kg/inf.....	38
Figura 6: Correlação entre tratamento e escore Z de estatura durante o tratamento para um paciente.....	39
Figura 7: Evolução do escore Z do peso para a idade dos três pacientes com doença de Gaucher tipo III.....	41
Figura 8: Evolução do escore Z da estatura para a idade dos três pacientes com doença de Gaucher tipo III.....	41
Figura 9: Evolução do escore Z de IMC dos três pacientes com doença de Gaucher tipo III.....	42
Figura 10: Figura 10 – RX da coluna vertebral, de perfil, de paciente com Doença de Gaucher tipo III	43

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1: Resumo dos trabalhos publicados sobre metabolismo energético na Doença de Gaucher.....	17
Quadro 2: Resumo dos trabalhos publicados sobre a influência da terapia de reposição enzimática no estado nutricional dos pacientes com doença de Gaucher.....	18
Quadro 3: Resumo dos trabalhos publicados sobre excesso de peso, resistência à insulina e Diabetes Mellitus tipo 2 na doença de Gaucher.....	20
Tabela 1: Idade e distribuição dos pacientes por tipo de doença de Gaucher.....	26
Tabela 2: Caracterização do estado nutricional dos pacientes adultos com doença de Gaucher tipo I, incluídos no presente estudo.....	31
Tabela 3: Dados de idade e tratamento dos pacientes adultos com doença de Gaucher tipo I em terapia de reposição enzimática.....	32
Tabela 4: Comparação de dados de tratamento do paciente 3 e dos demais que iniciaram tratamento na adolescência.....	33
Tabela 5: Caracterização do estado nutricional dos adolescentes com doença de Gaucher tipo I.....	34
Tabela 6: Dados de idade e tratamento dos adolescentes com doença de Gaucher tipo I em TRE.....	35
Tabela 7: Dados do paciente 14 com doença de Gaucher tipo I e estatura abaixo do escore Z -2, comparados com os demais pacientes.....	37
Tabela 8: Características dos pacientes adolescentes com doença de Gaucher tipo III quanto à idade e tratamento.....	40
Tabela 9: Pacientes adolescentes com doença de Gaucher do tipo III.....	42

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

A/I	Estatutura para Idade
CB	Circunferência do Braço
CC	Circunferência da Cintura
CMB	Circunferência Muscular do Braço
CQ	Circunferência do Quadril
CRDG	Centro de Referência Estadual de Diagnóstico e Acompanhamento de Pacientes com Doença de Gaucher do Rio Grande do Sul
DCT	Dobra Cutânea Tricipital
DDLs	Doenças Lisossômicas de Depósito
DESN.	Desnutrido
DG	Doença de Gaucher
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DP	Desvio Padrão
DSE	Dobra Subescapular
EIM	Erro Inato do Metabolismo
EP	Excesso de Peso
EN	Estado Nutricional
EUTR.	Eutrofia
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IMC	Índice de Massa Corporal
IMGU	Captação de Glicose Mediada por Insulina
ME	Metabolismo Energético
NIMGU	Captação de Glicose Não Mediada por Insulina
OBES.	Obesidade
OMS	Organização Mundial da Saúde
P/I	Peso para Idade
RI	Resistência à Insulina
RN	Risco Nutricional
RS	Rio Grande do Sul
SNC	Sistema Nervoso Central
SOBR.	Sobrepeso
SUS	Sistema Único de Saúde
TRE	Terapia de Reposição Enzimática

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
1.1	DOENÇA DE GAUCHER.....	11
1.1.1	Epidemiologia.....	12
1.1.2	Diagnóstico.....	13
1.1.3	Manifestações clínicas.....	14
1.1.4	Tratamento.....	14
1.1.5	Centro de Referência para Diagnóstico, Acompanhamento e Tratamento da Doença de Gaucher do Rio Grande do Sul (CRDG).....	15
1.2	DOENÇA DE GAUCHER E NUTRIÇÃO.....	16
1.2.1	Metabolismo energético na doença de Gaucher.....	16
1.2.2	Descontinuidade do crescimento de crianças e adolescentes.....	17
1.2.3	Excesso de peso, resistência à insulina e Diabetes Mellitus tipo 2...	19
1.3	RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA.....	22
2	OBJETIVOS.....	24
2.1	OBJETIVO GERAL.....	24
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
3	METODOLOGIA.....	25
3.1	DELINEAMENTO.....	25
3.2	POPULAÇÃO EM ESTUDO.....	25
3.3	TAMANHO AMOSTRAL.....	26
3.4	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	26
3.5	VARIÁVEIS EM ESTUDO.....	27
3.6	PLANO DE COLETA E ANÁLISE DE DADOS.....	27
3.6.1	Coleta de dados antropométricos.....	27
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	28
3.8	ASPECTOS ÉTICOS.....	29
4	RESULTADOS.....	30
4.1	ESTADO NUTRICIONAL DE ADULTOS COM DOENÇA DE GAUCHER TIPO I.....	30
4.1.1	Pacientes adultos que iniciaram a TRE na adolescência.....	33
4.2	ESTADO NUTRICIONAL DE ADOLESCENTES COM DOENÇA DE GAUCHER TIPO I.....	34
4.3	ESTADO NUTRICIONAL DE ADOLESCENTES COM DOENÇA DE GAUCHER TIPO III.....	40
5	DISCUSSÃO.....	44
5.1	PACIENTES ADULTOS COM DOENÇA DE GAUCHER TIPO I EM TRE.....	44
5.2	ADOLESCENTES DO TIPO I COM DOENÇA DE GAUCHER TIPO I EM TRE.....	46
5.3	ADOLESCENTES COM DOENÇA DE GAUCHER TIPO III EM TRE	49
6	CONCLUSÃO.....	51
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
8	APÊNDICE: Tabela de dados antropométricos	57
9	ANEXO: Termo de consentimento livre e esclarecido.....	58

1 INTRODUÇÃO

A doença de Gaucher é uma doença monogênica rara, que pode causar danos em diversos órgãos e sistemas, e, também, afetar o metabolismo energético. Durante muito tempo, os pacientes recebiam apenas cuidados paliativos, pois não havia um tratamento específico para a doença. No início da década de 90, surgiu uma estratégia terapêutica que modificou a sua história: a terapia de reposição enzimática (TRE). A TRE com imiglucerase é atualmente o padrão-ouro para o tratamento da doença de Gaucher, fazendo parte do componente de medicamentos dispensados em caráter excepcional pelo Ministério da Saúde (MS). A heterogeneidade clínica da doença, aliada à necessidade de tratamento contínuo e de alto custo, torna necessário o acompanhamento sistemático dos pacientes, preferencialmente em centros especializados que possuam uma equipe multidisciplinar de atendimento, como o Centro de Referência do Rio Grande do Sul, Porto Alegre- Brasil (CRDG).

O Protocolo para doença de Gaucher do MS preconiza que os pacientes devem ser tratados com a menor dose clinicamente eficaz de imiglucerase. Existem poucos trabalhos na literatura médica relacionando o efeito da TRE com imiglucerase (inclusive considerando diferentes esquemas posológicos) e estado nutricional dos pacientes. Este trabalho apresenta uma pesquisa que avaliou o estado nutricional dos pacientes do CRDG no período pré-e pós-tratamento, com diferentes doses de imiglucerase.

1.1 A DOENÇA DE GAUCHER

A doença de Gaucher é uma doença genética autossômica recessiva e é a mais comum das doenças lisossômicas. A doença resulta de mutações no gene que codifica a enzima β -glicosidase ácida situado no cromossomo 1q21.31 (gene *GBA*). A falta ou a baixa atividade dessa enzima, também chamada glicocerebrosidase, que atua no metabolismo dos esfingolipídeos, conduz a um progressivo acúmulo de

seu substrato, o glicocerebrosideo, que causa as manifestações clínicas da doença. (GIRALDO, 2001; SOBREIRA, et al., 2007).

As mutações patogênicas mais freqüentemente encontradas no gene *GBA* são para os alelos N370S, L444P e 84GG (CHARROW, et al., 2000). Os pacientes com doença de Gaucher podem apresentar muita variação quanto ao seu fenótipo, e isso está relacionado ao tipo de mutação no gene *GBA* e às proteínas, substratos e metabolismo de cada indivíduo, sendo que alguns destes fatores ainda não estão bem elucidados. Um casal heterozigoto, para a mutação patogênica, tem 25% de chance, em cada gravidez, de ter um filho afetado.

A literatura médica descreve três tipos mais comuns de doença de Gaucher: (1º) o tipo I, conhecido também como tipo adulto ou não-neuropático, que é o mais comum e caracterizado pelo quadro visceral e hematológico e pela ausência de comprometimento neurológico; (2º) O tipo II, ou forma neuropática aguda, no qual as manifestações clínicas são muito precoces e há comprometimento neurológico importante e grave; e (3º) o tipo III, ou forma neuropática subaguda, semelhante ao Tipo II, porém menos precoce e menos grave.

Os pacientes com doença de Gaucher tipo II, manifestação mais grave da mesma, têm uma expectativa de vida muito curta e morrem ainda na primeira infância, geralmente antes dos três anos de idade. O comprometimento neurológico inclui degeneração mental e convulsões.

1.1.1 Epidemiologia

A doença de Gaucher tem uma baixa incidência mundial, encontrando-se no grupo das enfermidades raras ou pouco freqüentes (inferior a cinco casos por 10.000 habitantes). Estima-se uma incidência de doença de Gaucher tipo I de 1/200.000 recém-nascidos vivos (RNs) em populações não-judias (GIRALDO, et al., 2001). Nos Estados Unidos, estima-se uma incidência de 1/40.000 – 60/000 RNs e entre os descendentes de judeus Ashkenazi a incidência é de 1/400 a 1/1.000 RNs. (SOBREIRA et al., 2007). No Brasil, existem aproximadamente 500 pacientes diagnosticados com a doença. No Rio Grande do Sul, no Centro de Referência Estadual para Diagnóstico, Acompanhamento e Tratamento da Doença de Gaucher

(Centro de Referência Estadual/CRDG) são acompanhados 25 pacientes. Desses, 22 são pacientes com doença de Gaucher tipo I.

1.1.2 Diagnóstico

O diagnóstico da doença de Gaucher é feito através da demonstração da redução da atividade da enzima β -glicocerebrosidase em células nucleadas (CHARROW et al., 1998). A dosagem da enzima nos leucócitos do sangue ou em fibroblastos encontra-se de 10 a 30% abaixo do normal nos pacientes com a doença de tipo I (FOST et al., 2003). A limitação deste método é que ele não consegue distinguir os tipos de doença de Gaucher, nem a gravidade da mesma. O teste molecular analisa as mutações e confirma o diagnóstico trazendo informações adicionais, já que algumas das mutações estão relacionadas à gravidade da doença.

Existem outros métodos que não confirmam a doença, mas podem sugerir a mesma, tais como:

- **Diagnóstico citológico:** analisa a morfologia das células dos tecidos afetados, por exemplo, fígado, baço, medula óssea, pele, etc. As células de Gaucher (monócitos transformados) são espumosas, de forma arredondada ou ovalada, com o núcleo geralmente único, situado em posição excêntrica.
- **Medida da atividade da quitotriosidase:** a quitotriosidase é uma enzima secretada por macrófagos ativados que se encontra elevada na doença de Gaucher e menos intensamente em outras doenças lisossômicas (DDLs). Essa enzima também pode ser utilizada para avaliação da resposta terapêutica, pois sua atividade diminui com o tratamento.

A identificação de um erro inato do metabolismo (EIM), mesmo em doenças com quadros muito graves e sem tratamento disponível (como é o caso de doença de Gaucher tipo II), é importante para aconselhamento genético e para tornar possível o diagnóstico pré-natal em uma futura gestação. No caso de doenças com tratamento disponível, o diagnóstico precoce permite a introdução da terapia adequada antes que os possíveis danos possam se instalar, permitindo uma vida o mais normal possível. Na doença de Gaucher tipo I e III, a Terapia de Reposição Enzimática evita, minimiza ou posterga as organomegalias, o dano ósseo, problemas hematológicos e outras manifestações clínicas.

1.1.3 Manifestações clínicas

A doença de Gaucher caracteriza-se pela heterogeneidade clínica. Alguns pacientes com doença de Gaucher apresentam poucos sintomas; outros têm uma clínica mais intensa. No tipo I, quando a manifestação é precoce, geralmente as crianças apresentam um menor desenvolvimento estato-ponderal, ou seja, retardo no crescimento. No tipo adulto, certas manifestações clínicas, tais como o cansaço crônico, somente são compreendidas retrospectivamente quando os pacientes passam a fazer terapia de reposição enzimática e são observadas melhorias em seu bem-estar. Geralmente, a primeira manifestação da doença é a esplenomegalia, podendo ocorrer simultaneamente hepatomegalia. Também podem ocorrer (1) manifestações ósseas: dor óssea, osteopenia, osteoporose e necrose avascular; (2) alterações hematológicas: anemia, citopenia e trombocitopenia; e, (3) bioquímicas: alterações no quitotriosidase, etc. (GIRALDO et al., 2001). Os sintomas neurológicos nos pacientes de tipo III são vagarosamente progressivos e aparecem mais tardiamente do que os sintomas nos pacientes do tipo II da doença. Os sintomas neurológicos do tipo III incluem regressão neurológica e convulsões.

1.1.4 Tratamento

Durante muitos anos, a doença de Gaucher foi contornada com o tratamento sintomático e com medidas paliativas, tais como a esplenectomia, utilizada para atenuar o atraso no crescimento, as citopenias e a compressão abdominal. Atualmente, o tratamento de escolha é o da terapia de reposição enzimática (TRE), disponível a partir da década de 90. Essa terapia tem permitido a melhoria da qualidade de vida para os seus portadores através da reversão de muitos sintomas. (MISTRY and ABRAHAMOV, 1997). Entretanto, a quantidade de enzima necessária para manter a qualidade de vida e a reversão dos sintomas ainda é controversa. Por isso, é muito importante haver um monitoramento sistemático dos pacientes para encontrar a menor dose eficiente para cada um deles.

A TRE utilizada nos pacientes da doença de Gaucher é um tratamento de alto custo (de 100 a 300 mil dólares/ano por paciente). No Brasil, esse tratamento é custeado pelos governos Federal e Estadual. O tratamento deve ser administrado mediante infusões do medicamento a cada catorze dias, sob a supervisão de um

profissional da saúde treinado (médico, enfermeiro, etc.). No manejo da medicação, principalmente em locais que atendem a diversos pacientes, é importante a presença de um farmacêutico para o monitoramento da adequação e fracionamento das doses. A resposta à TRE é distinta de acordo com os tipos da doença de Gaucher, sendo que os pacientes do tipo I são os que melhor respondem a ela.

1.1.5 Centro de Referência para Diagnóstico, Acompanhamento e Tratamento da Doença de Gaucher do Rio Grande do Sul (CRDG)

O CRDG foi criado em julho de 2003 com o objetivo de centralizar o diagnóstico, o acompanhamento e o tratamento do pacientes com doença de Gaucher do estado. Ele integra o Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e atua em parceria com a Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul (HCPA – SES/RS) (KRUG, 2007). O CRDG conta com equipe multidisciplinar para atender integralmente os pacientes. Alguns desses pacientes fazem a TRE no próprio HCPA, e outros em serviços de saúde de suas cidades, ou ainda, em suas próprias residências, porém sempre acompanhados de profissionais capacitados à administração desse medicamento. O acompanhamento clínico de todos os pacientes é feito no ambulatório de Genética do HCPA.

Com a criação do CRDG foram unificadas as condutas de prescrição da TRE e efetuadas alterações nas doses de muitos pacientes para adequá-las ao Protocolo Clínico e às Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (BRASIL, 2002; PICON, 2002). Este se fundamenta na Medicina baseada em evidências, orienta a utilização da menor dose eficaz de imiglucerase, dentro de uma política de uso racional de medicamentos. A média (\pm DP) da quantidade de enzima por paciente que era de $53,5 \pm 17,5$ UI/Kg/Infusão no período imediatamente pré-centro, passou para $33,2 \pm 12,8$ no pós-centro imediato, e, atualmente, é de $29,3 \pm 13,5$ UI/kg/inf.. No período pré-CRDG, havia irregularidade no fornecimento do medicamento, situação que foi normalizada com a criação do centro. Atualmente, a dose prescrita é recebida regularmente pelos pacientes a não ser que ocorra alguma interferência clínica ou falta de adesão regular ao tratamento.

1.2 DOENÇA DE GAUCHER E NUTRIÇÃO

As estratégias de busca sobre pesquisas que relacionam doença de Gaucher e o estado nutricional (ou nutrição) revelaram que existem muito poucos trabalhos sobre esse tema. Um estudo brasileiro de 2002 refere que o *estado nutricional não tem sido abordado na literatura*, e parece que a situação não se modificou desde então, salvo por este trabalho (OLIVEIRA et al., 2002). Contudo, embora existam poucos trabalhos específicos, alguns estudos tangenciam essa temática, notadamente sobre três aspectos: a) o hipermetabolismo energético dos pacientes com doença de Gaucher não tratados (BARTON et al., 1989; CORSSMIT et al., 1995; LANGEVELD et al., 2007a); b) a descontinuidade do crescimento de crianças e adolescentes, assim como o atraso puberal de adolescentes com doença de Gaucher sem tratamento (DRELICHMAN et al., 2007; HIROYUKI et al., 2001; KAPLAN, et al., 1996; KAULI et al., 2000; ZIMRAN et al., 2000); e, c) o excesso de peso, a resistência à insulina e o Diabetes Mellitus tipo 2 em pacientes adultos tratados com TRE (LANGEVELD et al., 2007b; LANGEVELD et al., 2007c).

1.2.1 Metabolismo energético na doença de Gaucher

O metabolismo energético de pacientes com doença de Gaucher foi avaliado por calorimetria indireta em pesquisas feitas pelos pesquisadores acima citados (BARTON et al., 1989; CORSSMIT et al., 1995; LANGEVELD et al., 2007a), ficando constatado que a doença provoca um hipermetabolismo, de modo que o gasto energético é aumentado de 24 a 44%. De acordo com Barton et al., a equação Harris-Benedict pode subestimar o gasto energético em repouso em até 20%. O hipermetabolismo da doença é responsável pelo inadequado crescimento de crianças e adolescentes, que não estão em tratamento.

A princípio, esse hipermetabolismo não é observado em outras doenças lisossômicas com hepatoesplenomegalias (BARTON et al., 1989) e, a despeito de terem sido aventadas algumas hipóteses, as suas causas ainda não foram bem elucidadas. O tratamento com TRE consegue reverter a maioria das manifestações clínicas, mas obtém uma resposta parcial em relação às alterações metabólicas da doença de Gaucher (LANGEVELD et al., 2007a). O Quadro 1 mostra o resumo dos trabalhos publicados sobre o metabolismo energético na doença de Gaucher.

Quadro 1 - Resumo dos trabalhos publicados sobre metabolismo energético na doença de Gaucher.

AUTORES	PAÍS	NÚMERO	MÉTODO AVALIAÇÃO	RESULTADOS
BARTON et al., 1989	EUA	25 c/DG tipo I + 2 controles	Calorimetria indireta	Gasto energético ≈44% maior que os controles.
CORSSMIT et al., 1995	Holanda	7 c/DG tipo I e 7 controles	Calorimetria indireta	Gasto energético ≈24% maior que a população em geral.
HOLLAK et al., 1997	Holanda	12 c/DG tipo I adultos e 7 controles	Calorimetria indireta. Avaliação pré-tratamento e após 6 meses de TRE	Gasto energético ≈25% maior que os controles. Após 6m, diminuiu para 20% no mínimo. A TRE melhora o hipermetabolismo e organomegalia em doença de Gaucher.
LANGEVELD et al., 2007a	Holanda	12 c/DG tipo I adultos	Calorimetria indireta. O GEB foi relacionado aos níveis circulantes de T ₃ , rT ₃ e fT ₄	Antes da terapia, o GEB não foi significativamente correlacionado com os níveis circulantes de T ₃ , rT ₃ e fT ₄ . Depois do tratamento, ocorreu diminuição do GEB (-5,6 a -0,7 Kcal/kg por 24h). Este decréscimo de energia consumida foi acompanhado de ganho de peso em 6/8 pacientes, mas não está correlacionado a mudanças nos níveis circulantes de T ₃ , rT ₃ e fT ₄ .

DG – doença de Gaucher; GEB – Gasto Energético Basal; TRE – Terapia de Reposição Enzimática; T₃ - tri-iodotironina; rT₃ - triiodotironina reversa; fT₄ - tiroxina livre
 Fonte: Doneda, 2008.

1.2.2 Descontinuidade do crescimento de crianças e adolescentes

As crianças e adolescentes com doença de Gaucher sem tratamento costumam apresentar déficit estatura-ponderal: eles apresentam tanto peso, quanto estatura abaixo do esperado para a idade. Quando as manifestações clínicas são precoces, a doença de Gaucher costuma ser mais grave e, por isso, é muito importante que os pacientes sejam monitorados com especial atenção quanto ao crescimento, mesmo quando em tratamento com TRE. Essa atenção é necessária também para crianças e adolescentes que aparentemente estejam com crescimento adequado para a idade, pois podem estar com a estatura abaixo da expectativa quando comparados com a estatura de seus pais. (CHARROW et al., 1998; ZEVIN et al., 1993).

O atraso no crescimento de pacientes com doença de Gaucher ocorre, entre outros fatores, porque a doença aumenta o gasto energético basal desses pacientes de 24 a 44% (BARTON et al., 1989; CORSSMIT et al., 1989; LANGEVELD et al.,

2007a). Além do déficit ponderal, também foi observado atraso na maturação sexual de adolescentes com doença de Gaucher do tipo I (KAULI et al., 2000). Depois de seis a doze meses de TRE, o metabolismo energético volta aos níveis considerados normais (LANGEVELD et al., 2007a), e os pacientes tendem a retomar os níveis ideais de crescimento e adequação aos diferentes estágios puberais, os quais podem ser acompanhados com a utilização da metodologia de Tanner (CHARROW., 1998). O Quadro 2 mostra um resumo dos trabalhos publicados sobre a influência da terapia de enzimática no estado nutricional dos pacientes com doença de Gaucher.

Quadro 2 - Resumo dos trabalhos publicados sobre a influência da terapia de reposição enzimática no estado nutricional dos pacientes com doença de Gaucher.

AUTORES	PAÍS	NÚMERO	DELINEAMENTO	RESULTADO
DRELICHMAN et al., 2007;	Argentina	5 pacientes com DG tipo I	Análise retrospectiva de pacientes com DG antes, durante e após a interrupção da TRE.	3/5 pacientes apresentaram retardo de crescimento após interrupção de TRE.
HIROYUKI I, et al., 2000	Japão	13 pacientes com DG tipo I	Análise retrospectiva de pacientes com DG antes e aos 6, 12, 24 e 36 meses de TRE com três esquemas de doses (UI/Kg/inf): L - Alta: 60 por 36 meses (n=5); M - Média: 60 por 6m, 30 por 6m e após 15 até 36 meses (n=5); S - Baixa: 60 <6m e após entre 30 e 15 (n=3)	As baixas doses podem ser insuficientes para promover o crescimento adequado de crianças com doença de Gaucher.
KAPLAN et al., 1996	EUA	18 pacientes acompanhados pelo autor + 81 do Gaucher Group Registry	Análise retrospectiva de pacientes com DG antes e durante o tratamento. O crescimento foi comparado com gênero, idade e dose de TRE.	Crescimento linear normal no 1º ao 2º ano de vida, depois desacelera. A média do escore- Z dos pacientes antes do tratamento foi de - 1,49; após 1,6 anos o escore- Z foi de - 1,01.
KAPLAN et al., 2006	EUA	887 pacientes Gaucher Group Registry com DG tipo I com menos de 18 anos e que não recebiam TRE.	Estudo longitudinal observacional. Dados dos pacientes registrados no grupo de 1989 a 2005.	Atraso no crescimento de 34%. Explicação para o menor crescimento em pacientes com diagnóstico antes dos 6 anos: eles têm uma doença mais severa e com manifestações mais precoces que os demais.
Continua na próxima página.				

Continuação da página anterior.				
AUTORES	PAÍS	NÚMERO	DELINEAMENTO	RESULTADO
KAULI R et al., 2000	Israel	57 pacientes com DG tipo I.	Análise retrospectiva do crescimento e puberdade, gravidade da doença, esplenectomia e dose de TRE.	Desaceleração no crescimento no período entre 3-5 e 7-10 anos de idade com atraso da puberdade mais significativo em doentes mais severos.
OLIVEIRA et al., 2002	Brasil	13 pacientes com DG.	Estudo prospectivo e observacional dos pacientes admitidos entre 1986 e 2000, em TRE não regular.	O escore Z de peso ao diagnóstico variou de -2,10 e +1,98 (média -0,71) e após o término do seguimento variou de -2,21 a +1,16 (média -0,97) O escore Z de estatura ao diagnóstico variou de -3,39 e +2,64 (média -1,18) e após o término do seguimento ficou entre -3,98 e +1,39 (média -0,91). A desnutrição aumentou durante o seguimento de 26 para 48%.
SOBREIRA e BRUNIERA, 2008	Brasil	Para a apreciação nutricional foram avaliados 41 pacientes com DG tipo I que iniciaram a TRE antes de 16 anos de idade.	Estudo retrospectivo e prospectivo de pacientes com DG tipo I e, pelo menos, 24 meses da TRE. Os parâmetros foram avaliados no período pré-TRE e aos 6, 12, 18 e 24 meses de tratamento.	Antes do início da TRE, 46,3% apresentavam baixa estatura. Após 24 meses de tratamento, com dose média de TRE de 35U/Kg a cada 2 semanas, o percentual de baixa estatura caiu para a metade do inicial.
ZEVIN, et al., 1993	Israel	34 crianças e adolescentes com DG tipo I	Estudo retrospectivo de pacientes de 2-18 anos de idade (meninas 2-16 anos) que foram avaliados de 10/1989 a 04/1992.	26% das crianças e adolescentes com DG tipo I estavam abaixo do percentil 3 para peso e 30% para estatura antes do tratamento.

DG – doença de Gaucher; TRE – terapia de reposição enzimática.

Fonte: Doneda, 2008.

1.2.3 Excesso de peso, resistência à insulina e Diabetes Mellitus tipo 2

Uma pesquisa realizada numa coorte de pacientes com doença de Gaucher, após alguns anos de tratamento com TRE, revela que houve: a) aumento de peso durante o tratamento; e, b) expressivo número de indivíduos que desenvolveram Diabetes Mellitus tipo 2. Em relação ao aumento de peso, a pesquisa mostra que a prevalência do excesso de peso não foi diferente do observado em estudos da

população em geral, no entanto, o ponto de partida foi bem diferente: os pacientes com doença de Gaucher partiram de um patamar mais baixo de peso ao início de TRE (mesmo considerando as megalias). Conseqüentemente apresentaram um aumento de peso mais expressivo que a população em geral. (LANGEVELD et al., 2007b).

Uma hipótese, sugerida pela pesquisadora acima mencionada para explicar o excesso de peso observado, é que o tratamento com TRE diminui o hipermetabolismo da doença de Gaucher, mas os pacientes não ajustam a ingestão calórica às novas necessidades energéticas, vindo a apresentar este ganho de peso superior ao observado em outras populações. Já o desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2 pode estar relacionado aos níveis mais baixos de adiponectina no plasma de pacientes com doença de Gaucher do que em seus controles saudáveis, o que levaria à diminuição da resistência à insulina, observada nestes pacientes. É importante referir que o metabolismo da glicose encontra-se alterado em pacientes com doença de Gaucher (CORSSMIT et al., 1995; HOLLAK et al., 1997), o que poderia, aliado ao excesso de peso, predispor os pacientes a um maior risco de desenvolver Diabetes Mellitus tipo 2.

O monitoramento sistemático do estado nutricional dos pacientes, principalmente dos adultos, pode detectar pequenas alterações no peso, principalmente aumento de gordura na região abdominal – que predispõe à síndrome metabólica – (NAKAZONE et al., 2007) e orientar quanto aos cuidados necessários para minimizar os riscos de resistência à insulina e desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2 (STEEMBURGO et al., 2007). O Quadro 3 mostra um resumo dos trabalhos publicados sobre esse tema na doença de Gaucher.

Quadro 3 - Resumo dos trabalhos publicados sobre excesso de peso, resistência à insulina e Diabetes Mellitus tipo 2 na doença de Gaucher.

AUTORES	PAÍS	NÚMERO	METODOLOGIA	RESULTADO
CORSSMIT et al., 1995	Holanda	7 com DG tipo I e 7 controles saudáveis sem história familiar de DM2	Estudo caso-controle pareado. Foi administrada carga de carboidrato nos 3 dias anteriores ao estudo. Foi medida a atividade da glicose, concentração de glicose, insulina, peptídeo C, glucagon, epinefrina, norepinefrina, cortisol e GH.	A concentração de glicose não foi diferente entre os grupos. Entretanto, nos controles, após 16-22 h de jejum a concentração diminuiu, porém não nos pacientes com DG. O aumento da produção basal da glicose não parece ser explicado por mecanismos endócrinos.
Continua na próxima página				

Continuação da página anterior.				
AUTORES	PAÍS	NÚMERO	METODOLOGIA	RESULTADO
HOLLAK et al., 1997	Holanda	12 com DG tipo I adultos e 7 controles	Avaliação pré-tratamento e após 6m TRE.	O aumento da produção de glicose persistiu mesmo com a utilização da TRE.
LANGEVELD et al., 2007b	Holanda	42 com DG tipo I, adultos, 35 em TRE	Estudo transversal de prevalência de sobrepeso e resistência à insulina e DM2 em pacientes com DG tipo I sem história prévia de DM. Foram determinados: quitotriosidase, glicose e insulina, no plasma, e resistência à insulina. Foi avaliada a prevalência de sobrepeso (IMC). Considerou-se ganho de peso aumento mínimo de 1Kg.	Os dados retrospectivos de antes da TRE apontam nenhum caso de DM2, uma mediana de IMC de 23,3 e uma prevalência de sobrepeso de 16%. Após a TRE, a mediana de IMC foi de 25,7, a prevalência de DM2 de 8,2%, a de resistência à insulina de 6%, e a de sobrepeso de 56%. Durante 11 anos de TRE os pacientes ganharam \approx 6Kg ou 2,4Kg/m ² . O grupo não tratado (n=7) apresentou inicialmente 14% de sobrepeso e após 8 anos 57%, e nenhum caso de resistência à insulina ou de DM2.
LANGEVELD et al., 2007c	Holanda	28 com DG tipo I (26 em TRE, 2 SRT) e 26 controles	Acompanhamento de uma coorte de 1993 a 2001. Foi medida a concentração de adiponectina sérica nos pacientes e controles.	Os níveis de concentração de adiponectina encontraram-se reduzidas nos pacientes com DG. Não houve correlação entre os níveis de adiponectina e de glicose e insulina. Com a TRE os níveis de concentração de adiponectina subiram mas ainda permaneceram abaixo do nível dos controles. Hipótese: a excessiva produção de glicose hepática é para fazer frente ao consumo aumentado de glicose pelos macrófagos armazenados e a hipoadiponectina pode ter um papel regulador para prevenir a hipoglicemia nesta condição.
LANGEVELD et al., 2008	Holanda	6 pacientes com DG sem sobrepeso e 6 controles (masculinos)	Estudo caso-controle pareado por sexo, idade e IMC. Avaliação da influência do armazenamento de esfingolipídeos no metabolismo da glicose corporal e dos ácidos graxos, medidos em 3 momentos: estado basal, Durante um clamp euglicêmico e hiperglicêmico com somatostatina medindo a NIMGU e durante um clamp euglicêmico hiperinsuliêmico medindo a IMGU, usando isótopos estáveis.	A NIMGU não foi diferente entre os pacientes e os controles. A IMGU foi mais baixa nos pacientes com DG. A supressão da lipólise através da insulina tendeu a ser menos efetiva em pacientes com DG. Os pacientes com DG tipo I demonstram maior resistência periférica à insulina, comparada aos seus controles.
Continua na próxima página				

Continuação da página anterior.				
AUTORES	PAÍS	NÚMERO	METODOLOGIA	RESULTADO
UCAR et al., 2008	Turquia	14 com DG tipo I (masc. 7) e 14 controles	Estudo transversal, monocêntrico, caso-controle pareado por sexo, idade e IMC. Pacientes com DG tipo I confirmada em TRE, com IMC menor que 25 e sem comorbidades severas. Foi avaliado volume de fígado, baço, comprometimento esquelético, peso, estatura e IMC. Foi medida a glicose, a concentração de insulina, os triglicerídeos e o nível de ácidos graxos livres, no plasma.	Um paciente apresentou resistência à insulina. Não foi significativa a diferença entre a mediana de glicose em jejum dos DG e dos controles, porém a diferença da mediana de glicose após sobrecarga foi significativa. Em ambos os momentos os níveis de insulina foram significativamente maiores nos pacientes que nos controles. Os triglicerídeos e ácidos graxos também foram maiores nos pacientes com DG. Elevados níveis de insulina foram positivamente correlacionados com ácidos graxos livres, triglicerídeos e escore de gravidade.

EP – Excesso de Peso; RI – Resistência à insulina; DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2; GH – Hormônio do crescimento; NIMGU - captação de glicose não mediada por insulina; IMGU - captação de glicose mediada por insulina; IMC - índice de massa corporal.

Fonte: Doneda, 2008.

1.3 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

Os pacientes com doença de Gaucher apresentam um conjunto de manifestações clínicas que requerem um efetivo acompanhamento clínico de equipe multidisciplinar. A doença predispõe ao desenvolvimento de doenças viscerais, ósseas, hematológicas; os pacientes com manifestação precoce da doença podem apresentar, ainda, comprometimento no crescimento e atraso puberal devido ao hipermetabolismo da doença. Com o tratamento, o metabolismo do paciente tende à normalidade, porém é necessário o acompanhamento para observar a adequação do seu estado nutricional.

Um estudo recente (SOBREIRA et al., 2007) comparou os dados do grupo de pacientes brasileiros e do resto do mundo. Em virtude dos dados encontrados, os autores sugerem que existe um fenótipo heterogêneo entre os pacientes de Gaucher tipo I em diferentes populações. De acordo com esse estudo, os pacientes brasileiros parecem ter uma forma de doença mais grave e de aparecimento mais precoce. A avaliação nutricional a ser feita poderá indicar se a gravidade da doença também se reflete nos dados antropométricos, que tanto poderão ser reflexos da

própria doença quanto de uma dieta alimentar insuficiente ou inadequada. Por exemplo, um paciente com baixo nível de cálcio pode evoluir mais facilmente que outro para um quadro de osteopenia e osteoporose, comum em pacientes com doença de Gaucher, e é importante distinguir se o nível desse mineral baixou em decorrência da doença ou de uma dieta pobre nos micronutrientes relacionados, para ter a conduta mais adequada evitando as possíveis comorbidades.

Os pacientes atendidos no CRDG não vinham sendo monitorados de maneira sistemática quanto ao seu estado nutricional. Como eles se encontravam no período do pré-tratamento? Como foi a evolução de seus dados antropométricos durante o tratamento? Atualmente eles se encontram eutróficos quanto ao seu peso e estatura? Essa possível melhoria nutricional atinge igualmente pacientes de diferentes faixas etárias, sexo e gravidade da doença (aos de tipo I e III da doença de Gaucher)?

Os indicadores mais comuns de estado nutricional como o peso e estatura apresentam limitações para um diagnóstico nutricional adequado, pois alguns pacientes podem continuar apresentando organomegalias mesmo com o tratamento. Nesse sentido, uma avaliação com outros indicadores antropométricos como dobras e circunferências são de grande utilidade para um diagnóstico nutricional mais preciso. Este trabalho se propõe a avaliar o estado nutricional dos pacientes nos períodos pré e pós-tratamento, e estabelecer, a partir daqui, um protocolo para aferição e acompanhamento da evolução dos dados antropométricos e progresso nutricional de todos os pacientes atendidos nesse centro.

2 OBJETIVOS

Este capítulo trata de apresentar os objetivos que nortearam a pesquisa.

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o estado nutricional de pacientes com doença de Gaucher em acompanhamento no Centro de Referência Estadual do Rio Grande do Sul.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar os dados antropométricos dos pacientes pré e pós-terapia de reposição enzimática (TRE)
- Caracterizar a adequação do crescimento estato-ponderal de crianças e adolescentes após a intervenção terapêutica.
- Estabelecer um protocolo de avaliação nutricional dos pacientes atendidos no CRDG para acompanhamento nutricional de longo prazo.
- Relacionar o estado nutricional com as diferentes doses de reposição enzimática administradas.

3 METODOLOGIA

O presente capítulo descreve os métodos utilizados na pesquisa para coleta e análise dos dados.

3.1 DELINEAMENTO

- Estudo longitudinal (retrospectivo e prospectivo), observacional, de pacientes com a doença de Gaucher, com controle histórico.

3.2 POPULAÇÃO EM ESTUDO

- Pacientes com doença de Gaucher atendidos pelo Centro de Referência Estadual do Rio Grande do Sul. Foi realizado um levantamento que indicou 25 pacientes em atendimento no CRDG até setembro de 2008.
- Foram incluídos todos os pacientes que apresentaram diagnóstico de doença de Gaucher, de ambos os sexos, e que concordaram em participar do estudo (ver Anexo 2).
- A população em estudo foi avaliada considerando o grupo de pacientes em geral e subgrupos de acordo com a faixa etária, tipo de doença e em diferentes períodos (respectivamente: crianças/adolescentes e adultos, doença de Gaucher tipo I e tipo III e período pré e pós-tratamento).
- A Organização Mundial da Saúde circunscreve o período da adolescência à segunda década da vida (de 10 a 19 anos). No entanto, a lei brasileira restringe esse período, pois considera adolescente a faixa etária de 12 a 18 anos. Conseqüentemente ocorre um descompasso entre a faixa etária do Estatuto da

Criança e do Adolescente e a da Organização Mundial da Saúde, também adotada pelo Ministério da Saúde. Nesta pesquisa, consideraram-se adolescentes os pacientes com idade de 10 a 19 anos (BRASIL, 2005; ONIS, 2007).

3.3 TAMANHO AMOSTRAL

- Esta foi uma amostra de conveniência. Foram incluídos todos os pacientes que apresentaram diagnóstico de doença de Gaucher, de ambos os sexos, que concordaram em participar do estudo (ver Anexo 2) e em acompanhamento no CRDG.

3.4 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Atualmente 25 pacientes estão sendo acompanhados no CRDG: 21 estão fazendo tratamento de reposição enzimática (TRE com imiglucerase); um está recebendo miglustate (tratamento oral) e três estão sem tratamento. Os dados dos pacientes incluídos no estudo estão descritos na tabela abaixo (Tabela 1).

Tabela 1 - Idade e distribuição dos pacientes por tipo de doença de Gaucher

Dados	Amostra total (n=25)	Idade por subgrupo		
		Adultos tipo I (n=11)	Adolescentes tipo I (n=11)	Adolescentes tipo III (n=3)
Sexo M:F	14:11	6:5	6:5	2:1
Mediana Idade (anos)	19	32	17	16
Amplitude Inter Quartil (anos)	13	20	3	4

Fonte: Banco de Dados do CRDG/HCPA.

- Os pacientes com doença de Gaucher, atendidos no centro, foram avaliados no período atual em relação ao peso, estatura, índice de massa corporal (IMC), circunferências do braço (CB), muscular do braço (CMB) e da cintura (CC) e dobras cutâneas tricipital (DCT) e subescapular (DSE). Somente foram avaliados quanto aos efeitos do tratamento, os pacientes atualmente em TRE. O estado nutricional deles foi verificado em três momentos: no período imediatamente

anterior ao tratamento, no período pré-centro de referência, em que houve um ajuste nas doses de TRE prescritas, e no momento atual. Os pacientes foram avaliados em subgrupos de acordo com o tipo de doença de Gaucher (I e III) e a faixa etária (adolescentes e adultos). Para o subgrupo de adolescentes utilizou-se medidas de desvio-padrão expressas no escore-Z para peso, estatura e IMC. Escore Z entre +2 e -2 foram considerados adequados.

3.5 VARIÁVEIS EM ESTUDO

- Peso, estatura, índice de massa corporal (IMC), dobras (tricipital e subescapular) circunferências (do braço, muscular do braço e da cintura) e quantidade da enzima recebida.

3.6 PLANO DE COLETA E ANÁLISE DE DADOS

O plano de realização do estudo desenvolvido envolveu a coleta de dados antropométricos (retrospectivo e prospectivo).

As variáveis em estudo foram analisadas considerando o grupo total de pacientes (idade, idade de diagnóstico, tempo de tratamento, dose de enzima, etc.) e em subgrupos: crianças e adolescentes, adultos, doença de Gaucher tipo I e III, etc.

3.6.1 Coleta de dados antropométricos (retrospectivo e prospectivo)

- Observação da evolução dos dados antropométricos antes da TRE e no decorrer do tempo, através de buscas de peso e estatura nos prontuários durante o recebimento da TRE (indicando a quantidade de enzima recebida em diferentes períodos).
- Coleta dos dados antropométricos complementares (circunferência do braço, da cintura e dobra cutânea tricipital e subescapular) durante as consultas para avaliação nutricional atual (Anexo 1).
- As medidas antropométricas (atuais) foram coletadas em uma das consultas durante o ano de 2008.

- As medidas antropométricas utilizadas compreenderam peso (com roupas leves e sem sapatos) e estatura. Para tal foram utilizadas: balança antropométrica marca Filizola®, modelo Personal de 2 a 180Kg com precisão de 100 gramas, estadiômetro Tonelli & Gomes de 40 a 220 cm com precisão de 1 milímetro e fitas métricas de fibra de vidro. Para as dobras cutâneas, foi utilizado um adipômetro (plicômetro) científico Lange®.
- A classificação do estado nutricional para adultos foi feita pelo IMC com base nas diretrizes da OMS (1997, 2006, 2007). O IMC foi calculado pela seguinte fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Estatura}^2 (\text{m})} \text{ m}^2$$
- Para adolescentes foi utilizado o escore Z de Estatura por Idade (E/I), Peso por Idade (P/I) e IMC calculados pelo EpiInfo/ EpiNut versão 3.4.1.
- A classificação do escore Z para peso, estatura e IMC foi feita com base nas diretrizes da OMS (WHO, 1995), que considera como adequado o escore Z entre -2 e +2.
- O cálculo da CMB foi feito de acordo a fórmula:

$$\text{- CMB (cm)} = \text{CB (cm)} - [\text{DCT (mm)} \times 0,314]$$
- A classificação da dobra cutânea tricípital para adolescentes com doença de Gaucher de tipo III, bem como da soma das dobras tricípital e subescapular para os demais pacientes, foi realizada de acordo com Frisancho (1990).

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As médias, medianas, desvio-padrão e amplitude inter-quartil foram calculadas na planilha eletrônica Excel 2007.

Para comparação de variáveis contínuas entre grupos e subgrupos (pré e pós-tratamento), foram utilizados os seguintes testes não-paramétricos: teste U de Wilcoxon-Mann-Whitney (variáveis com distribuição assimétrica). Para comparação do estado nutricional em diferentes momentos do tratamento foi utilizado o teste de Friedman para três ou mais grupos emparelhados (variáveis com distribuição assimétrica). Para correlação entre tratamento e estado nutricional foi utilizada a correlação de Spearman para dados com distribuição assimétrica.

Para o nível de significância, foi adotado o valor de p igual ou inferior a 5%.

3.8 ASPECTOS ÉTICOS

Os pacientes do CRDG envolvidos neste estudo preencheram o termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2). Nesse termo, foram expostos os objetivos do trabalho, assim como as explicações resumidas sobre a patologia.

O presente estudo foi submetido à aprovação do Comitê de Ética do Hospital de Clínicas Porto Alegre (Projeto 08-204).

Os resultados desta pesquisa serão apresentados em congressos e eventos científicos além de, conforme aceitação, serem publicados em revistas especializadas. Os dados analisados serão repassados aos colegas responsáveis pela gestão e planejamento de saúde, a fim de que possam ser utilizados como base para a escolha de estratégias de tratamento e monitoramento dos pacientes com doença de Gaucher.

4 RESULTADOS

Entre os 25 pacientes avaliados, 22 possuíam doença de Gaucher tipo I (11 adultos e 11 adolescentes) e 3 possuíam a de tipo III (todos adolescentes). Em relação ao tratamento, 21/25 estavam em Terapia de Reposição Enzimática com imiglucerase (TRE), 1/25 em tratamento oral com inibidor de síntese de substrato (miglustate; em protocolo de pesquisa) e 3/25 sem tratamento específico para doença de Gaucher: um paciente adulto apresentou reação alérgica à TRE, entrou em protocolo de pesquisa para tratamento oral, porém não se adaptou a ele; um paciente adulto não apresentava manifestações clínicas da doença; e, um paciente adolescente encontrava-se ainda em avaliação.

4.1 ESTADO NUTRICIONAL DOS PACIENTES ADULTOS COM DOENÇA DE GAUCHER TIPO 1

A avaliação do estado nutricional dos pacientes adultos com doença de Gaucher tipo I (Tabela 2), pelo IMC, revelou que 7/11 encontravam-se eutróficos, enquanto que 4/11 estavam com sobrepeso. Desses 11 pacientes, 8 recebiam TRE com imiglucerase. Os pacientes 9, 10 e 11, da Tabela 2, não estavam em TRE: o paciente 9, sem tratamento por ter apresentado reação alérgica a imiglucerase, encontrava-se com sobrepeso e circunferência de cintura aumentada, ele também apresentava esplenomegalia severa; o paciente 10 encontrava-se em protocolo de pesquisa recebendo miglustate e apresentava esplenomegalia leve; e o paciente 11 não estava em tratamento porque não apresentava as manifestações clínicas da doença.

Tabela 2 - Caracterização do estado nutricional dos pacientes adultos com doença de Gaucher tipo I, incluídos no presente estudo.

Paciente	Idade (anos)	Sexo	TRE	CC (cm)	Obesidade abdominal ¹	CB Percentil ²	CMB Percentil ²	DCT + DCSE Percentil ²	IMC (Kg/m ²)	Estado Nutricional
1*	52	F	Sim	NA	NA	NA	NA	NA	25,7	Sobrepeso
2	35	M	Sim	91	Não	P25-50	P50-75	P50-75	26,4	Sobrepeso
3	21	M	Sim	80	Não	P25-50	P10-25	P85	24,7	Eutrofia
4	31	M	Sim	80	Não	P50-75	P25-50	P25-50	22,7	Eutrofia
5	52	M	Sim	92	Não	P10-25	P10-25	P50-75	25,4	Sobrepeso
6*	26	F	Sim	NA	NA	NA	NA	NA	22,0	Eutrofia
7	30	F	Sim	80	Não	P50-75	P75	P50-75	23,8	Eutrofia
8	41	F	Sim	70,3	Não	P25-50	P10-25	P15-25	21,9	Eutrofia
9	60	M	Não	99	Sim	P10-25	P10-25	P25-50	25,3	Sobrepeso
10**	23	F	Não	81	Sim	P50	P25-50	P50-75	21,6	Eutrofia
11*	28	M	Não	NA	NA	NA	NA	NA	23,1	Eutrofia

CC: circunferência da cintura; CB: circunferência do braço; CMB: circunferência muscular do braço; DCT: dobra/prega cutânea tricipital; DCSE: dobra/prega cutânea subescapular; IMC: índice de massa corpórea; NA: não avaliado.

1 - *Sociedade Brasileira de Cardiologia*, 2007, de acordo com a IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose.

2 - Percentil de acordo com Frisancho, A R. *Antropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status*, 1990.

*Os pacientes de número 1, 6 e 11 não apresentam dados de dobras e circunferências por não terem comparecido à consulta durante o período de realização do estudo.

**em uso de miglustate.

Os valores em negrito estão fora das faixas de referência.

Fonte: Banco de Dados do CRDG/HCPA.

A Tabela 3 contém dados relativos ao tratamento dos 8 pacientes adultos (sexo masculino = 4) que estão em TRE. A Figura 1 revela a evolução do IMC desses pacientes. Os dados pré-tratamento não estão disponíveis para os pacientes um e seis, e os dados relativos ao período imediatamente anterior ao pré-CRDG não estão disponíveis para o paciente 4, 5 e 7.

Tabela 3 - Dados de idade e tratamento dos pacientes adultos com doença de Gaucher tipo I em terapia de reposição enzimática.

Dados	Idade atual (anos) n=8	Idade de início TRE (anos) n= 8	Tempo de TRE (anos) n= 8	Dose pré-CRDG (UI/Kg/Inf)* n= 5	Dose pós CRDG (UI/Kg/Inf)** n= 5	Dose atual (UI/Kg/Inf)*** n= 8
Mediana	33,6	29,4	6,6	56	30	15
Amplitude Inter Quartil	15,1	12,5	4,2	10	15	8

CRDG: Centro de Referência Estadual de Diagnóstico e Acompanhamento de pacientes com doença de Gaucher do Rio Grande do Sul; TRE: Terapia de reposição enzimática.

* Dose de imiglucerase no período imediatamente anterior à criação do CRDG. Neste período, apenas 5/8 pacientes encontravam-se em tratamento.

** Dose média de imiglucerase imediatamente após a criação do CRDG. Considerou-se a dose dos cinco pacientes que se encontravam em TRE no período. Três pacientes iniciaram a TRE após a criação do CRDG.

*** Dose média atual de imiglucerase.

Fonte: Banco de Dados do CRDG/HCPA.

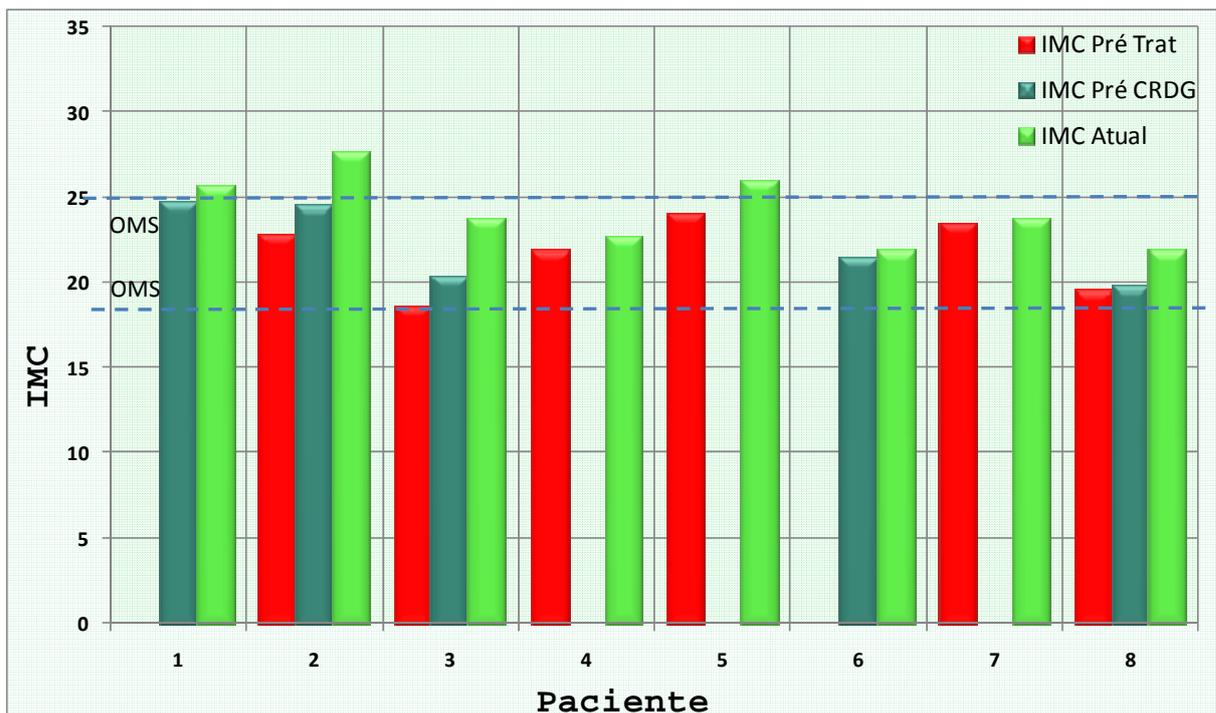


Figura 1: Comparação do IMC dos pacientes adultos entre os períodos pré-tratamento (n= 6/8), pré-Centro de Referência da Doença de Gaucher do Rio Grande do Sul (n=5/8) e atual (n= 8).

Os dados pré-tratamento não estão disponíveis para os pacientes 1 e 6, e os dados relativos ao período imediatamente pré-CRDG não estão disponíveis para os pacientes 4, 5 e 7, pois eles iniciaram tratamento no centro.

IMC: índice de massa corporal; CRDG: Centro de Referência Estadual de diagnóstico e acompanhamento de pacientes com doença de Gaucher do Rio Grande do Sul.

A mediana de dose de enzima no período de pré-tratamento, pré-CRDG e atual é, respectivamente: 56, 30 e 15 UI/kg/inf..

Fonte: Banco de Dados do CRDG/HCPA.

Os dados dos pacientes adultos com doença de Gaucher tipo I com informações disponíveis para o período pré-tratamento e atual (n=6) mostram que houve um aumento significativo do IMC durante o tratamento (P= 0,028).

4.1.1 Pacientes adultos que iniciaram a TRE na adolescência

Dois desses pacientes (pacientes 3 e 6 da Figura 1) iniciaram a TRE durante a adolescência (14,5 e 14,2 anos, respectivamente). Os demais iniciaram a TRE já adultos (mediana de idade: 32,3 anos; amplitude interquartil: 10,9 anos). Os dados do período pré e pós-tratamento estavam disponíveis apenas para um desses pacientes (paciente 3). Os seus dados de escore Z para peso, estatura e IMC ao início de tratamento (idade = 14,5 anos) e aos 19 anos de idade eram respectivamente de: -1,84; -2,79; -0,14; e -1,21; -2,82 e 0,33. Esse paciente ganhou peso durante a TRE, porém permaneceu com estatura abaixo do escore Z -2. Comparando os dados do paciente 3 com os demais pacientes adolescentes, acompanhados no CRDG e que iniciaram a TRE antes dos 15 anos (n=10), constata-se que a média de dose de enzima recebida era similar a dos outros; porém, ele iniciou a TRE em idade mais tardia comparativamente à média de idade dos demais pacientes. Esses dados encontram-se na Tabela 4. Comparando seus dados entre diferentes períodos (pré-tratamento, pré-CRDG e aos 19 anos), não ocorreu mudança significativa entre o escore Z de peso, estatura e IMC.

Tabela 4 - Comparação de dados de tratamento do paciente 3 e dos demais que iniciaram tratamento na adolescência.

Dados	Paciente 3*	Média dos demais pacientes** (n= 10)
Idade de início de tratamento (anos)	14,6	8,2 (3,3)
Tempo de tratamento (anos)	7	9,4 (3,2)
Dose de imiglucerase (UI/kg/inf.) pré-CRDG	45	48 (13)
Dose de imiglucerase (UI/kg/inf.) pós-CRDG	30	29 (5)
Dose atual de imiglucerase (UI/kg/inf.)	45	28 (8)

*Estatura do paciente 3= 156 cm; estatura do pai= 158 cm; estatura da mãe= 142 cm; estatura-alvo: 156,5

** Pacientes com dados disponíveis para todos os períodos avaliados.

Fonte: Banco de Dados do CRDG/HCPA.

4.2 ESTADO NUTRICIONAL DE ADOLESCENTES COM DOENÇA DE GAUCHER TIPO I

Onze adolescentes com doença de Gaucher tipo I estavam sendo acompanhados no CRDG. Desses, 10 estavam em TRE e um encontrava-se em período de avaliação, não recebendo tratamento específico. Todos os adolescentes com doença de Gaucher tipo I, atendidos no CRDG, apresentaram peso e IMC adequados e 10/11 pacientes também apresentaram escores compatíveis para estatura. O paciente não tratado encontrava-se eutrófico para peso, estatura e IMC, assim como 2 outros pacientes cujos dados pré-tratamento não se encontravam disponíveis. Os dados antropométricos dos pacientes encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5 - Caracterização do estado nutricional dos adolescentes com doença de Gaucher tipo I.

PACIENTE	IDADE (anos)	SEXO	TRE	CC (cm)	CC ≥ Percentil 90 ¹	CB Percentil ²	CMB Percentil ²	DCT + DSE Percentil ²	Escore Z IMC	Estado Nutricional
12	16	M	Sim	75	Não	P10-25	P10-25	P25	0,30	Eutrofia
13	13	F	Sim	71	Não	P50-75	P50-75	P50-75	0,48	Eutrofia
14	18	M	Sim	74	Não	P10-25	P10-25	P15-25	-0,46	Eutrofia
15	18	F	Sim	75	Não	P50-75	P50-75	P25-50	0,47	Eutrofia
16	11	M	Sim	80	Não	P75-90	P90-95	P85-90	1,08	Eutrofia
17	13	M	Sim	74	Não	P25-50	P25-50	P50-75	0,02	Eutrofia
18	16	M	Sim	NA	NA	NA	NA	NA	-0,81	Eutrofia
19	14	F	Sim	79	Não	P10-25	P25-50	P25-50	0,42	Eutrofia
20	17	F	Sim	83	Não	P75-90	P75-90	P90-95	0,83	Eutrofia
21	18	M	Sim	69	Não	P25-50	P10-25	P25-50	-1,18	Eutrofia
22	16	F	Não	NA	NA	NA	NA	NA	-0,80	Eutrofia

CC: circunferência da cintura; CB: circunferência do braço; CMB: circunferência muscular do braço; DCT: dobra cutânea tricipital; DSE: dobra subescapular; IMC: índice de massa corpórea; Escore Z IMC calculado no EpiNut/EpilInfo.

1- LI C. et al. Recent Trends in Waist Circumference and Waist-Height Ratio Among US Children and Adolescents. 2006

2- PERCENTIL de acordo com Frisancho, A R. Antropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status, 1990

Os valores em negrito estão fora das faixas de referência.

Fonte: Banco de Dados do CRDG/HCPA.

A Tabela 6 contém dados relativos ao tratamento dos 10 pacientes adolescentes (sexo masculino: 6) que se encontravam em TRE.

Tabela 6 - Dados de idade e tratamento dos adolescentes com doença de Gaucher tipo I em TRE.

Dados	Idade atual (anos) n= 10	Idade de início TRE (anos) n= 10	Tempo de TRE (anos) n= 10	Dose pré-CRDG (UI/Kg/Inf)* n= 9****	Dose pós-CRDG (UI/Kg/Inf)** n= 9****	Dose atual (UI/Kg/Inf)*** n= 10
Mediana	17,1	8,2	7,1	52	30	30
Amplitude Inter Quartil	3,7	4,0	4,6	26	0	0

* Dose de imiglucerase no período imediatamente anterior à criação do CRDG.

** Dose média de imiglucerase após a criação do CRDG.

*** Dose média atual de imiglucerase.

**** Um paciente iniciou o tratamento após a criação do CRDG, por isso considerou-se apenas a sua dose atual.

TRE: terapia de reposição enzimática; CRDG: Centro de Referência Estadual de diagnóstico e acompanhamento de pacientes com doença de Gaucher do Rio Grande do Sul.

Fonte: Banco de Dados do CRDG/HCPA.

Os dados do período pré-tratamento e/ou pré-centro encontram-se disponíveis para 8/10 pacientes em tratamento (TRE). A evolução de seus dados encontra-se na Figura 2 (peso), 3 (estatura) e 4 (IMC).



Figura 2: Comparação de escore Z de peso para idade dos pacientes adolescentes com DG tipo I entre os períodos pré-tratamento, pré-CRDG e atual (n=8/10 pacientes em TRE).

TRE: terapia de reposição enzimática; CRDG: Centro de Referência Estadual de Diagnóstico e acompanhamento de pacientes com doença de Gaucher do Rio Grande do Sul.

A mediana de dose de enzima no período de pré-CRDG, imediatamente após a criação do CRDG e atual é, respectivamente: 60, 30 e 30UI/kg/inf.

O paciente número 16 não tem dados pré-CRDG porque iniciou seu tratamento no Centro.

Fonte: Banco de Dados do CRDG/HCPA.

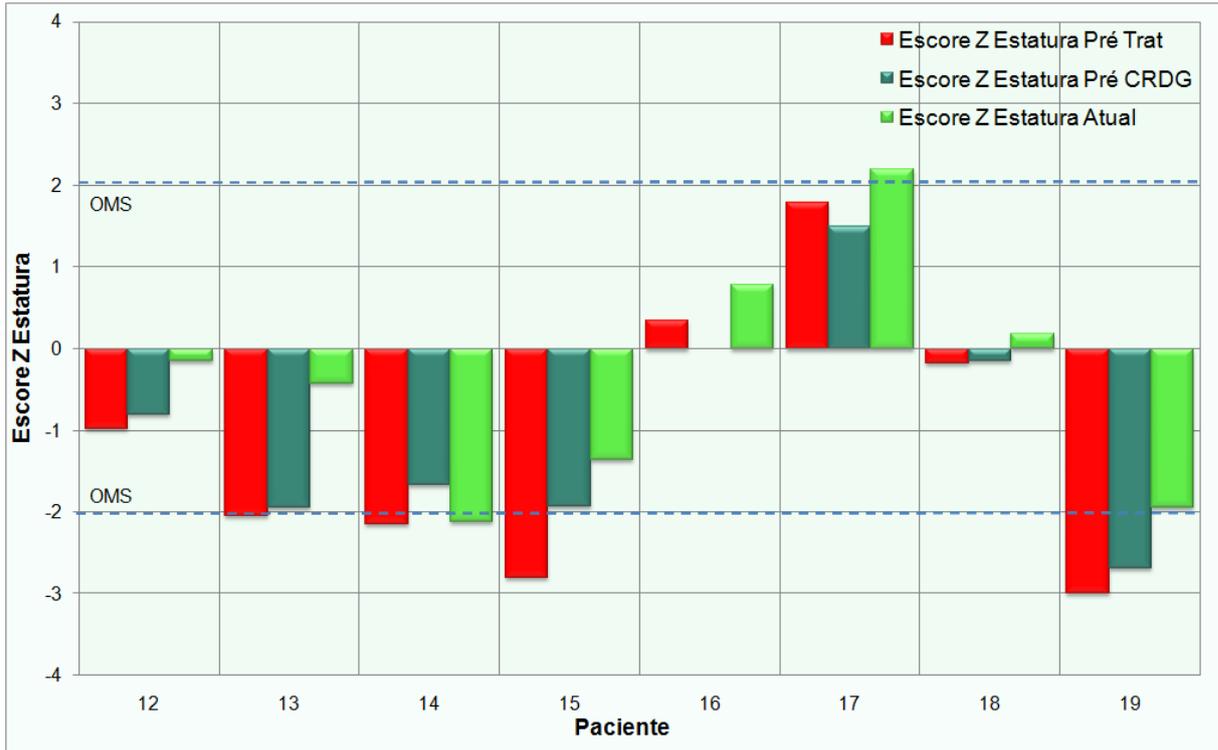


Figura 3: Comparação de escore Z de estatura para idade dos pacientes adolescentes com DG tipo I entre os períodos pré-tratamento, pré-CRDG e atual (n=8/10 pacientes em TRE).

TRE: terapia de reposição enzimática; CRDG: Centro de Referência Estadual de diagnóstico e acompanhamento de pacientes com doença de Gaucher do Rio Grande do Sul.

A mediana de dose de enzima no período de pré-CRDG, imediatamente após a criação do CRDG e atual é, respectivamente: 60, 30 e 30UI/kg/inf..

Fonte: Banco de Dados do CRDG/HCPA.

Todos os pacientes com dados disponíveis no início do tratamento tiveram um aumento significativo do escore Z para peso e estatura associado à TRE (n=8; P= 0,005 e 0,004, respectivamente) (Figura 6). Não existe correlação entre maior adequação de estatura e uma dose maior de enzima. Do conjunto dos pacientes com dados prévios disponíveis, 1/8 dos pacientes apresentou escore Z maior que 2 para estatura (2,11) e 1/8 paciente apresentou escore Z para estatura menor que -2 (-2,12). O paciente com estatura menor que escore Z -2 possuía dados do período pré-tratamento. Os seus dados foram comparados com os demais pacientes do subgrupo que apresentavam dados do período pré e pós-tratamento (n= 8). Os dados desse paciente comparado com os demais do subgrupo encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7 - Dados do paciente 14 com doença de Gaucher tipo I e estatura abaixo do escore Z-2, comparados com os demais pacientes.

Dados	Paciente 14	Média (DP) dos demais pacientes n=6
Idade atual (anos)	18	15,9 (2,1)
Idade de início de tratamento (anos)	7	7,7 (3,1)
Tempo de tratamento (anos)	11	8,3 (3,3)
Dose de imiglucerase pré-CRDG (UI/kg/inf.)	34	55 (9)
Dose de imiglucerase pós-CRDG (UI/kg/inf.)	30	30 (0)
Dose atual de imiglucerase (UI/kg/inf.)	30	31 (8)

Paciente 3: estatura = 160 cm; estatura do pai = 158 cm; estatura da mãe = 156 cm; estatura alvo: 163,5cm (são consideradas normais estaturas com ± 10 cm da estatura-alvo) (TANNER, ISRAELSOHN, 1963). **Fonte: Banco de Dados do CRDG/HCPA.**

A Figura 4 mostra os dados de escore Z para o IMC dos pacientes durante o tratamento.



Figura 4: Comparação de escore Z de IMC para idade dos pacientes adolescentes com DG tipo I entre os períodos pré-tratamento, pré-CRDG e atual (n= 8/10 pacientes em TRE).

TRE: terapia de reposição enzimática; CRDG: Centro de Referência Estadual de diagnóstico e acompanhamento de pacientes com doença de Gaucher do Rio Grande do Sul.

A mediana de dose de enzima no período de pré-CRDG, imediatamente após a criação do CRDG e atual é, respectivamente: 60, 30 e 30UI/kg/inf..

Fonte: Banco de Dados do CRDG/HCPA.

A partir da criação do CRDG, as doses de imiglucerase foram ajustadas, num primeiro momento, para 30UI/kg/inf. para crianças e adolescentes em período de crescimento. Dos 10 adolescentes com doença de Gaucher tipo I em TRE, 9 encontravam-se em tratamento quando o Centro foi criado e, desses, 2 pacientes já recebiam dose de enzima de 30UI/kg/inf. O acompanhamento clínico dos pacientes levou ao reajuste de dose em 3 pacientes, dos quais 2/3 tiveram a dose reduzida de 30 para 20 UI/kg/inf., e 1/3 a dose aumentada de 30 para 45 UI/Kg/ inf. após 2 anos de dose reduzida. A Figura 5 mostra a evolução do escore Z de estatura de todos os adolescentes que receberam dose de enzima de 30UI/kg/inf. no período de 2003 a 2008 (n= 10). Dos 2 pacientes que já recebiam essa dose, no período pré-CRDG, apenas um deles possuía dados antropométricos disponíveis para avaliação.

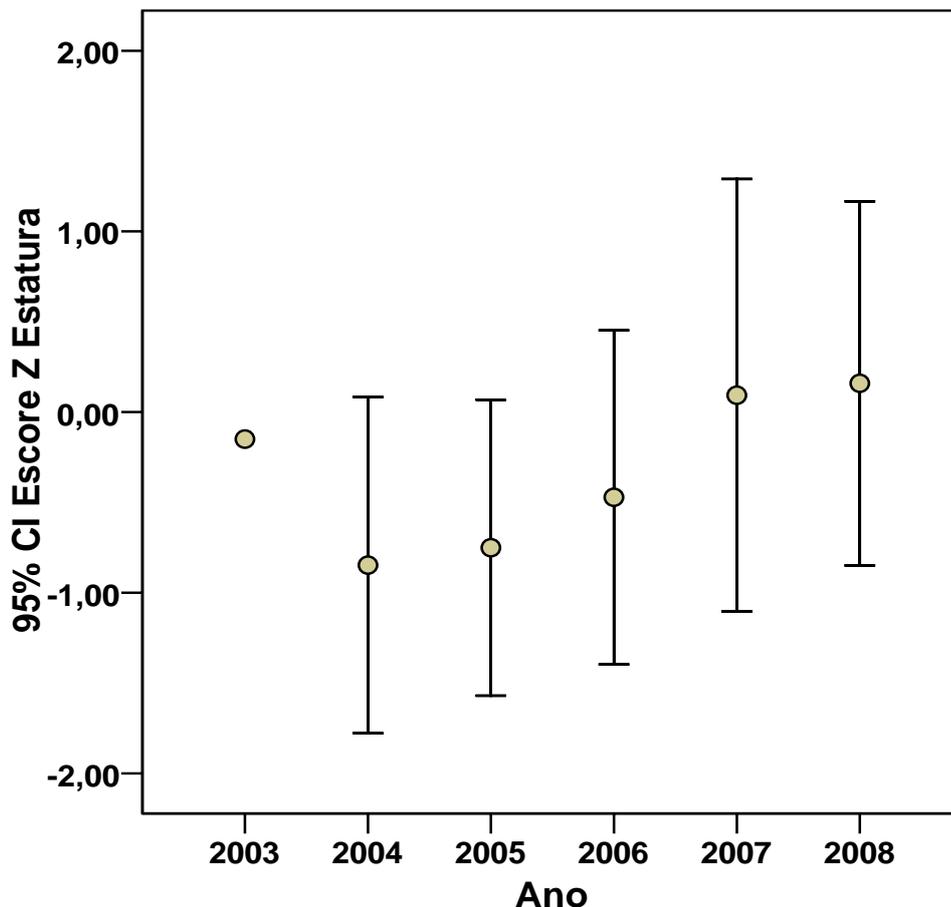


Figura 5: Correlação entre o escore Z para estatura dos adolescentes com doença de Gaucher tipo I e o tempo de tratamento (de 2003 a 2008) com a utilização de 30UI/kg/inf.

Antes da criação do CRDG, apenas um paciente recebia essa dose. Após o centro o número de adolescentes que receberam esta dose (e possuíam dados antropométricos para cada ano analisado) é: 2004: 9; 2005: 10; 2006: 9; 2007: 7; 2008: 7 pacientes.

Fonte: Banco de Dados do CRDG/HCPA.

A Figura 6 mostra a evolução do índice de escore Z de peso, estatura e IMC do paciente que teve sua dose aumentada novamente após 2 anos de dose reduzida; os dados apresentados contemplam desde o período pré-tratamento até o momento atual. Ao início do tratamento, o paciente recebeu a prescrição de 60 UI/kg/inf. No entanto, houve muita irregularidade no fornecimento do medicamento de modo que, a dose efetivamente recebida nos primeiros anos de tratamento (principalmente em 1995-1996), foi muito menor. Houve alta correlação ($r= 0,955$ e $p= 0,01$) entre escore Z de estatura e tempo de tratamento, independentemente da dose utilizada.

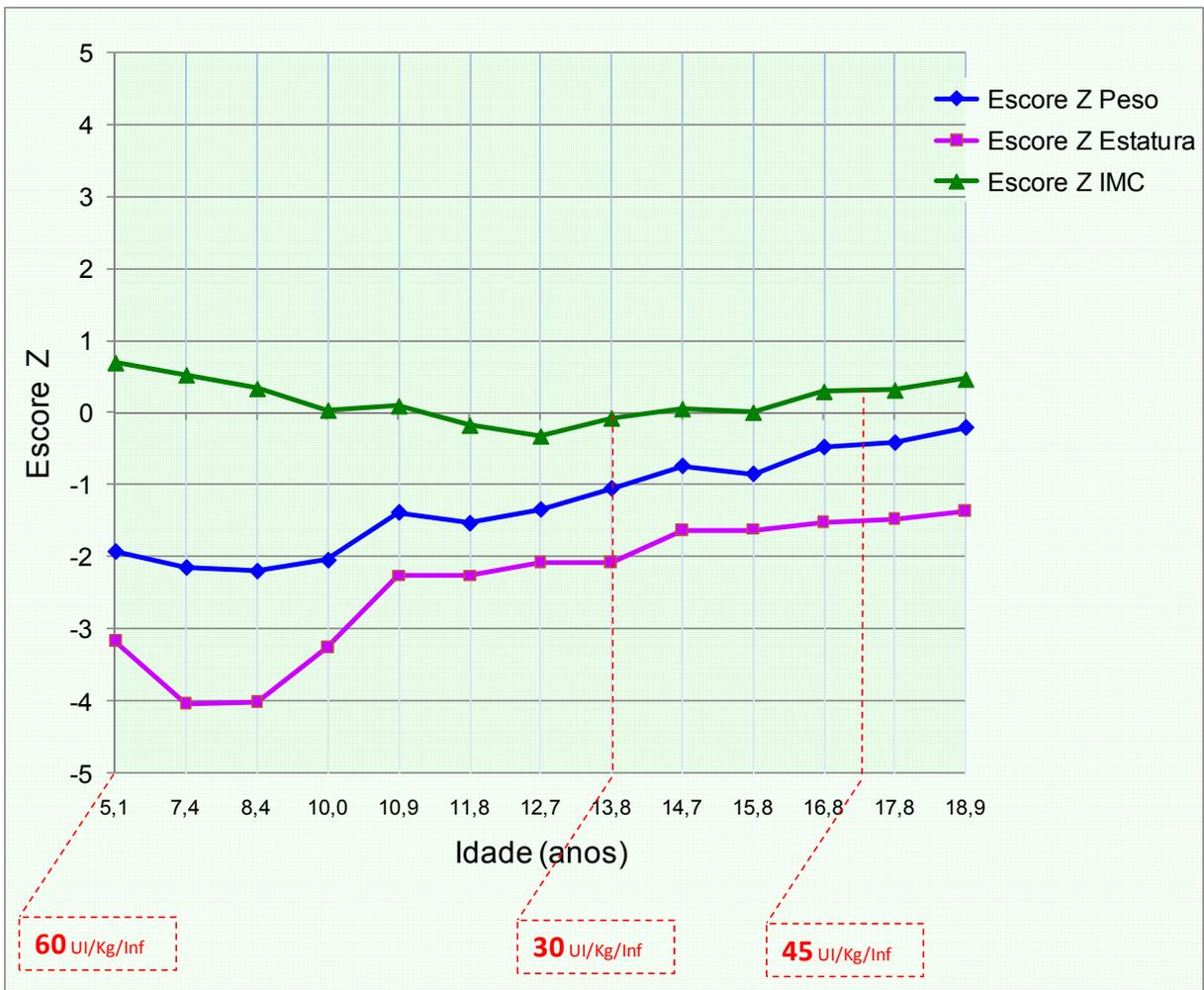


Figura 6: Evolução do escore Z de peso, estatura e IMC de um paciente durante o tratamento de reposição enzimática.

Fonte: Banco de Dados do CRDG/HCPA.

4.3 ESTADO NUTRICIONAL DOS ADOLESCENTES COM DOENÇA DE GAUCHER TIPO III

O CRDG atendia 3 pacientes com doença de Gaucher tipo III (sexo masculino = 2). A Tabela 8 apresenta os dados de idade e tratamento desses pacientes.

Tabela 8 - Características dos pacientes adolescentes com doença de Gaucher tipo III quanto à idade e tratamento.

Dados	Idade atual (anos) N= 3	Idade de início TRE (anos) n= 3	Tempo de TRE (anos) n= 3	Dose pré-CRDG* (UI/Kg/Inf) n= 3	Dose pós-CRDG** (UI/Kg/Inf) n= 3	Dose Atual*** (UI/Kg/Inf) n= 3
Mediana	16,5	2,9	13,6	60	60	60
Amplitude Inter Quartil	4,2	2	2,3	25	0	15

* Dose de imiglucerase no período imediatamente anterior a criação do CRDG

** Dose média de imiglucerase após a criação do CRDG.

*** Dose média atual de imiglucerase.

TRE: terapia de reposição enzimática; CRDG: Centro de Referência Estadual de diagnóstico e acompanhamento de pacientes com doença de Gaucher do Rio Grande do Sul.

Fonte: Banco de Dados do CRDG/HCPA.

Um desses pacientes está sendo acompanhado no HCPA desde as primeiras manifestações da doença. Os outros 2 pacientes, irmãos, fizeram seu acompanhamento por longo período em outro hospital, por isso alguns dos dados iniciais ao diagnóstico e ao tratamento não estão disponíveis; ambos iniciaram a TRE na mesma data. Os dados de peso e estatura de todo o período de acompanhamento encontravam-se disponíveis somente para um paciente. Para os demais, encontravam-se disponíveis apenas os dados a partir de 2004, quando passaram a ser acompanhados pelo CRDG. Os dados referentes ao estado nutricional desses pacientes encontram-se nas Figuras 7 (peso), 8 (estatura) e 9 (IMC). Essas figuras mostram a evolução dessas variáveis ao longo do tempo de tratamento.

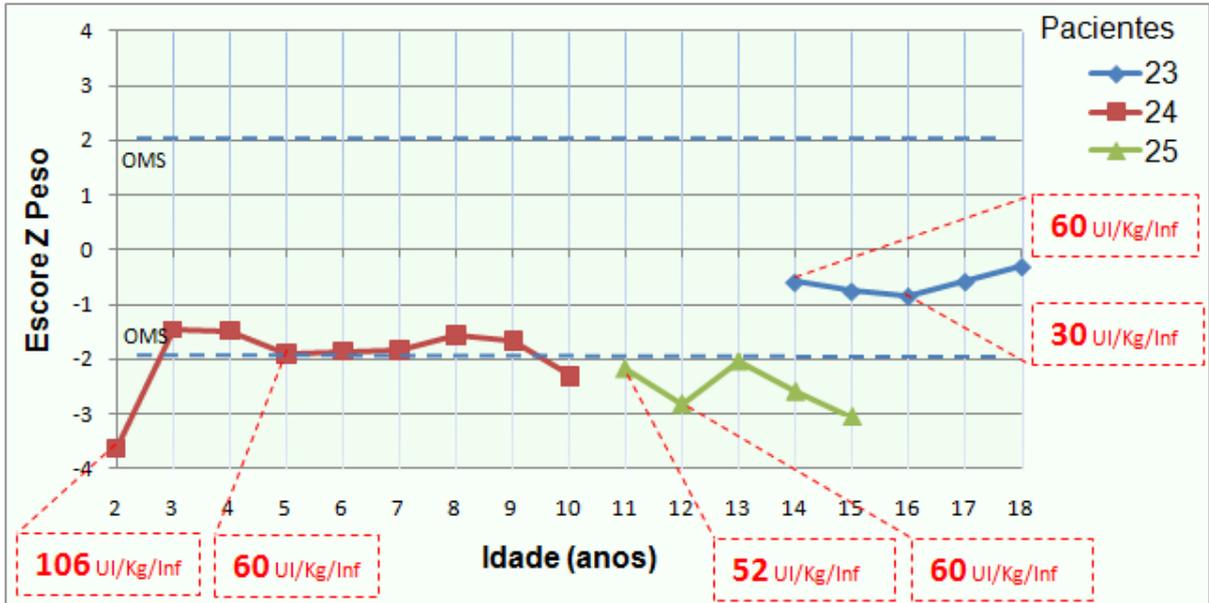


Figura 7: Evolução do escore Z, do peso para a idade, dos três pacientes com doença de Gaucher tipo III.

Fonte: Banco de Dados do CRDG/HCPA.

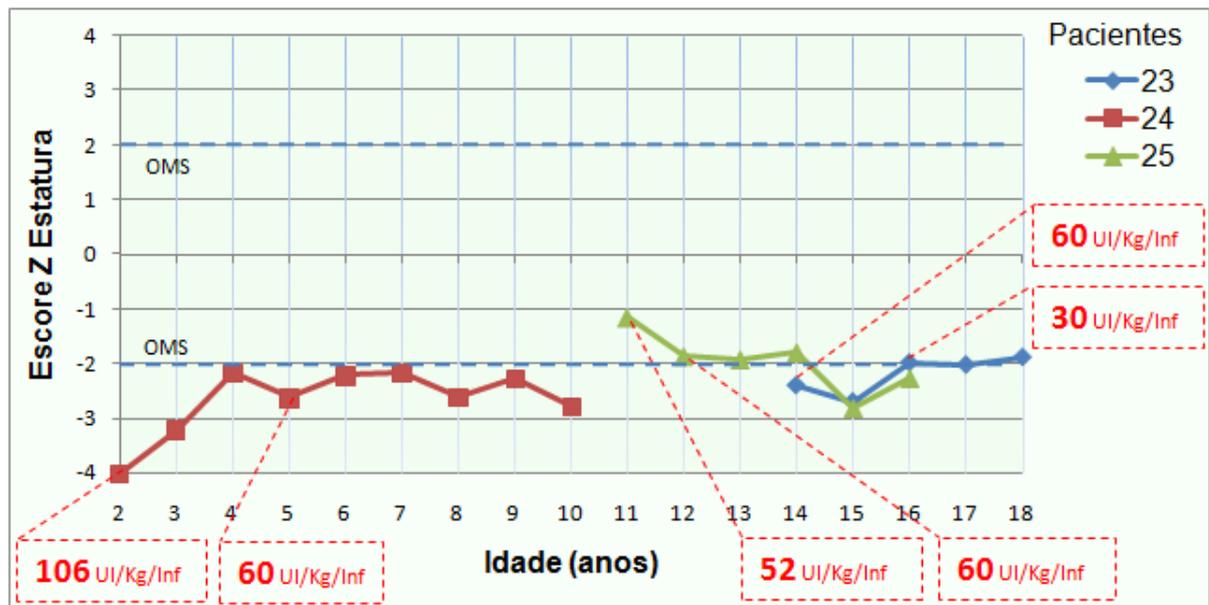


Figura 8: Evolução do escore Z, da estatura para a idade, dos três pacientes com doença de Gaucher tipo III.

Fonte: Banco de Dados do CRDG/HCPA.

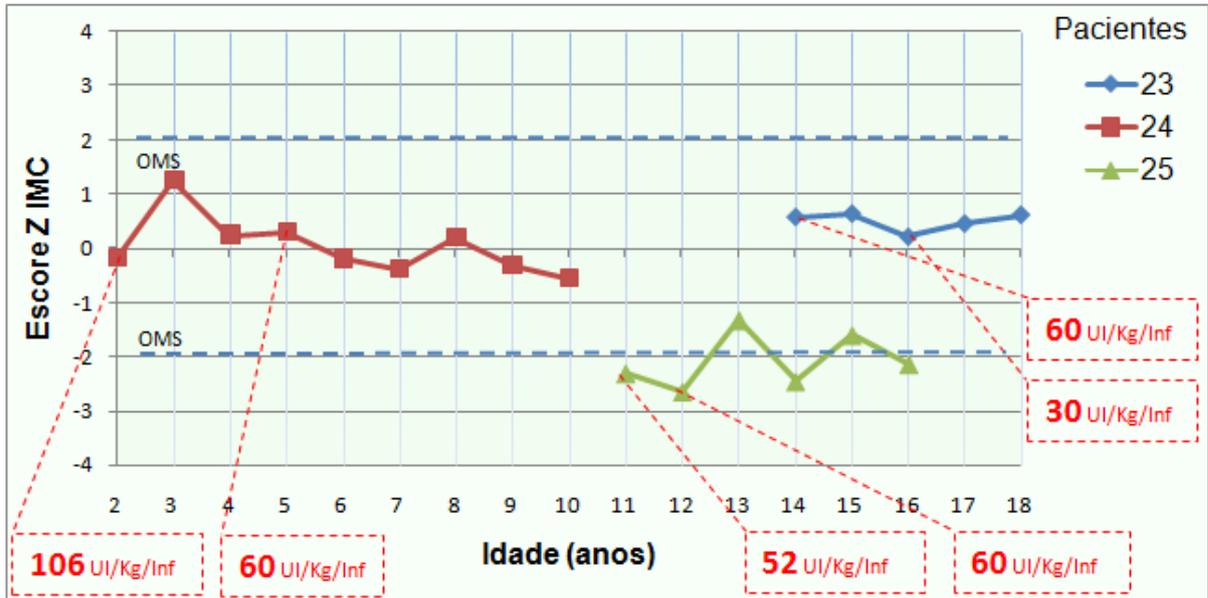


Figura 9: Evolução do escore Z de IMC dos três pacientes com doença de Gaucher tipo III. Fonte: Banco de Dados do CRDG/HCPA.

Durante o tratamento, ocorreram as seguintes mudanças de doses: o paciente número 23 recebia 60 UI/Kg/inf e permaneceu com esta dose até completar 16 anos, quando foi reduzida para 30UI/Kg/inf; o paciente número 24 teve alteração de dose em julho de 2003, quando foi criado o centro de referência, sua dose foi reduzida de 106 para 60 UI/kg/inf. O paciente 25 teve sua dose aumentada de 52 para 60 UI/kg/inf. Não foi significativa a alteração do escore Z para peso, estatura e IMC dos pacientes nos últimos cinco anos. Comparando os dados do paciente número 24 entre os diferentes períodos (pré-tratamento, pré-CRDG e atual), não houve alteração significativa para escore Z de peso, estatura e IMC.

Foram avaliadas complementarmente as seguintes dobras e circunferências: circunferência do braço, circunferência muscular do braço e dobra cutânea tricipital. Os dados dessa avaliação encontram-se na Tabela 9.

Tabela 9 - Pacientes adolescentes com doença de Gaucher do tipo III.

Paciente	CB (centímetros) Percentil*	CMB (centímetros) Percentil*	DCT (milímetros) Percentil*
23 (fem)	28 (P50 - 75)	21,7 (P50 - 75)	20 (P50 - 75)
24 (masc)	16 (<P5)	14,7 (<P5)	4 (<P5)
25(masc)	21,5 (<P5)	19,9 (<P5)	5 (P5 - 10)

CB: circunferência do braço; CMB: circunferência muscular do braço; DCT: dobra cutânea tricipital;
* PERCENTIL de acordo com Frisancho, A R. *Antropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status*, 1990.

Fonte: Banco de Dados do CRDG/HCPA.

A Figura 10 mostra um RX da coluna dorsal do paciente número 24, de perfil. Esse exame permite visualizar a situação óssea dele. O laudo indica escoliose dorso-lombar e hipercifose dorsal.



Figura 10 – RX da coluna vertebral, de perfil, de paciente com Doença de Gaucher tipo III (paciente nº 24).

Fonte: Banco de Dados do CRDG/HCPA.

5 DISCUSSÃO

O CRDG acompanhava 25 pacientes com doença de Gaucher dos quais 21 estavam em TRE. Dos pacientes que não se encontravam em TRE, um era adolescente e três eram adultos. O adolescente encontrava-se com o escore Z adequado para peso, estatura e IMC. Os pacientes adultos apresentaram as seguintes especificidades quanto ao estado nutricional: um paciente estava eutrófico, um encontrava-se com sobrepeso e obesidade abdominal e um encontrava-se com IMC adequado, porém com obesidade abdominal. Desses pacientes, o que apresentava sobrepeso e obesidade abdominal encontrava-se sem tratamento, com esplenomegalia severa. É possível que tanto o sobrepeso, quanto o aumento da circunferência abdominal sejam reflexos da megalia e não indicadores de excesso de peso. Nesse sentido, as dobras cutâneas e circunferências seriam indicadores mais fidedignos e por elas, o paciente encontrava-se eutrófico. O outro paciente com IMC adequado, mas com circunferência abdominal acima das recomendações também apresenta esplenomegalia (leve) e, provavelmente, encontrava-se eutrófico em consonância com o indicado pelo IMC e dobras cutâneas.

Os pacientes do centro em TRE apresentaram diferenças quanto ao estado nutricional, de acordo com o subgrupo ao qual pertencem.

5.1 PACIENTES ADULTOS COM DOENÇA DE GAUCHER TIPO I EM TRE

A avaliação do estado nutricional de pacientes adultos com doença de Gaucher tipo I, em tratamento, foi efetuada considerando-se os seguintes aspectos: o comportamento do IMC no período avaliado; as limitações da utilização desse índice, quando utilizado como único parâmetro, sem relacioná-lo com as

características da doença; a avaliação nutricional dos pacientes, no momento atual, por outros índices; as possíveis causas do ganho de peso e o estado nutricional de pacientes que iniciaram o tratamento antes de quinze anos de idade.

A pesquisa revelou que os pacientes adultos em TRE, atendidos no CRDG, apresentaram um significativo aumento do IMC entre os períodos pré-tratamento e atual. Foi feita a comparação anual do IMC desses pacientes, de 2004 a 2008, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os anos. O aumento de peso observado nesses pacientes no início da TRE está de acordo com dados relatados em pesquisa realizada na Holanda (LANGEVELD, et al., 2007b). No entanto, diferem dessa no decorrer do tratamento: os pacientes aumentaram de peso no início da TRE e depois tenderam a estabilizá-lo. A mediana de tempo de TRE também é diferente: os pacientes dessa pesquisa têm 6,6 anos de tratamento enquanto que na pesquisa referida esse tempo é de 12 anos, dado que pode interferir nos resultados encontrados.

Há problemas em se avaliar os pacientes somente pelo IMC, pois o peso pode encontrar-se distorcido pelas organomegalias, comuns em pacientes com doença de Gaucher. Essas podem levar a um índice de peso adequado em virtude da doença e não do estado nutricional. Esse fator deve ser considerado, sobretudo nos períodos pré-tratamento e imediatamente após o seu início.

A utilização de índices, referentes às dobras e circunferências, pode fornecer dados complementares importantes para o monitoramento do estado nutricional desses pacientes, pois, durante o tratamento, o aumento de peso – quando ocorre – não revela onde está concentrada a gordura. A análise dos índices de circunferência do braço e da soma das dobras tricipital e subescapular não revelaram nem sobrepeso, nem obesidade. Entretanto, a medida de circunferência da cintura indicou que um dos pacientes com sobrepeso e outro sem sobrepeso estavam em risco moderado para obesidade abdominal. A medida de circunferência de cintura também é afetada pelas organomegalias de modo que é conveniente compará-la com outros parâmetros, tais como: ecografia, ressonância, etc. É importante salientar que 5/8 pacientes em TRE iniciaram o tratamento há mais de cinco anos e, desses, dois estavam com sobrepeso.

Alguns pacientes apresentavam megalias no início do tratamento as quais tiveram importante regressão com a TRE. Entretanto, o peso aumentou contrariamente ao que poderia ser esperado, corroborando a hipótese de que o

hipermetabolismo da doença de Gaucher normaliza-se com o tratamento mas, provavelmente, os pacientes não ajustam sua ingestão calórica às novas necessidades (LANGEVELD et al., 2007b). Nesse sentido, os pacientes adultos devem ser orientados a adequar sua ingestão calórica, pois essa orientação pode impedir uma possível tendência ao sobrepeso e à obesidade com aumento de gordura visceral. Essa gordura constitui-se num fator de risco adicional para síndrome metabólica e resistência à insulina, conforme demonstrado por diversas pesquisas (CORSSMIT et al., 1995; LANGEVELD et al., 2007b; LANGEVELD et al., 2007c; LANGEVELD et al., 2008; UCAR, et al., 2008).

Faziam parte desse subgrupo, 2 pacientes (3 e 6) que iniciaram seu tratamento durante a adolescência. Um deles (3) não atingiu o escore Z adequado para estatura ao término de sua adolescência. Analisando seus dados de tratamento e sua herança genética, podem-se destacar dois aspectos: 1º) o paciente iniciou a TRE em idade mais tardia que os demais, o que interfere em desfechos tais como a estatura. Nesse sentido, pesquisas indicam melhor resposta quando a TRE é iniciada antes da fase puberal, comparativamente às iniciadas durante a puberdade. No prontuário do paciente, não foram encontrados dados sobre avaliação de estágio puberal na época em que o mesmo iniciou o tratamento. Essas informações poderiam melhor subsidiar as causas do déficit de estatura (KAULI et al., 2000). 2º) a estatura atingida pelo paciente pode estar de acordo com o seu potencial genético: utilizando a fórmula de Tanner (média de estatura dos pais + 6,5cm, para o sexo masculino) é possível estimar se o potencial genético foi atingido. No caso desse paciente, sua expectativa de estatura, de acordo com a referida fórmula, seria de 156,5 cm a qual foi atingida. (TANNER, ISRAELSOHN, 1963).

5.2 ADOLESCENTES DO TIPO I COM DOENÇA DE GAUCHER TIPO I, EM TRE

O estado nutricional do subgrupo dos adolescentes, ao longo do tratamento, foi avaliado através da análise do escore Z para peso, estatura e IMC para a idade. No período atual, adicionou-se a análise de mais alguns índices, para qualificar os parâmetros de avaliação nutricional.

A avaliação do estado nutricional dos adolescentes pelos índices de escore Z para peso e IMC indicou que todos os pacientes encontravam-se eutróficos. Entretanto, quando se analisa simultaneamente os índices de dobras e

circunferências, dois adolescentes (16 e 20) encontravam-se em risco de sobrepeso, um deles (16) pela medida circunferência muscular do braço e o segundo (20) pela soma das medidas das dobras tricipital e subescapular. Comparando-se com a tabela de referência (LI et al., 2006), esse paciente de 17 anos encontrava-se com circunferência de cintura abaixo do Percentil 90, contudo, se a compararmos com o índice desejável para mulheres adultas, ele encontrava-se acima do limite, apresentando obesidade abdominal e em risco para Síndrome Metabólica, risco cardiovascular e de Diabetes Mellitus tipo 2.

Os dados retrospectivos mostraram que, no período pré-tratamento 2/8 pacientes, (15 e 19), apresentavam peso menor que escore Z -2 e, ao efetuar essa pesquisa, todos se encontravam com peso adequado. Todos os pacientes com dados disponíveis no início do tratamento tiveram um aumento significativo ($P=0,005$) do escore Z para peso associado ao tratamento com TRE. Em relação ao IMC, tanto no período pré quanto no pós-tratamento, todos os pacientes avaliados continuaram eutróficos. Isso indica que o estado nutricional desses pacientes efetivamente melhorou, pois no período houve diminuição de organomegalias e aumento de estatura.

As informações de estatura dos pacientes, cujos dados estavam disponíveis para o período de pré-tratamento, revelaram que 4/8 pacientes (13, 14, 15 e 19) apresentavam estatura menor que escore Z -2. E os dados atuais mostraram que um deles ainda encontrava-se com déficit (escore $Z=-2,12$) e um apresentava escore Z maior que 2 para estatura (2,11). Esse escore Z maior que +2 indica que o paciente está desenvolvendo-se adequadamente, pois seus pais têm estatura acima da média populacional. Todos esses pacientes tiveram um aumento significativo ($P=0.004$) do escore Z para estatura, associado ao tratamento com TRE. Os resultados encontrados estão de acordo com os achados da literatura médica que referem déficit estaturponderal em crianças e adolescentes, cujo tratamento, em geral, consegue revertê-lo. (KAPLAN et al., 1996 e 2006; KAULI et al., 2000; SOBREIRA e BRUNIERA, 2008; ZEVIN et al., 1993) Esta pesquisa indica que o tratamento com imiglucerase interferiu de forma positiva no estado nutricional dos pacientes com doença de Gaucher do tipo I que iniciaram a TRE na infância ou no período pré-puberal. Contudo, a estatura de um paciente (14) permaneceu inferior ao escore Z -2.

Ao analisarem-se os dados desse paciente (14) observou-se que, pela fórmula de Tanner, a estatura esperada pelo seu potencial genético seria de 163,5cm, expectativa não alcançada, embora sejam consideradas normais alterações de ± 10 cm (TANNER, ISRAELSOHN, 1963). Comparando os seus dados de idade e tratamento com os do subgrupo, observa-se que eles são similares, com exceção da dose de imiglucerase recebida no período pré-CRDG. Sendo assim, é possível que essa alteração seja de origem multifatorial e reflita a ação de fatores ambientais e genéticos adicionais.

Um paciente desse subgrupo (15) encontrava-se em TRE há 14 anos, sendo acompanhado desde o início no ambulatório desse hospital. Após aproximadamente nove anos de TRE, com 60UI/Kg/Inf quinzenal (com fornecimento irregular da enzima no período), teve sua dose reduzida para 30 UI/kg/inf. (julho de 2003). Após três anos com dose menor, por motivos clínicos, foi indicado o aumento para 45UI/kg/inf. No período pré-tratamento e ao início dele, seu peso e estatura para idade encontravam-se muito comprometidos (escore Z= -2,14 e -4,03), porém teve aumento significativo de escore Z para peso e estatura ao longo dos 14 anos de TRE. A análise do estado nutricional desse paciente com diferentes doses de enzima permite concluir que tanto a diminuição quanto o posterior aumento de dose, não alteraram a linha ascendente de escore Z para peso e estatura, pois o mesmo conseguiu recuperar o déficit de crescimento, quando a administração de enzima ocorreu de forma regular, seja com 30, ou com 45UI/kg/inf. Alguns pesquisadores afirmam que o paciente com doença de Gaucher tipo I, manifestando-a em idade precoce, pode apresentar doença mais severa, sendo este um importante indicativo de gravidade (KAPLAN et al., 1996 e 2006). Os dados desse paciente parecem concordar com essas pesquisas.

Com a criação do CRDG, em julho de 2003, as crianças e os adolescentes em TRE tiveram as suas doses ajustadas em conformidade com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Gaucher (BRASIL, 2002; PICON, 2002), e a maioria dos pacientes tiveram sua dose reajustada de 60 para 30UI/kg/inf. Apenas dois já recebiam essa quantidade de enzima e, portanto, não tiveram alteração da dose. Correlacionou-se o escore Z de estatura dos pacientes e o tempo de tratamento com a dose de 30UI/kg/inf. (5 anos): houve correlação positiva entre a melhoria da estatura e o tempo de tratamento com essa dose. Esse resultado está em sintonia com o Protocolo Clínico (acima referido) e com os achados de outras

pesquisas que recomendam, para crianças e adolescentes em crescimento, a dose de 30UI/kg/inf., administrada quinzenalmente, com acompanhamento efetivo e monitoramento clínico de cada paciente (KRUG, 2007). Toda a atenção é necessária para que o objetivo clínico, melhor qualidade de vida para o paciente, seja atingido, aliado à responsabilidade no gasto com recursos públicos que são escassos.

Um aspecto a ser mencionado sobre o estado nutricional das crianças e adolescentes em tratamento constitui-se na possível interferência do fator cuidado: a família pode melhorar a atenção e o cuidado dispensado ao descobrir que o filho (ou filha) tem a doença, inclusive porque recebe mais orientações da equipe de saúde devido ao acompanhamento sistemático. Esse fator é de difícil mensuração, porém é bastante plausível que ele interfira de algum modo no estado nutricional desses pacientes, constituindo-se num possível fator de confusão na análise dos efeitos do tratamento.

5.3 ADOLESCENTES COM DOENÇA DE GAUCHER TIPO III, EM TRE

A doença de Gaucher tipo III, neuropática e subaguda, em geral progride para o agravamento do quadro clínico. Não foram encontradas pesquisas que tratam da evolução do estado nutricional desses pacientes, de modo que não será possível comparar os dados encontrados nesse centro com o de outros. Os pacientes com doença de Gaucher tipo III também se caracterizam pela heterogeneidade clínica. O CRDG atendia três pacientes com doença de Gaucher tipo III, sendo que dois deles apresentaram um escore de gravidade muito maior, com problemas ósseos e comprometimento neurológico mais severo do que o do outro paciente.

Um dos pacientes encontrava-se em acompanhamento por esse serviço genético desde um ano de idade, e outros dois eram acompanhados pelo Centro há quatro anos. Os dados prévios à TRE e no decorrer de todo o tratamento encontravam-se disponíveis apenas para o paciente cujo acompanhamento sempre ocorreu nesse hospital. Os dados de escore Z de peso e estatura do período pré-tratamento desse paciente revelaram a gravidade da sua desnutrição estaturoponderal. Com um ano de tratamento, o paciente já se encontrava com o escore Z de peso adequado. No entanto, no decorrer da TRE, os dois pacientes com doença mais grave não conseguiram manter a evolução positiva, observada para o primeiro, no início do tratamento. O paciente um (feminino) estava com o peso adequado.

Quanto à estatura, parece que a mesma deixou de evoluir positivamente no decorrer do tempo. Considerando o estado nutricional através do IMC, pode-se observar que dois pacientes apresentaram adequação entre peso e estatura, durante o período avaliado, e um deles oscilou entre o limite inferior do escore Z. O paciente com estado nutricional adequado praticamente atingiu a sua expectativa de estatura, de acordo com a fórmula de Tanner.

A avaliação do estado nutricional de dois desses pacientes com doença de Gaucher tipo III apresentou uma maior complexidade em decorrência da gravidade das manifestações ósseas da doença (coluna dorsal: escoliose dorso-lombar e hipercurvatura dorsal) como pode ser observado na figura 10. Assim, o peso e a estatura (e conseqüentemente o IMC) não são indicadores fidedignos. Por essa razão, foram avaliadas complementarmente as seguintes dobras e circunferências: circunferência do braço, circunferência muscular do braço e dobra cutânea tricipital. Esses parâmetros confirmaram a desnutrição dos dois pacientes.

Com a criação do CRDG, um paciente permaneceu com a mesma dose de imiglucerase (60UI/kg/inf.), e os outros dois tiveram a dose reajustada: de 106 para 60 e de 56 para 60UI/kg/inf. O estado nutricional deles não teve mudança estatisticamente significativa com as diferentes doses recebidas durante o período avaliado.

Os pacientes com doença de Gaucher tipo III apresentaram comprometimento no estado nutricional, provavelmente devido à gravidade da doença. A desnutrição encontrada em pacientes com doença de Gaucher tipo III deve-se, em parte, à maior gravidade da doença e conseqüente menor resposta à TRE. É possível, que as limitações causadas pelos problemas ósseos (osteopenia, osteoporose, etc.) interfiram nos hábitos alimentares, pois eles não conseguem ter a mobilidade física das pessoas saudáveis.

Acredita-se que um acompanhamento nutricional adequado e sistemático possa evitar, ou minimizar, essa desnutrição. Nesse sentido, sugere-se uma dieta hipercalórica, com alimentos enriquecidos, suplementação de vitaminas e minerais, acompanhados de orientação profissional adequada, para tentar minimizar essa desnutrição, melhorando o estado clínico desses pacientes. Ao lado disso, acompanhamento ortopédico e fisioterápico poderiam também contribuir para a correção postural.

6 CONCLUSÃO

O projeto desse trabalho tinha como meta avaliar o estado nutricional de pacientes com doença de Gaucher em acompanhamento no CRDG. Para alcançar esse objetivo geral foram traçados alguns objetivos específicos os quais estão abaixo descritos com as respectivas conclusões após a efetivação da pesquisa.

✓ **Objetivo 1:**

Comparar os dados antropométricos dos pacientes pré e pós-terapia de reposição enzimática (TRE)

- ✓ Existem diferenças estatisticamente significativas entre os dados antropométricos no pré-tratamento e no momento atual para os subgrupos de adolescentes e adultos, com doença de Gaucher tipo I: os primeiros melhoraram os índices de escore Z de peso e de estatura; os segundos aumentaram o IMC, o que expressa ganho de peso. Esses resultados estão de acordo com pesquisas realizadas em outros centros. Em contrapartida, os pacientes com doença de Gaucher tipo III não apresentaram alterações significativas dos índices em avaliação nos diferentes períodos pesquisados.

✓ **Objetivo 2:**

Caracterizar a adequação do crescimento estatura-ponderal de crianças e adolescentes após a intervenção terapêutica.

O crescimento estatura-ponderal de crianças e adolescentes com doença de Gaucher tipo I em TRE apresentou uma evolução positiva durante o tratamento: inicialmente 2/8 apresentavam déficit ponderal e 4/8 déficit de estatura. Após mediana de sete anos de TRE, todos apresentaram uma melhoria significativa para esses indicadores.

Dos pacientes com doença de Gaucher tipo III, 2/3 apresentaram desnutrição por déficit estatura-ponderal e, nesses pacientes, no decorrer do tratamento, não

ocorreu alteração significativa do estado nutricional. Atribui-se isso à maior gravidade da doença, cujo quadro clínico costuma agravar-se com o tempo. No entanto, esse processo não ocorreu no estado nutricional desses pacientes.

✓ **Objetivo 3:**

Estabelecer um protocolo de avaliação nutricional dos pacientes atendidos no Centro de Referência Estadual para acompanhamento nutricional de longo prazo.

Os pacientes do CRDG eram rotineiramente pesados e medidos e o IMC calculado. No entanto, a utilização do IMC como referencial para classificação do estado nutricional não deve ser utilizado isoladamente para esses pacientes, pois o seu real estado nutricional pode estar mascarado devido às organomegalias e alterações ósseas, fazendo com que esse índice não seja fidedigno em alguns casos. As possíveis alterações de estado nutricional dos pacientes com doença de Gaucher indicam a necessidade de acompanhamento nutricional e monitoramento antropométrico mais detalhado (circunferências e dobras) a ser realizado periodicamente. Por isso, foi indicado que a planilha apresentada no projeto (Anexo I) passe a fazer parte da rotina de atendimento clínico, com avaliação de todos os parâmetros sugeridos, ao menos uma vez ao ano.

✓ **Objetivo 4:**

Relacionar o estado nutricional com as diferentes doses de reposição enzimática administradas.

Os dados retrospectivos e atuais indicam que as alterações das doses de enzima, ocorridas no decorrer do tratamento, não interferiram na evolução adequada do estado nutricional dos pacientes. Contudo, o monitoramento constante do quadro clínico e o estado nutricional do paciente por equipe multidisciplinar são fundamentais para o manejo adequado do tratamento, tendo em vista à heterogeneidade clínica da doença.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARTON, D. J. et al. **Resting Energy Expenditure in Gaucher's Disease Type 1: Effect of Gaucher's Cell Burden on Energy Requirements.** *Metabolism*, 1989; 38(12): p. 1238-1243.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. Área de Saúde do Adolescente e do Jovem. **Marco legal: saúde, um direito de adolescentes.** Brasília: Ministério da Saúde, 2005. 60 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/marco_legal.pdf. Acesso em: 24 out. 2008.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE/SAS. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Gaucher.** Portaria SAS/MS nº 449, de 08 de julho de 2002. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/gaucher_pcdt.pdf. Acesso em 05. mai. 2008.

CABRERA-SALAZAR M A and BARRANGER J A. Gaucher Disease: review and perspectives on treatment. In: BARRANGER J A and CABRERA-SALAZAR, M A. **Lysosomal Storage Disorders.** NY-USA, Springer, 2007. p. 319 - 343.

CHARROW, J. et al. **The Gaucher Registry: Demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher Disease.** *Arch Intern Med* 2000; 160 (9). p 2835-2843.

CHARROW, J. et al. **Gaucher Disease Recommendations on Diagnosis, Evaluation, and Monitoring.** *Arch Intern Med.* 1998; 158(16): p 1754-1760.

CORSSMITT, E P M. et al. **Increased Basal Glucose Production in Type 1 Gaucher's Disease.** *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1995, 80(9), p. 2653-2657.

DRELICHMAN, G. et al. **Clinical Consequences of Interrupting Enzyme Replacement Therapy in Children with Type Gaucher Disease.** *The Journal of Pediatrics*, 2007(August): p 197-201.

FERREIRA, Jovino S.; FERREIRA, Vera Lúcia P. C. e FERREIRA, David C.. **Estudo da doença de Gaucher em Santa Catarina.** *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [online]. 2008, vol. 30, no. 1, pp. 5-11.

FOST, M. et al. **Gaucher disease: from fundamental research to effective therapeutic interventions.** The Journal of Medicine, 2003; 61 (1): 3-8.

FRISANCHO, A. R. **Anthropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status.** Michigan, The University of Michigan Press, 1990. 189p.

GIRALDO, P. et al. Enfermedad de Gaucher. In: SANJURJO, P; BALDELLOU, A. **Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.** Madrid, Ediciones Esgon S.A., 2001. p. 449-459.

HIROYUKI, Ida, et al. **Effects of enzyme replacement therapy in thirteen Japanese paediatric patients with Gaucher disease.** Eur J Pediatr, 2001; 160: 21-25.

HOLLAK, C E M. et al. **Differential Effects of Enzyme Supplementation Therapy on Manifestations of Type 1 Gaucher Disease.** The American Journal of Medicine, 1997: 103 p 185-191.

KAC G, SICHIERI R, GIGANTE DP (orgs). **Epidemiologia Nutricional.** Fiocruz Atheneu: Rio de Janeiro, 2007.

KAPLAN, Paige, et al. **Acceleration of retarded growth in children with Gaucher Disease after treatment with alglucerase.** The Journal of Pediatrics, 1996: 129(1) p. 149-153.

KATHLEEN, A. et al. Avaliação Dietética e Clínica. In: KRAUSE: **Alimentos, Nutrição e Dietoterapia.** Editado por LK Mahan E S Escott-Stump. 10ª ed. São Paulo: Roca, 2002.

KAULI, Rivka, et al. **Delayed Growth and Puberty in Patients with Gaucher Disease Type 1: Natural History and Effect of Splenectomy and/or Enzyme Replacement Therapy.** IMAJ, 2000: 2 p. 158-163.

KRAUSE: **Alimentos, Nutrição e Dietoterapia.** Editado por LK Mahan E S Escott-Stump. 10.ed. São Paulo: Roca, 2002.

KRUG, Bárbara Côrrea. **Avaliação da implementação do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde para doença de Gaucher no Centro de Referência Estadual: impacto sobre os pacientes e sobre o Sistema Único de Saúde [manuscrito].** 2007. 115 f.

LANGVELD, M et al. **Hypermetabolism in Gaucher disease type I is not associated with altered thyroid hormone levels.** JIMD Short Report. 089 (2007a). Online.

_____, **Overweight, insulin resistance and type II diabetes in type I Gaucher disease patients in relation to enzyme replacement therapy.** Blood Cells Mol Dis. 2007b. Oct 17. p. 1-5.

_____. **Very low serum adiponectin levels in patients with type 1 Gaucher disease without overt hyperglycemia.** *Metabolism Clinical and Experimental.* 56(2007c) 314-319.

_____. **Type I Gaucher Disease, a Glycosphingolipid Storage Disorder, Is Associated with Insulin Resistance.** *J Clin Endocrinol Metab,* March 2008, 93(3):845-851.

LI C. et al. **Recent Trends in Waist Circumference and Waist-Height Ratio Among US Children and Adolescents.** *Pediatrics,* 2006, 118 (5): p 1390-8.

MISTRY, PK; ABRAHAMOV, A. **A practical approach to diagnosis and management of Gaucher's disease.** *Bailliers Clin Haematol* 1997; 10:817-38.

NAKAZONE, M A et al. **Prevalência de síndrome metabólica em indivíduos brasileiros pelos critérios de NCEP-ATPIII e IDF.** *Rev. Assoc. Med. Bras., set./out.* 2007, vol.53, no. 5, p.407-413.

OLIVEIRA, MCLA, et al. **Aspectos clínicos e nutricionais da doença de Gaucher: estudo prospectivo de 13 crianças em um único centro.** *Jornal de Pediatria,* 2002, 78 (6): 517-522.

ONIS M, et al. **Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents.** *Bulletin of the World Health Organization* 2007; 85: 660–667.

PERLMUTTER, D. et al. **Metabolic Liver Disease:** Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition,* 2002: 35(S2) p S180-S186.

PICON P et al. Doença de Gaucher. In: .Picon P, Beltrame A, editors. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.** Brasília: Ministério da Saúde, 2002: 217-234.

SICHERI R & SOUZA RAG. **Epidemiologia da obesidade.** In: Kac G, Sichieri R, Gigante DP (orgs). *Epidemiologia Nutricional.* Fiocruz/Atheneu: Rio de Janeiro, 2007.

SOARES, Nádya Tavares. **Um novo referencial antropométrico de crescimento: significados e implicações.** *Revista de Nutrição, Campinas* 16(1): 93-104, jan./mar., 2003.

SOBREIRA E. et al. **Phenotypic and genotypic heterogeneity in Gaucher disease type 1:** A comparison between Brazil and the rest-of-the-world. In. *Molecular Genetics and Metabolism* 90 (2007) 81-86.

SOBREIRA, Elisa A. P. e BRUNIERA, Paula. **Avaliação de dois anos de tratamento da doença de Gaucher tipo I com terapia de reposição enzimática em pacientes do estado de São Paulo, Brasil.** *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [online]. 2008, vol. 30, no. 3, pp. 193-201.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose.** Departamento de Aterosclerose da

Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq. Bras. Cardiol. volume 88, suplemento I, Abr/2007. Disponível em: http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2007/diretriz_DA.pdf
Acesso em 20. abr. 2008.

STEEMBURGO, T et al. **Fatores dietéticos e síndrome metabólica.** Arq Bras Endocrinol Metab, dez. 2007, 51(9): p.1425-1433.

TANNER JM, ISRAELSOHN W. **Parent-child correlations for body measurements of children between the ages of one month and 7 years.** Ann Hum Genet, 1963, 26:245-253.

UCAR, SK, et al. **A cross-sectional, mono-centric pilot study of insulin resistance in enzyme replacement therapy patients with Gaucher Type I without overweight.** Molecular Genetics and Metabolism. (2008), doi:10.1016/j.ymgme.2008.10.001.

VASCONCELOS, F.A.G. **Avaliação nutricional de coletividades.** 2ª ed. Florianópolis: UFSC, 1995. 146p.

WEINREB, N. et al. **Imiglucerase (Cerezyme®) improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease.** Clinical Genetics, 2007: 71: 576-588.

WEINREB, N. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher Disease. In: BARRANGER J A and CABRERA-SALAZAR, M A. **Lysosomal Storage Disorders.** NY-USA, Springer, 2007. p. 345-370.

WHO (World Health Organization). **Energy and Protein Requirements.** Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Technical Report Series. Nº. 724, Geneva, Switzerland. 1985, 206p.

Disponível em:

<http://www.fao.org/docrep/003/AA040E/AA040E00.HTM> Acesso em 01 mai. 2008.

WHO (World Health Organization). **Physical status: the use and interpretation of anthropometry.** Geneva, Switzerland, 1995. (Report nº 854).

ZEVIN, S. et al. **Adult-type Gaucher disease in children: Genetics, clinical features and enzyme replacement therapy.** Q J Med, 1993: vol 86: 565-573.

ZIMRAN, A.; ABRAHAMOV, A. and ELSTEIN, D. **Children with Type I Gaucher Disease: Growing into Adulthood with and without Enzyme Therapy.** IMAJ, 2000: vol 2 p 80-1.

ZIMRAN, A.; and ELSTEIN, D. **No justification for very high-dose enzyme therapy for patients with type III Gaucher disease.** J Inherit Metab Dis, 2007: 30 p. 843-844.

8 APÊNDICE

ATENDIMENTO DE NUTRIÇÃO AOS PACIENTES DA DOENÇA DE GAUCHER

Nome:

Data de Nascimento:

Data do Diagnóstico:

Estatura da mãe:

Peso da mãe:

Nº do Prontuário:

Sexo:

Início do Tratamento:

Estatura do pai:

Peso do pai:

DATA	IDADE	PESO	ESTAT.	CC	CB	CMB	DCT	DCSE	IMC

Data: ddmmaaaa; Idade: ano e mês; Peso: kg; Estatura: cm; CC: Circunferência da Cintura: no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, cm; CB: Circunferência do Braço, cm; CMB: Circunferência Muscular do Braço, cm; DCT: Dobra Cutânea Tricipital, mm; DCSE: Dobra Cutânea Subescapular, mm; IMC: kg/m²

- Fazer o registro o mais completo possível, não esquecendo de respeitar as respectivas unidades.

Fonte: Doneda, 2008.

9 ANEXO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

AVALIAÇÃO DO IMPACTO DO TRATAMENTO COM TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA NO ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES COM DOENÇA DE GAUCHER DO CENTRO DE REFERÊNCIA ESTADUAL DO RIO GRANDE DO SUL

Investigador Responsável: Dra. Ida Vanessa D. Schwartz. Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, que está à disposição para esclarecimentos pelo telefone (51) 21018011.

Paciente: _____

Prezado paciente ou responsável,

A doença de Gaucher é uma doença genética que ocorre devido à deficiência ou a baixa atividade da enzima glicocerebrosidase. Divide-se em três tipos: o I, no qual o paciente não apresenta sintomas de envolvimento do sistema nervoso central e os tipos II e III, nos quais estes estão presentes.

Os sintomas são variáveis para cada indivíduo, mas as queixas mais comuns em pacientes não tratados são:

- palidez, cansaço e fraqueza, devido à anemia;
- sangramento e manchas roxas, por diminuição do número de plaquetas;
- dores nas pernas e nos ossos, por osteopenia e osteoporose;
- dor e distensão abdominal, por aumento do baço e do fígado.

O tratamento é feito através da terapia de reposição enzimática (TRE), realizada em infusões quinzenais. Esta terapia tem permitido a reversão de diversos sintomas e a melhoria da qualidade de vida dos portadores desta doença.

O objetivo deste trabalho é avaliar o estado nutricional, o gasto energético em repouso e a ingestão alimentar dos portadores da doença de Gaucher, que estão em tratamento e são atendidos no ambulatório de genética do HCPA.

Serão convidados a participar todos os pacientes com doença de Gaucher atendidos no Centro de Referência Estadual para Diagnóstico, Acompanhamento e Tratamento da Doença de Gaucher do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas Porto Alegre (SGM-HCPA). O paciente que aceitar participar dessa pesquisa:

- 1) terá seus dados antropométricos históricos copiados dos prontuários;
- 2) passará por uma avaliação antropométrica: durante consultas ou infusões terão suas medidas (peso, estatura, circunferência abdominal, circunferência do quadril, circunferência do braço, dobra cutânea tricipital e dobra cutânea subescapular) aferidas com tempo de duração prevista de 5 minutos. A aferição das dobras cutâneas se constitui num procedimento não-invasivo e indolor para medir a quantidade de gordura subcutânea. Ela será feita com um adipômetro, no braço direito e na região subescapular.
- 3) responderá ao Inquérito Recordatório de 24 horas durante as suas consultas ou infusões, com tempo de duração prevista de 25 minutos para cada recordatório. O paciente ou seu responsável responderá sobre a ingestão alimentar no dia anterior a consulta.
- 4) fará um teste de calorimetria indireta seguindo orientações prévias (repouso e jejum), para avaliar o gasto energético em repouso. A calorimetria indireta é um método não-invasivo que determina as necessidades nutricionais e a taxa de utilização dos alimentos a partir do consumo de oxigênio e do gás carbônico obtidos por análise do ar inspirado e expirado pelos pulmões.

Você tem o pleno direito de se recusar a participar do estudo e esta recusa não afetará de nenhuma maneira a assistência recebida no Hospital de Clínicas Porto Alegre.

Você ou seu familiar podem não ter algum benefício direto com esta pesquisa. Porém, os procedimentos aos quais os participantes do estudo serão submetidos poderão gerar novos conhecimentos científicos com conseqüente melhoria do tratamento aos pacientes. As informações desta pesquisa serão mantidas em sigilo, sendo apenas utilizadas de forma científica e anônima, em relatos especializados. Caso alguma informação derivada desse estudo seja importante para você, todo o esforço será realizado para informá-lo.

O estudo será desenvolvido durante o ano de 2007, 2008 e 2009.

ESCLARECIMENTO DE DÚVIDAS

Os pesquisadores responsáveis por esse projeto são Dra. Ida Schwartz que está à disposição no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas Porto Alegre para esclarecimentos pelo telefone (51) 21018011.

AUTORIZAÇÃO PARA PERMITIR PESQUISA DOS REGISTROS MÉDICOS

Você tem direito à privacidade. Os resultados deste estudo poderão ser publicados, mas o seu nome não será revelado e todo esforço será feito que a sua identidade não seja revelada. Por meio deste termo, você autoriza que os pesquisadores envolvidos neste estudo pesquisem os seus registros médicos a fim de obter as informações necessárias para a realização desta pesquisa.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO NA PARTICIPAÇÃO DO ESTUDO

Sua participação no estudo é voluntária. Se você decidir não participar do estudo, isto não afetará em nada o seu tratamento no seu hospital. A sua participação pode também ser interrompida a qualquer momento por você mesmo (a). Em qualquer caso, você não será penalizado (a).

Pelo presente termo, você declara que foi informado (a), de forma clara e detalhada, sobre a presente pesquisa, e que teve suas dúvidas esclarecidas por _____ . Declara ter sido esclarecido que não receberá nenhuma remuneração financeira pela participação no estudo. Declara que foi informado da garantia de receber resposta ou esclarecimento sobre a pesquisa a ser realizada, bem como da liberdade de não participar do estudo e da possibilidade de desistir, em qualquer momento, da participação. Além disso, declara que recebeu cópia deste termo de consentimento.

Data: ___/___/_____

Nome do Paciente: _____

Assinatura: _____

Responsável legal: _____

Assinatura: _____

Eu expliquei a _____ os objetivos, riscos, benefícios e procedimentos necessários para esta pesquisa, e entreguei cópia deste termo de consentimento para o mesmo.

Data: ___/___/_____

Nome: _____

Assinatura: _____