

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Graduação em Nutrição

Mayna Yaçanã Borges de Ávila

**Ingestão alimentar de ferro, fatores
socioeconômicos e sua relação com a prevalência
de anemia em pacientes com doença de Gaucher do
Centro de Referência Estadual do Rio Grande do Sul**

Porto Alegre, 2008

Mayna Yaçanã Borges de Ávila

Ingestão alimentar de ferro, fatores socioeconômicos e sua relação com a prevalência de anemia em pacientes com doença de Gaucher do Centro de Referência Estadual do Rio Grande do Sul

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado como requisito parcial à obtenção do grau de bacharel em Nutrição, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Co-orientadora: Cileide Cunha Moulin

Porto Alegre, 2008

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, avós e irmãos por todo carinho e compreensão durante esta fase de ausências.

Ao Alexandre, meu companheiro, por todo amor, companheirismo, paciência, compreensão e apoio durante o desenvolvimento deste trabalho.

À Inga, por todo companheirismo ao longo do desenvolvimento deste trabalho e sempre.

À Ida Vanessa Doederlein Schwartz e Cileide Cunha Moulin, pela orientação.

Às colegas Clarissa, Ana Paula, Tatiéle, Soraia, Divair, Cristiane e Nara e às professoras Carmen e Roberta pelo apoio nos momentos difíceis.

Ao Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas e a Universidade pelas oportunidades e abertura.

A todos os profissionais e acadêmicos do Centro de Referência Estadual para Diagnóstico, Acompanhamento e Tratamento da Doença de Gaucher do Rio Grande do Sul, pelo apoio, amizade e oportunidades.

À Simone Martins de Castro, da Faculdade de Farmácia da UFRGS, pelas análises laboratoriais.

Aos pacientes que participaram do estudo e a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para o seu desenvolvimento.

RESUMO

Introdução: A Doença de Gaucher (DG) é uma doença de acúmulo lisossômico que ocorre por deficiência da enzima glicocerebrosidase. Usualmente os sintomas são multissistêmicos, sendo as citopenias, complicações ósseas e hepatoesplenomegalia suas principais manifestações. Conforme o envolvimento do sistema nervoso central classifica-se em tipo I (forma não-neuronopática), ou tipos II e III (neuronopáticas). A principal forma de tratamento é a Terapia de Reposição Enzimática (TRE) com imiglucerase, em doses que variam individualmente.

Objetivo: Analisar os fatores ambientais que determinam o aporte de ferro, vitamina C e vitamina B12 na dieta de pacientes com Doença de Gaucher atendidos no Centro de Referência Estadual para Diagnóstico, Acompanhamento e Tratamento da Doença de Gaucher do Rio Grande do Sul (CRDG-RS), com e sem anemia.

Material e Métodos: Estudo transversal e retrospectivo, do qual participaram todos os 26 pacientes atendidos pelo CRDG-RS. Foi dividido em dois momentos: coleta de dados 1, desenvolvida entre janeiro e julho de 2007, onde foram coletados os resultados de exames bioquímicos rotineiros dos 22 pacientes em acompanhamento naquele período (hemograma, B12 sérica, ferro sérico (quando apresentavam alteração no hemograma) e eletroforese de hemoglobina ou HPLC de hemoglobina); a coleta de dados 2, que compreendeu os meses de agosto a novembro de 2008, da qual participaram 13/26 pacientes em acompanhamento pelo CRDG-RS, que possuíam consulta previamente agendada no ambulatório do Serviço de Genética Médica do HCPA durante o período de desenvolvimento do estudo. Foi realizada avaliação da ingestão alimentar, através da aplicação de um recordatório alimentar de 24h e de um questionário de frequência alimentar, avaliação antropométrica, socioeconômica, além da coleta dos resultados de exames próximos à consulta. Os dados foram analisados estatisticamente utilizando os programas SPSS 16.0 e Epi-Info 3.5.1.

Resultados: Na amostra da coleta de dados 1, a prevalência de anemia ao diagnóstico (40,90%), foi menor que a encontrada na população brasileira com DG (55,50%). Após $7,81 \pm 3,33$ anos de TRE, apenas 10% dos pacientes permaneciam anêmicos, havendo uma melhora global nos parâmetros hematológicos pesquisados, indicando a eficácia do tratamento com imiglucerase nesses. Já no momento da coleta de dados 2, nenhum paciente em seguimento pelo

CRDG-RS apresentava anemia, o que pode ser explicado através do acompanhamento sistemático feito pelo centro. Dos nutrientes pesquisados (ferro, vitamina B12 e vitamina C), somente a vitamina C correlacionou-se significativamente com os valores de hemoglobina ($p=0,005$), hematócrito ($p=0,027$), presença de anemia ($p=0,036$) e estado nutricional ($p=0,043$). **Conclusão:** A TRE tem um efeito importante na melhoria dos parâmetros hematológicos estudados, porém a co-existência de fatores genéticos (talassemia) e ambientais (ferropenia e carência vitamínica) pode alterar a resposta à mesma, tornando relevante a identificação e tratamento dos mesmos nos pacientes com Doença de Gaucher. Considerando às correlações significativas encontradas relacionadas à ingestão de vitamina C e a baixa ingestão desse nutriente por parte dos pacientes destaca-se a importância de monitorar a alimentação desses como um todo e orientá-los, otimizando a utilização dos nutrientes importantes e prevenindo, assim, a recorrência da anemia. **Palavras-chave:** Doença de Gaucher. Anemia. Vitamina C. ferro. Vitamina B12. Inquéritos alimentares.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CRDG-RS – Centro de Referência Estadual para Diagnóstico, Acompanhamento e Tratamento da Doença de Gaucher do Rio Grande do Sul

DG – Doença de Gaucher

DRI's – Dietary Reference Intake

EAR – Estimated Average Requirements for Groups

GPPG-HCPA – Grupo de Pós-Graduação e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

ICGG - International Collaborative Gaucher Group

IMC – Índice de massa corporal

MS – Ministério da Saúde do Brasil

OMS – Organização Mundial da Saúde

QFCA – Questionário de Frequência de Consumo Alimentar

RA 24h – Recordatório Alimentar de 24 horas

RDA – Recommended Dietary Allowance

SGM-HCPA – Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

TRE – Terapia de Reposição Enzimática

VCM - Volume Corpuscular Médio

LISTA DE TABELAS

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 – Pacientes com Doença de Gaucher assistidos pelo Centro Estadual de Referência do Rio Grande do Sul: síntese das características clínicas (n=22)..... | 32 |
| Tabela 2 – Pacientes com Doença de Gaucher assistidos pelo Centro Estadual de Referência do Rio Grande do Sul: distribuição dos genótipos (n=22)..... | 32 |
| Tabela 3 – Pacientes com Doença de Gaucher assistidos pelo Centro Estadual de Referência do Rio Grande do Sul: dados sobre pacientes em Terapia de Reposição Enzimática (n=20/22)..... | 33 |
| Tabela 4 – Comparação de parâmetros hematológicos de pacientes em Terapia de Reposição Enzimática com e sem anemia (n=20/22)..... | 36 |
| Tabela 5 – Pacientes com Doença de Gaucher assistidos pelo Centro Estadual de Referência do Rio Grande do Sul que responderam aos inquéritos Alimentares (n=13/26): síntese das características clínicas..... | 37 |
| Tabela 6 – Pacientes com Doença de Gaucher assistidos pelo Centro Estadual de Referência do Rio Grande do Sul: distribuição dos genótipos (n=26)..... | 38 |
| Tabela 7 – Pacientes com Doença de Gaucher assistidos pelo Centro Estadual de Referência do Rio Grande do Sul que responderam aos inquéritos Alimentares (n=13/26): dados sobre pacientes em Terapia de Reposição Enzimática (n=11/13)..... | 38 |
| Tabela 8 – Pacientes com Doença de Gaucher assistidos pelo Centro Estadual de Referência do Rio Grande do Sul que responderam aos inquéritos Alimentares (n=13/26): dados socioeconômicos..... | 39 |
| Tabela 9 – Estado Nutricional dos Pacientes com Doença de Gaucher assistidos pelo Centro Estadual de Referência do Rio Grande do Sul: dados sobre pacientes que responderam os inquéritos dietéticos (n=13/26)..... | 40 |
| Tabela 10 – Ingestão Alimentar de Ferro, Vitamina C e Vitamina B12 em Pacientes com Doença de Gaucher de ambos os sexos, segundo faixa etária e tipo da doença (n=13)..... | 49 |
| Tabela 11 – Parâmetros hematológicos, Ingestão Alimentar de Ferro, Vitamina C e Vitamina B12 em Pacientes com Doença de Gaucher de ambos os sexos, segundo faixa etária (n=13)..... | 50 |
| Tabela 12 – Parâmetros hematológicos, Ingestão Alimentar de Ferro, Vitamina C e Vitamina B12 em Pacientes com Doença de Gaucher de ambos os sexos, segundo o tipo da doença (n=13)..... | 51 |
| Tabela 13 – Parâmetros hematológicos, Ingestão Alimentar de Ferro, Vitamina C e Vitamina B12 em Pacientes com Doença de Gaucher, segundo o sexo (n=13)..... | 52 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 14 – Parâmetros hematológicos, Ingestão Alimentar de Ferro, Vitamina C e Vitamina B12 em Pacientes com Doença de Gaucher de ambos os sexos, conforme o estado nutricional..... | 53 |
| Tabela 15 – Ingestão Alimentar de Ferro, Vitamina C e Vitamina B12 em Pacientes com Doença de Gaucher, segundo sexo, faixa etária e tipo da doença (n=13)..... | 54 |
| Tabela 16 – Ingestão Alimentar de Ferro e Vitamina C em Pacientes com Doença de Gaucher, segundo a presença ou ausência de microcitose (n=13)..... | 55 |
| Tabela 17 – Ingestão Alimentar de Ferro, Vitamina C e Vitamina B12 em Pacientes com Doença de Gaucher, segundo a presença ou ausência de anemia pelos critérios da Organização Mundial da Saúde (n=13)..... | 56 |
| Tabela 18 – Ingestão Alimentar de Ferro, Vitamina C e Vitamina B12 em Pacientes com Doença de Gaucher, segundo o número da membros da família (n=13)..... | 57 |
| Tabela 19 – Ingestão Alimentar de Ferro, Vitamina C e Vitamina B12 em Pacientes com Doença de Gaucher, segundo a renda familiar (n=13)..... | 58 |
| Tabela 20 – Ingestão Alimentar de Ferro, Vitamina C e Vitamina B12 em Pacientes com Doença de Gaucher, segundo a escolaridade (n=13)..... | 59 |
| Tabela 21 – Correlação entre a Presença de Microcitose e a Ingestão Alimentar de Ferro e Vitamina C em Pacientes com Doença de Gaucher (n=13)..... | 60 |
| Tabela 22 – Correlação entre a Presença de Anemia segundo os critério da OMS e a Ingestão Alimentar de Ferro, Vitamina C e Vitamina B12 em Pacientes com Doença de Gaucher (n=13)..... | 60 |
| Tabela 23 – Correlação entre os Valores de Hemoglobina e a Ingestão Alimentar de Ferro, Vitamina C e Vitamina B12 em Pacientes com Doença de Gaucher (n=13)..... | 61 |
| Tabela 24 – Correlação entre os Valores de Hematócrito e a Ingestão Alimentar de Ferro, Vitamina C e Vitamina B12 em Pacientes com Doença de Gaucher (n=13)..... | 61 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Quadro 1 – Padrão de resposta à Terapia de Reposição Enzimática ao final do primeiro ano de tratamento..... | 18 |
| Quadro 2 – Parâmetros de Concentração de Hemoglobina para definição de Anemia..... | 20 |

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Prevalência de Anemia em Pacientes com Doença de Gaucher ao diagnóstico e após Terapia de Reposição Enzimática (média de tempo de 7,81 anos): dados referentes ao ano de 2007.....34
- Figura 2 – Evolução da hemoglobina na Paciente 1 com Doença de Gaucher que permanece anêmica apesar da Terapia de Reposição Enzimática. Mudanças na dose de imiglucerase (U/kg/infusão), menarca e uso de anticoncepcional estão demonstrados. A reta em cor clara representa os valores normais de hemoglobina, conforme critério internacional para Doença de Gaucher.....35
- Figura 3 – Evolução da hemoglobina na Paciente 2 com Doença de Gaucher que permanece anêmica apesar da Terapia de Reposição Enzimática. Mudanças na dose de imiglucerase (U/kg/infusão) estão demonstradas. A reta em cor clara representa os valores normais de hemoglobina, conforme critério internacional para Doença de Gaucher.....35
- Figura 4 – Frequência de Consumo de Alimentos Fonte de Ferro Heme (n=13). Os alimentos escolhidos como representantes desse grupo foram: vísceras, fígado, coração, bucho; carne de boi com osso, mocotó, rabo; carne de boi sem osso; carne de porco; frango; salsicha, lingüiça; peixe fresco; peixe enlatado (sardinha, atum); hambúrguer e camarão.....42
- Figura 5 – Frequência de Consumo de Alimentos Fonte de Ferro Não-Heme (n=13). Os alimentos escolhidos como representantes desse grupo foram: ovos; feijão; lentilha; couve e chicória.....43
- Figura 6 – A) Frequência de Consumo de Alimentos Fonte de Ferro Não-Heme: Ovos (n=13). B) Frequência de Consumo de Alimentos Fonte de Ferro Não-Heme: leguminosas (n=13). Os alimentos escolhidos como representantes desse grupo foram: feijão e lentilha. C) Frequência de Consumo de Alimentos Fonte de Ferro Não-Heme: Vegetais verde-escuros (n=13). Os alimentos escolhidos como representantes desse grupo foram: couve e chicória.....44
- Figura 7 – Frequência de Consumo de Alimentos Fonte de Vitamina C (n=13). Os alimentos escolhidos como representantes desse grupo foram: laranja, tangerina; mamão ou papaia; melancia, melão; abacaxi; manga; limão; maracujá; goiaba e pimentão.....45
- Figura 8 – Frequência de Consumo de Alimentos Fonte de Vitamina B12 (n=13). Os alimentos escolhidos como representantes desse grupo foram: vísceras, fígado, coração, bucho; carne de boi com osso, mocotó, rabo; carne de boi sem osso; carne de porco; frango; salsicha, lingüiça; peixe fresco; peixe enlatado (sardinha, atum); hambúrguer; camarão; ovos; leite; iogurte; queijo e requeijão.....46
- Figura 9 – A) Frequência de Consumo de Alimentos Fonte de Vitamina B12: ovos (n=13). B) Frequência de Consumo de Alimentos Fonte de Vitamina B12: Laticínios (n=13). Os alimentos escolhidos como representantes desse grupo foram: leite; iogurte; queijo e requeijão. C) Frequência de Consumo de Alimentos Fonte de

Vitamina B12: carnes (n=13). Os alimentos escolhidos como representantes desse grupo foram: vísceras, fígado, coração, bucho; carne de boi com osso, mocotó, rabo; carne de boi sem osso; carne de porco; frango; salsicha, lingüiça; peixe fresco; peixe enlatado (sardinha, atum); hambúrguer; camarão.....47

Figura 10 – Adequação do Consumo de Ferro em relação à RDA (n=13): dados referentes à amostra total.....62

Figura 11 – A) Adequação do Consumo de Ferro em relação à RDA (n=7): dados referentes aos adolescentes de ambos os sexos. B) Adequação do Consumo de Ferro em relação à RDA (n=6): dados referentes aos adultos de ambos os sexos.....63

Figura 12 – Adequação do Consumo de Vitamina C em relação à RDA (n=13): dados referentes à amostra total.....64

Figura 13 – A) Adequação do Consumo de Vitamina C em relação à RDA (n=7): dados referentes aos adolescentes de ambos os sexos. B) Adequação do Consumo de Vitamina C em relação à RDA (n=6): dados referentes aos adultos de ambos os sexos.....64

Figura 14 – Adequação do Consumo de Vitamina B12 em relação à RDA (n=13): dados referentes à amostra total.....65

Figura 15 – A) Adequação do Consumo de Vitamina B12 em relação à RDA (n=7): dados referentes aos adolescentes de ambos os sexos. B) Adequação do Consumo de Vitamina B12 em relação à RDA (n=6): dados referentes aos adultos de ambos os sexos.....66

Figura 16 – Percentual de Adequação do Consumo de Ferro em relação à EAR (n=13), segundo faixa etária.....67

Figura 17 – A) Percentual de Adequação do Consumo de Ferro em relação à EAR em adolescentes (n=7), segundo sexo. B) Percentual de Adequação do Consumo de Ferro em relação à EAR em adultos (n=6), segundo sexo.....68

Figura 18 – Percentual de Adequação do Consumo de Vitamina C em relação à EAR (n=13), segundo faixa etária.....69

Figura 19 – A) Percentual de Adequação do Consumo de Vitamina C em relação à EAR em adolescentes (n=7), segundo sexo. B) Percentual de Adequação do Consumo de Vitamina C em relação à EAR em adultos (n=6), segundo sexo.....69

Figura 20 – Percentual de Adequação do Consumo de Vitamina B12 em relação à EAR (n=13), segundo faixa etária.....70

Figura 21 – A) Percentual de Adequação do Consumo de Vitamina B12 em relação à EAR em adolescentes (n=7), segundo sexo. B) Percentual de Adequação do Consumo de Vitamina B12 em relação à EAR em adultos (n=6), segundo sexo.....71

SUMÁRIO

| | | |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | |
| 1.1 | Doença de Gaucher..... | 14 |
| 1.1.1 | Epidemiologia..... | 15 |
| 1.1.2 | Diagnóstico..... | 16 |
| 1.1.3 | Tratamento..... | 17 |
| 1.2 | Anemia..... | 18 |
| 1.2.1 | Anemia Ferropriva..... | 19 |
| 1.2.2 | Anemia por Deficiência de Vitamina B12 (Cobalamina)..... | 21 |
| 2 | OBJETIVOS | |
| 2.1 | Objetivo Geral..... | 24 |
| 2.2 | Objetivos Específicos..... | 24 |
| 3 | MÉTODOS | |
| 3.1 | Delineamento do Estudo..... | 25 |
| 3.2 | População em Estudo..... | 25 |
| 3.3 | Coleta de Dados..... | 25 |
| 3.4 | Avaliação Nutricional..... | 26 |
| 3.4.1 | Avaliação da Ingestão Alimentar..... | 26 |
| 3.4.2 | Avaliação Antropométrica..... | 28 |
| 3.5 | Avaliação Bioquímica..... | 29 |
| 3.6 | Dados Socioeconômicos..... | 30 |
| 3.7 | Crterios de Exclusão..... | 30 |
| 3.8 | Análise Estatística..... | 30 |
| 4 | ASPECTOS ÉTICOS | 31 |
| 5 | RESULTADOS | |
| 5.1 | Coleta de dados 1: Prevalência de anemia antes e após o início do tratamento..... | 32 |
| 5.2 | Coleta de dados 2: Dados referentes à amostra que respondeu aos Inquéritos Alimentares..... | 37 |
| 5.2.1 | Dados Gerais e de Tratamento..... | 37 |
| 5.2.2 | Avaliação Nutricional..... | 40 |
| 5.2.3 | Avaliação dos exames bioquímicos atuais..... | 40 |
| 5.2.4 | Freqüência de Consumo Alimentar de Alimentos Fontes de Ferro, Vitamina C e Vitamina B12 nos pacientes com Doença de Gaucher..... | 42 |
| 5.2.5 | Ingestão Alimentar de Ferro, Vitamina C e Vitamina B12 em pacientes com Doença de Gaucher - Análise do Recordatório Alimentar de 24h..... | 48 |

| | | |
|---|----------------------------------------------------------------------|-----|
| 6 | DISCUSSÃO | 72 |
| 7 | CONCLUSÕES | 77 |
| 8 | PERSPECTIVAS | 80 |
| | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 81 |
| | APÊNDICES | |
| | APÊNDICE 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido..... | 88 |
| | APÊNDICE 2: Dados Pessoais e Socioeconômicos..... | 91 |
| | APÊNDICE 3: Modelo de Recordatório Alimentar de 24h..... | 92 |
| | APÊNDICE 4: Ficha para coleta de Dados dos Exames Laboratoriais..... | 94 |
| | ANEXOS | |
| | ANEXO 1: Questionário de Frequência Alimentar..... | 96 |
| | ANEXO 2: Parâmetros de Referência dos Exames Bioquímicos..... | 104 |

1. INTRODUÇÃO

1.1. Doença de Gaucher

A doença de Gaucher (DG) é uma doença genética autossômica recessiva, resultante de um defeito no gene, situado no cromossomo 1, que codifica a enzima β -glicosidase ácida ou glicocerebrosidase. Esta doença cursa com depósito lisossômico progressivo do glicolípido chamado glicocerebrosideo ou glicosilceramida, que serve como substrato para a glicocerebrosidase (GIRALDO et al, 2001). É este acúmulo o responsável pelas principais manifestações dessa doença multissistêmica, entre eles a hepatoesplenomegalia, as complicações ósseas, as citopenias (anemia, trombocitopenia, leucopenia) e o baixo desenvolvimento pondero-estatural, sendo este último relacionado aos baixos níveis do fator de crescimento semelhante à insulina (GIRALDO et al, 2001; BEUTLER e GRABOWSKI, 1995).

A doença é classificada em três tipos, de acordo com o envolvimento do sistema nervoso central. O tipo I, o mais comum, pode ser diferenciado dos tipos II e III pela falta de envolvimento primário do sistema nervoso central. O tipo II é uma forma neuropática aguda da doença, ocorrendo o seu início em idade mais precoce, com acometimento grave do sistema nervoso central e óbito, nos 2 primeiros anos de vida. Os pacientes com o tipo III ou neuropático subagudo têm um acometimento neurológico com início posterior ao tipo II e de curso mais crônico. A hepatoesplenomegalia e as lesões ósseas são características comuns aos três tipos. Devido à grande heterogeneidade das manifestações, os primeiros sinais e sintomas podem ser apresentados desde a infância até a vida adulta, com variabilidade na expressão da doença mesmo entre irmãos com a mesma mutação (BEUTLER e GRABOWSKI, 1995).

São conhecidas mais de 140 mutações diferentes no gene causador da doença, entre elas estão a p.N370S, p.L444P, 84GG e IVS2+1, sendo estas quatro as de frequência elevada em diferentes populações. Entre a população não judia, as mutações mais frequentes são a p.N370S, p.L444P (relacionada com a forma

neuropática da doença) e p.R463C e entre os Judeus Ashkenazi a mutação mais freqüente é a p.N370S, que está relacionada com uma forma leve e não neuropática (tipo I) da doença. A homozigose da mutação p.L444P, em oposição, está relacionada a um comprometimento do sistema nervoso (GIRALDO et al, 2001; BEUTLER e GRABOWSKI, 1995; SOBREIRA, 2007).

Em um estudo feito por Sobreira et al (2007) em colaboração com o *Gaucher Registry*, comparando a heterogeneidade fenotípica e genotípica em 221 pacientes com a DG brasileiros e 1477 do resto do mundo, sugere-se que as manifestações fenotípicas da doença nos pacientes brasileiros sejam mais agressivas e que estes tenham uma prevalência maior de anemia, mesmo quando tratados. Neste sentido, um questionamento pertinente seria sobre a possibilidade de esses dados refletirem os achados da população em geral no Brasil, a qual apresenta alta prevalência de anemia de origem nutricional. Outros estudos sugerem que a deficiência de vitamina B12 é mais freqüente em pacientes com DG do que em indivíduos saudáveis (FRANKEL et al, 2006; GIELCHINSKY et al, 2001; HALPERIN et al, 2007).

Não foram encontrados registros na literatura quanto a possíveis recomendações nutricionais específicas para a doença, mas alguns estudos sugerem que a terapia de reposição enzimática levaria a um aumento do Índice de Massa Corporal (IMC), ou seja, a uma modificação no metabolismo energético, sem que existam alterações importantes nas avaliações da ingestão alimentar ou no nível de atividade física. Isso seria resultado da normalização da taxa de metabolismo basal, que aumenta com a organomegalia (AERTS e HOLLAK, 1997; BEUTLER e GRABOWSKI, 1995; LANGEVELD, 2007). Nesse sentido, se faz necessário que estes pacientes tenham um adequado acompanhamento nutricional para adequar a sua dieta a essa modificação do estado metabólico.

1.1.1. Epidemiologia:

A DG é a doença lisossômica mais comum. Por ser pouco freqüente está dentro do grupo das doenças raras, sendo a incidência estimada em 1:57.000 nascidos vivos. Estima-se uma incidência de DG tipo I de 1/200.000 nascidos vivos

em populações não judias (GIRALDO, et al., 2001). Presume-se que estes números estejam subestimados, devido aos casos que não são diagnosticados (GIRALDO et al, 2001; MEHTA, 2006).

Apesar de serem doenças raras, existem populações de alto risco, como os Judeus Ashkenazi, que apresentam uma incidência aumentada. No caso da DG, essa incidência aumentaria para 1:855 nascidos vivos (MEHTA, 2006).

1.1.2. Diagnóstico:

Existem três métodos diagnósticos: o estudo das características citológicas e histológicas, o molecular e o enzimático. As características citológicas dizem respeito à presença das células espumosas (ou células de Gaucher), de forma arredondada ou ovalada, com o núcleo geralmente único, situado em posição excêntrica, em aspirado medular ou biópsia de fígado ou baço, sendo estas os macrófagos com glicocerebrosídeos acumulados no seu interior. O estudo histológico se baseia em identificar as células de Gaucher descritas anteriormente nos diferentes tecidos acometidos (baço, fígado, osso, etc.) (GIRALDO et al, 2001). Tanto o estudo das características citológicas quanto a pesquisa histológica não são métodos definitivos para o diagnóstico, já que pseudo-células de Gaucher podem ser detectadas em diferentes condições patológicas, tais como: leucemia granulocítica crônica, linfoma de Hodgkin, mieloma múltiplo e talassemias (SHAH, 2007). O teste molecular é feito através da detecção das mutações mais frequentes pela amplificação por PCR de fragmentos de genoma naquela população em que está sendo realizado, o que o torna pouco viável em populações cujas mutações mais frequentes são desconhecidas. Também pode ser utilizado para confirmar o diagnóstico trazendo informações adicionais, já que algumas das mutações estão relacionadas à gravidade da doença (RON & HOROWITZ, 2005). O diagnóstico definitivo é o enzimático, onde a atividade da enzima é quantificada em leucócitos ou fibroblastos (GIRALDO et al, 2001). A dosagem da enzima encontra-se de 10 a 30% abaixo do normal nos pacientes com a doença de tipo I (FOST et al, 2003). Este é o método de escolha, pois permite diferenciar os pacientes com DG dos pacientes não

portadores. Porém deve ser ressaltado que a atividade enzimática não permite distinguir entre os diferentes tipos da doença, nem a gravidade do acometimento de cada paciente (GIRALDO et al, 2001).

1.1.3. Tratamento:

O tratamento da DG é a reposição da enzima que está ausente ou pouco ativa através de infusão quinzenal de uma forma sintética da enzima (Imiglucerase). As doses da enzima devem ser individualizadas conforme as manifestações clínicas e peso corporal dos pacientes (GIRALDO et al, 2001). Como o medicamento tem um custo muito elevado, este é fornecido pelo Ministério da Saúde do Brasil (MS). É importante ressaltar que, devido à falta de estudos que comprovem benefícios, os pacientes com o tipo II da doença não têm indicação de tratamento por reposição enzimática (MS, 2002).

A dose para os pacientes do tipo I pode variar entre 10 e 60 UI/kg. Portanto, se faz importante avaliar bem cada paciente para mantê-los estáveis com a menor dose possível (MS, 2002). Além disso, é difícil prever a resposta individual à terapia de reposição enzimática (TRE), visto que as manifestações clínicas e sua intensidade são diferentes em cada paciente (WEINREB, 2002).

A TRE é eficaz na melhoria dos sintomas não neurológicos (Quadro 1), mas pelo fato de a enzima não conseguir ultrapassar a barreira hematoencefálica, outras formas de tratamento vêm sendo estudadas. Nesse sentido, uma alternativa ao tratamento de reposição seria a terapia de redução de substrato, que tem como objetivo reduzir o acúmulo do substrato através da inibição da sua produção. O medicamento Miglustate (Zavesca®) é um inibidor da síntese da maioria dos glicolípidos e é administrado via oral, evitando o acúmulo da glicosilceramida na DG. Porém, ainda não há evidências suficientes sobre os benefícios do uso deste medicamento pelos pacientes com DG do tipo III, foram encontrados resultados positivos somente em ensaios clínicos com pacientes do tipo I da doença (PASTORES, 2006; FUTERMAN et al, 2004; JAKÓBKIEWICZ-BANECKA et al, 2007).

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Série vermelha 1) Aumento da hemoglobina em 1,5g/dL 2) Normalização dos valores pré-tratamento em 30-50% dos pacientes |
| Série Plaquetária 1) Normaliza (se trombocitopenia leve pré-tratamento) 2) Duplicação dos valores (se trombocitopenia grave pré-tratamento) |
| Volume visceral 1) Redução do volume hepático em 20-30% 2) Redução do volume esplênico em 30-50% |

Quadro 1: Padrão de resposta à Terapia de Reposição Enzimática ao final do primeiro ano de tratamento

Fonte: Modificado de GIRALDO et al, 2001

1.2. Anemia

A anemia é freqüente na DG, sendo sua origem multifatorial: hiperesplenismo, hemodiluição, seqüestro esplênico das plaquetas e menor hematopoiese devido à infiltração pelas células de Gaucher da medula óssea. Além disso, pode existir perda de ferro por sangramento freqüente (GIRALDO et al, 2001).

1.2.1. Anemia Ferropriva

A anemia pode ser definida como a redução da capacidade de transporte de oxigênio no sangue, causada pela diminuição no número de eritrócitos, na concentração de hemoglobina e/ou no hematócrito (GUERRA et al, 1990). Os parâmetros utilizados para diagnóstico de anemia para a população em geral, foram desenvolvidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2001. Porém, o *International Collaborative Gaucher Group* (ICGG) do *Gaucher Registry* desenvolveu outros parâmetros para o diagnóstico de anemia, sendo estes específicos para a DG (Quadro 2).

A anemia por deficiência de ferro é a carência nutricional mais comum no mundo, sendo a única deficiência nutricional prevalente tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos. Estima-se que 80% da população mundial apresentem deficiência de ferro e destes, cerca de 30% sofram de anemia (WHO, 2007), sendo que os grupos mais vulneráveis, principalmente nos países em desenvolvimento, são as mulheres em idade reprodutiva e as crianças jovens (OLIVEIRA et al, 2002). A prevalência de anemia em pacientes com doença de Gaucher brasileiros é de 55,5%, enquanto que nos pacientes com doença de Gaucher do resto do mundo é de 29,9% (SOBREIRA et al, 2007). A instalação da anemia pode gerar, dentre outros, a diminuição do desenvolvimento fetal durante a gestação, menor desenvolvimento cognitivo e físico, fadiga, fraqueza, diminuição da capacidade de trabalho em adultos e aumento do risco de morte e de infecções em crianças (WHO, 2007). A anemia ferropriva é caracterizada por ser microcítica (os eritrócitos são menores que o normal) e hipocrômica (diminuição na quantidade de hemoglobina por eritrócito) (HENRIQUES & COZZOLINO, 2005).

| Critérios da OMS* | Critérios do ICGG** do <i>Gaucher Registry</i> |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <13g/dL para homens maiores de 15 anos | <12g/dL para homens maiores de 12 anos |
| <12g/dL para mulheres não-grávidas acima de 15 anos | <11g/dL para mulheres maiores de 12 anos |
| <11g/dL para mulheres grávidas | - |
| <12g/dL para crianças entre 12 e 14 anos | <10,5g/dL para crianças de 2 a 12 anos |
| <11,5g/dL para crianças entre 5 e 11 anos | <9,5g/dL para crianças de 6 a 24 meses |
| <11g/dL para crianças entre 6 e 59 meses | <10,1g/dL para crianças menores que 6 meses |

Quadro 2: Parâmetros de Concentração de Hemoglobina para definição de Anemia

* Organização Mundial da Saúde

** International Collaborative Gaucher Group

O principal fator causal de anemia por deficiência de ferro é uma dieta monótona, com o aporte do mineral inferior à demanda orgânica associado ou não ao uso de nutrientes ou elementos que inibem a absorção do ferro alimentar, tornando este inutilizável para o organismo, como os fitatos. A deficiência de ferro pode ser agravada por um estado nutricional deficiente de ácido fólico, vitamina A e vitamina B12 ou por infecções com perda sangüínea e parasitas (WHO, 2007). A vitamina C (ou ácido ascórbico) representa outro importante fator no complexo metabolismo do ferro. Por sua capacidade de doação de elétrons, é capaz de reduzir o ferro não heme de uma forma que possui absorção mais difícil (forma férrica, que representa a maior parte do ferro que ingerimos nos alimentos) para outra mais

facilmente absorvida (forma ferrosa), aumentando assim, a sua biodisponibilidade. Assim, em estágios avançados da deficiência desta vitamina hidrossolúvel, condição conhecida como escorbuto, pode ocorrer anemia concomitantemente. Essa anemia associada à deficiência de vitamina C pode ocorrer em decorrência à deficiência de folato (anemia macrocítica) ou em decorrência à deficiência de ferro (anemia hipocrômica). Essa última pode ser resultante de uma menor absorção do ferro, devido ao importante papel do ácido ascórbico nesse processo, e à dificuldade na mobilização das reservas do mineral. Além desses fatores, podem ocorrer hemorragias, agravando ainda mais a anemia. Nesse caso, há evidências de que os eritrócitos teriam a sua meia-vida encurtada, possivelmente como resultado do dano peroxidativo às membranas lipídicas das mesmas devido à diminuição da função na redução dos radicais tocoferil desempenhada pela vitamina C (SILVA & COZZOLINO, 2005; HENRIQUES & COZZOLINO, 2005). Além da menor ingestão de ferro, a anemia pode ser causada pelo aumento das perdas deste (HENRIQUES & COZZOLINO, 2005).

As principais ações no combate à anemia ferropriva seriam a educação nutricional na tentativa aumentar a ingestão alimentar de ferro, a fortificação de alimentos e a suplementação medicamentosa (terapêutica ou preventiva) de ferro (ASSAO et al, 2004).

1.2.2. Anemia por Deficiência de Vitamina B12 (Cobalamina)

A deficiência de vitamina B12 é rara, apesar de ser um nutriente encontrado somente em alimentos de origem animal, pois essa vitamina é reabsorvida quase completamente durante a circulação enterohepática (MAFRA & COZZOLINO, 2005). Uma prova disso é o fato de vegetarianos estritos, que consomem uma dieta sem nenhum tipo de alimento de origem animal, baseada em frutas, vegetais e cereais, permanecerem saudáveis por décadas, apesar de apresentarem concentrações séricas reduzidas dessa vitamina (CARPENTER, 2003). A anemia perniciosa ocorre, principalmente, em decorrência de um defeito no mecanismo de absorção da vitamina B12 no intestino, muito comum em idosos pela redução da produção do

fator intrínseco estomacal (CAMPOS et al, 2000; ANDRÈS, 2004), apesar de existirem outros fatores menos freqüentes para o seu desenvolvimento, como: dieta insuficiente, defeitos no transporte ou erros inatos do metabolismo da cobalamina (MAFRA & COZZOLINO, 2005). Existem, ainda, alguns medicamentos, como o omeprazol, que podem levar à deficiência da mesma (FUTTERLEIB e CHERUBINI, 2005).

As principais conseqüências da deficiência de B12 são: anemia macrocítica, alterações neurológicas irreversíveis (FUTTERLEIB e CHERUBINI, 2005), aumento dos níveis sanguíneos de homocisteína (considerado fator de risco importante para o desenvolvimento das doenças vasculares) e do ácido metilmalônico (FUTTERLEIB & CHERUBINI, 2005; PANICO, 2004).

O diagnóstico da anemia por deficiência de vitamina B12 é feito através da determinação sérica da cobalamina ou da análise dos substratos das duas enzimas dependentes da cobalamina: o ácido metilmalônico e a homocisteína. O ácido metilmalônico aumenta somente na deficiência da B12, mas não na deficiência de folato e a homocisteína se encontra elevada em ambas as deficiências, na deficiência de piridoxina (vitamina B6) e em pacientes com erros inatos do metabolismo de enzimas associadas à homocisteína (FUTTERLEIB e CHERUBINI, 2005; MAFRA e COZZOLINO, 2005).

O tratamento pode ser feito através de injeção intramuscular (via parenteral) ou via oral. Nos casos de anemia perniciosa, são administrados 1000µg de cobalamina, por via parenteral, diariamente, durante uma semana, seguidos de 1000µg de cobalamina por semana, durante um mês. Outra opção terapêutica seria o tratamento com doses mensais de 1000µg de cobalamina mantido pelo resto da vida do indivíduo (ANDRÈS, 2004; FUTTERLEIB e CHERUBINI, 2005).

Em um trabalho desenvolvido por Gielchinsky et al (2001) onde foram comparados os níveis de vitamina B12 sérica de 211 pacientes, sendo 122 indivíduos de várias nacionalidades saudáveis e judeus Ashkenazi saudáveis e 89 pacientes com DG adultos não tratados, encontrou-se uma maior prevalência de baixas concentrações de vitamina B12 sérica nos pacientes com DG (40% da amostra) em comparação com os outros grupos estudados (sendo de 31% nos judeus Ashkenazi saudáveis), porém essa diferença não foi estatisticamente

significativa. Não foram encontrados, na literatura, estudos semelhantes a este, realizados no Brasil.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Analisar os fatores ambientais que determinam o aporte de ferro e vitamina B12 na dieta de pacientes com Doença de Gaucher atendidos no Centro de Referência Estadual para Diagnóstico, Acompanhamento e Tratamento da Doença de Gaucher do Rio Grande do Sul (CRDG-RS), com e sem anemia.

2.2. Objetivos Específicos

- Descrever a prevalência de anemia e fatores relacionados antes e após início da terapia de reposição enzimática com imiglucerase em pacientes com Doença de Gaucher;
- Correlacionar a presença de microcitose com a ingestão alimentar de ferro e vitamina C em pacientes com Doença de Gaucher;
- Correlacionar a presença de macrocitose com a ingestão alimentar de vitamina B12 em pacientes com Doença de Gaucher;
- Correlacionar hemoglobina, hematócrito e fatores sócio-econômicos e ingestão de ferro, vitamina C e vitamina B12 nos pacientes com doença de Gaucher;
- Correlacionar a presença de anemia pelos critérios da OMS e ingestão de ferro, vitamina C e vitamina B12 em pacientes com doença de Gaucher.
- Descrever e avaliar a adequação da ingestão alimentar de ferro, vitamina C e de vitamina B12 em pacientes com doença de Gaucher.

3. MÉTODOS

3.1. Delineamento do Estudo:

É um estudo transversal e retrospectivo, de uma série de casos.

3.2. População em Estudo:

Participaram do estudo todos os 26 pacientes com DG atendidos no CRDG-RS. A amostra é de conveniência, visto que se trata de uma doença rara. Os pacientes foram classificados como portadores da DG Tipo I e III.

3.3. Coleta de Dados:

A coleta dos dados foi dividida em dois momentos distintos que serão chamados *coleta de dados 1* (ou *projeto-piloto*) e *coleta de dados 2*. A primeira compreendeu o período de janeiro a julho de 2007, onde foram revisados de forma retrospectiva os prontuários de todos os pacientes com DG do Estado atendidos pelo CRDG-RS, e coletados os resultados de exames rotineiros (hemograma completo, B12 sérica, ferro sérico (para aqueles que apresentavam alteração no hemograma) e eletroforese de hemoglobina ou HPLC de hemoglobina), imediatamente anteriores ao início do tratamento de reposição enzimática com imiglucerase, bem como daqueles exames realizados até o período de início da coleta de dados. De posse desses dados foi feita a descrição e comparação entre a prevalência de anemia nesses pacientes antes do início do tratamento de reposição enzimática e após transcorrido um determinado tempo de tratamento (este último ponto correspondeu ao resultado do último exame realizado antes da coleta de dados). O número de pacientes que participaram dessa primeira etapa foi de 22 pacientes, visto que este era o total de pacientes seguidos pelo CRDG-RS até o momento do início da coleta dos dados. Desses 22, dois não estavam se tratando no

momento do início da coleta. Um porque teve reação alérgica à imiglucerase e outro que estava em terapia de redução de substrato com miglustate. Essa primeira coleta nos deu o subsídio para escrever o projeto, que foi submetido e aprovado pelo GPPG-HCPA (coleta de dados 2).

A segunda coleta compreendeu os meses de agosto a novembro de 2008, onde foram aplicados os inquéritos alimentares, coletados os exames (hemograma completo, B12 sérica, ferro sérico (para aqueles que apresentavam alteração no hemograma) e eletroforese de hemoglobina ou HPLC de hemoglobina) mais próximos da avaliação da ingestão alimentar, os dados socioeconômicos e os dados necessários para avaliação nutricional (peso e estatura). Deste segundo momento, participaram 13 pacientes, de um total de 26 paciente atendidos pelo CRDG-RS (4 pacientes foram diagnosticados entre a coleta 1 e a coleta 2), pois estes eram os que possuíam consulta previamente agendada no ambulatório do SGM-HCPA em algum momento do período em que foi realizada a aplicação dos inquéritos alimentares e coleta dos dados restantes. Desses 13, onze estavam em tratamento de reposição enzimática com imiglucerase, 1 em terapia de redução de substrato com miglustate e 1 sem tratamento, pois estava em avaliação para início do mesmo. Nesse segundo momento, não foram excluídos os pacientes recém diagnosticados, por se tratar de uma doença rara.

3.4. Avaliação Nutricional:

3.4.1. Avaliação da Ingestão Alimentar:

Foram coletados os dados referentes à ingestão alimentar de 13 dos 26 pacientes da amostra total, através de dois métodos: o Recordatório Alimentar de 24 horas (RA 24h) (Modelo proposto por Vasconcelos (1995), adaptado - Apêndice 3) e o Questionário de Frequência de Consumo Alimentar (QFCA) (Modelo proposto por Sichieri (1998), já validado para a população brasileira para indivíduos com 12 anos ou mais - Anexo 1).

Como os pacientes são procedentes de diversas regiões do Estado e comparecem ao ambulatório para acompanhamento a cada 3 meses, aproximadamente, o RA 24h e o QFCA foram aplicados uma única vez, no momento da consulta previamente agendada pelo CRDG-RS, durante os meses de agosto a novembro de 2008. Naqueles pacientes com idade inferior a 12 anos ou que possuem dificuldades para responder com fidelidade, os instrumentos de avaliação foram aplicados nos pais ou responsáveis.

O RA 24h foi calculado através do Programa de Apoio à Nutrição (Nutwin) da UNIFESP, sendo determinados os valores de ferro e vitamina B12, além da vitamina C, que foi escolhida devido ao seu papel importante na absorção do ferro não-heme. Os valores encontrados foram analisados comparativamente com as *Dietary Reference Intakes (DRI's)* do *Food and Nutrition Board* do *Institute of Medicine* (INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMIES, 2004).

Para análise do QFCA foram escolhidos os principais alimentos fontes de ferro heme, ferro não-heme, vitamina C e vitamina B12 que compunham o modelo de questionário escolhido e descritas as freqüências de consumo dos mesmos. Os alimentos fonte de ferro heme escolhidos foram: vísceras, fígado, coração, bucho; carne de boi com osso, mocotó, rabo; carne de boi sem osso; carne de porco; frango; salsicha, lingüiça; peixe fresco; peixe enlatado (sardinha, atum); hambúrguer e camarão. Os alimentos fonte de ferro não-heme escolhidos foram: ovos; feijão; lentilha; couve e chicória. Os alimentos fonte de vitamina C escolhidos foram: laranja, tangerina; mamão ou papaia; melancia, melão; abacaxi; manga; limão; maracujá; goiaba e pimentão. Os alimentos fonte de vitamina B12 escolhidos foram: vísceras, fígado, coração, bucho; carne de boi com osso, mocotó, rabo; carne de boi sem osso; carne de porco; frango; salsicha, lingüiça; peixe fresco; peixe enlatado (sardinha, atum); hambúrguer; camarão; ovos; leite; iogurte; queijo e requeijão.

O QFCA e o RA 24h são dois métodos investigativos bastante utilizados em pesquisas populacionais, para a avaliação do consumo de alimentos. Ambos os métodos apresentam vantagens e desvantagens, sendo o QFCA um método relativamente rápido e de baixo custo, que possibilita a classificação conforme níveis de consumo habitual. Mas, pode perder detalhes da ingestão, sua quantificação, por vezes, é pouco exata e requer a memória de hábitos do passado (CINTRA, 1997).

O RA 24h não representa a ingestão habitual, é dependente da memória do entrevistado e necessita de um entrevistador treinado (CINTRA, 1997). Por isso, não há um método que possa ser considerado "padrão-ouro" para quantificar o consumo alimentar precisamente. (BOEING, 1997; CRISPIM, 2003).

Apesar de todas as suas limitações, alguns estudos sobre validação de métodos de inquérito dietético colocam que o questionário de frequência alimentar ainda se constitui um dos melhores métodos de investigação nutricional em estudos epidemiológicos, pois suas vantagens tornam possível sua aplicabilidade em pesquisas de grande porte, além de possuir relativa confiabilidade (KROKE, 1999; SLATER, 2003). Este é, freqüentemente, comparado a outros tipos de inquéritos, como RA 24h aplicados em diferentes momentos do ano e registros alimentares (ECK, 1996; WILLETT, 1985), e com marcadores bioquímicos (BOEING, 1997; HU, 1999; KROKE, 1999).

3.4.2. Avaliação Antropométrica:

Foram coletados o peso e a estatura dos pacientes, no momento da consulta, utilizando balança antropométrica. A partir destes dados foi calculado o IMC (através da fórmula: $IMC = \text{peso (Kg)}/\text{altura (m)}^2$), para classificação nutricional dos pacientes. A classificação utilizada foi a adotada pelo Ministério da Saúde no Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN), sendo considerados adolescentes os indivíduos com idade maior ou igual a 10 anos e menor de 20 anos e adultos aqueles com idade maior ou igual a 20 anos e menor de 60 anos. A classificação utilizada estratifica as faixas etárias da seguinte forma quanto ao estado nutricional: para os adolescentes utilizou-se a categorização percentilar do estado nutricional segundo sexo e idade, utilizando-se como padrão de referência as curvas normatizadas da população norte-americana do *National Center for Health Statistics* (SISVAN, 2004). Seguindo a orientação da OMS (WHO, 1995) foram considerados com baixo peso aqueles adolescentes abaixo do percentil 5, eutróficos aqueles com IMC maior ou igual a 5 e menor que 85 e sobrepeso aqueles com IMC maior ou igual a 85; para os adultos utilizou-se a classificação única da OMS, que

dispensa a comparação com padrões de referência, sendo considerados com baixo peso aqueles que estavam abaixo do IMC $18,5\text{Kg/m}^2$, eutróficos aqueles com IMC maior ou igual a $18,5\text{Kg/m}^2$ e menor que 25Kg/m^2 , com sobrepeso aqueles com IMC maior ou igual a 25Kg/m^2 e menor que 30Kg/m^2 e com obesidade aqueles com IMC maior ou igual a 30Kg/m^2 (WHO, 1995). Para os adolescentes também foi calculado o escore z da altura para idade, utilizando o programa Epi-Nutrition do Epi-Info 3.5.1, sendo considerados com estatura baixa para a idade aqueles que apresentavam escore $z < -2$.

3.5. Avaliação Bioquímica:

Todos os pacientes do Estado tiveram os dados dos seus exames de sangue rotineiros revisados em seus prontuários (conforme Apêndice 3). As variáveis bioquímicas analisadas foram: hemograma completo, B12 sérica, ferro sérico (para aqueles que apresentavam alteração no hemograma) e eletroforese de hemoglobina ou HPLC de hemoglobina. Os resultados bioquímicos considerados para os pacientes que tiveram os dados sobre a ingestão alimentar coletados foram aqueles obtidos na coleta mais próxima da consulta na qual estes foram avaliados do ponto de vista nutricional.

A anemia foi definida de acordo com parâmetros utilizados internacionalmente para DG, segundo níveis de hemoglobina: para homens, $<12\text{g/dL}$; para mulheres, $<11\text{g/dL}$; para crianças de 2 a 12 anos, $<10,5\text{g/dL}$. A microcitose foi definida como volume corpuscular médio (VCM) da hemácia $<80\text{fl}$ e macrocitose como $\text{VCM} > 100\text{fl}$ (SOBREIRA et al, 2007 de acordo com o ICGG).

Os parâmetros de referência adotados no estudo para os exames bioquímicos encontram-se descritos no Anexo 2.

3.6. Dados Socioeconômicos:

Variáveis indicadoras de escolaridade, renda familiar e moradia foram coletadas através de questionário próprio (Apêndice 2).

3.7. Critérios de Exclusão:

Todos aqueles que não tinham consulta ambulatorial previamente agendada durante o período de desenvolvimento do segundo momento da coleta de dados e aqueles que possuíam alguma doença psiquiátrica.

3.8. Análise Estatística:

Os resultados foram comparados segundo os tipos da doença (I ou III), idade, sexo e estado nutricional. Para as variáveis numéricas foi utilizado o teste não paramétrico para pequenas amostras independentes: *U* de Mann-Whitney-Wilcoxon e para as variáveis categóricas foi aplicado o Teste Exato de Fisher. Para as correlações entre microcitose e presença de anemia pelos critérios da OMS e ingestão alimentar de ferro, vitamina C e vitamina B12 foi aplicada a correlação de Spearman. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$). Foram utilizados os programas SPSS 16.0 e Epi-Info 3.5.1 para as análises.

4. ASPECTOS ÉTICOS

A todos os pacientes do CRDG-RS que responderam aos inquéritos alimentares no segundo momento da coleta de dados, foi solicitado o preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1), onde constam os objetivos do trabalho e explicações resumidas da doença. Este documento foi elaborado baseando-se no item IV das Diretrizes e Normas Regulamentadoras para Pesquisa em Saúde, do Conselho Nacional de Saúde (Resolução 196/96), sendo assinado em duas vias, de igual valor, ficando uma via em poder do voluntário ou de seu responsável legal e outra com o pesquisador responsável. Este projeto foi submetido à aprovação pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, tendo sido aprovado sob o número 08-380, em 12 de agosto de 2008.

5. RESULTADOS

5.1. Coleta de dados 1: Prevalência de anemia antes e após o início do tratamento:

As Tabelas 1 a 3 sintetizam os dados clínicos, genotípicos e de tratamento dos 22 pacientes avaliados ao longo do ano de 2007.

Tabela 1: Pacientes com Doença de Gaucher assistidos pelo Centro Estadual de Referência do Rio Grande do Sul: síntese das características clínicas (n=22)

| Pacientes | |
|--------------------------------|-------------------|
| Tipo I | 19/22 (86,40%) |
| Tipo III | 3/22 (13,60%) |
| Sexo Feminino | 9/22 (41,00%) |
| Média de Idade \pm DP (anos) | 23,80 \pm 14,00 |
| Esplenectomizados | 5/22 (22,70%) |

Tabela 2: Pacientes com Doença de Gaucher assistidos pelo Centro Estadual de Referência do Rio Grande do Sul: distribuição dos genótipos (n=22)

| Mutação | |
|---------------------|----------------|
| N370S/L444P | 12/22 (54,54%) |
| N370S/N370S | 1/22 (4,54%) |
| L444P/L444P | 3/22 (13,63%) |
| N370S/outra mutação | 5/22 (22,72%) |
| Desconhecida | 1/22 (4,54%) |

Tabela 3: Pacientes com Doença de Gaucher assistidos pelo Centro Estadual de Referência do Rio Grande do Sul: dados sobre pacientes em Terapia de Reposição Enzimática (n=20/22)

| Dose média de Imiglucerase (U/kg/infusão) | | | |
|-------------------------------------------|-----------------|------------|---------------------------|
| | Tipo I | Tipo III | Média de Idade (anos) ±DP |
| <18anos | 34,40 (n=10/17) | 60 (n=2/3) | 14,40 ± 2,60 |
| >18 anos | 18,10 (n= 7/17) | 30 (n=1/3) | 35,10 ± 14,00 |

Ao diagnóstico, 9/22 pacientes (41%) eram anêmicos. No ano de 2007, após média de 7,81 anos (DP±3,33) de TRE, 2/20 pacientes (10%) tinham simultaneamente anemia e valores séricos de ferro baixos, sugestivos de anemia ferropriva. Dois pacientes (ambos adultos) não estavam em TRE com imiglucerase e não apresentam anemia ou alterações no VCM. A Figura 1 demonstra a prevalência de anemia ao diagnóstico e no final de julho de 2007, após média de tempo de tratamento de 7,81 anos (DP±3,33).

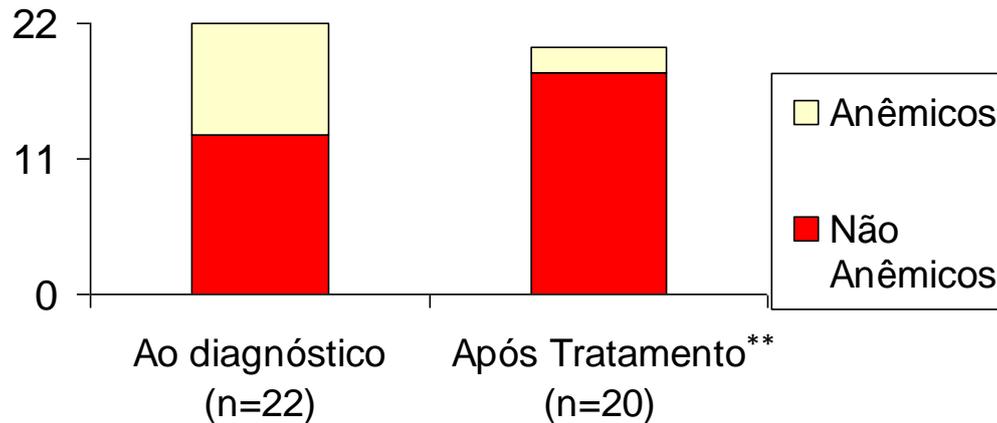


Figura 1: Prevalência de Anemia em Pacientes com Doença de Gaucher ao diagnóstico e após Terapia de Reposição Enzimática (média de tempo de 7,81 anos): dados referentes ao ano de 2007*

* A anemia foi definida segundo níveis de hemoglobina: para homens, <12g/dL; para mulheres, <11g/dL; para crianças de 2 a 12 anos, <10,5g/dL.

** Dados referentes a julho de 2007.

Os seguintes resultados aplicam-se às duas pacientes que permanecem anêmicas (Figuras 2 e 3):

- Paciente 1: também estava trombocitopênica (63.000 de plaquetas); a anemia piorou após a menarca (em janeiro de 2004, aos 14 anos), mesmo com início de contracepção, e após redução de dose de 60 para 30U/kg/infusão; entretanto, ela apresentava microcitose (VCM=78fl), uma variante hemoglobínica não-identificada na HPLC de hemoglobina (10,20%), redução nos valores séricos de ferro (44µg/dL) e na saturação de transferrina (14,90%), tendo valores normais de transferrina, ferritina e capacidade ferropéxica; não houve alteração nos valores de hemoglobina com suplemento de ferro, mas observou-se mudanças após aumento na dose de imiglucerase e início de contraceptivo oral (em março de 2007).

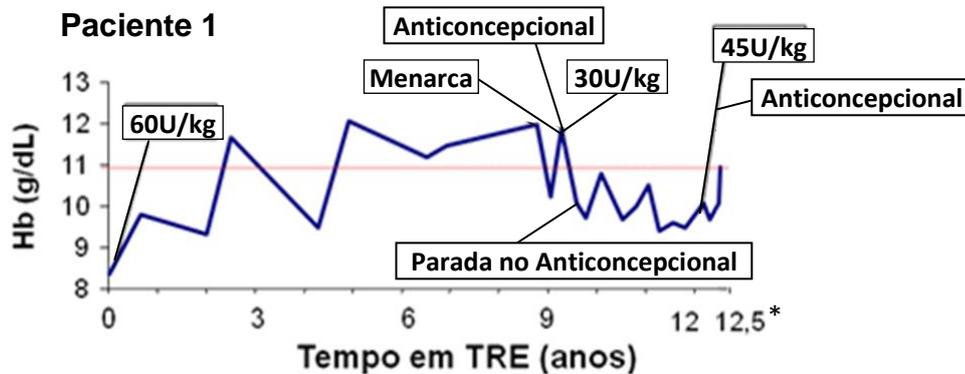


Figura 2: Evolução da hemoglobina na Paciente 1 com Doença de Gaucher que permanece anêmica apesar da Terapia de Reposição Enzimática. Mudanças na dose de imiglucerase (U/kg/infusão), menarca e uso de anticoncepcional estão demonstrados. A reta em cor clara representa os valores normais de hemoglobina, conforme critério internacional para Doença de Gaucher.

* O tempo de 12,5 anos corresponde a Julho de 2007.

- Paciente 2: não apresenta nenhuma alteração no VCM ou na eletroforese de hemoglobina, mas os valores de ferro sérico ($36,00\mu\text{g/dL}$) são baixos (ferritina e saturação da transferrina são normais); além disso ela aderiu parcialmente ao tratamento e realizou apenas 70% das infusões planejadas no ano de 2007; suplementação oral de ferro foi iniciada.

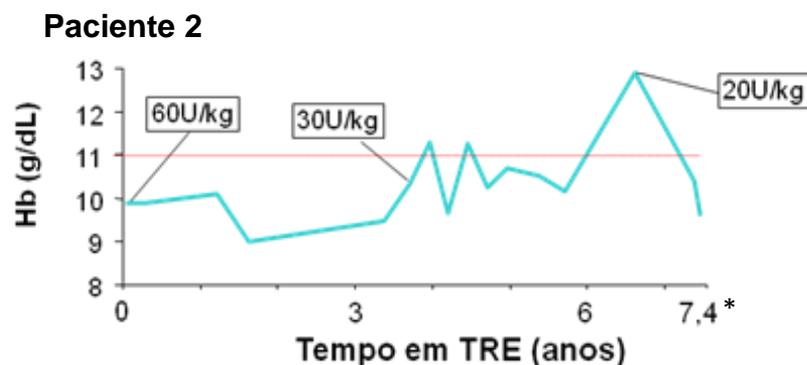


Figura 3: Evolução da hemoglobina na Paciente 2 com Doença de Gaucher que permanece anêmica apesar da Terapia de Reposição Enzimática. Mudanças na dose de imiglucerase (U/kg/infusão) estão demonstradas. A reta em cor clara representa os valores normais de hemoglobina, conforme critério internacional para Doença de Gaucher.

* O tempo de 7,4 anos corresponde a Abril de 2007.

Nos pacientes em TRE (n=20), houve uma variante de hemoglobina não identificada em 1/18 pacientes; 4/18 heterozigotos para beta-talassemia, todos com microcitose; somente microcitose em 1/18 pacientes e macrocitose em 2/18 (um esplenectomizado e outro com deficiência de vitamina B12). Apenas um paciente apresentou eosinofilia (eosinófilos >7% do total de leucócitos). A comparação entre os pacientes em TRE, com e sem anemia está demonstrada na Tabela 4.

Tabela 4: Comparação de parâmetros hematológicos de pacientes em Terapia de Reposição Enzimática com e sem anemia (n=20/22).

| | Anemia (n=2/20) | Sem anemia (n=18/20) |
|--------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| VCM | | |
| Microcitose | 1/2 | 4/18 |
| Macrocitose | 0/2 | 2/18 |
| Eletroforese ou HPLC de hemoglobina | | |
| Heterozigoto para beta-talassemia | 0/2 | 4/18 |
| Variante de Hb não identificada | 1/2 | 0/18 |
| Eosinofilia (eosinófilos >7%) | 0/2 | 1/18 |

5.2 Coleta de dados 2 – Dados referentes à amostra que respondeu aos Inquéritos Alimentares:

5.2.1. Dados Gerais e de Tratamento:

Os dados gerais, genotípicos, de tratamento e socioeconômicos dos pacientes com DG que responderam aos Inquéritos Alimentares (n=13/26) estão sintetizados nas tabelas 5 a 8.

Tabela 5: Pacientes com Doença de Gaucher assistidos pelo Centro Estadual de Referência do Rio Grande do Sul que responderam aos inquéritos Alimentares (n=13/26): síntese das características clínicas

| | |
|------------------------------------------|----------------|
| Pacientes | |
| Tipo I | 12/13 (92,30%) |
| Tipo III | 1/13 (7,69%) |
| Sexo Masculino | 7/13 (53,80%) |
| Média de Idade ± DP (anos) | 23,84 ± 13,01 |
| Esplenectomizados | 2/13 (15,30%) |
| Média de Tempo de Tratamento ± DP (anos) | 6,60±3,57 |

Tabela 6: Pacientes com Doença de Gaucher assistidos pelo Centro Estadual de Referência do Rio Grande do Sul: distribuição dos genótipos (n=26)

| Mutação | |
|---------------------|----------------|
| N370S/L444P | 13/26 (50,00%) |
| N370S/N370S | 1/26 (3,84%) |
| L444P/L444P | 3/26 (11,53%) |
| N370S/outra mutação | 5/26 (19,23%) |
| Desconhecida | 4/26 (15,38%) |

Tabela 7: Pacientes com Doença de Gaucher assistidos pelo Centro Estadual de Referência do Rio Grande do Sul que responderam aos inquéritos Alimentares (n=13/26): dados sobre pacientes em Terapia de Reposição Enzimática (n=11/13)*

| Dose de Imiglucerase (U/kg/infusão) | | | |
|-------------------------------------|------------------------|------------|------------------------------|
| | Tipo I (média ± DP) | Tipo III | Média de Idade ±DP (anos) |
| <18anos | 28,33±4,08 (n=6/10) | 60 (n=1/1) | 14,14±2,67 |
| >18 anos | 18,75±7,50 (n= 6/10) | - | 35,16±10,60 |

* 2 pacientes dos 13 não estavam em tratamento de reposição enzimática com imiglucerase, sendo que 1 estava em uso de terapia de redução de substrato com miglustate e o outro em período de avaliação para início do tratamento

Tabela 8: Pacientes com Doença de Gaucher assistidos pelo Centro Estadual de Referência do Rio Grande do Sul que responderam aos inquéritos Alimentares (n=13/26): dados socioeconômicos

| | Pacientes |
|-----------------------------------------------------------|----------------|
| Nível de Escolaridade | |
| <4 ^o série do Ensino Fundamental | 3/13 (23,07%) |
| 5-8 ^o série do Ensino Fundamental | 7/13 (53,84%) |
| Ensino Médio Incompleto | 1/13 (7,69%) |
| Ensino Médio Completo | 1/13 (7,69%) |
| Ensino Superior Incompleto | 1/13 (7,69%) |
| Número de Componentes da Família | |
| até 3 pessoas | 9/13 (69,23%) |
| 4-5 pessoas | 3/13 (23,07%) |
| >6 pessoas | 1/13 (7,69%) |
| Proveniência | |
| Capital | 3/13 (23,07%) |
| Interior | 10/13 (76,92%) |
| Renda Familiar em Número de Salários Mínimos (SM)* | |
| Até 2 SM | 6/12 (50,00%) |
| 3-5 SM | 4/12 (33,33%) |
| 6-8 SM | 1/12 (8,33%) |
| 10-15 SM | 1/12 (8,33%) |

* Uma paciente recusou-se a fornecer o dado

5.2.2. Avaliação Nutricional:

Os dados referentes ao estado nutricional dos pacientes estão sintetizados na tabela 9.

Tabela 9: Estado Nutricional dos Pacientes com Doença de Gaucher assistidos pelo Centro Estadual de Referência do Rio Grande do Sul: dados sobre pacientes que responderam os inquéritos dietéticos (n=13/26)

| | N | Adequação de IMC | | | Adequação de Estatura* |
|----------------------------|---|------------------|----------|-----------------|------------------------|
| | | Desnutrição | Eutrofia | Excesso de peso | |
| Tipo I adolescentes | 6 | 0/6 | 5/6 | 1/6 | 5/6 |
| Tipo I adultos | 6 | 0/6 | 4/6 | 2/6 | - |
| Tipo III | 1 | 0/1 | 1/1 | 0/1 | 0/1 |

* Segundo classificação do escore z da altura para idade

5.2.3. Avaliação dos exames bioquímicos atuais:

Das duas pacientes que permaneciam anêmicas após média de $7,81 \pm 3,33$ anos de tratamento de TRE, conforme análise no item 5.1 deste trabalho, a paciente 1 não possuía nenhuma consulta agendada no período de realização dos inquéritos alimentares e, portanto, não teve seus dados nutricionais coletados, mas através dos resultados dos seus exames atuais, nota-se que o uso do contraceptivo oral juntamente com o aumento da dose da enzima (dose atual de 45U/kg) parecem ter

melhorado seus níveis de hemoglobina (12,4g/dL) e hematócrito (36,5%), sem que tenha deixado de ter microcitose (VCM=78,5fl) e trombocitopenia (80.000 de plaquetas). A variante hemoglobínica não-identificada na HPLC de hemoglobina não estava mais presente.

Já a paciente 2 (em TRE com dose atual de 20U/kg) compareceu à consulta previamente agendada durante o tempo de desenvolvimento do estudo, tendo seus dados nutricionais coletados, porém no momento da coleta estava em uso de sulfato ferroso, apresentando valores de hemoglobina (11,2g/dL) e ferro sérico (87µg/dL) normalizados. Não houve alteração nos valores de hematócrito e VCM, permanecendo normais, além de não apresentar alteração na eletroforese de hemoglobina.

Nos pacientes em TRE que participaram da segunda coleta (n=11/13), houve 1/11 heterozigotos para beta-talassemia, sendo que apresentava microcitose; somente microcitose em 2/11 pacientes, sendo que 1/2 apresentava ferro sérico diminuído e nenhum paciente apresentava macrocitose, porém 1/11 apresentou níveis séricos de vitamina B12 baixos. A presença de ferro sérico diminuído, sem microcitose ocorreu em 1/11 pacientes. Apenas um paciente apresentou eosinofilia (eosinófilos >7% do total de leucócitos).

Dos dois pacientes que não estavam em terapia de reposição enzimática com imiglucerase (n=2/13), a paciente em terapia de redução de substrato com miglustate não apresentava alteração em nenhum dos parâmetros bioquímicos de interesse (hemoglobina, hematócrito, B12 sérica, VCM, ferro sérico e eosinófilos), estando todos normais. O paciente que se encontrava em período de avaliação para início do tratamento também não apresentava alteração em nenhum dos parâmetros bioquímicos de interesse (hemoglobina, hematócrito, B12 sérica, VCM, ferro sérico e eosinófilos).

5.2.4. Freqüência de Consumo Alimentar de Alimentos Fontes de Ferro, Vitamina C e Vitamina B12 nos pacientes com Doença de Gaucher (n=13):

Nas figuras de 4 a 9 estão descritas as freqüências de consumo dos alimentos fonte de ferro heme, ferro não heme, vitamina C e Vitamina B12 selecionados a partir do QFCA. Na figura 4, pode-se observar que não houve nenhum paciente com consumo mensal, esporádico ou que nunca consumisse alimentos fonte de ferro heme, porém o consumo semanal foi mais freqüente que o consumo diário.

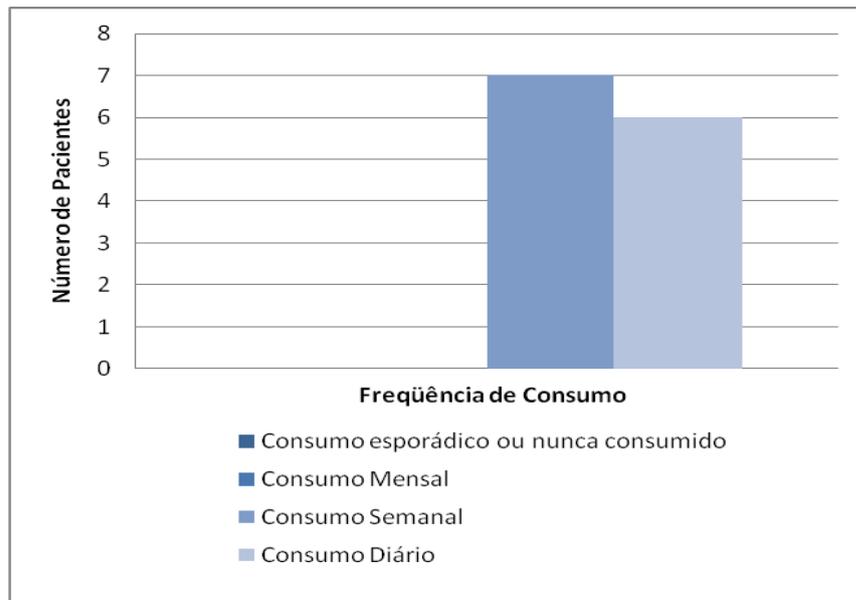


Figura 4: Freqüência de Consumo de Alimentos Fonte de Ferro Heme (n=13). Os alimentos escolhidos como representantes desse grupo foram: vísceras, fígado, coração, bucho; carne de boi com osso, mocotó, rabo; carne de boi sem osso; carne de porco; frango; salsicha, lingüiça; peixe fresco; peixe enlatado (sardinha, atum); hambúrguer e camarão.

Na figura 5, observa-se que as freqüências de consumo semanal ou diário de alimentos fonte de ferro não-heme foram iguais e que não houve nenhum dos 13 pacientes com consumo mensal, esporádico ou que nunca consumisse alimentos fonte de ferro não-heme. Quando os alimentos fonte de ferro não-heme foram categorizados nos grupos ovos, leguminosas e vegetais verde-escuros (figura 6),

percebeu-se que as principais representantes do consumo diário foram as leguminosas e do consumo semanal, os ovos. Os vegetais verde-escuros foram os únicos alimentos do grupo com uma alta frequência de consumo esporádico ou nunca consumidos.

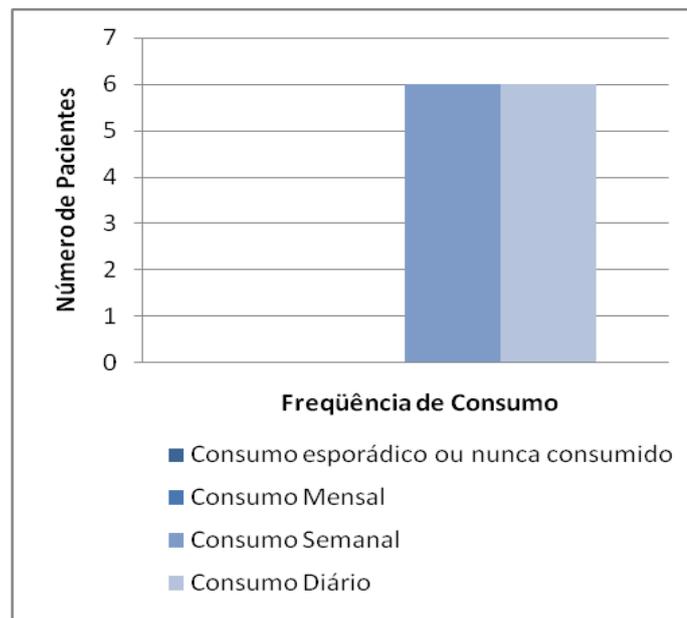


Figura 5: Frequência de Consumo de Alimentos Fonte de Ferro Não-Heme (n=13). Os alimentos escolhidos como representantes desse grupo foram: ovos; feijão; lentilha; couve e chicória.

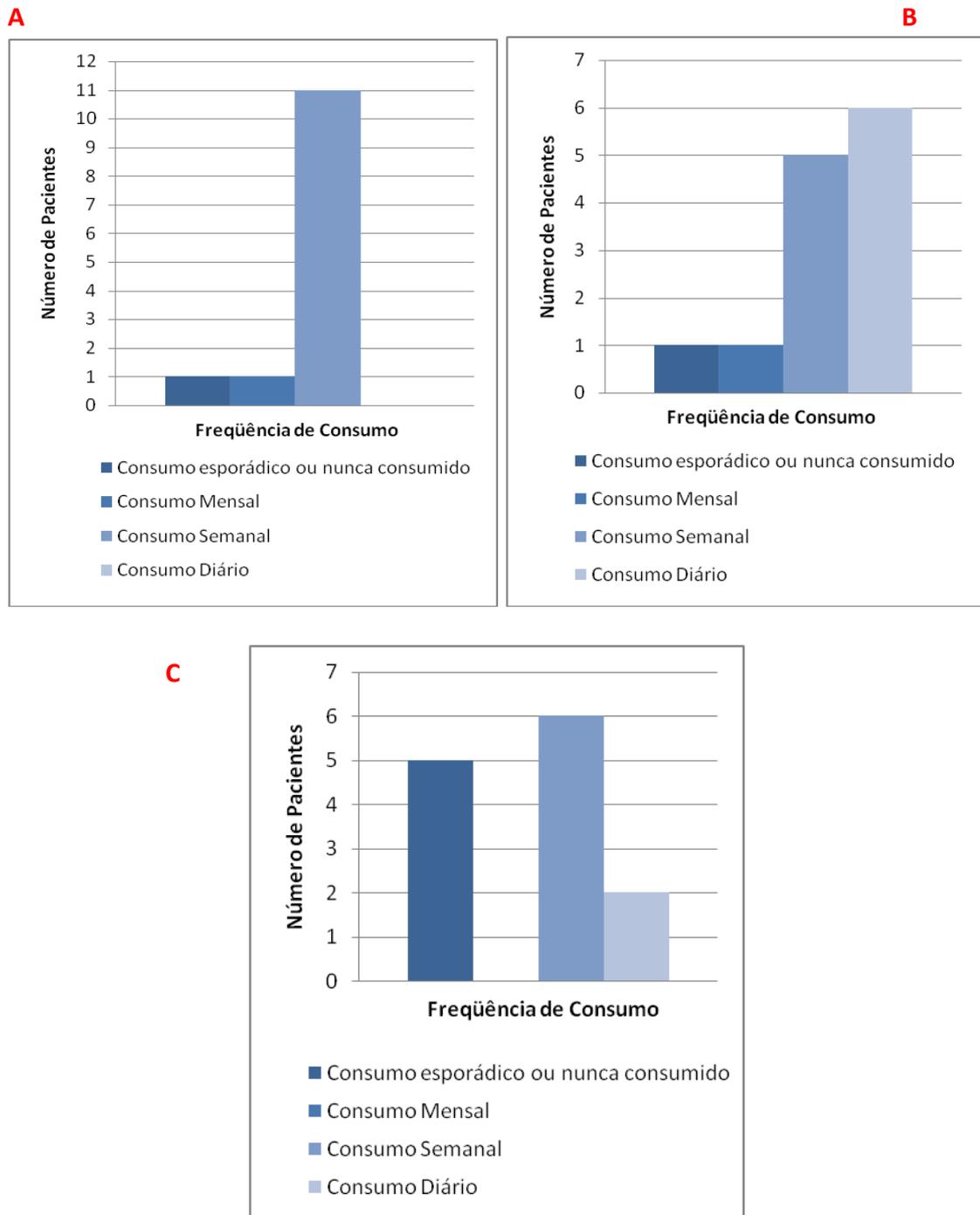


Figura 6: A) *Frequência de Consumo de Alimentos Fonte de Ferro Não-Heme: Ovos (n=13).* B) *Frequência de Consumo de Alimentos Fonte de Ferro Não-Heme: leguminosas (n=13). Os alimentos escolhidos como representantes desse grupo foram: feijão e lentilha.* C) *Frequência de Consumo de Alimentos Fonte de Ferro Não-Heme: Vegetais verde-escuros (n=13). Os alimentos escolhidos como representantes desse grupo foram: couve e chicória.*

Já para os alimentos fonte de vitamina C, a freqüência de consumo maior foi a semanal, seguida pelo consumo diário, conforme figura 7.

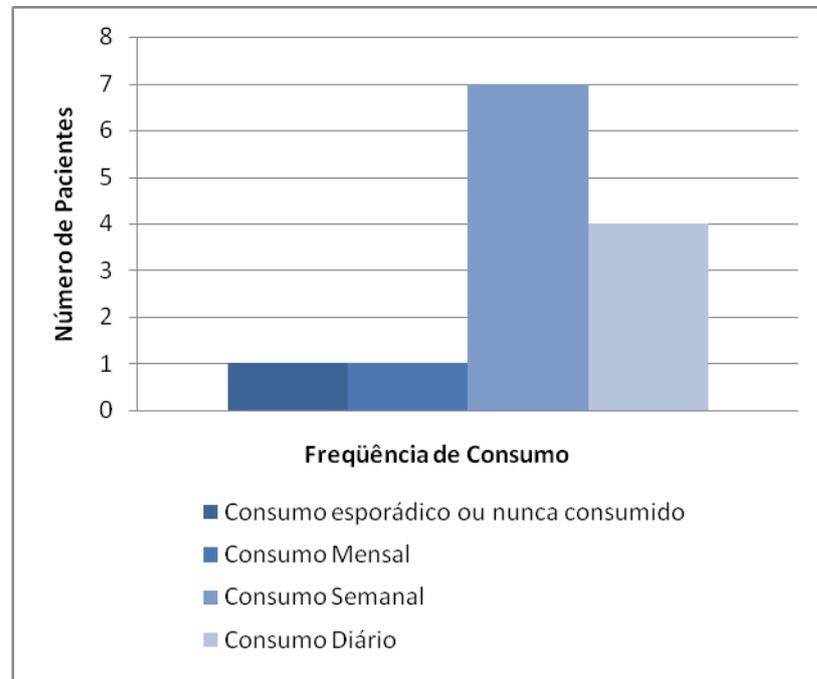


Figura 7: Freqüência de Consumo de Alimentos Fonte de Vitamina C (n=13). Os alimentos escolhidos como representantes desse grupo foram: laranja, tangerina; mamão ou papaia; melancia, melão; abacaxi; manga; limão; maracujá; goiaba e pimentão.

A freqüência de consumo de alimentos fonte de vitamina B12 está descrita na figura 8, sendo que não houve nenhum paciente com consumo mensal, esporádico ou que nunca consumisse alimentos fonte desse micronutriente. O consumo diário desse micronutriente foi mais freqüente que o consumo semanal nesses pacientes.

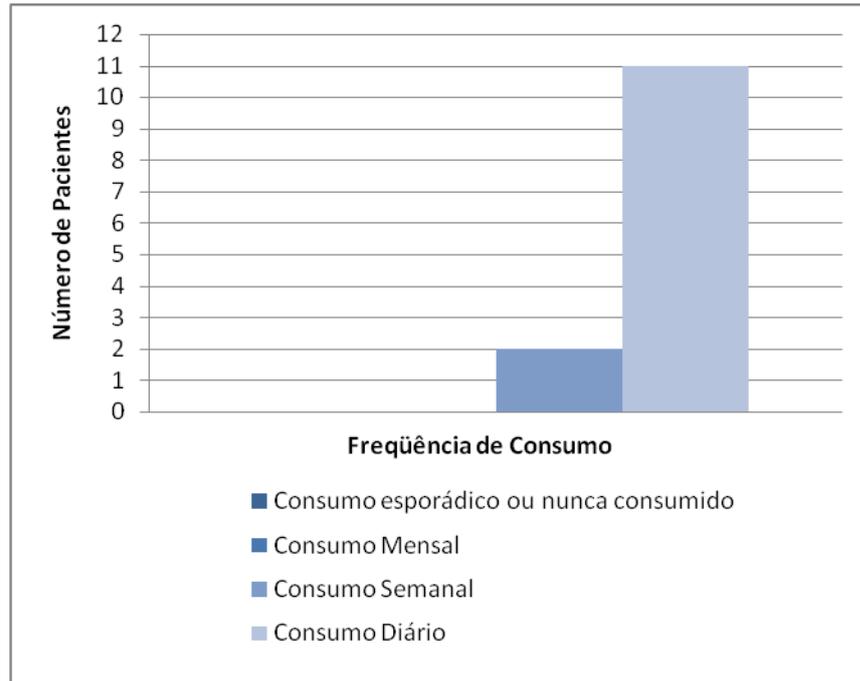


Figura 8: Frequência de Consumo de Alimentos Fonte de Vitamina B12 (n=13). Os alimentos escolhidos como representantes desse grupo foram: vísceras, fígado, coração, bucho; carne de boi com osso, mocotó, rabo; carne de boi sem osso; carne de porco; frango; salsicha, lingüiça; peixe fresco; peixe enlatado (sardinha, atum); hambúrguer; camarão; ovos; leite; iogurte; queijo e requeijão.

Quando estratificados nos diferentes grupos de alimentos (figura 9), pode-se observar que os laticínios foram as principais fontes do nutriente, seguidos pelas carnes. Os ovos ficaram em segundo plano como fonte de vitamina B12, já que o consumo predominante foi o semanal.

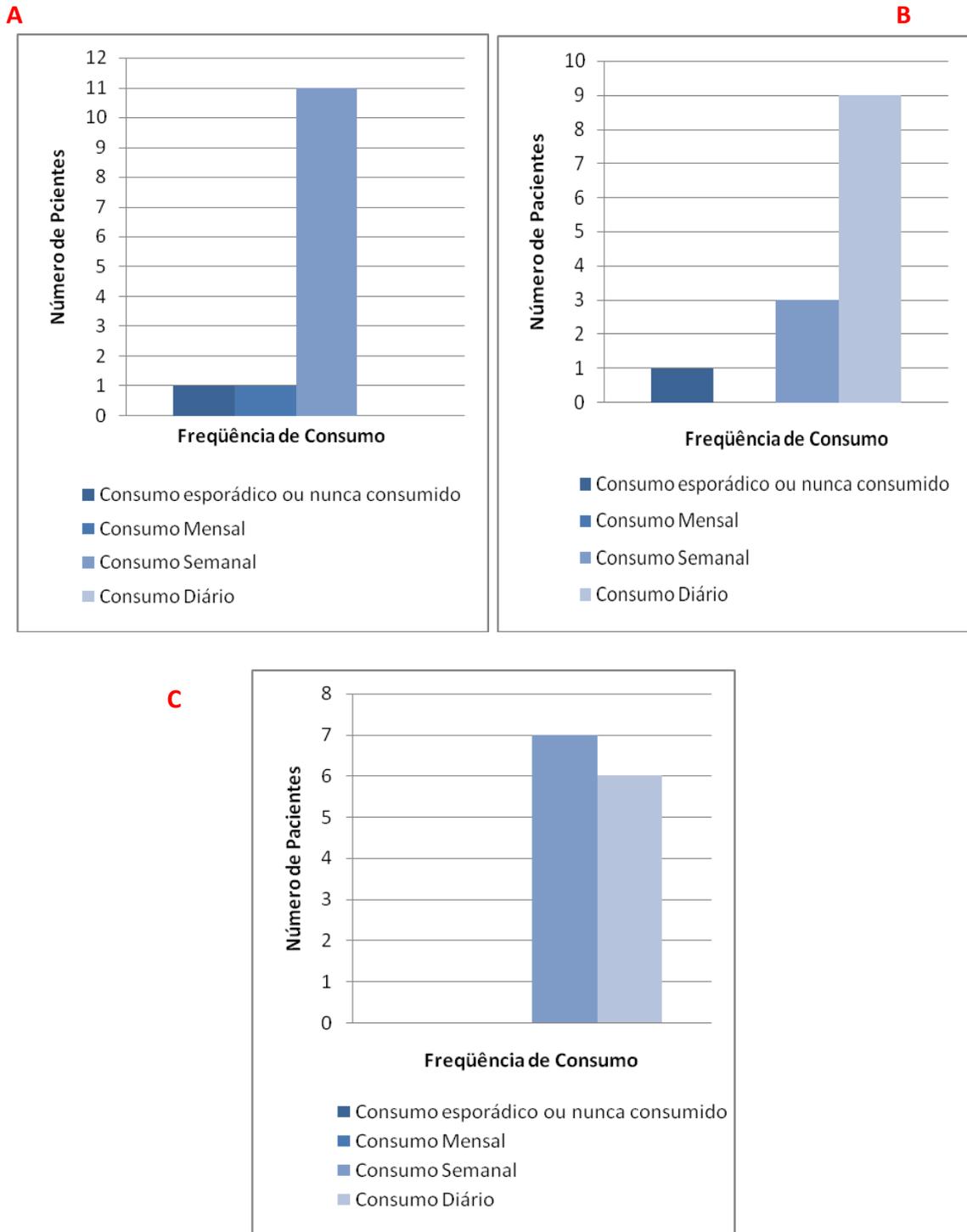


Figura 9: A) *Frequência de Consumo de Alimentos Fonte de Vitamina B12: ovos (n=13).* B) *Frequência de Consumo de Alimentos Fonte de Vitamina B12: Laticínios (n=13).* Os alimentos escolhidos como representantes desse grupo foram: leite; iogurte; queijo e requeijão. C) *Frequência de Consumo de Alimentos Fonte de Vitamina B12: carnes (n=13).* Os alimentos escolhidos como representantes desse grupo foram: vísceras, fígado, coração, bucho; carne de boi com osso, mocotó, rabo; carne de boi sem osso; carne de porco; frango; salsicha, lingüiça; peixe fresco; peixe enlatado (sardinha, atum); hambúrguer; camarão.

5.2.5. Ingestão Alimentar de Ferro, Vitamina C e Vitamina B12 em pacientes com Doença de Gaucher - Análise do Recordatório Alimentar de 24h:

Os dados referentes à ingestão alimentar de ferro, vitamina C e vitamina B12, estão sintetizados nas tabelas 10 a 25 (n=13). Na tabela 10, podemos observar que os adolescentes do tipo I obtiveram uma média de ingestão alimentar de ferro e de vitamina B12 maior que os adultos do tipo I, porém possuem uma mediana de ingestão alimentar de vitamina C menor que os adultos. O único paciente do tipo III que participou da coleta de dados 2 tinha uma ingestão bastante reduzida, em relação às DRI's, dos 3 nutrientes em questão.

Tabela 10: Ingestão Alimentar de Ferro, Vitamina C e Vitamina B12 em Pacientes com Doença de Gaucher de ambos os sexos, segundo faixa etária e tipo da doença (n=13)

| Ingestão Alimentar | | | | |
|----------------------------|----------|-----------------------|----------------------------|------------------------------|
| | N | Ferro (mg/dia) | Vitamina C (mg/dia) | Vitamina B12 (µg/dia) |
| Tipo I adolescentes | 6/13 | 8,63±3,12* | 17,57 (28,88)** | 4,50 (2,82)** |
| EAR[†] | - | 7,80 | 59,50 | 2,00 |
| Tipo I adultos | 6/13 | 7,38±3,51* | 96,04 (175,01)** | 1,09 (2,15)** |
| EAR[†] | - | 7,05 | 67,50 | 2,00 |
| Tipo III | 1/13 | 5,54*** | 11,65*** | 0,55*** |
| RDA | - | 8,00 | 45,00 | 1,80 |

*Dados expressos em média ± desvio padrão

**Dados expressos em mediana (amplitude interquartil)

***Não é possível calcular o desvio padrão por serem dados de 1 paciente

[†]Média entre as recomendações para sexo masculino e sexo feminino

Estes dados foram obtidos a partir do cálculo do RA 24h e, juntamente com os parâmetros hematológicos, foram comparados segundo tipo da doença, sexo, idade e estado nutricional, conforme as tabelas 11 a 15. Na tabela 11, podemos ver que tanto os parâmetros hematológicos encontrados, quanto a ingestão alimentar de ferro, vitamina C e vitamina B12 calculadas através do RA 24h, não diferem estatisticamente entre adolescentes e adultos. O mesmo acontece quando os dados hematológicos e de ingestão alimentar são comparados conforme o tipo da

doença. Nenhum deles difere estatisticamente entre os pacientes com o tipo I e os com o tipo III (conforme dados expostos na tabela 12).

Tabela 11: Parâmetros hematológicos, Ingestão Alimentar de Ferro, Vitamina C e Vitamina B12 em Pacientes com Doença de Gaucher de ambos os sexos, segundo faixa etária (n=13).

| | Faixa Etária | | | | |
|----------------------------------------------------|---------------------|-----------------|---------------|-----------------|------------|
| | Adolescente | | Adulto | | <i>p</i> * |
| | <i>N</i> | <i>Média±DP</i> | <i>N</i> | <i>Média±DP</i> | |
| B12 sérica (pg/mL) | 6/13 | 488,50±211,28 | 5/13 | 580,25±46,66 | 0,465 |
| Ferro sérico (µg/dL) | 4/13 | 72,50±19,05 | 1/13 | 120,00 | 0,157 |
| Hemoglobina (g/dL) | 7/13 | 13,16±0,90 | 6/13 | 13,98±1,60 | 0,657 |
| Hematócrito (fL) | 7/13 | 38,81±2,76 | 6/13 | 40,60±4,89 | 0,668 |
| VCM (fL) | 7/13 | 86,96±4,26 | 6/13 | 90,90±8,41 | 0,616 |
| Ingestão Alimentar de Vitamina B12 (µg/dia) | 7/13 | 4,92±5,26 | 6/13 | 2,05±2,04 | 0,568 |
| Ingestão Alimentar de Ferro (mg/dia) | 7/13 | 8,63±3,12 | 6/13 | 7,38±3,51 | 0,199 |
| Ingestão Alimentar de Vitamina C (mg/dia) | 7/13 | 34,12±45,80 | 6/13 | 100,77±102,45 | 0,475 |

* *U* de Mann-Whitney-Wilcoxon

Tabela 12: Parâmetros hematológicos, Ingestão Alimentar de Ferro, Vitamina C e Vitamina B12 em Pacientes com Doença de Gaucher de ambos os sexos, segundo o tipo da doença (n=13).

| | Tipo da Doença | | | | |
|----------------------------------------------------|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------|
| | Tipo I | | Tipo III | | <i>p</i> * |
| | <i>N</i> | <i>Média±DP</i> | <i>N</i> | <i>Média±DP</i> | |
| B12 sérica (pg/mL) | 10/13 | 539,33±182,40 | 1/13 | 398,00 | 0,527 |
| Ferro sérico (µg/dL)† | 5/13 | 82,00±26,89 | 0/13 | - | - |
| Hemoglobina (g/dL) | 12/13 | 13,57±1,30 | 1/13 | 13,00 | 0,788 |
| Hematócrito (fL) | 12/13 | 39,59±3,99 | 1/13 | 40,20 | 0,423 |
| VCM (fL) | 12/13 | 89,61±6,11 | 1/13 | 80,2 | 0,285 |
| Ingestão Alimentar de Vitamina B12 (µg/dia) | 12/13 | 3,85±4,30 | 1/13 | 0,55 | 0,181 |
| Ingestão Alimentar de Ferro (mg/dia) | 12/13 | 8,26±3,28 | 1/13 | 5,54 | 0,423 |
| Ingestão Alimentar de Vitamina C (mg/dia) | 12/13 | 69,32±83,31 | 1/13 | 11,65 | 0,593 |

† Não foi possível realizar o teste Mann-Whitney, pois não havia resultado para o único paciente do tipo III

* *U* de Mann-Whitney-Wilcoxon

Quando comparados segundo o sexo, vemos que também não há diferença estatística entre homens e mulheres com doença de Gaucher, conforme a tabela 13.

Tabela 13: Parâmetros hematológicos, Ingestão Alimentar de Ferro, Vitamina C e Vitamina B12 em Pacientes com Doença de Gaucher, segundo o sexo (n=13).

| | Sexo | | | | |
|----------------------------------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------|
| | Masculino | | Feminino | | <i>p</i> * |
| | <i>N</i> | <i>Média±DP</i> | <i>N</i> | <i>Média±DP</i> | |
| B12 sérica (pg/mL) | 6/13 | 532,60±216,23 | 5/13 | 517,80±155,39 | 0,465 |
| Ferro sérico (µg/dL) | 3/13 | 70,50±27,57 | 2/13 | 89,66±29,09 | 0,564 |
| Hemoglobina (g/dL) | 7/13 | 13,95±1,40 | 6/13 | 13,00±1,02 | 0,943 |
| Hematócrito (fL) | 7/13 | 40,90±4,10 | 6/13 | 38,16±3,19 | 0,130 |
| VCM (fL) | 7/13 | 85,98±6,27 | 6/13 | 92,08±5,43 | 0,886 |
| Ingestão Alimentar de Vitamina B12 (µg/dia) | 7/13 | 5,12±5,29 | 6/13 | 1,81±1,45 | 0,568 |
| Ingestão Alimentar de Ferro (mg/dia) | 7/13 | 9,42±2,78 | 6/13 | 6,46±3,18 | 0,153 |
| Ingestão Alimentar de Vitamina C (mg/dia) | 7/13 | 79,98±81,93 | 6/13 | 47,26±84,47 | 0,153 |

* *U* de Mann-Whitney-Wilcoxon

Já na tabela 14, vemos que todos os parâmetros não diferem estatisticamente entre os pacientes eutróficos e aqueles com excesso de peso, exceto a ingestão alimentar de vitamina C, que difere significativamente ($p=0,043$) entre os grupos, sendo menor entre os pacientes eutróficos.

Tabela 14: Parâmetros hematológicos, Ingestão Alimentar de Ferro, Vitamina C e Vitamina B12 em Pacientes com Doença de Gaucher de ambos os sexos, conforme o estado nutricional (n=13).

| | Estado Nutricional | | | | |
|----------------------------------------------------|---------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|------------|
| | Eutrófico | | Excesso de Peso | | <i>p</i> * |
| | <i>N</i> | <i>Média±DP</i> | <i>N</i> | <i>Média±DP</i> | |
| B12 sérica (pg/mL) | 8/13 | 536,12±198,87 | 3/13 | 481,50±50,20 | 0,414 |
| Ferro sérico (µg/dL) | 4/13 | 89,75±9,97 | 1/13 | 51,00 | 0,157 |
| Hemoglobina (g/dL) | 10/13 | 13,25±0,94 | 3/13 | 14,30±1,94 | 0,293 |
| Hematócrito (fL) | 10/13 | 38,83±3,07 | 3/13 | 42,33±5,60 | 0,233 |
| VCM (fL) | 10/13 | 88,48±6,26 | 3/13 | 89,95±9,97 | 0,735 |
| Ingestão Alimentar de Vitamina B12 (µg/dia) | 10/13 | 2,64±2,00 | 3/13 | 6,78±8,31 | 0,666 |
| Ingestão Alimentar de Ferro (mg/dia) | 10/13 | 7,84±3,65 | 3/13 | 8,75±1,30 | 0,444 |
| Ingestão Alimentar de Vitamina C (mg/dia) | 10/13 | 34,70±65,05 | 3/13 | 165,49±30,45 | 0,043** |

* *U* de Mann-Whitney-Wilcoxon

** dado significativo ($p < 0,05$)

Na tabela 15, estão descritas as médias de ingestão alimentar dos pacientes com Doença de Gaucher, segundo o sexo, a idade e o tipo da doença e podemos observar que os pacientes do sexo masculino do tipo I, tanto adolescentes quanto adultos, obtiveram média de ingestão alimentar de ferro e vitamina B12 e mediana de ingestão alimentar de vitamina C maior que as pacientes do sexo feminino do tipo I de ambas as faixas etárias.

Tabela 15: Ingestão Alimentar de Ferro, Vitamina C e Vitamina B12 em Pacientes com Doença de Gaucher, segundo sexo, faixa etária e tipo da doença (n=13)

| Ingestão Alimentar | | | | | | | |
|----------------------------|--------------|-----------------|----------------|---------------------|-------------------|-----------------------|----------------|
| | | Ferro (mg/dia) | | Vitamina C (mg/dia) | | Vitamina B12 (µg/dia) | |
| | N | Masc | Fem | Masc | Fem | Masc | Fem |
| Tipo I adolescentes | 6 (3/6 M) | 10,11 ±2,43* | 8,18 ±3,88* | 19,98 (56,60)** | 3,19 (24,81)** | 8,53 ±6,67* | 2,76 ±1,55* |
| EAR[†] | - | 7,70 | 7,90 | 63,00 | 56,00 | 2,00 | 2,00 |
| Tipo I adultos | 6 (3/6 M) | 10,02 ±2,92* | 4,73 ±1,17* | 177,90 (86,79)** | 9,0 (107,10)** | 3,23 ±2,46* | 0,87 ±0,43* |
| EAR[†] | - | 6,00 | 8,10 | 75,00 | 60,00 | 2,00 | 2,00 |
| Tipo III | 1 | 5,54*** | - | 11,65*** | - | 0,55*** | - |
| RDA | - | 8,00 | - | 45,00 | - | 1,80 | - |

*Dados expressos em média ± desvio padrão

**Dados expressos em mediana (amplitude interquartil)

***Não é possível calcular o desvio padrão por serem dados de 1 paciente

[†]Média entre as recomendações para sexo masculino e sexo feminino

Quando comparada a ingestão alimentar de ferro e de vitamina C nos pacientes que apresentavam microcitose no momento da coleta 2 com aqueles que não apresentavam microcitose não foi encontrada significância estatística (Tabela 16). Porém quando feita a comparação entre a ingestão alimentar de ferro, vitamina

C e vitamina B12 em pacientes com presença ou ausência de anemia pelos critérios da OMS, a ingestão de vitamina C apresentou-se significativamente menor no grupo com anemia quando comparada com o grupo sem anemia. A ingestão alimentar dos outros dois nutrientes não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, conforme tabela 17.

Tabela 16: Ingestão Alimentar de Ferro e Vitamina C em Pacientes com Doença de Gaucher, segundo a presença ou ausência de microcitose (n=13)

| Presença de Microcitose | | | | | |
|--------------------------------------------------|------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|------------|
| | Com Microcitose | | Sem Microcitose | | |
| | <i>N</i> | <i>Média±DP</i> | <i>N</i> | <i>Média±DP</i> | <i>p</i> * |
| Ingestão Alimentar de Ferro (mg/dia) | 2/13 | 7,12±3,05 | 11/13 | 8,22±3,37 | 0,691 |
| Ingestão Alimentar de Vitamina C (mg/dia) | 2/13 | 69,89±86,11 | 11/13 | 63,97±84,82 | 1,000 |

* *U* de Mann-Whitney-Wilcoxon

Tabela 17: Ingestão Alimentar de Ferro, Vitamina C e Vitamina B12 em Pacientes com Doença de Gaucher, segundo a presença ou ausência de anemia pelos critérios da Organização Mundial da Saúde (n=13)

| Presença de Anemia pelos Critérios da OMS | | | | | | |
|----------------------------------------------------|--|-----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|------------|
| | | Com Anemia OMS | | Sem Anemia OMS | | |
| | | <i>N</i> | <i>Média±DP</i> | <i>N</i> | <i>Média±DP</i> | <i>p</i> * |
| Ingestão Alimentar de Vitamina B12 (µg/dia) | | 3/13 | 2,72±2,51 | 10/13 | 3,86±4,69 | 0,863 |
| Ingestão Alimentar de Ferro (mg/dia) | | 3/13 | 10,36±3,99 | 10/13 | 7,36±2,84 | 0,173 |
| Ingestão Alimentar de Vitamina C (mg/dia) | | 3/13 | 5,99±7,18 | 10/13 | 82,55±85,50 | 0,043** |

* U de Mann-Whitney-Wilcoxon

** dado significativo ($p < 0,05$)

Quanto aos dados socioeconômicos, foram comparadas a ingestão alimentar de ferro, vitamina C e vitamina B12 e o número de membros da família, a renda familiar (em SM) e a escolaridade do paciente. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na ingestão alimentar de nenhum dos nutrientes investigados nos diferentes grupos. Estes dados estão sintetizados nas tabelas 18 a 20.

Tabela 18: Ingestão Alimentar de Ferro, Vitamina C e Vitamina B12 em Pacientes com Doença de Gaucher, segundo o número da membros da família (n=13)

| Número de Membros da Família | | | | | | | |
|----------------------------------------------------|-----------------|--------------------|-----------------|----------------------|-----------------|-----------|--|
| Até 3 membros | | 4-5 membros | | >6 membros | | p* | |
| <i>N</i> | <i>Média±DP</i> | <i>N</i> | <i>Média±DP</i> | <i>N</i> | <i>Média±DP</i> | | |
| Ingestão Alimentar de Vitamina B12 (µg/dia) | | | | | | | |
| 9/13 | 2,78±1,86 | 3/13 | 7,10±8,16 | 1/13 | 0,41 | 0,958 | |
| Ingestão Alimentar de Ferro (mg/dia) | | | | | | | |
| 9/13 | 8,52±3,64 | 3/13 | 7,68±1,92 | 1/13 | 4,97 | 0,888 | |
| Ingestão Alimentar de Vitamina C (mg/dia) | | | | | | | |
| 9/13 | 74,94±90,81 | 3/13 | 53,33±67,13 | 1/13 | 9 | 1,000 | |

* Teste exato de Fisher

Tabela 19: Ingestão Alimentar de Ferro, Vitamina C e Vitamina B12 em Pacientes com Doença de Gaucher, segundo a renda familiar (n=13)

| Renda Familiar | | | | | | | | | |
|----------------------------------------------------|------|----------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | Até 2SM | | 3-5 SM | | 6-8 SM | | 10-15 SM | |
| | | <i>N</i> | <i>Média±DP</i> | <i>N</i> | <i>Média±DP</i> | <i>N</i> | <i>Média±DP</i> | <i>N</i> | <i>Média±DP</i> |
| | | | | | | | | | <i>p*</i> |
| Ingestão Alimentar de Vitamina B12 (µg/dia) | | | | | | | | | |
| | 6/12 | 1,55±1,09 | 4/12 | 6,78 ±6,71 | 1/12 | 4,50 | 1/12 | 1,28 | 0,474 |
| Ingestão Alimentar de Ferro (mg/dia) | | | | | | | | | |
| | 6/12 | 7,49±2,93 | 4/12 | 10,05 ±3,80 | 1/12 | 8,21 | 1/12 | 3,46 | 0,806 |
| Ingestão Alimentar de Vitamina C (mg/dia) | | | | | | | | | |
| | 6/12 | 64,05±92,14 | 4/12 | 43,49 ±58,37 | 1/12 | 17,57 | 1/12 | 214,97 | 1,000 |

* Teste exato de Fisher

Tabela 20: Ingestão Alimentar de Ferro, Vitamina C e Vitamina B12 em Pacientes com Doença de Gaucher, segundo a escolaridade (n=13)

| | | Escolaridade | | | | | | | | | | |
|----------------------------------------------------|--|---------------------|----------------------------|-------------------|----------------------------|--------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------|----------|
| | | <4º série | | 5-8º série | | Ensino Médio Incompleto | | Ensino Médio Completo | | Ensino Superior Incompleto | | |
| | | <i>N</i> | <i>Média</i> <i>±DP</i> | <i>N</i> | <i>Média</i> <i>±DP</i> | <i>N</i> | <i>Média</i> <i>±DP</i> | <i>N</i> | <i>Média</i> <i>±DP</i> | <i>N</i> | <i>Média</i> <i>±DP</i> | <i>p</i> |
| Ingestão Alimentar de Vitamina B12 (µg/dia) | | 3/13 | 1,75 ±1,49 | 7/13 | 4,62 ±5,04 | 1/13 | 4,50 | 1/13 | 0,91 | 1/13 | 0,41 | 0,996 |
| Ingestão Alimentar de Ferro (mg/dia) | | 3/13 | 6,23 ±3,17 | 7/13 | 8,81 ±3,72 | 1/13 | 8,21 | 1/13 | 5,78 | 1/13 | 4,97 | 0,492 |
| Ingestão Alimentar de Vitamina C (mg/dia) | | 3/13 | 138,13 ±110,37 | 7/13 | 77,08 ±85,20 | 1/13 | 17,57 | 1/13 | 0,77 | 1/13 | 9,00 | 1,000 |

* Teste exato de Fisher

Foram feitas as correlações entre a ingestão alimentar de ferro e vitamina C com a presença ou ausência de microcitose, onde não se encontrou significância estatística (tabela 21), entre a ingestão alimentar de ferro, vitamina C e vitamina B12 com a presença de anemia pelos critérios da OMS (tabela 22), onde apenas a ingestão de vitamina C correlacionou-se significativamente e entre os valores de hemoglobina e hematócrito e a ingestão alimentar de ferro, vitamina C e vitamina B12 (tabelas 23 e 24), onde novamente a ingestão de vitamina C foi a única correlacionada tanto com os valores de hemoglobina, quanto com os valores de hematócrito. Nenhum paciente apresentava macrocitose no momento da coleta de

dados 2, por isso não foi possível correlacionar a presença de microcitose com a ingestão alimentar de vitamina B12.

Tabela 21: Correlação entre a Presença de Microcitose e a Ingestão Alimentar de Ferro e Vitamina C em Pacientes com Doença de Gaucher (n=13)

| Presença de Microcitose | | | |
|--------------------------------------------------|----------|-----------------|------------|
| | <i>N</i> | <i>Média±DP</i> | <i>p</i> * |
| Ingestão Alimentar de Ferro (mg/dia) | 2/13 | 7,12±3,05 | 0,709 |
| Ingestão Alimentar de Vitamina C (mg/dia) | 2/13 | 69,89±86,11 | 1,000 |

* Coeficiente de Correlação de Spearman

Tabela 22: Correlação entre a Presença de Anemia segundo os critério da OMS e a Ingestão Alimentar de Ferro, Vitamina C e Vitamina B12 em Pacientes com Doença de Gaucher (n=13)

| Anemia OMS | | | |
|----------------------------------------------------|----------|-----------------|------------|
| | <i>N</i> | <i>Média±DP</i> | <i>p</i> * |
| Ingestão Alimentar de Vitamina B12 (µg/dia) | 3/13 | 2,72±2,51 | 0,872 |
| Ingestão Alimentar de Ferro (mg/dia) | 3/13 | 10,36±3,99 | 0,184 |
| Ingestão Alimentar de Vitamina C (mg/dia) | 3/13 | 5,99±7,18 | 0,036** |

* Coeficiente de Correlação de Spearman

**dado significativo ($p < 0,05$)

Tabela 23: Correlação entre os Valores de Hemoglobina e a Ingestão Alimentar de Ferro, Vitamina C e Vitamina B12 em Pacientes com Doença de Gaucher (n=13)

| Hemoglobina | | | | | |
|----------------------------------------------------|--|--|----------|-----------------|------------|
| | | | <i>N</i> | <i>Média±DP</i> | <i>p</i> * |
| Ingestão Alimentar de Vitamina B12 (µg/dia) | | | 13/13 | 3,59±4,22 | 0,957 |
| Ingestão Alimentar de Ferro (mg/dia) | | | 13/13 | 8,05±3,23 | 0,788 |
| Ingestão Alimentar de Vitamina C (mg/dia) | | | 13/13 | 64,88±81,35 | 0,005** |

* Coeficiente de Correlação de Spearman

**dado significativo (p<0,05)

Tabela 24: Correlação entre os Valores de Hematócrito e a Ingestão Alimentar de Ferro, Vitamina C e Vitamina B12 em Pacientes com Doença de Gaucher (n=13)

| Hematócrito | | | | | |
|----------------------------------------------------|--|--|----------|-----------------|------------|
| | | | <i>N</i> | <i>Média±DP</i> | <i>p</i> * |
| Ingestão Alimentar de Vitamina B12 (µg/dia) | | | 13/13 | 3,59±4,22 | 0,448 |
| Ingestão Alimentar de Ferro (mg/dia) | | | 13/13 | 8,05±3,23 | 0,247 |
| Ingestão Alimentar de Vitamina C (mg/dia) | | | 13/13 | 64,88±81,35 | 0,027** |

* Coeficiente de Correlação de Spearman

**dado significativo (p<0,05)

A partir do cálculo do RA 24h também foram calculados os percentuais de adequação da ingestão alimentar de ferro, vitamina C e vitamina B12 individuais em relação à RDA, para classificação do consumo alimentar. O consumo alimentar,

então, foi classificado em: consumo baixo para percentuais <50% dos valores da RDA; consumo moderado para os percentuais entre 50 e 80% dos valores da RDA e consumo adequado para os percentuais acima de 80% dos valores da RDA. Os dados foram expressos para a amostra total e separadamente para adolescentes e adultos. Os dados referentes a esses cálculos estão representados nas figuras 10 a 15.

Nos pacientes que participaram da coleta de dados 2 houve 3/13 com consumo baixo de ferro em relação à RDA (figura 10). Nos adolescentes, apesar de não haver nenhum com consumo baixo, houve uma predominância do consumo moderado (4/7) em relação ao consumo adequado (3/7) e nos adultos não houve nenhum paciente com consumo moderado, porém o número de pacientes com consumo baixo de ferro (3/6) foi igual ao número de pacientes com consumo adequado (3/6) (figura 11).

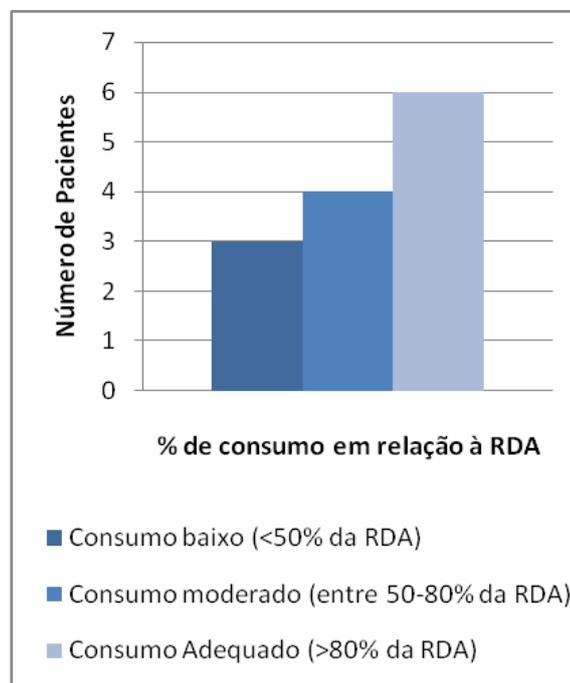


Figura 10: Adequação do Consumo de Ferro em relação à RDA (n=13): dados referentes à amostra total.

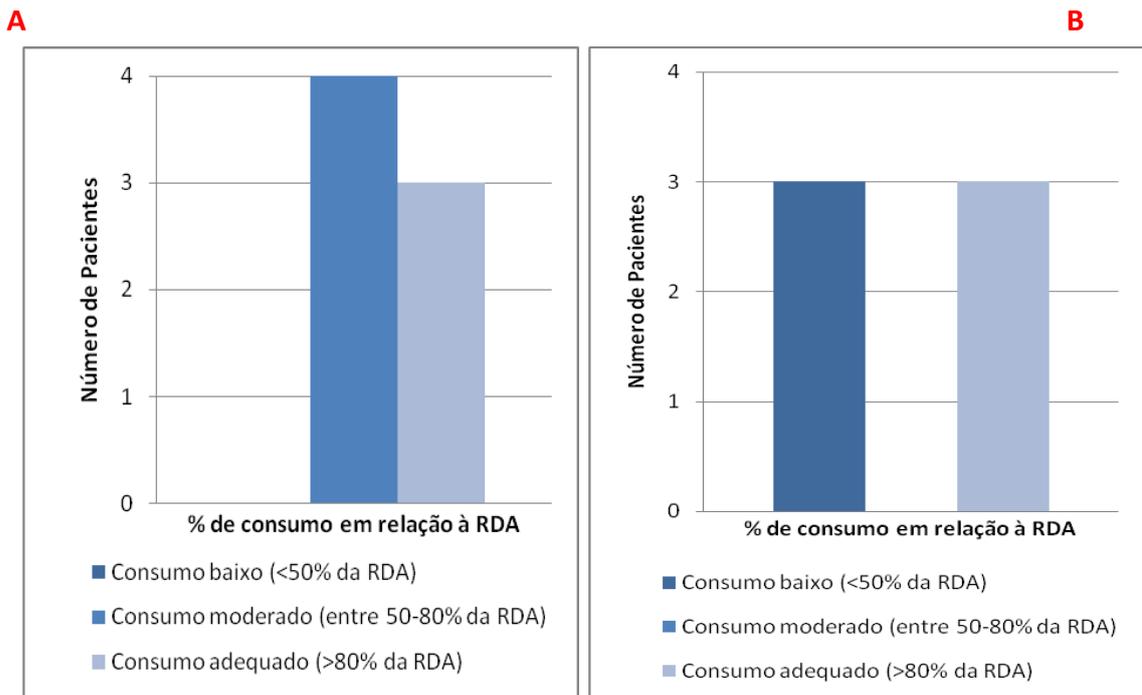


Figura 11: A) Adequação do Consumo de Ferro em relação à RDA (n=7): dados referentes aos adolescentes de ambos os sexos. B) Adequação do Consumo de Ferro em relação à RDA (n=6): dados referentes aos adultos de ambos os sexos.

Na análise da ingestão alimentar de vitamina C, podemos notar um número muito maior de pacientes com consumo baixo de alimentos fonte do nutriente em questão (8/13) em relação ao número de pacientes com consumo adequado (5/13). Não houve nenhum paciente com consumo moderado (figura 12). Dos 7 adolescentes que participaram da coleta de dados 2, apenas 2 apresentavam consumo adequado de vitamina C. Os outros 5 adolescentes apresentavam consumo baixo da mesma, não havendo nenhum paciente com consumo moderado. Nos adultos, um número igual de pacientes apresentava consumo adequado (3/6) e baixo (3/6), sendo que nenhum paciente apresentou consumo moderado (figura 13).

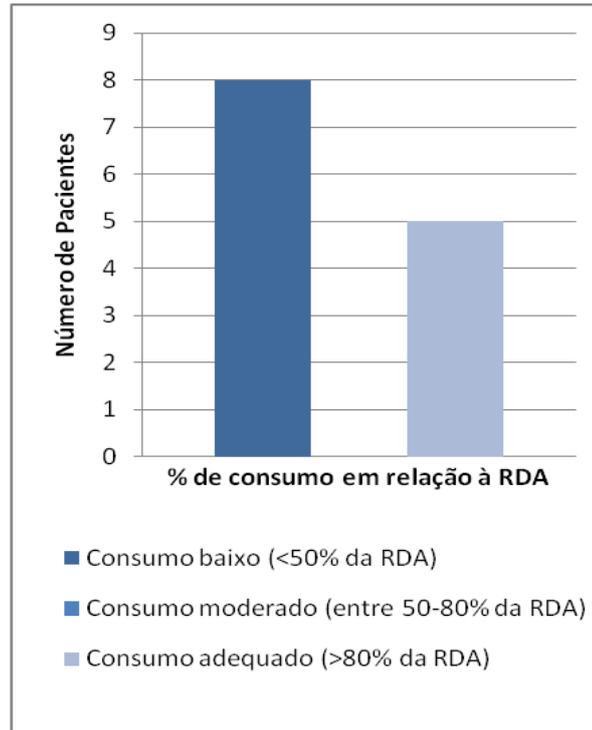


Figura 12: Adequação do Consumo de Vitamina C em relação à RDA (n=13): dados referentes à amostra total.

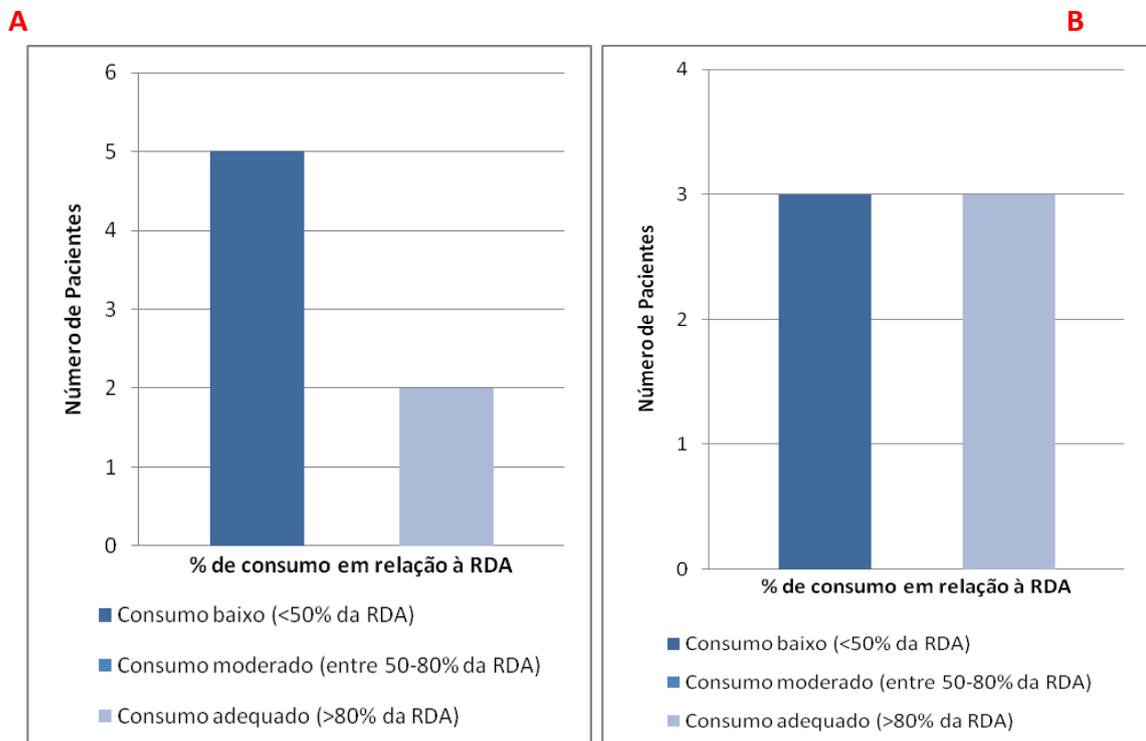


Figura 13: A) Adequação do Consumo de Vitamina C em relação à RDA (n=7): dados referentes aos adolescentes de ambos os sexos. B) Adequação do Consumo de Vitamina C em relação à RDA (n=6): dados referentes aos adultos de ambos os sexos.

Quando analisada a adequação da ingestão da vitamina B12 em relação à RDA, nota-se um consumo adequado na maior parte dos pacientes (7/13), seguido do consumo baixo em 5/13 pacientes e um consumo moderado em apenas 1 paciente (figura 14). Dos adolescentes, 5/7 apresentavam um consumo adequado, 2/7 um consumo baixo e nenhum com consumo moderado. Já nos adultos, pode-se observar uma predominância de consumo baixo entre os pacientes (3/6) quando comparado ao consumo adequado (2/6) e ao consumo moderado (1/6) (figura 15).

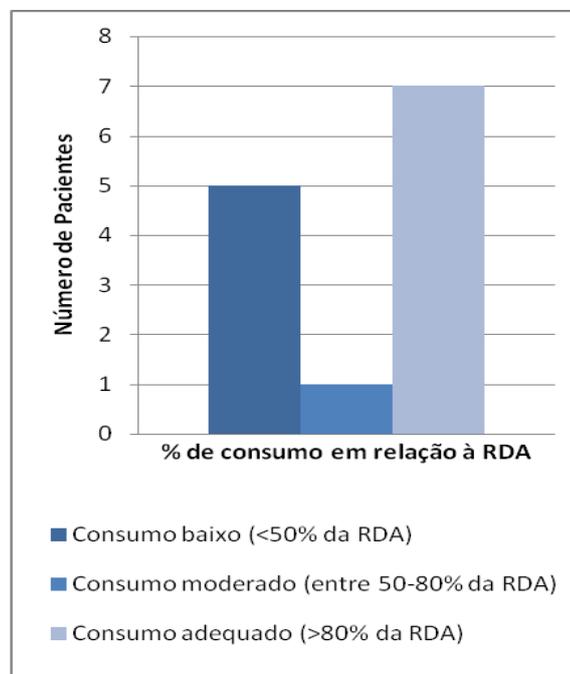


Figura 14: Adequação do Consumo de Vitamina B12 em relação à RDA (n=13): dados referentes à amostra total.

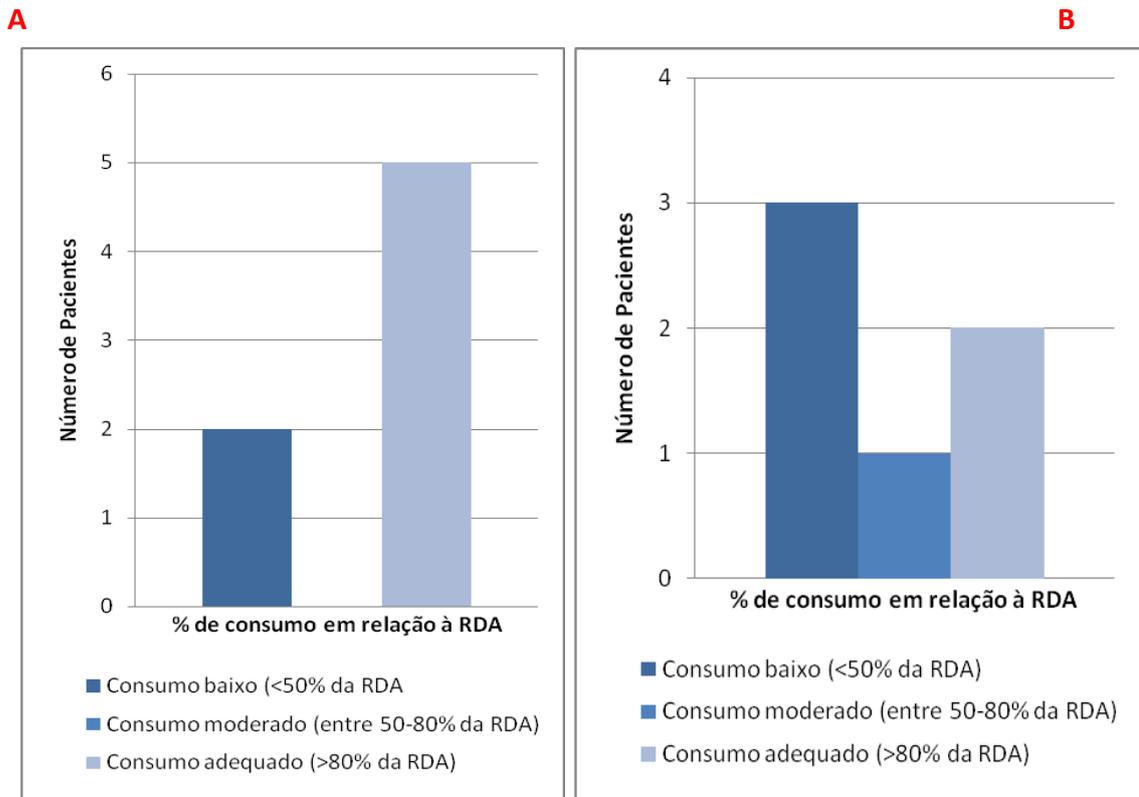


Figura 15: A) Adequação do Consumo de Vitamina B12 em relação à RDA (n=7): dados referentes aos adolescentes de ambos os sexos. B) Adequação do Consumo de Vitamina B12 em relação à RDA (n=6): dados referentes aos adultos de ambos os sexos.

Além dos percentuais de adequação da ingestão alimentar de ferro, vitamina C e vitamina B12 individuais em relação à RDA, foram calculados os percentuais de adequação da ingestão alimentar de ferro, vitamina C e vitamina B12 da população em relação à EAR. Esses percentuais foram expressos segundo a faixa etária e, após estratificação nas diferentes faixas etárias, segundo o sexo. Os dados referentes a esses cálculos estão representados nas figuras 16 a 21.

Na figura 16, pode-se observar um percentual de adequação à EAR de ferro maior entre os adolescentes (110,64%) quando comparado com os adultos (98,40%). Quando separados segundo a faixa etária e o sexo (figura 17), observa-se uma maior adequação da ingestão alimentar à EAR de ferro nos adolescentes do sexo masculino (131,29%) em relação às adolescentes do sexo feminino (130,54%), porém ambos os sexos possuem um percentual de adequação acima de 100%. Já nos adultos, a ingestão alimentar de ferro continuou maior entre os pacientes do

sexo masculino (167,00%), porém as pacientes do sexo feminino apresentaram um percentual de adequação abaixo de 100% (58,39%).

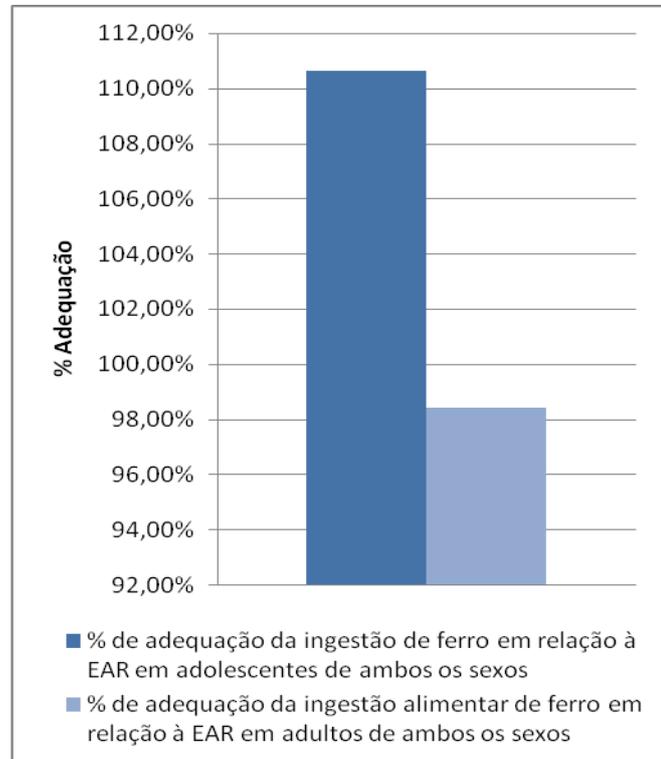


Figura 16: Percentual de Adequação do Consumo de Ferro em relação à EAR (n=13), segundo faixa etária.

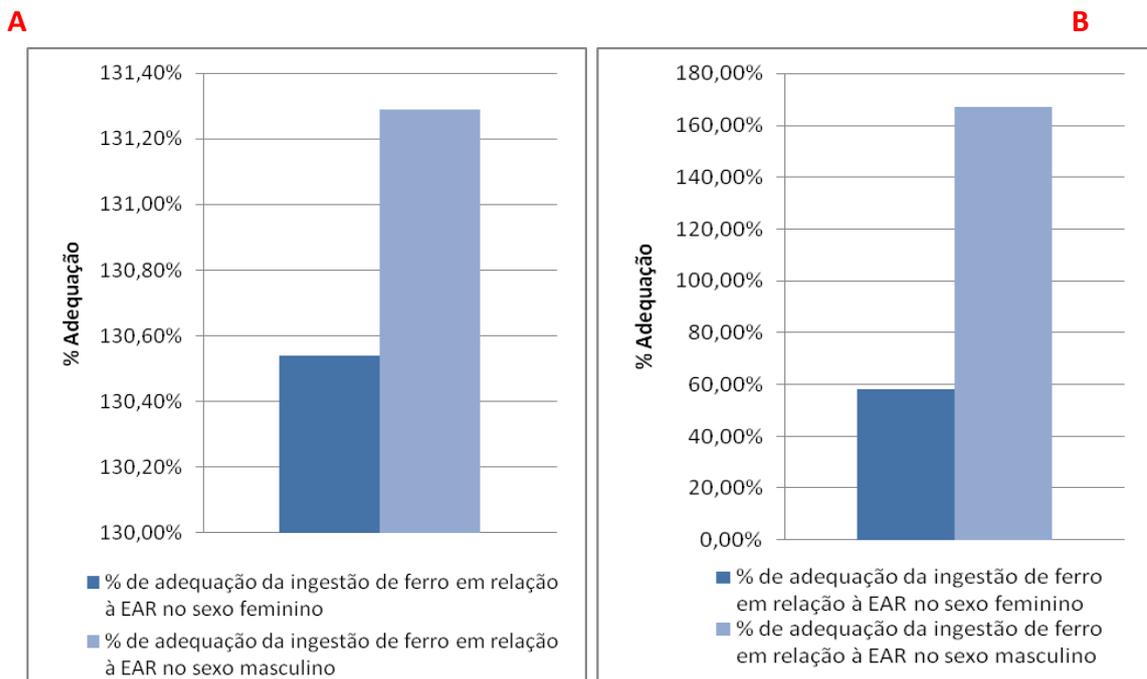


Figura 17: A) Percentual de Adequação do Consumo de Ferro em relação à EAR em adolescentes (n=7), segundo sexo. B) Percentual de Adequação do Consumo de Ferro em relação à EAR em adultos (n=6), segundo sexo.

Na figura 18, estão descritos os percentuais de adequação do consumo alimentar de vitamina C em relação à EAR e este foi maior nos adultos (142,28%) quando comparados aos adolescentes (29,52%). Ao separar por faixa etária e sexo dos pacientes, observa-se que os adolescentes do sexo masculino possuem um percentual de adequação maior (51,23%) do que as pacientes do sexo feminino (5,70%). Nos adultos, a diferença entre os sexos foi ainda maior, sendo que o percentual de adequação nos pacientes do sexo masculino foi de 237,20% e nas do sexo feminino, de 15% (figura 19).

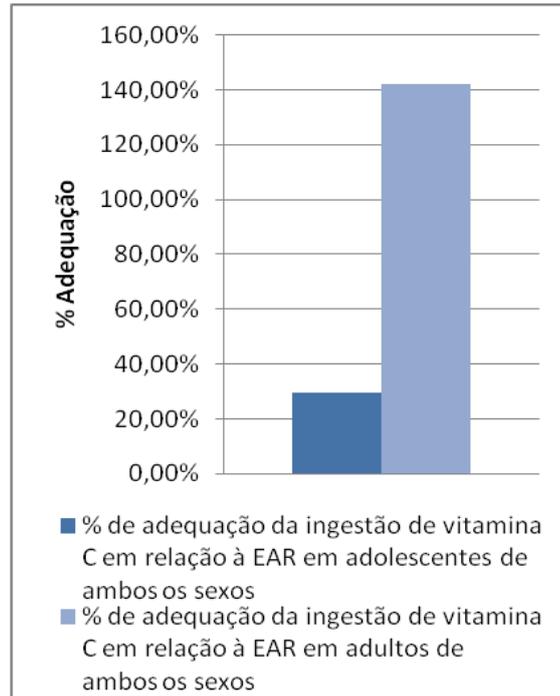


Figura 18: Percentual de Adequação do Consumo de Vitamina C em relação à EAR (n=13), segundo faixa etária.

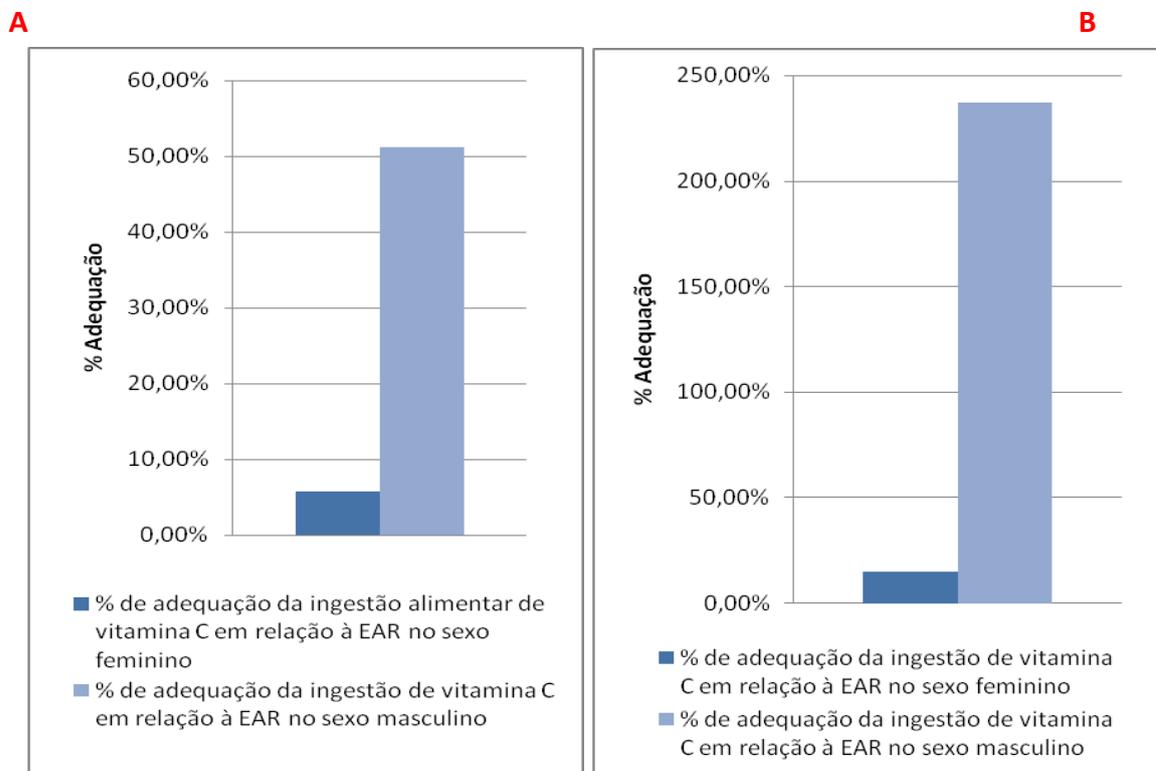


Figura 19: A) Percentual de Adequação do Consumo de Vitamina C em relação à EAR em adolescentes (n=7), segundo sexo. B) Percentual de Adequação do Consumo de Vitamina C em relação à EAR em adultos (n=6), segundo sexo.

A análise da adequação da ingestão alimentar da vitamina B12 mostrou que os pacientes adolescentes possuem um maior percentual de adequação da ingestão de vitamina B12 (225,00%) quando comparados com as pacientes adultos (54,50%) (figura 20). Quando analisados por sexo, vemos que os pacientes adolescentes do sexo masculino possuíam um maior percentual (243,00%) de adequação maior que as adolescentes do sexo feminino (138,00%), porém ambos apresentavam percentuais de adequação maiores que 100%. Já entre os adultos, as pacientes do sexo feminino possuíam um percentual de adequação abaixo de 100% (43,50%), além de menor que o percentual de adequação dos pacientes do sexo masculino (161,50%) (figura 21).

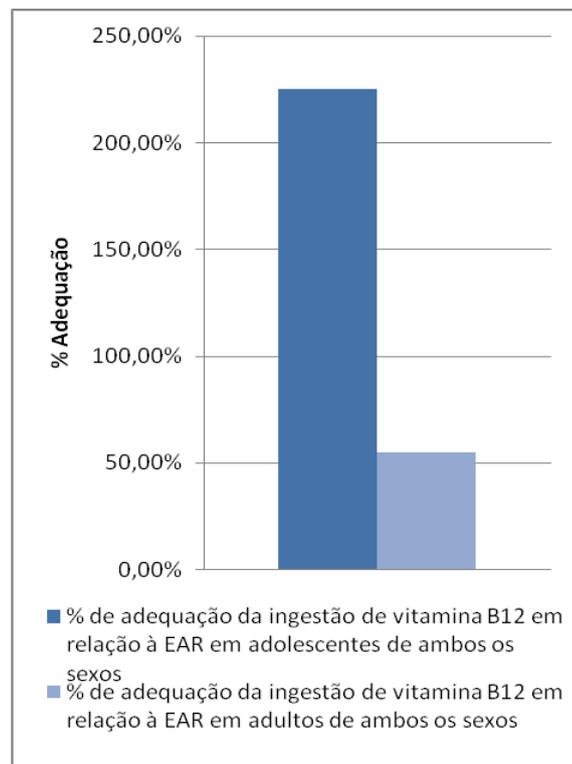


Figura 20: Percentual de Adequação do Consumo de Vitamina B12 em relação à EAR (n=13), segundo faixa etária.

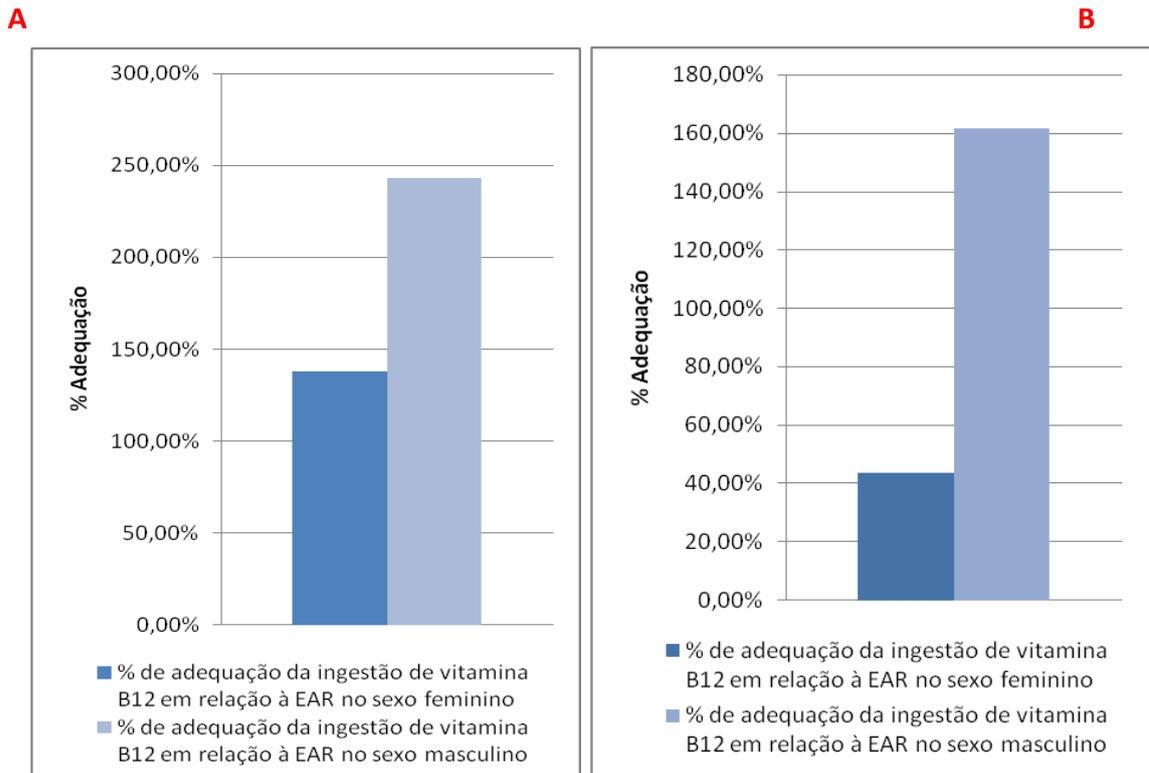


Figura 21: A) Percentual de Adequação do Consumo de Vitamina B12 em relação à EAR em adolescentes ($n=7$), segundo sexo. B) Percentual de Adequação do Consumo de Vitamina B12 em relação à EAR em adultos ($n=6$), segundo sexo.

5. DISCUSSÃO

Na nossa amostra que participou da coleta de dados 1, a prevalência de anemia ao diagnóstico (40,90%), foi menor que a encontrada na população brasileira com DG cadastrada no *Gaucher Registry* (55,50%), que participou do estudo realizado por Sobreira (2007), porém maior que a prevalência encontrada nos pacientes do resto do mundo (29,90%) e nos do resto do mundo que declararam não serem judeus Ashkenazi (35,70%) neste mesmo estudo. Após $7,81 \pm 3,33$ anos de TRE, apenas 10% dos pacientes permaneciam anêmicos, além disso, houve uma melhora global nos parâmetros hematológicos pesquisados, o que é um indício da eficácia do tratamento com imiglucerase nesses parâmetros, que são os que respondem mais rapidamente ao tratamento de TRE (PASTORES, 2004; WEINREB, 2002).

Já no momento da coleta de dados 2, nenhum paciente em seguimento pelo CRDG-RS apresentava anemia, o que pode ser explicado através do acompanhamento sistemático feito pelo centro, pois todos os pacientes que apresentaram alguma alteração nos seus exames rotineiros, ao longo desse período, tiveram o tratamento adequado prescrito. Cabe ressaltar que em 2002, no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) por meio da Resolução N° 344, instituiu a obrigatoriedade do enriquecimento de farinhas de trigo e milho com ácido fólico (150 µg a cada 100 g de farinha) e ferro (4,2 mg a cada 100 g de farinha) por serem alimentos amplamente consumidos pela população brasileira (ANVISA, 2002). O consumo desses alimentos fortificados pode ter refletido, em longo prazo, na prevalência de anemia da população em geral (SILVA & CAMARGOS, 2006), e, portanto, na dos pacientes com DG do RS, quando esta era de origem nutricional. Um possível viés do nosso trabalho é que esses alimentos não constam na sua versão suplementada na base de dados na tabela de composição nutricional utilizada como referência pelo Nutwin, programa escolhido para o cálculo da composição nutricional da dieta (a base de dados do programa é a tabela *USDA Nutrient Database for Standard Reference*, Release 11), pois a legislação é brasileira e a base de dados do programa é a tabela americana do departamento de agricultura (USDA) e, portanto, a quantidade do ferro adicionado

não foi computada no cálculo do RA 24h do presente trabalho, assim como a quantidade de ácido fólico, pois este nutriente não foi analisado. Outro possível fator interveniente é o fato de termos aplicado somente um RA 24h, pois como ele refere-se ao dia anterior à aplicação do instrumento pode não representar corretamente a ingestão habitual desses micronutrientes. Um meio de minimizar esse fator seria calcular a média de ingestão dos nutrientes estudados a partir de RA 24h aplicados em diferentes épocas do ano para que possam ser consideradas as variações da ingestão conforme as estações do ano (visto que alguns alimentos são comercializados somente na sua época de colheita) e as variações individuais (THOMPSON & BYERS, 1994). O mesmo fator poderia explicar o fato de a ingestão alimentar de ferro e vitamina B12 não ter se correlacionado com os níveis de hemoglobina e hematócrito, nem com a presença de anemia pelos critérios da OMS, o que não era esperado devido à ligação direta entre esses parâmetros. Porém, quando analisamos esses resultados comparativamente à frequência de consumo alimentar dos alimentos fonte de B12, onde 11/13 pacientes (84,61%) apresentavam um consumo diário deste e ao percentual de adequação à RDA, onde 7/13 pacientes (53,84%) apresentavam um consumo adequado, esse dado pode ser explicado, visto que um percentual importante dos pacientes possui uma ingestão de vitamina B12 contínua (sendo que a mesma é armazenada no corpo), apesar do número de pacientes que consumia a vitamina em quantidade adequada ser ligeiramente menor (7/13). Os dados parecem apontar que naquele único paciente com deficiência de vitamina B12 sérica encontrado na coleta de dados 1 esta não seria de origem alimentar, mas, possivelmente, pela própria doença, outras patologias ou pelo uso de medicações que interferem com o metabolismo da cobalamina. Já, quanto ao ferro, possivelmente os valores de hemoglobina encontrados são reflexo de intervenções com suplementação anteriores, não havendo, então, correlação significativa entre estes e a ingestão alimentar de ferro.

A correlação estatisticamente significativa entre a ingestão alimentar de vitamina C e os valores de hemoglobina e hematócrito concorda com estudos da literatura científica realizados com populações de diferentes faixas etárias (COSTA et al, 2001; TORRES et al, 1995). Alguns autores vêm estudando os efeitos da suplementação via alimentar de vitamina C sobre o estado hematológico de seres humanos (PUREUR, 1984; SESHADRI et al, 1985; AJAYI et al, 1990; MAO & YAO, 1992; SHARMA & MATHUR, 1995). No primeiro estudo em crianças já com

deficiência de ferro instalada, demonstrou a eficácia da suplementação da vitamina C com o controle da ingestão de ferro, em seus pacientes. Seshadri *et al.* (1985) suplementaram crianças anêmicas vegetarianas com vitamina C por 60 dias e demonstraram aumento significativo nos valores de hemoglobina. Em adultos a suplementação com vitamina C e riboflavina produziu um aumento significativo na hemoglobina, hematócrito e contagem de hemácias (AJAYI *et al.*, 1990). Mao & Yao (1992) estudaram o efeito dose-resposta da suplementação com vitamina C por 8 semanas em crianças anêmicas e concluíram que a suplementação com ácido ascórbico, por si só, pode controlar a anemia ferropriva e que a dosagem de 50 mg/dia foi a mais efetiva. Sharma & Mathur (1995) ofereceram um suplemento de vitamina C a um grupo de vegetarianos, registrando aumentos (significativos) de 8% na média de hemoglobina, de 17% no ferro sérico e de 23% na saturação de transferrina; os autores sugeriram que a suplementação com vitamina C pode ser mais eficaz do que a suplementação com ferro no controle da anemia ferropriva. Porém, deve-se ter cautela quanto ao uso de megadoses de vitamina C para suplementação, pois entre outras alterações, temos uma interferência com a vitamina B12 tanto nos alimentos quanto no organismo humano, provocando a sua deficiência (JOHNSTON & YEN, 1994). Em concordância com esses outros achados, era esperada a correlação significativa ($p=0,043$) entre a ingestão alimentar de vitamina C e a presença de anemia pelos critérios da OMS.

Além disso, o fato de somente a ingestão alimentar de vitamina C ter se correlacionado de forma significativa com os parâmetros relacionados à anemia estudados, pode ser justificado pela frequência de consumo de alimentos fonte de ferro da população estudada, onde encontramos 6/13 pacientes (46,15%) com ingestão diária de alimentos fonte de ferro heme e, portanto, os outros 7/13 pacientes (53,84%) dependeriam de fontes de ferro não heme na sua alimentação diária para obter o ferro necessário para o desempenho ótimo de suas funções orgânicas, sendo que a absorção deste é facilitada pela vitamina C, o papel da mesma se torna ainda mais fundamental na alimentação destes pacientes. Esta modificação alimentar, além de muito importante pela otimização que traria à alimentação desses indivíduos, não requer um aumento substancial no custo mensal com alimentação, visto que muitos dos alimentos fontes da vitamina são de baixo custo. Esses resultados também são confirmados pela frequência de consumo de alimentos fonte de vitamina C, onde apenas 4/13 pacientes (30,76%) possuíam um

consumo diário do nutriente. O consumo baixo da mesma é ainda mais preocupante, pois, ao contrário da vitamina B12, que é armazenada e reabsorvida durante a circulação enterohepática (MAFRA & COZZOLINO, 2005), a vitamina C, por ser uma vitamina hidrossolúvel, é muito pouco armazenada, sendo a maior parte daquilo que excede a ingestão necessária para a realização das funções corporais, excretado na urina (SILVA & COZZOLINO, 2005).

A ingestão de vitamina C foi estatisticamente diferente entre os pacientes eutróficos e os que apresentavam excesso de peso na avaliação do estado nutricional, sendo maior nos últimos ($p=0,043$). Não foi encontrado na literatura nenhum achado semelhante, porém uma hipótese que justificaria o mesmo, seria o consumo de maior quantidade de alimentos de todos os grupos alimentares, pois apesar de não haver diferença significativa entre a ingestão de ferro e B12 dos pacientes eutróficos e aqueles com excesso de peso, vemos uma tendência de consumo maior dos 3 nutrientes no segundo grupo.

A ingestão alimentar de ferro e vitamina C não diferiu estatisticamente entre os pacientes que apresentavam microcitose e os que não apresentavam. Bem como a ingestão alimentar de ferro e vitamina C não se correlacionou com a presença de microcitose. Também não foram encontrados na literatura trabalhos com resultados semelhantes, mas uma hipótese levantada é que o teste estatístico não tenha tido força para demonstrar as diferenças, já que eram apenas 2 pacientes com microcitose e uma, quando avaliada individualmente, apresentava ingestão muito baixa de ambos os nutrientes (27,61% da RDA de ferro e 12% da RDA de vitamina C).

Não houve diferença estatística na ingestão alimentar de ferro, vitamina C e vitamina B12 quando comparada entre as diferentes faixas salariais, o número de membros da família e a escolaridade, apesar de a amostra apresentar predominantemente baixa escolaridade e baixa renda (7/13, ou 53,84%, completaram entre a 5ª e 8ª série e 6/12, ou 50% com renda menor que 2 SM). Em estudo de Bleil (2004) comparando o consumo alimentar nas regiões metropolitanas de Curitiba e Porto Alegre, houve, em Porto Alegre, uma tendência de aumento do consumo alimentar de vitamina C e ferro com o aumento do rendimento familiar, nas faixas salariais semelhantes a do nosso estudo sendo que para a vitamina B12 ocorreu o contrário, tendo o seu consumo reduzido conforme o aumento da renda

nas faixas salariais semelhante a do nosso estudo. Não foram encontrados dados na literatura semelhantes aos encontrados para número de membros da família e escolaridade.

6. CONCLUSÕES

A partir do objetivo geral, dos objetivos específicos estabelecidos e das análises realizadas, podemos concluir:

1. *A respeito do objetivo específico 1: Descrever a prevalência de anemia e fatores relacionados antes e após início da terapia de reposição enzimática com imiglucerase em pacientes com DG.*

A TRE tem um efeito importante na melhoria dos parâmetros hematológicos estudados, porém a co-existência de fatores genéticos (talassemia) e ambientais (ferropenia e carência vitamínica) pode alterar a resposta à mesma, tornando relevante a identificação e tratamento dos mesmos nos pacientes com DG.

2. *A respeito do objetivo específico 2: Correlacionar a presença de microcitose com a ingestão alimentar de ferro e vitamina C em pacientes com DG.*

Não foi encontrada correlação entre a ingestão alimentar de ferro e vitamina C e a presença de microcitose, possivelmente pelo número pequeno de pacientes que apresentavam microcitose no momento da coleta 2.

3. *A respeito do objetivo específico 3: Correlacionar a presença de macrocitose com a ingestão alimentar de vitamina B12 em pacientes com DG;*

Não foi possível correlacionar a presença de macrocitose e a ingestão alimentar de vitamina B12, pois não houve nenhum paciente com macrocitose no momento da coleta 2, porém pela análise da ingestão alimentar de vitamina B12, que apresenta-se adequada em frequência de consumo e, considerando que esta é armazenada no organismo, sugere-se que a deficiência de B12 encontrada nesses pacientes não seja de origem nutricional e sim decorrente da DG, outras patologias ou do uso de medicações que interfiram no metabolismo da mesma.

4. A respeito do objetivo específico 4: Correlacionar hemoglobina, hematócrito e fatores sócio-econômicos e ingestão de ferro, vitamina C e vitamina B12 nos pacientes com DG.

Apesar de ser esperada uma correlação significativa entre a ingestão alimentar de ferro e vitamina B12 com os valores de hemoglobina e hematócrito, não foi o encontrado. Apenas a vitamina C se correlacionou significativamente com a hemoglobina e o hematócrito. Demonstrando a importância da orientação nutricional desses pacientes, visando melhorar o seu consumo dos alimentos fonte de vitamina C, para assim manter um estado ótimo de ferro e prevenir a recorrência da anemia.

Os fatores socioeconômicos analisados também não demonstraram diferenças significativas entre os grupos, porém predomina na amostra a baixa escolaridade e renda, que podem ser fatores que venham a tornar mais difícil a adesão às orientações nutricionais.

5. A respeito do objetivo específico 5: Correlacionar a presença de anemia pelos critérios da OMS e ingestão de ferro, vitamina C e vitamina B12.

Apesar de também ser esperada uma correlação significativa entre a ingestão alimentar de ferro e vitamina B12 com a presença de anemia pelos critérios da OMS, não foi o encontrado. Assim como no objetivo específico anterior, apenas a vitamina C se correlacionou significativamente com a anemia. Isso pode ser devido às intervenções recentes com suplementação ferro e B12 naqueles pacientes que apresentavam algum sinal de deficiência e nos alerta para a importância de monitorar a alimentação desses pacientes como um todo, otimizando a utilização dos nutrientes importantes e prevenindo, assim, a recorrência da anemia.

6. A respeito do objetivo específico 6: Descrever e avaliar a adequação da ingestão alimentar de ferro, vitamina C e de vitamina B12 em pacientes com DG.

A ingestão de vitamina C foi a que se apresentou mais inadequada, estando abaixo das recomendações para a maioria dos pacientes (8/13), sendo os níveis de ingestão de ferro e B12 muito variáveis entre os pacientes. Os pacientes do sexo masculino apresentaram uma ingestão mais próxima do adequado ou adequada para os 3 nutrientes quando comparados em relação às mulheres. Os adolescentes possuíam uma alimentação com menores níveis que os adultos em relação à

ingestão de vitamina C, níveis maiores em relação à ingestão de vitamina B12 e semelhante aos adultos em relação à ingestão de ferro.

7. PERSPECTIVAS

Este trabalho faz parte de um projeto maior, que será continuado, coletando os dados de ingestão alimentar de todos os pacientes acompanhados pelo CRDG-RS e investigando outros nutrientes importantes na alimentação desses pacientes.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AERTS, J.M.F.G. & HOLLAK, C.E.M. **Plasma and metabolic abnormalities in Gaucher's Disease.** Baillière's Clinical Hematology, v.10 n.4, 1997.

AJAYI, O.A. et al. **Haematological response to supplements of riboflavin and ascorbic acid in Nigerian Young adults.** European Journal of Haematology, Copenhagen, v.44, n.4, p.209-212, 1990.

ANDRÈS, E. et al. **Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients.** Canadian Medical Association Journal, 171(3), 2004.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução nº 344.** 2002. Legislação em Vigilância Sanitária. Disponível na Internet via WWW. URL: www.anvisa.gov.br/e-legis. Arquivo capturado em 10 de novembro de 2008.

ASSAO, T.Y. et al. **A importância do ferro na saúde e nutrição do grupo materno-infantil.** Compacta Nutrição, v.5 n.3, 2004.

BEUTLER, E. & GRABOWSKI, G.A. **Gaucher Disease.** In: SCRIVER, C.R. et al. **The metabolic and molecular bases of inherited disease.** 7 ed. New York: McGraw-Hill, 1995. 3 v.: II.

BLEIL, R.A.T. **Disponibilidade de energia e nutrientes nos domicílios de famílias das regiões metropolitanas de Curitiba e Porto Alegre.** Dissertação (mestrado), Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Piracicaba, 2004; 87p.

BOEING H. et al. **The relative validity of vitamin intakes derived from a food frequency questionnaire compared to 24-hour recalls and biological measurements: results from the EPIC pilot study in Germany.** Int. J. Epidemiol. 1997; 26 (Suppl 1):S82-S90.

CAMPOS, M.T.F.S. et al. **Fatores que afetam o consumo alimentar e a nutrição do idoso.** Rev. Nutr., Campinas, 13(3): 157-165, set./dez., 2000.

CARPENTER, K.J. **A short history of nutritional science: Part 4 (1945-1985).** Journal of Nutrition, 133:3331-3342, 2003.

- CINTRA, I.P. et al. **Métodos de inquéritos dietéticos.** Cad. Nutr. 1997; 13:11-23.
- COSTA, M.J.C. et al. **Efeito da Suplementação com acerola nos níveis sanguíneos de vitamina C e de hemoglobina em crianças pré-escolares.** Rev. Nutr., Campinas, 14(1): 13-20, jan./abr., 2001.
- CRISPIM, S.P. et al. **Validação de questionários de frequência alimentar.** Nutr. Brasil. 2003; 2 (5):286-90.
- D'AVILA, E.M.M. **Estudo epidemiológico de alguns problemas nutricionais.** In: GOUVEIA, E.L.C. **Nutrição, saúde e comunidade.** 2 ed., rev.e ampl. Rio de Janeiro: Revinter, 1999. 247 p.
- ECK, L.H. et al. **Reproducibility and validity of dietary patterns assessed with a food-frequency questionnaire.** Am J Clin Nutr. 1999; 69 (2):243-9.
- FOST, M. et al. **Gaucher disease: from fundamental research to effective therapeutic interventions.** The Journal of Medicine, 2003; 61 (1): 3-8.
- FRANKEL, M. et al. **Current perception threshold testing for peripheral neuropathy in type I Gaucher disease.** Haema, 9(2): 264-269, 2006.
- FUTERMAN, A.H. et al. **New directions in the treatment of Gaucher disease.** Trends in Pharmacological Sciences Vol.25 No.3, March 2004.
- FUTTERLEIB, A. & CHERUBINI, K. **Importância da vitamina B12 na avaliação clínica do paciente idoso.** Scientia Medica. Porto Alegre: PUCRS, v.15 n.1, jan./mar. 2005.
- GIELCHINSKY, Y. et al. **High prevalence of low serum vitamin B12 in a multi-ethnic Israeli population.** British Journal of Haematology, 115: 707-709, 2001.
- GIRALDO, P. et al. **Enfermedad de Gaucher.** In: SANJURJO, P. & BALDELLOU, A. **Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.** Madrid: Ediciones Ergon S.A., 2001.
- GUERRA, E.M. et al. **Prevalência de anemia em gestantes de primeira consulta em centros de saúde de área metropolitana, Brasil.** Rev. Saúde Públ. São Paulo, 24:380-386, 1990.

HALPERIN, A. et al. **Are symptoms of peripheral neuropathy more prevalent in patients with Gaucher disease?** Acta Neurol Scand, 115:275-278, 2007.

HENRIQUES, G.S. & COZZOLINO, S.M.F. **Ferro**. In: COZZOLINO, S.M.F. **Biodisponibilidade de nutrientes**. Barueri, SP: Manole, 2005.

HU, F.B. et al. **Reproducibility and validity of dietary patterns assessed with a food-frequency questionnaire**. Am J Clin Nutr. 1999; 69 (2):243-9.

INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMIES. **Dietary Reference Intakes (DRIs)**. Food and Nutrition Board: Institute of Medicine, National Academies, 2004. Disponível na Internet via WWW. URL: <http://www.iom.edu/Object.File/Master/21/372/0.pdf>. Arquivo capturado em 22 de outubro de 2008.

JAKÓBKIEWICZ-BANECKA, J. et al. **Substrate deprivation therapy: a new hope for patients suffering from neuronopathic forms of inherited lysosomal storage diseases**. J Appl Genet 48(4), 2007; p. 383–388.

JOHNSTON, C.S. & YEN, M.F. **Megadose os vitamin C delays insulin response to a glucose challenge in normoglycemic adults**. American Journal of Clinical Nutrition, Bethesda, v.60, p.735-738. 1994.

KROKE, A. et al. **Validation of self-administered food-frequency questionnaire administered in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study: comparison of energy, protein, and macronutrient intakes estimated with the doubly labeled water, urinary nitrogen, and repeated 24-h dietary recall methods**. Am. J. Clin. Nutr. 1999; 70 (4):439-47.

LANGEVELD, M. et al. **Overweight, insulin resistance and type II diabetes in type I Gaucher disease patients in relation to enzyme replacement therapy**. Blood Cells Mol. Dis., 2007.

MAFRA, D. & COZZOLINO, S.M.F. **Vitamina B12 (Cobalamina)**. In: COZZOLINO, S.M.F. **Biodisponibilidade de nutrientes**. Barueri, SP: Manole, 2005.

MAO, X. & YAO, G. **Effect of vitamin C supplementations on iron deficiency anemia in Chinese children.** Biomedical and Environmental Sciences, San Diego CA, v.5, n.2, p.125-129, 1992.

MEHTA, A. et al. **Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS.** Oxford PharmaGenesis, 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Doença de Gaucher (Imiglucerase).** Brasil, Portaria SAS/MS nº449, de 08 de julho de 2002.

OLIVEIRA, R.S. et al. **Magnitude, distribuição espacial e tendência da anemia em pré-escolares da Paraíba.** Rev. de Saúde Públ. São Paulo, 36(1): 26-32, 2002.

PANICO, M.D.B. **Hiper-homocisteinemia e doença vascular.** J. Vasc. Br. v.3 n.1, 2004.

PASTORES, G.M. **Miglustat: Substrate Reduction Therapy for Lysosomal Storage Disorders Associated with Primary Central Nervous System Involvement.** Recent Patents on CNS Drug Discovery, 2006; 1, 77-82.

PASTORES, G.M. et al. **Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease.** Semin Hematol. 2004; 41(4 Suppl 5):4-14.

PUREUR, J.L. **Nutritional iron deficiency: is there a connection, in some infants, with subclinical vitamin C deficiency?** Annales de Pédiatrie, Paris, v.31, n.11, p.961-964, 1984.

RON, I. & HOROWITZ, M. **ER retention and degradation as the molecular basis underlying Gaucher disease heterogeneity.** Human Molecular Genetics, 2005; Vol. 14, No. 16.

SESHADRI, S. et al, **Haematologic response of anaemic preschool to ascorbic acid supplementation.** Human Nutr: Appl Nutr, New Delhi, v.39, n.2, p.151-154, 1985.

SHAH, U et al. **Imiglucerase treatment in Gaucher's disease.** J Ayub Med Coll Abbottabad 2007; 19(2).

SHARMA, D.C. & MATHUR, R.. **Correction of anemia and iron deficiency in vegetarians by administration of ascorbic acid.** Indian Journal of Physiology and Pharmacology, New Delhi, v.39, n.4, p.403-406, 1995.

SICHERI, R. **Epidemiologia da obesidade.** Rio de Janeiro: Ed. da UERJ, 1998.

SILVA, A.P.R. da & CAMARGOS, C.N. **Fortificação de alimentos: instrumento eficaz no combate a anemia ferropriva?** Comun Ciênc Saúde, 2006; 17(1): 47-52.

SILVA, V.L. da & COZZOLINO, S.M.F. **Vitamina C (Ácido Ascórbico).** In: COZZOLINO, S.M.F. **Biodisponibilidade de nutrientes.** Barueri, SP: Manole, 2005.

SISVAN. Vigilância Alimentar e Nutricional. **SISVAN: orientações básicas para coleta, processamento, análise de dados e informação em serviço de saúde.** [Andressa Araújo Fagundes et al.] – Brasília, Ministério da Saúde, 2004. 120p.

SLATER, B. **Validação de questionários de frequência alimentar - QFA: considerações metodológicas.** Rev. Bras. Epidemiol. 2003; 6 (3):200-8.

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

THOMPSON, F.E. & BYERS, T. **Dietary Assessment Resource Manual.** J. Nutr. 124: 2245S-2317S, 1994.

TORRES, M.A.A. et al. **Efeito do uso de leite fortificado com ferro e vitamina C sobre os níveis de hemoglobina e condição nutricional de crianças menores de 2 anos.** Rev. Saúde Pública, 29(4), 301-307, 1995.

VASCONCELOS, F.A.G. **Avaliação Nutricional de Coletividades.** 2º ed. Florianópolis: Ed. UFSC, 1995.

WEINREB, N.J. et al. **Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type I Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry.** The American Journal of Medicine 113: 112-119, 2002.

WHO (World Health Organization). **Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers.** Geneva: World Health Organization, 2001.

WHO (World Health Organization). **Micronutrient deficiencies: Iron deficiency anaemia.** Disponível na Internet via WWW. URL: <http://www.who.int/nutrition/topics/ida/en/index.html>. Arquivo capturado em 22 de junho de 2007.

WHO (World Health Organization). **Physical Status: The use and interpretation of anthropometry.** Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. Series 854. Geneva, 1995.

WILLETT, W.C. et al. **Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire.** Am J Epidemiol. 1985; 122 (1):51-65.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do projeto:

“Ingestão alimentar de ferro, fatores socioeconômicos e sua relação com a prevalência de anemia em 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.

Prezado paciente ou responsável,

A doença de Gaucher é uma doença genética que resulta na pouca atividade da enzima β -glicosidase ácida e, conseqüentemente, no acúmulo do seu substrato em células de diferentes tecidos do corpo. O tratamento visa a controlar ou a amenizar sintomas, como o aumento do fígado e do baço, a anemia e os problemas ósseos. Visto que a ocorrência de anemia de causa nutricional (ou seja, por falta de ingestão de ferro ou de outras vitaminas) no Brasil é muito alta, a prevenção de fatores nutricionais e correção de hábitos alimentares inadequados é muito importante nestes pacientes.

O objetivo central deste estudo é avaliar a ingestão alimentar de ferro, vitamina C e vitamina B12 nos pacientes com doença de Gaucher com e sem anemia. Para isso, será aplicado um questionário específico, onde será questionada a alimentação do paciente no dia anterior à entrevista. Além desse questionário, será aplicado um segundo questionário, sobre a freqüência com que o paciente ingere determinados alimentos. Todos estes procedimentos devem levar em torno de uma hora.

Outros dados coletados nas consultas no Centro de Referência Estadual para Diagnóstico, Acompanhamento e Tratamento da Doença de Gaucher do Rio Grande

do Sul serão o peso e a altura. Os exames de sangue serão revisados nos prontuários desde o início do acompanhamento médico. Todos os dados coletados serão utilizados de forma científica, sem que haja divulgação do nome ou qualquer citação que identifique o paciente e a interpretação desses dados será importante para gerar novos conhecimentos que poderão trazer melhorias no tratamento dos pacientes. Salientamos que não haverá nenhuma forma de pagamento aos participantes, sendo sua participação voluntária.

É conferido o pleno direito de recusar a participação no estudo, bem como a desistência em qualquer ponto do andamento do trabalho e a mesma não modificará a assistência recebida no Hospital de Clínicas de 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. Caso queira participar do estudo, favor assinar este documento.

Os pesquisadores responsáveis por este projeto são Dra. Ida Schwartz (fone: (51) 99017418), a Nutricionista Cileide Cunha Moulin (fone: (51) 99725781) e a estudante de nutrição Mayna de Ávila (fone: (51) 93139239).

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: _____

APÊNDICE 2 – Dados Pessoais e Socioeconômicos

Data da Entrevista:

Número do Questionário:

Número do Prontuário no HCPA:

Nome do Paciente:

Nível de escolaridade:

Tipo de doença de Gaucher:

Tratamento atual e dose:

Data do início do tratamento:

Nome do Informante (Responsável):

Sexo: () Feminino () Masculino

Data de Nascimento:

Idade:

Telefone: ()

Celular: ()

Endereço:

nº: complemento:

() própria () alugada () outros:

Possui água encanada? () sim () não

Luz elétrica? () sim () não

Veículo próprio: () sim () não

Cidade de origem:

Peso: ____ Kg

Estatura: ____ cm

Renda familiar (em Salários Mínimos – SM):

() até 2 SM

() de 2-3 SM

() de 3-5 SM

() de 5-6 SM

() de 6-8 SM

() de 8-10 SM

() de 10-15 SM

() de 15-20 SM

() de 20-30 SM

() mais de 30 SM

Número de componentes da família:

Já fez acompanhamento nutricional? Por quê?

APÊNDICE 3 – Modelo de Recordatório Alimentar de 24h¹

Tipo e quantidades de alimentos e bebidas consumidas nas últimas 24h

Data da Entrevista:

Dia de Semana:

Número do Questionário:

Número do Prontuário no HCPA:

Nome do Paciente:

Nome do Informante (Responsável):

| Refeições | Horário | Local | Alimentos e/ou Preparação Ingeridos | Ingredientes e Forma de Preparo | Quantidade Ingerida (colheres, copo, xícara – medida caseira) |
|---------------------------------|----------------|--------------|--------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Café da Manhã | | | | | |
| Lanche da Manhã | | | | | |
| Almoço | | | | | |
| Lanche da Tarde: | | | | | |
| Jantar: | | | | | |
| Ceia: | | | | | |
| Intervalos de Refeições: | | | | | |

Suplementos: vitaminas: _____ ferro: _____ cálcio: _____

Apetite: Pouco () Normal() Muito ()

¹ Modelo proposto por Vasconcelos (1995), adaptado.

Observações:

.....

.....

.....

.....

APÊNDICE 4 – Ficha para coleta de Dados dos Exames Laboratoriais

Número do Questionário:

Número do Prontuário no HCPA:

Nome do Paciente:

Explenectomizado: *Sim* *Não*

Exames Laboratoriais:

| EXAME | DATA | VALOR | VALOR DE REFERÊNCIA |
|--------------|------|-------|---------------------|
| Hemoglobina | | | |
| Hematócrito | | | |
| Vitamina B12 | | | |
| Eosinófilos | | | |
| VCM | | | |
| Plaquetas | | | |
| Ferro sérico | | | |

Eletroforese de Hemoglobina:

Data:

Valores:

ANEXOS

ANEXO 1 – Questionário de Frequência Alimentar²

Data da Entrevista:

Número do Questionário:

Número do Prontuário no HCPA:

Nome do Paciente:

Nome do Informante (Responsável):

| Produto | Quantidade | Frequência | | | | | | | |
|------------------------|----------------------------------------|-------------------|-------------|---------|-------------------|-------------------|------------|-------------|----------------------|
| | | Mais de 3X/dia | 2 a 3 X/dia | 1 X/dia | 5 a 6 X/semana | 2 a 4 X/semana | 1 X/semana | 1 a 3 X/mês | Nunca/quase nunca |
| Arroz | Colher sopa cheia () | | | | | | | | |
| Feijão | Concha média () | | | | | | | | |
| Macarrão | Escumadeira cheia ou pegador () | | | | | | | | |
| Farinha de Mandioca | Colher sopa () | | | | | | | | |
| Pão | 1 Francês/2 fatias pão forma () | | | | | | | | |

² Modelo proposto por Sichieri (1998), questionário validado para a população brasileira para indivíduos com 12 anos ou mais.

| Produto | Quantidade | Frequência | | | | | | | |
|-----------------------|----------------------------|-------------------|-------------|---------|-------------------|-------------------|------------|-------------|----------------------|
| | | Mais de 3X/dia | 2 a 3 X/dia | 1 X/dia | 5 a 6 X/semana | 2 a 4 X/semana | 1 X/semana | 1 a 3 X/mês | Nunca/quase nunca |
| Alface | Folha () | | | | | | | | |
| Couve | Colher sopa cheia () | | | | | | | | |
| Repolho | Colher sopa cheia () | | | | | | | | |
| Laranja, tangerina | Unidade () | | | | | | | | |
| Banana | Unidade () | | | | | | | | |
| Mamão ou papaia | Fatia/meio papaia () | | | | | | | | |
| Maçã | Unidade () | | | | | | | | |
| Melancia/melão | Fatia () | | | | | | | | |
| Abacaxi | Fatia () | | | | | | | | |
| Abacate | ½ unidade () | | | | | | | | |
| Manga | Unidade () | | | | | | | | |
| Limão | (Anote só a frequência) | | | | | | | | |
| Maracujá | (Anote só a frequência) | | | | | | | | |

ANEXO 2 – Parâmetros de Referência dos Exames Bioquímicos

| EXAME | VALOR DE REFERÊNCIA |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hemoglobina ³ | Homens: <12g/dL |
| | Mulheres: <11g/dL |
| | Crianças de 2 a 12 anos: <10,5g/dL |
| Hematócrito ⁴ | Homens: 39-52% |
| | Mulheres: 36-48% |
| | Crianças <10 anos: 36-44% |
| Vitamina B12 ⁴ | 243-894pg/mL |
| Eosinófilos ⁴ | 0-7% |
| VCM ⁴ | Adultos: 80-98fL |
| | Crianças <10 anos: 80-94fL |
| Plaquetas ⁴ | 120-360.000/mm ³ |
| Ferro sérico ⁴ | 50-170µg/dL |
| Eletroforese de Hemoglobina ou HPLC de Hemoglobina ⁵ | <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-right: 5px; writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Eletroforese</div> <div style="font-size: 2em; margin-right: 5px;">{</div> <div style="margin-right: 5px;"> HbA: presença HbA2: <3,5% HbF: 0 </div> </div> |
| | <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-right: 5px; writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">HPLC</div> <div style="font-size: 2em; margin-right: 5px;">{</div> <div style="margin-right: 5px;"> HbA: presença HbA2: <3,5% HbF: <2% </div> </div> |

³ SOBREIRA, E. et al. **Phenotypic and genotypic heterogeneity in Gaucher disease type I: A comparison between Brazil and the rest-of-the-world.** Molecular Genetics and Metabolism 90: 81-86, 2007.

⁴ FAILACE, R. **Hemograma – manual de interpretação**, Porto Alegre: Artes Médicas, 1992.

⁵ FAILACE, R. **Hemograma – manual de interpretação**, Porto Alegre: Artes Médicas, 1992; Faculdade de Farmácia da UFRGS