

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

Divair Doneda

**DOENÇA DE GAUCHER: AVALIAÇÃO NUTRICIONAL E DO  
GASTO ENERGÉTICO BASAL EM PACIENTES DO SUL DO  
BRASIL**

Porto Alegre  
2010

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

**DIVAIR DONEDA**

**DOENÇA DE GAUCHER: AVALIAÇÃO NUTRICIONAL E DO GASTO  
ENERGÉTICO BASAL EM PACIENTES DO SUL DO BRASIL**

Dissertação para a obtenção do título de Mestre apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas.

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ida Vanessa Doderlein Schwartz

Porto Alegre  
2010

## FOLHA DE APROVAÇÃO DA BANCA EXAMINADORA

DIVAIR DONEDA

### **Doença de Gaucher: avaliação nutricional e do gasto energético basal em pacientes do sul do Brasil**

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

**Porto Alegre, 08 de julho de 2010.**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado: **Doença de Gaucher: avaliação nutricional e do gasto energético basal em pacientes do Sul do Brasil**, elaborado por **Divair Doneda**, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina.

Comissão Examinadora:

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ingrid Dalira Schweigert Perry (UFRGS)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Patricia Ashton-Prolla (UFRGS)

---

Dr<sup>a</sup>. Cristina Brinckmann Oliveira Netto (HCPA)

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ida Vanessa Doderlein Schwartz - Orientador

## **AGRADECIMENTOS**

**Muitas pessoas foram importantes para a realização deste trabalho. De maneira especial agradeço:**

- ✓ à professora Ida V D Schwartz pelo imenso apoio que recebi em todos os momentos desta pesquisa; pelo exemplo de profissionalismo, dedicação e ética demonstrada durante nossa convivência.
- ✓ à professora Cileide C Moulin pela sua contribuição tanto com sugestões para a elaboração do projeto de pesquisa quanto para a realização do mesmo.
- ✓ ao professor Álvaro R Oliveira e ao doutorando André L Lopes pela parceria que permitiu a viabilização deste estudo.
- ✓ à equipe do CRDG pela excelente parceria.
- ✓ aos pacientes que, apesar das inúmeras dificuldades, concordaram em participar desta pesquisa.
- ✓ a colaboração de familiares, amigos e colegas que colaboraram participando como controles desta pesquisa.
- ✓ ao Valter, à Dulciana, à Daniela, ao Davi e à Suzana pelo apoio técnico e emocional recebido durante a realização deste estudo.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A doença de Gaucher (DG) é um erro inato do metabolismo, do grupo das doenças lisossômicas, causado pela atividade deficiente da enzima glicocerebrosidase. Os tipos mais comuns da DG são o tipo I, que é o mais freqüente e não apresenta comprometimento neurológico; o II, agudo e neuropático; e o III, subagudo e neuropático. Todos os tipos caracterizam-se pela heterogeneidade clínica, com manifestações sintomáticas e de intensidade distintas, tais como hepatoesplenomegalia, alterações ósseas e hematológicas. Alguns estudos descrevem alterações metabólicas como gasto energético basal (GEB) aumentado – hipermetabolismo - em pacientes sem tratamento. A terapia de escolha para a DG é a reposição enzimática (TRE), a qual consegue reverter muitas das manifestações da doença. **OBJETIVOS:** 1) Avaliar o GEB por meio de calorimetria indireta em pacientes com DG do Centro de Referência do Rio Grande do Sul; 2) Avaliar o estado nutricional dos pacientes incluídos no estudo; 3) Relacionar o GEB com as condições clínicas dos pacientes. **METODOLOGIA:** Estudo transversal, prospectivo, controlado. Os pacientes atendidos no CRDG foram convidados a participar do estudo (n= 29), sendo que 17 concordaram (média de idade= 30,0 ± 17,2 anos, sexo masculino= 8; DG tipo III= 3 pacientes). Os pacientes com DG tipo I (n= 14; sexo masculino= 6) foram pareados por sexo, idade e índice de massa corporal (IMC) com controles hígidos para avaliação do GEB. Para determinação dos valores de  $VO_2$  e  $VCO_2$  foi utilizado um ergoespirômetro (*MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems*, modelo CPX-D). Os pacientes e os controles receberam orientação prévia quanto ao jejum e o repouso e no dia da calorimetria foram pesados e medidos, sendo então calculado o IMC. Os pacientes não apresentavam outras morbidades, nem estavam em uso de medicamentos que poderiam interferir no GEB. Nas análises estatísticas, foi utilizado o GEB em kcal/kg/dia. **RESULTADOS:** A avaliação do estado nutricional revelou que, no grupo dos pacientes com DG tipo I, cinco estavam com sobrepeso e os demais eutróficos; no grupo com DG tipo III, dois pacientes encontravam-se desnutridos e um eutrófico. Foram realizadas 19 avaliações do GEB em 17 pacientes: dois pacientes a realizaram no período pré e após 6 meses de TRE. A média de idade e de IMC dos pacientes com DG tipo I e dos controles foi de 32,8 ± 17,6 e 32,1 ± 16,6 anos e 23,3

$\pm 3,1$  e  $22,4 \pm 3,1\text{kg/m}^2$ , respectivamente. A idade dos pacientes com DG tipo III foi, respectivamente, 12, 17 e 20 anos. Quatorze pacientes estavam recebendo TRE (média de tempo de TRE=  $6,6 \pm 5,3$  anos; média de dose de enzima=  $27,1 \pm 11,7$  UI/kg/inf. de imiglucerase). A média de GEB dos pacientes com DG tipo I em TRE (n= 12) foi 27,1% maior do que a dos controles ( $p= 0,007$ ). O GEB de pacientes em TRE (n=12) comparado aos sem TRE (n= 4) não apresentou diferença ( $p= 0,92$ ). Comparando o GEB dos pacientes em TRE e o de seus controles com o GEB estimado pela equação de Harris-Benedict, observou-se que os pacientes apresentaram GEB 6,3% maior do que o estimado ( $p= 0,1$ ), enquanto que seus controles tiveram GEB 17,0% menor do que o estimado ( $p= 0,001$ ). O GEB medido dos pacientes com DG tipo III foi, respectivamente, 14%, 72% e 16% maior do que o estimado pela equação de Harris e Benedict. Não foi encontrada associação significativa entre GEB e as seguintes variáveis: idade, peso, estatura, escore de gravidade, quantidade de enzima recebida, idade de início de TRE, tempo de tratamento e presença ou ausência de megalias. A correlação do GEB com o IMC foi negativa e significativa, conforme esperado. **DISCUSSÃO/CONCLUSÕES:** O estado nutricional classificado pelo IMC mostrou que a maior parte dos pacientes com DG tipo I estava eutrófica; no entanto, um terço apresentou pré-obesidade. Dois dos três pacientes com DG tipo III encontravam-se desnutridos. Todos os pacientes, mesmo em TRE, apresentaram um GEB significativamente maior do que os controles. A TRE não consegue normalizar o hipermetabolismo desses pacientes.

Palavras-chave: Doença de Gaucher – Estado Nutricional – Gasto Energético – Calorimetria Indireta

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Gaucher disease (GD) is an inborn error of metabolism of the group of lysosomal diseases, caused by the deficient activity of the glucocerebrosidase enzyme. The most common types of GD are: type I, which is the most frequent and does not present neurological compromise; type II, which is acute and neuropathic; and type III, which is subacute and neuropathic. All types are characterized by clinical heterogeneity and symptomatic manifestations of various intensity, such as hepatoesplenomegaly and bone and hematological alterations. Some studies have described metabolic alterations, such as increased basal metabolic rate (BMR), that is, hypermetabolism, in untreated patients. The therapy of choice for GD is enzyme replacement therapy (ERT), which can stop many manifestations of the disease. **OBJECTIVES:** 1) To evaluate BMR by means of indirect calorimetry in patients with GD seen at the Reference Center for Gaucher Disease of Rio Grande do Sul (RCGD); 2) To evaluate the nutritional status of patients included in the study; 3) To relate BMR with clinical conditions presented by patients. **METHODS:** The present was a prospective, controlled, cross-over study. Patients seen at the RCGD were invited to participate in the study (n=29); of these, 17 agreed to participate (mean age=30.0 ± 17.2 years, male= 8; GD type III=3 patients). Patients with GD type I (n=14; male= 6) were paired by gender, age, and body mass index (BMI) to healthy controls to evaluate BMR. To determine the values of  $VO_2$  and  $VCO_2$  an ergospirometer was used (*MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems*, model CPX-D). Patients and controls received previous orientation as to fasting and resting and, on the day of the calorimetry, were weighed and measured in order for the BMI to be calculated. Patients did not present any other morbidity, neither were they making use of any medication that could interfere with BMR. In the statistical analyses, BMR in kcal/kg/day was used. **RESULTS:** The evaluation of the nutritional status showed that, in the group of patients with GD type I, five patients were overweight; the other were eutrophic; in the group of patients with GD type III, two patients were malnourished; one was eutrophic. Nineteen evaluations of BMR were conducted in 17 patients; two patients conducted the evaluation in the period pre-ERT and after 6 months of ERT. Mean age and mean BMI of patients with GD type I and controls were 32.8 ± 17.6 and 32.1 ± 16.6 years and 23.3 ± 3.1 and 22.4 ± 3.1 kg/m<sup>2</sup>, respectively. The age of patients with GD type III

was, respectively, 12, 17 and 20 years. Fourteen patients were receiving ERT (mean time of ERT=6.6 ± 5.3 years; mean enzyme dose=27.1 ± 11.7 UI/kg/inf of imiglucerase). The mean BMR of patients with GD type I on TRE (n=12) was 27.1% higher when compared to controls ( $p=0.007$ ). When compared to patients not on ERT (n=4), the BMR of patients on ERT (n=12) did not show any difference ( $p=0.92$ ). Comparing the BMR of patients on ERT and that of their controls with the BMR estimated by the Harris-Benedict equation, we observed that patients showed a 6.3% higher BMR than the estimated ( $p=0.1$ ), while the BMR of their controls was 17.0% lower than the estimated ( $p=0.001$ ). The BMR of patients with GD type III was, respectively, 14%, 72% and 16% higher than the estimated by the Harris-Benedict equation. No significant association was found between BMR and the following variables: age; weight; height; severity score; amount of enzyme received; age at beginning of ERT; time of treatment; and presence or absence of megalies. The correlation between BMR and BMI was negative and significant, as expected.

**DISCUSSION/CONCLUSIONS:** The nutritional status classified by BMI showed that most patients with GD type I were eutrophic; however, one third of the patients showed pre-obesity. Two of the three patients with GD type III were malnourished. All patients, even on ERT, showed a significantly higher BMR when compared to controls. In conclusion, ERT was not able to normalize the hypermetabolism of these patients.

**Keywords:** Gaucher Disease - Nutritional Status - Energy Metabolism – Indirect Calorimetry



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Possíveis rotas envolvidas na fisiopatogênese da doença de Gaucher.....	15
Figura 2	Rota metabólica dos glicoesfingolípídeos.....	16
Figura 3	Manifestações clínicas encontradas em uma amostra de pacientes menores de 18 anos sem tratamento.....	19
Figura 4	Diagrama de hipóteses explicativas sobre as causas do hipermetabolismo.....	22
Figura 5	Equações preditivas de gasto energético basal.....	25
Figura 6	Critérios de inclusão e exclusão da amostra pesquisada.....	29
Figura 7	Doença de Gaucher tipo III: escore z de peso, estatura e IMC dos pacientes.....	122
Figura 8	Pacientes com doença de Gaucher tipo III: percentual de adequação da ingestão calórica e de micronutrientes.....	123

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados de sexo, idade, peso, estatura e IMC de pacientes com doença de Gaucher tipo I e de seus controles.....	29
Tabela 2	Gasto energético basal na doença de Gaucher: resumo de caracterização clínica dos pacientes.....	116
Tabela 3	Caracterização do estado nutricional dos pacientes com doença de Gaucher incluídos no presente estudo.....	118
Tabela 4	O gasto energético basal medido por calorimetria indireta e o estimado em pacientes com doença de Gaucher tipo I e controles.....	119
Tabela 5	O gasto energético basal medido por calorimetria indireta e o estimado de pacientes com Doença de Gaucher.....	120
Tabela 6	O gasto energético basal medido por calorimetria indireta e o estimado de pacientes com Doença de Gaucher.....	121

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CRDG	Centro de Referência Estadual de Diagnóstico e Acompanhamento de Pacientes com Doença de Gaucher do Rio Grande do Sul
DG	Doença de Gaucher
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DP	Desvio Padrão
GlcCer	Glicocerebrosídeo
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IMC	Índice de Massa Corporal
OMS	Organização Mundial da Saúde
RS	Rio Grande do Sul
SES	Secretaria Estadual da Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
TRE	Terapia de Reposição Enzimática
WHO	World Health Organization

# SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>1 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	15
1.1 DOENÇA DE GAUCHER.....	15
1.1.1 <b>Epidemiologia</b> .....	17
1.1.2 <b>Diagnóstico</b> .....	17
1.1.3 <b>Manifestações clínicas</b> .....	18
1.1.4 <b>Tratamento</b> .....	19
1.1.5 <b>Centro de Referência para Diagnóstico, Acompanhamento e Tratamento da Doença de Gaucher do Rio Grande do Sul</b> .....	20
1.2 REVISÃO DA LITERATURA: DOENÇA DE GAUCHER E NUTRIÇÃO.....	21
1.2.1 <b>Considerações sobre a revisão bibliográfica da doença de Gaucher e Nutrição</b> .....	21
1.3 GASTO ENERGÉTICO BASAL.....	22
1.3.1 <b>Gasto energético basal avaliado por calorimetria indireta</b> .....	23
1.3.2 <b>Gasto energético basal avaliado por equações preditivas</b> .....	24
<b>2 PLANEJAMENTO DA INVESTIGAÇÃO</b> .....	26
2.1 HIPÓTESE DE TRABALHO.....	26
2.2 QUESTÃO DE PESQUISA.....	26
2.3 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA.....	26
2.4 OBJETIVOS.....	27
2.4.1 OBJETIVO GERAL.....	27
2.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	28
3.1 DELINEAMENTO.....	28
3.2 POPULAÇÃO EM ESTUDO.....	28
3.3 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	28
3.4 VARIÁVEIS EM ESTUDO.....	30
3.5 COLETA DE DADOS.....	30
3.5.1 <b>Coleta de dados antropométricos</b> .....	30
3.5.2 <b>Avaliação do Gasto Energético Basal por calorimetria indireta</b> .....	31
3.5.2.1 Orientação prévia aos pacientes e controles.....	31
3.5.2.2 Horário e condições de realização da avaliação.....	32
3.5.2.3 Equipamento e protocolo de calibração.....	32
3.5.2.4 A determinação do GEB.....	32

3.6.	EQUAÇÕES PREDITIVAS.....	33
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	33
3.8	ASPECTOS ÉTICOS.....	34
<b>4</b>	<b>DESENVOLVIMENTO.....</b>	<b>35</b>
4.1	A REALIZAÇÃO DA PESQUISA.....	35
4.1.1	<b>Artigo 1 em inglês .....</b>	<b>36</b>
4.1.2	<b>Artigo 1 português.....</b>	<b>54</b>
4.1.3	<b>Artigo 2 em português.....</b>	<b>73</b>
4.1.4	<b>Artigo 3 em português.....</b>	<b>84</b>
4.2	<b>OUTRAS ANÁLISES REALIZADAS.....</b>	<b>101</b>
4.2.1	<b>O estado nutricional dos pacientes.....</b>	<b>101</b>
4.2.1.1	Discussão sobre o estado nutricional dos pacientes.....	101
4.2.2	<b>Comparação entre o GEB dos pacientes com doença de Gaucher tipo I e tipo III.....</b>	<b>103</b>
4.2.2.1	Discussão sobre a comparação entre o GEB dos pacientes com doença de Gaucher tipo I e tipo III.....	103
4.2.3	<b>O GEB medido por meio de calorimetria indireta e as equações preditivas.....</b>	<b>104</b>
4.2.3.1	Discussão referente ao GEB medido por calorimetria indireta e as equações preditivas .....	104
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>106</b>
5.1	CONCLUSÃO POR OBJETIVOS.....	106
5.2	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	108
5.2.1	<b>Dificuldades encontradas.....</b>	<b>108</b>
5.2.2	<b>Perspectivas.....</b>	<b>109</b>
<b>6</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>110</b>
<b>7</b>	<b>APÊNDICES.....</b>	<b>115</b>
7.1	TABELA COM DADOS BRUTOS DE TODOS OS PACIENTES.....	116
7.2	TABELAS COM ANÁLISES COMPLEMENTARES.....	117
7.3	FIGURAS COM ANÁLISES COMPLEMENTARES.....	122
7.4	SCORE DE GRAVIDADE DA DOENÇA DE GAUCHER.....	124
7.5	QUESTIONÁRIO PRÉVIO À CALORIMETRIA .....	125
7.6	TABELA COM DADOS ANTROPOMÉTRICOS.....	126
<b>8</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>127</b>
8.1	CÓPIA DA APROVAÇÃO DO PROJETO.....	127
8.2	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	128
8.3	FOLHA DE SUBMISSÃO À REVISTA METABOLISM.....	131

## INTRODUÇÃO

A doença de Gaucher é uma doença monogênica rara, que pode causar danos em diversos órgãos e sistemas, e, também, afetar o metabolismo energético. Durante muito tempo, os pacientes recebiam apenas cuidados paliativos, pois não havia um tratamento específico para a doença. No início da década de 90, surgiu uma estratégia terapêutica que modificou a sua história: a terapia de reposição enzimática (TRE) com alglucerase, posteriormente substituída pela imiglucerase, que é, atualmente, o padrão-ouro para o tratamento da doença de Gaucher.

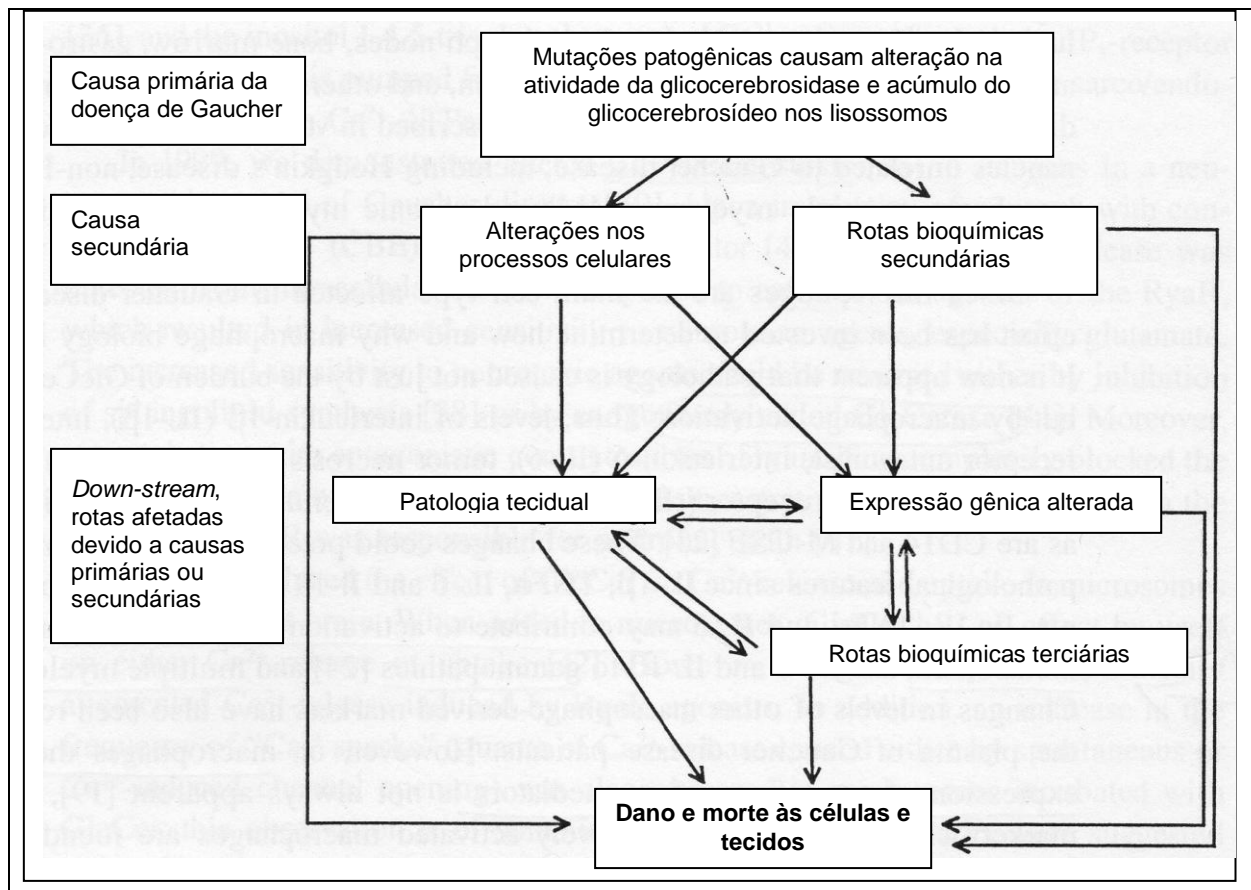
A escolha da doença de Gaucher para este estudo baseou-se no seguinte: 1) é a mais prevalente no grupo das doenças lisossômicas que afeta crianças, adolescentes e adultos. Também existem aspectos relativos à sua fisiopatogênese e história natural que permanecem desconhecidos ou pouco documentados no Brasil e no resto do mundo especialmente do ponto de vista metabólico; 2) em termos econômicos, o impacto da doença no SUS é considerável, uma vez que o seu tratamento-padrão (TRE com imiglucerase) é altamente eficaz na prevenção de morbidades debilitantes, fato que justifica a inclusão do respectivo medicamento no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Além disso, este tratamento-padrão é de alto custo e financiado na sua totalidade pelo Ministério da Saúde/governos estaduais; 3) apesar de todo o esforço que o SUS faz para diagnosticar e tratar esta doença, o tratamento-padrão permanece apresentando algumas falhas ou inconveniências em relação à eficácia (evidências recentes sugerem que, mesmo com tratamento-padrão adequado, pacientes com doença de Gaucher tipo I podem apresentar predisposição ao desenvolvimento de outras morbidades); 4) novas formas e processos de tratamento para a doença estão sendo pesquisados.

A existência de poucos estudos de seguimento das populações brasileiras com doença de Gaucher acaba por prejudicar a avaliação do impacto global do seu tratamento para a saúde pública. A heterogeneidade clínica da doença, aliada à necessidade de tratamento contínuo e de alto custo, torna necessário o acompanhamento sistemático dos pacientes, preferencialmente em centros especializados que possuam uma equipe multidisciplinar de atendimento, como o Centro de Referência Estadual para Diagnóstico, Acompanhamento e Tratamento da Doença de Gaucher do Rio Grande do Sul, Porto Alegre- Brasil (CRDG).

# 1 REVISÃO DA LITERATURA

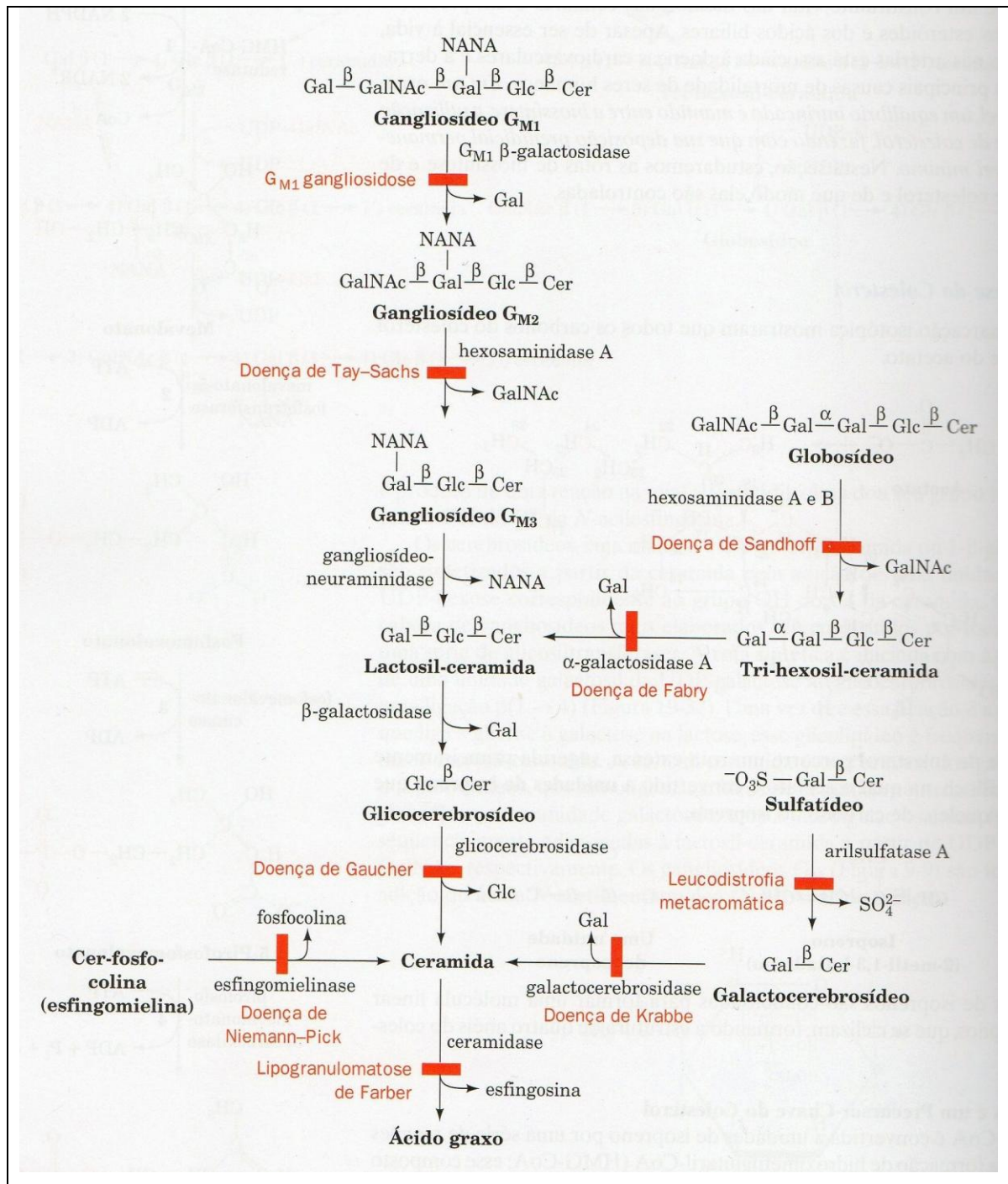
## 1.1 DOENÇA DE GAUCHER

A doença de Gaucher é uma doença genética autossômica recessiva e é a mais comum das doenças lisossômicas. A doença resulta de mutações no gene que codifica a enzima  $\beta$ -glicosidase ácida situado no cromossomo 1q21.31 (gene *GBA*) (HRUSKA et al., 2007). A falta ou a baixa atividade dessa enzima, também chamada glicocerebrosidase, que atua no metabolismo dos esfingolípídeos, conduz a um progressivo acúmulo de seu substrato, o glicocerebrosídeo, que causa as manifestações clínicas da doença (Figuras 1 e 2) (FUTERMAN, 2007).



**Figura 1** Possíveis rotas envolvidas na fisiopatogênese da doença de Gaucher. A doença de Gaucher é caracterizada pelo acúmulo intralisossômico de GlcCer, que é a principal causa da doença, mas a vasta gama de manifestações clínicas dessa enfermidade indica que muitas outras rotas bioquímicas também devem estar alteradas. Assim, o acúmulo GlcCer afeta rotas bioquímicas secundárias, que se constituem em causas de patologia tecidual, expressão alterada dos genes, e ativação de vias bioquímicas terciárias ainda não identificadas.

Fonte: FUTERMAN, 2007: p.99



**Figura 2 - Rota metabólica dos glicoesfingolipídeos. A deficiência individual de uma enzima é responsável por cada uma das esfingolipidoses**

Fonte: VOET et al., 2002: Fundamentos de Bioquímica, p. 601.

As mutações patogênicas mais frequentemente encontradas no gene *GBA* são para os alelos p.N370S (c.1226A>G) e p.L444P (c.1448T>C) (HRUSKA et al., 2007). Os pacientes com doença de Gaucher podem apresentar muita variação quanto ao seu fenótipo, e isso está relacionado ao tipo de mutação no gene *GBA* e às proteínas, aos substratos e ao metabolismo de cada indivíduo, sendo que alguns



destes fatores ainda não estão bem elucidados. Um casal heterozigoto para a mutação patogênica tem 25% de chance, em cada gravidez, de ter um filho afetado.

A literatura médica descreve três tipos mais comuns de doença de Gaucher: (1º) o tipo I, conhecido também como tipo adulto ou não-neuropático, que é o mais comum e caracterizado pelo quadro visceral e hematológico e pela ausência de comprometimento neurológico; (2º) O tipo II, ou forma neuropática aguda, no qual as manifestações clínicas são muito precoces e há comprometimento neurológico importante e grave; e (3º) o tipo III, ou forma neuropática subaguda, semelhante ao tipo II, porém menos precoce e menos grave. Os pacientes com doença de Gaucher tipo II têm uma expectativa de vida muito curta e morrem ainda na primeira infância, geralmente antes dos três anos de idade. O comprometimento neurológico inclui degeneração mental e convulsões. (GRABOWSKI, 2004).

### **1.1.1 Epidemiologia**

A doença de Gaucher tem uma baixa incidência mundial, encontrando-se no grupo das enfermidades raras ou pouco frequentes (inferior a cinco casos por 10.000 habitantes). Nos Estados Unidos, estima-se uma incidência de 1/40.000 – 60.000 RNs e, entre os descendentes de judeus Ashkenazi, a incidência é de 1/400 a 1/800 RNs. (GRABOWSKI, 2004). No Brasil, existem aproximadamente 600 pacientes diagnosticados com a doença. No Rio Grande do Sul, no Centro de Referência Estadual para Diagnóstico, Acompanhamento e Tratamento da Doença de Gaucher (CRDG) são acompanhados 29 pacientes, desses, três com doença de Gaucher tipo III.

### **1.1.2 Diagnóstico**

O diagnóstico da doença de Gaucher é feito através da demonstração da redução da atividade da enzima  $\beta$ -glicocerebrosidase em células nucleadas (CHARROW et al., 1998). A medida da atividade da enzima nos leucócitos do sangue ou em fibroblastos encontra-se de 10 a 30% abaixo do normal nos pacientes com a doença de tipo I (FOST et al., 2003). A limitação deste método é que ele não consegue distinguir os tipos de doença, nem a gravidade da mesma. O teste

molecular analisa as mutações e confirma o diagnóstico trazendo informações adicionais, já que algumas das mutações estão relacionadas à gravidade da doença.

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

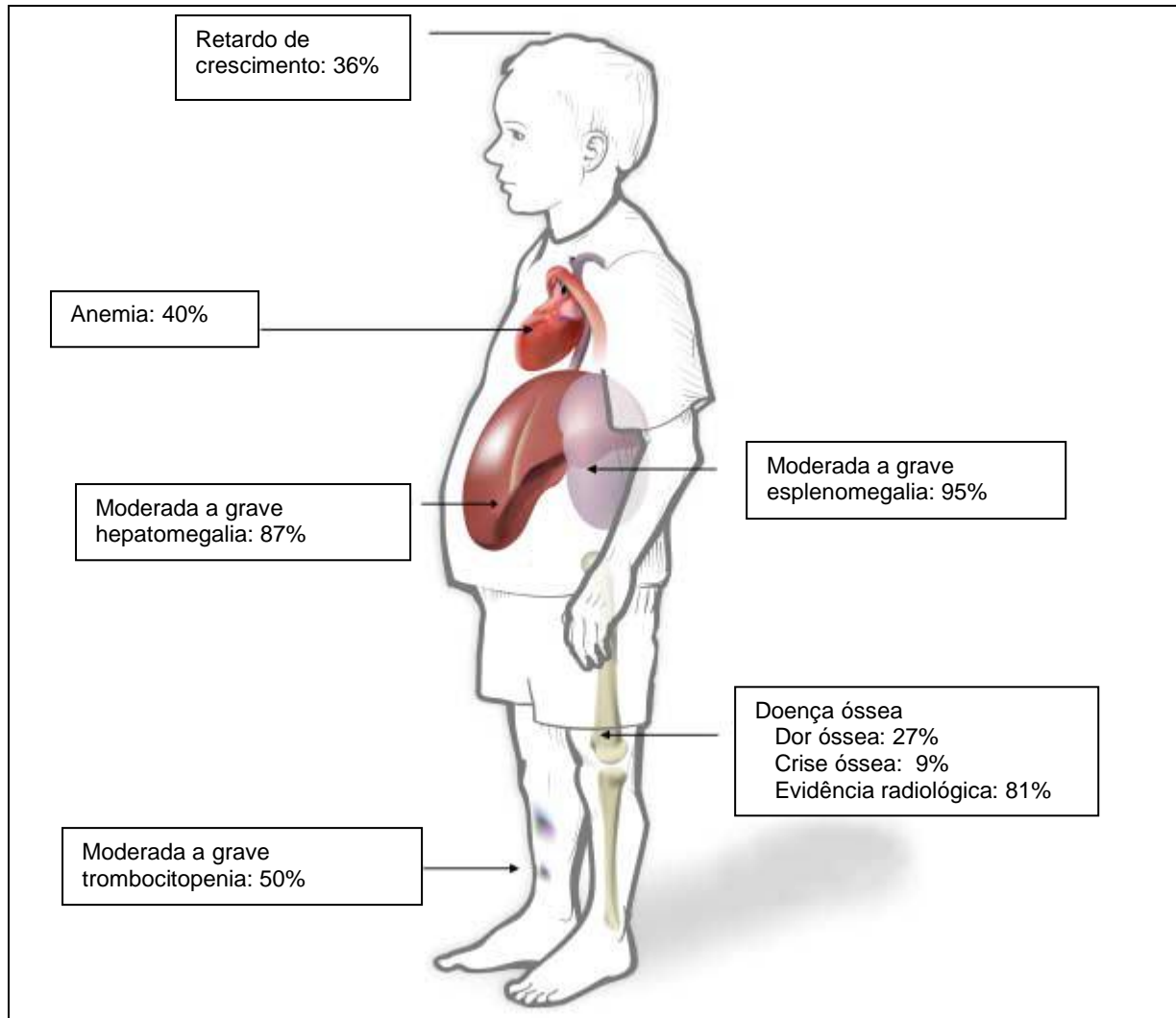
- **Diagnóstico citológico:** analisa a morfologia das células dos tecidos afetados, por exemplo, fígado, baço, medula óssea, pele, etc. As células de Gaucher (monócitos transformados) são espumosas, de forma arredondada ou ovalada, com o núcleo geralmente único, situado em posição excêntrica.
- **Medida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

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

### 1.1.3 Manifestações clínicas

A doença de Gaucher caracteriza-se pela heterogeneidade clínica. Alguns pacientes com doença de Gaucher apresentam poucos sintomas; outros têm uma clínica mais grave. No tipo I, quando a manifestação é precoce, geralmente as crianças apresentam retardo no crescimento. No tipo adulto, certas manifestações clínicas, tais como o cansaço crônico, somente são compreendidas retrospectivamente quando os pacientes passam a fazer terapia de reposição enzimática e são observadas melhorias em seu bem-estar. As manifestações clínicas dos pacientes com doença de Gaucher tipo I (Figura 3) incluem esplenomegalia, hepatomegalia, alterações hematológicas (anemia e

trombocitopenia), manifestações ósseas (dor óssea, osteopenia, osteoporose e necrose avascular, entre outras) e retardo de crescimento (KAPLAN et al., 2006). Os sintomas neurológicos nos pacientes de tipo III são vagarosamente progressivos e aparecem mais tardiamente do que os sintomas nos pacientes do tipo II da doença.



**Figura 3 Manifestações clínicas encontradas em uma amostra de pacientes com doença de Gaucher tipo I, menores de 18 anos, sem tratamento (n=887)**

Fonte: KAPLAN et al., 2006

### 1.1.4 Tratamento

Durante muitos anos, a doença de Gaucher foi contornada com o tratamento sintomático e com medidas paliativas, tais como a esplenectomia utilizada para atenuar o atraso no crescimento, as citopenias e a compressão abdominal. Atualmente, o tratamento de escolha é a TRE, disponível a partir da década de 90.

Essa terapia tem contribuído para melhorar o quadro clínico dos pacientes, entretanto, a quantidade de enzima necessária para garantir a reversão dos sintomas ainda é controversa, e é desconhecido se doses maiores aumentam a sua eficácia (ELSTEIN & ZIMRAN, 2009). Por isso, é muito importante haver um monitoramento sistemático dos pacientes para encontrar a menor dose eficaz para cada um deles.

A TRE utilizada nos pacientes da doença de Gaucher é um tratamento de alto custo (de 100 a 500 mil reais/ano por paciente). No Brasil, esse tratamento é custeado pelos governos Federal e Estadual. O tratamento deve ser administrado mediante infusões do medicamento a cada quatorze dias, sob a supervisão de um profissional da saúde treinado (médico, enfermeiro, etc.). No manejo da medicação, principalmente em locais que atendem a diversos pacientes, é importante a presença de um farmacêutico para o monitoramento da adequação e fracionamento das doses. A resposta à TRE é distinta de acordo com os tipos da doença de Gaucher, sendo que os pacientes do tipo I são os que melhor respondem a ela.

### **1.1.5 O Centro de Referência Estadual para Diagnóstico, Acompanhamento e Tratamento da Doença de Gaucher do Rio Grande do Sul - CRDG**

O CRDG foi criado em julho de 2003 com o objetivo de centralizar o diagnóstico, o acompanhamento e o tratamento do pacientes com doença de Gaucher do estado. Ele integra o Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e atua em parceria com a Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul (HCPA – SES/RS) (KRUG et al., 2009). O CRDG conta com equipe multidisciplinar para atender integralmente os pacientes. Alguns desses pacientes fazem a TRE no próprio HCPA, e outros em serviços de saúde de suas cidades, ou ainda, em suas próprias residências, porém sempre acompanhados de profissionais capacitados à administração desse medicamento. O acompanhamento clínico de todos os pacientes é feito no ambulatório de Genética do HCPA.

Com a criação do CRDG foram unificadas as condutas de prescrição da TRE e efetuadas alterações nas doses de muitos pacientes para adequá-las ao Protocolo Clínico e às Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (BRASIL, 2002; PICON,

2002). Este se fundamenta na Medicina baseada em evidências, orienta a utilização da menor dose eficaz de imiglucerase, dentro de uma política de uso racional de medicamentos. No período pré-CRDG, havia irregularidade no fornecimento do medicamento, situação que foi normalizada com a criação do centro e com a compra unificada de imiglucerase pelo Ministério da Saúde. Atualmente, a dose prescrita é recebida regularmente pelos pacientes a não ser que ocorra alguma interferência clínica ou falta de adesão regular ao tratamento.

## 1.2 DOENÇA DE GAUCHER E NUTRIÇÃO<sup>1</sup>

### 1.2.1 Considerações a respeito da revisão bibliográfica sobre doença de Gaucher e Nutrição

A maioria dos estudos localizados não era específica sobre o estado nutricional e a doença de Gaucher. Contudo, diversos deles tangenciaram essa temática nos pacientes não tratados, principalmente em relação aos seguintes problemas: 1) descontinuidade do crescimento de crianças e adolescentes; 2) alterações metabólicas como o aumento do gasto energético – hipermetabolismo (BARTON et al., 1989) e modificações no metabolismo da glicose (CORSSMIT et al., 1995).

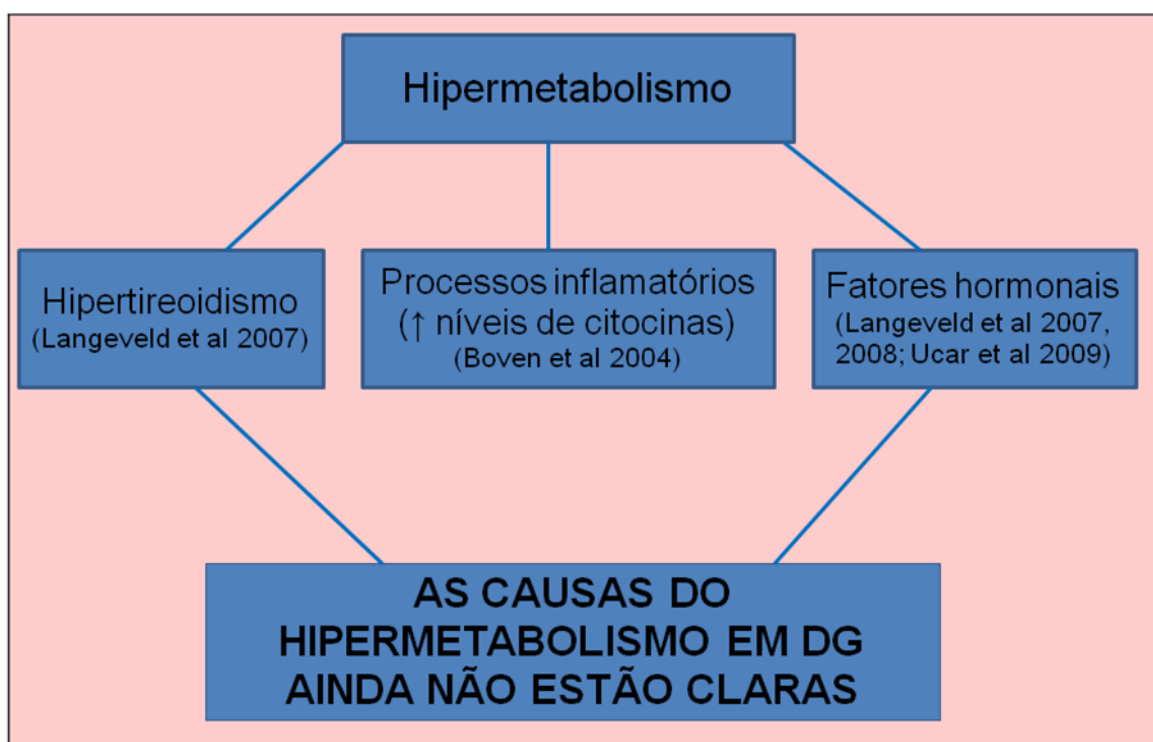
Com a TRE, ao mesmo tempo em que o desenvolvimento de crianças e adolescentes tendeu a normalizar-se, permaneceram algumas alterações metabólicas associadas como: 1) maiores níveis de produção basal de glicose (HOLLAK et al., 1997), de glicosilceramida e do gangliosídeo GM3 (LANGEVELD et al., 2008b), de glicose e insulina após sobrecarga, de triglicerídeos e ácidos graxos (UCAR et al., 2008) e do gangliosídeo GM3 (GHAULARALI –VAN DER VLUG et al., 2008); e 2) menores níveis de adiponectina (LANGEVELD et al., 2007a). Existem evidências que sugerem que, em decorrência da TRE, os pacientes adultos tornam-se mais suscetíveis ao aumento de peso, a resistência à insulina e ao desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2, que é descrita como mais prevalente entre esses pacientes (LANGEVELD et al., 2008a).

---

<sup>1</sup> A revisão da literatura sobre doença de Gaucher e Nutrição encontra-se no artigo 3.

Das alterações metabólicas citadas, apenas o hipermetabolismo é referido como sensível ao tratamento com imiglucerase. Um único estudo (HOLLAK et al., 1997), com pequena amostra de pacientes (n=7), cujos resultados indicaram uma diminuição de gasto energético menor do que 10% do valor original após 6 meses de TRE, concluiu que a TRE normalizava o hipermetabolismo dos pacientes com doença de Gaucher tipo I.

As causas do hipermetabolismo nos pacientes com doença de Gaucher ainda não estão claras. Algumas hipóteses sugeridas na literatura encontram-se na figura 4. Como a doença de Gaucher é rara, o número de pacientes avaliados na maioria das pesquisas é pequeno e o tratamento relativamente recente, acredita-se que mais estudos sejam necessários para compreender as imbricadas alterações metabólicas da doença e suas possíveis consequências no estado nutricional dos pacientes.



**Figura 4 Diagrama de hipóteses explicativas sobre as causas do hipermetabolismo.**

### 1.3 GASTO ENERGÉTICO BASAL

O Gasto Energético Basal (GEB) refere-se à quantidade de energia necessária para a manutenção das funções vitais do organismo quando o mesmo é mantido em condições de repouso físico e mental, em ambiente tranquilo, silencioso,

com controle de temperatura e de iluminação, pela manhã ao acordar após 12 horas de jejum, e corresponde a aproximadamente 60-75% do gasto energético total em indivíduos sedentários. O GEB depende de variáveis como: estado nutricional, idade, sexo, peso, altura, massa corporal magra, atividade física, etnia, condições ambientais e de saúde (DIENER, 1997). Um dos métodos mais utilizados para medir o GEB consiste na calorimetria indireta.

A avaliação do GEB inicialmente foi utilizada para identificar condições clínicas específicas tais como hipertireoidismo e hipotireoidismo. Após surgirem outros exames para identificar essas doenças, essa avaliação passou a ganhar importância quando mudaram as orientações de ingestão alimentar, que eram fundamentadas em médias de consumo e passaram a ser baseadas no GEB dos indivíduos (FAO/WHO/UNU, 1985). Essa mudança estimulou o desenvolvimento de pesquisas, das quais resultaram novas equações preditivas de GEB.

### **1.3.1 Gasto Energético Basal avaliado por calorimetria indireta**

A calorimetria indireta é um método não-invasivo que estima o gasto energético a partir da medição das trocas respiratórias: consumo de oxigênio inspirado e de gás carbônico expirado pelos pulmões. Ela está fundamentada nos seguintes pressupostos: não existe uma reserva apreciável de oxigênio no organismo; o oxigênio consumido reflete a oxidação dos nutrientes; e toda a energia química do organismo provém da oxidação desses nutrientes (glicídios, lipídios e proteínas), os quais possuem diferentes quocientes respiratórios, para os quais foram estabelecidas equações preditivas que prescindem o cálculo específico (WAHRLICH & ANJOS, 2001).

O metabolismo energético é influenciado pelo exercício físico, pelo efeito térmico dos alimentos (digestão, absorção e metabolismo dos nutrientes da dieta), por temperaturas altas ou baixas e pela ansiedade e estresse do indivíduo. Por isso, ao realizar-se avaliação do GEB por calorimetria indireta, as seguintes condições devem ser atendidas:

- Os indivíduos avaliados devem estar completamente descansados, não devem ter realizado nenhum esforço físico no período prévio ao exame e necessitam estar completamente despertos.

- Os indivíduos devem estar em jejum por, pelo menos, 12 horas antes da avaliação.
- O ambiente onde a avaliação será realizada deve ser termo-neutro (22 a 26°C), de modo que não haja efeito termorregulador sobre a produção de calor.
- Os indivíduos devem estar livres de estresse emocional e tranquilos em relação ao ambiente e aparelho utilizado na avaliação (HENRY, 2005).

### **1.3.2 Gasto Energético Basal estimado por equações preditivas**

Em geral, o GEB não é medido, mas estimado por equações preditivas que levam em conta, no todo ou em parte, variáveis como idade, sexo, fatores físicos (peso, altura, massa corporal magra) e fatores familiares. A primeira equação desenvolvida, e até hoje uma das mais utilizadas, é a de Harris-Benedict (1919) para indivíduos normais, derivada de avaliações de GEB por calorimetria indireta. Ela leva em consideração sexo, idade, peso e altura e foi validada para maiores de 15 anos, embora muitos pesquisadores a utilizem também para crianças e adolescentes. Como foram apontadas imprecisões nessa equação para determinadas populações, muitas outras equações preditivas do GEB foram desenvolvidas, mas todas elas têm adequações e inadequações de acordo com a população avaliada, seja devido a características inerentes como sexo, faixa etária, tipo físico e etnia, seja devido a determinadas condições ambientais como temperatura e altitude. Em resumo, todas as outras equações desenvolvidas apresentam problemas similares para o conjunto da população, embora possam ser mais adequadas a determinados grupos específicos.

Nesse sentido, de acordo com um estudo de revisão de Frankenfield et al., (2005), as quatro equações preditivas de GEB mais utilizadas foram as desenvolvidas por Harris e Benedict (1919), Owen (1986, 1987), *World Health Organization/Food and Agriculture Organization/United Nations University* (WHO/FAO/UNU, 1985) e Mifflin-St Jeor (1990) (Figura 5). Para adultos saudáveis não obesos, os pesquisadores encontraram os seguintes resultados: 1) a equação de H&B, utilizada em 25 estudos, apresentou uma acurácia de predição de GEB de 45 a 80%; 2) a equação de Owen, utilizada em 13 estudos, apresentou uma



acurácia de  $\pm 10\%$  em 73% dos indivíduos (subestimativa máxima de 24% e superestimativa máxima de 28%); a equação da WHO/FAO/UNU não teve a acurácia na predição individual avaliada; e 4) a equação proposta por Mifflin-St Jeor foi utilizada em 10 estudos, com acurácia de  $\pm 10\%$  em 82% dos indivíduos (subestimativa máxima de 18% e superestimativa máxima de 15%)(FRANKENFIELD et al., 2005). Para crianças e adolescentes, a equação preditiva mais utilizada é a desenvolvida por Schofield (1985).

Considerando que as equações desenvolvidas apresentam problemas na predição do GEB de indivíduos saudáveis, a situação é mais problemática quando se refere a populações que apresentam alguma condição particular. Não foram encontradas referências sobre equações preditivas mais adequadas para pacientes com doença de Gaucher.

- Harris-Benedict (1919)
  - Mulheres:  $GEB = 665,0955 + (9,5634 \times \text{peso}) + (1,8496 \times \text{estatura}) - (4,6756 \times \text{idade})$ ;
  - Homens:  $GEB = 66,4730 + (13,7516 \times \text{peso}) + (5,0033 \times \text{estatura}) - (6,7550 \times \text{idade})$
- Schofield (1985)
  - Feminino: 10 – 18 anos  $GEB = 8.365 \times \text{peso} + 4.65 \times \text{estatura} + 200$
  - Masculino: 10 – 18 anos  $GEB = 16.25 \times \text{peso} + 1.362 \times \text{estatura} + 515.5$
- FAO/OMS/UNU (1985): com peso e estatura (m)
  - Idade (anos)
  - Mulheres 18-30  $13.3 \times \text{peso} + 334 \times \text{estatura} + 35$
  - 31-60  $8.7 \times \text{peso} - 25 \times \text{estatura} + 865$
  - > 60  $9.2 \times \text{peso} + 637 \times \text{estatura} - 302$
  - Homens 18-30  $15.4 \times \text{peso} - 27 \times \text{estatura} + 717$
  - 31-60  $11.3 \times \text{peso} + 16 \times \text{estatura} + 901$
  - > 60  $8.8 \times \text{peso} + 1.128 \times \text{estatura} - 1.071$
- Mifflin-St Jeor (1990)
  - Mulheres:  $GEB = 9,99 \times \text{peso} + 6,25 \times \text{estatura} - 4,92 \times \text{idade} - 161$
  - Homens:  $GEB = 9,99 \times \text{peso} + 6,25 \times \text{estatura} - 4,92 \times \text{idade} + 5$
- Owen (1986-87)
  - Mulheres:  $GEB = 795 + 7.18 \times \text{peso}$
  - Homens:  $GEB = 879 + 10.2 \times \text{peso}$

**Figura 5 Equações preditivas de gasto energético basal.**

GEB= gasto energético basal

## 2 PLANEJAMENTO DA INVESTIGAÇÃO

### 2.1 HIPÓTESE DE PESQUISA

Os pacientes com doença de Gaucher apresentam alteração no gasto energético, a qual é normalizada pela TRE.

### 2.2 QUESTÃO DE PESQUISA

Os pacientes com doença de Gaucher apresentam hipermetabolismo e alterações no estado nutricional? E qual é o efeito da TRE nestas alterações?

### 2.3 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

Os pacientes com doença de Gaucher não tratada apresentam um conjunto de alterações relacionadas ao metabolismo, uma delas é o hipermetabolismo. Evidências sugerem que a TRE não consegue regularizar muitas das alterações metabólicas provocadas pela doença. Em relação ao hipermetabolismo, um único estudo, com pequeno tamanho amostral de pacientes com doença de Gaucher tipo I, sugeriu que a TRE consegue normalizá-lo. Não foi localizado no Pubmed e no Scielo.br nenhum estudo que tenha avaliado o GEB de pacientes com doença de Gaucher tipo III. A persistência de alterações metabólicas nos pacientes, mesmo com o tratamento, torna-os mais suscetíveis ao desenvolvimento de outras morbidades como o diabetes. Considerando o estágio atual das pesquisas na área, o presente estudo sobre o GEB dos pacientes acompanhados no CRDG poderá contribuir com novos conhecimentos sobre as alterações metabólicas comuns nesses pacientes.

A doença de Gaucher também está associada a problemas no estado nutricional dos pacientes de todas as faixas etárias: retardo no crescimento de crianças e adolescentes sem tratamento e aumento de peso em adultos tratados. A

avaliação do estado nutricional dos pacientes do CRDG poderá contribuir com informações relevantes para o acompanhamento clínico desses pacientes.

Evidências recentes têm sugerido que existe um fenótipo heterogêneo entre os pacientes de Gaucher tipo I em diferentes populações. Nesse contexto, os pacientes brasileiros parecem ter uma forma de doença mais grave e de aparecimento mais precoce (SOBREIRA et al., 2007). O presente estudo propõe-se a avaliar o GEB dos pacientes com doença de Gaucher, comparando-o ao GEB de seus controles e ao estimado por equações preditivas. A avaliação nutricional e do gasto energético basal a ser feita poderá indicar se a maior gravidade da doença em pacientes brasileiros também se reflete nesses indicadores.

## 2.4 OBJETIVOS

### 2.4.1 Objetivo Geral

Avaliar o estado nutricional e o GEB por meio de calorimetria indireta dos pacientes com doença de Gaucher em acompanhamento no CRDG.

### 2.4.2 Objetivos Específicos

1. Comparar o GEB, medido por calorimetria indireta, dos pacientes com doença de Gaucher com o dos controles.
2. Comparar o GEB, medido por calorimetria indireta, dos pacientes com doença de Gaucher com o GEB estimado pela equação de Harris-Benedict (1919).
3. Relacionar o GEB dos pacientes com doença de Gaucher com a existência de hepatomegalia e/ou esplenomegalia.
4. Avaliar o efeito da TRE no GEB, medido por calorimetria indireta, dos pacientes com doença de Gaucher.
5. Avaliar o estado nutricional dos pacientes com doença de Gaucher.
6. Relacionar o estado nutricional dos pacientes com doença de Gaucher com o GEB medido por calorimetria indireta

## 3 METODOLOGIA

### 3.1 DELINEAMENTO

- ✓ Este trabalho constitui-se em um estudo transversal, de base ambulatorial, com braço-controle.

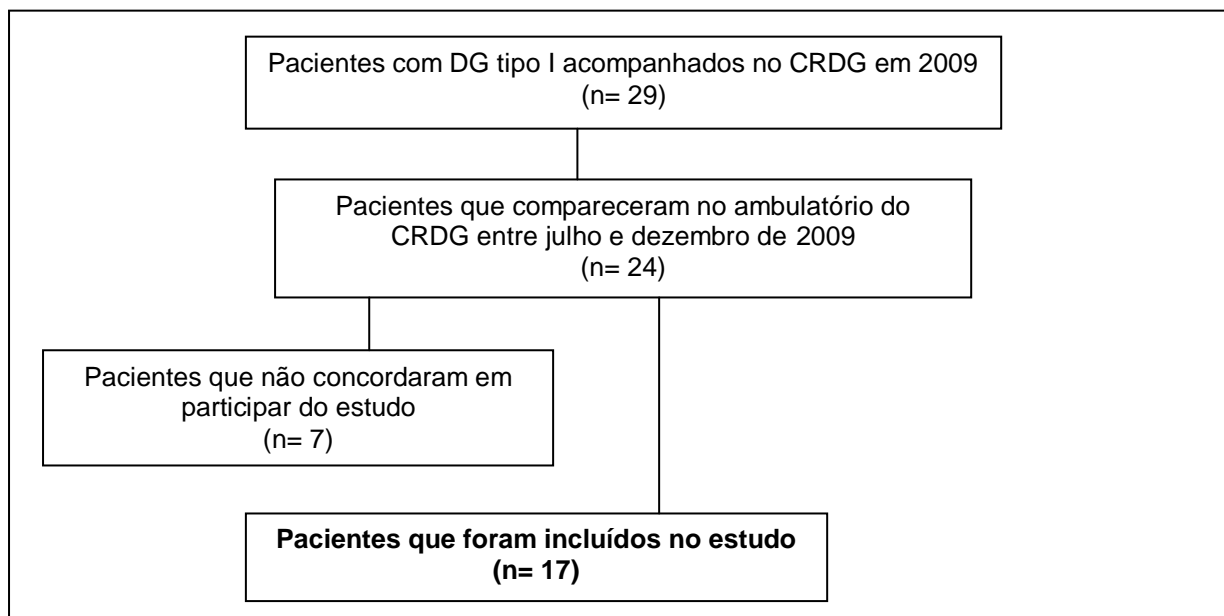
### 3.2 POPULAÇÃO EM ESTUDO

- ✓ Critérios de inclusão - para ser incluído no estudo, o paciente deveria atender a todos os critérios abaixo relacionados:
  - Possuir diagnóstico bioquímico de doença de Gaucher;
  - Ter comparecido a consulta no CRDG entre maio e dezembro de 2009 (período de realização das avaliações por calorimetria);
  - Concordar em participar do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1).
- ✓ Não foi feito cálculo de tamanho amostral, pois a amostragem foi por conveniência.
- ✓ O fluxograma de seleção da amostra incluída no presente estudo pode ser encontrado na Figura 6.

### 3.3 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Dos 17 pacientes incluídos (média de idade=  $30,0 \pm 17,2$  anos; gênero masculino = 8), quatorze eram do tipo I (Tabela 5). Três pacientes eram do tipo III (idade de 12, 17 e 20 anos, respectivamente; gênero masculino = 2). Quatro pacientes do tipo I iniciaram o seu tratamento durante o período de realização deste estudo, sendo possível, para todos eles, a realização de calorimetria no período pré-tratamento; em 2/4, foi realizada uma nova calorimetria após 6 meses de tratamento. Os demais pacientes com tipo I já estavam em TRE (média de tempo de tratamento= 6,6 anos). Em relação aos pacientes com tipo III, apenas um deles permaneceu sem tratamento durante o estudo; os demais já estavam em TRE

(média de tempo de tratamento= 14,7 anos). Dos 17 pacientes, cinco eram esplenectomizados.



**Figura 6 – Fluxograma com os critérios de inclusão da amostra pesquisada**

DG: doença de Gaucher

CRDG: Centro de Referência em doença de Gaucher do Rio Grande do Sul

Os controles foram selecionados entre indivíduos saudáveis e não diferiram dos pacientes em relação a sexo, idade, IMC (Tabela 1). Ambos os grupos eram formados por indivíduos sedentários. Para os pacientes com doença de Gaucher tipo III não foi feito pareamento devido às condições físicas dos mesmos (alterações ósseas como cifose e escoliose).

**Tabela 1 Dados de sexo, idade, peso, estatura e IMC de pacientes com doença de Gaucher tipo I e de seus controles**

	Pacientes (n= 14)	Controles (n= 14)	<i>p</i>
Masculino : Feminino	6:8	6:8	
Média de idade +/-DP (anos)	32,8 ± 17,6	32,1 ± 16,6	0,90
Média de peso +/-DP (kg)	60,9 ± 11,2	61,9 ± 13,0	0,80
Média de estatura +/-DP (cm)	161,3 ± 10,0	165,5 ± 8,9	0,25
Média de IMC +/- DP (kg/m <sup>2</sup> )	23,3 ± 3,1	22,4 ± 3,1	0,45

DP= desvio padrão

IMC= Índice de massa corporal

### 3.4 VARIÁVEIS EM ESTUDO

- ✓ Peso, estatura, IMC, GEB, quantidade de enzima recebida, tempo de tratamento presença de hepatomegalia ou esplenomegalia e escore de gravidade (APÊNDICE 4).

### 3.5 COLETA DE DADOS

O plano de realização do estudo desenvolvido envolveu a coleta de dados de tratamento, dados antropométricos e a avaliação do GEB. Os pacientes adultos foram avaliados quanto ao estado nutricional em relação ao IMC e para os adolescentes, utilizaram-se as medidas de desvio-padrão expressas no escore z para estatura e IMC para idade. Escore z entre +1 e -2 foram considerados adequados (WHO, 2007).

Os pacientes foram avaliados tanto no grupo em geral quanto em subgrupos de acordo com o tipo de doença de Gaucher (I e III) e condição de tratamento (com e sem TRE).

#### 3.5.1 Coleta de dados antropométricos

- ✓ As medidas antropométricas peso e altura foram coletadas no dia da avaliação do GEB (período de julho/2009 a dezembro de 2010).
- ✓ As medidas de dobras cutâneas (tricipital e subescapular) e circunferências (do braço, muscular do braço e da cintura) foram realizadas durante uma das consultas de rotina, próxima do período da avaliação do GEB. Para os adolescentes, utilizaram-se as medidas de desvio-padrão expressas no escore z para estatura e IMC. Escore z entre +1 e -2 foram considerados adequados.
- ✓ As medidas antropométricas utilizadas compreenderam peso (com roupas leves e sem sapatos) e estatura. Para tal foram utilizadas: balança antropométrica marca Filizola®, modelo Personal de 2 a 180Kg com precisão de 100 gramas, estadiômetro Tonelli & Gomes de 40 a 220 cm com precisão de 1 milímetro e

fitas métricas de fibra de vidro. As dobras cutâneas foram medidas com um adipômetro Lange®.

- ✓ A classificação do estado nutricional para adultos foi feita pelo IMC com base nas diretrizes da OMS (WHO 1997). O IMC foi calculado pela seguinte fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Estatura}^2} = \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$$

- ✓ Para adolescentes foi utilizado o escore z de estatura e de IMC por idade calculado no AntroPlus (WHO, 2007) .
- ✓ A classificação do escore z para estatura e IMC por idade foi feita com base nas diretrizes da OMS: valores de escore z  $\geq -2$  para estatura e entre +1 e -2 para IMC foram considerados adequados (WHO, 2006; 2007).

### **3.5.2 Avaliação do Gasto Energético Basal por calorimetria indireta**

A avaliação do GEB foi feita por calorimetria indireta. Apenas duas pacientes foram avaliadas duas vezes (antes e depois de 6 meses de tratamento); os demais foram avaliados uma única vez.

#### **3.5.2.1 – Orientação prévia aos pacientes e controles**

- ✓ Nas 24 horas prévias a avaliação
  - Não realizar atividades físicas de intensidade moderada / alta;
  - Não consumir bebidas alcoólicas ou com estimulantes (p. ex. com cafeína).
- ✓ Nas 12 horas prévias a avaliação
  - Jejum de 12h, sendo permitido o consumo de água pura;
  - Uma noite de sono de 6 a 8 horas (no mínimo);
  - Não fumar;
  - Translado ao local do teste utilizando veículo motorizado, evitando gastos energéticos antes da coleta do GEB;

- Os indivíduos em uso de medicação tiveram a mesma avaliada pelos pesquisadores.

### 3.5.2.2 – Horário e condições de realização da avaliação

Todos os testes de GEB foram realizados entre 07h e 09h em sala climatizada entre 20 e 25°C, com ruídos controlados e com luminosidade baixa.

O protocolo consistiu, após um repouso de 10 minutos (no mínimo) no local da avaliação, em 30 minutos de captação de gases expirados por intermédio de máscara e captador acoplado, com o indivíduo na posição de decúbito dorsal em maca para determinação dos valores de  $VO_2$  e  $VCO_2$ .

### 3.5.2.3 - Equipamento e protocolo de calibração

- *MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems*, modelo CPX-D.
- Calibração do ergoespirômetro
  1. Consistiu inicialmente em calibrar o volume do pneumotacógrafo, que é realizado eletronicamente pelo sistema.
  2. Logo após, foi realizada a calibração do volume com cinco injeções e ejeções de ar em diferentes velocidades através do pneumotacógrafo com uma seringa de três litros de volume de ar.
  3. A calibração do analisador de gases foi realizada ajustando as concentrações de  $O_2$  e  $CO_2$  de acordo com as concentrações dos cilindros de referência (21% de  $O_2$  e nitrogênio para balanço) e de calibração (12%  $O_2$  e 6%  $CO_2$  e nitrogênio para balanço).
  4. Finalmente, foi realizada a medida da fase de atraso, ou seja, a diferença de tempo entre a detecção do fluxo pelo pneumotacógrafo, praticamente instantânea, e as medidas das concentrações de gases pelo analisador.

### 3.5.2.4 – A determinação do GEB

A determinação do GEB foi realizada pelo método *Breath by Breath*.

- Para análise dos dados foram descartados os primeiros 10 minutos de captação de gases. Sendo assim, para o cálculo do GEB utilizaram-se os



valores de  $VO_2$  e  $VCO_2$  (l/min) dos 20 minutos finais de cada coleta fazendo-se uma média do período.

- Para a obtenção dos valores de kcal/dia utilizaram-se essas médias na equação proposta por Weir (1949):  $[(3,9 \times VO_2) + (1,1 \times VCO_2)]$ , a qual dispensa a medição do metabolismo protéico ao incorporar um fator de correção.
- O resultado - que é fornecido em kcal/min. - foi multiplicado por 1440, que são os minutos encontrados em 24 horas.
- Por último, dividiu-se o valor do GEB diário pelo peso de cada paciente ou controle para as análises estatísticas (kcal/kg/dia).

### 3.6 EQUAÇÕES PREDITIVAS

Foram selecionadas 5 equações preditivas, as quais foram comparadas ao GEB medido para ver o percentual de adequação dessas equações a avaliação feita por calorimetria indireta. As equações utilizadas foram as seguintes: Harris-Benedict (1919), Schofield (1985), FAO/OMS/UNU (1985), Mifflin-St Jeor (1990) e Owen (1986-87). A equação proposta por Harris-Benedict foi utilizada para toda a amostra pesquisada e também, separadamente, para adultos e adolescentes. A equação de Schofield foi utilizada para indivíduos até 18 anos e as de FAO/OMS/UNU, Mifflin e Owen para adultos. Para cada uma delas calculou-se o percentual de adequação entre o medido e o estimado.

### 3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada no SPSS (SPSS for Windows, 16.0). A estatística descritiva foi apresentada em média e desvio padrão. Para comparação de variáveis contínuas entre grupos foi utilizado o teste *t* de Student (variáveis paramétricas) ou teste de Wilcoxon-Mann-Whitney (variáveis não paramétricas). Para avaliar a correlação entre as variáveis foi utilizada a correlação de Pearson (variáveis paramétricas) ou correlação de Spearman (variáveis não paramétricas). Nível de significância: foi adotado o valor de *p* igual ou inferior a 5%.

### 3.8 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas Porto Alegre - Projeto 08-204 (Anexo 1).

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

Todos os pacientes receberam o resultado de sua avaliação com explicações da mesma e da interferência que o seu GEB pode ter no seu estado nutricional.

## 4. DESENVOLVIMENTO

### 4.1 A REALIZAÇÃO DA PESQUISA

A realização da coleta de dados efetivou-se durante aproximadamente 12 meses (março/2009 a fevereiro/2010). Após a finalização dessa etapa, iniciou-se a análise de dados e a elaboração dos artigos. Inicialmente, pretendia-se escrever um artigo sobre o estado nutricional e o GEB de todos os pacientes avaliados. No entanto, devido às diferenças entre os pacientes com doença de Gaucher tipo I e tipo III (os primeiros foram pareados, os outros não) bem como a necessidade de fazer uma análise individualizada dos pacientes de tipo III, optou-se pela elaboração de um artigo completo para os pacientes com doença de Gaucher de tipo I e um *short report* para os de tipo III.

Como não foram encontrados estudos específicos sobre doença de Gaucher e Nutrição, os dados sobre estado nutricional e metabolismo energético tiveram que ser pinçados de artigos que abordavam outros aspectos clínicos. Desse modo, surgiu o interesse de fazer uma revisão geral da literatura e escrever também um artigo de revisão sobre aspectos nutricionais especificamente.

Desse modo, a seguir, estão inseridos um artigo em português e inglês completo e dois artigos em português (em processo de elaboração):

- ✓ Artigo 1 em inglês intitulado **Gaucher Disease Type I: Assessment of Nutritional Status and Resting Energy Expenditure by Indirect Calorimetry for a Sample of Patients from Southern Brazil** formatado para envio à seguinte revista: *Metabolism Clinical and Experimental*
- ✓ Artigo 1 em português intitulado **Doença de Gaucher tipo I: avaliação do estado nutricional e do gasto energético basal por calorimetria indireta de uma amostra de pacientes do sul do Brasil**
- ✓ *Short report* em português intitulado **Pacientes com doença de Gaucher tipo III também apresentaram hipermetabolismo**
- ✓ Artigo de revisão em português intitulado **Doença de Gaucher tipo I: uma revisão sobre aspectos nutricionais e sua relação com a terapia de reposição enzimática**

### **4.1.1 ARTIGO 1 (em inglês)**

**Gaucher Disease Type I: Assessment of Basal Metabolic Rate by Indirect Calorimetry of Patients in the Southern Brazil**

(Submetido à revista: Metabolism Clinical and Experimental)

- (1) Research conducted at Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil
- (2) Acknowledgments: The authors thank the post-graduate course in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), the staff of the Gaucher Disease Reference Center of Rio Grande do Sul, Brazil, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and the FIPE/HCPA, Brazil.
- (3) All authors confirm that they have no competing interests for declaration.
- (4) This study was approved by the Ethics Committee of Hospital de Clínicas Porto Alegre, Brazil and the patients agreed to participate in the study signing an Informed Consent Form.
- (5) Corresponding Author: [ischwartz@hcpa.ufrgs.br](mailto:ischwartz@hcpa.ufrgs.br)

**Gaucher Disease Type I:  
Assessment of Basal Metabolic Rate in Patients from Southern Brazil**

DONEDA D<sup>1</sup>; LOPES A. L.<sup>2</sup>; OLIVEIRA A. R.<sup>2</sup>; MOULIN C. C.<sup>3</sup>;  
SCHWARTZ I. V. D.<sup>1,4,5</sup>

1. Post Graduate Program in Medical Science, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil
2. School of Physical Education, UFRGS, Brazil
3. Nutrition Program, Medical School, UFRGS, Brazil
4. Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil
5. Department of Genetics, UFRGS, Brazil

**ABSTRACT**

**Introduction:** Gaucher disease (GD) is characterized by clinical heterogeneity and is associated with metabolic abnormalities such as increased resting metabolic expenditure. **Objectives:** To assess the basal metabolic rate (BMR) of patients with GD type I followed at the Gaucher Disease Reference Center of Rio Grande do Sul, Brazil. **Patients and Methods:** Fourteen patients (male = 6) and 14 healthy controls matched by gender, age and body mass index (BMI) were included in the study. The nutritional status of patients was assessed by BMI. The BMR was measured by indirect calorimetry. In two patients it was possible to perform BMR in the pre and the post treatment periods. **Results:** Mean age and BMI of patients and controls were, respectively,  $32.8 \pm 17.6$  and  $32.1 \pm 16.6$  years and  $23.3 \pm 3.1$  and  $22.4 \pm 3.1 \text{ kg/m}^2$ . Twelve patients were receiving enzyme replacement therapy (ERT) (mean duration of treatment =  $5.2 \pm 4.3$  years; mean dosage of imiglucerase =  $24.2 \pm 7.3 \text{ UI/kg/inf}$ ). Five patients (36%) were overweight, and 9 (64%) were eutrophic. Mean BMR of patients on ERT was 27.1% higher than that of controls ( $p = 0.007$ ). There was no difference between the BMR of patients on ERT and not on ERT ( $n = 4$ ) ( $p = 0.92$ ). Comparing the BMR of patients on ERT and their controls with the BMR estimated by the Harris-Benedict equation, the BMR of patients was 6.3% higher than the estimated ( $p = 0.1$ ), while the BMR of their controls was 17.0% lower than the estimated ( $p = 0.001$ ). **Conclusion:** Most treated GD type I patients were eutrophic. However, one third of patients showed pre-obesity. When compared to

controls, all patients, including those on ERT, showed higher BMR. ERT was unable to normalize the hypermetabolism presented by GD type I patients.

## Introduction

Gaucher disease (GD) (MIM 230800) is an autosomal recessive disease and the most common lysosomal disorder. The disease results from inherited defects in the gene encoding the enzyme acid  $\beta$ -glucosidase, also called glucocerebrosidase, located on chromosome 1q21.31 (*GBA* gene). The absence or low activity of this enzyme, which acts on the metabolism of sphingolipids, leads to a progressive accumulation of its substrate, glucocerebroside, which on its turn causes the clinical manifestations of the disease. GD patients may present variability as to their phenotype, and this is related to both the type of mutation in the *GBA* gene and to protein, substrates and the metabolism of each individual; however, some of these factors are unclear (1).

The literature describes three most common types of GD as follows: type I, also known as adult or non-neuropathic form, which is the most common and characterized by visceral (mainly hepatosplenomegaly), bone (mainly bone pain, osteopenia and osteoporosis) and hematological (mainly anemia and thrombocytopenia) compromise as well as absence of neurological disorder; type II, or acute neuropathic form, in which symptoms begin early and there is important neurological involvement; type III, or subacute neuropathic form, which is similar to type II but develops later and is less severe (2). Metabolic alterations, such as energetic hypermetabolism (3), changes in glucose metabolism (4, 5), low levels of adiponectin in plasma (6), and higher insulin resistance, which may predispose to diabetes mellitus type 2 (7), are also described as being more prevalent among these patients.

For many years, GD was circumvented by a symptomatic treatment and palliative measures, but currently the treatment of choice is Enzyme Replacement Therapy (ERT). ERT has allowed a better quality of life through the reversal of most symptoms associated to the disease, especially in type I patients (8). However, the efficacy of ERT appears to be partial in relation to some associated alterations, such as the levels of basal glucose production (5), adiponectin (6), glucosylceramide and ganglioside GM3 (9), levels of glucose and insulin after overloading of glucose, plasma triglyceride and fat acids (10), and ganglioside GM3 (11), but not to hypermetabolism, which is supposed to be normalized (5). Besides, studies on the nutritional status of these patients are very scarce. The aim of this study was to evaluate by indirect calorimetry the basal metabolic rate (BMR) of GD type I patients seen at the Gaucher Disease Reference Center of Rio Grande do Sul (GDRC), Brazil

## 2. Patients and methods

The present was an outpatient-based, cross-over, controlled study. Differences up to 10% among the variables [age, weight, height, body mass index (BMI), and BMR] were considered clinically not relevant.

### 2.1 Patients

In order to be included in the study, patients should present all the following criteria: a) biochemical diagnosis of GD (low levels of glucocerebrosidase); b) presence of type I GD, according to patient's assistant physician; c) having been seen at the RCGD between July 2009 and December 2009 (period in which calorimetry was performed); d) having agreed to participate in the study and signing an Informed Consent Form. Fourteen of the patients regularly seen at the RCGD were included in the study (Fig. 1, Table 1).

### 2.2 Control group

Controls were healthy individuals matched to patients by gender, age, weight, height, and BMI. Both groups were composed of sedentary individuals (Table 2).

### 2.3 Assessment of nutritional status

The classification of the nutritional status was based on the guidelines of the World Health Organization (WHO) 1995 (12) and 1997 (13) for adults, and 2007 (14) for adolescents. BMI and height for age were used for the assessment of the nutritional status of adolescents, and BMI was used for adults. Anthropometric measurements of weight and height were collected on the date of the BMR assessment.

### 2.4 Clinical data

Information on the presence of hepatomegaly or splenomegaly (according abdominal ultrasound), severity score index (15), amount of the enzyme received, presence of comorbidities, and other medications in use was obtained through the review of patients' medical records (Table 1).

### 2.5 Assessment of basal metabolic rate by indirect calorimetry

The assessment of BMR was performed by indirect calorimetry under the following conditions: 1) between 7 and 9am, in a room whose temperature was between 20°C and 25°C, with controlled noise and low light; 2) absence of physical activity of high/moderate intensity, and restriction of consumption of alcohol or stimulating beverages for a 24-hour period prior to the evaluation; 3) 12-hour fasting and abstinence of smoking during this period; 4) 6-8 hours of sleep at night (minimum); 5) having been transported to the assessment site by a motor vehicle and having avoided energy waste before the collection of the BMR data. All medications being used were registered.



After 10 minutes of rest (minimum), the procedures were started. The protocol consisted of capturing exhaled gases for 30 minutes with the patient in a supine position to determine the values of  $VO_2$  and  $VCO_2$ . The equipment used was *MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems*, model CPX-D. The determination of the BMR was done using the method *Breath by Breath*. To analyze the data, the first 10 minutes of uptake of gases were discarded. The equation proposed by Weir (16),  $[(3.9 \times VO_2) + (1.1 \times VCO_2)]$ , was used to obtain the values of kcal/day. The result, which is provided in kcal/min, was transformed into kcal/day. Finally, this value was transformed into kcal/kg/day for the statistical analysis.

For the estimation of the BMR, the Harris-Benedict equation (17) was used.

### 2.6 Statistical Analysis

The statistical analysis was performed using SPSS for Windows version 16.0. Descriptive statistics were presented as mean and standard deviation. The following were used for the comparison of continuous variables between groups: Student *t* test (parametric variables) or Wilcoxon-Mann-Whitney test (nonparametric variables). Pearson (parametric variables) or Spearman correlation (nonparametric variables) was used to evaluate correlations between variables. The level of significance adopted was 5%.

### 2.7 Ethical Aspects

This study was approved by the Ethics Committee of Hospital de Clínicas Porto Alegre, Brazil.

## 3 Results

### 3.1 Nutritional assessment

Of the adult patients ( $n = 9$ ), five were eutrophic, and 4 were overweight (patients 9, 11, 13 and 14). Of the adolescent patients ( $n = 5$ ), one patient was overweight (patient 1); the others showed an adequate z score for both BMI and height. BMI did not correlate to the duration of ERT ( $r = 0.03$ ;  $p = 0.9$ ).

### 3.2 Assessment of the basal metabolic rate

Sixteen assessments of BMR were performed (patients 1 to 14, Table 1) by indirect calorimetry ( $n = 14$  patients; pre-treatment = 4 patients; post-treatment = 12 patients). Of the 14 patients, four began their treatment during the study (patients 5, 6, 7 and 13); this allowed the assessment by indirect calorimetry to be performed in the pre-treatment period; in two of these patients (patients 5 and 7), a new calorimetry was performed after 6 (patient 5) and 8 months of treatment (patient 7). For those two patients who underwent pre and post-treatment

evaluations, when included in the total sample, the data concerning only the second assessment (under treatment) was used (Table 2).

Patients on ERT ( $n = 12$ ; patients 1-5; 7-12; 14) received a dosage of  $24.2 \pm 7.3$  UI/kg/inf of imiglucerase (mean treatment duration =  $5.2 \pm 4.3$  years) and showed on average a BMR 27.1% higher than their controls (respectively,  $26.0 \pm 3.8$  kcal/kg/day and  $20.5 \pm 5.3$  kcal/kg/day;  $p=0.007$ ) (Fig. 2).

The patients who were not under treatment ( $n = 4$ ; patients 5, 6, 7 and 13) had on average a BMR 16.2% higher than their controls (patients =  $25.8 \pm 4.6$ ; controls =  $22.2 \pm 5.0$  kcal/kg/day;  $p = 0.32$ ). No significant difference was seen when the mean BMR of the 12 patients on ERT and the 4 patients not on ERT were compared ( $p = 0.92$ ). The BMR of the patients who were able to perform the test after 6 and 8 months of ERT showed the following changes: the BMR of patient 5 increased from 26.8 to 30.3 kcal/kg/day (13.0%), and that of patient 7, from 20.0 to 22.3 kcal/kg/day (11.4%); these alterations were considered clinically significant.

The comparison between the measured BMR and the estimated BMR by the Harris-Benedict equation showed that the BMR of patients was 6.3% higher than estimated ( $26.0 \pm 3.8$  and  $24.5 \pm 2.8$  kcal/kg/day, respectively;  $p = 0.1$ ), while controls had a BMR 17.0% lower than the estimated rate ( $20.5 \pm 5.3$  and  $24.7 \pm 3.3$  kcal/kg/day, respectively;  $p = 0.001$ ). When analyzed separately as to being treated or not, patients presented, on average and respectively, a measured BMR 6.3% ( $p = 0.1$ ) and 4% ( $p = 0.8$ ) higher than that estimated by the Harris-Benedict equation (treated patients:  $26.0 \pm 3.8$  and  $24.5 \pm 2.8$  kcal/kg/day; untreated patients:  $25.8 \pm 4.6$  and  $24.8 \pm 3.5$  kcal/kg/day).

Considering the total patient sample, two (patients 2 and 7) presented BMR lower than that of their controls (-13 and -21%, respectively). Both patients showed evidence of normal thyroid function. In patient 2, GD was diagnosed during childhood as soon as the symptoms began, and this patient has been on regular ERT since the onset of symptoms. Patient 7 resumed treatment after 5 years of voluntary interruption. Just before resuming the treatment, this patient presented a BMI of  $18.0$  kg/m<sup>2</sup>, even with hepatomegaly (splenectomized patient); the fact that the patient was taking ketoprofen for pain when the calorimetry was performed could also have contributed to the low values of BMR found. After 8 months on ERT, this patient showed a weight increase of 5kg, and her BMR post treatment showed an increase by 11.4%.

### 3.3 Basal metabolic rate related to patients' clinical conditions

In order to verify if the BMR measured in kcal/kg/day was related to the nutritional status of patients, the following aspects were compared: eutrophic or non-eutrophic status ( $p = 0.29$ ); patients being overweight or not ( $p = 0.09$ ), and waist circumference above the indicated or not ( $p = 0.36$ ). The mean BMR in the adolescents ( $n = 5$ ;  $28.3 \pm 3.9$  kcal/kg/day) and adults ( $n = 9$ ;  $25.3 \pm 3.4$  kcal/kg/day) showed no significant differences ( $p = 0.17$ ). The 7 patients with hepatomegaly showed a mean BMR of  $26.1 \pm 4.03$  kcal/kg/day, while in patients without hepatomegaly this index was  $26.6 \pm 3.7$  kcal/kg/day ( $p = 0.8$ ).

Correlations between the BMR and age, weight, height, severity score index (15), amount of enzyme received, age at the start of ERT, and treatment period were not significant. The only significant correlation found was between BMR and BMI ( $r = -0.55$ ;  $p = 0.04$ ).

## 4. Discussion

### 4.1 Assessment of nutritional status

The majority of patients assessed in this study were eutrophic; however, approximately one third of them (5 patients) showed pre-obesity (4 adults and one adolescent). Another study found a high prevalence of overweight and obesity in patients on ERT (7). In the present study, no patient showed obesity, and of 5 patients who showed pre-obesity, one (patient 13) had not started ERT. No correlation was found between BMR and time on ERT.

### 4.2 Basal metabolic rate

The mean BMR of the patients who were on ERT was significantly higher than that of controls and higher than the BMR estimated by the Harris-Benedict equation; however, in controls, it was lower than that estimated by the equation. When compared to controls, the BMR of patients without treatment did not show a significant difference, possibly because the sample was too small.

In both patients with a BMR lower than that of controls there were other factors involved which could explain the differing values in relation to the group of patients. One of the patients who showed a lower BMR when compared to the controls (patient 2) had a low severity score index (15); therefore, this finding may reflect a low metabolic impairment. The other patient (patient 7) who showed a BMR lower than that of the control was assessed in the pre and post-treatment periods; a plausible explanation for the low BMR may be the baseline weight. The BMR during sleep and under malnutrition conditions may be lower than in basal

conditions (18). Before resuming ERT, this patient was undernourished and showed hepatomegaly. This patient was little active due to bone pain, and this must have contributed to the decrease in lean body mass, which is responsible for a significant percentage of the BMR (19). In addition, this patient was under use of medication against pain, which can cause drowsiness during the evaluation, decreasing the BMR.

The hypermetabolism of GD patients without treatment is widely cited in medical literature (20, 21, 22, 23). However, few studies have assessed the energy metabolism of patients by indirect calorimetry. Only three studies that performed such assessment were identified (3, 4, 5).

The first study was undertaken by Barton et al (3) and assessed the BMR of 25 untreated patients with GD type I and 92 healthy controls. The BMR of patients and controls was compared to the Harris-Benedict predictive equation. For the controls, the measured BMR was on average 5% higher than the estimated, and for the patients it was on average 44% higher than that estimated by the equation. The BMR of 5 patients was assessed in the pre and post-splenectomy period, and there was on average a 22% decrease in the post-splenectomy period. In the present study, patients undergoing ERT showed a BMR that was on average only 6.3% higher than that estimated by the Harris-Benedict equation; the difference found in the measured BMR and the estimated MBR was lower than the difference found in the study by Barton et al (3). Some studies on the energetic expenditure of the Brazilian population indicated that the Harris-Benedict equation overestimates the BMR of populations that live in the tropics like, for example, the Brazilian population. The percentage of overestimation is situated somewhere between 15 and 19% (24, 25, 26). In the present study, controls had a measured BMR 17% lower than the estimated by the referred equation, which agrees with these studies on the Brazilian population and explains, at least in part, the differences found in relation to Barton's study (3).

The second study on hypermetabolism was performed by Corssmit et al (4), who evaluated the BMR of 7 untreated adult patients with GD type I and 7 healthy controls. Patients showed a BMR approximately 24% higher than controls. The assessment of BMR by indirect calorimetry was carried out with a series of tests to assess other parameters of glucose and fat metabolism. The difference between untreated patients and controls found in the study above (24%) was lower than the one found in the present study with patients on ERT (27.1%). The protocol followed by patients and controls was also different. In this study, basal metabolism was assessed (in the early morning hours and with 12 hours of fasting) while in Corssmit et al (4) metabolism in resting was assessed, and this can result in a difference in the

measured basal metabolic rate both for the patients and controls. Even considering the difference regarding the protocol followed by the studies, it is striking the similarity found between the results of the study by Corssmit with untreated patients and the present study with patients undergoing ERT.

The third study was conducted by Hollak et al (5), who assessed the BMR of 7 adult patients with GD type I in the pre and post-treatment periods and 7 healthy controls. Patients were the same in the Corssmit (4) and the Hollak et al study; the later, however, reassessed patients in the post-treatment period. And, just like in our study, three patients were splenectomized. After 6 months of treatment with alglucerase, the BMR of these patients decreased by 9% (from 129% to 120% of predicted values), which led the authors to conclude that the treatment normalized the hypermetabolism. In our study, only two patients could have their BMR determined in the pre e post-ERT periods: between the two assessments there was an increase by 11.4 and 13.0%, which we considered clinically significant. We attributed this increase at least in part to the improvement in the clinical conditions of these patients, mainly the decrease in bone pain and anemia, which has helped patients have a more active life, increasing the amount of lean mass in that period. We also point out that Compher et al (27) reported that the reassessment of indirect calorimetry in healthy individuals can result in alterations by 3 to 5% when conducted after 24 hours or up and 10% when conducted after weeks or months.

#### *4.3 Comparisons and correlations between clinical status and basal metabolic rate*

The results found for the correlations of BMR showed that it does not correlate to gender, age and the presence of megalies. As to the BMI, the correlation found was inverse and significant, which was expected since we correlated BMR in kcal/kg/day and BMI. Barton et al (3) found a significant correlation between liver volume and BMR. This correlation was not found in the work by Hollak et al (5), which is in line with our findings; however, in the present work, different parameters were compared (presence or absence of hepatosplenomegalies, not liver or spleen size as the others did).

As the BMR showed no significant association with most of the variables studied, some questions remain: What causes the difference between the BMR of patients with GD type I and controls? Hypermetabolism is commonly associated with hyperthyroidism, inflammatory processes (high levels of cytokines) and hormonal factors, such as insulin and growth hormone, among others. When Langeveld et al (20) assessed the levels of thyroid hormone in GD patients they found no alteration in the thyroid function of these patients. Immunohistochemical assesment was performed with spleen tissue samples of two patients

with GD who had undergone splenectomy, despite ERT; this showed high levels of proinflammatory cytokines due to the activity of macrophages (28). This inflammatory response might be related to a higher basal metabolic rate. GD is a multisystem disease which causes multiple alterations in patients' metabolism. Discovering exactly what mechanisms are operating in the hypermetabolism of patients is a task that still needs to be accomplished and that demands efforts in different areas of research to map the network of factors involved in this disease.

### **Conclusion**

Although one third of the patients studied herein showed pre-obesity, the diagnosis of patient's nutritional status indicated that most patients were eutrophic. The BMI was not correlated to ERT duration. Our results showed that patients undergoing ERT continued to present a significantly higher BMR than their controls and that we must be careful when stating that decreases in the BMR by up to 10% are clinically relevant. The hypermetabolism of GD type I patients, as suggested by the data from our research, is still present during treatment with imiglucerase. Further research in this area may better clarify this issue.

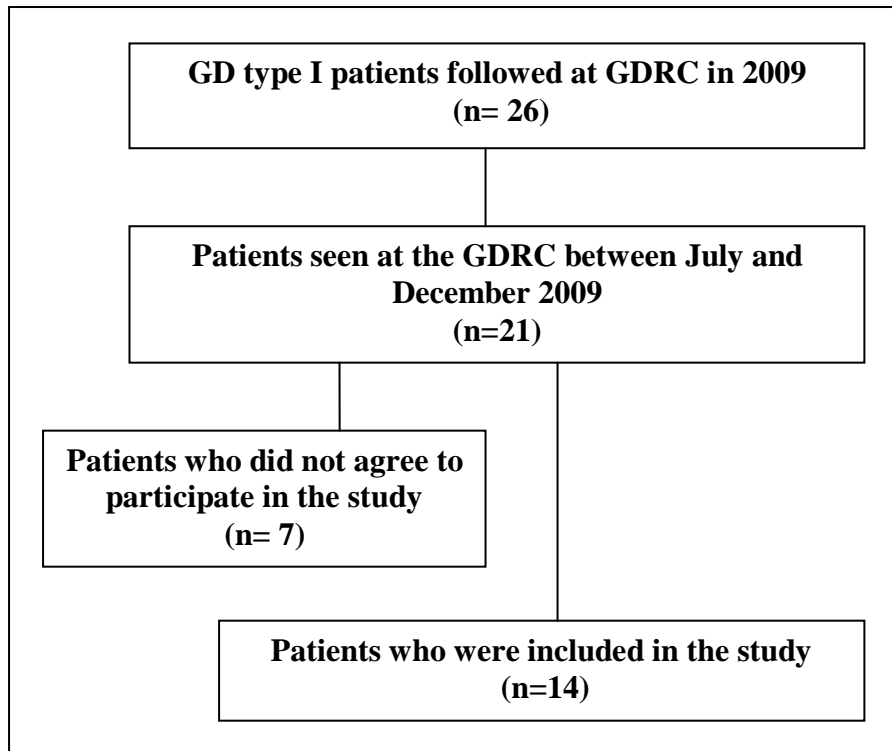
## References

- 1) Hruska KS, Lamarca ME, Sidransky E. Gaucher Disease: Molecular Biology and Genotype-Phenotype Correlations. In: Futerman AH, Zimran A, eds. Gaucher disease. Boca Raton: CRC Taylor & Francis; 2007. p.13-48.
- 2) Grabowski GA. Gaucher disease: lessons from a decade of therapy. *J Pediatr.* 2004; 144: S15-9.
- 3) Barton, DJ, Ludman MD, Benkov K, et al. Resting Energy Expenditure in Gaucher's Disease Type 1: Effect of Gaucher's Cell Burden on Energy Requirements. *Metabolism.* 1989; 38(12): 1238-1243.
- 4) Corssmit EP, Hollak CE, Endert E et al. Increased Basal Glucose Production in Type 1 Gaucher's Disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1995; 80(9): 2653-2657.
- 5) Hollak CE, Corssmit EP, Aerts JM et al. Differential Effects of Enzyme Supplementation Therapy on Manifestations of Type 1 Gaucher Disease. *The American Journal of Medicine.* 1997; 103: 185-191.
- 6) Langeveld M, Scheij S, Dubbelhuis P et al. Very low serum adiponectin levels in patients with type 1 Gaucher disease without overt hyperglycemia. *Metabolism Clinical and Experimental.* 2007; 56: 314-319.
- 7) Langeveld M, de Fost M, Aerts JM 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.* 2008; 40(3): 428-432.
- 8) Elstein D, Zimran A. Review of the safety and efficacy of imiglucerase treatment of Gaucher disease. *Biologics: Targets & Therapy.* 2009; 3: 407-417.
- 9) Langeveld M, Ghauharali KJ, Sauerwein HP et al. Type I Gaucher Disease, a Glycosphingolipid Storage Disorder, Is Associated with Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(3): 845-851.
- 10) Ucar SK, Coker M, Argin M et al. A cross-sectional, mono-centric pilot study of insulin resistance in enzyme replacement therapy patients with Gaucher Type I without overweight. *Mol Genet Metab.* 2009; 96(1): 50-1.

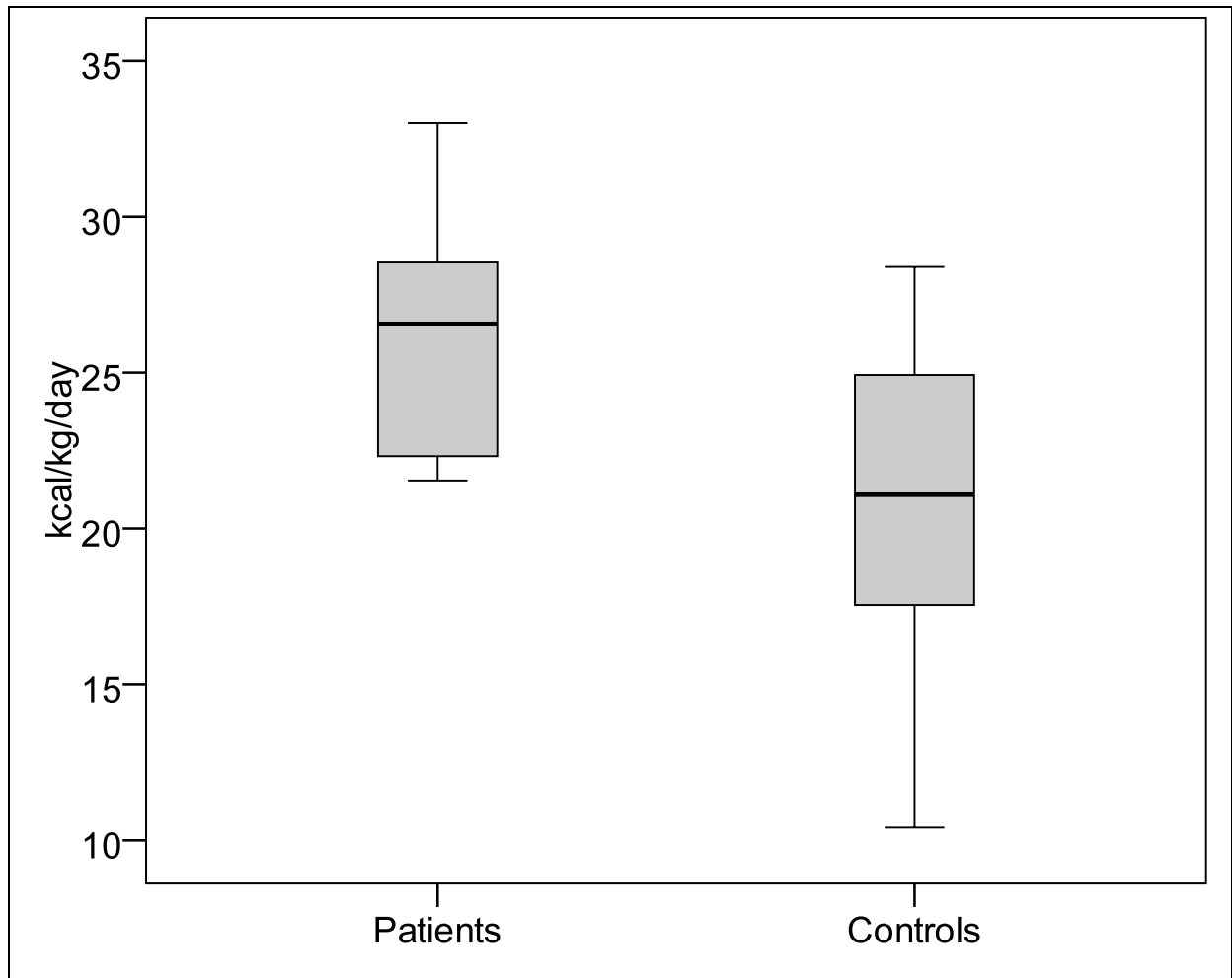
- 11) Ghauharali-van der Vlug K, Langeveld M, Poppema A, Kuiper S, Hollak CE, Aerts JM, Groener JE. Proeminent increase in plasma ganglioside GM3 is associated with clinical manifestations of type I Gaucher disease. *Clin Chim Acta*. 2008; 389 (1-20): 109-13.
- 12) WHO (World Health Organization). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva, Switzerland, 1995 (Report n° 854).
- 13) WHO (World Health Organization). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva, Switzerland, 1997 (Report n° 981).
- 14) WHO (World Health Organization). Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: WHO; 2006.
- 15) Zimran, A et al. The natural history of adult type I Gaucher disease: clinical, laboratory, radiologic and genetic features of 53 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992; 71: 337-353.
- 16) Weir JB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol*. 1949; 109(1-2): 1-9.
- 17) Harris JA, Benedict FG. A biometric study of basal metabolism in man. Washington, DC: Carnegie Institute of Washington, 1919.
- 18) Henry CJK. Basal metabolic rate studies in humans: measurement and development of new equations. *Public health Nutrition*. 2005; 8(7A): 1133-1152.
- 19) Poehlman ET & Horton HS. Energy needs: assessment and requirements in humans. in: Shils, ME et al. *Modern Nutrition in health and disease*. 9<sup>a</sup> ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 95-104.
- 20) Langeveld M, Endert E, Wiersinga WM et al. Hypermetabolism in Gaucher disease type I is not associated with altered thyroid hormone levels. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30(6): 985.
- 21) Kauli R, Zaizov R, Lazar L et al. Delayed Growth and Puberty in Patients with Gaucher Disease Type 1: Natural History and Effect of Splenectomy and/or Enzyme Replacement Therapy, *IMAJ*. 2000; 2: 158-163.
- 22) Mariani G, Erba PA. Radionuclide Evaluation of Gaucher Disease. In: Futerman AH, Zimran A, eds. *Gaucher disease*. Boca Raton: CRC Taylor & Francis, 2007. p. 287-319.



- 23) Mistry PK, Zimran. Type 1 Gaucher Disease – Clinical Features. In: Futerman AH, Zimran A, eds. Gaucher disease. Boca Raton: CRC Taylor & Francis, 2007. p.155-173.
- 24) Cruz CM, Silva AF, Anjos LA. A taxa metabólica é superestimada pelas equações preditivas em universitárias do Rio de Janeiro, Brasil. Archivos Latinoamericanos de Nutricion. 1999; 49(3): 232-237.
- 25) Wahrlich V, Anjos LA. Validação de equações de predição da taxa metabólica basal em mulheres residentes em Porto Alegre, Brasil. Rev Saúde Pública. 2001; 35(1): 39-45.
- 26) Wahrlich V, Anjos LA, Going SB et al. Basal metabolic rate of Brazilians living in the Southwestern United States. Eur J Clin Nutr. 2007; 61(2): 289-293.
- 27) Compher C, Frankenfield D, Keim N et al. Best practice methods to apply to measurement of resting metabolic rate in adults: a systematic review. J Am Diet Assoc. 2006; 106 (6): 881-903.
- 28) Boven LA, van Meurs M, Boot RG et al. Gaucher Cells Demonstrate a Distinct Macrophage Phenotype and Resemble Alternatively Activated. Am J Clin Pathol. 2004; 122(3): 359-369.



**Fig. 1 Flowchart of the steps for inclusion of patients in this study.**  
GDRC= Gaucher Disease Reference Center of Rio Grande do Sul, Brazil



**Fig. 2** Comparison of basal metabolic rate by indirect calorimetry in patients with Gaucher disease type I on enzyme replacement therapy (n=12) and controls (n=12).

**Table 1 Basal Metabolic Rate in Gaucher Disease Type I: Summary of Patients' Clinical Data (n=14).**

Nº	Gender	Age (years)	ERT	Treat. period (years)	Enz Dosage (UI/kg/inf)	Weight (kg)	Height (cm)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	BMR pre-ERT (kcal/day)	BMR post-ERT (kcal/day)	Hepato-megaly <sup>1</sup>	Spleno-megaly <sup>1</sup>	SSI <sup>2</sup>	Comorbidities	Medications in use
1	M	13.3	Yes	4.8	30	62.7	162.0	23.9	-	1799	No	Yes	1	-	-
2	F	14.6	Yes	6.8	30	54.6	158.0	21.9	-	1221	No	Yes	1	-	-
3	M	15.0	Yes	12.3	30	68.4	187.0	19.6	-	2257	No	Yes	3	-	-
4	F	16.0	Yes	7.8	20	51.3	149.5	23.0	-	1410	Yes	Yes	4	-	-
5	F	16.8	No	-	-	46.9	159.4	18.5	1259	-	Yes	Yes	7	Anemia	Oral Contraceptive, Ferrous Sulfate
		17.2	Yes	0.6	30	45.5	160	17.8	-	1379	Yes	Yes	7	Anemia	Oral Contraceptive, Ferrous Sulfate
6	F	23.9	No	-	-	60	164.0	22.3	1874	-	Yes	No	3	Anemia	Oral Contraceptive, Vit B12
7	F	27.3	No	-	-	45.6	159.0	18.0	910	-	Yes	Splenectomy	10	Bone pain Osteopenia	Ketoprofen, Ca + Vit D
		28.0	Yes	0.7	15	50	159.0	19.8	-	1114	Yes	-	10	Osteopenia	Ca + Vit D
8	F	27.9	Yes	0.8	30	48.5	146.0	22.8	-	1287	Yes	Yes	10	Osteopenia	Ca + Vit D
9	M	36.5	Yes	7.7	15	77.6	169.8	26.9	-	1680	No	Yes	1	Osteopenia	Ca + Vit D
10	F	42.5	Yes	8.0	30	54.2	154.6	22.7	-	1569	No	Splenectomy	6	Gastritis	Omeprazole
11	F	53.4	Yes	11.7	15	64.4	155.0	26.8	-	1524	No	No	1	Osteoporose, Gastritis, HAS	Alendronate, Omeprazole, Amlodipine, Metoprolol
12	M	53.8	Yes	2.0	15	59.5	158.5	23.7	-	1527	No	Splenectomy	7	Osteoporose, HAS	Ca , Vit D, Hydrochlorothiazide Captopril
13	M	55.6	No	-	-	78.2	165.6	28.5	1975	-	No	Yes	3	HAS	Amlodipine, Losartan, Furosemide, Enalapril
14	M	62.1	Yes	0.7	30	78	169.5	27.1	-	1680	Yes	Yes	9	HAS, Multiple Myeloma, basal cell carcinoma	Thalidomide, Ca + Vit D, Valzartana, Hydrochlorothiazide

1= According to abdominal ultrasound. Organ volume was not calculated; 2= SSI= Severity Score Index, according to Zimran, 1992 (15);  
ERT= Enzyme replacement therapy; BMI= Body mass index; HAS: Hypertension;

**Table 2 Data on gender, age and BMI of patients with Gaucher disease and their controls.**

	Patients (n= 14)	Controls (n= 14)	<i>p</i>
Male: Female	6:8	6:8	
Mean age +/-SD (years)	32.8 ± 17.6	32.1 ± 16.6	0.90
Mean weight +/-SD (kg)	60.9 ± 11.2	61.9 ± 13.0	0.80
Mean height +/-SD (cm)	161.3 ± 10	165.5 ± 8.9	0.25
BMI +/- SD (kg/m <sup>2</sup> )	23.3 ± 3.1	22.4 ± 3.1	0.45

SD = Standard Deviation

BMI = Body Mass Index

### **4.1.2 ARTIGO 1** (em português)

**Doença de Gaucher tipo I: avaliação do gasto energético basal por calorimetria indireta de pacientes do sul do Brasil**

- (1) Pesquisa realizada na Universidade Federal do Rio Grande do Sul
  
- (2) Agradecimentos: Ao curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), à equipe do Centro de Referência em doença de Gaucher do Rio Grande do Sul – Brasil; ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e ao FIPE/HCPA.
  
- (3) Todos os autores confirmam que não tem conflitos de interesse a declarar.
  
- (4) Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil, e os pacientes que concordaram em participar do estudo assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
  
- (5) Correspondência ao autor: [ischwartz@hcpa.ufrgs.br](mailto:ischwartz@hcpa.ufrgs.br)

## **Doença de Gaucher tipo I: avaliação do gasto energético basal em pacientes do sul do Brasil**

DONEDA D<sup>1</sup>; LOPES A. L.<sup>2</sup>; OLIVEIRA A. R.<sup>2</sup>; MOULIN C. C.<sup>3</sup>;  
SCHWARTZ I. V. D.<sup>1,4,5</sup>

- 1- Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brasil;
- 2- Escola de Educação Física, UFRGS, Brasil;
- 3- Curso de Nutrição, Faculdade de Medicina, UFRGS;
- 4- Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil;
- 5- Departamento de Genética, UFRGS, Brasil

### **Resumo**

**Introdução:** A doença de Gaucher (DG) é caracterizada pela heterogeneidade clínica e está associada a anormalidades metabólicas, tais como o aumento do gasto energético em repouso.

**Objetivos:** Avaliar o estado nutricional e o gasto energético basal (GEB) de uma amostra de pacientes com DG tipo I acompanhados no Centro de Referência do Rio Grande do Sul – Brasil.

**Pacientes e Métodos:** O estado nutricional dos pacientes foi avaliado por meio do índice de massa corporal (IMC). Quatorze pacientes (masculino = 6) e 14 controles saudáveis, pareados por sexo, idade e IMC, foram incluídos no estudo. O GEB foi aferido por meio de calorimetria indireta. Para dois pacientes foi possível avaliar o GEB no período pré e pós-tratamento. **Resultados:** A média de idade e de IMC dos pacientes e dos controles foi de 32,8 ± 17,6 e 32,1 ± 16,6 anos e 23,3 ± 3,1 e 22,4 ± 3,1 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente. Doze pacientes estavam recebendo terapia de reposição enzimática (TRE) (média de tempo de tratamento = 5,2 ± 4,3 anos; média de dose de imiglucerase = 24,2 ± 7,3 UI/kg/inf. de imiglucerase). O diagnóstico do estado nutricional (n=14) apontou 5 pacientes (36%) com sobrepeso e 9 (64%) eutróficos. A média de GEB dos pacientes em TRE (n=12) foi 27,1% maior do que a dos controles (p=0,007). O GEB de pacientes em TRE (n=12) comparado aos sem TRE (n=4) não apresentou diferença (p=0,92). Comparando o GEB dos pacientes em TRE e o de seus



controles com o GEB estimado pela equação de Harris-Benedict, observa-se que os pacientes apresentaram GEB 6,3% maior do que o estimado ( $p = 0,1$ ), enquanto que seus controles tiveram GEB 17,0% menor do que o estimado ( $p=0,001$ ). **Discussão e Conclusão:** O estado nutricional classificado pelo IMC mostrou que a maior parte dos pacientes estava eutrófica. No entanto, um terço apresentou pré-obesidade. Todos os pacientes, mesmo em TRE, apresentaram um GEB significativamente maior do que os controles. A TRE não consegue normalizar o hipermetabolismo de fundo desses pacientes.

## 1. Introdução

A doença de Gaucher (DG) é uma doença genética autossômica recessiva e a mais comum das doenças lisossômicas. A doença resulta de defeitos herdados no gene que codifica a enzima  $\beta$ -glicosidase ácida - também chamada glicocerebrosidase - situado no cromossomo 1q21.31 (gene *GBA*). A ausência ou a baixa atividade dessa enzima, que atua no metabolismo dos esfingolipídeos, conduz a um progressivo acúmulo de seu substrato -o glicocerebrosídeo - o qual causa as manifestações clínicas da doença. Os pacientes com DG podem apresentar variabilidade quanto ao seu fenótipo, e isso está relacionado ao tipo de mutação no gene *GBA* e às proteínas, substratos e metabolismo de cada indivíduo, sendo que alguns destes fatores ainda não estão bem elucidados (1).

A literatura descreve três tipos mais comuns de DG: o tipo I, conhecido também como tipo adulto ou não-neuropático, que é o mais frequente e caracterizado pelo comprometimento visceral (principalmente hepatoesplenomegalia), ósseo (principalmente dor óssea, osteopenia e osteoporose) e hematológico (principalmente anemia e trombocitopenia) bem como pela ausência de desordens neurológicas; o tipo II, ou forma neuropática aguda, no qual as manifestações clínicas são muito precoces e há importante comprometimento neurológico; e o tipo III, ou forma neuropática subaguda, semelhante ao tipo II, porém menos precoce e menos grave (2). Alterações metabólicas como hipermetabolismo energético (3), alterações no metabolismo da glicose (4, 5), baixos níveis de adiponectina no plasma (6) e maior resistência à insulina, o que pode predispor ao risco de desenvolver Diabetes Mellitus tipo 2 (7), também são descritas como sendo mais prevalentes entre esses pacientes.

Durante muitos anos, a DG foi contornada com o tratamento sintomático e com medidas paliativas, mas atualmente, o tratamento de escolha é o da terapia de reposição enzimática (TRE). A reversão da maioria dos sintomas associados à doença através deste tratamento tem permitido uma melhor qualidade de vida, especialmente nos pacientes com tipo I (8). No entanto, a resposta a esse tratamento é parcial em relação a algumas alterações

metabólicas associadas como níveis da produção basal de glicose (5) de adiponectina (6), de glicosilceramida e gangliosídeo GM3 (9), de glicose e insulina após sobrecarga, de triglicerídeos e ácidos graxos (10) e do gangliosídeo GM3 (11), mas não para o hipermetabolismo, o qual é referido como normalizado (5). Além disso, existe uma escassez de estudos sobre o estado nutricional destes pacientes. O objetivo deste estudo foi avaliar o gasto energético basal (GEB), por meio de calorimetria indireta, de pacientes com DG tipo I do Centro de Referência em doença de Gaucher do Rio Grande do Sul (CRDG) - Brasil.

## **2. Pacientes e métodos**

Este trabalho constitui-se em um estudo transversal, controlado, de base ambulatorial. Diferenças de até 10% entre as variáveis (idade, peso, estatura, índice de massa corporal (IMC) e GEB) foram consideradas clinicamente não relevantes.

### *2.1 Pacientes*

Para ser incluído no estudo, os pacientes deverão preencher todos os seguintes critérios de inclusão: diagnóstico bioquímico de DG (baixo nível de glicocerebrosidase); presença de tipo I da doença de acordo com seu médico assistente; ter comparecido à consulta no CRDG entre julho de 2009 e dezembro de 2009 (período em que foi realizada a calorimetria); concordar em participar do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Dos pacientes regularmente atendidos no CRDG, quatorze foram incluídos (Fig. 1, Tabela 1).

### *2.2 Grupo controle*

Os controles foram selecionados entre indivíduos saudáveis pareados por sexo, idade, peso, altura e índice de massa corporal (IMC). Ambos os grupos eram formados por indivíduos sedentários (Tabela 2).

### *2.3 Avaliação do estado nutricional*

Para avaliação do estado nutricional foram utilizadas as seguintes medidas: estatura e IMC para a idade para os adolescentes e IMC para os adultos. As medidas antropométricas de peso e estatura foram coletadas no dia da avaliação do GEB. A classificação do estado nutricional foi realizada com base nas diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) 1995 (12) e 1997 (13) para adultos e nas de 2007 (14) para adolescentes.

#### 2.4 Dados clínicos

Informações relativas à presença de hepatomegalia ou esplenomegalia, índice de escore de gravidade (15), quantidade da enzima recebida, presença de comorbidades e das medicações em uso foram obtidas por meio de revisão dos prontuários médicos (Table 1).

#### 2.5 Avaliação do gasto energético basal medido por meio de calorimetria indireta

A avaliação do GEB foi feita por meio de calorimetria indireta, sob as seguintes condições: 1) entre 7h e 9h da manhã em sala climatizada entre 20°C e 25°C, com ruídos controlados e com luminosidade baixa; 2) ausência de atividades físicas de intensidade moderada/alta, do consumo de bebidas alcoólicas ou com estimulantes (cafeína), nas 24 horas prévias à avaliação; 3) jejum de 12 horas e abstinência de fumo nesse período; 4) 6 a 8 horas (no mínimo) de sono; 5) traslado ao local do teste, utilizando veículo motorizado, evitando gastos energéticos antes da coleta do GEB. Qualquer medicação em uso no período foi registrada pelos pesquisadores.

Após um repouso de 10 minutos (no mínimo) no local da avaliação, os procedimentos foram iniciados. O protocolo consistiu em 30 minutos de captação de gases expirados com o indivíduo em posição supina para determinação dos valores de  $VO_2$  e  $VCO_2$ . O equipamento utilizado foi o *MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems*, modelo CPX-D. A determinação do GEB foi realizada pelo método *Breath by Breath*. Para análise dos dados foram descartados os primeiros 10 minutos de captação de gases. Para a obtenção dos valores de kcal/dia utilizou-se a equação proposta por Weir (16):  $[(3,9 \times VO_2) + (1,1 \times VCO_2)]$ , a qual dispensa a medição do metabolismo protéico ao incorporar um fator de correção. O resultado, que é fornecido em kcal/minuto, foi transformado em kcal/dia. Finalmente, este valor foi transformado em kcal/kg/dia para as análises estatísticas.

Para a estimativa do GEB, foi utilizada a equação de Harris-Benedict (17).

#### 2.6 Análise estatística

A análise estatística foi realizada no SPSS (SPSS for Windows, 16.0). A estatística descritiva foi apresentada em média e desvio padrão. Para comparação de variáveis contínuas entre grupos foi utilizado o teste *t* de Student (variáveis paramétricas) ou teste de Wilcoxon-Mann-Whitney (variáveis não paramétricas). Para avaliar a correlação entre as variáveis foi utilizada a correlação de Pearson ou correlação de Spearman (variáveis não paramétricas). O nível de significância adotado foi de 5%.

## 2.7 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil.

## 3. Resultados

### 3.1 Avaliação nutricional dos pacientes

O diagnóstico do estado nutricional dos adultos ( $n = 9$ ) indicou 5 pacientes eutróficos e 4 com sobrepeso (pacientes 9, 11, 13 e 14). Os adolescentes foram avaliados por escore  $z$  de estatura e de IMC para a idade; em relação ao IMC, um paciente encontrava-se com sobrepeso (paciente 1, escore  $z = 1,45$ ), os demais estavam com os índices de escore  $z$  adequados tanto para o IMC quanto para a estatura. O IMC não se correlacionou significativamente com tempo de TRE ( $r = 0,03$ ;  $p = 0,9$ ).

### 3.2 Avaliação do gasto energético basal

Foram realizadas 16 avaliações do GEB por calorimetria indireta ( $n = 14$  pacientes; pré tratamento 4, pós tratamento 12) (pacientes de 1 a 14, Tabela 1). Dos 14 pacientes, quatro iniciaram o seu tratamento durante a realização deste estudo (pacientes 5, 6, 7 e 11), dessa forma, a avaliação por meio de calorimetria indireta foi realizada no período pré-tratamento; em dois desses pacientes (pacientes 5 e 7), uma nova calorimetria foi feita após 6 (paciente 5) e 8 meses de tratamento (paciente 7). Para os dois pacientes que realizaram as avaliações pré e pós-tratamento, quando incluídos na amostra total ( $n = 14$  pacientes), utilizaram-se os dados referentes à segunda avaliação (em tratamento).

Os pacientes em TRE ( $n = 12$ ; pacientes 1-5, 7-12 e 14) estavam recebendo a dose média de  $24,2 \pm 7,3$  UI/kg/inf. de imiglucrase (média de tempo de tratamento =  $5,2 \pm 4,3$  anos) e apresentaram um GEB, em média, 27,1% maior do que o de seus controles ( $26,0 \pm 3,9$  kcal/kg/dia;  $20,5 \pm 5,3$  kcal/kg/dia, respectivamente,  $p = 0,007$ ) (Figura 2).

Os pacientes que não estavam em tratamento ( $n = 4$ ; pacientes 5, 6, 7 e 13) apresentaram GEB em média 16,2% maior do que os seus controles (pacientes =  $25,8 \pm 4,6$  kcal/kg/dia; controles =  $22,2 \pm 5,0$  kcal/kg/dia;  $p = 0,32$ ). Quando comparada a média de GEB dos 12 pacientes em TRE e dos 4 sem tratamento, essa não apresentou diferença significativa ( $p=0,92$ ). O GEB de duas pacientes que conseguiram refazer a avaliação após 6 e 8 meses de TRE apresentou a seguinte alteração: o GEB da paciente 5 aumentou de 26,8 para 30,3 kcal/kg/dia (13,9%) e o da paciente 7 de 20,0 para 22,3 kcal/kg/dia (11,4%).

A comparação entre o GEB medido e o estimado pela equação de Harris-Benedict, mostrou que os pacientes apresentaram o GEB 6,3% maior do que o estimado ( $26,0 \pm 3,8$  e  $24,5 \pm 2,8$  kcal/kg/dia, respectivamente,  $p = 0,1$ ) enquanto seus controles tiveram GEB 17% menor do que o índice estimado ( $20,5 \pm 5,3$  e  $24,7 \pm 3,3$  kcal/kg/dia, respectivamente;  $p = 0,001$ ). Quando analisados separadamente quanto ao tratamento ou não, foi observado que os pacientes tratados e não tratados apresentaram o GEB medido em média de 6,3% ( $p = 0,1$ ) e de 4,0% ( $p = 0,8$ ), respectivamente, maior do que o estimado pela referida equação (pacientes tratados:  $26,0 \pm 3,8$  e  $24,5 \pm 2,8$  kcal/kg/dia; pacientes não tratados:  $25,8 \pm 4,6$  e  $24,8 \pm 3,5$  kcal/kg/dia).

Considerando a amostra total de pacientes, duas (pacientes 2 e 7) apresentaram GEB menor do que o de seus controles (-13% e -21%, respectivamente). Essas pacientes apresentaram prova da função tireoideia normal. A paciente 2 teve diagnóstico da doença na infância, assim que iniciaram os sintomas, com TRE regular desde o princípio. A paciente 7 retomou seu tratamento depois de 5 anos de interrupção voluntária. Ao início do tratamento encontrava-se com um IMC de  $18 \text{ kg/m}^2$ , mesmo com hepatomegalia (paciente esplenectomizada). A paciente estava utilizando cetoprofeno para dor no momento da realização da calorimetria, o que poderia também ter contribuído para os baixos valores de GEB encontrados. Após 8 meses de TRE, ela teve um aumento de 5kg de peso e, ao refazer o GEB, este apresentou um aumento de 11,4%.

### *3.3 Gasto energético basal dos pacientes relacionado a condições clínicas*

Para verificar se o GEB medido em kcal/kg/dia estava relacionado ao estado nutricional dos pacientes foram feitas as seguintes comparações de média: entre eutróficos e não eutróficos ( $p=0,29$ ), entre pacientes com sobrepeso e sem sobrepeso ( $p= 0,09$ ). As médias de GEB entre adolescentes ( $n= 5$ ;  $28,3 \pm 3,9$  kcal/kg/dia) e adultos ( $n= 9$ ;  $25,3 \pm 3,4$  kcal/kg/dia) não apresentaram diferenças significativas ( $p=0,17$ ). Os 7 pacientes com hepatomegalia apresentaram uma média de GEB de  $26,1 \pm 4,03$  kcal/kg/dia, enquanto que este índice, nos pacientes sem hepatomegalia, foi de  $26,6 \pm 3,7$  kcal/kg/dia ( $p= 0,8$ ).

Foram realizadas correlações do GEB com idade ( $r= -0,49$ ;  $p= 0,08$ ), peso ( $r= -0,32$ ;  $p= 0,27$ ), estatura ( $r= 0,18$ ;  $p= 0,53$ ), IMC ( $r= -0,55$ ;  $p= 0,04$ ), escore de gravidade ( $r= -0,03$ ;  $p=0,91$ ), quantidade de enzima recebida ( $r= 0,37$ ;  $p= 0,29$ ), idade de início de TRE ( $r= -0,52$ ;  $p= 0,13$ ) e tempo de tratamento ( $r= 0,31$ ;  $p= 0,38$ ).

## 4. Discussão

### 4.1 Avaliação do estado nutricional

A maioria dos pacientes avaliada neste estudo encontrava-se eutrófica; no entanto, mais de um terço deles (5 pacientes) apresentavam pré-obesidade (1 adolescente e 4 adultos). Um estudo encontrou alta prevalência de sobrepeso nos pacientes após a utilização de TRE (7). Neste estudo, nenhum paciente apresentou obesidade e dos 5 pacientes que apresentaram pré-obesidade, um deles (paciente 13) ainda não havia iniciado a TRE. Não houve correlação entre tempo de TRE e IMC.

### 4.2 O gasto energético basal

A média do GEB dos pacientes que se encontravam em TRE foi significativamente maior do que a de seus controles, bem como foi maior do que o GEB estimado pela equação de Harris-Benedict, enquanto que o dos controles foi menor do que o estimado por essa mesma equação. A média de GEB dos pacientes sem tratamento, comparada com a dos controles, não teve diferença significativa, possivelmente porque a amostra era muito pequena.

Uma das pacientes que apresentou GEB menor do que o da controle (paciente 2) tinha escore de gravidade baixo, e isso poderia refletir um baixo comprometimento metabólico. A outra paciente (paciente 7) com GEB menor que sua controle, realizou avaliações no período pré e pós-tratamento e uma explicação plausível para seu baixo gasto energético pode ser o seu peso corporal no momento inicial. O GEB durante o sono e em condições de desnutrição pode ser mais baixo do que nas condições basais (18) e essa paciente antes de reiniciar a TRE encontrava-se desnutrida, mesmo com hepatomegalia. Aliado a isso, em decorrência da dor óssea, a paciente encontrava-se pouco ativo, o que deve ter contribuído para a diminuição da massa corpórea magra, que é responsável por um percentual expressivo do GEB (19). Além disso, a paciente estava em uso de medicação para dor o que pode causar sonolência e diminuir o GEB. Portanto, percebe-se que nas duas pacientes com GEB menor do que o dos controles haviam outros fatores envolvidos que poderiam explicar os valores destoantes em relação ao grupo de pacientes.

O hipermetabolismo dos pacientes com DG sem tratamento é muito citado na literatura médica (20, 21, 22, 23). Entretanto, poucos estudos avaliaram o metabolismo energético dos pacientes por meio de calorimetria indireta. Foram identificados apenas três estudos que fizeram essa avaliação (3, 4, 5).

O primeiro desses trabalhos foi realizado por Barton et al., (3), os quais avaliaram o GEB em 25 pacientes com DG tipo I não tratados e 92 controles saudáveis: o GEB de pacientes e controles foi comparado à equação preditiva de Harris-Benedict. Para os controles, o GEB medido foi, em média, 5% maior do que o estimado e para os pacientes foi, em média, 44% maior do que o previsto pela referida equação. Em 5 pacientes, o GEB foi avaliado no período pré e pós esplenectomia tendo ocorrido uma diminuição média de 22% após a esplenectomia. No presente estudo, os pacientes recebendo TRE apresentaram um GEB, em média, 6,3% maior do que o estimado pela equação de Harris-Benedict; a diferença encontrada no GEB medido em relação ao estimado é menor do que a encontrada no estudo de Barton et al (3).

Algumas avaliações de gasto energético realizadas com a população brasileira indicaram que a equação Harris-Benedict superestima o GEB da população que mora nos trópicos como, por exemplo, a brasileira. O percentual de superestimação situou-se entre 15 e 19% (24, 25, 26). Neste estudo, os controles tiveram um GEB medido 17,0% menor do que o estimado pela referida equação o que concorda com esses estudos já realizados para a população brasileira e explica, ao menos parcialmente, as diferenças encontradas em relação ao estudo de Barton (3).

O segundo estudo sobre hipermetabolismo foi feito realizado por Corssmit et al., (4), os quais avaliaram o GEB em 7 pacientes adultos com DG tipo I não tratados e 7 controles saudáveis: os pacientes apresentaram GEB aproximadamente 24% maior do que os controles. A avaliação do GEB por meio de calorimetria indireta foi realizada em meio a um conjunto de testes para avaliar também outros parâmetros do metabolismo da glicose e dos ácidos graxos. A diferença entre pacientes não tratados e controles encontrada nesse estudo (24%) foi inferior ao encontrado no presente estudo com pacientes em TRE (27,1%). O protocolo seguido pelos pacientes e controles também foi diferente: neste estudo foi avaliado o metabolismo basal (avaliação nas primeiras horas da manhã e com jejum de 12h) enquanto que no estudo de Corssmit et al., (4), foi avaliado o metabolismo em repouso, o que pode dar uma diferença no gasto energético medido, tanto dos pacientes quanto dos controles. Mesmo considerando essa diferença no protocolo dos estudos (metabolismo basal ou de repouso), chama a atenção a semelhança encontrada nos resultados dos dois estudos, o de Corssmit et al., (4) com pacientes sem tratamento e neste com pacientes em TRE.

O terceiro estudo foi realizado por Hollak et al., (5) com avaliação do GEB em 7 pacientes adultos com DG tipo I no período pré e pós tratamento e 7 controles saudáveis. Os pacientes são os mesmos do estudo de Corssmit (4), os quais realizaram uma nova avaliação

no período pós-tratamento. Três pacientes avaliados eram esplenectomizados, como em nosso estudo. Após 6 meses de tratamento com alglucerase, o GEB desses pacientes diminuiu 9% (de 129 para 120% em relação ao estimado), o que motivou os autores a concluir que o tratamento normalizou o hipermetabolismo. No presente estudo, apenas em dois pacientes foi possível repetir a avaliação após TRE: entre uma avaliação e outra ocorreu um aumento de 11,4 e 13%, os quais consideramos clinicamente significativo. Nós atribuímos esse aumento a melhoria das condições clínicas dessas pacientes, principalmente diminuição da dor óssea e da anemia, o que contribuiu para que as mesmas tivessem uma vida mais ativa, aumentando a quantidade de massa magra no período. Em relação às diferenças do BMR decorrentes do método, Compher et al., relataram que a repetição da calorimetria indireta em indivíduos saudáveis pode resultar em alterações de 3% a 5% quando realizada depois de 24 horas e em até 10% quando realizada após semanas ou meses (27).

#### *4.3 Comparações e correlações entre condições clínicas e gasto energético basal*

Os resultados encontrados para as correlações do GEB mostraram que ele não se correlacionou significativamente com sexo, idade e presença de megalias. Em relação ao IMC, a correlação foi inversa e significativa, que é o esperado quando se correlaciona kcal/kg/dia com o IMC. Barton et al., (3) encontraram correlação significativa entre volume do fígado e o GEB, o que é diferente de comparar presença ou não de hepatomegalia, como foi o parâmetro avaliado no presente estudo. Essa correlação entre tamanho de fígado e hipermetabolismo também não foi encontrada no trabalho de Hollak et al., (5), o que está de acordo com os nossos achados, embora, no presente trabalho, tenham sido comparados outros parâmetros (presença ou ausência de hepatoesplenomegalia, e não o volume hepático ou esplênico como nos outros).

Como o GEB não demonstrou nenhuma associação importante com as variáveis estudadas, restaram indagações: qual a causa da diferença entre o GEB dos pacientes com DG tipo I e os controles? O hipermetabolismo está comumente associado ao hipertireoidismo, a processos inflamatórios (altos níveis de citocinas) e a fatores hormonais, tais como a insulina e o hormônio do crescimento, entre outros. Langeveld et al., (20) quando avaliaram os níveis de hormônio da tireóide em pacientes com DG não encontraram alteração da função tireoideia nesses pacientes. A imunohistoquímica realizada com tecido do baço de dois pacientes com DG que tiveram que fazer esplenectomia, apesar da TRE, demonstrou que apresentavam elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias em decorrência da atividade dos macrófagos (28). Essa atividade inflamatória poderia estar relacionada ao maior gasto energético. Como



podemos observar, a DG é uma doença multissistêmica, que causa múltiplas alterações no metabolismo dos pacientes. Descobrir exatamente quais são os mecanismos que atuam no hipermetabolismo energético é uma tarefa que ainda necessita ser realizada e demanda esforços de diferentes áreas de pesquisa para mapear a rede de fatores que interferem na doença.

### **Conclusão**

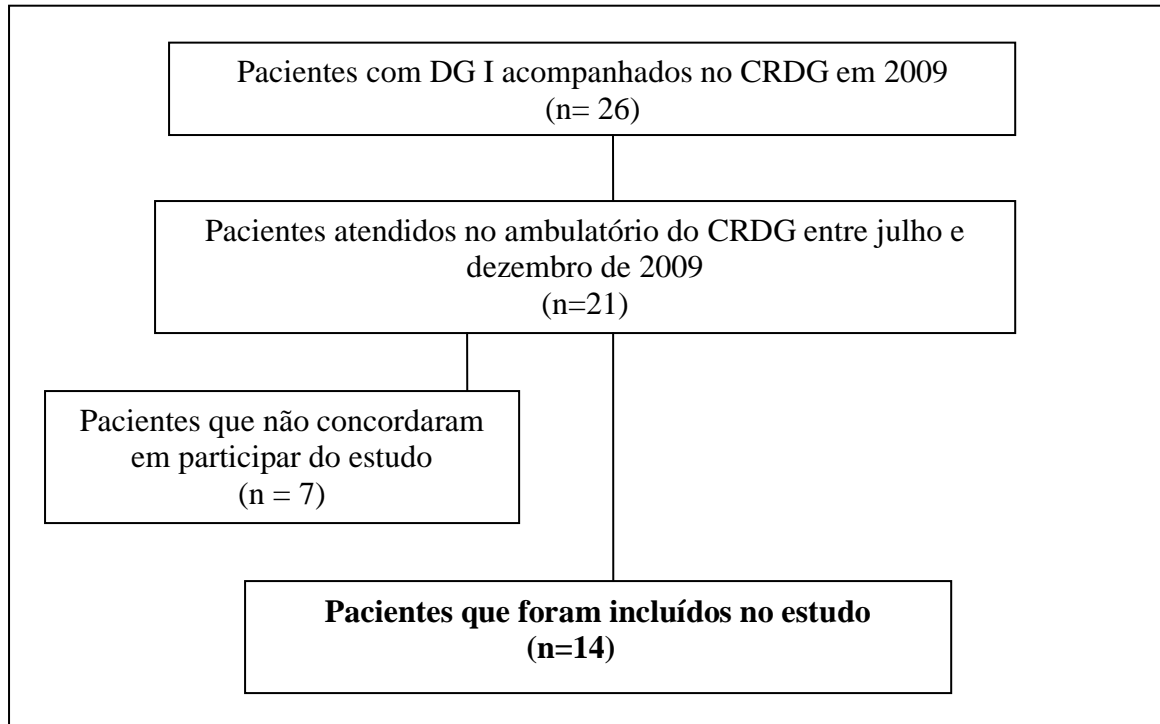
O diagnóstico do estado nutricional dos pacientes indicou que a maioria deles encontrava-se eutrófica, embora um terço deles apresente pré-obesidade. Um maior IMC não esteve correlacionado com tempo de TRE. Nossos resultados mostraram que pacientes submetidos a TRE continuam apresentando um GEB significativamente maior do que seus controles, e que devemos ser cuidadosos ao afirmar que as reduções no GEB de 10% são clinicamente relevantes. O hipermetabolismo dos pacientes com DG tipo I, tal como sugerido pelos dados de nossa pesquisa, ainda está presente durante o tratamento com imiglucerase. Outras pesquisas nesta área poderão esclarecer melhor esta questão.

## Referências

- 1) Hruska KS, Lamarca ME, Sidransky E. Gaucher Disease: Molecular Biology and Genotype-Phenotype Correlations. In: Futerman AH, Zimran A, eds. Gaucher disease. Boca Raton: CRC Taylor & Francis; 2007. p.13-48.
- 2) Grabowski GA. Gaucher disease: lessons from a decade of therapy. *J Pediatr.* 2004; 144: S15-9.
- 3) Barton, DJ, Ludman MD, Benkov K, et al. Resting Energy Expenditure in Gaucher's Disease Type 1: Effect of Gaucher's Cell Burden on Energy Requirements. *Metabolism.* 1989; 38(12): 1238-1243.
- 4) Corssmit EP, Hollak CE, Endert E et al. Increased Basal Glucose Production in Type 1 Gaucher's Disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1995; 80(9): 2653-2657.
- 5) Hollak CE, Corssmit EP, Aerts JM et al. Differential Effects of Enzyme Supplementation Therapy on Manifestations of Type 1 Gaucher Disease. *The American Journal of Medicine.* 1997; 103: 185-191.
- 6) Langeveld M, Scheij S, Dubbelhuis P et al. Very low serum adiponectin levels in patients with type 1 Gaucher disease without overt hyperglycemia. *Metabolism Clinical and Experimental.* 2007; 56: 314-319.
- 7) Langeveld M, de Fost M, AertS JM 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.* 2008; 40(3): 428-432.
- 8) Elstein D, Zimran A. Review of the safety and efficacy of imiglucerase treatment of Gaucher disease. *Biologics: Targets & Therapy.* 2009; 3: 407-417.
- 9) Langeveld M, Ghauharali KJ, Sauerwein HP et al. Type I Gaucher Disease, a Glycosphingolipid Storage Disorder, Is Associated with Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(3): 845-851.
- 10) Ucar SK, Coker M, Argin M et al. A cross-sectional, mono-centric pilot study of insulin resistance in enzyme replacement therapy patients with Gaucher Type I without overweight. *Mol Genet Metab.* 2009; 96(1): 50-1.

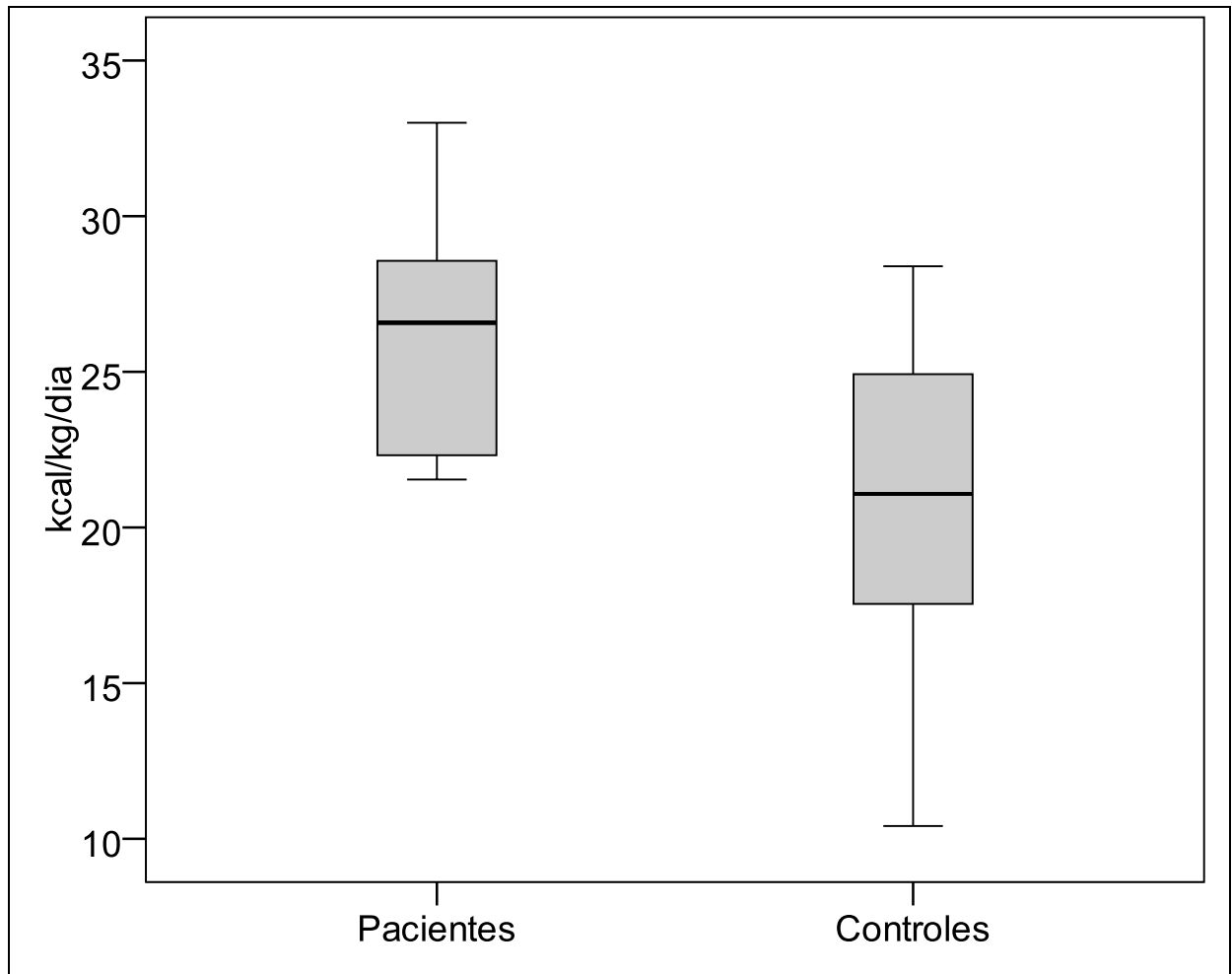
- 11) Ghauharali-van der Vlug K, Langeveld M, Poppema A, Kuiper S, Hollak CE, Aerts JM, Groener JE. Proeminent increase in plasma ganglioside GM3 is associated with clinical manifestations of type I Gaucher disease. *Clin Chim Acta*. 2008; 389 (1-20): 109-13.
- 12) WHO (World Health Organization). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva, Switzerland, 1995 (Report n° 854).
- 13) WHO (World Health Organization). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva, Switzerland, 1997 (Report n° 981).
- 14) WHO (World Health Organization). Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: WHO; 2006.
- 15) Zimran, A et al. The natural history of adult type I Gaucher disease: clinical, laboratory, radiologic and genetic features of 53 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992; 71: 337-353.
- 16) Weir JB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol*. 1949; 109(1-2): 1-9.
- 17) Harris JA, Benedict FG. A biometric study of basal metabolism in man. Washington, DC: Carnegie Institute of Washington, 1919.
- 18) Henry CJK. Basal metabolic rate studies in humans: measurement and development of new equations. *Public health Nutrition*. 2005; 8(7A): 1133-1152.
- 19) Poehlman ET & Horton HS. Energy needs: assessment and requirements in humans. in: Shils, ME et al. *Modern Nutrition in health and disease*. 9<sup>a</sup> ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 95-104.
- 20) Langeveld M, Endert E, Wiersinga WM et al. Hypermetabolism in Gaucher disease type I is not associated with altered thyroid hormone levels. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30(6): 985.
- 21) Kauli R, Zaizov R, Lazar L et al. Delayed Growth and Puberty in Patients with Gaucher Disease Type 1: Natural History and Effect of Splenectomy and/or Enzyme Replacement Therapy, *IMAJ*. 2000; 2: 158-163.
- 22) Mariani G, Erba PA. Radionuclide Evaluation of Gaucher Disease. In: Futerman AH, Zimran A, eds. *Gaucher disease*. Boca Raton: CRC Taylor & Francis, 2007. p. 287-319.

- 23) Mistry PK, Zimran. Type 1 Gaucher Disease – Clinical Features. In: Futerman AH, Zimran A, eds. Gaucher disease. Boca Raton: CRC Taylor & Francis, 2007. p.155-173.
- 24) Cruz CM, Silva AF, Anjos LA. A taxa metabólica é superestimada pelas equações preditivas em universitárias do Rio de Janeiro, Brasil. Archivos Latinoamericanos de Nutricion. 1999; 49(3): 232-237.
- 25) Wahrlich V, Anjos LA. Validação de equações de predição da taxa metabólica basal em mulheres residentes em Porto Alegre, Brasil. Rev Saúde Pública. 2001; 35(1): 39-45.
- 26) Wahrlich V, Anjos LA, Going SB et al. Basal metabolic rate of Brazilians living in the Southwestern United States. Eur J Clin Nutr. 2007; 61(2): 289-293.
- 27) Compher C, Frankenfield D, Keim N et al. Best practice methods to apply to measurement of resting metabolic rate in adults: a systematic review. J Am Diet Assoc. 2006; 106 (6): 881-903.
- 28) Boven LA, van Meurs M, Boot RG et al. Gaucher Cells Demonstrate a Distinct Macrophage Phenotype and Resemble Alternatively Activated. Am J Clin Pathol. 2004; 122(3): 359-369.



**Fig. 1 Fluxograma das etapas de inclusão dos pacientes no presente estudo**

CRDG: Centro de Referência em Doença de Gaucher do Rio Grande do Sul



**Fig. 2** Comparação entre o gasto energético basal medido por meio de calorimetria indireta de pacientes com doença de Gaucher tipo I em tratamento de reposição enzimática (n=12) e controles (n=12).

**Tabela 1 Gasto energético basal na doença de Gaucher tipo I: resumo de caracterização clínica dos pacientes (n=14)**

Nº	Sexo	Idade (anos)	TRE	Tempo Trat (anos)	Dose Enzima (UI/kg/inf)	Peso (kg)	Estatura (cm)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	GEB pré-TRE (kcal/dia)	GEB pós-TRE (kcal/dia)	Hepato-megalia <sup>1</sup>	Espleno-megalia <sup>1</sup>	IEG <sup>2</sup>	Outras comorbidades	Medicações em uso
1	M	13,3	Sim	4,8	30	62,7	162,0	23,9	-	1799	Não	Sim	1	-	-
2	F	14,6	Sim	6,8	30	54,6	158,0	21,9	-	1221	Não	Sim	1	-	-
3	M	15,0	Sim	12,3	30	68,4	187,0	19,6	-	2257	Não	Sim	3	-	-
4	F	16,0	Sim	7,8	20	51,3	149,5	23,0	-	1410	Sim	Sim	4	-	-
5	F	16,8	Não	-	-	46,9	159,4	18,5	1259	-	Sim	Sim	7	Anemia	Anticoncepcional oral, Sulfato Ferroso
		17,2	Sim	0,6	30	45,5	160	17,8	-	1379	Sim	Sim	7	Anemia	Anticoncepcional oral, Sulfato Ferroso
6	F	23,9	Não	-	-	60	164,0	22,3	1874	-	Sim	Não	3	Anemia	Anticoncepcional oral, Vit B12
7	F	27,3	Não	-	-	45,6	159,0	18,0	910	-	Sim	Esplenectomia	10	Dor Óssea Osteopenia	Cetoprofeno Ca + Vit D
		28,0	Sim	0,7	15	50	159,0	19,8	-	1114	Sim	-	10	Osteopenia	Ca + Vit D
8	F	27,9	Sim	0,8	30	48,5	146,0	22,8	-	1287	Sim	Sim	10	Osteopenia	Ca + Vit D
9	M	36,5	Sim	7,7	15	77,6	169,8	26,9	-	1680	Não	Sim	1	Osteopenia	Ca + Vit D
10	F	42,5	Sim	8,0	30	54,2	154,6	22,7	-	1569	Não	Esplenectomia	6	Gastrite	Omeprazol
11	F	53,4	Sim	11,7	15	64,4	155,0	26,8	-	1524	Não	Não	1	Osteoporose, Gastrite, HAS	Alendronato, Omeprazol, Anlodipina, Metoprolol
12	M	53,8	Sim	2,0	15	59,5	158,5	23,7	-	1527	Não	Esplenectomia	7	Osteoporose HAS	Carbonato de Ca, Vit D, Hidroclorotiazida, Captopril
13	M	55,6	Não	-	-	78,2	165,6	28,5	1975	-	Não	Sim	3	HAS	Anlodipina, Losartana, Furosemida, Enalapril
14	M	62,1	Sim	0,7	30	78	169,5	27,1	-	1680	Sim	Sim	9	HAS, Mieloma múltiplo, Carcinoma basocelular nodular	Talidomida, Ca + Vit D, Valzartana, Hidroclorotiazida

1 De acordo com ecografia abdominal. Não foi calculado volume.

2 IEG: índice de escore de gravidade, de acordo com Zimran, 1992 (15).

TRE= Terapia de reposição enzimática; IMC= Índice de massa corporal; GEB= Gasto energético basal

HAS= hipertensão arterial sistêmica.

**Tabela 2 Dados de sexo, idade e IMC de pacientes com Doença de Gaucher e de seus controles**

	Pacientes (n= 14)	Controles (n= 14)	<i>p</i>
Masculino: Feminino	6:8	6:8	
Média de idade +/-DP (anos)	32,8 ± 17,6	32,1 ± 16,6	0,90
Média de peso +/-DP (kg)	60,9 ± 11,2	61,9 ± 13,0	0,80
Média de estatura +/-DP (cm)	161,3 ± 10	165,5 ± 8,9	0,25
Média de IMC +/- DP (kg/m <sup>2</sup> )	23,3 ± 3,1	22,4 ± 3,1	0,45

DP= desvio padrão

IMC= índice de massa corporal



### **4.1.3 ARTIGO 2 - Artigo em elaboração** (em português)

*Short report* intitulado

**Pacientes com doença de Gaucher tipo III também apresentam hipermetabolismo: um relato de casos**

Será submetido à revista: **Journal of Inherited Metabolic Disease**

## **PACIENTES COM DOENÇA DE GAUCHER TIPO III TAMBÉM APRESENTAM HIPERMETABOLISMO: UM RELATO DE CASOS**

D. Doneda<sup>1</sup>; A. Lopes<sup>2</sup>; F.Vairo<sup>3</sup>; A. R. de Oliveira<sup>2</sup>; C. C. Moulin<sup>4</sup>; I. V. D. Schwartz<sup>1,3,5</sup>

1. Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas; Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil
2. Escola de Educação Física, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil
3. Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil.
4. Curso de Nutrição, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil
5. Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil.

**Correspondência ao autor:** Ida V. D. Schwartz, Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil. Tel.: +55-51-33598011, Fax: +55-51-33598010, e-mail: ischwartz@hcpa.ufrgs.br

**Contagem de palavras:** 1720 palavras

**Sinopse:** Doença de Gaucher de tipo III: avaliação do estado nutricional e do metabolismo energético avaliado por meio de calorimetria indireta.

**Título abreviado:** Hipermetabolismo em pacientes com doença de Gaucher tipo III.

**Referência ao banco de dados eletrônico:** OMIM doença de Gaucher tipo III: 231000.

**Lista de abreviaturas:** DG - Doença de Gaucher; GEB – Gasto energético basal; TRE - Terapia de Reposição Enzimática;

**Palavras chaves:** Estado Nutricional – Doença de Gaucher – Gasto energético basal – Calorimetria indireta

**“Todos os autores confirmam não ter nenhum conflito de interesse para declarar.”**

## RESUMO

A doença de Gaucher (DG) tipo III caracteriza-se, além do comprometimento neurológico, pela heterogeneidade clínica, com manifestações sintomáticas e de intensidade distintas, tais como hepatoesplenomegalia e alterações ósseas e hematológicas. Como a doença é mais rara do que a de tipo I, existem muitas lacunas sobre a doença, principalmente em relação ao crescimento de crianças e adolescentes, ao metabolismo energético e à alimentação desses pacientes. O objetivo deste estudo foi apresentar dados nutricionais e do metabolismo energético de pacientes com DG tipo III. **Métodos:** Os parâmetros antropométricos dos três pacientes em acompanhamento (sexo masculino: 2) foram avaliados em diferentes momentos. A ingestão alimentar e o gasto energético basal (GEB) por meio de calorimetria indireta foram avaliados uma única vez, em 2009. **Resultados:** Dois pacientes estavam em terapia de reposição enzimática e um estava sem tratamento devido à reação alérgica à imiglucerase. A idade deles era, respectivamente, 12, 17 e 20 anos de idade. O escore Z de IMC e de estatura foi, para os pacientes 1 e 2, respectivamente, de -1,13 e -2,62; -1,39 e -3,02. A paciente 3 apresentou IMC de 23,7kg/m<sup>2</sup>. A ingestão alimentar relatada situou-se abaixo do recomendado em macro e micronutrientes. O GEB medido foi, respectivamente, 14%, 72% e 16% maior do que o estimado pela equação de Harris e Benedict. **Conclusão:** Dois pacientes encontravam-se desnutridos e um eutrófico. Os três pacientes apresentaram ingestão alimentar inadequada e hipermetabolismo energético. É possível que a alimentação deficiente e o hipermetabolismo contribuam, juntamente com a gravidade da doença, para um pior estado nutricional.

## 1. Introdução

A doença de Gaucher (DG), OMIM: 230800, é uma doença genética autossômica recessiva, sendo a mais prevalente das doenças lisossômicas. A doença resulta de mutações no gene que codifica a enzima glicocerebrosidase (GBA; EC 3.2.1.45) situada no cromossomo 1q21.31. A deficiência dessa enzima conduz a um progressivo acúmulo de seu substrato, o glicocerebrosídeo, que causa as manifestações clínicas da doença (Cox-Brinkman et al 2008). Os pacientes com DG podem apresentar muita variação quanto ao seu fenótipo, e isso está relacionado ao tipo de mutação no gene *GBA* e às proteínas, aos substratos e ao metabolismo de cada indivíduo, sendo que alguns destes fatores ainda não estão bem elucidados (Hruska et al 2007). Alguns pacientes com DG apresentam poucos sintomas; outros têm uma clínica mais intensa. Devido à heterogeneidade da doença, as manifestações clínicas são variáveis, podendo ocorrer alterações hematológicas (anemia e plaquetopenia), bioquímicas, viscerais (aumento do volume do fígado e do baço) e esqueléticas (Weinreb 2007). O tratamento de escolha é a terapia de reposição enzimática (TRE) com imiglucerase, disponível a partir da década de 90 e que tem contribuído para a melhoria das manifestações clínicas da doença (Elstein, Zimran 2009).

A literatura médica descreve três tipos mais comuns de DG: a) tipo I - o mais comum e caracterizado pelo quadro visceral, hematológico e ósseo, porém sem comprometimento neurológico; b) tipo II - forma neuropática aguda, com manifestações clínicas muito precoces e comprometimento neurológico importante e grave; c) tipo III - forma neuropática subaguda, semelhante ao tipo II, porém menos precoce e menos grave (Schiffmann, Vellodi 2007). A doença de Gaucher (DG) tipo III (OMIM #231000) caracteriza-se, além do comprometimento neurológico, por manifestações sintomáticas e de intensidade distintas, tal como na de tipo I. Essas manifestações podem ser minimizadas com a terapia de reposição enzimática (TRE), contudo essa terapia não é eficaz nos problemas neurológicos, pois a enzima não atravessa a barreira hematoencefálica (Cox-Brinkman et al 2008, Vellodi et al 2009). Alguns estudos relatam que a esplenectomia total tem um efeito adverso no resultado neurológico (Davies et al 2007). Como a doença é mais rara do que a de tipo I, existem poucos pacientes analisados e muitas lacunas sobre a sua evolução, principalmente no que se relaciona ao estado nutricional e ao metabolismo energético basal (GEB). O objetivo deste estudo foi avaliar o estado nutricional e o metabolismo energético de pacientes com DG tipo III atendidos no Centro de Referência do Rio Grande do Sul, Brasil (CRDG).

## 2. Métodos

O estudo contemplou os três pacientes (sexo masculino: 2) com DG tipo III acompanhados nesse centro, com diagnóstico estabelecido mediante análise enzimática e molecular. A avaliação nutricional foi realizada utilizando-se os seguintes dados antropométricos: peso, estatura, índice de massa muscular (IMC) e circunferência do braço. O diagnóstico do estado nutricional dos pacientes foi realizado de acordo com as diretrizes da Organização Mundial da Saúde (WHO) 2006 e a circunferência do braço foi avaliada de acordo com Frisancho (1990). A ingestão calórica foi avaliada por meio de: recordatório de 24 horas e registro alimentar de 3 dias com avaliação da adequação de acordo com a *Recommended Dietary Allowances (RDA)* e *Adequate Intakes (AI)*.

Os dados do metabolismo energético foram avaliados por meio de calorimetria indireta, realizada entre 7 e 9h da manhã, com os pacientes seguindo a orientação de realizar jejum de 12h e não realizar atividades físicas no período prévio à avaliação. A avaliação foi realizada seguindo os protocolos de coleta de gases e de calibração do equipamento *MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems*, modelo CPX-D, com determinação do GEB pelo método *Breath by Breath* e equação proposta por Weir (1949). Os resultados foram transformados em kcal/dia. O GEB avaliado foi comparado com a equação preditiva de Harris-Benedict (1919) O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e todos os pacientes e seus representantes legais assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## 3. Resultados

O sumário de caracterização clínica dos pacientes encontra-se na Tabela 1. Dois pacientes estavam em terapia de reposição enzimática e um (paciente 1) encontrava-se sem tratamento devido à reação alérgica à imiglucerase após 9,3 anos de TRE; a coleta de dados foi realizada quando o paciente estava há 8 meses sem tratamento. O paciente 2 recebia desde o início do tratamento dose de enzima de 60UI/kg/inf e o paciente 3 recebeu 60UI/kg/inf até os 16 anos de idade e a partir daí passou a receber 30UI/kg/inf. Os três pacientes nasceram a termo, com peso e comprimento adequados, porém o desenvolvimento foi descontinuado já nos primeiros anos de vida devido às manifestações clínicas da DG.

### **Avaliação do estado nutricional**

Os três pacientes tinham disponíveis os dados de peso ao início do tratamento. O índice de escore Z era, respectivamente, de: -2,28, -1,20 e -4,45. O paciente 1 apresentava escore Z para estatura de -4,11. No momento da realização deste estudo, os pacientes 1 e 2

apresentaram o seguinte escore Z para IMC e estatura: -1,13 e -2,62; -1,39 e -3,02. O IMC do paciente 3 era de 23,7kg/m<sup>2</sup> e o escore Z de estatura aos 18 anos era de -1,87. A medida da circunferência do braço dos pacientes indicou que a mesma encontrava-se abaixo do percentil 5 para os pacientes 1 e 2 e entre os percentis 50 e 75 para o paciente 3.

Os pacientes apresentavam alterações ósseas que dificultaram a aferição da estatura: paciente 1 – escoliose dorso-lombar, hiper cifose dorsal e coxas valgus (Figura 1); paciente 2 - hiper cifose dorsal, hiperlordose lombossacra; paciente 3 - vértebras cuneiformes por fraturas patológicas, hiper cifose tóraco-lombar.

#### **Avaliação do gasto energético basal (GEB)**

Os pacientes 1, 2 e 3 apresentaram GEB de, respectivamente: 1135Kcal/dia (43,5kcal/kg/dia), 2239 kcal/dia (52kcal/kg/dia) e 1574 kcal/dia (29kcal/kg/dia), o que corresponde a índices de 14%, 72% e 16% maiores do que o estimado pela equação de Harris-Benedict.

#### **Avaliação da ingestão alimentar**

A avaliação do percentual de adequação da ingestão alimentar em relação a AI/RDA do paciente 1, 2 e 3 foi, respectivamente, para ingestão calórica: 70%, 79% e 85%; para Ca: 19%, 67% e 68%; para Fe: 95%, 118% e 67%; e, para vitamina C: 86%, 45% e 25%.

### **4. Discussão**

Os dados de escore Z dos pacientes 1 e 3, no período pré-tratamento, mostram a gravidade da desnutrição em decorrência das manifestações da doença em período precoce. Com o tratamento, ocorreu melhoria nos índices de escore Z de peso, entretanto, apenas um paciente (nº 3) atingiu índices adequados e, no momento da pesquisa encontrava-se eutrófica. Os pacientes 1 e 2, após um *catch-up* ao início do tratamento parecem ter estabilizado seus índices num patamar insatisfatório. A avaliação do estado nutricional desses pacientes apresentou uma grande complexidade em decorrência da gravidade das manifestações ósseas da doença (cifose, escoliose e lordose, em graus variados). Assim, o peso e a estatura (e conseqüentemente o IMC) não eram indicadores fidedignos, por isso, foi avaliada complementarmente a circunferência do braço a qual indicou que dois pacientes encontravam-se desnutridos, embora pelo IMC estivessem eutróficos.

Foram identificados quatro estudos que avaliaram, entre outros parâmetros, o crescimento de crianças e adolescentes com DG tipo III. Em um deles, a avaliação era conjunta com pacientes de tipo I e podemos observar que os três pacientes com DG tipo III apresentaram um expressivo *catch-up* na estatura e dois no peso após 12 meses de TRE

(Bembi et al 1994). No segundo estudo, os autores relatam que as crianças normalizaram o crescimento com a TRE (Erikson et al 1995). O terceiro estudo apresenta resultados obtidos com oito pacientes, cinco crianças, após 28 meses de TRE com alglucerase. Em relação à dinâmica de crescimento, observou-se que as três crianças não esplenectomizadas apresentaram melhores índices do que as outras duas; a melhoria do peso foi menos pronunciada, provavelmente em decorrência das megalias e da ascite presentes no momento inicial (Tylki-Szymanska & Czartoryska 1999). O quarto estudo apresenta os resultados para peso e estatura dos pacientes com DG tipo III, e de acordo com os autores, os pacientes que responderam à TRE, apresentaram crescimento normal ou acelerado no período avaliado (Altarescu et al 2001).

Esses estudos indicam que ocorreram melhorias, no período avaliado, em relação às megalias, aos exames hematológicos e ao crescimento, similares aos encontrados em pacientes de tipo I. No entanto, não foram localizados estudos que esclarecessem se as melhorias dos índices de peso e estatura observados ao início do tratamento permaneceram no transcorrer do tempo, e se esses pacientes atingiram patamares adequados para IMC e estatura ao término do período de crescimento. O que foi observado neste estudo em relação ao estado nutricional é que, após melhoria inicial, ocorreu uma estagnação nos índices em dois pacientes, os quais se mantiveram inadequados.

A avaliação da ingestão alimentar desses pacientes indicou que os mesmos não conseguiram atingir os índices de adequação alimentar propostos pela *AI/RDA*, nem em termos calóricos nem nos micronutrientes avaliados. Os dois pacientes (nº 1 e 2) que encontravam-se desnutridos alcançaram respectivamente 70 e 79% do valor energético recomendado para a sua faixa etária o que pode explicar, em parte, a desnutrição deles. Em relação aos índices de cálcio, ferro e vitamina C, apenas em relação à ingestão de ferro, um paciente ultrapassou o recomendado, os demais ficaram aquém da recomendação.

Não encontramos na literatura médica relatos de avaliação de GEB em pacientes com DG tipo III. Os dados de nossa pesquisa revelaram que os três pacientes apresentaram hipermetabolismo energético, independente de estar ou não em TRE. Enquanto dois pacientes apresentaram um percentual de GEB de 15% acima do estimado, o outro apresentou 70% acima, um hipermetabolismo muito expressivo. O comprometimento do estado nutricional de dois desses pacientes provavelmente deveu-se, em grande parte, à gravidade da doença e ao hipermetabolismo que a TRE não conseguiu reverter.

A avaliação do metabolismo energético dos pacientes é muito importante para uma orientação adequada às suas necessidades. Nesse sentido, um acompanhamento com

investigação mais apurada sobre a ingestão alimentar ao longo do tempo (Questionários de Frequência Alimentar), somado a um maior conhecimento sobre os seus hábitos alimentares, poderá contribuir para a melhoria do estado nutricional desses pacientes.

## **5. Conclusão:**

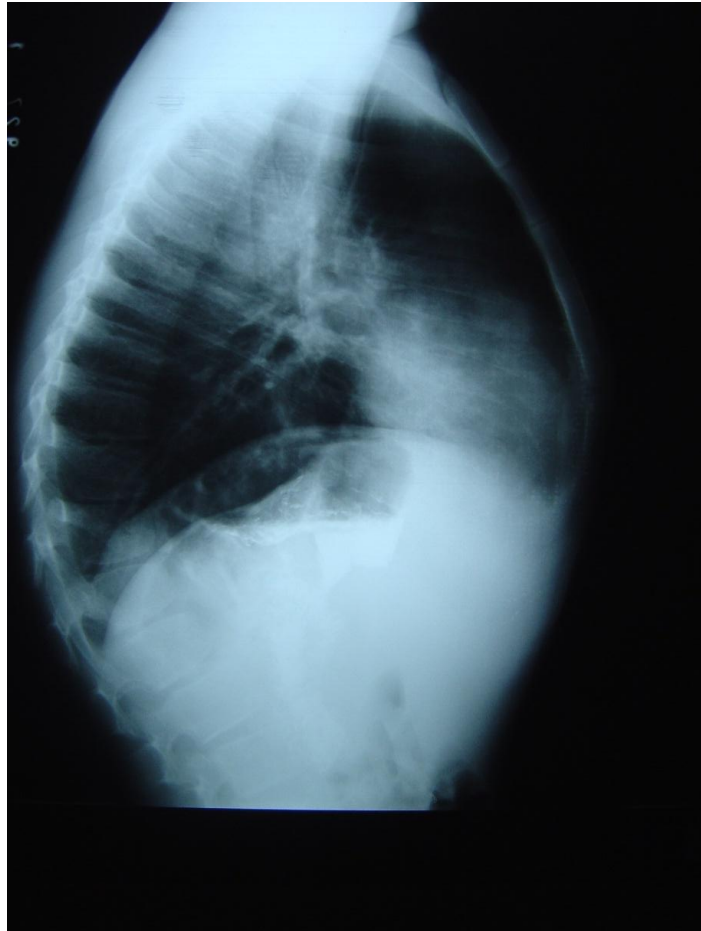
A avaliação do estado nutricional indicou que dois pacientes de GD tipo III apresentavam desnutrição. Os pacientes apresentaram uma alimentação deficiente e hipermetabolismo energético, o que pode contribuir para piorar as condições clínicas. Estudos adicionais são necessários para caracterizar as causas do hipermetabolismo e da desnutrição nos pacientes de DG tipo III.

**ACKNOWLEDGMENTS:** Agradecimentos: Ao curso de pós graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), à equipe do Centro de Referência Estadual para diagnóstico, acompanhamento e tratamento dos pacientes com Doença de Gaucher do Rio Grande do Sul – Brasil.



## 6. Referências

- Altarescu G, Hill S, Wiggs E et al (2001) The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease. *J Pediatr* 138: 539-547.
- Bembi B, Zanatta M, Carozzi M et al (1994) Enzyme replacement treatment in type 1 and type 3 Gaucher's disease. *Lancet*, 344(8938):1679-82.
- Cox-Brinkman J, van Breemen MJ, van Maldegem BT et al (2008) Potential efficacy of enzyme replacement and substrate reduction therapy in three siblings with Gaucher disease type III. *J Inherit Metab Dis*, 31:745-752.
- Davies EH, Erikson A, Collin-Histed T, Mengel E, Tylki-Szymanska A, Vellodi A (2007) Outcom of type III Gaucher disease on enzyme replacement therapy: Review of 55 cases. *J Inherit Metab Dis*, 30: 935-942.
- Elstein D, Zimran A (2009) Review of the safety and efficacy of imiglucerase treatment of Gaucher disease. *Biologics: Targets & Therapy*, 3: 407-417.
- Erikson A, Astrom M, Mansson JE (1995) Enzyme infusion therapy of the Norrbottnian (type 3) Gaucher disease. *Neuropediatrics*, 26: 203-207.
- Frisancho AR (1990) Anthropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status. Michigan, The University of Michigan Press. 189p.
- Harris JA, Benedict FG (1919) A biometric study of basal metabolism in man. Washington, DC: Carnegie Institute of Washington.
- Hruska KS, LaMarca ME, Sidransky E (2007) Gaucher Disease: Molecular Biology and Genotype-Phenotype Correlations. In: Futerman AH, Zimran A, eds. *Gaucher disease*. Boca Raton: CRC Taylor & Francis. p: 13-48.
- Schiffmann R; Vellodi A (2007) Neuronopathic Gaucher Disease. In: Futerman AH, Zimran A, eds. *Gaucher disease*. Boca Raton: CRC Taylor & Francis. p:175-196.
- Tylki-Szymanska A; Czartoryska B (1999) Enzyme replacement therapy in type III Gaucher disease. *J Inher Metab Dis*. 22: 203-204.
- Vellodi A, Tylki-Szymanska A, Davies EH et al (2009) Management of neuronopathic Gaucher disease: Revised recommendations. *J Inherit Metab Dis*, 32:660-664.
- Weir JB (1949). New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein 28. metabolism. *Nutrition*. 1990; 6(3):213-21.
- WHO (World Health Organization) (2006) Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for- height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: WHO.
- Zimran A et al (1992) The natural history of adult type I Gaucher disease: clinical, laboratory, radiologic and genetic features of 53 patients. *Medicine (Baltimore)* 71: 337-353.



**Figura 1 RX da coluna vertebral, de perfil, de paciente com Doença de Gaucher tipo III (paciente nº 1). Evidente a presença de cifose dorsal.**

**Tabela 1: Doença de Gaucher tipo III: sumário de caracterização clínica e laboratorial dos pacientes**

	Paciente 1 <sup>1</sup>		Paciente 2 <sup>2</sup>		Paciente 3 <sup>2</sup>	
Sexo	Masculino		Masculino		Feminino	
Genótipo	p.L444P/ p.L444P		p.L444P/ p.L444P		p.L444P/ p.L444P	
Idade (anos)	12,1		17,8		20,6	
Idade de início de tratamento (anos)	1,8		2,9		5,7	
Tempo de tratamento (anos)	9,3		14,9		14,9	
Dose de imiglucerase (UI/kg)	-		60		30	
Peso (kg)	26,1		42,7		54,0	
Estatura (cm)	129,5		153,0		151,0	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	15,6		18,2		23,7	
Índice de escore de gravidade <sup>3</sup>	25		33		33	
Medicamentos em uso	Ca + Vit D		Sulfato Ferroso, Alendronato, Ca + Vit D		-----	
TRATAMENTO: PRÉ E 2009						
Hemoglobina (g/dL)	9,4	9,8	7,1	13,7	9,5	11,4
Hepatomegalia	Sim	Não	IND	Não	Sim	Não
Esplenomegalia	Sim	Sim	Esplenectomia <sup>4</sup>		Esplenectomia <sup>5</sup>	
Cifose dorsal	Sim	Sim	Sim	Sim	IND	Sim
Osteopenia/ Osteoporose	IND	Sim	IND	Sim	IND	Sim

1 O paciente iniciou terapia de reposição enzimática com 1.8 anos de idade e após 9.3 anos de tratamento apresentou reação alérgica e teve que interrompê-lo. No período da coleta de dados estava há 8 meses sem tratamento.

2 Os pacientes 2 e 3 são irmãos.

3 Zimran, 1992.

4 Esplenectomia realizada aos 2,9 anos de idade, antes de iniciar a TRE.

5 Esplenectomia realizada aos 5,7 anos de idade, antes de iniciar a TRE.

IMC= índice de massa corporal

IND= informação não disponível

#### **4.1.4 ARTIGO 3 Artigo em elaboração** (em português)

Artigo de revisão intitulado:

**Doença de Gaucher tipo I: uma revisão sobre aspectos nutricionais e sua relação com a terapia de reposição enzimática**

Será submetido à revista: **Journal of Inherited Metabolic Disease**

**DOENÇA DE GAUCHER TIPO I:  
UMA REVISÃO SOBRE ASPECTOS NUTRICIONAIS E SUA RELAÇÃO COM A  
TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA**

D. Doneda<sup>1</sup>; P. D. Picon<sup>1,2</sup>; C. C. Moulin<sup>3</sup>; I.V. D. Schwartz<sup>1,4,5</sup>

- 1- Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas; Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brasil
- 2- Departamento de Medicina Interna, UFRGS, Brasil
- 3- Curso de Nutrição, Faculdade de Medicina, UFRGS, Brasil
- 4- Departamento de Genética, UFRGS, Porto Alegre, Brasil.
- 5- Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil

**Correspondência para o autor:** Ida V. D. Schwartz, Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil. Tel.: +55-51-33598011, Fax: +55-51-33598010, e-mail: ischwartz@hcpa.ufrgs.br

**Número de palavras:** 3191 palavras

**Número de figuras e tabelas:** 1 figura, 2 tabelas

**Sinopse:** A doença de Gaucher tipo I é caracterizada pela heterogeneidade clínica e pode estar associada a anormalidades metabólicas como o aumento do gasto de energia basal, o que pode interferir no estado nutricional de pacientes em todas as faixas etárias. Com o tratamento com reposição enzimática ocorrem melhorias no estado nutricional de crianças e adolescentes, no entanto, algumas alterações metabólicas permanecem presentes.

**Título abreviado:** Doença de Gaucher tipo I: aspectos nutricionais

**Referência a base de dados eletrônica:** OMIM Doença de Gaucher 230800.

**Lista de abreviaturas:** DG - Doença de Gaucher; DM2 - Diabetes Mellitus tipo 2; GEB - Gasto Energético Basal; IMC - Índice de Massa Corporal; TRE - Terapia de Reposição Enzimática

**Palavras chaves:** Estado Nutricional – Doença de Gaucher – Terapia de Reposição Enzimática – Gasto Energético Basal

**“Todos os autores confirmam que não tem conflitos de interesses para declarar”**

## **RESUMO**

A doença de Gaucher (DG) de tipo I é a mais frequente. As principais manifestações clínicas associadas são: hepatoesplenomegalia, alterações ósseas, hematológicas e no metabolismo energético. O objetivo deste artigo é fazer uma revisão da literatura acerca dos aspectos nutricionais envolvidos na DG tipo I. **Métodos:** A busca foi realizada nos bancos de dados *Pubmed* e *Scielo.br*, sendo utilizado limite para o tipo de estudo: série de casos, ensaios clínicos, revisões sistemáticas e metanálises. Os seguintes desfechos foram definidos como sendo de interesse: crescimento e desenvolvimento, peso, estatura, desnutrição, eutrofia, sobrepeso, obesidade, metabolismo basal, hipermetabolismo, resistência à insulina e diabetes. Foram encontrados 161 artigos, sendo que 27 preenchem os critérios de inclusão; tais artigos puderam ser agrupados em três eixos temáticos: 1) desenvolvimento de crianças e adolescentes no período pré e pós-terapia de reposição enzimática (TRE); 2) alterações metabólicas que permaneceram durante a TRE; 3) alterações no estado nutricional advindas do tratamento. **Resultados:** Antes do início da TRE, crianças e adolescentes apresentaram déficit de peso e estatura para a idade. Os estudos que avaliaram o metabolismo energético de pacientes por meio de calorimetria indireta constataram que a doença provoca hipermetabolismo, o qual seria responsável pelo inadequado crescimento de crianças e adolescentes sem tratamento. Algumas alterações do metabolismo energético permaneceram durante a TRE e outras, como resistência a insulina, pareceram advir dela. **Conclusão:** Os estudos indicaram que a TRE normaliza o crescimento de crianças e adolescentes com DG tipo I; contudo, parece apresentar resposta parcial em relação a algumas alterações metabólicas associadas à doença.

## 1 INTRODUÇÃO

A doença de Gaucher (DG) é uma doença genética autossômica recessiva, sendo a mais prevalente das doenças lisossômicas. A doença resulta de mutações no gene que codifica a enzima glicocerebrosidase ( $\beta$ -glicosidase ácida) situado no cromossomo 1q21.31 (gene *GBA*). A ausência ou a baixa atividade dessa enzima, que atua no metabolismo dos esfingolípídeos, conduz a um progressivo acúmulo de seu substrato, o glicocerebrosídeo, causando as manifestações clínicas da doença (Pastores et al 2004).

A DG é uma doença pan-étnica e estima-se uma incidência inferior a 1/50.000 recém-nascidos vivos (RNs) em populações não-judias; é o distúrbio genético mais comum em descendentes de judeus Ashkenazi com uma incidência estimada de 1/450 RNs (Cabrera-Salazar e Barranger 2007). As mutações patogênicas mais frequentemente encontradas no gene *GBA* são a p.N370S (c.1448T>C) e p.L444P (c.1448T>C) (Hruska et al 2007). Os pacientes com DG apresentam variação quanto ao seu fenótipo clínico, e isso está relacionado ao tipo de mutação no gene *GBA* e às proteínas, substratos e metabolismo de cada indivíduo, sendo que a maioria desses fatores ainda não está bem elucidada.

A literatura médica descreve três tipos mais comuns de DG: a) o tipo I (OMIM: 230800), conhecido também como tipo adulto ou não-neuropático, é o mais frequente e caracteriza-se pela presença de quadro visceral (hepatoesplenomegalia, comprometimento ósseo) e hematológico (anemia e plaquetopenia), e pela ausência de comprometimento neurológico significativo. Embora seja conhecido como tipo adulto, 66% dos pacientes são diagnosticados antes dos 20 anos de idade (Grabowski et al 2004b); b) o tipo II (OMIM: 230900), ou forma neuropática aguda, no qual as manifestações clínicas são muito precoces e há comprometimento neurológico importante; c) o tipo III (OMIM: 231000), ou forma neuropática subaguda, semelhante ao tipo II, porém menos precoce e menos grave. Estima-se que menos do que 5% dos pacientes com DG possuam envolvimento importante do sistema nervoso central, ou seja, apresentam o tipo II ou III (Grabowski 2004a). De modo análogo à inadequação da distinção entre tipo adulto e infantil, a distinção entre envolvimento do sistema nervoso central ou não para definir os tipos de DG tem se revelado inadequada, pois pesquisas recentes indicam que pacientes de tipo I podem ter níveis variados de comprometimento neurológico, geralmente leve (Biegstraaten et al 2008; Giraldo et al 2008; Halperin et al 2007).

Durante muitos anos, a DG foi contornada com o tratamento sintomático e com medidas paliativas, tais como a esplenectomia -utilizada para atenuar o atraso no crescimento, as citopenias e a compressão abdominal. Atualmente, o tratamento de escolha é o da terapia

de reposição enzimática (TRE) com imiglucerase, tratamento que substituiu a alglucerase, disponível a partir da década de 90. A resposta à TRE é distinta de acordo com os tipos da DG, sendo os pacientes do tipo I os que melhor respondem a ela. Essa terapia tem permitido a melhoria da qualidade de vida para os seus portadores através da reversão de muitos dos sinais e sintomas associados (Mistry and Abrahamov 1997). Estudos que tratam de carências nutricionais específicas (Gielchisky et al 2001; Mikosch et al 2009) não foram contemplados nessa revisão.

O conjunto de manifestações clínicas presentes na DG requer um efetivo acompanhamento clínico de equipe multidisciplinar. Neste sentido, o monitoramento do estado nutricional pode ter papel relevante nesse acompanhamento. O objetivo deste estudo foi fazer uma revisão da literatura das pesquisas que relacionaram a DG tipo I com o estado nutricional dos pacientes.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

Todas as etapas desta revisão da literatura foram realizadas por um único pesquisador, autor deste artigo (DD). Para serem incluídos, os estudos deveriam ser do tipo série de casos (prospectivos e retrospectivos, transversais ou longitudinais, controlados ou não, desde que com  $n=$  ou  $> 5$ ), ensaios clínicos, revisões sistemáticas e metanálises, e deveriam relacionar a DG tipo I com parâmetros pré-definidos do estado nutricional dos pacientes no período pré e/ou pós-tratamento com reposição enzimática com alglucerase ou imiglucerase. Os seguintes desfechos foram definidos como sendo de interesse: crescimento e desenvolvimento, peso, altura, desnutrição, eutrofia, sobrepeso, obesidade, metabolismo basal, hipermetabolismo, resistência à insulina e diabetes. Estudos que tratam de carências nutricionais específicas não foram contemplados nessa revisão.

A busca eletrônica foi realizada utilizando o *Pubmed*, *Medline* e *Scientific Electronic Library Online* (scielo.br). A procura no *Pubmed/Medline* foi realizada utilizando-se a seguinte estratégia de busca: *Gaucher disease AND (nutrition OR growth OR anthropometry OR malnutrition OR REE OR resting energy expenditure OR calorimetry OR body composition OR insulin resistance OR type II diabetes OR overweight OR obesity OR calorimetry, indirect OR resting metabolic rate OR energy metabolism OR indirect calorimetry OR basal metabolic rate OR basal metabolism)* com os seguintes limites: a) estudos com humanos; b) idiomas: inglês, francês, italiano, espanhol e português; e, c) período: até dezembro de 2009. Dessa pesquisa resultaram 153 estudos, dos quais foram excluídos 27 cujos abstracts não estavam disponíveis para análise. A pesquisa no *Scielo* foi



realizada utilizando-se o termo “*doença de Gaucher*” (até dezembro de 2009). Foram identificados 8 estudos. Os abstracts de 134 estudos foram, então, revisados, sendo identificados 28 estudos que preenchem os critérios de inclusão. A estes, foram acrescentados outros dois, identificados por meio da revisão das referências dos demais. Trinta artigos foram lidos na íntegra, sendo três estudos posteriormente excluídos, por não preencherem os critérios de inclusão. A descrição dos resultados da busca encontra-se na Figura 1.

### **3 RESULTADOS**

Os estudos que trataram do estado nutricional da DG tipo I enfocaram, principalmente, três aspectos: 1) o desenvolvimento de crianças e adolescentes no período pré e pós TRE; 2) alterações no metabolismo energético que permaneceram durante a TRE; 3) as alterações no estado nutricional advindas após a utilização da TRE.

#### **3.1 O desenvolvimento de crianças e adolescentes**

O acompanhamento do desenvolvimento de crianças e adolescentes com DG tipo I, antes e após a TRE foi realizado por pesquisadores em diferentes países. De uma forma geral, foi encontrada uma alta prevalência de baixo peso e de baixa estatura no período anterior ao início do tratamento (Tabela 1).

Um estudo realizado em Israel, além do padrão natural de crescimento, avaliou também o desenvolvimento puberal. Os pesquisadores constataram que ocorreu desaceleração do crescimento entre os 3-5 e 7-10 anos de idade e que a diferença entre a estatura esperada e a atingida não foi significativa, no entanto, ocorreu atraso no desenvolvimento puberal em 59,6% dos pacientes. O atraso do crescimento e da puberdade foram mais frequentes em pacientes com doença mais grave (Kauli et al 2000). Um estudo realizado no Japão, avaliou pacientes com DG I e III em grupos com diferentes esquemas terapêuticos de TRE. No período pré-tratamento, a média de peso e estatura entre os grupos variou de escore Z entre, respectivamente: -1,14 a -1,19 e -2,34 a -3,14 (Ida et al 2000). Em outro estudo realizado em Israel (n= 56) foram comparadas as médias de dois grupos em acompanhamento por três anos, um em TRE e outro sem TRE, no entanto os autores não especificaram número ou percentual de pacientes com atraso de crescimento (Dweck et al 2002). Na África do Sul (n= 9), foi avaliada a eficácia de baixas doses: o peso e a estatura foram avaliados no momento inicial e ao término do seguimento. Os resultados foram apresentados em média de kilogramas e centímetros ganhos pelos pacientes por ano de seguimento (Heitner, Arndt & Levin 2004). No

Egito (n= 22), foram comparados os índices pré e pós tratamento de pacientes com DG I e III, a média de escore Z para peso e estatura era menor que -2 ao início do tratamento (El-Beshlawy et al 2006).

A maioria dos estudos expostos comparou os parâmetros no período pré e pós-TRE e mostraram que a TRE, quando utilizada de forma regular, apresentou resultados positivos no desenvolvimento das crianças e adolescentes. Apenas um estudo (avaliação conjunta de pacientes de tipo I e III) encontrou respostas positivas para alguns parâmetros e não para outros (como estatura, por exemplo), durante o período avaliado (El-Beshlawy et al 2006). O estudo que apresentou dados com uma amostra maior e seguimento mais longo foi realizado com pacientes do *International Collaborative Gaucher Group Registry* (n= 702) e constatou que após 8 anos de TRE o escore Z médio de estatura para idade passou de -1,4 para -0,3, que é aproximadamente igual ao da população normal (Andersson et al 2008). No entanto, alguns trabalhos apresentaram controvérsias quanto às doses necessárias: um obteve bons resultados mesmo em baixas doses (Heitner, Arndt & Levin 2004), enquanto outro não encontrou os mesmos resultados (Ida et al 2001).

Uma pesquisa realizada na Espanha (n=19) com pacientes que apresentaram DG na infância avaliou o crescimento, relacionando-o aos índices de *insulin-like growth factor* (IGF) no período pré e após 1 ano de TRE. Foi encontrada correlação positiva entre o desvio padrão de estatura e de IGF-I e IGF *binding protein* 3 (IGFBP-3) antes da TRE. Após 1 ano de TRE os níveis de IGF-I e IGFBP-3 normalizaram-se (Rite et al 2003).

### **3.2 Alterações metabólicas da doença de Gaucher que permanecem com a TRE**

O gasto energético basal (GEB) dos pacientes com DG foi avaliado por meio de calorimetria indireta por alguns pesquisadores. O primeiro desses estudos foi realizado por Barton et al (1989), que realizaram avaliação do GEB em 25 pacientes com DG tipo I não tratados e 92 controles saudáveis. O GEB de pacientes e controles foi comparado à equação preditiva de Harris-Benedict. O GEB dos controles foi 5% e o dos pacientes 44% maior do que o previsto pela referida equação. O segundo estudo, foi realizado por Corssmit et al (1995) que realizaram a avaliação do GEB em 7 pacientes adultos com DG tipo I não tratados e 7 controles saudáveis: os pacientes apresentaram GEB aproximadamente 24% maior do que os controles (Corssmit et al 1995). No terceiro trabalho, Hollak et al (1997) deram seguimento ao trabalho realizado por Corssmit, reavaliando o GEB dos sete pacientes após 6 meses de tratamento com alglucerase. Comparando o GEB medido dos pacientes com o previsto pela

equação de Harris-Benedict, no período pré tratamento, ele foi 29% maior do que o previsto e após 6 meses de tratamento ele permaneceu 20% maior (Hollak et al 1997).

Além do gasto energético, outros aspectos do metabolismo foram avaliados pelos mesmos pesquisadores, ou por outros, principalmente sobre o metabolismo da glicose e resistência à insulina, no período pré e pós-tratamento. Os resumos desses estudos encontram-se na Tabela 2.

### **3.3 Alterações advindas da utilização da TRE**

Estudo realizado por Hollak et al (1997) comparando dados pré e pós-TRE em 7 pacientes adultos constatou que após 6 meses de tratamento ocorreu aumento de peso em 6 pacientes (média de 1,7kg). Langeveld et al (2007b) relatou alterações no estado nutricional de pacientes adultos em TRE. O estudo contemplou o acompanhamento de 42 pacientes, 35 em TRE e investigou a relação da TRE com ganho de peso, resistência à insulina e DM2. Antes da TRE não havia nenhum caso de DM2, a mediana de IMC era de  $23\text{kg/m}^2$  e a prevalência de sobrepeso de 16%. Com a TRE, a mediana de IMC passou para  $26\text{kg/m}^2$ , a prevalência de DM2 passou para 8%, a resistência à insulina para 6% e o sobrepeso para 56%. Os não tratados (n=7) apresentaram inicialmente 14% de sobrepeso e após 8 anos 57% e nenhum caso de resistência à insulina ou de DM2.

## **4 - DISCUSSÃO**

### **4.1 A descontinuidade do crescimento de crianças e adolescentes**

Os estudos avaliados eram muito diferentes entre si: a maioria deles não tratou especificamente do crescimento (peso e estatura), às vezes descreveram o crescimento em geral, em outras apenas o peso ou a estatura. A forma de apresentação dos resultados foi muito diferenciada (percentual, percentil, escore Z, aumento em centímetros ou kilogramas, média do parâmetro, etc.) o que tornou muito difícil a comparação entre os estudos. Além disso, alguns estudos misturaram na avaliação pacientes de tipo I e III, o que agregou mais dificuldades na análise dos resultados, já que os pacientes de tipo III podem apresentar especificidades decorrentes da maior gravidade da doença. Apesar disso, tentou-se agrupar alguns achados sobre esse tópico.

As crianças e adolescentes sem tratamento apresentaram tanto peso, quanto estatura abaixo do esperado para a idade. Além disso, quando as manifestações clínicas foram precoces, a DG apresentou-se de forma mais grave e os índices de crescimento ainda mais comprometidos. Em geral, os estudos indicaram que a TRE teve um efeito muito positivo

sobre o crescimento de crianças e adolescentes, ocorrendo um catch-up com o tratamento e melhorando significativamente seus índices de escore Z de peso e estatura. Entretanto, não ficou claro se o conjunto dos pacientes com DG, além da melhoria de seus índices, conseguiu atingir plenamente as expectativas de crescimento de acordo com sua herança genética. Nesse sentido, a atenção é necessária também para crianças e adolescentes que aparentemente estejam com crescimento adequado para a idade, pois podem estar com a estatura abaixo da expectativa quando comparados com a estatura de seus pais (Charrow et al 1998; Zevin et al 1993).

O atraso no crescimento de pacientes com DG ocorre, entre outros fatores, porque a doença aumenta o gasto energético basal (GEB) desses pacientes (Barton et al 1989). Além de déficit ponderal, também se observou atraso na maturação sexual de adolescentes com DG do tipo I (Kauli et al 2000). A princípio, o tratamento levou à retomada dos níveis ideais de crescimento e adequação aos diferentes estágios puberais (Charrow et al 1998). Também foi aventada a possibilidade de que o atraso de crescimento poderia estar relacionado às alterações no eixo IGF de crianças e adolescentes sem tratamento. Considerando a heterogeneidade da doença, é muito importante a continuidade das pesquisas para conhecer melhor os fatores que interferem no metabolismo dos pacientes.

Pelos estudos analisados ainda permaneceram dúvidas em relação à quantidade de enzima necessária ao adequado desenvolvimento de crianças e adolescentes. Como a TRE é um tratamento de alto custo, é fundamental que haja acompanhamento dos pacientes por equipe multidisciplinar, de preferência em centros de referência, para o manejo adequado da menor dose eficaz para a reversão dos sintomas já presentes e prevenção de possíveis danos futuros.

#### **4.2 Alterações metabólicas da doença de Gaucher que permanecem com a TRE**

Os estudos que avaliaram o metabolismo energético de pacientes por calorimetria indireta constataram que a doença provoca hipermetabolismo, o qual seria responsável pelo inadequado crescimento de crianças e adolescentes que não estão em tratamento. A princípio, esse hipermetabolismo não é observado em outras doenças lisossômicas com hepatoesplenomegalia (Barton et al 1989). Após 6 meses de TRE, foi observada uma pequena diminuição no gasto energético dos 7 pacientes avaliados no período pré e pós-TRE (Hollak et al 1995). No entanto, esses pacientes que apresentavam GEB 30% superior ao estimado, permaneceram com ele 20% acima do previsto. Langeveld et al (2007c) avaliaram se o hipermetabolismo apresentado pelos pacientes da pesquisa de Corssmit e Hollak estava

associado com doenças da tireóide, no entanto, não foram encontradas associações entre essas variáveis. Apesar de terem sido aventadas algumas hipóteses para o hipermetabolismo, as suas causas ainda não estão claras na literatura.

Os pacientes com DG encontravam-se com o metabolismo da glicose alterado (Corssmit et al 1995; Hollak et al 1997). Também foram encontradas as seguintes alterações em pacientes com DG, em TRE, em relação aos seus controles: níveis mais baixos de adiponectina no plasma (Langeveld et al 2007a), níveis mais elevados de glicosilceramida e do gangliosídeo GM3 nos pacientes do que nos controles em estado basal (Langeveld et al 2008), níveis maiores de glicose e insulina após sobrecarga e de triglicérides e ácidos graxos (Ucar et al 2008) e maior concentração do gangliosídeo GM3 no plasma associada às condições clínicas (Ghauharali- van der Vlugt et al 2008). Essas alterações indicaram que, embora o tratamento seja muito eficiente na resolução de algumas manifestações da doença, em determinadas alterações metabólicas ele não está atuando com a mesma eficiência. Provavelmente, as consequências desses problemas metabólicos não adequadamente resolvidos se manifestem no futuro durante o período de seguimento desses pacientes e, então, ficarão mais claros os complexos mecanismos dessa doença.

#### **4.3 Alterações advindas com a TRE: excesso de peso, resistência à insulina e Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)**

Estudo conduzido por Langeveld (2007b) em Amsterdam/Holanda com uma coorte de 49 pacientes constatou que, após alguns anos de tratamento com TRE, houve aumento do percentual de pacientes com sobrepeso e DM2. O desenvolvimento de DM2 pode estar relacionado às diversas alterações encontradas no metabolismo da glicose dos pacientes com DG.

A prevalência do excesso de peso não foi diferente da observada em estudos da população em geral; no entanto, o ponto de partida foi bem diferente: os pacientes com DG partiram de um patamar mais baixo de peso ao início de TRE (mesmo considerando as megalias). Conseqüentemente, o aumento de peso foi mais expressivo do que na população em geral. Uma das justificativas da autora para tal achado foi de que a TRE reduziu o hipermetabolismo da DG sem haver, contudo, o ajuste proporcional da ingestão calórica pelos pacientes, ocasionando o ganho de peso superior ao observado em outras populações. No caso de crianças e adolescentes, essa diferença calórica seria canalizada para o crescimento e por isso eles não apresentaram a mesma tendência ao excesso de peso, observada nos adultos em TRE.

O acompanhamento nutricional sistemático aos pacientes com DG permitirá monitorar o desenvolvimento de crianças e adolescentes e observar as alterações no peso dos adultos. Esses devem ser orientados a adequar sua ingestão calórica às reais necessidades energéticas para evitar o excesso de peso, principalmente aumento de gordura na região abdominal – que predispõe à síndrome metabólica- e orientar quanto aos cuidados necessários para minimizar os riscos de resistência à insulina e desenvolvimento de DM2 (*International Diabetes Federation* 2005). Esse cuidado é fundamental para esses pacientes uma vez que a doença causa alteração no metabolismo da glicose.

O indicador mais comum de estado nutricional é o IMC, mas ele apresenta limitação para um diagnóstico nutricional adequado dos pacientes com DG: a) os pacientes podem apresentar organomegalias, mesmo em tratamento; e b) o peso não indica onde se concentra a gordura. Por isso, recomenda-se a utilização de indicadores antropométricos mais detalhados como medidas de dobras cutâneas e circunferências - a de cintura deve ser analisada juntamente com outros parâmetros de imagem para verificar a presença de megalias. O monitoramento constante do quadro clínico e do estado nutricional do paciente por equipe multidisciplinar é fundamental para o manejo adequado do tratamento, tendo em vista a heterogeneidade clínica da doença.

## 5 CONCLUSÃO

A maioria dos estudos encontrados não era específica sobre o estado nutricional e DG. Entretanto, diversos estudos tangenciaram essa temática, principalmente em relação à descontinuidade do crescimento de crianças e adolescentes e o atraso puberal de adolescentes não tratados. Com a TRE, ao mesmo tempo em que o desenvolvimento de crianças e adolescentes tendeu a normalizar-se, permaneceram as alterações no metabolismo energético. Em decorrência da TRE parece ocorrer o aumento de peso em adultos, a resistência à insulina e o desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2. Como a doença é rara, o número dos pacientes avaliado na maioria das pesquisas é pequeno e o tratamento é relativamente recente, acredita-se que mais estudos sejam necessários para avaliar possíveis doenças crônicas associadas a TRE.

**ACKNOWLEDGMENTS:** Ao curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), à equipe do Centro de Referência Estadual para diagnóstico, acompanhamento e tratamento dos pacientes com Doença de Gaucher do Rio Grande do Sul – Brasil.

## REFERÊNCIAS

- Andersson H, Kaplan P, Kacena K, Yee J (2008) Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics* 122(6):1182-90.
- Barton DJ, Ludman MD, Benkov K, Grabowski GA, LeLeiko NS (1989) Resting Energy Expenditure in Gaucher's Disease Type 1: Effect of Gaucher's Cell Burden on Energy Requirements. *Metabolism* 38(12): 1238-1243.
- Bembi B, Zanatta M, Carrozzi M et al (1994) Enzyme replacement treatment in type 1 and type 3 Gaucher's disease. *Lancet* 344(8938):1679-82.
- Biegstraaten M, van Schaik IN, Aerts JM, Hollak CE (2008) Non-neuronopathic - Gaucher disease reconsidered. Prevalence of neurological manifestations in a Dutch cohort of type I Gaucher disease patients and a systematic review of the literature. *J Inherit Metab Dis* 31:337-349
- Cabrera-Salazar MA, Barranger JA (2007) Gaucher Disease: review and perspectives on treatment. In: Barranger JA and Cabrera-Salazar MA, eds. *Lysosomal Storage Disorders* NY-USA, Springer: 319 - 343.
- Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ et al (1998) Gaucher Disease Recommendations on Diagnosis, Evaluation, and Monitoring. *Arch Intern Med* 158(14): 1754-1760.
- Corssmit EP, Hollak CE, Endert E, van Oers MH, Sauerwein HP, Romijn JA (1995) Increased Basal Glucose Production in Type 1 Gaucher's Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 80(9): 2653-2657.
- Drelichman G, Ponce E, Basack N et al (2007) Clinical Consequences of Interrupting Enzyme Replacement Therapy in Children with Type Gaucher Disease. *J Pediatr* 151: 197-201.
- Dweck A, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Bdolach-Avram T, Zimran A, Elstein D. (2002) Type I Gaucher disease in children with and without enzyme therapy. *Pediatr Hematol Oncol* Sep;19(6):389-97.
- El-Beshlawy A, Ragab L, Youssry I et al (2006) Enzyme replacement therapy and bony changes in Egyptian paediatric Gaucher disease patients. *J Inherit Metab Dis* 29(1):92-8.
- Ghauharali-van der Vlugt K, Langeveld M, Poppema A, Kuiper S, Hollak CE, Aerts JM, Groener JE (2008) Prominent increase in plasma ganglioside GM3 is associated with clinical manifestations of type I Gaucher disease. *Clin Chim Acta* 389(1-2):109-13.
- Gielchinsky Y, Elstein D, Green R et al (2001) High prevalence of low serum vitamin B12 in a multiethnic Israeli population. *Br J Haemato*, 115: 707-709.
- Giraldo P, Capablo JL, Alfonso P, Latre P, Garcia B, Pocovi M (2008) Manifestaciones neurológicas en pacientes con enfermedad de Gaucher y en sus familiares. *Med Clin (Barc)* 131(5):175-9
- Grabowski GA, Andria G, Baldellou A et al (2004a) Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr* 163: 58-66.
- Grabowski GA (2004b) Gaucher disease: lessons from a decade of therapy. *J Pediatr* 144:S15-9.

- Grigorescu Sido P, Drugan C, Cret V et al (2007) Outcome of enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease type I. The Romanian experience. *J Inherit Metab Dis* Oct; 30(5):783-9.
- Halperin A, Elstein D, Zimran A (2007) Are symptoms of peripheral neuropathy more prevalent in patients with Gaucher disease? *Acta Neurol Scand* 115:275-278
- Heitner R, Arndt S, Levin JB (2004) Imiglucerase low-dose therapy for paediatric Gaucher disease--a long-term cohort study, *S Afr Med J* 94(8):647-51.
- Hollak CE, Corssmit EP, Aerts JM et al (1997) Differential Effects of Enzyme Supplementation Therapy on Manifestations of Type 1 Gaucher Disease. *Am J Med* 103: 185-191.
- Hruska KS, LaMarca ME, Sidransky E (2007) Gaucher Disease: Molecular Biology and Genotype-Phenotype Correlations. In: Futerman AH, Zimran A, eds. *Gaucher disease* Boca Raton: CRC Taylor & Francis. p: 13-48.
- Ida H, Rennert OM, Ito T, Maekawa K, Eto Y (1998) Type 1 Gaucher disease: phenotypic expression and natural history in Japanese patients. *Blood Cells Mol Dis* 24(1):73-81.
- Ida H, Rennert OM, Kobayashi M, Eto Y (2001) Effects of enzyme replacement therapy in thirteen Japanese pediatric patients with Gaucher disease. *Eur J Pediatr* 160(1): 21-25.
- International Diabetes Federation – IDF (2005) The IDF consensus worldwide definition of metabolic syndrome. Available from: <http://www.idf.org>
- Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD (2006) The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arc Pediatr Adolesc Med* 160: 603-608.
- Kaplan P, Mazur A, Manor O et al (1996) Acceleration of retarded growth in children with Gaucher Disease after treatment with alglucerase. *J Pediatr* 129(1): 149-153.
- Kauli R, Zaizov R, Lazar L et al (2000) Delayed Growth and Puberty in Patients with Gaucher Disease Type 1: Natural History and Effect of Splenectomy and/or Enzyme Replacement Therapy. *IMAJ* 2: 158-163.
- Langeveld M, Scheij S, Dubbelhuis P et al (2007a) Very low serum adiponectin levels in patients with type 1 Gaucher disease without overt hyperglycemia. *Metabolism Clinical and Experimental* 56: 314-319.
- Langeveld M, de Fost M, Aerts JM, Sauerwein HP, Hollak CE (2007b) Overweight, insulin resistance and type II diabetes in type I Gaucher disease patients in relation to enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol Dis* Oct 17: 1-5.
- Langeveld M, Endert E, Wiersinga WM, Aerts JM, Hollak CE (2007c) Hypermetabolism in Gaucher disease type I is not associated with altered thyroid hormone levels. *JIMD Short Report*, 089 Online. DOI 10.1007/s10545-007-0715-7
- Langeveld M, Ghauharali KJ, Sauerwein HP et al (2008) Type I Gaucher Disease, a Glycosphingolipid Storage Disorder, is Associated with Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 93(3):845-851.
- MacKenzie JJ, Amato D, Clarke JT (1998) Enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: the early Canadian experience. *CMAJ* 17; 159(10):1273-8.



Mikosch P, Reed M, Stettner H, Baker R, Mehta AB, Hughes DA (2009) Patients with Gaucher disease living in England show a high prevalence of vitamin D insufficiency with correlation to osteodensitometry. *Molecular Genetics and Metabolism* 96: 113–120

Mistry PK, Abrahamov A (1997) A practical approach to diagnosis and management of Gaucher's disease. *Bailliers Clin Haematol* 10:817-38.

Oliveira MCLA, Oliveira BM, Queirós E, Viana MB (2002) Aspectos clínicos e nutricionais da doença de Gaucher: estudo prospectivo de 13 crianças em um único centro. *J Pediatr (Rio J)* 78 (6): 517-522.

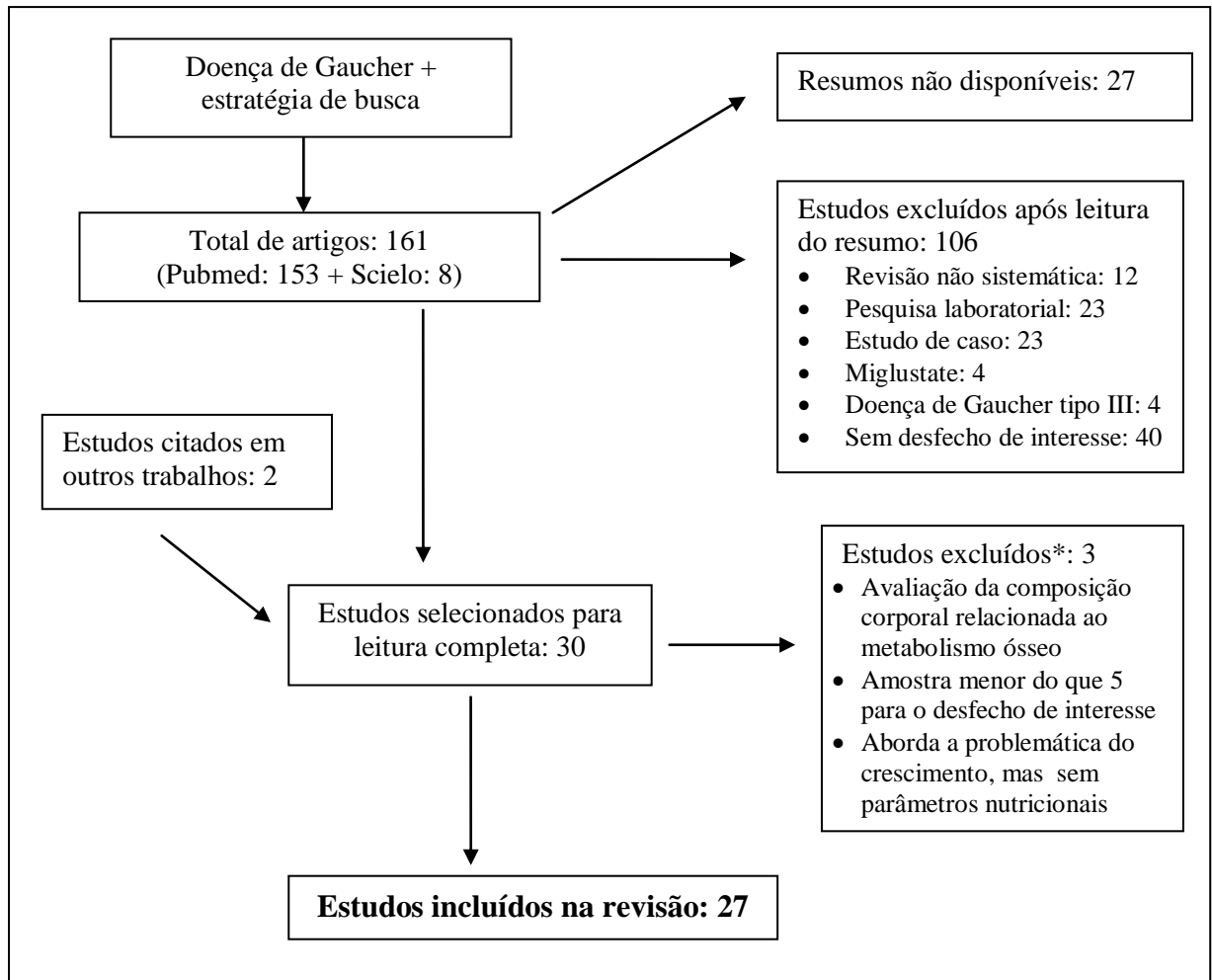
Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H et al (2004) Therapeutic Goals in the Treatment of Gaucher Disease. *Seminars in Hematology* 41(4) Suppl.5: 4-14.

Rite S, Baldellou A, Giraldo P et al (2002) Insulin-like growth factors in childhood-onset Gaucher disease. *Pediatr Res* 52(1):109-12.

Sobreira EAP, Bruniera P (2008) Avaliação de dois anos de tratamento da doença de Gaucher tipo I com terapia de reposição enzimática em pacientes do estado de São Paulo, Brasil. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter* 30 (3): 193-201.

Tanphaichitr VS, Suvatte V, Mahasandana C et al (1999) Gaucher's disease;thirty-two years experience at Siriraj Hospital. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 30 Suppl 2:143-7.

Ucar SK, Coker M, Argin M et al (2008) A cross-sectional, mono-centric pilot study of insulin resistance in enzyme replacement therapy patients with Gaucher Type I without overweight. *Mol Genet Metab* 2009 96(1)50-51.



**Figura 1** Diagrama da estratégia de busca utilizada na presente revisão da literatura (para detalhes, ver item métodos).

*\*não preenchem critérios de inclusão*

**Quadro 1 Prevalência de baixo peso e de baixa estatura em pacientes com doença de Gaucher tipo I: dados pré-tratamento**

<b>País</b>	<b>Autor</b>	<b>Amostra &lt;18 anos</b>	<b>Baixo peso (&lt;p3)</b>	<b>Baixa estatura (&lt;p3)</b>
Israel	Zevin et al 1993	34	26%	30%
Itália	Bembi et al 1994	6	50%	50%
ICGGR*	Kaplan et al 1996	99	-	50% <sup>a</sup>
Japão	Ida et al 1998	23	10%	74%
Canadá	MacKenzie, Amato & Clarke 1998	15	-	47%
Tailândia	Tanphaichitr et al 1999)	20	100% <sup>b</sup>	100% <sup>b</sup>
Israel	Kauli et al 2000	57	-	63% <sup>c</sup>
Brasil	Oliveira et al 2002	13	15% <sup>b</sup>	31% <sup>b</sup>
ICGGR*	Kaplan et al 2006	887	-	34%
Argentina	Drelichman et al 2007	5	60%	80%
Itália	Grigorescu et al 2007	6	-	33%
Brasil	Sobreira e Bruniera 2008	41	-	46%
ICGGR*	Andersson et al 2008	702	-	42% <sup>a</sup>

ICGGR= International Collaborative Gaucher Group Registry

*a* – Menor do que percentil 5

*b* – Menor ou igual 2 desvio-padrão

*c* – referente ao atraso do crescimento na infância (19/30)

**Quadro 2 Doença de Gaucher: alterações metabólicas de pacientes tratados e não tratados**

AUTORES	PAÍS	AMOSTRA	OBJETIVO DO ESTUDO	DELINEAMENTO	RESULTADOS
Corssmit et al 1995	Holanda	7 pacientes não tratados e 7 controles	Avaliar o metabolismo da glicose e dos ácidos graxos	Estudo caso-controle pareado.	Após infusão contínua de [3- <sup>3</sup> H] glicose, a produção basal de glicose foi aproximadamente 30% maior nos pacientes do que nos controles e a concentração de insulina também foi um pouco maior nos pacientes. As diferenças na produção basal de glicose não se relacionaram com a concentração de insulina no plasma, nem com outros hormônios glicoregulatórios.
Hollak et al 1997	Holanda	7 pacientes pré e pós-TRE e 7 controles	Avaliar o efeito da TRE nos parâmetros clínicos e metabólicos	Estudo caso-controle pareado.	Continuação do estudo de Corssmitt, com reavaliação dos parâmetros dos pacientes após 6 meses de TRE. O aumento da produção basal de glicose persistiu mesmo com a utilização da TRE. Os pacientes aumentaram de peso no período.
Langeveld et al 2007c	Holanda	26 pacientes pré e pós-TRE e 26 controles	Comparar adiponectina no soro em uma coorte de pacientes antes e durante o tratamento	Estudo de coorte e caso-controle pareado	Os níveis de concentração de adiponectina encontraram-se reduzidas nos pacientes com DG. Não houve correlação entre os níveis de adiponectina e de glicose e insulina. Com a TRE os níveis de concentração de adiponectina subiram, mas ainda permaneceram abaixo do nível dos controles.
Langeveld et al 2008	Holanda	6 pacientes (3 em TRE -pouco responsivos, e 3 não tratados) 6 controles	Estudar a influência do armazenamento de glicosíngolipídios no metabolismo da glicose e ácidos graxos.	Estudo caso-controle	No estado basal, os níveis de glicosilceramida e do gangliosídeo GM3, no plasma, foram mais elevados nos pacientes do que nos controles. A captação de glicose mediada por insulina - IMGU foi menor nos pacientes (n=5) do que nos controles. A supressão da lipólise por meio da insulina tendeu a ser menos efetiva em pacientes com DG.
Ucar et al 2008	Turquia	14 pacientes em TRE sem sobrepeso e 14 controles.	Avaliar a resistência à insulina em pacientes em TRE, sem sobrepeso.	Estudo transversal, monocêntrico caso-controle.	Um paciente apresentou resistência à insulina. A diferença entre a mediana de glicose dos pacientes e dos controles após sobrecarga foi significativa. Os níveis de insulina foram significativamente maiores nos pacientes do que nos controles. Os triglicerídeos e ácidos graxos também foram maiores nos pacientes com DG. Elevados níveis de insulina foram positivamente correlacionados com ácidos graxos livres, triglicerídeos e escore de gravidade.
Ghauharali-van der Vlugt et al 2008	Holanda	40 pacientes tratados e 30 controles	Determinar a GM3 no plasma dos pacientes com DG	Estudo caso-controle	A concentração de glicosilceramida e do gangliosídeo GM3 no plasma foi significativamente maior do que nos controles. A dos pacientes esplenectomizados foi maior do que a dos não esplenectomizados. As concentrações plasmáticas de GM3 se correlacionaram significativamente com a atividade da chitotriosidase no plasma, a gravidade geral da doença e a hepatomegalia.

DG – Doença de Gaucher; DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2; TRE – Terapia de Reposição Enzimática.

## 4.2 – OUTRAS ANÁLISES REALIZADAS

### 4.2.1 – Estado nutricional dos pacientes

As informações completas sobre os índices nutricionais apresentados pelos pacientes com doença de Gaucher encontram-se na Tabela 3. O estado nutricional dos pacientes com doença de Gaucher tipo I, avaliado pelo IMC, indicou: no grupo dos adultos (n=9) cinco pacientes encontravam-se eutróficos e quatro com sobrepeso; no grupo dos pacientes sem tratamento (n=4), três encontravam-se eutróficos e um com sobrepeso; grupo dos adolescentes (n=5) indicou um paciente com sobrepeso e os demais eutróficos. Em relação à estatura, todos os adolescentes estavam com índices adequados. A avaliação da circunferência da cintura foi realizada somente para pacientes adultos. Cinco apresentaram índices superiores ao indicado. Dos pacientes com doença de Gaucher tipo III, dois apresentaram desnutrição e uma paciente encontrava-se eutrófica, dados retrospectivos do estado nutricional destes pacientes encontram-se na Figura 7 e o resultado da avaliação de ingestão alimentar na Figura 8.

Pelo IMC, avaliando separadamente os pacientes sem tratamento (n=4, Tabela 2, pacientes 5, 6, 7 e 13), um paciente encontrava-se com desnutrição leve, dois eutróficos e um com pré-obesidade.

Para ver se o tratamento com imiglucerase estimulava o aumento de peso, correlacionou-se o IMC com o tempo de TRE encontrando-se os seguintes resultados:  $r = 0,03$ ;  $p = 0,9$ ).

#### 4.2.1.1 – Discussão do estado nutricional dos pacientes

O IMC apresenta limitações quando utilizado como único parâmetro para os pacientes com DG, pois o peso pode encontrar-se distorcido pelas organomegalias, comuns nesses pacientes. Relacionar este índice com as características da doença e com outros indicadores de estado nutricional pode auxiliar na minimização de vieses. A utilização de índices, referentes às dobras e circunferências, pode fornecer dados complementares importantes para o monitoramento do estado nutricional. A medida da circunferência da cintura constitui-se em um parâmetro importante para

monitorar a obesidade abdominal, fator de risco para Diabetes Mellitus tipo 2, tendo em vista a suscetibilidade desses pacientes. Contudo, essa medida pode ser afetada pelas organomegalias, sendo conveniente compará-la com outros parâmetros, tais como: ecografia, ressonância, etc.

A maioria dos pacientes avaliada neste estudo encontrava-se eutrófica; no entanto, mais de um terço deles (5 pacientes) apresentavam pré-obesidade (1 adolescente e 4 adultos). Dos cinco pacientes com circunferência de cintura acima do recomendado, observou-se que em dois deles esse índice poderia estar afetado pelas megalias, pois as medidas aferidas encontravam-se próximas do limite superior e os pacientes apresentavam expressiva esplenomegalia; nos demais, entretanto, ela reflete a presença de gordura abdominal, que pode encontrar-se presente mesmo em pacientes com IMC adequado. Tanto para os pacientes adultos quanto para os adolescentes, a avaliação nutricional pelo IMC e pelos demais índices foi concordante com uma exceção: um paciente encontrava-se eutrófico pelo IMC, mas com medidas da circunferência da cintura e das dobras cutâneas tricipital e subescapular indicando excesso de peso.

O diagnóstico nutricional dos 4 pacientes sem TRE indicou que dois encontravam-se desnutridos, um eutrófico e um com sobrepeso. A paciente 5 encontrava-se com o escore z de IMC para a idade adequado, no entanto, os exames de imagem indicavam expressiva hepatoesplenomegalia de modo que ela foi considerada desnutrida. A paciente 7, apresentava um IMC levemente abaixo do adequado, no entanto, apresentava hepatomegalia importante de modo que sua desnutrição era bem mais importante do que a indicada pelo IMC.

A avaliação nutricional de pacientes com doença de Gaucher tipo III é bastante complexa em decorrência das deformidades ósseas. A estatura dos três pacientes não é passível de ser aferida adequadamente, desse modo o IMC não é um indicador confiável. Da mesma forma, existem dificuldades na avaliação da circunferência da cintura e da dobra subescapular. Não foi encontrada na literatura nenhuma referência quanto à avaliação nutricional desses pacientes, de forma que não sabemos se os pacientes de tipo III de outros lugares apresentam problemas ósseos similares, nem mesmo se tem a mesma tendência a desnutrição observada nos pacientes acompanhados no CRDG. Como esses pacientes têm uma forma da doença mais grave, ao início do tratamento estavam com um grau de desnutrição muito acentuado. É possível que a ingestão alimentar inadequada, somada a

gravidade da doença e ao hipermetabolismo apresentado, contribua para a desnutrição presente em dois dos pacientes.

Alguns estudos referem aumento de peso e sobrepeso em adultos em tratamento (HOLLAK et al., 1997, LANGEVELD et al., 2007b). Os dados encontrados no presente estudo não confirmaram esses achados: nenhum dos pacientes acompanhados no CRDG apresentou obesidade. Também não se encontrou correlação entre o tempo de TRE e o IMC dos pacientes.

#### **4.2.2 – Comparação entre o GEB dos pacientes com doença de Gaucher tipo I e tipo III**

Comparando o grupo de pacientes com doença de Gaucher tipo I e idade inferior a 24 anos (n= 6) com o grupo dos pacientes de tipo 3 (n= 3) encontrou-se os seguintes dados de idade e de IMC respectivamente:  $16,6 \pm 3,8$  anos e  $16,8 \pm 4,3$  anos;  $21,5 \pm 2,1\text{kg/m}^2$  e  $19,2 \pm 4,1\text{kg/m}^2$ . Em relação ao tratamento, quatro (4/6) pacientes com doença de Gaucher tipo I e dois (2/3) de tipo III estavam em tratamento (pacientes de tipo I, dose de 30UI/kg/inf e os de tipo III 30 e 60UI/kg/inf cada paciente).

Comparando o GEB desses pacientes com doença de Gaucher tipo I e a dos pacientes com tipo III foram encontrados os seguintes valores, respectivamente: (pacientes tipo I =  $28,2 \pm 3,7$  kcal/kg/dia; tipo III =  $41,5 \pm 11,6$  kcal/kg/dia;  $p=0,03$ ).

##### **4.2.2.1 – Discussão sobre a comparação entre o GEB dos pacientes com doença de Gaucher tipo I e tipo III**

Tanto os pacientes com doença de Gaucher tipo I quanto os de tipo III apresentaram hipermetabolismo, sendo que estes mostraram um hipermetabolismo significativamente mais acentuado. Os dados sugerem que a desnutrição possa estar relacionada com hipermetabolismo e que este seja consequência da maior gravidade da doença.

### 4.2.3 O GEB medido por calorimetria indireta e as equações preditivas

Os resultados da avaliação do GEB dos pacientes com doença de Gaucher tipo I e de seus controles estão apresentados na Tabela 4. Nesta também está descrito o percentual de erro apresentado por 5 equações preditivas selecionadas em relação ao GEB medido. Os resultados das correlações entre o GEB medido de pacientes e controles e o encontrado pelas equações encontram-se na Tabela 5. Os resultados da comparação entre o GEB medido e o estimado para todos os pacientes com doença de Gaucher encontram-se na Tabela 6.

Os resultados individualizados da avaliação do GEB dos pacientes com doença de Gaucher tipo III são os seguintes: paciente 15 (sexo masculino, 12 anos, sem tratamento) foi de 1134 kcal/dia, com índice de adequação em relação a equação preditiva de Harris-Benedict de 114% e em relação à equação de Schofield de 101,5%; paciente 16 (sexo masculino, 17 anos, em TRE a 15 anos com dose de enzima de 60UI/kg) foi de 2239 kcal/dia com índice de adequação em relação a Harris-Benedict de 172% e em relação à equação de Schofield de 158%; e, paciente 17 (irmã do paciente 2, sexo feminino, 20 anos, em TRE a 15 anos e com dose de enzima de 30UI/kg) foi de 1574 com índice de adequação em relação à Harris Benedict de 116% .

#### 5.2.3.1 Discussão referente ao GEB medido por calorimetria indireta e as equações preditivas

Comparando os pacientes com doença de Gaucher tipo I e os seus controles, observou-se que a diferença de GEB apresentada é significativa. A diferença entre os dois grupos se manteve, mesmo quando separados por condição de tratamento e por faixa etária. Essa diferença somente não foi significativa em relação aos não tratados e aos menores de 18 pacientes/controles com idade igual ou menor a 18 anos, provavelmente devido ao tamanho amostral. O percentual de erro entre o GEB medido e o estimado por Harris-Benedict variou para os pacientes de 4 a 10% e para os controles de -11 a -20%. A equação de Schofield para  $\leq 18$  anos e a da



FAO/OMS/UNU para  $> 18$  anos tiveram o menor percentual de erro para os pacientes.

A maior correlação encontrada entre o medido e o estimado para os pacientes com DG tipo I ocorreu no grupo dos pacientes  $\leq 18$  anos e as equações de Harris-Benedict e de Schofield. Para os  $> 18$  anos a maior correlação foi com a equação da FAO/OMS/UNU.

Foram significativamente diferentes as médias entre o GEB medido e o previsto por Harris-Benedict para todos os pacientes, para os  $> 18$  anos e para todos os de tipo I, bem como o estimado por Mifflin e por Owen para  $>$  de 18 anos. A maior proximidade entre a média de GEB prevista com a medida ocorreu, para pacientes com DG tipo I, com a equação de Schofield para  $\leq 18$  anos e com a FAO/OMS/UNU para adultos.

Os dados encontrados no presente estudo indicaram que os pacientes com doença de Gaucher, mesmo em TRE, continuam apresentando um GEB maior do que os controles e do que o estimado pelas equações preditivas avaliadas. A princípio, os dados sugerem que as equações de Schofield para pacientes  $\leq 18$  anos e a da FAO/OMS/UNU, são as mais indicadas quando não há possibilidade de aferir o GEB por calorimetria indireta dos pacientes com doença de Gaucher.

Considerando a heterogeneidade dos pacientes, também em relação ao estado nutricional, acredita-se que seja muito importante o desenvolvimento de mais pesquisas na área do metabolismo energético para esclarecer melhor as lacunas existentes e, por consequência, atuar na prevenção dos problemas nutricionais desses pacientes.

## CONCLUSÕES

Este trabalho tinha como meta avaliar o estado nutricional e o gasto energético basal por meio de calorimetria indireta dos pacientes com doença de Gaucher em acompanhamento no Centro de Referência do Rio Grande do Sul (CRDG). Para alcançar este objetivo geral foram traçados alguns objetivos específicos os quais estão abaixo descritos com as respectivas conclusões após a efetivação da pesquisa.

### 5.1 CONCLUSÕES POR OBJETIVOS

#### ✓ **Objetivo 1**

*Comparar o GEB, medido por calorimetria indireta, dos pacientes com doença de Gaucher com o dos controles.*

Os pacientes com doença de Gaucher apresentaram GEB significativamente maior do que os controles. Os pacientes com doença de Gaucher tipo I têm hipermetabolismo. Os pacientes de tipo III, comparados aos de tipo I, parecem ter um hipermetabolismo ainda mais acentuado.

#### ✓ **Objetivo 2**

*Comparar o GEB, medido por calorimetria indireta, dos pacientes com doença de Gaucher com o GEB estimado pela equação de Harris-Benedict (1919).*

Os pacientes com doença de Gaucher de tipo I e III apresentaram GEB medido maior do que o estimado pela equação de Harris-Benedict. Os controles apresentaram um GEB medido significativamente menor do que o estimado. Diferentemente do que o apresentado pelos controles, os pacientes com doença de Gaucher têm um GEB maior do que o estimado pela equação de Harris-Benedict.

### ✓ **Objetivo 3**

*Relacionar o GEB dos pacientes com doença de Gaucher com a existência de hepatomegalia e/ou esplenomegalia.*

Os valores de GEB não se associaram a presença ou ausência de megalias.

### ✓ **Objetivo 4**

*Avaliar o efeito da TRE no GEB, medido por calorimetria indireta, dos pacientes com doença de Gaucher.*

As variáveis relacionadas ao tratamento (idade de início, tempo de TRE e quantidade de enzima) com imiglucerase não se associaram ao GEB. Os pacientes com doença de Gaucher, independente de estar ou não em TRE, apresentaram um GEB significativamente maior do que os controles. A TRE não consegue normalizar o hipermetabolismo desses pacientes.

### ✓ **Objetivo 5**

*Avaliar o estado nutricional dos pacientes com doença de Gaucher.*

Os pacientes com doença de Gaucher tipo I sem tratamento parecem estar mais suscetíveis a apresentar baixo peso. Em tratamento, tendem a apresentar estado nutricional adequado ou sobrepeso enquanto que os de tipo III, mesmo em tratamento com imiglucerase, estão mais suscetíveis à desnutrição.

### ✓ **Objetivo 6**

*Relacionar o estado nutricional dos pacientes com doença de Gaucher com o GEB medido por calorimetria indireta*

O GEB não mostrou associação com o estado nutricional dos pacientes com doença de Gaucher tipo I. Em relação aos pacientes de tipo III, os dados sugerem que a desnutrição possa estar relacionada com hipermetabolismo.

## 5.2 CONSIDERAÇÕES FINAIS

### 5.2.1 Dificuldades encontradas

As principais dificuldades do estudo consistiram em:

- ✓ A epidemia de gripe H1N1 no inverno de 2009 interferiu no andamento do estudo de duas maneiras: em um primeiro momento, aumentou o índice de absenteísmo às consultas de rotina; em agosto, por determinação da direção do HCPA, as mesmas foram reagendadas para os meses subsequentes. Isso provocou atraso no andamento da pesquisa, inviabilizando a realização de algumas avaliações.
- ✓ O local de realização da calorimetria: os planos originais previam a realização da calorimetria no HCPA. Em decorrência do atraso na aquisição e recebimento do ergoespirômetro, não foi possível a realização das avaliações no HCPA. Desse modo, elas foram realizadas no Laboratório de Pesquisa do Exercício (LAPEX), na Escola de Educação Física (ESEF) da UFRGS.
- ✓ A agenda do LAPEX, na ESEF, estava com pouca disponibilidade de horário devido a diversas pesquisas simultâneas: como foram realizadas muitas avaliações (34 ao todo) e, às vezes, apenas uma ou duas por manhã, a pesquisa estendeu-se por mais tempo do que a previsão inicial.
- ✓ O local de moradia dos pacientes: a maioria dos pacientes reside em cidades do interior do Estado e depende do transporte municipal para ir até o HCPA. Em decorrência disso, alguns tiveram dificuldades para deslocarem-se nos dias e horários agendados, porque dependiam da disponibilidade de transporte.
- ✓ O horário da calorimetria (das 7 às 9 horas da manhã) e o protocolo da mesma inviabilizaram que alguns pacientes e, principalmente, possíveis controles participassem do estudo devido ao jejum de 12h com abstinência de fumo e álcool nesse período.
- ✓ Os pacientes realizam uma infusão do medicamento a cada 14 dias, têm acompanhamento de rotina no ambulatório de genética e, além disso, realizam

um conjunto de exames hematológicos e de imagem a cada 6 ou 12 meses conforme o exame. Alguns pacientes alegaram não possuir disposição para avaliações não obrigatórias.

- ✓ A contaminação no laboratório produtor da enzima, com diversos comunicados de que a mesma iria faltar para os pacientes: alguns pacientes deixaram de ser contatados para a avaliação porque se corria o risco de agendar a avaliação e, devido à falta de enzima, o paciente não estar em TRE regular.

### **5.2.2 As perspectivas de continuidade do trabalho**

Existem perspectivas de continuidade do trabalho tanto em termos práticos quanto teóricos:

- ✓ Pretende-se a incorporação permanente de nutricionista na equipe do CRDG com o intuito de monitorar o estado nutricional dos pacientes, orientando-os em relação a uma alimentação saudável e esclarecendo suas dúvidas quanto a alimentação.
- ✓ Pretende-se continuar a pesquisa no intuito de entender melhor os complexos mecanismos bioquímicos que interferem no metabolismo energético desses pacientes:
  - correlacionando o nível de citocinas do plasma com o GEB.
  - avaliando o GEB dos demais pacientes.
- ✓ Pretende-se concluir os dois artigos que estão em andamento.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDERSSON H et al.,. **Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1.** *Pediatrics*, 2008. 122(6):1182-90.
- BARTON, D. J. et al. **Resting Energy Expenditure in Gaucher's Disease Type 1: Effect of Gaucher's Cell Burden on Energy Requirements.** *Metabolism*, 1989; 38(12): p. 1238-1243.
- BEMBI B, et al (1994) **Enzyme replacement treatment in type 1 and type 3 Gaucher's disease.** *Lancet*, 1994, 344(8938):1679-82.
- BIEGSTRAATEN M, **Non-neuronopathic - Gaucher disease reconsidered. Prevalence of neurological manifestations in a Dutch cohort of type I Gaucher disease patients and a systematic review of the literature.** *J Inherit Metab Dis*, 2008; 31:337-349
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE/SAS. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Gaucher.** Portaria SAS/MS nº 449, de 08 de julho de 2002. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/gaucher\\_pcdt.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/gaucher_pcdt.pdf) Acesso em 05. mai. 2008.
- CABRERA-SALAZAR M A and BARRANGER J A. Gaucher Disease: review and perspectives on treatment. In: BARRANGER J A and CABRERA-SALAZAR, M A. **Lysosomal Storage Disorders.** NY-USA, Springer, 2007. p. 319 - 343.
- CHARROW J et al. **Gaucher Disease Recommendations on Diagnosis, Evaluation, and Monitoring.** *Arch Intern Med*, 1998; 158(14): 1754-1760.
- COMPHER C. et al. **Best practice methods to apply to measurement of resting metabolic rate in adults: a systematic review.** *J Am Diet Assoc.* 2006 Jun;106(6):881-903.
- CORSSMITT, E P M. et al. **Increased Basal Glucose Production in Type 1 Gaucher's Disease.** *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1995, 80(9), p. 2653-2657.
- CRUZ, C.M; SILVA A.F. E ANJOS L.A. **A taxa metabólica é superestimada pelas equações preditivas em universitárias do Rio de Janeiro, Brasil.** *Archivos Latinoamericanos de Nutricion*, 1999, 49(3): 232-237.
- DIENER, J.R.C.. **Calorimetria indireta.** *Rev. Assoc. Med. Bras.* [online]. 1997, vol.43, n.3, pp. 245-253.
- DRELICHMAN, G. et al. **Clinical Consequences of Interrupting Enzyme Replacement Therapy in Children with Type Gaucher Disease.** *The Journal of Pediatrics*, 2007(August): p 197-201.
- DWECK A, et al. **Type I Gaucher disease in children with and without enzyme therapy.** *Pediatr Hematol Oncol.* 2002; Sep;19(6):389-97.
- EL-BESHLAWY A, et al. **Enzyme replacement therapy and bony changes in Egyptian paediatric Gaucher disease patients.** *J Inherit Metab Dis.*, 2006; Feb; 29(1):92-8.
- ELSTEIN D & ZIMRAN A. **Review of the safety and efficacy of imiglucerase treatment of Gaucher disease.** *Biologics: Targets & Therapy.* 2009; 3:407-417

- ELWYN, D. H, KINNEY J. M and ASKANAZI J. **Energy expenditure in surgical patients.** *Surg Clin North Am* 1981; 61: 545-56.
- FAO/WHO/UNU. **Energy and protein requirements.** Geneva: WHO; 1985. WHO Technical Report Series.
- FOST, M. et al. **Gaucher disease: from fundamental research to effective therapeutic interventions.** *Neth J Med*, 2003; 61 (1): 3-8.
- FRANKEL M, ZIMRAN A, ELSTEIN D. **Current perception threshold testing for peripheral neuropathy in type I Gaucher disease.** *Haema*, 2006; 9(2): 264-269.
- FRANKENFIELD D., ROTH-YOUSEY L., COMPHER C. **Comparison of predictive equations for resting metabolic rate in healthy nonobese and obese adults: a systematic review.** *J Am Diet Assoc.* 2005 May;105(5):775-89.
- FRISANCHO A. R. **New norms of upperlimb fat and muscle areas for assessment of nutritional status.** *Am J Clin Nutr.* 1981: 34 pp 2540-2545.
- FRISANCHO, A. R. **Anthropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status.** Michigan, The University of Michigan Press, 1990. 189p.
- FUTERMAN, A. H. Cellular pathology in Gaucher Disease. In: FUTERMAN AH, ZIMRAN A, eds. **Gaucher disease.** Boca Raton: CRC Taylor & Francis p: 97-108.
- GHAUHARALI-VAN DER VLUG K et al. **Proeminent increase in plasma ganglioside GM3 is associated with clinical manifestations of type I Gaucher disease.** *Clin Chim Acta.* 2008; 389 (1-20): 109-13.
- GIELCHINSKY Y et al **High prevalence of low serum vitamin B12 in a multiethnic Israeli population.** *Br J Haematol*, 2001; 115: 707-709.
- GIRALDO P et al. **Manifestaciones neurológicas en pacientes con enfermedad de Gaucher y en sus familiares.** *Med Clin (Barc)*, 2008; 131(5):175-9
- GRABOWSKI GA et al. **Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements.** *Eur J Pediatr.* 2004b; 163: 58-66.
- GRABOWSKI GA. **Gaucher disease: lessons from a decade of therapy.** *J Pediatr.* 2004a; 144:S15-9.
- GRIGORESCU SIDO P, et al. **Outcome of enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease type I. The Romanian experience.** *J Inherit Metab Dis*; 2007; Oct; 30(5):783-9.
- HALPERIN A, ELSTEIN D, ZIMRAN A. **Are symptoms of peripheral neuropathy more prevalent in patients with Gaucher disease?** *Acta Neurol Scand*, 2007; 115:275-278
- HARRIS J. A., BENEDICT F. G.. **A biometric study of basal metabolism in man.** Washington, DC: Carnegie Institute of Washington; 1919.
- HEITNER R, ARNDT S, LEVIN JB. **Imiglucerase low-dose therapy for paediatric Gaucher disease--a long-term cohort study.** *S Afr Med J*, 2004; Aug; 94(8):647-51.
- HENRY, C J K. **Basal metabolic rate studies in humans: measurement and development of new equations.** *Public health Nutrition*, 2005: 8 (7A), 1133-1152.

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

HRUSKA KS, LAMARCA ME, SIDRANSKY E (2007) Gaucher Disease: Molecular Biology and Genotype-Phenotype Correlations. In: FUTERMAN AH, ZIMRAN A, eds. **Gaucher disease.** Boca Raton: CRC Taylor & Francis. p: 13-48.

HRUSKA KS, LAMARCA ME, SIDRANSKY E. Gaucher Disease: Molecular Biology and Genotype-Phenotype Correlations. In: Futerman AH, Zimran A, eds. **Gaucher disease.** Boca Raton: CRC Taylor & Francis, 2007 p: 13-48.

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

IDA H, et al. **Type 1 Gaucher disease: phenotypic expression and natural history in Japanese patients.** Blood Cells Mol Dis. 1998; Mar; 24(1):73-81.

International Diabetes Federation – IDF (2005) The IDF consensus worldwide definition of metabolic syndrome. Available from: <http://www.idf.org>

KAPLAN P, et al **The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis.** *Arc Pediatr Adolesc Med*, 2006; 160: 603-608.

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

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

KRUG, BK et al. **The management of Gaucher disease in developing countries: a successful experience in southern Brazil.** Public Health Genomics. 2009, v. 1, p. 1-7.

LANGEVELD, M et al. **Very low serum adiponectin levels in patients with type 1 Gaucher disease without overt hyperglycemia.** Metabolism Clinical and Experimental. 2007a, 56: 314-319.

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. 2008a, 40(3): 428-432.

LANGEVELD, M et al. **Hypermetabolism in Gaucher disease type I is not associated with altered thyroid hormone levels.** JIMD Short Report. 089: 2007b. Online.

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

MACKENZIE JJ, AMATO D, CLARKE JT. **Enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: the early Canadian experience.** *CMAJ*, 1998; Nov 17; 159(10):1273-8.



- MIKOSCH P, et al. **Patients with Gaucher disease living in England show a high prevalence of vitamin D insufficiency with correlation to osteodensitometry.** *Molecular Genetics and Metabolism*, 2009; 96: 113–120
- MISTRY, PK; ABRAHAMOV, A. **A practical approach to diagnosis and management of Gaucher's disease.** *Bailliers Clin Haematol* 1997; 10:817-38.
- OLIVEIRA, MCLA, et al. **Aspectos clínicos e nutricionais da doença de Gaucher: estudo prospectivo de 13 crianças em um único centro.** *Jornal de Pediatria*, 2002, 78 (6): 517-522.
- PICON P et al. Doença de Gaucher. In: .Picon P, Beltrame A, editors. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.** Brasília: Ministério da Saúde, 2002: 217-234.
- RITE S, et al. **Insulin-like growth factors in childhood-onset Gaucher disease.** *Pediatr Res*,2002; Jul 52(1):109-12.
- SCHIFFMANN R; VELLODI A. Neuronopathic Gaucher Disease. In: FUTERMAN AH, ZIMRAN A, eds. **Gaucher disease.** Boca Raton: CRC Taylor & Francis, 2007. p:175-196.
- SCHOFIELD, W. N. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985; 39c (1s):5-42.
- SOBREIRA E. et al. **Phenotypic and genotypic heterogeneity in Gaucher disease type 1: A comparison between Brazil and the rest-of-the-world.** In: *Molecular Genetics and Metabolism* 90 (2007) 81-86.
- SOBREIRA, Elisa A. P. e BRUNIERA, Paula. **Avaliação de dois anos de tratamento da doença de Gaucher tipo I com terapia de reposição enzimática em pacientes do estado de São Paulo, Brasil.** *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [online]. 2008, vol. 30, no. 3, pp. 193-201.
- UCAR, SK, et al. **A cross-sectional, mono-centric pilot study of insulin resistance in enzyme replacement therapy patients with Gaucher Type I without overweight.** *Molecular Genetics and Metabolism.* (2008), doi:10.1016/j.ymgme.2008.10.001.
- VOET, Donald; VOET, Judith G.; PRATT, Charlotte W. **Fundamentos de Bioquímica.** Tradução de Arthur Germano Fett Neto et al. Porto Alegre: Artmed, 2002. xxiii, 930, [87] p., il. color. + 1 CD-ROM.
- WAHRLICH, V, ANJOS L.A, GOING S.B e LOHMAN T.H. **Basal metabolic rate of Brazilians living in the Southwestern United States.** *European Journal of Clinical Nutrition.* 2007; 61 (2):289-293
- WAHRLICH, V. e ANJOS L.A. **Validação de equações de predição da taxa metabólica basal em mulheres residentes em Porto Alegre, Brasil.** *Ver Saúde Pública.* 2001; 35(1):39-45.
- WEINREB, N. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher Disease. In: BARRANGER J A and CABRERA-SALAZAR, M A. **Lysosomal Storage Disorders.** NY-USA, Springer, 2007. p. 345-370.
- WEINREB, N. et al. **Imiglucerase (Cerezyme®) improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease.** *Clinical Genetics*, 2007: 71: 576-588.

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

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

WHO (World Health Organization). **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Geneva, Switzerland, 1997 (Report nº 981).

WHO (World Health Organization). **Multicentre Growth Reference Study Group**. WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: WHO; 2006.

WHO (World Health Organization). **Growth reference data for 5-19 years**. 2007. <<http://www.who.int/growthref/en/>> acesso em: 21/06/2010.

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

ZIMRAN, A. et al. **The natural history of adult type I Gaucher disease: clinical, laboratory, radiologic and genetic features of 53 patients**. Medicine (Baltimore). 1992; 71: 337-353.

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

## **7 APÊNDICES**

**APÊNDICE 1:Tabela 2 Gasto energético basal na doença de Gaucher: resumo de caracterização clínica dos pacientes (n=17)**

Nº	Sexo	Idade (anos)	TRE	Tempo Trat (anos)	Dose Enz (UI/k/inf)	Peso (kg)	Estatura (cm)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	GEB pré-TRE (kcal/dia)	GEB pós-TRE (kcal/dia)	Hepato-megalia <sup>1</sup>	Espleno-megalia <sup>1</sup>	IEG <sup>2</sup>	Comorbidades	Medicações em uso
1	M	13,3	Sim	4,8	30	62,7	162,0	23,9	-	1799	Não	Sim	1	-	-
2	F	14,6	Sim	6,8	30	54,6	158,0	21,9	-	1221	Não	Sim	1	-	-
3	M	15,0	Sim	12,3	30	68,4	187,0	19,6	-	2257	Não	Sim	3	-	-
4	F	16,0	Sim	7,8	20	51,3	149,5	23,0	-	1410	Sim	Sim	4	-	-
5	F	16,8	Não	-	-	46,9	159,4	18,5	1259	-	Sim	Sim	7	Anemia	Anticoncepcional oral, Sulfato Ferroso
	-	17,2	Sim	0,6	30	45,5	160	17,8	-	1379	Sim	Sim	7	Anemia	Anticoncepcional oral Sulfato Ferroso
6	F	23,9	Não	-	-	60	164,0	22,3	1874	-	Sim	Não	3	Anemia	Anticoncepcional oral,e Vit B12
7	F	27,3	Não	-	-	45,6	159,0	18,0	910	-	Sim	Esplenectomia	10	Dor óssea, Osteopenia	Cetoprofeno, Ca + Vit D
	-	28,0	Sim	0,7	15	50	-	19,8	-	1114	Sim	-	10	Osteopenia	Ca + Vit D
8	F	27,9	Sim	0,8	30	48,5	146,0	22,8	-	1287	Sim	Sim	10	Osteopenia	Ca + Vit D
9	M	36,5	Sim	7,7	15	77,6	169,8	26,9	-	1680	Não	Sim	1	Osteopenia	Ca + Vit D
10	F	42,5	Sim	8,0	30	54,2	154,6	22,7	-	1569	Não	Esplenectomia	6	Gastrite	Omeprazol
11	F	53,4	Sim	11,7	15	64,4	155,0	26,8	-	1524	Não	Não	1	Osteoporose, Gastrite, HAS	Alendronato, Omeprazol, Anlodipina, Metoprolol
12	M	53,8	Sim	2,0	15	59,5	158,5	23,7	-	1527	Não	Esplenectomia	7	Osteoporose, HAS	Carbonato de Ca, Vit D, Hidroclorotiazida e Captopril
13	M	55,6	Não	-	-	78,2	165,6	28,5	1975	-	Não	Sim	3	HAS	Anlodipina, Losartana, Furosemida, Enalapril
14	M	62,1	Sim	0,7	30	78	169,5	27,1	-	1680	Sim	Sim	9	HAS, Mieloma múltiplo, Carcinoma baso-celular nodular	Talidomida, Ca + Vit D, Valzartana, Hidroclorotiazida
15*	M	12,1	1,8	10,3	0	26,1	129,5	15,6	-	1134	Não	Sim	25	Osteopenia	Ca + Vit D
16*	M	17,8	2,9	14,9	60	42,7	153,0	18,2	-	2239	Não	Esplenectomia	33	Osteoporose	Sulfato Ferroso, Alendronato, Ca + Vit D
17*	F	20,6	5,7	14,9	30	54	151,0	23,7	-	1574	Não	Esplenectomia	33	-	-

\* Pacientes de tipo III

1 De acordo com ecografia abdominal. Não foi calculado volume.

2 IEG: índice de escore de gravidade (ZIMRAN et al 1992)

HAS: hipertensão arterial sistêmica.

## **APÊNDICE 2**

### **TABELAS COM RESULTADOS COMPLEMENTARES**

**Tabela 3 Caracterização do estado nutricional dos pacientes com doença de Gaucher incluídos no presente estudo**

Pac.	Tipo DG	Idade (anos)	Sexo	TRE	CC (cm)	Obes. abd <sup>1</sup>	CB Perc <sup>2a</sup>	CMB Perc <sup>2b</sup>	DCT Perc <sup>2a</sup>	DCSE Perc <sup>2a</sup>	IMC kg/m <sup>2</sup>	Estado Nutricional
1	I	13.3	M	Sim	-	-	P75-85	P75-90	P75-85	P75-85	23.9	Sobrepeso
2	I	14.6	F	Sim	-	-	P50-75	P50-75	P50-75	P75-85	21.9	Eutrofia
3	I	15.0	M	Sim	-	-	P25-50	P25-50	P50	P25-50	19.6	Eutrofia
4	I	16.0	F	Sim	-	-	P25-50	P50-75	P15-25	P50-75	23,0	Eutrofia
5	I	17.2	F	Sim	-	-	P10	P5-10	P25-50	P25-50	17.9	Eutrofia
6	I	23.9	F	Não	81	Sim*	P25-50	P25-50	P50--75	P75	22.3	Eutrofia
7	I	27.9	F	Sim	69	Não	P10	P10-25	P25-50	P15-25	19.8	Eutrofia
8	I	28.0	F	Sim	79	Não	P5-10	P25-50	P5-10	P25-50	22,8	Eutrofia
9	I	36.5	M	Sim	96	Sim**	P50	P50-75	P25-50	P50-75	26.9	Sobrepeso
10	I	42.5	F	Sim	70	Não	P15-25	P10-25	P25-50	P25	22.7	Eutrofia
11	I	53.4	F	Sim	90	Sim	P50-75	P50-75	P25-50	P75	26.8	Sobrepeso
12	I	53.8	M	Sim	86	Não	P15-25	P10-25	P50-75	P50-75	23.7	Eutrofia
13	I	55.6	M	Não	96	Sim**	P50-75	P50-75	P50-75	P50	28.5	Sobrepeso
14	I	62.1	M	Sim	109	Sim***	P50-75	P75	P50-75	P50	27.1	Sobrepeso
15	III	11.8	M	Não	-	-	<P5	<P5	<P5	<P5	15.6	Desnutrição
16	III	17.5	M	Sim	-	-	<P5	<P5	P10	P15	18.2	Desnutrição
17	III	20.3	F	Sim	90	Sim	P75	P75-90	P50-75	P50-75	23,7	Eutrofia

\* paciente apresenta hepatomegalia; \*\* paciente apresenta esplenomegalia; \*\*\* paciente apresenta hepatoesplenomegalia

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

1 - *Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2007, de acordo com a IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose.* (mulheres ≤ 80; homens ≤ 94)

2a – Percentil de acordo com Frisancho AR Anthropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status. Michigan, The University of Michigan Press, 1990. 189p.

2b - Percentil de acordo com Frisancho AR (1981) *New norms of upperlimb fat and muscle areas for assessment of nutritional status*, Am J Clin Nutr 34 pp 2540-2545.

Adolescentes: avaliação do IMC pela OMS 2007.

**Tabela 4 O gasto energético basal medido por calorimetria indireta e o estimado de pacientes com doença de Gaucher tipo I e controles**

	<b>Paciente</b> <b>Média ± DP</b> (kcal/dia)	<b>Erro</b> <b>Med/Est</b> %	<b>Controle</b> <b>Média ± DP</b> (kcal/dia)	<b>Erro</b> <b>Med/Est</b> %	<b>p*</b>
<b>GEB medido</b>					
Todos os pacientes (n=14)	26,2 ± 3,8	-	20,3 ± 5,0	-	0,002*
Pacientes em TRE (n=12)	26,0 ± 3,9	-	20,5 ± 5,3	-	0,007*
Pacientes sem TRE (n=4)	25,8 ± 4,6	-	22,2 ± 5,0	-	0,321
Pacientes ≤ 18 anos (n=5)	28,3 ± 3,9	-	24,1 ± 1,8	-	0,060
Pacientes > 18 anos (n=9)	25,0 ± 3,4	-	18,2 ± 5,0	-	0.004*
<b>Harris-Benedict (1919)</b>					
Todos os pacientes (n=14)	24,1 ± 2,8	8,7	24,3 ± 3,1	-16,4	
Pacientes em TRE (n=12)	24,5 ± 2,8	6,3	24,6 ± 3,2	-17,0	
Pacientes sem TRE (n=4)	24,8 ± 3,5	4,0	25,0 ± 2,7	-11,2	
Pacientes ≤ 18 anos (n=5)	26,8 ± 1,1	5,6	27,2 ± 2,1	-11,4	
Pacientes > 18 anos (n=9)	22,7 ± 2,2	10,1	22,8 ± 2,2	-20,2	
<b>Schofield (1985)</b>					
Pacientes ≤ 18 anos (n=5)	27,2 ± 1,5	4,0	28,0 ± 2,7	-13,9	
<b>FAO/OMS/UNU (1985)</b>					
Adultos (n=9)	23,3 ± 2,0	<b>7,3</b>	23,1 ± 1,3	-21,2	
<b>Mifflin (1990)</b>					
Adultos (n=9)	21,9 ± 3,7	14,1	22,1 ± 3,5	-17,6	
<b>Owen (1986-87)</b>					
Adultos (n=9)	22,0 ± 1,7	13,3	21,4 ± 1,5	-14,6	

Erro Med/Est: média percentual do erro entre a equação preditiva e o valor medido

GEB: gasto energético basal

TRE: terapia de reposição enzimática

\* Teste t independente simples

**Tabela 5 O gasto energético basal medido por calorimetria indireta e o estimado de pacientes com Doença de Gaucher**

	<b>GEB Medido</b> Média ± DP (kcal/dia)	<b>GEB</b> <b>Estimado</b> Média ± DP (kcal/dia)	<i>r</i>	<i>p</i>
<b>GEB medido X Harris-Benedict</b>				
Todos				
Todos os pacientes (n=17)	1597 ± 343	1409 ± 208	0,611	0,009*
Pacientes ≤ 18 anos (n=7)	1630 ± 467	1405 ± 272	0,640	0,122
Pacientes > 18 anos (n=10)	1573 ± 250	1411 ± 165	0,566	0,088
Pacientes sem TRE (n=5)	1430 ± 469	1330 ± 237	0,745	0,149
Pacientes com DG I				
Todos os pacientes (n=14)	1585 ± 310	1450 ± 192	0,747	0,002*
Pacientes ≤ 18 anos (n=5)	1607 ± 415	1509 ± 229	0,944	0,016*
Pacientes > 18 anos (n=9)	1573 ± 265	1417 ± 174	0,570	0,109
Pacientes em TRE (n=12)	1529 ± 298	1440 ± 204	0,785	0,002*
<b>GEB medido X Schofield</b>				
Pacientes ≤ 18 anos (n=7)	1630 ± 467	1459 ± 267	0,726	0,064
Pacientes ≤ 18 anos com DGI (n=5)	1607 ± 415	1535 ± 265	0,927	0,023*
<b>GEB medido X FAO/OMS/UNU</b>				
Adultos (n=10)	1573 ± 250	1447 ± 231	0,621	0,056
Adultos com DGI (n=9)	1573 ± 265	1467 ± 235	0,648	0,059
<b>GEB medido X Mifflin</b>				
Adultos (n=10)	1573 ± 250	1354 ± 103	0,415	0,233
Adultos com DGI (n=9)	1573 ± 265	1350 ± 108	0,417	0,265
<b>GEB medido X Owen</b>				
Adultos (n=10)	1573 ± 250	1365 ± 234	0,547	0,102
Adultos com DGI (n=9)	1573 ± 265	1573 ± 265	0,569	0,110

GEB: gasto energético basal

TRE: terapia de reposição enzimática

DGI: doença de Gaucher tipo I



**Tabela 6 O gasto energético basal medido por calorimetria indireta e o estimado de pacientes com Doença de Gaucher**

	<b>GEB Medido</b> <b>Média ± DP</b> (kcal/dia)	<b>GEB Estimado</b> <b>Média ± DP</b> (kcal/dia)	<b>p</b>
<b>GEB medido X Harris-Benedict</b>			
Todos			
Todos os pacientes (n=17)	1597 ± 343	1409 ± 208	0,012*
Pacientes ≤ 18 anos (n=7)	1630 ± 467	1405 ± 272	0,150
Pacientes > 18 anos (n=10)	1573 ± 250	1411 ± 165	0,035*
Pacientes sem TRE (n=5)	1430 ± 469	1330 ± 237	0,535
Pacientes com DG I			
Todos os pacientes (n=14)	1585 ± 310	1450 ± 192	0,032*
Pacientes ≤ 18 anos (n=5)	1607 ± 415	1509 ± 229	0,360
Pacientes > 18 anos (n=9)	1573 ± 265	1417 ± 174	0,065
Pacientes em TRE (n=12)	1529 ± 298	1440 ± 204	0,131
<b>GEB medido X Schofield</b>			
Pacientes ≤ 18 anos (n=7)	1630 ± 467	1459 ± 267	0,219
Pacientes ≤ 18 anos com DGI (n=5)	1607 ± 415	1535 ± 265	0,462
<b>GEB medido X FAO/OMS/UNU</b>			
Adultos (n=10)	1573 ± 250	1447 ± 231	0,089
Adultos com DGI (n=9)	1573 ± 265	1467 ± 235	0,173
<b>GEB medido X Mifflin</b>			
Adultos (n=10)	1573 ± 250	1354 ± 103	0,014*
Adultos com DGI (n=9)	1573 ± 265	1350 ± 108	0,024*
<b>GEB medido X Owen</b>			
Adultos (n=10)	1573 ± 250	1365 ± 234	0,019*
Adultos com DGI (n=9)	1573 ± 265	1573 ± 265	0,044*

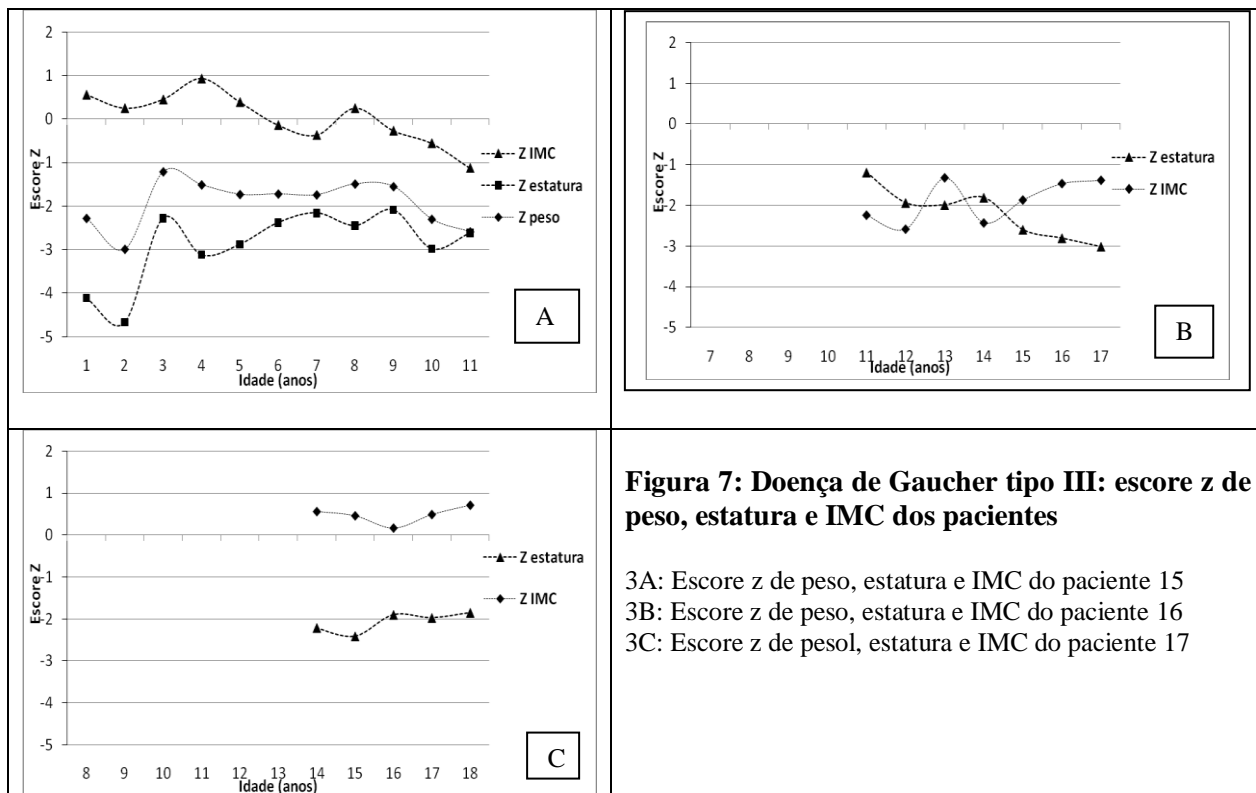
GEB: gasto energético basal

TRE: terapia de reposição enzimática

DGI: doença de Gaucher tipo I

Teste t pareado simples

## 7 APÊNDICE 3 FIGURAS COM RESULTADOS COMPLEMENTARES



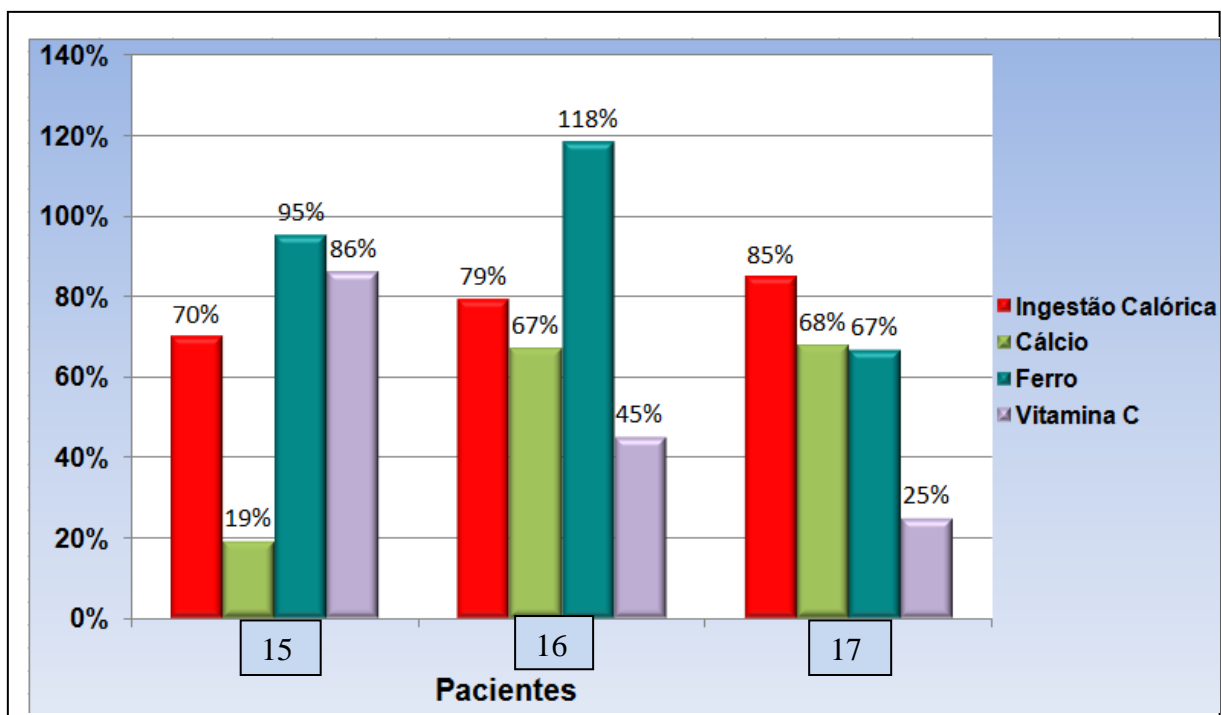


Figura 8: Pacientes com doença de Gaucher tipo III: percentual de adequação da ingestão calórica e de micronutrientes

## 7 APÊNDICE 4 ESCORE DE GRAVIDADE DOENÇA DE GAUCHER (ZIMRAN et al., 1992).

Paciente:

Data de nascimento:

Esplenectomizado? (  ) Sim (  ) Não

Data	Avaliador	Citopenia	Esplenomegalia	Esplenectomia	Hepatomegalia	Função Hepática	Alteração SNC	Outros órgãos afetados	Alterações radiológicas	Dor óssea	Fraturas	Total

**Citopenia em não-esplenectomizados (1); Citopenia em esplenectomizados:** anemia (1), leucopenia (1), trombocitopenia (1)

(Critérios do Registro Gaucher: Trombocitopenia < 120000; Leucopenia <3500; Anemia: mulheres <11, homens < 12, Crianças: 2-12 anos <10, 56 meses - 2 anos 9,5, < 6 meses <10,1)

**Esplenomegalia:** não ou não palpável (0), leve ou acima do umbigo (1), moderada ou entre umbigo e pelve (2), massiva ou até fossa ilíaca (3)

**Esplenectomia:** não (0), sim (3)

**Hepatomegalia:** não ou não palpável (0), leve ou acima do umbigo (1), moderada ou entre umbigo e pelve (2), massiva ou até fossa ilíaca (3)

**Função hepática (ALT, AST, LDH, FAlc, GGT):** todas normais (0), pelo menos uma alterada (1), todas alteradas (2)

AST: Mulheres 13-35, homens 15-40. ALT: mulheres 7-35, homens 10-40. GGT: 2-30

**Clínica de hepatopatia:** não (0), sim (4)

**Acometimento do SNC:** não (0), sim (20)

**Acometimento de outros órgãos:** não (0), sim (4)

**Alteração radiológica:** não (0), sim (1)

**Dor óssea:** não (0), dor ocasional moderada (2), dor crônica (3)

**Fraturas:** pós-trauma (1), patológicas (5), necrose asséptica (5)

## 7 APÊNDICE 5



**SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA**  
CENTRO COLABORADOR DA  
ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE  
PARA O DESENVOLVIMENTO DE  
SERVIÇOS NA GENÉTICA MÉDICA  
NA AMÉRICA LATINA



## QUESTIONÁRIO PRÉVIO À CALORIMETRIA

**1 – Identificação:**

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_

Altura: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_

IMC: \_\_\_\_\_

**2 – Medicamentos em uso:** ( ) Não ( ) Sim - Quais? \_\_\_\_\_**3 – Hábitos alimentares** (bebidas que alteram o metabolismo):

Café	( ) Não	( ) Sim	Quanto? _____
Chás	( ) Não	( ) Sim	Quanto? _____ Qual? _____
Refrigerante:	( ) Não	( ) Sim	Quanto? _____
Chimarrão:	( ) Não	( ) Sim	Quanto? _____
Álcool	( ) Não	( ) Sim	Quanto? _____

**4 - Fuma?**

( ) Não ( ) Sim Quanto? \_\_\_\_\_

**5 – Atividades físicas:**

( ) Não ( ) Sim Quais? \_\_\_\_\_

**6 – SE do sexo feminino – Período do ciclo menstrual**

( ) menstruada ( ) metade do ciclo ( ) pré-menstrual

**7 - SE do sexo feminino – Toma anticoncepcional?**

( ) Não ( ) Sim Qual? \_\_\_\_\_

Rua Ramiro Barcelos, 2350  
90035 - 903 – Porto Alegre – RS – Brasil  
www.hcpa.ufrgs.br

Fone: (51) 33598011  
Fax : (51) 33598010  
l-genética@hcpa.ufrgs.br

## 7 APÊNDICE 6

**ATENDIMENTO DE NUTRIÇÃO AOS PACIENTES DA DOENÇA DE GAUCHER**

Nome:

Data de Nascimento:

Data do Diagnóstico:

Estatura da mãe:

Nº do Prontuário:

Sexo:

Início do Tratamento:

Estatura do pai:

DADOS ANTROPOMÉTRICOS										
DATA	IDADE	PESO	ALTURA	CQ	CC	CB	CMB	DCT	DCSE	IMC

DATA: mmaaaa; IDADE: A e M; PESO: Kg; ALTURA/ESTATURA: cm; CIRCUNFERÊNCIA DO QUADRIL: cm; CC: CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL: no menor circunferência, ou entre a última costela e a crista ilíaca:cm; CB: CIRCUNFERÊNCIA DO BRAÇO, cm; CMB: CIRCUNFERÊNCIA MUSCULAR DO BRAÇO, cm; DCT: DOBRA/PREGA CUTÂNEA TRICIPITAL, mm; DCSE: DOBRA/PREGA CUTÂNEA SUBESCAPULAR, mm; IMC: ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA: kg/m<sup>2</sup>

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

**8 ANEXO 1 Projeto Aprovado pelo GPPG****HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**  
**Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação****COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE**

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

**Projeto:** 08-204**Versão do Projeto:** 16/06/2008**Versão do TCLE:** 16/06/2008**Pesquisadores:**

IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ

DIVAIR DONEDA

CILEIDE CUNHA MOULIN

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

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

Porto Alegre, 23 de junho de 2008.

  
Profª Nadine Clausell  
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA

## 8 ANEXO 2

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

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

**Paciente:** \_\_\_\_\_

Prezado paciente ou responsável,

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

### **ESCLARECIMENTO DE DÚVIDAS**

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

## **AUTORIZAÇÃO PARA PERMITIR PESQUISA DOS REGISTROS MÉDICOS**

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

## **RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO NA PARTICIPAÇÃO DO ESTUDO**

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

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

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Nome do Paciente: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Responsável legal: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

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

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Elsevier Editorial System(tm) for Metabolism  
Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: Gaucher Disease Type I: Assessment of Basal Metabolic Rate in Patients from Southern Brazil

Article Type: Research Paper

Corresponding Author: Dr. Ida Vanessa Doederlein Schwartz, Ph.D

Corresponding Author's Institution: Universidade Federal do Rio Grande do Sul

First Author: Divair Doneda, M.D.

Order of Authors: Divair Doneda, M.D.; André L Lopes, M.D.; Alvaro R Oliveira, Ph.D.; Cileide C Moulin, Ph.D.; Ida V Schwartz, Ph.D.

Suggested Reviewers: Carla E.M Hollak PhD  
Researcher, Department of Endocrinology and Metabolism, Academic Medical Centre  
c.e.hollak@amc.uva.nl  
She is an expert in the Gaucher Disease.

Gregory M. Pastores PhD  
Professor and Researcher, Department of Neurology, New York University School of Medicine  
gregory.pastores@med.nyu.edu  
He is an expert in the Gaucher Disease