**DEFEITOS NO METABOLISMO DE GORDURAS: DOENÇA DE GAUCHER**

SOUZA, Gabriel Dias Coutinho; Graduando da Faculdade Metropolitana de São Carlos *-* *Gabriel2dias15@gmail.com*

COSTA, Daniel Fernandes Vantil; Graduando da Faculdade Metropolitana de são Carlos - *Donierus@gmail.com*

FILHO, Renato Mataveli Filho; Graduando da Faculdade Metropolitana de são Carlos - *Renatomatavelifilho@gmail.com*

ISTOE, Carolina Crespo; Docente da Faculdade Metropolitana de São Carlos - *carolcistoe@yahoo.com.br*

ANDRADE, Claudia Caixeta Franco; Docente da Faculdade Metropolitana de São Carlos - *claudiacfa@yahoo.com.br*

**INTRODUÇÃO**

A Doença de Gaucher (DG) foi descoberta em 1882, pelo doutor Phillippe Charles Ernest Gaucher, que cuidou de uma mulher cujo fígado e baço estavam comprometidos e com seu tamanho aumentado. Apesar de ser uma doença rara, é a doença lisossômica mais frequente, que de maneira geral é uma mutação em determinados genes responsáveis pelo funcionamento de enzimas que metabolizam gorduras específicas. Essa deficiência de ação enzimática ocasiona no acúmulo dessas gorduras no organismo, provocando as mais diversas consequências.

 Essa patologia acomete em torno de 1 a cada 60.000 indivíduos em todo mundo, mas essa frequência pode variar de uma etnia para outra. No caso dos Judeus Ashkenazi por exemplo, a frequência chega a 1: 1000, embora as causas para tal fenômeno não sejam muito claras. A Doença de Gaucher é subdivida em três tipo, a depender da gravidade dos sintomas, sendo que o tipo 1 o mais comum de todos, representando cerca de 95% dos casos da doença.(BILLETTE, Thierry, 2006 )

 Se não tratada a DG pode culminar na morte do indivíduo afetado; e como o tratamento para essa doença é extremamente específico, é de suma importância que os profissionais da saúde sejam capazes de detectar e diagnosticar essa patologia cujos sintomas são inespecíficos e semelhantes à outras doenças. Além disso, por ser considerada uma doença rara, as informações sobre a DG são dispersas e pouco comentadas. Por isso,o objetivo deste artigo é apresentar a Doença de Gaucher, explicando em detalhes os processos metabólicos comprometidos, os diferentes tipos da doença, bem como trazer a tona a discussão sobre os benefícios e desvantagens dos medicamentos utilizados nos tratamentos da Doença.

**MATERIAL E MÉTODOS**

Para o desenvolvimento deste estudo, foi realizada uma revisão sistemática de diversos artigos científicos relacionados à Doença de Gaucher, com o intuito de reunir uma grande gama de informações sobre os sintomas, diagnósticos, métodos de tratamento e problemáticas acerca de medicamentos. Para tanto, foram utilizadas as plataformas Scielo, PubMed e Google Acadêmico. Além disso, foram coletadas informações de portarias e documentos oficiais do Ministério da Saúde, que normatizam as práticas de diagnóstico e tratamento dentro do território nacional.

**DESENVOLVIMENTO**

A Doença de Gaucher é uma doença clinicamente heterogênea – isto é, que possui uma gama diversificada de etiologias –, autossômica recessiva. Trata-se do erro no metabolismo mais frequente do grupo das doenças de depósito lisossômico. A deficiência ou presença não-funcional da enzima glucocerebrosidase – responsável pela catálise da degradação de glucocerebrosídeos – leva ao aumento desse derivado de membranas que são fagocitadas pelos macrófagos, sendo, ao fim, depositado e armazenado nos lisossomos da linhagem dos macrófagos chamada de células de Gaucher no sistema retículo-endotelial, principalmente no fígado, no baço, na medula óssea, no SNC, nos pulmões e nos gânglios linfáticos. O acúmulo desses esfingolipídeos nessas regiões causam danos progressivos que podem comprometer, fatalmente, o funcionamento dos órgãos atingidos. (SIMÕES ***et al****, 2006)*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Doença de Gaucher** | **Tipo 1** | **Tipo 2** | **Tipo 3** |
| **Prevalência** | Mais comum entre os casos, 95% dos casos | Raro | Raro |
| **Faixa de idade afetada** | Adultos | Infância | Adolescência e fim da infância |
| **Padrão da doença** | Crônica, sem acometimento neurológico | Aguda, comprometimento neurológico presente | Crônico, comprometimento neurológico presente |
| **Evolução e tratamento** | Tratamento geralmente resulta de maneira positiva e o indivíduo pode levar a vida de maneira normal | Sem tratamento, progressão rápida e letal | Tratamento aumenta a expectativa de vida em alguns anos, entretanto o acometimento neurológico gradativamente sem pausa  |
| **Prognóstico** | Apresentam uma expectativa de vida comum | Morte ainda no período da infância |  O tempo de vida do paciente vai de acordo com os órgãos comprometidos  |
| **Estruturas afetadas** | Baço e ossos | Baco, ossos, linfonodos, fígado e sistema nervoso central | Baco, linfonodos, fígado e sistema nervoso central |

 As complicações da DG podem levar a óbito se a doença for diagnosticada tardiamente ou se não for tratada; as suas manifestações, contudo, podem variar de acordo com o grau de deficiência ou de disfunção da enzima supramencionada, predispondo-se de três tipos: um, dois e três. A sintomatologia de maior frequência assenta-se na anemia, explicada pela migração de macrófagos (células de Gaucher) para a medula óssea, com sucessivo deslocamento de nutrientes e outros componentes hematopoiéticos pelas células, resultando na anomalia hematológica em questão.

 O diagnóstico é realizado por meio da dosagem de BGA ativa no organismo, retirado de um exame de sangue extraído geralmente do antebraço, são 3 tipos possíveis de diagnósticos e classificação pode ser dada de acordo com o grau de insuficiência da glucocerebrosidase. Se o resultado do exame for considerado duvidoso, então resta a análise do gene GBA 1( Gene localizado no cromossomo 1p21, e que codifica a enzima afetada), em busca de mutações.(Ferreira ***et al***. 2011)

 O tipo 1 é o que corresponde à maioria dos casos de Doença de Gaucher, representando 95% das ocorrências. Esse também é o tipo menos grave dentre os 3, sendo caracterizado por hepatoesplenomegalia, miastenia advinda da anemia, epistaxe , manifestações hematológicas e acometimento ósseo. Em geral os tratamentos de TRE são bastante promissores para este tipo e o prognóstico é bom, permitindo aos afetados viverem uma vida longa e sem muitas complicações.

 O tipo 2 representa a minoria dos casos e corresponde a forma mais grave da doença. Nestes casos além dos sintomas supracitados ( que são significativamente mais graves e surgem de forma aguda) há também um comprometimento neurológico grave, podendo envolver desenvolvimento de retardo mental progressivo, possíveis crises epiléticas, apneia e hipertonia. Para os que foram acometidos por esse tipo o prognóstico é ruim, com alta probabilidade de o paciente vir a óbito nos primeiros anos de vida. Não existe nenhum tratamento que tenha se mostrado comprovadamente eficaz contra essa forma da doença.

 O tipo 3 assemelha-se ao tipo 2, com a diferença de que esta forma se apresenta de maneira crônica, e os sintomas possuem um grau menor de intensidade, embora ainda haja comprometimento do sistema nervoso. Nesses casos a doença pode ser controlada com a TRE, mas os danos no sistema nervoso são irreversíveis. De maneira geral o prognóstico é bom para esses paciente, e com o devido acompanhamento eles podem ter a mesma expectativa de vida de uma pessoa normal.

 Para a terapia de reposição de enzimas (TRE) é comum que o paciente receba duas vezes por mês (por via endovenosa) uma quantidade da enzima que está em falta no seu organismo, ou então uma forma recombinante da mesma. Uma vez que ele receba essa enzima, seu organismo deve ser capaz de metabolizar os glicocerebrosídeos que estão se acumulando e provocando as complicações da doença. No Brasil, estima-se que 96% da população de afetados pela DG faça uso dessa forma de tratamento, e as enzimas recombinantes mais utilizadas para esse fim são a imiglucerase, a alfavelaglicerase e a alfataliglicerase. Os sistemas de produção das três enzimas incluem transformações no padrão de glicosilação original ( correspondente à célula em que a enzima é produzida), de maneira que aumente a quantidade de resíduos expostos de manose (a beta-glicocerebrosidase é internalizada por receptores de manose).(PORTARIA Nº 4.2017) A imiglucerase é desenvolvida a partir de células ovarianas de um hamster chinês, é bem semelhante à humana, sendo diferenciada por apenas um aminoácido. No mercado ela é conhecida como Cerezyme e seu preço chega a 7.000 reais( para o consumidor) na quantidade de 400U FR/AMP. A taxa de formação de anti-enzima no corpo humano é de 15,6%, que é um número relativamente alto se comparado às outras opções. A alfavelaglicerase por sua vez é produzida em células humanas, pelo processo de ativação gênica. Por esse motivo, a taxa de anticorpos contra essa enzima é quase nula, variando entre 0% e 1%. Atualmente não existem ofertas desse medicamento no país, sendo necessário a importação do mesmo, tornando ainda maior o preço e dificultando sua obtenção. A alfataliglicerase por sua vez é feita em células vegetais, com uma diferença de dois aminoácidos para a enzima humana normal. A taxa de anti-enzimas desse medicamento é de 6% aproximadamente, e assim como a alfavelaglicerase, não existem atualmente ofertas para esses remédios no Brasil. (VINHAS ***et al****.* 2010)

**CONSIDERAÇÕES FINAIS**

No geral, o prognóstico para os afetados é positivo, principalmente no que se refere aos tipos 1 e 3 da doença. A expectativa de vida é estimada como algo entre 30 e 40 anos para essas pessoas, caso haja um acompanhamento e uma rotina de tratamento. Quanto ao tipo 2, são necessários mais estudos a fim de identificar um tratamento eficaz na tentativa de melhorar o prognóstico que prevê alta probabilidade de óbito nos primeiros anos de vida. Ademais, é importante ressaltar que a Doença de Gaucher pode facilitar o surgimento de outros problemas como câncer e agravar problemas já existentes como deficiências neurológicas, daí a necessidade de se ter conhecimento sobre a doença para dar um diagnóstico preciso e precoce, diminuindo assim o estrago provocado pelo acúmulo dessas gorduras.

**REFERÊNCIAS**

IDA VANESSA, VINHAS M., DORNELLES P. e CORRÊA B. **Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas**; Ciênc. saúde coletiva vol.15 supl.3 Rio de Janeiro Nov. 2010. Acesso:29 set. 2020**.** Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232010000900019&lang=pt> .

KOJA M., COSTA V. e CARNEIRO J. **Signs and symptoms in Gaucher Disease: priority nursing diagnoses**; 2018. Acesso:29 set. 2020. Disponível em:

<https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672018000100104&lang=pt> .

HEMORIO,**Doença de Gaucher: orientações básicas aos pacientes e familiares**;2009; Acesso:29 set. 2020. Disponível em: <http://www.hemorio.rj.gov.br/Html/pdf/manuais_2010/Doenca_gaucher.pdf> .

FERREIRA CS, SILVA LRD, ARAÚJO MBJ, TANNÚS RK, AOQUÍ WL. **Doença de Gaucher: uma desordem subdiagnosticada**. Rev Paul Ped, 2011.Acesso:29 set. 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rpp/v29n1/19.pdf> .

Brasil. Ministério da Saúde. ***Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: medicamentos excepcionais;*** 2006. Acesso:29 set. 2020. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=25262> .

Brasil. Ministério da saúde, **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Gaucher**; 2017.Acesso:29 set. 2020]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT___Doenca_de_Gaucher.pdf>

HEMOTER. **Estudo da doença de Gaucher em Santa Catarina.** *Rev. Bras. Hematol.* 2008, vol.30, n.1, pp.5-11*.* Acesso:29 set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842008000100005> .

BARTH, BRIAN M et al. **“Gaucher's disease and cancer: a sphingolipid perspective.” *Critical reviews in oncogenesis*** vol. 18,3 (2013). Acesso:29 set. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3604879/>