



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Educação Tutorial (PET-Farmácia)
Tutora: Profa. Dra. Leônia Maria Batista



Doença de Gaucher

Bolsista: Joanne Amorim da Silva

João Pessoa - PB
2024





GRUPO TÉCNICO DE
TRABALHO DE CUIDADO
FARMACÊUTICO EM
DOENÇAS RARAS



- Os erros inatos do metabolismo (EIM) → **falta de atividade** de uma ou mais **enzimas** específicas ou defeitos no transporte de proteínas.
- **1:5000** dos recém-nascidos vivos.
- A **doença de Gaucher (DG)** é um EIM do grupo das **doenças lisossômicas de depósito**.
- A herança da doença é **autossômica recessiva**.



- Doença rara:

Toda doença com prevalência de **65 pessoas** acometidas a cada **100.000 habitantes** ou **1,3 pessoas** acometidas a cada **2000 habitantes** em um determinado território.

Doença Gaucher

Doença genética, crônica e progressiva.

- Erro inato do metabolismo, causado pela deficiência (ou incapacidade) da enzima beta-glucosidase ácida ou glucocerebrosidase.

- Tipo:

- 1 **Não neuropática** → crianças e adultos → anemia, trombocitopenia, leucopenia e lesões óssea;
- 2 **Neuropática aguda** → crianças com 4-5 meses → quadro neurológico grave e comprometimento pulmonar;
- 3 **Neuropática crônica** → crianças e adolescentes quadro neurológico menos grave que o TII → pode comprometer fígado, baço e ossos.

- **Tipo:**

	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Início dos sintomas	Infância até adulto	Primeiro ano de vida	Infância
Hematológico	Anemia, trombocitopenia	Mínima trombocitopenia	Anemia
Ossos	Osteopenia, osteoesclerose	Mínimo comprometimento	Osteopenia, osteoesclerose
Neurológico	Não	Epilepsia, hipertonia, atraso neuropsicomotor grave, apnéia	Mioclônias, demência progressiva, ataxia
Outros sistemas	Fibrose hepática, hipertensão pulmonar, gamopatias	Ictiose congênita	Ocular, cardíaco e vascular
Progressão	Lenta	Rápida	Variável
Expectativa de vida	Diminuída, mas pode ser normal	Morrem antes dos 2 anos de vida	20-30 anos
Mutação mais associada	c.1226A>G (N370S)	Várias	c.1448T>C (L444P)
Prevalência étnica	100 vezes mais comum em judeus Ashkenazi	Não	Suecos

1882 Philippe Charles Ernest Gaucher → relato de caso de uma mulher de 32 anos com **hepatoesplenomegalia** e **tumor no baço**.

O autor nomeou a síndrome com o seu próprio nome.

1934 O **GC** foi identificado como o principal substrato acumulado em diferentes órgãos de indivíduos com **DG**.

1965 Foi elucidado o mecanismo enzimático, entretanto → Roscoe Brady.

1989 O gene GBA1 foi descrito, mostrando estar localizado no cromossomo 1.

Tipo I

- 95% de todos os casos;
- 1:40 000 a 1:60 000 nascidos vivos.

670 pacientes diagnosticados



- É mais frequente em judeus Ashkenazi.

Tipo II

- Início na Infância;
- 1:100 000 nascidos vivos.

Tipo III

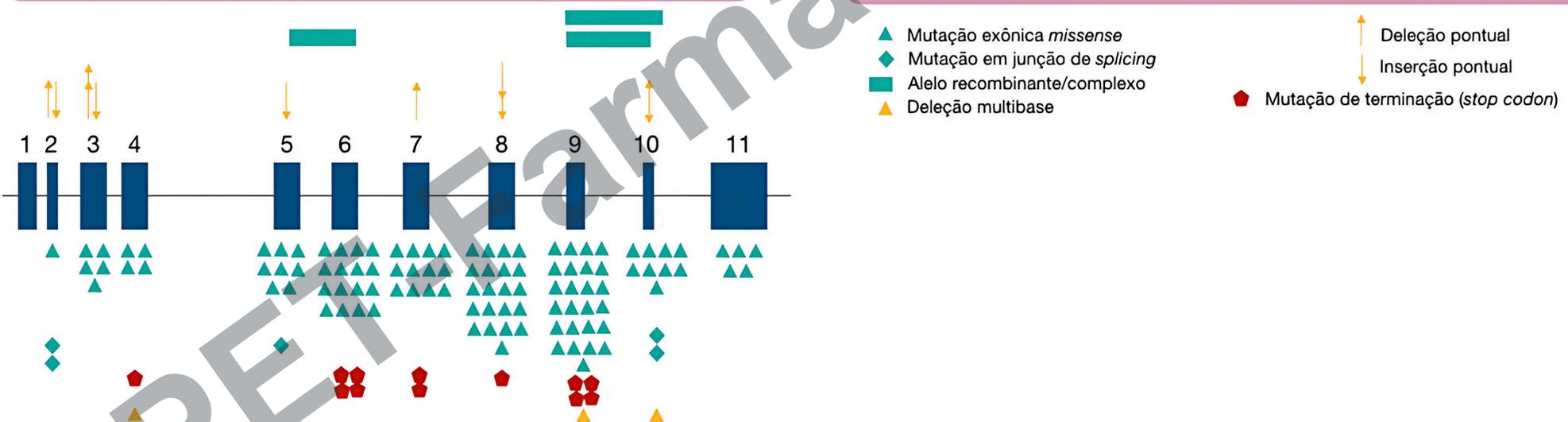
- Crianças e adolescentes;
- Sobrevida de 20 a 30 anos;
- 1:100 000 nascidos vivos.

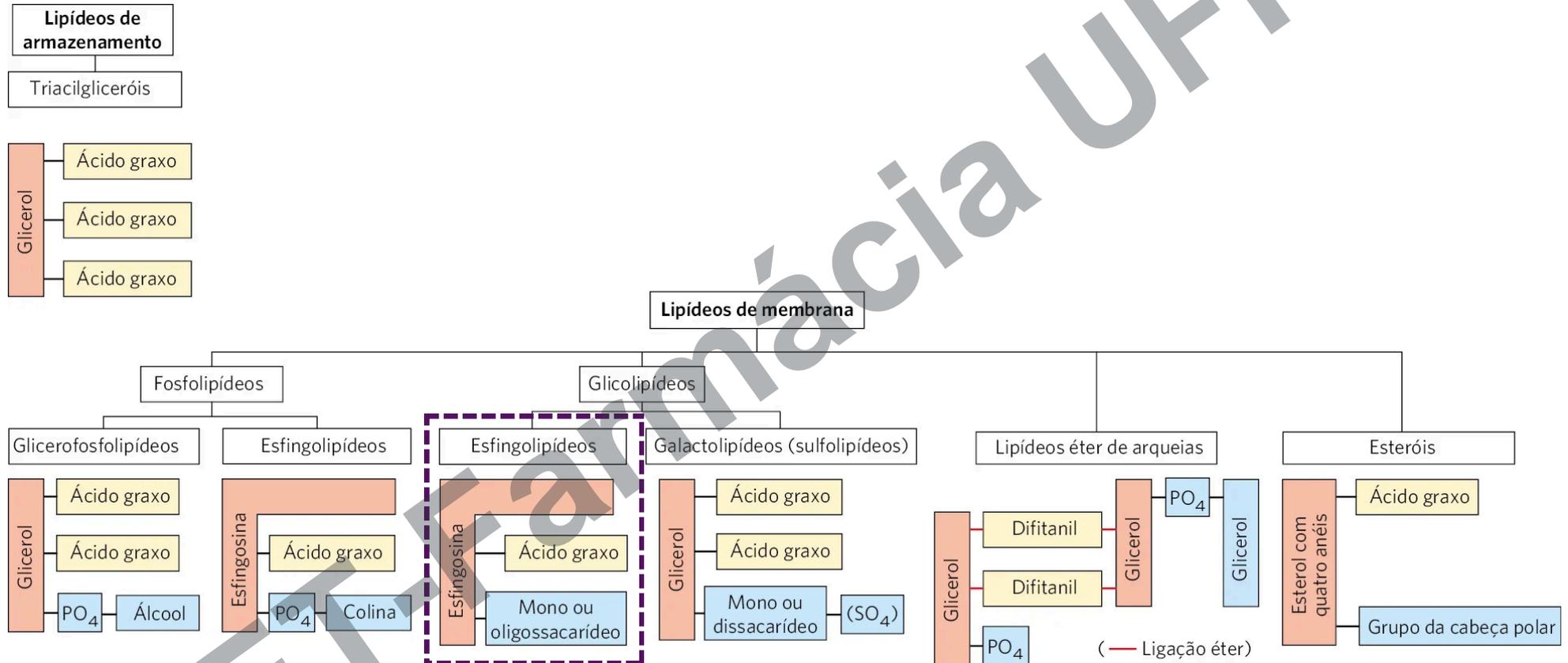
Doença hereditária autossômica recessiva, decorrente de uma mutação no gene que codifica a enzima beta-glicosidase ácida ou glicocerebrosidase. A glicocerebrosidase é codificada pelo gene **GBA1**, situado no cromossomo 1p21.

Mais de 500 mutações na doença de Gaucher

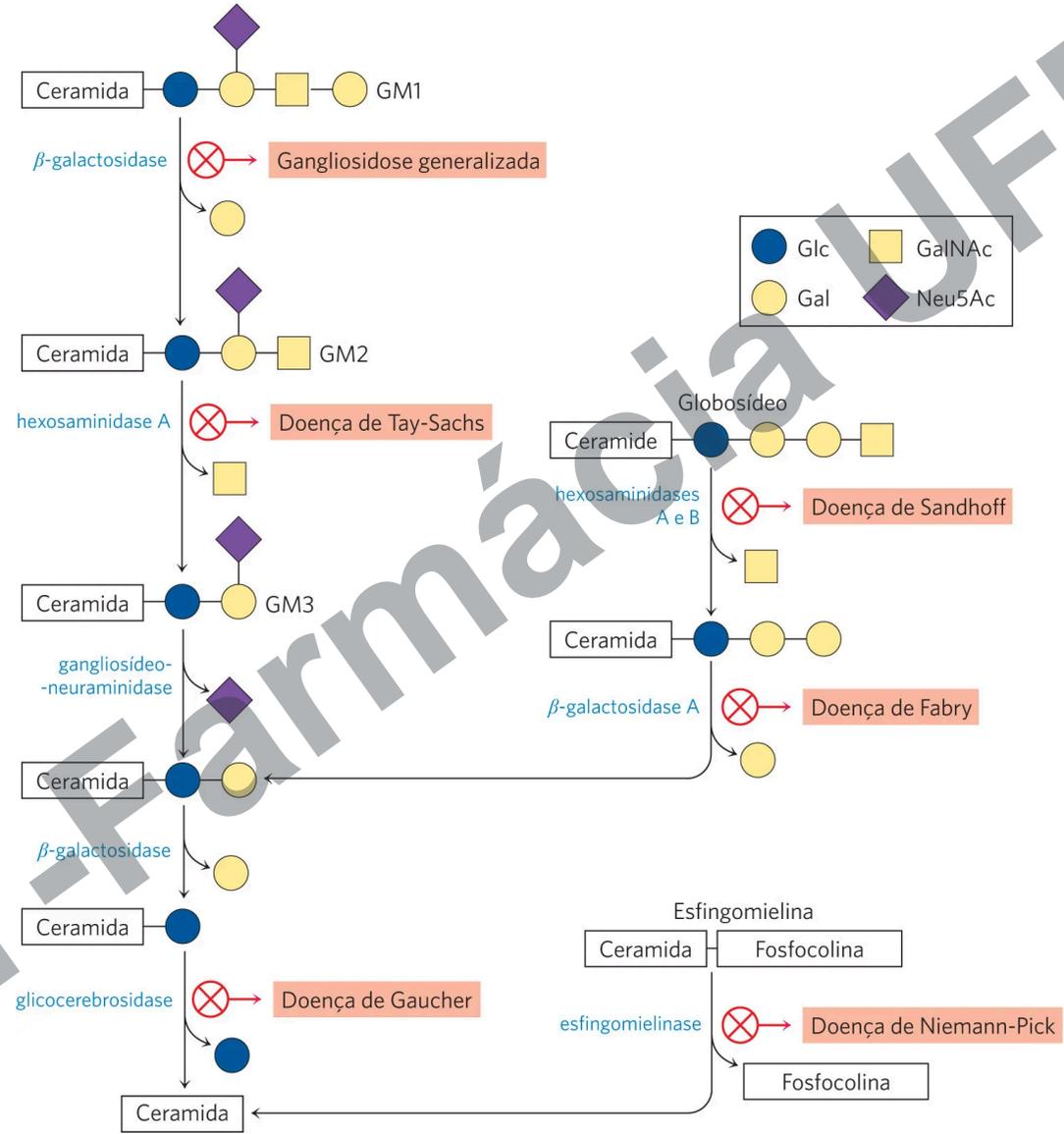
Rearranjos no gene funcional e no pseudogene a partir do éxon

Deleção do gene inteiro

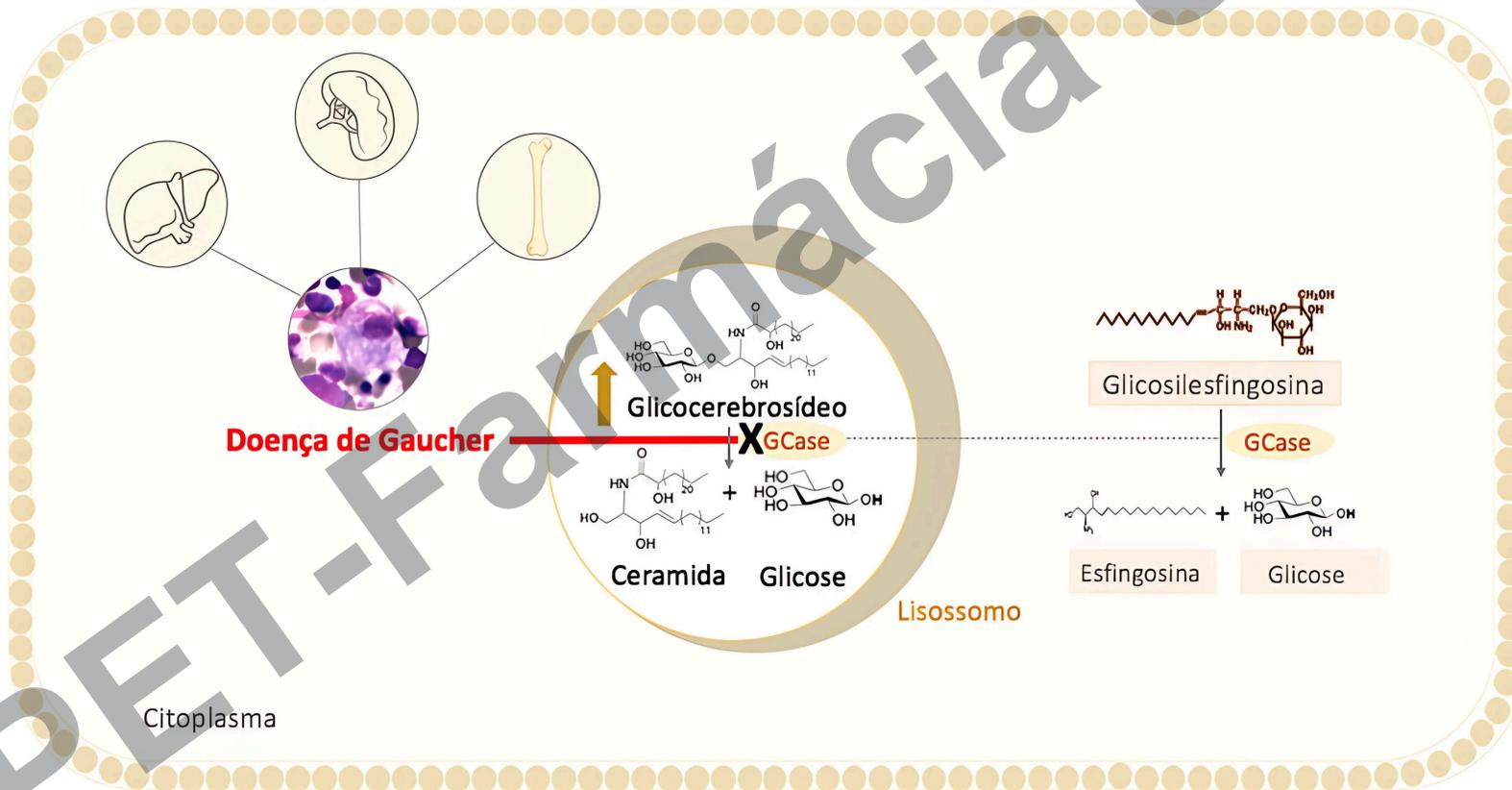


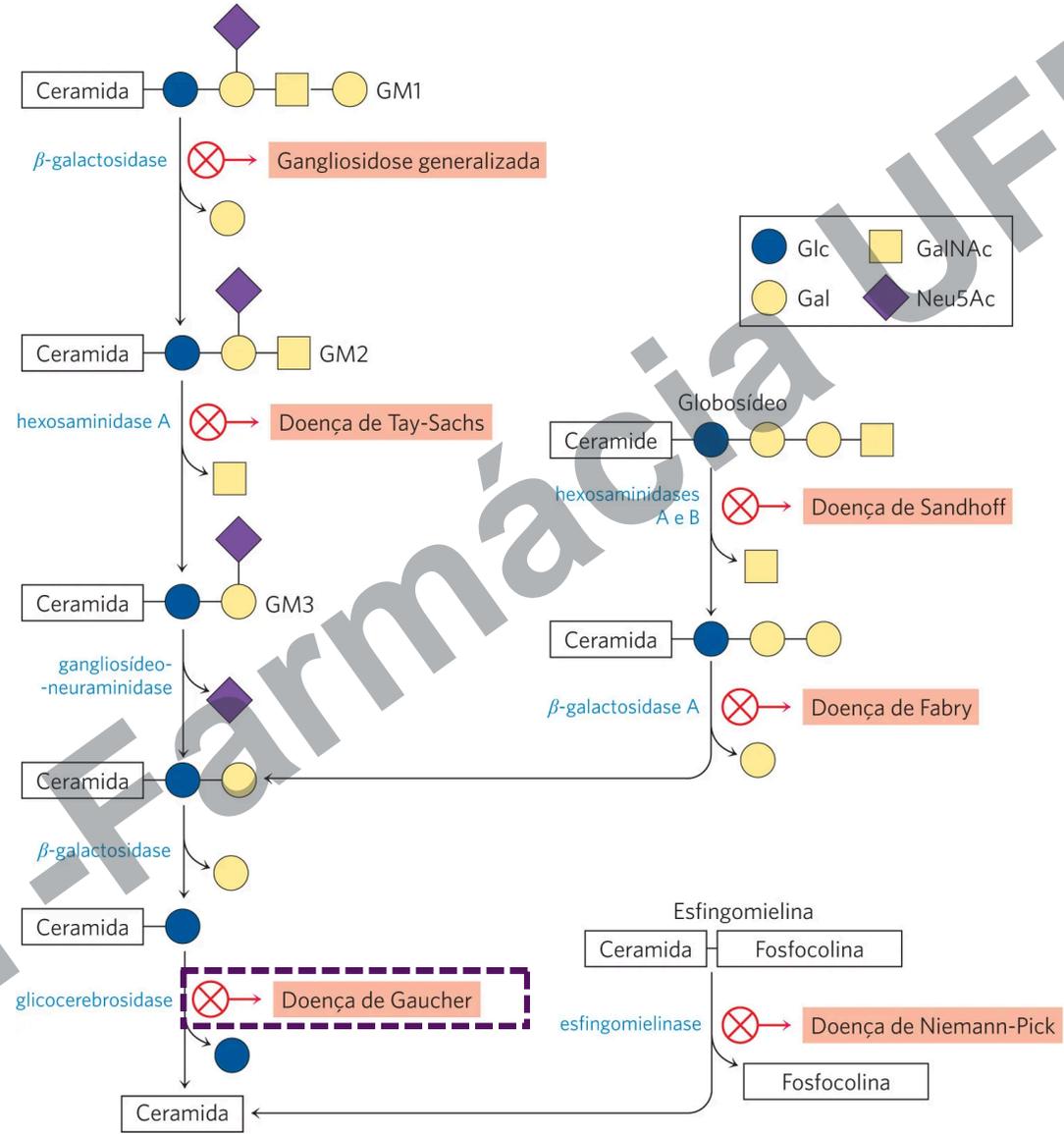


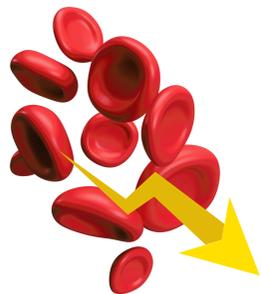
Esfingosina		
Nome do esfingolípido	Cabeça polar	Fórmula de —X
Ceramida	—	—H
Esfingomielina	Fosfocolina	
Glicolípídeos neutros Glicosilceramida	Glicose	
Lactosilceramida (um globosídeo)	Di, tri ou tetrassacarídeo	
Gangliosídeo GM2	Oligossacarídeo complexo	



Deficiência da enzima lisossomal GBA, uma glicoproteína enzimática necessária para o metabolismo da glicosilceramida.



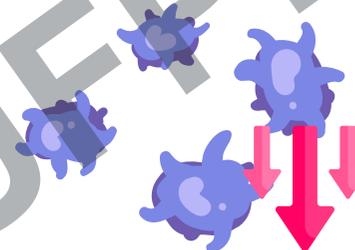




Anemia



Hepatoesplenomegalia



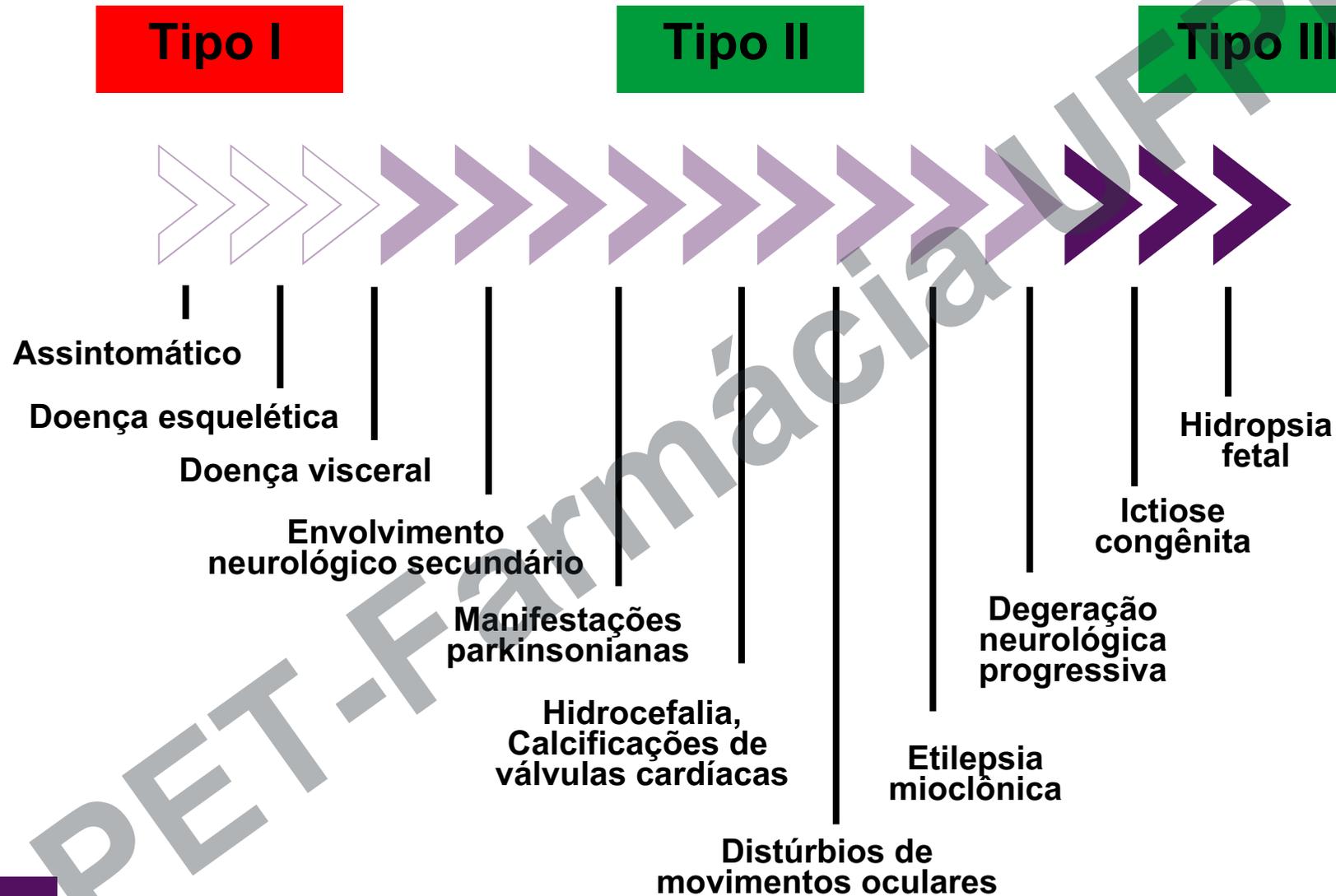
Trombocitopenia



Problemas ósseos e pulmonares



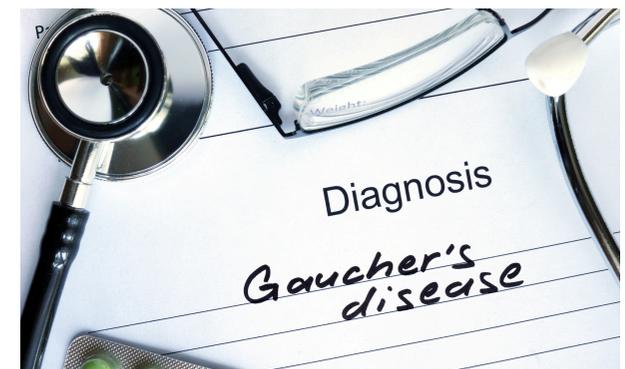
- Envolvimento **neurológico** nas formas neuronopáticas da doença



Bioquímico

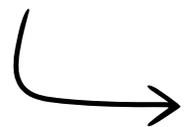
- Confirmação da deficiência da atividade da **enzima glicocerebrosidase** em leucócitos ou fibloblastos;
- Os valores de referência → laboratório / técnica utilizada.
- A atividade residual enzimática **não se correlaciona** com a **gravidade** da doença → em indivíduos heterozigotos pode ocorrer sobreposição dos valores.

Pacientes com DG → níveis ↑ da enzima quitriosidase plasmática.
6% da população → deficiência dessa enzima.



Genético

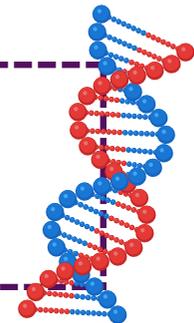
Confirmação do diagnóstico → Identificar **portadores** entre os familiares



Negativo



Sequenciamento completo do gene



- 75% dos indivíduos homozigotos → mutação L444P > G (N370S) → sintomas de DG / sem envolvimento neurológico.
- Mutação D409H → envolvimento cardíaco e da córnea.
- **Brasileiros** (N370S/L444P).

Terapia de reposição enzimática (TRE)

- Via endovenosa;
- Imiglucerase (Cerezyme®)
→ (produzida) células de ovário de hamster chinês;
- Alfaglicerase (Shire®)
→ (produzida) fibroblastos humanos;
- Taliglucerase alfa (Protalix®)
→ (produzida) células de cenoura.

Terapia de redução do substrato (TRS)

- Via oral;
- Miglustat (Zavesca®);
- Eliglustat (Cerdelga®).

Terapia de reposição enzimática (TRE)

- **Efeitos adversos:** hipersensibilidade, prurido e cefaleia.
- **Sistema Único de Saúde (SUS):** Imiglucerase → indivíduos com 18 anos ou mais → DG tipo I e III.
- Promove uma **melhora sintomática** das manifestações da DG.
- **Não atravessa** a BHE → DG tipo I → DG tipo III (manifestações hematológicas, viscerais e esqueléticas).



Terapia de reposição enzimática (TRE)

- 100 a 300 mil dólares/ano por paciente;
- Infusões do medicamento a cada 14 dias;
- 670 pacientes em tratamento no Brasil;
- Venda mundial (2005) → 4.000 pacientes no mundo inteiro → 1 bilhão de dólares por ano;
- Brasil → 3º país em número de pacientes em tratamento → terapia subsidiada pelo SUS.



Terapia de redução do substrato (TRS)

- Miglustate → **inibição** da atividade da sintetase de **glicosilceramida** → diminuição da [] lisossômica do **glicocerebrosídeo** → **atravessa** a BHE e o osso.
- Indicada → **restrições** ao uso da TRE → idade igual ou superior a 18 anos → DG tipo **I** ou tipo **III**.

Não eficazes para a melhora das manifestações da DG tipo II

Medidas de suporte: aconselhamento genético, tratamento sintomático e acompanhamento nutricional, médico e laboratorial periódicos.

- Pesquisas clínicas
- Auxílio diagnóstico
- Acompanhamento farmacoterapêutico
- Farmacovigilância e monitoramento de RA
- Educação e aconselhamento



- A DG é um EIM do grupo das doenças lisossômicas de depósito, de grande importância do ponto de vista econômico e social;
- O Brasil ocupa a 3º posição em número de pacientes em tratamento, sendo a terapia com Imiglucerase subsidiada pelo SUS;
- O diagnóstico é bioquímico e genético necessitando de uma suspeita clínica para o início da investigação;
- Terapia de reposição enzimática e a Terapia de redução do substrato são as alternativas terapêuticas atualmente disponíveis, não sendo eficazes para a DG tipo II.

- O profissional farmacêutico desempenha papel essencial na orientação genética, educação em saúde, pesquisas clínicas e auxílio diagnóstico.



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Educação Tutorial (PET-Farmácia)
Tutora: Profa. Dra. Leônia Maria Batista



Doença de Gaucher

silvajoanne1010@gmail.com

João Pessoa - PB
2024

