



**UNIVERSIDADE PARANAENSE - UNIPAR CURSO DE
ENFERMAGEM – CAMPUS UMUARAMA**



BIANCA APARECIDA ROMANO

TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA NA DOENÇA DE GAUCHER

UMUARAMA – PR

2021

BIANCA APARECIDA ROMANO

TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA NA DOENÇA DE GAUCHER

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado à Banca Examinadora do Curso de Graduação em Enfermagem – Universidade Paranaense – UNIPAR, Unidade de Umuarama- PR, como requisito parcial para a obtenção do grau de Enfermeiro.

Orientadora: Prof^ª. Msa. Ana Caroline Soares

UMUARAMA – PR

2021

FOLHA DE APROVAÇÃO

BIANCA APARECIDA ROMANO

TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA NA DOENÇA DE GAUCHER

Trabalho de conclusão de curso aprovado como requisito parcial para a obtenção de grau de Enfermeiro da Universidade Paranaense – UNIPAR, pela seguinte banca examinadora:

Orientadora Prof^a Msa. Ana Caroline Soares
Docente do Curso de Enfermagem da Universidade Paranaense – UNIPAR

Prof^a Esp. Amanda Nascimento Vasques de Souza
Docente do Curso de Enfermagem da Universidade Paranaense – UNIPAR

Enf. Neusa Viana Lopes
Enfermeira do Pronto Atendimento Ambulatorial de Enfermagem - UNIPAR

Umuarama, 01 de Dezembro de 2021.

APRESENTAÇÃO

O Trabalho de conclusão de curso está sendo apresentado ao colegiado do curso de Enfermagem da Unidade de Umuarama da Universidade Paranaense – UNIPAR na forma de artigo científico, conforme regulamento específico. Este artigo está adequado às instruções para autores da revista ARQUIVOS DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIPAR (ISSN on line – 1982-114X) (Anexo A).

DEDICATÓRIA

Dedico este artigo a minha família que sempre esteve ao meu lado, dando-me todo suporte e apoio para que eu conseguisse chegar até aqui, em especial, aos meus pais Valdir e Sonia, que foram alicerces essenciais.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a Deus, por permitir-me ultrapassar cada obstáculo encontrado ao longo da realização deste trabalho e da graduação do curso.

Gostaria de agradecer a minha família, em especial aos meus pais, Valdir e Sonia, que foram meus alicerces durante toda minha vida, e essencialmente durante as tomadas de decisões e a cada adversidade e medo enfrentados durante a conclusão deste curso. Aos meus irmãos Luana e Matheus que se fizeram presentes nesta jornada, apoiando-me e amparando nos momentos necessários. Ao meu namorado Willian que nos momentos de aflição sempre tinha uma palavra de conforto.

À Doutora Maria Lucia Alves Pedroso e à Enfermeira Cleusa Paviani dos Santos que se dispuseram a me auxiliar com prontidão nos momentos de incertezas.

Aos professores e coordenadores que não mediram esforços para nos repassar todo o conhecimento de forma sublime, clara e com destreza, prontificando-se sempre a atender cada aluno com sua individualidade.

Aos meus amigos e colegas de classe, por me mostrarem que mesmo numa classe de opostos, quando um precisa, todos se dispõem pelo mesmo propósito.

À minha Orientadora Ana Caroline Soares, por aceitar me orientar e conduzir neste trabalho, disponibilizando-se a compartilhar o seu saber da forma mais tangível possível, obrigada por toda paciência e flexibilidade.

TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA NA DOENÇA DE GAUCHER

Bianca Aparecida Romano¹

Ana Caroline Soares²

¹ Acadêmica do Curso de Graduação em Enfermagem da Universidade Paranaense - UNIPAR, Unidade Universitária de Umuarama- PR. Orientando do Trabalho de Conclusão do Curso. Avenida Maringá; nº: 5477 - CEP: 87502-080 – Cidade: Umuarama – Paraná. Telefone: (44) 998347879. Email: bianca.r@edu.unipar.br

² Docente do Curso de Graduação em Enfermagem da Universidade Paranaense - UNIPAR, Unidade Universitária de Umuarama- PR. Orientadora do Trabalho de Conclusão do Curso de Enfermagem. E-mail: carolinesoares@prof.unipar.br

TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA NA DOENÇA DE GAUCHER

RESUMO

O trabalho tem o objetivo de descrever os tipos de Terapia de Reposição Enzimática utilizados no tratamento da Doença de Gaucher. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, onde foram consultados os Descritores em Ciência da Saúde e Medical Subject Headings sendo eles: Doença de Gaucher, Doença de Gaucher tipo I, Doença de Gaucher tipo II, Deficiência de Glucocerebrosidase, Terapia de Reposição Enzimática, Gaucher Disease, Enzyme Replacement Therapy. A busca foi conduzida nas bases de dados United States National Library of Medicine, Scientific Electronic Library Online e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde. Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram: artigos que abordem a respeito das terapias de reposição enzimática para tratamento da Doença de Gaucher, artigos originais, artigos completos e gratuitos, artigos publicados no período de 2010 a 2021, artigos em inglês, português e espanhol, foram excluídos artigos editoriais, carta, comentário, revisão e relato de caso isolado. A amostra dessa revisão foi composta por seis estudos, no qual foi possível entender que a troca da enzima Imiglucerase, para as enzimas Alfataliglicerase e enzima Alfavelaglicerase, se dispõe mantendo os objetivos terapêuticos alcançados com o uso da enzima anterior e também a enzima Imiglucerase é a mais utilizada nos tempos atuais, devido suas reações adversas serem pouco frequentes e seus casos de hipersensibilidade extremamente raros, melhor adaptada e aceita na maioria dos pacientes sejam pediátricos ou adultos. No entanto apesar da Imiglucerase ser a enzima mais utilizada para a TRE na Doença de Gaucher, outras opções quando pertinente podem ser seguramente estudadas para substituição, visto que as pesquisas têm avançado muito com testes e análises clínicas.

Palavras-chave: Doença de Gaucher; Doença de Gaucher tipo 1; Terapia de Reposição Enzimática.

ENZYMATIC RESPONSE THERAPY IN GAUCHER'S DISEASE

ABSTRACT

The work aims to describe the types of Enzyme Replacement Therapy used in the treatment of Gaucher Disease. This is a systematic literature review, where the Health Science and Medical Subject Headings Descriptors were consulted, namely: Gaucher Disease, Type I Gaucher Disease, Type II Gaucher Disease, Glucocerebrosidase Deficiency, Enzyme Replacement Therapy, Gaucher Disease, Enzyme Replacement Therapy. The search was conducted in the United States National Library of Medicine, Scientific Electronic Library Online and Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences databases. The inclusion criteria for the selection of articles were: articles addressing the therapies of enzyme replacement for the treatment of Gaucher Disease, original articles, complete and free articles, articles published between 2010 and 2021, articles in English, Portuguese and Spanish, editorial articles, letter, commentary, review and isolated case report were excluded. The sample of this review consisted of six studies, in which it was possible to understand that the exchange of the enzyme Imiglucerase, for the enzymes Alfataglucerase and enzyme Alfavelaglucerase, is available maintaining the therapeutic objectives achieved with the use of the previous enzyme and also the enzyme Imiglucerase is the more used nowadays, because its adverse reactions are infrequent and its cases of hypersensitivity extremely rare, better adapted and accepted in most patients, whether pediatric or adult. However, despite the fact that Imiglucerase is the most used enzyme for ERT in Gaucher Disease, other options when pertinent can be safely studied for replacement, as research has advanced a lot with clinical tests and analyses.

Keywords: Gaucher disease; Type 1 Gaucher disease; Enzyme Replacement Therapy.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Formulário de aplicação dos Testes de Relevância I e II.....	19
Quadro 2 - Artigos selecionados referentes às terapias de reposição enzimática para a doença de Gaucher.....	21

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma das etapas seguidas para seleção dos artigos.....	20
---	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	METODOLOGIA.....	18
3	RESULTADOS.....	21
4	DISCUSSÃO.....	25
5	CONCLUSÃO.....	28
6	REFERÊNCIAS	29
7	ANEXOS	34
	7.1 - NORMAS DA REVISTA ARQUIVOS DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIPAR.....	35
	7.2 – Declaração de revisão ortográfica e gramatical.....	39
	7.3 – Declaração de tradução do resumo.....	40

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Gaucher (DG) pertence a um grupo de doenças conhecidas por serem um Erro Inato do Metabolismo (EIM). É causada pela inatividade ou diminuição da produção da enzima glicocerebrosidase, essa tem o papel de degradar e eliminar um tipo de gordura, encontrada principalmente nas células sanguíneas, chamada glicocerebrosídeo. As enzimas são proteínas globulares especializadas, que agem controlando a velocidade e ajustando as reações químicas do organismo. Essa doença é causada por um acúmulo de glicocerebrosídeos nos tecidos (MISTRY *et al.*, 2017).

Vale ressaltar que todas as células possuem um ciclo de vida, portanto quando necessitam ser excretadas, seus componentes são fragmentados por enzimas, para assim serem eliminados, principalmente pelos macrófagos. Na estrutura intracelular dos macrófagos existe uma quantidade apropriada de lisossomos, organelas citoplasmáticas importantes para a digestão de partículas; como consequência da deficiência da enzima glicocerebrosidase, ocorre o acúmulo de gordura nessas células, assim ocasionam um aumento do seu tamanho impossibilitando-as de cumprirem sua função, sendo assim denominadas Células de Gaucher (MURILLO *et al.*, 2015).

Essa condição é chamada de Esfingolipidose, caracterizada por um defeito no catabolismo dos lipídeos, por problema ou ausência de alguma proteína ativadora ou enzimas contidas nos lisossomos, conduzindo ao acúmulo de substratos nessa organela, provocando assim mudanças bioquímicas específicas e sintomas característicos (BENDER, 2018).

A DG é uma Doença Lisossômica (DL), de herança autossômica recessiva, causada por mutações no gene da beta glicocerebrosidase (GBA1), podendo resultar em deficiência total ou parcial da atividade enzimática (STIRNEMANN *et al.*, 2017). É autossômica, pois o defeito genético fica em um dos pares do cromossomo 1, e recessiva, visto que, para desenvolvê-la, é preciso obter duas cópias incompletas do gene, um do pai e outro da mãe, no gene que codifica a enzima beta glucosidase ácida ou GBA, comprometendo o metabolismo lipídico (FIGUEREDO *et al.*, 2015).

As doenças metabólicas constituem apenas cerca de 10% de todas as doenças genéticas, sendo que a maioria delas tem herança autossômica recessiva. Esse percentual corresponde a cerca de 1000 distúrbios conhecidos, ocorrendo aproximadamente em 1 a cada 800 nascidos vivos (SAUDUBRAY e CAZORLA, 2018).

A DG é uma doença multissistêmica, associada à uma grande variação de

manifestações clínicas, seja na sua gravidade ou evolução. Pode ocasionar acometimento do fígado, baço e medula óssea e as alterações sanguíneas manifestam-se principalmente através de anemia e plaquetopenia (VILK *et al.*, 2018).

Todavia, o aumento do baço e do fígado denominados, respectivamente, esplenomegalia e hepatomegalia, são os sinais mais comuns da doença. A esplenomegalia é considerada leve quando atinge 5 vezes a mais da medida de normalidade do órgão, moderada quando atinge de 5 a 15 vezes e grave quando fica 15 vezes acima da medida normal. O fígado em seu tamanho normal não deve ultrapassar 15 cm para o lobo direito e 10 cm para o lobo esquerdo, na hepatomegalia leve, o órgão atinge 1,25 vezes a mais do que o tamanho normal, na moderada 1,25 a 2,5 vezes maior e na grave acima de 2,5 vezes (BRASIL, 2017).

O acometimento ósseo se dá-se pela diminuição da capacidade de sintetizar um “novo” tecido ósseo, já que o “velho” é reabsorvido. Ademais, outras manifestações dão-se devido à infiltração direta das células de Gaucher na medula óssea, resultando em osteonecrose, devido à má irrigação sanguínea, causando dor, fratura e provável osteomielite (KRUG, 2007).

Outrossim, as alterações hematológicas decorrentes da doença ocorrem devido ao acúmulo de células de Gaucher na medula óssea, provocando malformações na estrutura óssea e complicações vasculares, pela qual a anemia, plaquetopenia e baixa contagem de células sanguíneas, levam a distúrbios de coagulação, expressados por sangramentos e hematomas. Outras manifestações também podem ocorrer nos pulmões, onde o acúmulo de macrófagos podem obstruir os capilares pulmonares, resultando em hipertensão pulmonar (VILK *et al.*, 2018).

Ainda, segundo dados do Ministério da Saúde, em 2017, havia cerca de 670 pacientes com Doença de Gaucher, em tratamento no Brasil. Além disso, em um estudo realizado pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS), entre o período de Janeiro de 1982 e Outubro de 2003, o número de pacientes diagnosticados com a Doença de Gaucher foi de 412. Apesar de sua alta incidência na população de judeus Ashkenazi, a DG é uma doença pan-étnica, ou seja, diz respeito à toda a população, chegando a alcançar 1 para cada 50.000 indivíduos na população geral, ainda outros estudos chegam a presumir uma incidência de 1 para cada 100.000 recém-nascidos vivos (SOUZA; MUNIZ; BRITO, 2014).

É importante ressaltar que dependendo do local afetado e de outras características a DG pode ser dividida em três formas clínicas. Tipo I: considerada a forma não neuropática ou forma crônica não neuropática do adulto, pois não afeta o sistema nervoso, sendo a forma mais frequente da doença, com cerca de 90% dos casos, acomete tanto adultos quanto

crianças, variando desde a apresentação assintomática, ou com alguns sintomas leves, até o risco de vida (ROSENBLOOM e WEINREB, 2013). Tipo II: forma neuropática aguda ou forma infantil neuropática, nesta ocorre um comprometimento severo do sistema nervoso central, é o caso mais raro, afeta bebês, sendo geralmente diagnosticada até os 5 meses de vida, sua incidência estimada é de 1 para cada 100.000 nascimentos, está ligada a alterações neurológicas graves e morte habitualmente nos primeiros anos de vida.

Tipo III: forma neuropática subaguda ou forma juvenil neuropática, neste caso o comprometimento do sistema nervoso central é menos agudo que no tipo II, pode suceder em qualquer fase de infância e combina fatores das duas formas anteriores, seu diagnóstico é feito geralmente aos 6 ou 7 anos, tem incidência estimada de 1 para cada 50.000 nascimentos (KRUG, 2007).

O diagnóstico da DG é fundamentado em quatro pilares, sendo o clínico, histopatológico, bioquímico e genético. O diagnóstico clínico varia de acordo com a progressão da doença e a presença ou não de sintomas. As alterações histopatológicas são ponderadas em amostras do baço, fígado ou medula óssea, onde são realizadas análises por biópsia, na busca por células de Gaucher. Ademais, as variações bioquímicas apresentadas nessa doença são classificadas pela redução na atividade da enzima beta glicocerebrosidase, considerado o parâmetro ouro para diagnóstico, em sujeitos afetados, a atuação dessa enzima nos leucócitos costuma ser de 0% a 15% menor da atuação normal da célula (PASKULIN, 2019). Ainda, modificações patogênicas no gene GBA1 também podem ser usadas para confirmar o diagnóstico, por meio da técnica de sequenciamento de Ácido Desoxirribonucleico (DNA) (BRASIL, 2017).

Outrossim, no início da década de 90, o tratamento para DG baseava-se no suporte clínico, com o uso de analgésicos para alívio da dor óssea e transfusões sanguíneas para a anemia. Atualmente, as formas disponíveis e mais utilizadas no tratamento da Doença de Gaucher constituem-se na Terapia de Reposição Enzimática (TRE) e na Terapia de Redução de Substrato (TRS) (BIEGSTRAATEN *et al.*, 2018). Além disso, em 1990 foi desenvolvido o primeiro teste com glucocerebrosidase modificada de carboidrato, oriunda da placenta humana, a alglucerase. Entre 1997 e 1998 o tratamento foi substituído por outra enzima, pelo qual testes clínicos com a enzima recombinante sugeriram eficiência semelhante ou superior à enzima derivada de placenta (PASTORES *et al.*, 2014).

No Brasil, o primeiro portador foi medicado em 1994, quando o tratamento foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos da América. E no ano de 1998, foi iniciado o tratamento com reposição enzimática em um indivíduo com

diagnóstico da DG no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina com a autorização da Secretaria Estadual de Saúde (SMID *et al.*, 2016). Esse tratamento compreende na administração endovenosa de formas artificiais da enzima deficiente, essa reposição enzimática facilita a conversão da gordura, diminuindo seu acúmulo, e como consequência, todos os eventos adversos e manifestações clínicas da doença (MATOS; GURGEL; GONÇALVES, 2017).

Há que se considerar que a Terapia de Redução de Substrato (TRS) foi originalmente sugerida em 1972, é uma outra forma de tratamento para portadores de DG tipo I que rejeitam ou são intolerantes a TRE, e é baseada no uso oral de agentes que inibem reversivelmente a síntese do glucosilcermida, reduzindo assim o acúmulo do substrato intracelular (VILK *et al.*, 2018).

Ainda, o Miglustate foi a primeira droga a obter aprovação, no ano de 2003, é indicado somente para tratamento em pacientes adultos que apresentem a forma leve ou moderada da doença, no qual TRE não esteja disponível ou não seja indicada (RESENBLOOM e WEINREB, 2013). O Miglustate, além de interferir na síntese do glicocerebrosídeo, inibe, ainda, outras enzimas como as dissacaridases intestinais, de forma que o seu efeito não se limita à rota metabólica afetada pela DG. A inibição das dissacaridases intestinais justifica a presença de sintomas gastrointestinais, entre eles a diarreia, em uma considerável porcentagem dos indivíduos em uso de Miglustate (BRASIL, 2017).

Em seguida, outro fármaco, de mais recente aprovação, o Eliglustate, também foi descrito somente para uso em adultos portadores de DG tipo I, tem como ação a inibição parcial da enzima glucosilcermida, limitando a produção de glucocerebrosídeos (MURILLO *et al.*, 2015).

Vale lembrar que a TRS não deve ser a primeira linha de tratamento da DG, visto que o paciente necessita de indicação médica comprovada de acordo com protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (BRASIL, 2017).

É evidente que desde a inserção da TRE, no Brasil, a DG vem tomando cada dia mais conhecimento e a demanda de testes diagnósticos vem aumentando, sendo considerado um tratamento altamente efetivo para a afecção, no qual a combinação do diagnóstico prévio e a expectativa de tratamento com a terapia de reposição enzimática podem prevenir, ou ao menos reduzir, a possibilidade de complicações irreversíveis (BREIGEIRONL; MORAES; COELHO, 2018).

Dessa forma, considerando que as informações sobre a Doença de Gaucher no meio acadêmico e clínico, bem como na prática da enfermagem, são pouco divulgadas e ainda

tendo em conta, a TRE como um tratamento ativo e de primeira escolha para o distúrbio, o presente estudo teve como objetivo descrever os tipos de Terapia de Reposição Enzimática utilizados no tratamento da Doença de Gaucher.

2 METODOLOGIA

A priori, trata-se de uma revisão sistemática da literatura, norteadas pela seguinte questão: Quais os tipos de Terapia de Reposição Enzimática utilizados no tratamento da Doença de Gaucher?

Além disso, foram consultados os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), sendo eles: Doença de Gaucher, Doença de Gaucher tipo I, Doença de Gaucher tipo II, Deficiência de Glucocerebrosidase, Terapia de Reposição Enzimática, Gaucher Disease, Enzyme Replacement Therapy. A busca foi conduzida no: United States National Library of Medicine (PubMed); Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

Então, os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram:

- 1)- Artigos que abordem a respeito das terapias de reposição enzimática para tratamento da Doença de Gaucher;
- 2)- Artigos originais;
- 3)- Artigos completos e gratuitos;
- 4)- Artigos publicados no período de 2010 a 2021;
- 5)- Artigos em inglês, português e espanhol.

Vale ressaltar que foram excluídos: Artigos editoriais, carta, comentário, revisão e relato de caso isolado. A definição dos últimos 12 anos ocorreu em virtude da escassez de trabalhos atuais relacionados ao tema, visto ser uma doença rara com talvez pouco interesse científico.

No início da busca foram identificados 100 títulos, sendo 40 na United States National Library of Medicine (PubMed), 38 no Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e 22 no Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Os artigos foram submetidos ao Teste de Relevância I, por meio da leitura dos títulos e resumos. A aplicação do Teste de Relevância I resultou na seleção de 22 artigos e exclusão de 78.

Posteriormente, os 22 artigos selecionados foram submetidos ao Teste de Relevância II, estando todos os artigos na íntegra. Este permitiu a seleção de 6 artigos e a exclusão de 16 (**Quadro 1**).

Quadro 1. Formulário de aplicação dos Testes de Relevância I e II.

Formulário de aplicação do Teste de Relevância I		
Critérios de inclusão	Sim	Não
O estudo é original?		
O estudo aborda a respeito das Terapias de Reposição Enzimática disponíveis na Doença de Gaucher?		
O artigo foi publicado no período de 2007 a 2021?		
O artigo está em português, espanhol ou inglês?		
O artigo está completo e gratuito?		
Critério de exclusão	Sim	Não
O artigo é carta, editorial, comentário, revisão ou relato de caso isolado?		
Formulário de aplicação do Teste de Relevância II		
Critérios de inclusão	Sim	Não
O estudo descreve quais são as formas de Terapia de Reposição Enzimática para a Doença de Gaucher?		
O estudo pontua sobre os tipos de enzimas utilizadas na Terapia de Reposição Enzimática?		
Critério de exclusão	Sim	Não
O artigo não tem como foco principal as Terapias de Reposição Enzimática para a Doença de Gaucher?		

Fonte: Criado pela autora, baseado em critérios para seleção dos artigos a serem utilizados na revisão, 2021.

Diante dessa realidade, dos artigos excluídos, um não tinha como foco principal os tipos de terapia de reposição enzimática disponíveis na Doença de Gaucher, e quinze foram excluídos por apresentarem resultados e desfechos repetidos. Uma análise minuciosa permitiu extrair dos artigos e apresentar em uma tabela com informações importantes dos estudos.

Então, foi realizada, concomitantemente, uma análise crítica dos textos.

Demonstra-se na figura 1, um fluxograma contendo as etapas elaboradas para se realizar a seleção dos artigos e a construção deste trabalho, de forma sequente ao representado.

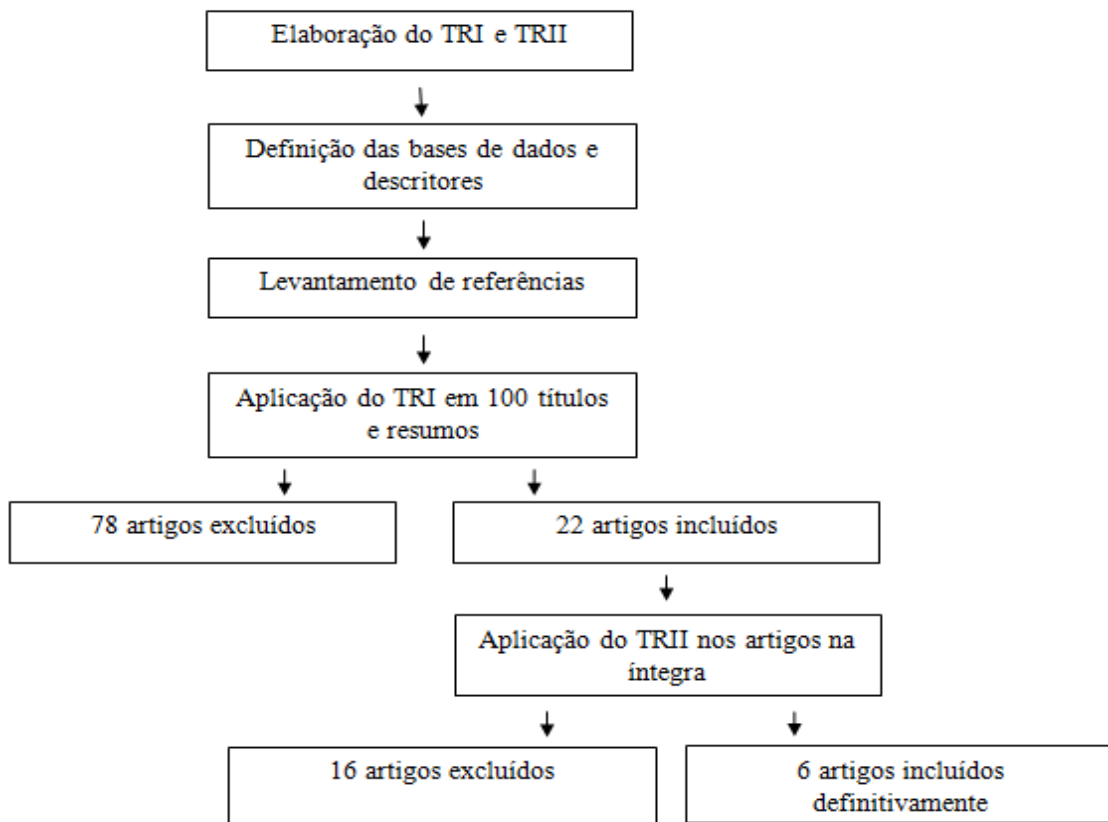


Figura 1. Fluxograma das etapas seguidas para seleção dos artigos.
TRI: Teste de Relevância I, TRII: Teste de Relevância II.
Fonte: Criado pela autora, baseado na discussão para formulação deste trabalho.

3 RESULTADOS

Logo, a amostra desta revisão foi composta por seis estudos que discorreram sobre os tipos de enzimas utilizadas na Terapia de Reposição Enzimática.

Assim, o **Quadro 2** apresenta a descrição dos estudos selecionados referente aos autores, título, ano de publicação, local do estudo, periódico, idioma, objetivos, tipo de estudo, perfil da amostra, principais resultados e conclusão. Dois estudos foram desenvolvidos nos Estados Unidos (33,33%), dois estudos foram desenvolvidos em Israel (33,33%), um artigo foi desenvolvido na Irlanda (16,67%) e um artigo foi desenvolvido no Paraguai (16,67%). Cinco (83,33%) estudos foram publicados em inglês e um (16,67%) foi publicado em Espanhol, em periódicos variados. Dois (33,33%) foram direcionados à Terapia de Reposição Enzimática na Doença de Gaucher com a Enzima Imiglucerase, descrevendo as características clínicas e resultados de seus tratamentos, um estudo (16,67%) analisou a Terapia de Reposição Enzimática na Doença de Gaucher com a Enzima Alfavelaglucerase, um estudo (16,67%) avaliou a segurança e eficácia da Enzima Alfavelaglucerase em pacientes com Doença de Gaucher que foram previamente tratados com a Enzima Imiglucerase, outro (16,67%) trouxe resultados de segurança e eficácia da utilização da Enzima Alfataliglicerase durante 36 meses, em pacientes com Doença de Gaucher, que foram tratados anteriormente com a Enzima Imiglucerase, ainda um (16,67%) objetivou avaliar duas doses da Enzima Alfataliglicerase no tratamento da Doença de Gaucher em pacientes sem precedentes de tratamento.

Outrossim, com relação ao desenho dos estudos, dois (33,33%) foram do tipo multicêntrico, ensaio clínico aberto, um (16,67%) foi do tipo multinacional, randomizado, duplo-cego, um (16,67%) era randomizado, duplo-cego, outro (16,67%) era observacional e um (16,67%) era transversal descritivo, prospectivo.

Quadro 2. Artigos selecionados referentes às terapias de reposição enzimática para a doença de Gaucher.

Autor (es) Título Ano Local Idioma Periódico	Objetivo	Tipo de estudo/ Perfil da amostra	Resultado/ Conclusão
-ZIMRAN et al., 2013 -Satety and efficacy of velaglucerase alfa in Gacuher disease type 1 patients previosly	Descrever a segurança e a eficácia de Alfavelaglucerase em pacientes virgens de TRE, foram estudadas	-Estudo multicêntrico, ensaio clínico aberto. -40 pacientes participaram do estudo. -Os participantes eram	Pacientes adultos e pediátricos com DG tipo 1 podem ser transferidos com segurança de

<p>treated with imiglucerase -2013 -EUA -Inglês -NIH Public Access</p>	<p>em três ensaios clínicos de Fase 3 separados. Aqui, os resultados da troca de infusões de Imiglucerase para Alfavelaglucerase em pacientes com DG1 são apresentados para identificar sua eficácia e segurança contínuas em população previamente tratadas com Imiglucerase.</p>	<p>homens ou mulheres com idade ≥ 2 anos e clinicamente estáveis em terapia com Imiglucerase, e foram trocados para Alfavelaglucerase.</p>	<p>Imiglucerase intravenosa para o mesmo número de unidades de Alfavelaglucerase, mantendo os parâmetros clínicos. Além disso, Alfavelaglucerase mostrou um perfil de eventos adversos favoráveis entre as terapias de reposição enzimática e nenhum paciente desenvolveu anticorpos contra a Alfavelaglucerase.</p>
<p>-GONZALEZ et al., 2013 -Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind multinational, Phase 3 study -2013 -Israel -Inglês -American Journal of Hematology</p>	<p>Relatar os resultados de um estudo de Fase 3 avaliando a eficácia e segurança de Alfavelaglucerase em dois regimes de dosagem, 60 e 45 U/kg a cada duas semanas, em pacientes adultos e pediátricos de 2 anos de idade com DG1.</p>	<p>-Estudo multinacional, randomizado, duplo-cego. -25 pacientes participaram do estudo. -Os pacientes tinham 2 anos de idade com evidência clínica de DG1, tendo anemia relacionada a doença como critério essencial de inclusão, sendo necessário apresentarem pelo menos um dos itens seguintes: esplenomegalia moderada à palpação; trombocitopenia relacionada a doença; ou fígado palpavelmente aumentado.</p>	<p>Os resultados de segurança e eficácia da Alfavelaglucerase neste estudo, incluindo a totalidade dos resultados do programa abrangente de ensaios clínicos, apoiaram a aprovação da Alfavelaglucerase nos Estados Unidos e na Europa e o surgimento de uma opção de tratamento valiosa para pacientes com tipo 1 de DG.</p>
<p>- PASTORES et al., 2016 -Enzyme replacement therapy with taliglucerase alfa: 36-month safety and efficacy results in adult patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase -2016 -Irlanda -Inglês</p>	<p>Continuar a seguir a eficácia e segurança da alfataliglicerase ao longo de 36 meses de tratamento.</p>	<p>-Estudo multicêntrico, ensaio clínico aberto. - 18 pacientes participaram do estudo. -As inscrições estavam abertas durante o período de escassez de imiglucerase. Foram incluídos pacientes com idade acima de 2 anos, previamente tratados com Imiglucerase por no mínimo 2 anos e estarem em uma dose</p>	<p>Após o tratamento de 3 anos com Alfataliglicerase em pacientes adultos com DG tipo 1 que foram previamente tratados com Imiglucerase, o volume médio dos órgãos e os valores hematológicos permaneceram inalterados ou melhoraram. Além disso, outras reduções</p>

<p>-American Journal of Hematology</p>		<p>estável de Imiglucerase por pelo menos 6 meses antes da inscrição no estudo, também devendo apresentar estabilidade da doença de 12 semanas.</p>	<p>no volume do baço e nos biomarcadores foram observadas em vários pacientes neste estudo. Estes resultados aumentam a segurança clínica e o perfil de eficácia da Alfataliglicerase. Uma das principais limitações do estudo é o pequeno número de pacientes avaliados.</p>
<p>-ZIRMRAN et al., 2011 -Pivotal Trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase tliglucerase alfa novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease -2011 -Israel -Inglês -Blood</p>	<p>Avaliar a Alfataliglicerase em 2 doses pra o tratamento de pacientes adultos não tratados com Doença de Gaucher, bem como para fornecer uma prova de conceito para sua plataforma.</p>	<p>-Estudo randomizado, duplo-cego. -31 pacientes participaram do estudo. -Os pacientes foram recrutados de agosto de 2007 a dezembro de 2008, a inscrição foi baseada nos critérios de inclusão e exclusão.</p>	<p>Este estudo ressalta a prova de segurança e eficácia na produção e uso de uma enzima de células vegetais, a Alfataliglicerase, como uma plataforma segura e efetiva para a produção de proteínas humanas recombinantes glicosiladas complexas.</p>
<p>-EL-BESHLAWY et al., 2016 -Long-term hematological, visceral, and growth outcomes in children with Gaucher disease type 3 treated with imiglucerase in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry -2016 -EUA -Inglês -Elsevier</p>	<p>Caracterizar os genótipos, fenótipos e dados demográficos da coorte atual do Registro Gaucher do International Collaborative Gauher Group (ICGG) de pacientes com DG tipo 3 tratados com Imiglucerase.</p>	<p>-Observacional -Foram avaliados durante os primeiros 5 anos de tratamento 253 crianças e adolescentes, com DG tipo 3 inscritos no Registro Gaucher do International Collaborative Gauher Group (ICGG).</p>	<p>O estudo fornece evidências claras de que a TRE com Imiglucerase melhorou até mesmo manifestações hematológicas e viscerais graves em uma população mundial de crianças e adolescentes com DG tipo 3 nos primeiros 5 anos de tratamento. Com o início precoce da TRE com Imiglucerase, a sobrevida dos pacientes com DG tipo 3 foi substancialmente mais longa do que é comumente acreditado por médicos e autoridades regulatórias. TRE pode fornecer um benefício crucial para salvar e prolongar a vida de pacientes com DG tipo</p>

			3 nos quais deterioração neurológica não é invariável e nos quais, com o tratamento adequado, muitos podem levar uma vida produtiva e contribuir para a sociedade.
-FIGUEREDO et al., 2015 -Experiencia en la tratamiento de Enfermedad de Gaucher com Imigluçerasa em El departamento de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital de Clínicas -2015 -Paraguai -Espanhol -Pediatic	Descrever as características clínicas dos pacientes com diagnóstico de DG no Serviço de Hemato-Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas e avaliar a resposta terapêutica a Terapia de Reposição Enzimática com a enzima Imigluçerase em pacientes com Doença de Gaucher	-Estudo transversal descritivo, prospectivo. -8 pacientes participaram do estudo. -Foram incluídos pacientes pediátricos entre 0 a 18 anos com diagnóstico confirmado de DG, diagnosticados no Serviço de Hemato-Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas, entre janeiro de 2005 e dezembro de 2013.	A resposta ao tratamento com TRE com Imigluçerase é geralmente excelente. O reconhecimento da DG levaria a um tratamento seguro e eficaz com terapia de reposição enzimática, o que leva a uma diminuição da morbidade e uma redução do envolvimento visceral e esquelético.

Fonte: Criado pela autora, baseado em dados de artigos científicos selecionados após Teste de Relevância II e II.
DG: Doença de Gaucher, TRE: Terapia de Reposição Enzimática.

4 DISCUSSÃO

Portanto, a Terapia de Reposição Enzimática (TRE), foi ofertada inicialmente em 1966 e comercializada somente em 1990, é o método mais antigo e singular utilizado para o tratamento da doença (NAGRAL, 2014).

Além disso, existem no mercado, três medicamentos aprovados: a Enzima Imiglucerase, Enzima Alfavelaglucerase e a Enzima Alfataliglicerase (VILK *et al*, 2018). Vale enfatizar que as diferenças primordiais entre as três enzimas recombinantes dão-se pela forma de produção, a sequência de aminoácidos e o padrão de glicosilação (BRASIL, 2017).

Ademais, a Enzima Imiglucerase, aprovada nos EUA em 1994, é a forma mais utilizada no tratamento, remodelada pela técnica de DNA recombinante da glicocerebrosidase e produzida por meio de células de ovário de hamsteres chineses (KRUG, 2007). É aplicada por infusão endovenosa, a cada 15 dias (2x/mês), tendo como duração apropriada a posologia inicialmente com duração de 2 a 3 horas, na ausência de efeitos indesejáveis, pode ser diminuído a taxa de infusão para 1 hora e 30 minutos. Caso haja efeitos adversos, é indicado à redução da velocidade de infusão ou até mesmo a sua interrupção até o desaparecimento dos sintomas (MURILLO *et al.*, 2015).

A Enzima Alfavelaglucerase, foi aprovada em 2010, pode ser indicada para TRE de longo prazo, unicamente para infusão endovenosa, de 60 minutos de duração, a cada 15 dias (2x/mês) (MURILLO *et al*, 2015). Produzida em células humanas, por meio de uma técnica de ativação gênica (BRASIL, 2017).

Ainda, a Enzima Alfataliglicerase, foi aprovada para tratamentos de pacientes adultos em 2013, é produzida por meio de células de cenoura (BRASIL, 2017), realizada por infusão endovenosa com duração de 60-120 minutos, a cada 15 dias (2x/mês) (MURILLO *et al.*, 2015).

Outrossim, estudos comparados entre Figueredo *et al.*, (2015), Gonzalez *et al.*, (2012) e Zimran *et al.*, (2011) as Enzimas Alfavelaglucerase e Alfataliglicerase, demonstraram atingir os objetivos terapêuticos propostos, mantendo a estabilidade em pacientes tratados anteriormente com a enzima Imiglucerase, e também nos pacientes pediátricos que iniciaram o tratamento com a enzima Alfavelaglucerase e a enzima Alfataliglicerase (BARTON *et al.*, 1991).

Nesta perspectiva, os pacientes pediátricos avaliados por Figueredo *et al.*, (2015), todos obtiveram êxito no recuo dos sintomas ósseos, normalizaram o tamanho do fígado em 10 meses, do baço em 14 meses, níveis de hemoglobina no tempo médio de 5 meses e

plaquetas em 11 meses.

Ainda, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, levando em consideração dados de segurança e eficácia a enzima Alfataliglicerase é aconselhada no uso de pacientes com idade igual ou superior a 4 anos (FIOCRUZ, 2016), os menores a essa idade, o tratamento fica a critério médico de acordo com a flexibilidade da enzima Imiglucerase e enzima Alfavelaglucerase (BRASIL, 2017).

É importante ressaltar que os objetivos terapêuticos determinados como diretrizes para profissionais médicos que tratam DG são: aumentar os níveis de hemoglobina nos primeiros 12 a 24 meses, aumentar a contagem de plaquetas durante o primeiro ano, tornando-se o suficiente para evitar sangramentos e aproximando-se dos níveis normais no segundo ano, reduzir ou descartar a dor óssea nos primeiros dois anos de tratamento, precaver crises ósseas, reduzir ou manter o volume do fígado em 1 a 1,5 vezes do normal, restringir e manter o volume do baço menor que 2 a 8 vezes do seu tamanho normal. Todavia, é primordial a adesão ao TRE para alcançar o intuito terapêutico (FIGUEREDO *et al.*, 2015).

Ainda, no estudo de Pastores *et al.*, (2016) comparado ao de Zimran *et al.*, (2013), a troca de uso da enzima Imiglucerase para a enzima Alfataliglicerase ou enzima Alfavelaglucerase não apresentaram mudanças nos quesitos terapêuticos de contagem de plaquetas, níveis de hemoglobina ou volume do fígado, mantendo-se estáveis após o uso anterior da enzima Imiglucerase. O volume do baço, entretanto, manteve-se inalterado ou obteve melhora com o uso da enzima Alfataliglicerase e permaneceu invariável com o uso da enzima Alfavelaglucerase.

Vale lembrar que a instância da troca da enzima Imiglucerase por outras opções de tratamento deu-se devido a sua escassez global entre os anos de 2009 e 2010 (HOLLAK *et al.*, 2010).

Nesta perspectiva, para Pastores *et al.*, (2014), os eventos adversos, que são considerados como qualquer evento associado ou que ocorreu dentro de 24 horas após a infusão, relacionado à enzima Alfavelaglucerase foram similares aos já existentes na utilização da enzima Imiglucerase, sendo eles cefaleia ou hipersensibilidade. Já a enzima Alfataliglicerase apresentou efeitos de origem leves ou moderados e de natureza transitória, e em apenas um paciente estudado foi evidenciado rubor leve, desconforto e rigidez da pele após a 7ª infusão.

Ademais, no estudo realizado por Hughes *et al.*, (2015), a enzima Alfavelaglucerase evidenciou um bom perfil de segurança a longo prazo, atestando também, que as infusões podem ser realizadas em casa, com a presença imprescindível do profissional médico

qualificado e treinado. A troca da enzima Imiglucerase para a enzima Alfavelaglucerase exibiu ser segura tanto para pacientes que fizeram a alteração sem interrupção ou atenuação da dose (ZIRMAN *et al.*, 2013) quanto aqueles que tiveram uma trégua ou ajuste de dose antecipadamente (ELSTEIN *et al.*, 2012).

Seguramente, para tratamento da doença de Gaucher tipo II, por expressar chance de sobrevida muito baixa, não é recomendado o uso de nenhuma das três enzimas apresentadas anteriormente, por não apresentarem amostras que podem ser estudadas, devido seu acometimento grave ainda nos primeiros anos de vida (BRASIL, 2017).

Ainda, no que se refere à doença de Gaucher tipo III, o estudo de El-Beshlway *et al.*, (2016), Tantawy *et al.*, (2018), trazem que a enzima Imiglucerase apresentou resultados mais acentuados e de forma mais rápida na normalização dos níveis de hemoglobina e contagem de plaquetas, entretanto, não se difere muito em comparação ao uso das enzimas Alfataliglicerase e da enzima Alfavelaglucerase, tendo o volume de baço e fígado demonstrando melhora em ambas.

Além disso, não há registros que expressem que o uso da enzima Alfavelaglucerase surtiu efeito nos sintomas neurológicos, enquanto a enzima Imiglucerase age demonstrando efeitos cruciais para salvar ou prolongar a vida de seus pacientes com Doença de Gaucher tipo III (ABDELWAHAB; BLANKENSHIP; SCHIFFMANN, 2016). Como também não foram encontrados registros claros de que a enzima Alfataliglicerase pode ser utilizada para o tratamento da Doença de Gaucher tipo III (CONITEC, 2014).

Nesse sentido, segundo Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS) considera que para casos novos da Doença de Gaucher, recomenda-se o uso de primeira escolha para pacientes adultos a enzima Alfataliglicerase e a enzima Imiglucerase para tratamento de pacientes pediátricos, já para pacientes que estão em uso da TRE no SUS, a escolha de permanecer ou alterar o tipo de enzima, fica a critério médico juntamente com a evolução do paciente (CONITEC, 2014).

As doses de tratamento para a doença de Gaucher tipo I e tipo III, não se diferem, independentemente do tipo de enzima a ser utilizada, levando em consideração o quanto comprometimento o paciente teve, critérios médicos e disponibilidade de enzimas (BRASIL, 2017).

O papel do enfermeiro diante das doenças raras é na orientação as famílias e ao paciente desde os exames feitos na triagem neonatal, tem função nos cuidados do tratamento, na mobilização de serviços não governamentais e de saúde social, acalmando essa família vindo a promover troca de experiências com outros portadores da mesma patologia,

viabilizando um ambiente seguro, sendo assim, o enfermeiro tem o papel de educador em saúde (LUZ; SILVA; DEMONTIGNY, 2015).

5 CONCLUSÃO

Assim, foi possível avaliar que a Terapia de Reposição Enzimática é a forma mais antiga descoberta para o tratamento da Doença de Gaucher, tendo em vista que, hodiernamente, muitos estudos vêm apresentando a possibilidade de incrementar novas enzimas que podem e vem sendo utilizadas no seu tratamento.

Ademais, os estudos apontam que a troca da enzima Imiglucerase para as enzimas Alfataliglicerase e enzima Alfavelaglicerase, dispõe-se mantendo os objetivos terapêuticos alcançados com o uso da enzima anterior, que são a contagem de plaquetas, níveis de hemoglobina, valores do tamanho de baço e do fígado.

Ainda, pelo número restrito de pacientes que fazem uso da enzima Alfataliglicerase e da Alfavelaglicerase, estudos apresentam alguma divergência em pacientes pediátricos, mantendo assim, a enzima Imiglucerase a mais utilizada nos tempos atuais, devido às suas reações adversas serem pouco frequentes e seus casos de hipersensibilidade extremamente raros, melhor adaptada e aceita na maioria dos pacientes, sejam pediátricos ou adultos, que não se dispõem a realizar a troca de enzima pelo conforto e sucesso alcançados durante o seu uso, visto que as três enzimas disponíveis para o tratamento da doença de Gaucher, tem como forma de administração a infusão endovenosa.

No entanto, apesar da Imiglucerase ser a enzima mais utilizada para a TRE na Doença de Gaucher, outras opções, quando pertinente, podem ser seguramente estudadas para substituição, visto que as pesquisas têm avançado muito com testes e análises clínicas.

Se tratando de doenças raras, o principal papel da enfermagem é como educador em saúde, transmitindo ao paciente todo seu conhecimento, orientando, cuidando e tornando o ambiente de cuidado seguro, lidando também com a forma de tratamento.

6 REFERÊNCIAS

ABDELWAHAB, Magy; BLANKENSHIP, Derek ; SCHIFFMANN, Raphael. **Long-term follow-up and sudden unexpected death in Gaucher disease type 3** in Egypt. *Neurol Genet*, v. 2, p.55, 25 de fev de 2016. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000055. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27123474/>. Acesso em: 10 de outubro de 2021.

BARTON, N. W.; et al. **Replacement therapy for inherited enzyme deficiency—macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher’s disease**. *N Engl J Med*, ; v. 324, p. 1464-1470, 23 de mai de 1991. DOI: 10.1056/NEJM199105233242104. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2023606/>. Acesso em: 10 de outubro de 2021.

BENDER, F. **Triagem neonatal para doenças lisossômicas em amostras de sangue impregnado em papel filtro**. 2018. Universidade Federal do Rio Grande do Sul de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, 2018. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/194391/001092295.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 08 de outubro de 2021.

BIEGSTRAATEN, M.; et al. **Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease**. *Elsevier*, v. 38, p. 203-208, fev. 2018. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.10.008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28274788/>. Acesso em: 27 de agosto de 2021.

BIO-MANGUINHOS ALFATALIGLICERASE. **Bula da alfataliglicerase**. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos/Bio-Manhuinhos/Fiocruz. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=28036742016&pIdA_nexo=4224864. Acesso em: 10 de outubro de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria Conjunta nº 4/2017/DF**. Brasília: Ministério da Saúde, 22 de janeiro de 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT___Doenca_de_Gaucher.pdf. Acesso em: 27 agosto 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciências. **Tecnologia e Insumos Estratégicos**. Brasília: Ministério da Saúde, setembro de 2014. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Alfataliglicerase-Gaucher_FINAL.pdf. Acesso em: 27 de agosto de 2021.

BREIGEIRON, M. K.; MORAES, V. C.; COELHO, J. C.. **Signs and symptoms in Gaucher Disease: priority nursing diagnoses.** Revista Brasileira de Enfermagem, v. 1, n. 71, p. 20-113, jan./fev. 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/hZqcvBHQVKzXVkffjYGyHfc/?lang=en>. Acesso em: 27 de agosto de 2021.

EL-BESHLAWY, A.; et al. **Long-term hematological, visceral, and growth outcomes in children with Gaucher disease type 3 treated with imiglucerase in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry.** Mol Genet Metab, v.120, n. 1-2, p. 47-56, jan/fev de 2017. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.12.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28040394/>. Acesso em: 27 de agosto de 2021.

ELSTEIN, D; et al. **Booster-effect with velaglucerase alfa in patient with Gaucher disease switched from long-term imiglucerase therapy: Early Access Program results from Jerusalem.** Blood Cells Mol Dis, v. 48, . 45-50, 15 de jan de 2012. DOI: 10.1016/j.bcmd.2011.09.009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22047948/>. Acesso em: 10 de outubro de 2021.

FIGUEREDO, D; et al. **Experiencia en la tratamiento de Enfermedad de Gaucher com Imiglucerasa em El deartamento de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital de Clínicas.** Pediatr. (Assunción), v. 42, n. 2, p. 115-119, ago. 2015. Disponível em: <http://scielo.iics.una.py/pdf/ped/v42n2/v42n2a04.pdf>. Acesso em: 27 de agosto de 2021.

GENZYME, C. **Cerezyme imiglucerase for injection prescribing information.** Available at: http://www.cerezyme.com/~media/Files/CerezymeUS/pdf/cerezyme_pi.pdf. Acesso em: 10 de outubro de 2021.

GONZALEZ, D. E.. **Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study.** Am J Hematol, n. 88, p. 166-71, mar 2013. DOI: 10.1002/ajh.23381. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23386328/>. Acesso em: 27 de agosto de 2021.

HOLLAK, C. E. M.; et al. **Force majeure: therapeutic measures in response to restricted supply of imiglucerase (Cerezyme) for patients with Gaucher disease.** Blood Cells Mol, v. 44, p. 41–47, 15 de jan de 2010. DOI: 10,1016/j.bcmd.2009,09,006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19804996/>. Acesso em: 10 de outubro de 2021.

HUGHES, D. A.; et al. **Velaglucerase alfa (VPRIV) enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease: Long-term data form phase III clinical trials.** American Journal of Hematology, v. 90, p. 584-591, 2015. DOI: 10.1002/ajh.24012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4654249/>. Acesso em: 10 de outubro de

2021.

KRUG, B. C.. **Avaliação da implementação do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do ministério da saúde para doença de Gaucher no centro de referência estadual:** impacto sobre os pacientes e sobre o sistema único de saúde. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, mai. 2007. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/12048/000621432.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 27 de agosto de 2021.

LUZ, G. S.; SILVA, M. R. S.; DEMONTIGNY, F.. **Doenças raras: itinerário diagnóstico e terapêutico das famílias de pessoas afetadas**, v. 28, n. 5, p. 395-400, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/1982-0194201500067>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ape/a/nKQ88s3pGchdHWPwHxjCS3G/?lang=pt#>. Acesso em: 19 de dezembro de 2021.

MATOS, A. G.; GURGEL, V. P.; GONÇALVES, M. C.. **Achados oftalmológicos na doença de Gaucher tipo II:** caso clínico. Rev Bras Oftalmol, Fortaleza, v. 76, n. 6, p. 316-8, ago./set. 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbof/a/jHG9pw8T5KQN6gPbVRZJ75p/?lang=pt&format=pdf> . Acesso em: 27 agosto 2021.

MISTRY, P. K; et al. **Gaucher Disease:** Progress and Ongoing Challenges. HHS Public Access, n 120, p. 8-21, 2017. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.11.006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5425955/pdf/nihms833911.pdf>. Acesso em: 27 agosto 2021.

MURILLO, M. C.; et al. **Guía para el diagnóstico y tratamiento de La enfermedad de Gaucher.** Rev Med Hered, v. 26, p. 2-22, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v26n2/a07v26n2.pdf> . Acesso em: 27 agosto 2021.

NAGRAL, A.. **Gaucher Disease.** Journal of clinical and experimental hepatology, v. 4, n. 1, p. 37-50, 1 mar. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2014.02.005>. Disponível em: [https://www.jcehepatology.com/article/S0973-6883\(14\)00011-5/fulltext](https://www.jcehepatology.com/article/S0973-6883(14)00011-5/fulltext). Acesso em: 27 de agosto de 2021.

PASKULIN, L. D.. **Avaliação abrangente da doença de Gaucher:** da infiltração da medula óssea ao tratamento com alfataglicerase. Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular. Porto Alegre, set. 2019. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/212909/001110865.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 27 de agosto de 2021.

PASTORES, G. M.; et al. A multicenter open-label treatment protocol (HGT-GCB-058) of velaglucerase alfa enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease type 1: safety

and tolerability. **Genetics em Medicine**, v. 16, n. 5, p. 66-359, mai. 2014. DOI: 10.1038/gim.2013.154. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24263462/>. Acesso em: 27 de agosto de 2021.

PASTORES, G. M.; et al. **A phase 3, multicenter, open-label, switchover trial to assess the safety and efficacy of taliglucerase alfa, a plant cell expressed recombinant human glucocerebrosidase, in adult and pediatric patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase**. *Blood Cells Mol Dis*, v. 53, p. 253–260, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24950666/>. Acesso em: 10 de outubro de 2021.

PASTORES, G. M.; et al. **Enzyme replacement therapy with taliglucerase alfa: 36-month safety and efficacy results in adult patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase**. *Am J Hematol*, v.91(, p. 661-5, jul de 2016. DOI: 10.1002/ajh.24399. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27102949/>. Acesso em: 27 de agosto de 2021.

ROSENBLOOM, B. E.; WEINREB, N. J. **Gaucher disease: a comprehensive review**. *Critical Reviews in Oncogenesis*, v. 3, n. 18, p. 163-175, 2013. DOI: 10.1615/critrevonccog.2013006060. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23510062/>. Acesso em: 27 de agosto de 2021.

SAUDUBRAY, J. M.; CAZORLA, À. G.. **Inborn Errors of Metabolism Overview: Pathophysiology, Manifestations, Evaluation, and Management**. Elsevier, v. 65, n. 2, p. 179-208, abr. 2018. DOI: 10.1016/j.pcl.2017.11.002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031395517301773?via%3Dihub>. Acesso em: 27 de agosto de 2021.

SMID, B. E.; et al. **Biochemical response to substrate reduction therapy versus enzyme replacement therapy in Gaucher disease type 1 patients**. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 11, 24 de mar. 2016. DOI: 10.1186/s13023-016-0413-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27008851/>. Acesso em: 27 de agosto de 2021.

SOUZA, A. M. A.; MUNIZ, T. P.; BRITO, R. M.. **Study of enzyme replacement therapy for Gaucher Disease: comparative analysis of clinical and laboratory parameters at diagnosis and after two, Five and ten years of treatment**. Elsevier. Brasil, v. 5, n. 36, p. 345-350, 28 de mai. 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/VYJbp7GMCPbJXbSjqnMcWdd/abstract/?lang=en>. Acesso em: 22 de agosto de 2021.

STIRNEMANN, J.; et al. **A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments**. *International Journal of Molecular Sciences*. n. 18, p. 441, 2017. DOI: 10.3390/ijms18020441. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5343975/pdf/ijms-18-00441.pdf> . Acesso em:

27 de agosto de 2021.

TANTAWY, A. A. G.; et al. **Results From a 12-Month Open-Label Phase 1/2 Study of Velaglucerase Alfa in Children and Adolescents With Type 3 Gaucher Disease.** Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening [online]. 2018, v. 6, p. 1-5, 04 de jan de 2018. DOI: 10.1177/2326409818765564. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jiems/a/7RPFKzhFpt4dMMngRpNJKgh/abstract/?lang=en#>. Acesso em: 27 de agosto de 2021.

VILK, S. R.. **How we manage Gaucher Disase in the era of choices.** British Journal of Haematology, n. 182, p. 467-480, mai. 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjh.15402#>. Acesso em: 27 agosto 2021.

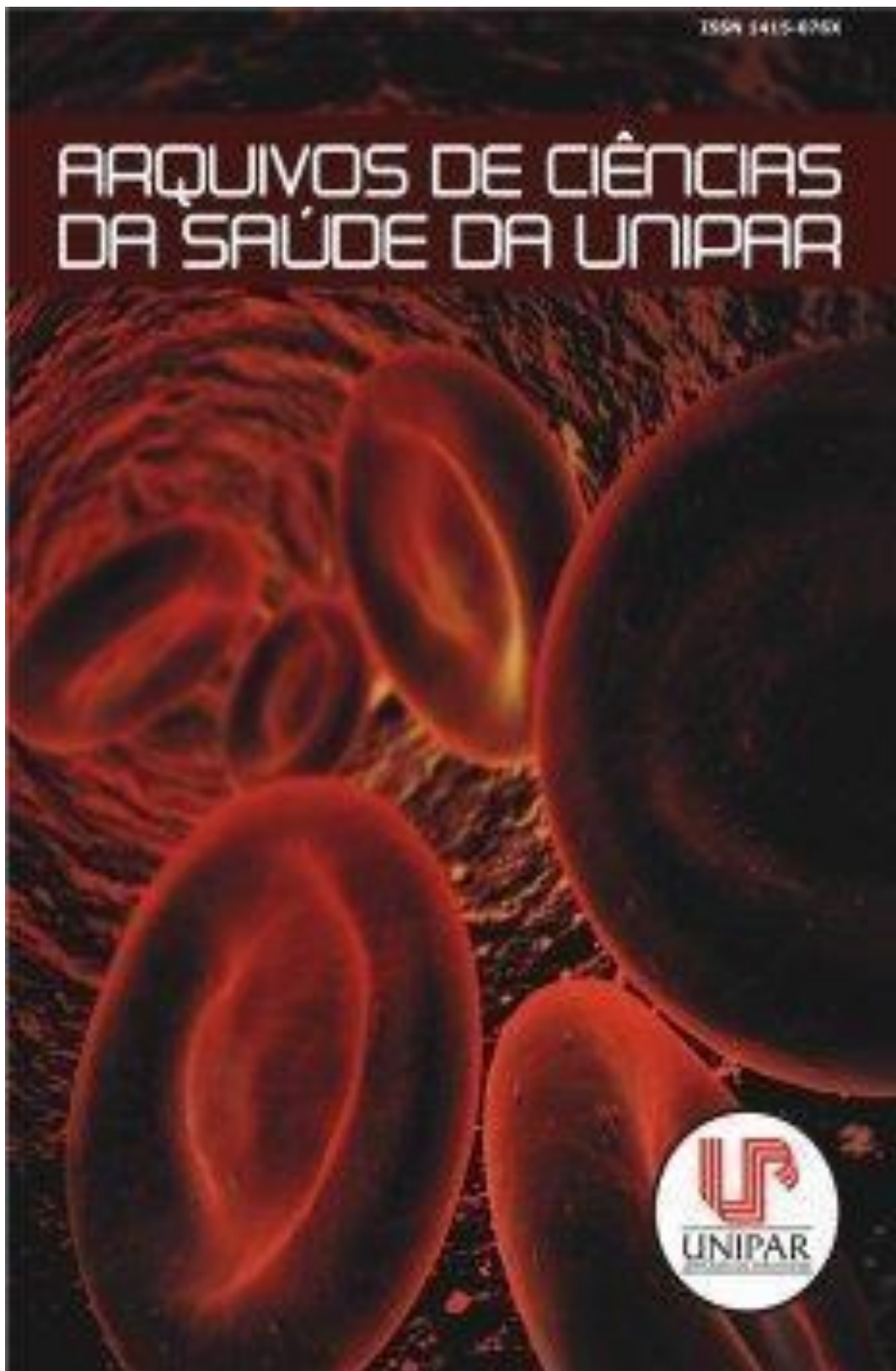
ZIMRAN, A.; et al. **Phase 1/2 and extension study of velaglucerase alfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience.** Blood, v. 115, n. 23, p. 4651-4656, 10 de jun de 2010. DOI: 10.1182/blood-2010-02-268649. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20299511/>. Acesso em: 10 de outubro de 2021.

ZIMRAN, A.; et al. **Safety and efficacy of velaglucerase alfa in Gaucher disease type 1 patients previously treated with imiglucerase.** Am J Hematol, v. 88, p. 172-178, mar 2013. DOI: 10.1002/ajh.23383. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23339116/>. Acesso em: 27 de agosto de 2021.

ZIMRAN, A.; et al. **Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease.** Blood, n. 22, v. 118, 24 de nov. de 2011. DOI: 10.1182/blood-2011-07-366955. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21900191/>. Acesso em: 27 de agosto de 2021.

ANEXOS

Anexo A – Instruções para autores da Revista Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR



Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR

CAPA SOBRE ACESSO CADASTRO PESQUISA ATUAL
ANTERIORES CARTA DE SUBMISSÃO

[OPEN JOURNAL SYSTEMS](#)

Capa > Sobre a revista > **Submissões**

[Ajuda do sistema](#)

Submissões

USUÁRIO

- » [Submissões Online](#)
- » [Diretrizes para Autores](#)
- » [Política de Privacidade](#)

Login
Senha
 Lembrar usuário

Submissões Online

Já possui um login/senha de acesso à revista Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR?

[ACESSO](#)

Não tem login/senha?

[ACESSE A PÁGINA DE CADASTRO](#)

O cadastro no sistema e posterior acesso, por meio de login e senha, são obrigatórios para a submissão de trabalhos, bem como para acompanhar o processo editorial em curso.

CONTEÚDO DA REVISTA

Pesquisa

Todos

Procurar

- [Por Edição](#)
- [Por Autor](#)
- [Por título](#)
- [Outras revistas](#)

Diretrizes para Autores

TAMANHO DE FONTE

I - NORMAS PARA SUBMISSÃO

Os artigos podem ser redigidos em português, em inglês ou em espanhol e não devem ter sido submetidos a outros periódicos. Os trabalhos devem ser enviados por meio do Sistema Eletrônico de Editoração de Revista - SEER (<http://revistas.unipar.br/saude>). Deve ser encaminhada, junto ao trabalho, uma carta de submissão assinada por todos os autores, segundo a ordem de apresentação.

II - Apresentação dos originais

Os artigos devem ser digitados, utilizando-se o programa MS Word 7.0, com fonte TNR 12, espaço 1,5, em folha tamanho A4, com margens de 2 cm, indicando número de página no rodapé direito. Os originais não devem exceder 25 páginas incluindo texto, ilustrações e referências.

A primeira página deve conter o título do trabalho, nome completo do(s) autor(es), identificação profissional, endereço para correspondência, telefone e e-mail.

Na segunda página deve constar o título completo do trabalho, o resumo e as palavras-chave, em português e em inglês, omitindo-se o(s) nome(s) do(s) autor(es).

As figuras, quadros e/ou tabelas devem ser numerados seqüencialmente, apresentados no corpo do trabalho e com título apropriado. Nas figuras o título deve aparecer abaixo das mesmas e nos quadros ou tabelas acima. Todas as figuras devem apresentar resolução mínima de 300 dpi, com extensão .jpg. Figuras coloridas serão custeadas pelo autor.

III - Citações:

Todas as citações presentes no texto devem fazer parte das referências e seguir o sistema autor-data (NBR 10520, ago. 2002). Nas citações onde o sobrenome do autor estiver fora de parênteses, escrever-se-á com a primeira letra maiúscula e o restante minúscula e, quando dentro de parênteses, todas maiúsculas, da forma que segue:

1. Citação direta com até três linhas - o texto deve estar entre aspas. Ex.: Segundo Uchimura et al. (2004, p. 65) "o risco de morrer por câncer de cérvix uterina está aumentado a partir dos 40 anos".

2. Citação direta com mais de 3 linhas - deve ser feito recuo de 4 cm, letra menor que o texto, sem aspas. Ex.:

O comércio de plantas medicinais e produtos fitoterápicos encontra-se em expansão em todo o mundo em razão a diversos fatores, como o alto

custo dos medicamentos industrializados e a crescente aceitação da população em relação a produtos naturais. [...] grande parte da população faz uso de plantas medicinais, independentemente do nível de escolaridade ou padrão econômico. (MARTINAZO; MARTINS, 2004, p. 5)

3. Citação indireta - o nome do autor é seguido pelo ano entre parênteses.
Ex.: Para Lianza (2001), as DORT frequentemente são causas de incapacidade laborativa temporária ou permanente.

4. Citação de citação - utiliza-se a expressão apud., e a obra original a que o autor consultado está se referindo deve vir em nota de rodapé.

Ex.: O envelhecimento é uma realidade que movimenta diversos setores sociais (GURALNIK et al. apud IDE et al., 2005)

5. Citação com até três autores deve aparecer com ponto e vírgula entre os autores, exemplo: (SILVA; CAMARGO)

6. A citação com mais de três autores deve aparecer o nome do primeiro autor seguido da expressão et al.

IV - REFERÊNCIAS

As REFERÊNCIAS devem ser apresentadas em ordem alfabética de sobrenome e todos os autores incluídos no texto deverão ser listados.

As referências devem ser efetuadas conforme os exemplos abaixo, baseados na NBR 6023, ago. 2002. Para trabalhos com até três autores, citar o nome de todos; acima de três, citar o primeiro seguido da expressão et al.

Artigos de periódico

MORAIS, I. J.; ROSA, M. T. S.; RINALDI, W. O treinamento de força e sua eficiência como meio de prevenção da osteoporose. **Arq. Ciênc. Saúde Unipar**, v. 9, n. 2, p. 129-134, 2005.

OBICI, A. C. et al. Degree of conversion and Knoop hardness of Z250 composite using different photo-activation methods. **Polymer Testing**, v. 24, n. 7, p. 814-818, 2005.

Livros - Autor de todo o livro

BONFIGLIO, T. A.; EROZAN, Y. S. **Gynecologic cytopathology**. New York: Lippincott Raven, 1997. 550 p.

SILVA, P. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 1314 p.

Livro - Autor de capítulo dentro de seu próprio livro

SILVA, P. Modelos farmacocinéticos. In: _____. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 16-17.

Livro - Autor de capítulo dentro de um livro editado por outro autor principal

CIPOLLA NETO, J.; CAMPA, A. Ritmos biológicos. In: AIRES, M. M. **Fisiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 17-19.

Teses, dissertações e monografias

OBICI, A. C. **Avaliação de propriedades físicas e mecânicas de compósitos restauradores odontológicos fotoativados por diferentes métodos**. 2003. 106 f. Tese (Doutorado em Materiais Dentários) - Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade de Campinas, Piracicaba, 2003.

SANT'ANA, D. M. G. **Estudo morfológico e quantitativo do plexo mioentérico do colo ascendente de ratos adultos normalmentados e submetidos à desnutrição protéica**. 1996. 30 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular) - Centro de Ciências Biológicas - Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 1996.

DANTAS, I. S. **Levantamento da prevalência do tabagismo entre alunos do 2o grau noturno da Escola Estadual Manoel Romão Neto do Município de Porto Rico - PR**. 1997. 28 f. Monografia (Especialização em Biologia) - Universidade Paranaense, Umuarama, 1997.

Evento como um todo (em anais, periódico e meio eletrônico)

ENCONTRO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA E FÓRUM DE PESQUISA, 4., 2005, Umuarama. **Anais...** Umuarama: UNIPAR, 2005, 430p.

REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PESQUISA ODONTOLÓGICA, 20., 2003, Águas de Lindóia. **Pesquisa Odontológica Brasileira**. v. 17, 2003, 286 p. Suplemento 2.

CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFPE, 4., 1996, Recife. **Anais eletrônicos...** Recife: UFPE, 1996. Disponível em:

<<http://www.propesq.ufpe.br/anais/anais.htm>>. Acesso em: 21 jan. 1997.

Resumo de trabalho apresentado em evento

VISCONSINI, N. J. C. et al. Grau de translucidez de resinas compostas micro-híbridas fotopolimerizáveis: estudo piloto. In: JORNADA ODONTOLÓGICA DA

UNIPAR, 10., 2005, Umuarama. **Anais...** Umuarama: UNIPAR, p. 8-11, 2005. CD-ROM.

OBICI, A. C. et al. Avaliação do grau de conversão do compósito Z250 utilizando duas técnicas de leitura e vários métodos de fotoativação. In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PESQUISA ODONTOLÓGICA, 20., 2003, Águas de Lindóia. **Pesquisa Odontológica Brasileira**, v. 17, p. 235, 2003. Suplemento 2.

Periódico on-line

KNORST, M. M.; DIENSTMANN, R.; FAGUNDES, L. P. Retardo no diagnóstico e no tratamento cirúrgico do câncer de pulmão. **J. Pneumologia**, v. 29, n. 6, 2003. Disponível em : <<http://www.scielo.br/>>. Acesso em: 10 jun. 2004.

Entidade Coletiva

BRASIL. Ministério da Saúde, Instituto do Câncer, Coordenação de Controle de Câncer (Pro-Onco), Divisão da Educação. **Manual de orientação para o "Dia Mundial sem Tabaco"**. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer. 1994. 19 p.

Documentos de acesso exclusivo em meio eletrônico

JORGE, S. G. **Hepatite B**. 2005. Disponível em: <http://www.hepcentro.com.br/hepatite_b.htm>. Acesso em: 15 fev. 2006. BRASIL. Ministério da Saúde. Datasus: informações de saúde. Disponível em: <www.datasus.gov.br/tabnet/tabnet.htm>. Acesso em: 10 fev. 2006.

Documentos jurídicos

BRASIL. Lei no 10216, de 6 de abril de 2001. Estabelece a reestruturação da assistência psiquiátrica brasileira. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 10 abr. 2001.

Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação em outra revista.
2. Os arquivos para submissão estão em editor de texto Word for Windows ou RTF.
3. Todos os endereços "URL" no texto (ex: <http://www.unipar.br>) estão ativos.
4. O texto está com espaçamento 1.5, fonte Times New Roman, corpo 12; em página A4 com margens de 2 cm; empregado *itálico* ao invés de sublinhar (exceto em endereços URL); com figuras e tabelas inseridas no texto.
5. O texto segue os requisitos de formatação da revista segundo as Diretrizes para o Autor.
6. O texto avaliado não apresenta o nome dos autores.
7. O nome do autor foi removido em "Propriedades do documento", opção do menu "Arquivo" do MS Word.
8. O endereço eletrônico (e-mail) informado pelo Autor está ativo.

Política de Privacidade

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou à terceiros.

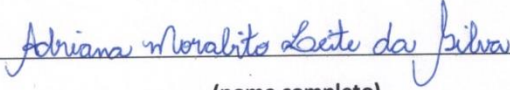
ISSN: 1982-114X

Anexo B – Declaração de revisão ortográfica e gramatical.

Eu, ADRIANA MORABITO LEITE DA SILVA , sobe o RG de número 6.943-746-0 ,
declaro ter realizado a análise e correção ortográfica e gramatical do Trabalho de
Conclusão de Curso de título: **“TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA NA DOENÇA DE
GAUCHER”** da aluna **Bianca Aparecida Romano**, do Curso de Bacharelado em
Enfermagem da Universidade Paranaense (UNIPAR).

Por ser verdade firmo o presente.

Moreira Sales, 02 de novembro de 2021.



(nome completo)

Anexo C – Declaração de tradução do resumo

Eu, ADRIANA MORABITO LEITE DA SILVA, sobe o RG de número 6.943.7446-0, declaro ter realizado a tradução do resumo para o idioma Inglês do Trabalho de Conclusão de Curso de título: **“TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA NA DOENÇA DE GAUCHER”** da aluna **Bianca Aparecida Romano**, do Curso de Bacharelado em Enfermagem da Universidade Paranaense (UNIPAR).

Por ser verdade firmo o presente.

Moreira Sales, 02 de novembro de 2021.



(nome completo)

