

Protocolo Clínico e  
Diretrizes Terapêuticas  
para Doença de Gaucher

Março/2017



protocolo

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2016 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde tem assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.



Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.

Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## **APRESENTAÇÃO**

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Gaucher tem como objetivo atualizar as recomendações sobre o tema, conforme estabelecido no Decreto nº 7.508 de 28/06/2011, e em face Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 264 – Ampliado de uso da alfatilglicerase para uso pediátrico na Doença de Gaucher recomendada na 53ª Reunião Ordinária da CONITEC, ocorrida nos dias nos dias 08 e 09 de março de 2017, através do Registro de Deliberação nº 246/2017

A proposta foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 53ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Gaucher segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

## **DELIBERAÇÃO INICIAL**

Os membros da CONITEC presentes na 53ª Reunião do plenário, realizada nos dias 08 e 09 de março de 2017, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização do PCDT.



# PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

## Doença de Gaucher

### 1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram utilizadas as bases de dados Medline/Pubmed, Embase e livros-texto de Medicina, limitados aos idiomas inglês, português e espanhol e ao período de publicação (até 06/08/2010). Artigos relevantes sobre o tema, publicados entre agosto/2010 e setembro/2011, também foram utilizados. Dados não publicados foram obtidos por meio da revisão de relatórios submetidos pelos fabricantes às agências reguladoras de medicamentos.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos “Gaucher disease”[Mesh] AND “Therapeutics”[Mesh] restringindo-se para artigos em humanos, com os filtros “Clinical Trial”, “Meta-Analysis”, “Practice Guideline”, “Randomized Controlled Trial”, “Review”, “Guideline” e “Controlled Clinical Trial”, foram obtidos 105 artigos.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos ‘Gaucher disease’/exp AND ‘Therapy’/exp, restringindo-se para artigos em humanos, com os filtros [cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim, foram localizados 51 artigos, sendo 3 repetidos. Dos 49 artigos identificados no Embase, 42 eram diferentes dos do Medline/Pubmed.

O livro UpToDate, disponível no site [www.uptodateonline.com](http://www.uptodateonline.com), versão 18.2, foi consultado no dia 06/08/2010. Foram utilizados os capítulos referentes às manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da doença de Gaucher.

Em 14/09/2014, foi feita atualização da busca a partir de 06/08/2010, data da revisão bibliográfica da versão anterior do presente Protocolo, nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase, utilizando as mesmas estratégias já descritas.



Na base de dados Medline/Pubmed, a busca resultou em 39 artigos; todos foram avaliados e 10 foram incluídos no presente Protocolo, uma vez que se tratavam de ensaios clínicos sobre medicamentos já aprovados pela ANVISA.

Na base de dados Embase, 18 artigos foram identificados; desses, 15 eram diferentes dos do Medline/Pubmed e não foram incluídos porque não se tratavam de ensaios clínicos sobre os medicamentos aprovados.

O UpToDate, disponível no site [www.uptodateonline.com](http://www.uptodateonline.com), foi consultado no dia 10/09/2014. Foram utilizados os capítulos referentes às manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da doença de Gaucher.

Em 06/01/2017 foi conduzida nova busca na base de dados Medline/Pubmed, com a mesma estratégia já descrita, em busca de novos estudos primários publicados a partir de 09/2014. Foram localizadas 20 novas referências. Foram excluídos os textos em idiomas que não inglês, português ou espanhol (cinco artigos); os estudos que não contemplavam estratégia terapêutica ou diagnóstica da doença de Gaucher (dois artigos); estudos sem comparador (três artigos); artigos sem a versão final publicada (dois artigos); e estudos sobre medicamento sem registro no Brasil (cinco artigos). Ao final, foram incluídos três artigos de estudos primários, sendo um com os resultados de extensão com a alfavelaglicerase em substituição à imiglucerase (), um estudo comparativo entre doses de alfataliglicerase em pacientes pediátricos () e um estudo de troca da imiglucerase pela alfataliglicerase ().

Este Protocolo aborda, além do diagnóstico, duas condutas terapêuticas da doença de Gaucher: a terapia de reposição enzimática (ou terapia de substituição enzimática) com alfataliglicerase, imiglucerase ou alfavelaglicerase, e a terapia de inibição de síntese de substrato (ou terapia de redução de substrato) com miglustate, todos os medicamentos já aprovados pela ANVISA.

## **2 INTRODUÇÃO**

A doença de Gaucher (DG) é a mais comum das glicosfingolipidoses e a primeira a ter tratamento específico com terapia de reposição enzimática (TRE). É uma doença



autossômica recessiva, causada pela atividade deficiente da enzima beta-glicocerebrosidase, que compromete o metabolismo lipídico, resultando em acúmulo de glicocerebrosídeo nos macrófagos (1-9); a beta-glicocerebrosidase é codificada pelo gene GBA1, localizado no cromossomo 1p21. As principais manifestações clínicas da DG decorrem do acometimento hematológico (anemia, plaquetopenia), visceral (hepatomegalia, esplenomegalia) e esquelético (dor óssea, osteopenia), além do acometimento neurológico presente em algumas formas da doença. Segundo dados do Ministério da Saúde, há 670 pacientes com DG em tratamento no Brasil, sendo que aproximadamente 96% fazem uso de TRE e 4% de inibição de síntese de substrato (ISS).

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dá à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Três formas clínicas da DG são reconhecidas:

- Tipo 1 (não neuronopática ou forma crônica não neuronopática do adulto) é a forma mais frequente da DG. Os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar graus variados de hepatoesplenomegalia, manifestações hematológicas e acometimento ósseo. A sobrevida dos pacientes pode ser semelhante à da população geral (6).

- Tipo 2 (neuronopática aguda ou forma infantil neuronopática) é associado com hepatoesplenomegalia, alterações neurológicas graves e morte, ocorrendo usualmente nos dois primeiros anos de vida. Não há evidência de eficácia do tratamento específico (TRE ou ISS) nesta forma da doença (2-5).

- Tipo 3 (neuronopática subaguda ou forma juvenil neuronopática) apresenta manifestações clínicas (hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia e acometimento ósseo), que se iniciam geralmente na infância e costumam ser mais graves do que as apresentadas pelos pacientes com o tipo 1, além de estarem associadas a disfunção neurológica lentamente progressiva. O óbito ocorre comumente entre a segunda e a quarta décadas de vida (1-5,7-9).

A correta aferição do tamanho do fígado e do baço é fundamental tanto para o diagnóstico quanto para a monitorização do tratamento dos pacientes com DG. Em relação ao tamanho hepático, o fato de o fígado ser palpável não implica, necessariamente, presença de hepatomegalia. O diagnóstico de hepatomegalia pode ser feito por meio de





exame físico (uso das técnicas de palpação e percussão associadas à fita métrica) ou de exame de imagem de abdômen (neste último caso, idealmente por meio da aferição do volume hepático por ressonância magnética de abdômen); não existe, contudo, consenso na literatura sobre o tamanho normal do fígado, o qual é dependente, entre outros, da idade do paciente e do eixo ou local do órgão utilizado para aferição. Para fins deste Protocolo, e considerando, também, que ressonância magnética de abdômen pode não se encontrar disponível em todos os centros de tratamento, serão os seguintes os critérios indicativos de hepatomegalia:

- 1) tamanho do eixo longitudinal do fígado, medido por meio de exame físico ou exame de imagem de abdômen (ultrassonografia ou ressonância magnética), tomando como base a linha hemiclavicular direita e de acordo com a idade do paciente: 0-2 meses, acima de 5 cm; 3-12 meses, acima de 6 cm; 1-2anos, acima de 6,5 cm; 3 anos, acima de 7 cm; 4 anos, acima de 7,5 cm; 5 anos, acima de 8 cm; 6-12 anos, acima de 9 cm; maior de 12 anos, acima de 13 cm; ou
- 2) volume hepático determinado por ressonância magnética acima de 3,5% do peso corporal para indivíduos até 12 anos, acima de 2,2% para indivíduos entre 13-17 anos e acima de 2,6% para indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos; ou
- 3) presença de hepatomegalia atestada por laudo do radiologista que realizou o exame de imagem do abdômen.

Em relação ao tamanho esplênico, um baço palpável ao exame físico é na grande maioria das vezes indicativo de esplenomegalia, sendo este o critério utilizado por este Protocolo para confirmar a presença dessa alteração.

A gravidade da DG é variável, mesmo considerando-se a mesma forma clínica. Vários escores foram desenvolvidos para determinar a gravidade dos pacientes, mas nenhum foi validado para a população brasileira (10-15). Embora a definição da gravidade da hepatomegalia e esplenomegalia associada à doença seja classicamente baseada na determinação dos volumes de fígado e baço por ressonância magnética de abdômen, como tal exame não se encontra disponível em todos os centros brasileiros de tratamento, este Protocolo define hepatomegalia e esplenomegalia graves de acordo com o critério utilizado por Zimran et al. (10,11) em seu escore. O escore de Zimran para classificação da gravidade da DG é o mais antigo e ainda o mais utilizado, pois é de fácil determinação e não depende



da realização de exames muito especializados. Seu cálculo leva em consideração a presença de citopenias; hepatoesplenomegalia; esplenectomia; acometimento dos sistemas nervoso central, esquelético (determinado por achados clínicos, radiológicos ou cintilográficos) e de outros órgãos; além do funcionamento hepático determinado por achados clínicos e provas de função hepática. Por outro lado, os escores de Di Rocco et al. (12) e Weinreb et al. (13) dependem da realização de ressonância magnética de osso. Em relação às crianças, existe um escore específico (14) e que, adicionalmente, leva em consideração a variável crescimento. O escore de Davies et al. (15) é utilizado para aferir a gravidade das manifestações neurológicas dos pacientes com DG tipo 3.

Na ausência de escores validados para o Brasil, será considerada DG grave, para fins deste Protocolo, o paciente que apresentar pelo menos uma das manifestações clínicas ou laboratoriais relacionadas a seguir – desde que secundárias à DG – e que são reversíveis ou passíveis de melhora com o tratamento:

a) sintomas gerais incapacitantes – dores ósseas não decorrentes de lesão óssea irreversível (exemplos de lesões ósseas irreversíveis: osteonecrose, osteoesclerose e compressão vertebral), dor abdominal, fadiga, limitação funcional aeróbica caracterizada por dispnéia aos médios ou grandes esforços, ou caquexia;

b) hepatomegalia maciça – extensão do fígado até a fossa ilíaca, podendo ocupar todo o abdômen. Também segundo Zimran et al. (10,11), o fígado, na hepatomegalia leve, não ultrapassa a linha umbilical e, na hepatomegalia moderada, é palpável entre a linha umbilical e a pelve. Tais critérios serão utilizados porque são simples e podem ser determinados por exame físico ou ultrassonografia abdominal; não consistem em medidas de volume; e podem ser utilizados em todas as faixas etárias;

c) esplenomegalia maciça – extensão do baço até a fossa ilíaca, podendo ocupar todo o abdômen. Também segundo Zimran et al. (10,11) o baço, na esplenomegalia leve, não ultrapassa a linha umbilical e, na esplenomegalia moderada, é palpável entre a linha umbilical e a pelve e não atinge o lado direito do abdômen. Tais critérios serão utilizados porque são simples, podem ser determinados por exame físico ou ultrassonografia abdominal, não consistem em medidas de volume e podem ser utilizados em todas as faixas etárias;

d) contagem de plaquetas abaixo de 20.000/mm<sup>3</sup>, uma vez que tais valores



podem estar associados a episódios mais graves de sangramento (16);

e) contagem de plaquetas entre 20.000 e 50.000/mm<sup>3</sup>, desde que associada a episódios recorrentes de sangramento, que devem ser clinicamente significativos, secundários à DG e comprovados por laudo médico. Contagem de plaquetas acima de 50.000/mm<sup>3</sup> usualmente não se associa a sangramento espontâneo e, portanto, não se constitui em critério de gravidade (16);

f) hemoglobina abaixo de 8 g/dl (13);

g) necessidade de transfusão sanguínea;

h) acometimento hepático - aumento de, no mínimo, duas vezes o limite superior da normalidade dos níveis de aminotransferases/transaminases (AST/TGO e/ou ALT/TGP) ou prolongamento do tempo da protrombina (menor que 70% em relação ao controle), tendo sido descartadas como causas dessas alterações outras etiologias tais como hepatites infecciosas e uso de substâncias hepatotóxicas;

i) acometimento cardiopulmonar secundário à DG clinicamente significativo, evidenciado por meio de ecocardiografia e radiografia simples de tórax e/ou espirometria,;

j) mieloma múltiplo;

k) osteoporose confirmada por densitometria óssea e que não tenha apresentado resolução após no mínimo dois anos de tratamento com bifosfonado, associada à ocorrência de fraturas espontâneas ou causadas por trauma mínimo;

l) DG tipo 3.

No caso de crianças e adolescentes com idade inferior a 19 anos, serão também considerados como critérios de gravidade:

- altura inferior a desvios-padrões em relação à altura alvo; OU
- velocidade de crescimento abaixo do percentil 10 de acordo com a curva de Tanner e Whitehouse (17); OU
- estatura com menos de dois desvios padrão para idade e sexo, por pelo menos 6 meses e desde que excluídas outras causas para estes achados.

Para aferição da estatura, deverão ser utilizadas as seguintes curvas de crescimento da Organização Mundial da Saúde (OMS): curva de evolução da estatura de acordo com o sexo e a idade de zero a 5 anos (18) e curva de evolução da estatura de acordo com o sexo e a idade de 5 a 19 anos (19). O cálculo da altura alvo (20) leva em consideração as seguintes



fórmulas em cm: Para o sexo masculino = [altura materna mais altura paterna mais 13] dividido por 2 e para o feminino = [altura materna mais altura paterna menos 13] dividido por 2. A este resultado adicionam-se mais ou menos 10 cm (aproximadamente dois desvios padrões).

### **3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)**

- E75.2 Outras esfingolipidoses – doença de Gaucher

### **4 DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico precoce da DG depende de um alto grau de suspeição, por parte de médicos generalistas, diante de casos de atraso de crescimento e desenvolvimento de hepatoesplenomegalia, por exemplo.

As típicas células de Gaucher são encontradas na medula óssea, no tecido esplênico ou no tecido hepático. Entretanto, células similares têm sido descritas em muitas outras doenças (3,4). O padrão-ouro para o diagnóstico da DG é a medida da atividade da enzima beta-glicocerebrosidase, por ensaio fluorométrico, em leucócitos do sangue periférico. Em indivíduos afetados, a atividade dessa enzima em leucócitos costuma ser 0%-15% da atividade normal, mas os valores de referência variam de acordo com o laboratório (2-8,21,22). Em casos duvidosos, está indicada a realização da medida da atividade da beta-glicocerebrosidase em fibroblastos ou a análise do gene GBA1. Na presença de valores duvidosos também em fibroblastos, deve ser feita a análise do gene GBA1. Como as mutações p.L444P e N370S correspondem à maioria dos alelos dos pacientes brasileiros, recomenda-se, nos casos que permaneçam duvidosos após a análise da atividade enzimática em fibroblastos, que a análise do gene GBA inicialmente inclua a pesquisa dessas duas mutações. A presença dos genótipos N370S/N370S, N370S/L444P e p.L444P/L444P confirma o diagnóstico de DG; a ausência desses genótipos não exclui o diagnóstico, uma vez que o paciente pode apresentar outras mutações. A probabilidade de persistência de dúvida diagnóstica com a aplicação dessa estratégia é reduzida; caso isso ocorra, os pacientes deverão ser encaminhados para avaliação em Centro de Referência.

Devido à possibilidade de ocorrência de falso-positivos (23), não é aceito como critério isolado de diagnóstico da DG a medida da atividade da beta-glicocerebrosidase em papel-filtro. Uma baixa atividade dessa enzima em papel-filtro somente será considerada



diagnóstica de DG na presença concomitante de genótipo compatível ou de elevação significativa da enzima quitotriosidase.

Para o diagnóstico clínico, e para a determinação do tipo de DG, são necessárias manifestações clínicas associadas à doença. Em relação ao tipo 3, a possibilidade de os sinais neurológicos serem secundários a outra doença (por exemplo, paralisia cerebral por hipóxia perinatal) deve ser excluída por especialista.

## **5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

A DG é uma doença rara, e aproximadamente 95% dos casos são classificados como tipo 1. Dessa forma, ensaios clínicos sobre o tipo 3 com tamanho amostral adequado são de difícil execução e bastante raros na literatura. O estudo seminal de Barton et al. sobre a alglucerase, por exemplo, foi realizado somente em pacientes com DG tipo 1 (1) e mesmo assim o uso dessa enzima não ficou limitado ao tipo 1. Assim sendo, como o defeito bioquímico é o mesmo (independente do tipo da doença) e como não existem evidências sobre diferenças de efeito da TRE ou da ISS na evolução da doença somática apresentada pelos pacientes com DG tipos 1 ou 3, este Protocolo assume que qualquer uma das enzimas recombinantes, assim como a ISS, podem ser utilizadas nos pacientes com DG tipo 3, mesmo que ensaios clínicos tenham sido realizados somente em pacientes com tipo 1.

### **5.1 PARA TRATAMENTO COM TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA (TRE)**

Serão incluídos neste Protocolo para tratamento com TRE os pacientes que apresentarem todos os critérios maiores e pelo menos um dos critérios menores relacionados a seguir. Considerando os dados de eficácia e segurança disponíveis (24-26) e a necessidade de garantir autonomia nacional na produção da TRE, a alfataliglicerase será o medicamento de escolha para o tratamento no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), para os pacientes com idade igual ou superior a 4 anos. (103)

Para crianças com idade inferior a 4 anos, o tratamento poderá ser iniciado, a critério médico e de acordo com a disponibilidade, com imiglucerase ou alfavelaglicerase.

Uma vez em tratamento com alfataliglicerase, recomenda-se que não ocorra a sua substituição, salvo nas seguintes situações:

a) Reação de hipersensibilidade a alfataliglicerase mediada por IgE ou evento adverso grave de acordo com critérios adotados no glossário da ANVISA dos Guias de



Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos (102).;

b) Não havendo resposta adequada, desde que excluídas outras causas para tanto, e tendo ocorrido uso da mesma enzima até a dose limite superior (60 U/kg/infusão) por pelo menos 6 meses, é possível a substituição do tipo de enzima a ser administrada, a critério médico.

#### **Critérios maiores**

a) Diagnóstico clínico de DG tipo 1 ou tipo 3 - Pressupõe a existência de manifestações clínicas associadas à DG [tais como anemia ou plaquetopenia ou hepatoesplenomegalia (conforme descrito no item '2 Introdução', deste Protocolo) ou acometimento ósseo, desde que não atribuíveis a outras causas]. Em relação à doença tipo 3, a possibilidade de os sinais neurológicos serem secundários a outra doença (por exemplo, paralisia cerebral por hipóxia perinatal) deve ser descartada, o que deve ser determinado por meio de avaliação clínica com especialista; e

b) Diagnóstico bioquímico ou genético de DG - O diagnóstico bioquímico da DG é realizado mediante a demonstração de redução significativa da atividade da enzima beta-glicocerebrosidase em leucócitos ou fibroblastos. A redução significativa da atividade da beta-glicocerebrosidase em papel filtro somente será considerada diagnóstica de DG se estiver acompanhada de diagnóstico molecular ou de aumento significativo da quitotriosidase. O diagnóstico genético é feito por meio de análise do gene GBA1, conforme descrito no item '4 Diagnóstico', deste Protocolo.

#### **Critérios menores**

a) Anemia caracterizada de acordo com o nível de hemoglobina, sexo e faixa etária do paciente, desde que excluídas outras causas:

- Hemoglobina abaixo de 12 g/dL para indivíduos do sexo masculino com idade superior a 12 anos;

- Hemoglobina abaixo de 11 g/dL para indivíduos do sexo feminino com idade superior a 12 anos;

- Hemoglobina abaixo de 10,5 g/dL para indivíduos entre 2 e 12 anos;

- Hemoglobina abaixo de 9,5 g/dL para crianças com idade entre 6 meses e 2 anos;

- Hemoglobina abaixo de 10,1 g/dL para crianças com idade inferior a 6 meses;

b) Plaquetopenia caracterizada por contagem de plaquetas abaixo de



50.000/mm<sup>3</sup>, desde que excluídas outras causas. Níveis de plaquetas acima de 50.000/mm<sup>3</sup> usualmente não se associam a sangramento e, portanto, não serão considerados critério para início de tratamento (16);

c) Sangramento espontâneo ou decorrente de trauma mínimo, desde que excluídas outras causas;

d) Hepatomegalia ou esplenomegalia moderadas ou maciças, de acordo com os critérios de Zimran et al. (10,11). Hepatomegalia e esplenomegalia serão consideradas moderadas quando o fígado e baço forem palpáveis entre o umbigo e a pelve, e maciças, quando atingirem a fossa ilíaca;

e) Sinais radiológicos de acometimento esquelético reversível com TRE ou ISS, tais como osteopenia e osteoporose, confirmadas por densitometria óssea, infiltração da medula óssea confirmada por ressonância magnética de osso e deformidade em frasco de Erlenmeyer evidenciada em exame de imagem;

f) Sintomas gerais incapacitantes - Dores ósseas não decorrentes de lesão óssea irreversível (tais como osteonecrose, osteoesclerose e compressão vertebral), dor abdominal, fadiga, limitação funcional aeróbica caracterizada por dispneia aos médios ou grandes esforços, ou caquexia;

g) Crescimento inapropriado - Pacientes com menos de 19 anos e altura inferior a desvios padrões em relação à altura alvo OU velocidade de crescimento abaixo do percentil 10 de acordo com a curva de Tanner e Whitehouse (17) ou estatura com menos de dois desvios padrões para idade e sexo, por pelo menos 6 meses e desde que excluídas outras causas para estes achados. Para aferição da estatura, deverão ser utilizadas as seguintes curvas de crescimento da Organização Mundial da Saúde: curva de evolução da estatura de acordo com o sexo e a idade de zero a 5 anos (18) e curva de evolução da estatura de acordo com o sexo e a idade de 5 a 19 anos (19). O cálculo da altura alvo leva em consideração as seguintes fórmulas em cm: para o sexo masculino = [altura materna + altura paterna + 13] ÷ 2, e para o feminino = [altura materna + altura paterna - 13] ÷ 2. A este resultado adicionam-se mais ou menos 10 cm (aproximadamente dois desvios padrões);

h) Acometimento de pelo menos um dos seguintes órgãos, desde que atribuível à DG: coração (alterações evidenciadas por ecocardiografia) e pulmão (alterações



evidenciadas por radiografia simples ou espirometria);

i) Mieloma múltiplo;

j) Esplenectomia;

k) DG tipo 3; ou

l) Acometimento hepático - Aumento de, no mínimo, duas vezes os valores sanguíneos de AST/TGO e/ou ALT/TGP, em relação ao limite superior de normalidade, ou prolongamento do tempo da protrombina (menor de 70% em relação ao controle), tendo sido descartadas outras possíveis causas.

## **5.2 PARA TRATAMENTO COM INIBIDORES DA SÍNTESE DO SUBSTRATO (ISS)**

A terapia com ISS não deve ser a primeira linha de tratamento da DG. Serão incluídos neste Protocolo para tratamento com ISS somente os pacientes que apresentarem todos os critérios maiores e pelo menos um dos critérios menores relacionados a seguir:

**Critérios maiores**

a) Diagnóstico clínico da DG tipo 1 ou tipo 3, o que pressupõe a existência de manifestações clínicas associadas à doença. Em relação ao tipo 3, a possibilidade de os sinais neurológicos serem secundários a outra doença (por exemplo, paralisia cerebral por hipóxia perinatal) deve ser descartada, o que deve ser realizado por meio de avaliação clínica com especialista;

b) diagnóstico bioquímico de DG realizado mediante demonstração de redução significativa da atividade da enzima beta-glicocerebrosidase em leucócitos ou fibroblastos. Também pode ser feito através de diagnóstico genético da DG, conforme descrito no item 4 Diagnóstico, deste Protocolo; e

c) idade igual ou superior a 18 anos.

**Critérios menores**

a) indicação de uso da TRE, conforme o sub-item 5.1 e presença de condição médica que contraindique o uso de TRE, tais como reação de hipersensibilidade mediada por IgE ou evento adverso grave à TRE de acordo com critérios adotados no glossário da ANVISA dos Guias de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos (102). A ocorrência dessas condições deve estar documentada em laudo médico; ou

b) presença de quadro clínico instável, conforme descrito no subitem 10.3, em vigência de TRE.





## **6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

### **6.1 PARA ALFATALIGLICERASE**

Serão excluídos deste Protocolo para tratamento com alfataliglicerase os pacientes que apresentarem ao menos uma das seguintes condições:

- a) DG tipo 2;
- b) DG assintomática (17-19,22,27);
- c) DG oligossintomática, ou seja, pacientes que não apresentem quaisquer dos critérios menores (subitem 5.1);
- d) Reação de hipersensibilidade conhecida a alfataliglicerase ou a qualquer um de seus excipientes; ou
- e) Ter idade inferior a 4 anos.

### **6.2 PARA IMIGLUCERASE E PARA ALFAVELAGLICERASE**

Serão excluídos deste Protocolo para tratamento com imiglicerase ou alfavelaglicerase os pacientes que apresentarem ao menos uma das seguintes condições:

- a) DG tipo 2;
  - b) DG assintomática (17-19,22,27);
  - c) DG oligossintomática, ou seja, pacientes que não apresentem quaisquer dos critérios menores (sub-item 5.1);
  - d) Reação de hipersensibilidade conhecida a imiglicerase ou a alfavelaglicerase, ou a qualquer um de seus excipientes; ou
  - e) Pacientes com idade igual ou superior a 4 anos, virgens de tratamento.
- Nestes casos, desde que respeitados os demais critérios de inclusão (sub-item 5.1) e de exclusão (sub-item 6.1) deste Protocolo, o tratamento deve ser iniciado com alfataliglicerase.

### **6.3 PARA MIGLUSTATE**

Serão excluídos deste Protocolo de tratamento da DG com ISS os pacientes que apresentarem ao menos uma das seguintes condições:

- a) DG tipo 2;
- b) Gestação;
- c) Lactação;
- d) Idade inferior a 18 anos;



- e) Reação de hipersensibilidade a algum dos componentes do medicamento;
- f) Pouca possibilidade de aderir às modificações dietéticas necessárias para o início do tratamento, de acordo com a avaliação médica; ou
- g) A critério médico, presença de alteração de hábito intestinal devido a diversas condições, tais como parasitoses, doença celíaca e hipolactasia.

## **7 CASOS ESPECIAIS**

### **Gestação e lactação**

Em caso de gestação e lactação, a indicação de TRE deverá ser considerada mediante análise de risco-benefício, uma vez que existe pouca experiência com TRE nestas condições. No entanto, as evidências sugerem o uso da TRE, uma vez que a gestação poderia agravar algumas das manifestações clínicas da DG, como a anemia (28). Durante a gestação, a quantidade de enzima a ser utilizada deve ter como base o peso pré-concepcional, não sendo necessário o seu ajuste em relação ao peso. Em relação à imiglucerase, há relatos de casos, mas não há estudos controlados, a respeito do seu uso em gestantes. Este produto é categoria de risco “C” na gravidez (29). Em relação à alfataliglicerase, estudos foram realizados em ratos e coelhos, com doses de até cinco vezes a dose humana máxima em mg/m<sup>2</sup>, não revelando evidências de comprometimento da fertilidade ou dano ao feto. Este produto é categoria de risco “B” na gravidez (30). Estudos em animais (31) não indicam efeitos nefastos. A análise de 25 gestações de 21 mulheres com DG expostas à alfavelaglicerase (32) evidenciou a ocorrência de abortamentos espontâneos no primeiro trimestre em 16% dos casos (no período pré-TRE, esta taxa era de 25%) e de somente um caso associado a sangramento pós-parto, achados que sugerem que o uso de alfavelaglicerase é seguro durante a gestação. Com relação a terapia com ISS, o miglustate é contra-indicado tanto durante a gestação como na lactação (categoria X).

No período de lactação, deve ser verificada a necessidade de suplementação de cálcio na lactante. As enzimas recombinantes são moléculas grandes, que provavelmente não atravessam a barreira placentária, e pelo menos dois estudos demonstraram que a excreção de imiglucerase no leite materno é baixa (33,34).

Embora a maioria dos relatos disponíveis na literatura sobre gestação e lactação em vigência de TRE refira-se à imiglucerase e apontem para a ausência de efeitos teratogênicos associados, é possível generalizar esse achado para as duas outras enzimas, haja vista o



efeito de classe. Apesar disso, recomenda-se que a TRE não seja iniciada em gestantes que não estavam previamente em tratamento, durante os três meses iniciais de gestação, nem que haja substituição do medicamento que vinha sendo recebido, pela possibilidade de ocorrência de reações à infusão.

## **8 CENTROS DE REFERÊNCIA**

Recomenda-se que o Centro de Referência seja composto por equipe multidisciplinar da qual façam parte hematologistas, geneticistas, gastroenterologistas, pediatras e neurologistas, entre outros profissionais da área da saúde, e que esteja capacitada para desempenhar as seguintes funções:

- Avaliar todas as solicitações de início de tratamento.
- Administrar os medicamentos de TRE, pelo menos durante os primeiros 6 meses de tratamento. Após esse período, pode ser considerada a possibilidade de transferência das infusões para um local mais próximo da residência do paciente e que apresente as condições mínimas necessárias para o armazenamento do medicamento, realização de infusões e atendimento de intercorrências.
- Avaliar todos os casos de mudanças de doses, de estratégia de tratamento (TRE ou ISS) e de tipo de enzima.
- Realizar a monitorização e o acompanhamento dos pacientes.
- Avaliar todos os casos especiais.

## **9 TRATAMENTO**

O tratamento da DG envolve tanto a terapia específica quanto as medidas de suporte.

As medidas de suporte incluem:

- Realização de aconselhamento genético ao paciente e aos familiares;
- Acompanhamento médico e laboratorial periódicos a fim de serem identificadas e tratadas, de forma precoce, as complicações associadas;
- Tratamento sintomático (por exemplo, uso de analgésicos para controle da dor óssea);
- Uso de bifosfonados para controle da osteoporose (conforme Protocolo de Osteoporose do Ministério da Saúde);
- Colocação de próteses ósseas em pacientes com osteonecrose;
- Uso de anticonvulsivantes para pacientes com DG tipo 3, caso necessário;



- Terapia de reabilitação para pacientes com DG tipo 3;
- Acompanhamento nutricional e estímulo à realização de atividade física, esta última de acordo com as condições de saúde de cada paciente, para prevenção da osteoporose, do aumento de peso e da síndrome metabólica associados à TRE;
- Vacinação de acordo com o preconizado pelo Ministério da Saúde. e
- Cuidados básicos de saúde, inclusive para prevenção de neoplasias (evitar tabagismo, realizar mamografia, etc.).

Frisa-se a importância dos cuidados paliativos aos pacientes com DG tipos 2 e 3 e aos que não tiveram acesso em tempo apropriado ao tratamento específico.

São dois os tratamentos atualmente utilizados para a terapia específica da DG: a TRE e a ISS. A TRE é mais antiga e específica, consistindo na administração endovenosa (duas vezes/mês) de formas artificiais (recombinantes) da enzima (beta-glicocerebrosidase) que o paciente não produz em quantidade suficiente. A reposição da enzima possibilita a conversão do substrato da mesma (glicocerebrosídeo) em seu produto (lactosilceramida), diminuindo o acúmulo do glicocerebrosídeo e, conseqüentemente, o desenvolvimento de toda a cascata de eventos bioquímicos que acabam por ocasionar as manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes.

O mecanismo de ação dos ISS é diferente. O miglustate é um iminoaçúcar análogo à glicose, que age como inibidor da atividade da sintetase da glicosilceramida, enzima que converte ceramida em glicocerebrosídeo. A inibição dessa enzima pelo miglustate ocasiona a redução da síntese de glicocerebrosídeo e de todos os glicoesfingolípídios dele derivados. Portanto, a diminuição da concentração intracelular do glicocerebrosídeo seria decorrente da inibição da sua síntese, e não da sua conversão em lactosilceramida, como ocorre na TRE. O miglustate, além de interferir na síntese de um componente importante da célula neuronal (o glicocerebrosídeo), inibe, também, outras enzimas (como as dissacaridases intestinais) e tem efeito chaperona (segundo estudos *in vitro*, pode aumentar a atividade de enzimas como a beta-glicocerebrosidase (35), de forma que o seu efeito não se restringe à rota metabólica afetada pela DG. Isso, pelo menos em parte, parece explicar os efeitos adversos associados ao uso desse medicamento. A inibição das dissacaridases intestinais explica a ocorrência de sintomas gastrointestinais, entre eles diarreia, em uma relevante parcela dos pacientes em uso de miglustate. Entretanto, não existe associação entre a



ocorrência de diarreia e a perda de peso, também descrita como efeito adverso desse medicamento, sendo desconhecidas as causas para este último achado.

Embora do ponto de vista teórico o miglustate seja potencialmente vantajoso em relação à TRE, quanto à penetração na barreira hematoencefálica e no osso, por ser uma molécula menor, não existem evidências suficientes que embasem essas hipóteses ou que suportem o uso concomitante de TRE e ISS, em qualquer das formas da DG (36, 37).

### **9.1 TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA (TRE)**

As enzimas recombinantes atualmente disponíveis no mercado brasileiro para a TRE da DG (alfataliglicerase, imiglucerase e alfavelaglicerase) diferem entre si principalmente em relação à forma de produção, à sequência de aminoácidos e ao padrão de glicosilação. As propriedades imunogênicas da molécula podem estar relacionadas ao seu padrão de glicosilação, o que tem implicações quanto a segurança da TRE. Os sistemas de produção das três enzimas incluem modificações do padrão de glicosilação original (ou seja, correspondente à célula em que a enzima é produzida), a fim de aumentar o número de resíduos expostos de manose (a beta-glicocerebrosidase é internalizada por receptores de manose).

A alfataliglicerase é produzida por uma tecnologia inovadora em células vegetais; a sequência de aminoácidos da proteína é semelhante à da beta-glicocerebrosidase humana, diferindo-se desta por dois aminoácidos na porção N-terminal, sete aminoácidos na porção C-terminal e no aminoácido da posição 495 (Arg495Hist) (24). A taxa de formação de anticorpos anti-enzima é de 6% (30). O sistema de produção da alfataliglicerase, por envolver células vegetais, é, de menor custo e mais seguro que os das demais, pois é livre de qualquer componente de células de mamíferos, não existindo risco de transmissão para os pacientes de patógenos que infectam mamíferos, inclusive vírus.

A imiglucerase é produzida em células de ovário de hamster chinês; a sequência de aminoácidos da proteína difere em um aminoácido em relação à da proteína endógena humana (Arg495Hist). A taxa de formação de anticorpos anti-enzima é de 15,6% (29).

A alfavelaglicerase é produzida em células humanas, por meio do processo de ativação gênica; a sequência de aminoácidos da proteína é idêntica à sequência normal da proteína humana. A taxa de formação de anticorpos anti-enzima é de 0%-1% (31).

As estruturas cristalográficas dessas três enzimas são bastante similares, e a



alfavelaglicerase e a imiglucerase também possuem cinéticas enzimáticas similares (21).

Em relação ao padrão de glicosilação, a alfataliglicerase e a alfavelaglicerase apresentam 100% dos seus resíduos de manose “expostos” (38, 39) (ou seja, não ligados a outra molécula, o que em teoria favoreceria a sua internalização), enquanto a imiglucerase possui 40%-60% destes resíduos expostos. Por outro lado, os resíduos de manose da imiglucerase e da alfataliglicerase são do tipo “pauci” (ou seja, contêm poucas manoses), ao contrário da alfavelaglicerase (que seria do tipo longo). O efeito dessas diferenças na distribuição e na eficácia das três proteínas, de acordo com estudos pré-clínicos, ainda é alvo de debate (39-41). Não existem estudos comparando diretamente as três enzimas recombinantes para tratamento da DG (alfataliglicerase, imiglucerase e alfavelaglicerase), mas somente um ensaio de não-inferioridade comparando imiglucerase e alfavelaglicerase (42), que demonstrou não inferioridade da alfavelaglicerase. Os dados atualmente disponíveis sobre estudos de substituição de imiglucerase por alfavelaglicerase (43,44) e de imiglucerase por alfataliglicerase em humanos (25) sugerem que a eficácia destas enzimas é similar, o que permite deduzir sobre a existência de efeito de classe entre elas.

#### Alfataliglicerase

A alfataliglicerase foi aprovada para tratamento dos pacientes adultos com DG em 2012 pela Food and Drug Administration (FDA), e, em 2013, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Em 2014 a FDA aprovou o uso para pacientes pediátricos, e em 2016 a ANVISA autorizou o uso da alfataliglicerase para pacientes a partir dos 4 anos de idade

A eficácia e a segurança da alfataliglicerase foram estudadas em um ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego e randomizado, com duração de 9 meses, que incluiu 32 pacientes com idade igual ou superior a 18 anos (29 pacientes completaram todas as etapas do estudo) (24). Um grupo de pacientes recebeu 30 U/kg/infusão de alfataliglicerase a cada duas semanas (grupo A, com 16 pacientes) e o outro, 60 U/kg/infusão a cada duas semanas (grupo B, também com 16 pacientes). Os critérios de inclusão englobavam a presença de esplenomegalia e trombocitopenia e ausência de tratamento prévio com TRE ou ISS. O desfecho primário foi o volume do baço e os desfechos secundários, o nível de hemoglobina, a contagem de plaquetas e o volume do fígado. Observou-se em ambos os grupos, melhora do volume esplênico (média de redução de 26,9% no grupo A e de 38% no



grupo B), do volume hepático e dos níveis de hemoglobina. Em relação à contagem plaquetas, houve um aumento estatisticamente significativo no grupo B. Os eventos adversos mais comuns foram hipersensibilidade, cefaleia e prurido, com frequência similar nos grupos de 30 e 60 U/kg/infusão. Oito por cento dos pacientes apresentaram reações de hipersensibilidade. Aproximadamente 6% desenvolveram anticorpos IgG à alfataliglicerase, mas não foi observada associação entre o desenvolvimento de anticorpos e as reações de hipersensibilidade.

Dois estudos de extensão avaliaram a eficácia e a segurança de alfataliglicerase em longo prazo (36 meses e 5 anos de acompanhamento), nos pacientes do estudo pivotal. Os resultados demonstraram melhoria contínua dos parâmetros da doença durante o período avaliado, sem novas implicações quanto a segurança, contribuindo para geração de dados clínicos adicionais de eficácia e segurança deste medicamento. (94, 95)

No estudo de Pastores et al. (25), foram incluídos 31 pacientes com DG, sendo cinco crianças, todos previamente tratados com imiglucerase e com quadro clínico estável; este foi um estudo de fase III, multicêntrico, aberto, com 9 meses de duração, no qual os pacientes passaram a receber alfataliglicerase na mesma dose que estavam recebendo de imiglucerase (9–60 U/kg/infusão a cada duas semanas). Os parâmetros analisados (volume hepático e esplênico, hemoglobina, plaquetas e níveis de biomarcadores) permaneceram estáveis. Os eventos adversos relacionados ao tratamento foram leves ou moderados, e transitórios. No total, 10 pacientes adultos (32%) apresentaram algum evento adverso relacionado ao medicamento e três pacientes (9,6%) apresentaram reação à infusão. Em um paciente adulto houve necessidade de interrupção do tratamento na primeira infusão devido à reação. Cinco pacientes adultos e duas crianças desenvolveram anticorpos IgG contra alfataliglicerase.

Um estudo de extensão avaliou a eficácia e a segurança de alfataliglicerase em pacientes com uso prévio de imiglucerase em longo prazo (36 meses de acompanhamento). Os parâmetros da doença se mantiveram estáveis com alfataliglicerase após 36 meses de tratamento, reforçando a eficácia e a segurança da alfataliglicerase além dos 9 meses de avaliação do estudo inicial (96).

Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de dose paralela, de 12 meses de duração, avaliou a eficácia e a segurança da alfataliglicerase em pacientes pediátricos com



DG (93). Onze crianças foram randomizadas para receber alfataliglicerase 30U/kg (n = 6) ou 60U/kg (n = 5) em infusão a cada duas semanas. Desde o início até o mês 12, observaram-se as seguintes alterações nos grupos de dose de alfataliglicerase 30U/kg e 60U/kg, respectivamente: as concentrações médias de hemoglobina aumentaram 12,2% e 14,2%; o volume médio do baço diminuiu de 22,2 para 14,0 múltiplos do normal (MN) e de 29,4 para 12,9 MN; o volume médio do fígado diminuiu de 1,8 para 1,5 MN e de 2,2 para 1,7 MN; a contagem de plaquetas aumentou 30,9% e 73,7%; a atividade da quitotriosidase foi reduzida em 58,5% e 66,1%. Quase todos os eventos adversos foram leves ou moderados, não relacionados ao tratamento e transitórios. Um paciente apresentou gastroenterite relacionada ao tratamento relatada como um evento adverso grave devido à necessidade de hospitalização para reidratação. Nenhum paciente interrompeu o tratamento.

Um estudo de extensão avaliou a eficácia e a segurança de alfataliglicerase em pacientes pediátricos em longo prazo (36 meses de acompanhamento dos pacientes virgens de tratamento e 33 meses de acompanhamento dos pacientes com uso prévio de imiglucerase). Os achados ampliaram os perfis de segurança e eficácia da alfataliglicerase e demonstraram melhora clínica em longo prazo, em crianças que nunca receberam tratamento com TRE, e manutenção da estabilidade da doença em crianças que fizeram mudança de terapia para alfataliglicerase. O tratamento foi bem tolerado, sem novos sinais de segurança (97).

O estudo de van Dussen et al. (26) foi uma análise exploratória de 8 pacientes que participaram do estudo de Zimran et al. (24). Tais pacientes tiveram a fração de gordura (FG) da medula óssea avaliada por QCSI (quantitative chemical shift imaging) antes e depois do início do tratamento; escores menores do que 0,23 indicam alto risco para o desenvolvimento de complicações ósseas. A mediana da FG dos 8 pacientes antes de receber o tratamento era de 0,19 (variação de 0,11 a 0,35). Os pacientes tratados tiveram um aumento mediano de 0,135 (variação de 0,05 a 0,29) na FG, em relação ao início do estudo, após três anos de tratamento.

Estudo realizado por Zimran et al (92) avaliou o efeito da alfataliglicerase na medula óssea, em 26 pacientes incluídos no programa de acesso antecipado, após a crise de desabastecimento de imiglucerase em 2009. A análise também foi baseada na técnica de





QCSI. Do total de pacientes, 15 eram virgens de tratamento e 11 fizeram uso prévio de imiglucerase. O estudo incluiu especificamente pacientes com fração de gordura (FG)  $\leq 0,3$ . Consideraram-se como valores de FG preditivos de complicações ósseas (“osso em risco”) aqueles inferiores a 0,23. Dentre os 11 pacientes tratados previamente com imiglucerase, 8 tinham FG inicial  $< 0,26$  (sendo 5 destes com FG  $< 0,23$ ). Três pacientes apresentaram melhora, com FG  $\geq 0,29$  após 1 ano de tratamento com alfataglicterase e o quarto apresentou aumento da FG para 0,26 após 2 anos de tratamento com esta enzima. Esse estudo contribuiu para a análise global do perfil de eficácia da alfataglicterase em pacientes adultos, enfatizando o benefício para os ossos.

Estudo de Elstein et al avaliou o uso de alfataglicterase em gestantes. Foram incluídas 9 pacientes que tiveram 15 gestações. A taxa de nascidos vivos encontrada foi de 86% (excluindo um aborto terapêutico), semelhante a observada nas pacientes com DG tratadas com imiglucerase e velaglucerase e na população geral. Os desfechos maternos e neonatais avaliados também não diferiram dos da população geral. Estes dados agregam maior robustez ao perfil de segurança (para concepção e gestação) para alfataglicterase (98).

#### Imiglucerase

A imiglucerase está aprovada para tratamento dos pacientes com DG pelas agências americana (FDA), europeia (European Medicines Agency - EMA) e brasileira (ANVISA) de regulação de medicamentos. Ensaio clínico com 30 pacientes (sendo 15 tratados com alglucerase e 15 com imiglucerase), foi considerado como evidência suficiente da eficácia da imiglucerase em 1994, pelo FDA, já que a DG é uma doença rara. A permissão para comercialização da imiglucerase nos Estados Unidos ocorreu sem que o laboratório fabricante tenha realizado ensaios clínicos de fase III que permitissem o cálculo de dose mínima eficaz. Assim, a dose utilizada na maioria dos países ficou sendo a preconizada por esse estudo, ou seja: 60 U/kg/infusão a cada 15 dias (45).

O relatório do International Collaborative Gaucher Group Registry (ICGGR) de 1995 sugeriu que a velocidade da resposta hematológica tenha relação direta com a dose de imiglucerase utilizada. Entretanto, a taxa de redução dos volumes hepático e esplênico observada nessa série de casos de quase 1.000 pacientes foi igual após 12 meses de tratamento, independente da posologia (46). A maioria dos especialistas concorda que 120 U/kg/mês (60 U/kg/infusão a cada 15 dias) é uma dose desnecessariamente elevada para a



maioria dos pacientes (37,47,48), inclusive para tentativas de estabilização da doença neurológica apresentada por pacientes com DG tipo 3 (49). Esquemas de doses menores (30 U/kg/mês) administrados com maior frequência (três vezes/semana) têm demonstrado similar eficácia na prevenção de fraturas (37,50-52). A incidência de falha ou ausência de resposta hepática ou esplênica é semelhante com doses de 15, 30 ou 130 U/kg/mês (53).

Em 1996, a Conferência sobre a DG do Instituto Nacional de Saúde dos EUA, o National Institute of Health (NIH), concluiu que, devido ao alto custo do tratamento, era imperativo determinar a menor dose efetiva, inicial e de manutenção e a dose de melhor custo-efetividade para resposta clínica, definir que indicações clínicas são apropriadas para tratamento e estabelecer métodos uniformes para otimizar as medidas de desfechos clínicos (54).

Em 1997, Beutler (53) publicou uma revisão sistematizada de toda a literatura disponível, demonstrando que não há correlação entre aumento de doses (15, 30 e 130 U/kg/mês) e redução da taxa de falha do tratamento. Nesse estudo, a variação de dose de 30 a 130 U/kg/mês não evidenciou qualquer diferença na taxa de resposta clínica.

Em 1998, Grabowski et al. (9) apresentaram uma análise dos seus 175 casos mais 83 casos do ICGGR. Com base na análise após 6 e 12 meses de tratamento dos 175 casos, a conclusão foi que não existe consistência na relação entre aumento da dose e eficácia, com doses entre 5 e 60 U/kg/infusão a cada duas semanas. A maioria dos pacientes recebeu entre 15 e 60 U/kg/infusão a cada 14 dias, e estas doses produziram, na essência, resultados idênticos. Quando os autores incluíram na análise os outros 83 pacientes, foi observada uma tendência indicativa de que a maior redução do volume esplênico seria obtida com doses acima de 15-30 U/kg/infusão a cada duas semanas somente no sexto mês de tratamento. Entretanto, após 12 meses, a resposta esplênica foi idêntica à verificada com o volume hepático, ou seja, não houve diferença entre as doses.

A resposta do tecido ósseo à TRE é mais lenta e não aumenta com a elevação da dose. Atenuação óssea e mesmo fraturas podem ocorrer nos locais de lesões antigas, inclusive nos pacientes tratados com 60 U/kg/infusão (120 U/kg/mês) por longos anos (55). Beutler (53) comparou os dados apresentados por Rosenthal et al. (55) com os do grupo de Elstein et al. (37): o primeiro grupo de autores administrou 130 U/kg/mês e o segundo, 30 U/kg/mês. Não houve diferença na resposta óssea avaliada por espessamento da cortical óssea em



nenhum dos grupos de tratamento. Meta-análise publicada em 2010 mostrou que a TRE com imiglucerase é bastante efetiva na melhora do acometimento da medula óssea, mas que seu efeito na densidade mineral óssea é ainda desconhecido (56).

Esquemas de doses menores (30 U/kg/mês) administrados com maior frequência (três vezes/semana) têm demonstrado similar efetividade (37,48,50-52) e eficácia na prevenção de fraturas (52). Estudo utilizando dose dobrada uma vez ao mês (por exemplo, 60 U/kg/infusão uma vez ao mês ao invés de 30 U/kg/infusão duas vezes ao mês) mostrou bons resultados, mas o período relativamente curto de seguimento (6 meses) e a falta de replicação dos resultados impede a indicação rotineira deste tipo de esquema, pelo menos no momento (57).

No Canadá, a média da dose de início de tratamento com imiglucerase, em 1999, foi de 66,4 U/kg/mês (58). Em 2000, o grupo do NIH admitiu pela primeira vez que a dose eficaz mínima para as manifestações não esqueléticas pode ser atingida tanto com esquemas de doses menores (15 U/kg/infusão a cada 14 dias) quanto com os de doses maiores (60 U/kg/infusão a cada 14 dias). Segundo os autores, a dose limiar de resposta dos macrófagos parece ser de 10 a 15 U/kg/infusão a cada duas semanas (59,60). Ensaios clínicos prospectivos, com maior tamanho amostral, comparando doses de imiglucerase, não foram ainda efetuados (61-63). A comparação retrospectiva, a longo prazo, de desfechos da TRE em dois centros de tratamento, um usando doses relativamente menores (cuja mediana de dose variou, durante o estudo, de 15 a 30 U/kg a cada 4 semanas) e outro, doses maiores (cuja mediana de dose, durante o estudo, foi 80 U/kg a cada 4 semanas), em pacientes adultos, não demonstrou diferença entre as coortes em relação ao aumento dos níveis de hemoglobina e plaquetas e da melhora da hepatoesplenomegalia. Os pacientes que receberam doses maiores apresentaram melhora mais rápida dos níveis plasmáticos de quitotriosidase e do acometimento da medula óssea avaliado por ressonância magnética (64).

Estudo retrospectivo realizado no Reino Unido por Wyatt et al. (65) e que incluiu 175 pacientes com DG de diferentes faixas etárias (155 recebendo TRE, sendo 142/155 com imiglucerase), concluiu que o tempo em TRE está associado a um aumento significativo do número de plaquetas e hemoglobina e à diminuição da probabilidade de ocorrência de hepatoesplenomegalia e de dor óssea. Todas as análises sugeriram, também, que o período



de melhora substancial incluiu os primeiros 5-10 anos de tratamento, seguido posteriormente por um período de platô.

Grabowski et al avaliaram a relação dose-resposta entre doses de TRE e parâmetros de doença utilizados na prática. Foram incluídos dados de pacientes com doença de Gaucher tipo 1, em TRE e com baços íntegros, provenientes do banco de dados de observação do Gaucher Registry Internacional Collaborative Gaucher Group (ICGG). Os pacientes foram pareados segundo uma pontuação de propensão e classificados em 3 grupos de 122 pacientes cada um conforme a dose de TRE recebida: grupo A (até 29U/kg/2 semanas), grupo B (entre 29 e 48U/kg/2 semanas) e grupo C (entre 48 e 75U/kg/2 semanas). O estudo demonstrou que houve uma melhora dose-dependente nos parâmetros hematológicos e viscerais em pacientes com doença de Gaucher tipo 1. O grupo C mostrou maiores efeitos do tratamento do que os grupos A ou B. (99) Corroborando estes achados, durante a crise de abastecimento de imiglucerase em 2009 observou-se piora dos parâmetros da doença com a redução da dose de TRE no Hemorio. Apenas após a introdução da alfataliglicerase na posologia adequada, houve melhora da concentração de hemoglobina e contagem de plaquetas. (100)

Em outra análise de dados a partir do Gaucher Registry ICGG, o efeito da dose de TRE sobre a densidade mineral óssea em adultos com doença de Gaucher foi avaliado. Foi encontrada significativa melhora dose-dependente na densidade mineral óssea em longo prazo. Em média, os pacientes que receberam TRE 60U/kg/2 semanas atingiram uma densidade mineral óssea normal após cerca de 8 anos de tratamento. (101)

#### Alfavelaglicerase

A alfavelaglicerase foi aprovada em 2010 para tratamento dos pacientes com DG pelas agências FDA, EMA e ANVISA.

A eficácia da alfavelaglicerase foi determinada inicialmente em um estudo randomizado de fase III, duplo-cego, paralelo, multicêntrico, que avaliou duas doses do medicamento (45 e 60 U/kg/infusão a cada duas semanas) por 12 meses, em 25 pacientes virgens de tratamento (7 pediátricos). Houve melhora, em ambos os grupos, de todos os parâmetros estudados: hemoglobina (aumento de 24% no grupo com 45 U/kg/infusão e de 23% no grupo 60 U/kg/infusão), plaquetas (aumento de 66% em ambos os grupos), volume esplênico (redução de 40% e 50% respectivamente) e volume hepático (redução de 6% e



17% respectivamente(66).

Três trabalhos compararam alfavelaglicerase com imiglucerase: no primeiro, um estudo de fase II/III, não randomizado, aberto, não controlado, com 40 pacientes com quadro clínico estável (idade acima de 2 anos), previamente tratados com imiglucerase, que foi substituída por alfavelaglicerase (a dose de alfavelaglicerase utilizada foi semelhante à de imiglucerase que os pacientes estavam recebendo, com uma variação de 15 a 60 U/kg/infusão). O estudo indicou que não houve alteração, em um intervalo de 12 meses, dos desfechos avaliados (nível de hemoglobina e contagem de plaquetas e volume hepático e esplênico) (43). Um estudo de extensão demonstrou que a eficácia e segurança da alfavelaglicerase foram mantidas por até 63 meses.

No segundo, 32 pacientes com DG tipo 1, que haviam tido a sua dose de imiglucerase previamente reduzida devido ao desabastecimento que se deu em todo o mundo, passaram a receber alfavelaglicerase, com bons resultados (44). O outro estudo (de fase III, randomizado, duplo-cego, paralelo) comparou, em pacientes virgens de tratamento, 60 U/kg/infusão de alfavelaglicerase e de imiglucerase. Não foram encontradas diferenças entre os grupos nos parâmetros avaliados (42), sendo concluído pela não inferioridade. Em relação à segurança, o medicamento foi geralmente bem tolerado. A maioria dos eventos adversos foram leves ou moderados, e não ocorreram eventos adversos sérios associados ao tratamento.

## **9.2 INIBIÇÃO DE SÍNTESE DE SUBSTRATO (ISS)**

O miglustate está aprovado pelas FDA, EMA e ANVISA para tratamento dos pacientes com DG tipo 1 com sintomas leves a moderados para os quais a TRE é considerada inadequada.

O miglustate é um iminoaçúcar análogo à glicose, que age como inibidor da atividade da sintetase de glicosilceramida e que parece atravessar a barreira hematoencefálica (63). Foi inicialmente estudado em altas doses (até 3 g/dia por via oral) como um fármaco potencialmente antirretroviral (67), mas se mostrou associado à mielossupressão, não tendo sido aprovado pela FDA como antirretroviral (68). A justificativa para a indicação de miglustate no tratamento da DG seria a de que seu uso associar-se-ia à diminuição das concentrações lisossômicas tóxicas do glicocerebrosídeo (substrato da beta-



glicocerebrosidase que se encontra acumulado na DG). Evidências histológicas da redução foram descritas em modelo animal (69). Além disso, como o miglustate é uma molécula pequena, este medicamento seria mais eficaz do que imiglucerase no tratamento da doença óssea e do sistema nervoso central nestes pacientes. Um ensaio clínico aberto, randomizado e controlado, incluindo 30 pacientes com DG tipo 3, entretanto, não demonstrou benefícios significativos do uso de miglustate durante 24 meses nas manifestações neurológicas da doença (36). Meta-análise publicada em 2010 mostrou que o miglustate, apesar não alterar o acometimento da medula óssea, frequentemente aumenta a densidade mineral óssea dos pacientes, embora estudos adicionais sejam necessários para confirmar tais achados (56).

No estudo de Cox et al. (70), de fases I e II e aberto, participaram 28 adultos com DG tipo 1 que não desejavam ou não toleravam a TRE. Os pacientes receberam 100-300 mg de miglustate três vezes/dia, durante 12 meses. Seis pacientes haviam sido previamente tratados com TRE (mas estavam sem receber TRE há pelo menos 3 meses antes da inclusão no estudo). Vinte e dois (78,5%) pacientes completaram o estudo. Não foi encontrado aumento estatisticamente significativo de hemoglobina e plaquetas, e houve diminuição estatisticamente significativa da atividade da quitotriosidase e dos volumes hepático (12,1%) e esplênico (19%). O evento adverso mais comum foi diarreia (79%), e as causas de interrupção da participação no estudo foram queixas gastrointestinais (n = 2), razões pessoais (n = 2) e doença grave preexistente (n = 2).

Heitner et al. (13) realizaram um estudo com 18 pacientes adultos com DG leve ou moderada que não desejavam ou não toleravam a TRE. Os pacientes receberam 50 mg de miglustate três vezes/dia, durante 6 meses; a extensão era opcional e, nela, a dose utilizada foi de 100 mg três vezes/dia. Dezesete pacientes completaram os 6 meses de estudo e 16 pacientes, a fase de extensão. Os resultados encontrados aos 6 meses foram diminuição significativa dos volumes hepático e esplênico e da atividade da quitotriosidase, sem aumento significativo dos níveis de hemoglobina e plaquetas. Aos 12 meses, os resultados foram semelhantes aos dos 6 meses. Não houve eventos adversos graves, e os eventos adversos mais comuns foram diarreia (94%) e perda de peso (67%) (71).

O estudo de Elstein et al. (72) foi uma extensão do de Cox et al. (70), em que os pacientes receberam 100-300 mg de miglustate três vezes/dia, durante 24 meses. Os resultados obtidos foram comparados aos do período basal do estudo anteriormente



relatado, perfazendo um total de 36 meses de avaliação. Foram incluídos 18 pacientes adultos com DG tipo 1 que não desejavam ou não toleravam a TRE; desses, 14 (77,7%) completaram os 24 meses de estudo. Encontrou-se redução significativa dos volumes hepático (17,5%) e esplênico (29,6%). No subgrupo com anemia no período basal, foi observado aumento estatisticamente significativo dos níveis de hemoglobina, mas não do número de plaquetas. Houve diminuição da prevalência e da magnitude de diarreia e perda de peso em relação ao estudo de Cox et al. (70) . Não foram relatados novos casos de neuropatia periférica.

A pesquisa desenvolvida por Pastores et al (73) incluiu 10 adultos com DG tipo 1 leve ou moderada que não desejavam ou não toleravam a TRE , ou estavam sem receber TRE há pelo menos 3 meses. Os pacientes receberam 100 mg de miglustate 3 vezes/dia durante 12 meses, com opção de extensão de mais 12 meses. Desses pacientes, 7 finalizaram os 24 meses de estudo. Não foi encontrada diminuição significativa dos volumes hepático e esplênico e não houve aumento significativo dos níveis de hemoglobina e da contagem de plaquetas. Foi observada redução significativa da atividade da quitotriosidase e a doença óssea manteve-se estável. O tratamento foi bem tolerado e não houve evidência de eventos adversos clinicamente significativos nas funções neurológica ou neuropsicológica. Os eventos adversos mais comuns foram flatulência e diarreia. As causas de interrupção do estudo foram falta de adesão (1 paciente) e eventos adversos (2 pacientes).

Giraldo et al. (74) compararam grupos sem e com uso prévio de TRE nos meses 0, 6 e 12 de tratamento com miglustate (dose de 300 mg/dia), com 40 controles históricos em TRE. Participaram do estudo 26 pacientes com DG tipo 1, com mais de 21 anos. As análises foram feitas com 25 pacientes (10 sem terapia prévia; 15 com TRE prévia), pois um paciente teria abandonado o estudo no seu início. As variáveis analisadas foram estado clínico, níveis de hemoglobina, contagem de plaquetas, biomarcadores, organomegalia (por ressonância magnética), avaliação neurológica e cognitiva, questionário de qualidade de vida (SF-36) e infiltração da medula óssea (avaliada por ressonância magnética). Dos pacientes do grupo sem TRE prévia, 9 completaram 6 meses de tratamento e 6 completaram 12 meses. A comparação com controles históricos em TRE, considerando 6 meses de tratamento, mostrou que houve maior diminuição do volume hepático no grupo tratado com TER ( $p < 0,05$ ); não houve diferença entre os dois grupos em relação à redução do volume esplênico



e da atividade da quitotriosidase e aos níveis de hemoglobina e plaquetas. Quanto aos pacientes do grupo com TRE prévia, 12 completaram 12 meses de tratamento e permaneceram com os parâmetros estáveis. Um dos pacientes foi excluído do estudo aos 2 meses por falta de adesão. Três apresentaram distúrbios gastrointestinais; 3, tremor leve; e 1, perda moderada de peso.

Elstein et al. (75) realizaram um estudo de fase II, controlado, aberto e randomizado, com duração de 6 meses, no qual foram incluídos 36 pacientes adultos com DG tipo 1 que estivessem há pelo menos 2 anos em tratamento de TRE e clinicamente estáveis por pelo menos 6 meses. Os pacientes foram randomizados em três grupos: o grupo A permanecia em TRE; o grupo B utilizava TRE associada a miglustate; o grupo C utilizava somente miglustate. Após o término do estudo, os pacientes foram monitorizados por 18 meses. Dos 36 pacientes, 33 completaram 6 meses de estudo, e 29 deles optaram por participar da fase de extensão de mais 18 meses, contudo somente 15 completaram esta fase. As variáveis analisadas foram: volumes hepático e esplênico (avaliados por tomografia computadorizada), exame físico, exames laboratoriais e questionários sobre qualidade de vida. Ao término do estudo, os pacientes do grupo C apresentaram níveis estáveis dos volumes hepático e esplênico, da atividade da quitotriosidase e níveis de hemoglobina, maior conveniência da terapia com miglustate em relação à TRE e redução significativa do número de plaquetas em relação ao grupo A. A terapia combinada não mostrou benefício, embora o grupo B tenha apresentado maior redução do volume hepático em relação ao grupo A. Na fase de extensão, a maioria dos pacientes permaneceu estável clinicamente. Em relação à segurança, na fase randomizada (6 meses iniciais), dos 12 pacientes do grupo C, 2 abandonaram o estudo por evento adverso, assim como 1/12 (8,3%) dos pacientes do grupo B. Nenhum paciente do grupo A abandonou o estudo. Na fase de extensão, dos 29 pacientes que participaram, 6 abandonaram o estudo por efeito adverso, e os demais o fizeram por outras razões.

O estudo de Giraldo et al. (76), aberto e prospectivo, avaliou o miglustate como terapia de manutenção em pacientes com DG tipo 1 que tinham feito uso de TRE. Vinte e oito pacientes foram incluídos no estudo, tendo sido analisados os seguintes parâmetros relativos aos meses 6, 12, 24, 36 e 48 de tratamento: visceromegalia, hemoglobina, plaquetas, biomarcadores, infiltração da medula óssea, estado de saúde, tolerabilidade e





segurança. Houve melhora dos biomarcadores, e os outros parâmetros mantiveram-se estáveis.

O estudo de Kuter et al. (77) avaliou de forma observacional e retrospectiva 115 pacientes com DG tipo 1 que fizeram uso de miglustate por um período aproximado de 15 meses, sendo 34 (30%) virgens de tratamento e 81 (70%) pré-tratados com TRE. Quarenta e nove (43%) pacientes abandonaram o uso de miglustate, a maioria por distúrbios gastrointestinais e alguns por tremor. Os níveis de hemoglobina e plaquetas aumentaram nos pacientes virgens de tratamento e mantiveram-se estáveis nos pré-tratados.

Já no estudo de Cox et al. (70), um ensaio clínico que avaliou 42 pacientes adultos com DG tipo 1 que migraram do tratamento com TRE para miglustate e que estavam em tratamento com miglustate por aproximadamente 658 dias, 21 pacientes (50%) desistiram do tratamento por sintomas gastrointestinais; neste estudo, a análise dos desfechos primários (volume hepático) e secundários sugeriu não inferioridade. Contudo, vários pacientes demonstraram deterioração gradual, sugerindo que o miglustate pode manter a estabilidade em vários pacientes pré-tratados com TRE, mas não em todos.

### **9.3 FÁRMACOS**

- Alfataliglicerase: frasco-ampola de 200 U;
- Imiglucerase: frasco-ampola de 200 U ou 400 U;
- Alfavelaglicerase: frasco-ampola de 200 U ou 400 U;
- Miglustate: cápsulas de 100 mg.

### **9.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO**

Terapia de reposição enzimática (TRE)

Apesar de os estudos com alfataliglicerase, imiglucerase e alfavelaglicerase terem sido realizados, na sua maioria, com doses de 30 e 60U/kg/infusão, para fins deste Protocolo considerar-se-á equivalência de dose entre estas formas de enzimas recombinantes, ou seja, poderão ser utilizadas doses entre 15 e 60 U/kg/infusão, a cada 15 dias, para qualquer dessas enzimas.

Neste Protocolo, a TRE (independentemente da forma recombinante da enzima a ser utilizada) deve ser iniciada, em pacientes adultos sem doença grave, com a menor dose



eficaz (15 U/kg/infusão, com infusões a cada 15 dias) (55,62,78-81). Ajustes de doses para 30 U/kg/infusão a cada 15 dias serão permitidos nos casos em que nenhuma resposta, conforme definido no subitem 10.3 deste Protocolo, seja observada. Lesões irreversíveis presentes já ao início do tratamento, como osteonecrose, compressão vertebral e fibrose do fígado e do baço, não poderão ser utilizadas como parâmetros ou desfechos para cálculo das doses de início, de manutenção ou dos reajustes.

Doses iniciais de 30 U/kg a cada 15 dias são preconizadas para crianças com menos de 12 anos ou para adolescentes com idade inferior a 19 anos e que não tenham completado crescimento ósseo, conforme radiografia para determinação da idade óssea (82,83).

A utilização de doses iniciais de 60 U/kg a cada 15 dias fica recomendada somente aos casos de doença grave, independentemente da faixa etária. Todos os pacientes que estiverem fazendo uso de 60 U/kg a cada 15 dias deverão ser reavaliados a cada 6 meses nos Centros de Referência com vistas à otimização da dose. Nos pacientes com DG tipo 3, a melhora neurológica é improvável e de difícil aferição, e não pode ser considerada como critério para ajuste de dose.

Recomenda-se que as infusões sejam feitas com filtro 0,2 micra, inicialmente em um período de 2 horas, em ambiente hospitalar.

O esquema de ajuste posológico da TRE aqui preconizado baseia-se nas evidências disponíveis, juntamente com dados que comprovam sua efetividade (82). A dose de início e a dose mínima de manutenção de tratamento preconizada neste Protocolo encontram-se descritas no Quadro 1.

#### **QUADRO 1- Doença de Gaucher: Dose de Início e de Manutenção de Tratamento com TRE**

<b>Características do paciente</b>	<b>Presença de doença grave*</b>	<b>Dose de início da enzima (U/kg/infusão a cada 15 dias)</b>	<b>Dose mínima de manutenção (U/kg/infusão a cada 15 dias)**</b>
Adultos (18 anos ou mais) ou adolescentes que já ultrapassaram a fase de crescimento.	Não	15	15
Crianças e adolescentes (menores de 18 anos) em fase de	Não	30	30



crescimento.			
Adultos (18 anos ou mais) ou adolescentes que já ultrapassaram a fase de crescimento.	Sim	60	15
Crianças e adolescentes (menores de 18 anos) em fase de crescimento.	Sim	60	30

\* Conforme definido no item 2 - “Introdução”, deste Protocolo.

\*\* Os critérios para ajuste de dose estão descritos no subitem 10.3.

#### Inibição de síntese do substrato (ISS)

A dose de miglustate utilizada para tratamento da DG é de 100 mg, por via oral, três vezes/dia (70,71). O miglustate pode causar má digestão de carboidratos no lúmen intestinal, especialmente pela inibição da atividade alfa-glicosídica das dissacaridases intestinais (principalmente sacarase, maltase e isomaltase). A lactase é apenas parcialmente afetada e em doses não fisiológicas (muito altas) de miglustate. O acúmulo de carboidratos mal digeridos no lúmen do intestino está relacionado ao influxo osmótico de água, aumento da atividade de fermentação das bactérias comensais e produção de metabólitos irritantes que levam ao aparecimento de intolerâncias gastrointestinais. Recomenda-se, portanto, que refeições com carboidratos tenham um intervalo de tempo de algumas horas da ingestão do medicamento para evitar a concomitância do miglustate e do carboidrato no lúmen intestinal e que, na semana anterior ao início do tratamento, o paciente inicie dieta pobre em carboidratos, orientada por nutricionista, e que esta seja mantida nos primeiros meses de tratamento (84). Uma semana após o início da dieta, o paciente deve iniciar com uma cápsula/dia de miglustate e aumentar gradativamente para três (em 2 semanas).

#### **9.5 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO**

O tratamento é contínuo. A interrupção deve ser considerada, se ocorrer piora do quadro clínico após 24 meses de tratamento regular e com todos os ajustes possíveis de dose e de substituição de medicamentos, e se houver baixa adesão ao tratamento (aqui definida como a ocorrência de menos de 50% das infusões previstas para um período de 6 meses, no caso das enzimas recombinantes, ou da ingestão de menos de 50% das cápsulas de miglustate previstos para um período de 6 meses; ou de menos de 50% das consultas



previstas no período de um ano; ou de não-realização dos exames solicitados para monitorização da evolução da doença). Nos casos de baixa adesão, o paciente deverá ser inserido em programa educativo, de forma a garantir seu retorno imediato ao tratamento quando houver garantia de melhora da adesão.

### **9.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS**

O objetivo do tratamento é a prevenção do desenvolvimento de novas manifestações clínicas (principalmente as irreversíveis) e da piora de lesões preexistentes (reversíveis) e a promoção de uma melhor qualidade de vida aos pacientes, e não a normalização dos parâmetros laboratoriais ou de imagem. Nesse sentido, o conceito de doença residual mínima, recentemente desenvolvido para a DG, é fundamental (85); este corresponderia não à ausência de doença, mas à ausência de atividade da doença. Sabe-se que, em geral, pacientes que fazem uso da TRE apresentam, após 3 a 12 meses de tratamento, melhora no quadro de citopenia e redução no tamanho do fígado e do baço; a resposta às manifestações ósseas, entretanto, usualmente ocorre mais tardiamente. Esta sequência temporal de eventos ainda não está bem determinada para miglustate.

### **10 MONITORIZAÇÃO**

A monitorização dos pacientes deve ser baseada principalmente na anamnese e no exame físico, sendo as manifestações clínicas os principais parâmetros a ditarem a necessidade de exames laboratoriais ou de imagem adicionais. A equipe de saúde deve estar atenta para a possibilidade de desenvolvimento de complicações como parkinsonismo ou neoplasias de origem hematopoética (principalmente mieloma múltiplo) nesses pacientes.

No Quadro 2 encontra-se a avaliação mínima preconizada por este Protocolo, necessária para a dispensação do medicamento (início e manutenção do tratamento). Demais avaliações não são obrigatórias, mas podem ser inseridas na dependência das manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes e da estrutura e condições de cada Centro de Referência.

Recomenda-se também a realização de ressonância magnética de coluna lombar e de fêmur bilateral (para cálculo do BMB - Bone Marrow Burden)(86), antes do início do tratamento e pelo menos a cada 5 anos, naqueles centros que dispõem de tal recurso e de profissional habilitado a fazer o cálculo do BMB. O BMB não deve ser utilizado como medida



da gravidade da doença óssea do paciente, uma vez que não está demonstrada a sua correlação com desfechos clínicos como dor, mas sim, de forma prospectiva, como marcador da evolução do quadro clínico do paciente e da eficácia do tratamento.

#### QUADRO 2 - Doença de Gaucher: Resumo da Avaliação Mínima Recomendada\*

AVALIAÇÃO	ANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO	MONITORIZAÇÃO
Anamnese.	Sim	Sim
Exame físico, incluindo medida do tamanho do fígado e do baço com fita métrica.	Sim	Sim
Medida da atividade da betaglicocerebrosidase.	Sim	Não
Hemograma, plaquetas.	Sim	Sim
Ferritina, AST/TGO, ALT/TGP, GGT, tempo de protrombina.	Sim	Sim
Ultrassonografia ou ressonância magnética de abdômen.	Sim	Somente nos casos em que for necessário o aumento da dose da enzima por piora da hepatoesplenomegalia detectada ao exame físico.
Densitometria óssea (a partir dos 19 anos).	Sim	Somente se houver suspeita ou necessidade de monitorização de osteoporose pré-existente.
Radiografia de coluna vertebral em perfil, quadril em anteroposterior e de ossos longos.	Sim	Fazer somente se houver piora de sintomatologia óssea.
Radiografia para determinação da idade óssea.	Sim, em crianças ou adolescentes com atraso ou parada de crescimento, ou com desenvolvimento puberal atrasado.	Sim, em crianças ou adolescentes com atraso ou parada de crescimento, ou com desenvolvimento puberal atrasado, ou para confirmar que adolescente está em fase de crescimento.
Dosagem de vitamina B12.	Sim, na presença de qualquer tipo de anemia ou de manifestações clínicas sugestivas de	Sim, na presença de qualquer tipo de anemia ou de manifestações clínicas sugestivas de deficiência.



	deficiência.	
Eletroforese de proteínas.**	Sim	Sim, a cada 3-5 anos em pacientes adultos.

\* Radiografia de tórax, espirometria e ecocardiografia serão necessárias para demonstrar a presença de critérios de gravidade (acometimento cardíaco ou pulmonar).

\*\* Para detecção de gamopatia policlonal, gamopatia monoclonal e mieloma múltiplo.

### **10.1 MONITORIZAÇÃO MÍNIMA RECOMENDADA PARA PACIENTES EM TRATAMENTO**

O tipo e a periodicidade das avaliações recomendadas pressupõem a ausência de intercorrências no intervalo de tempo a que se referem. Em caso de intercorrências, devem ser realizadas as intervenções cabíveis, a critério do médico assistente.

#### **Avaliação clínica (anamnese e exame físico)**

Nos primeiros 6 meses de tratamento, deve ser realizada a cada 3 meses, nos Centros de Referência, com questionamento direto sobre o estado geral de saúde e da qualidade de vida e sobre a ocorrência de dor, fadiga, fraturas, sangramentos e sintomas sugestivos de deficiência de vitamina B12 (tais como fraqueza, perda de apetite, perda de peso, dificuldade em manter o equilíbrio, depressão e perda de memória). Após esse período, a avaliação clínica deve ser realizada pelo menos uma vez a cada 6 meses. Em pacientes em uso de miglustate, deve ser averiguada a ocorrência de diarreia, dor abdominal, neuropatia, tremores e perda de memória. Devem ser obrigatoriamente aferidos peso, altura, pressão arterial e medida do tamanho do fígado e do baço com fita métrica. Em crianças e adolescentes, também deve ser aferido o estágio puberal. No caso de pacientes em uso de miglustate e de pacientes com DG tipo 3, exame neurológico deve ser incluído no exame físico.

#### **Hemograma com contagem de plaquetas**

Deve ser realizado a cada 6 meses, enquanto persistir alteração. Se houver persistência ou piora da anemia, devem ser excluídas outras causas para este achado (incluindo anemia ferropriva, verminose, hemoglobinopatia e deficiência de vitamina B12, esta última por meio da dosagem dessa vitamina). Após normalização dos níveis de hemoglobina, o hemograma poderá ser realizado anualmente. A contagem de plaquetas também poderá ser feita anualmente após a normalização dos seus valores.



Ferritina, AST/TGO, ALT/TGP, GGT, Tempo de protrombina

Devem ser realizados a cada 12 meses. Se houver piora destes parâmetros, devem-se excluir potenciais fatores causadores, como uso de medicamentos (por exemplo, anticoncepcionais orais) e outras doenças hepáticas. Hemocromatose hereditária deve ser excluída nos pacientes que permanecerem com ferritina acima de 1.000 ng/ml após 1 ano de tratamento específico.

Ultrassonografia ou ressonância magnética do abdômen com medida do tamanho ou do volume do fígado e do baço

É necessária para o início do tratamento e para o ajuste de dose da enzima por piora da hepatoesplenomegalia detectada ao exame físico. Sugere-se que seja sempre realizada por médico radiologista experiente.

Densitometria óssea

Deve ser realizada somente em pacientes adultos (acima de 19 anos) antes do início do tratamento e repetida durante o tratamento, se houver suspeita ou necessidade de monitorização de osteoporose. Não sendo detectadas alterações, a densitometria deverá ser repetida somente se surgirem manifestações clínicas ou piora de sintomatologia preexistente.

Em caso de osteoporose, deverão ser seguidas as medidas preconizadas pelo protocolo específico para Osteoporose, do Ministério da Saúde.

Radiografia de coluna vertebral em perfil, quadril em anteroposterior e de ossos longos

Como este não é um método sensível para detecção das alterações ósseas associadas à DG, e como ressonância magnética de ossos não está disponível em todos os centros de tratamento, a radiografia de coluna vertebral, quadril e ossos longos deverá ser realizada antes do início do tratamento e repetida somente se surgirem manifestações clínicas sugestivas de doença óssea ou piora de sintomatologia pré-existente.

Radiografia para determinação de idade óssea

Deve ser realizada em caso de atraso ou parada de crescimento, ou de desenvolvimento puberal atrasado, e sempre que for necessário determinar, para ajuste de dose, se o paciente adolescente estiver em fase de crescimento. Se a idade óssea for inferior à idade cronológica, o paciente deverá ser encaminhado para avaliação endocrinológica.



#### Medida de vitamina B12 no plasma

Deve ser realizada na presença de qualquer tipo de anemia ou de manifestações clínicas sugestivas de deficiência dessa vitamina. Se os níveis estiverem diminuídos, recomenda-se suplementar vitamina B12 na dieta.

#### Eletroforese de proteínas

Deve ser realizada a cada 3-5 anos em pacientes adultos, para detecção e acompanhamento de gamopatia policlonal, gamopatia e monoclonal e mieloma múltiplo, situações que ocorrem mais frequentemente na DG e que são de difícil suspeição diagnóstica com base apenas em achados de história e exame físico.

### **10.2 MONITORIZAÇÃO MÍNIMA RECOMENDADA PARA PACIENTES ASSINTOMÁTICOS OU OLIGOSSINTOMÁTICOS QUE NÃO PREENCHEM CRITÉRIOS PARA INÍCIO DE TRATAMENTO**

O tipo e a periodicidade das avaliações a seguir recomendadas pressupõem a ausência de intercorrências no intervalo de tempo a que se referem. Em caso de intercorrências, devem ser realizadas as intervenções cabíveis, a critério do médico assistente.

#### Avaliação clínica (anamnese e exame físico)

Deve ser realizada a cada 6 meses, com questionamento direto sobre o estado geral de saúde e da qualidade de vida e sobre a ocorrência de dor, fadiga, fraturas, sangramentos e sintomas sugestivos de deficiência de vitamina B12. Devem ser obrigatoriamente aferidos peso, altura, pressão arterial e medida do tamanho do fígado e do baço com fita métrica. Em crianças e adolescentes, também deve ser aferido o estágio puberal.

#### Hemograma com contagem de plaquetas

Deve ser realizado a cada 6 meses.

#### Ferritina, AST/TGO, ALT/TGP, GGT, Tempo de protrombina

Exames devem ser feitos a cada 12 meses. Se houver piora destes parâmetros, devem ser excluídos potenciais fatores causadores, como uso de medicamentos (por exemplo, anticoncepcionais orais) e outras doenças hepáticas.

#### Densitometria óssea

Deve ser realizada somente em pacientes adultos (acima de 18 anos) e repetida somente no caso de surgimento de manifestações clínicas ou de piora de sintomatologia preexistente.





Radiografia de coluna vertebral em perfil, quadril em anteroposterior e de ossos longos

Deve ser realizada somente se surgirem manifestações clínicas sugestivas de doença óssea ou piora de sintomatologia pré-existente.

Radiografia para determinação de idade óssea

Deve ser realizada no caso de atraso ou parada de crescimento, ou de desenvolvimento puberal atrasado. Se a idade óssea for inferior à idade cronológica, deve-se encaminhar o paciente para avaliação endocrinológica.

Medida de vitamina B12 no plasma

Deve ser realizada na presença de qualquer tipo de anemia ou de manifestações clínicas sugestivas de deficiência de vitamina. Se os níveis estiverem diminuídos, recomenda-se suplementar vitamina B12 na dieta.

Eletroforese de proteínas

Deve ser realizada a cada 3-5 anos em pacientes adultos, para detecção e acompanhamento de gamopatiapoliclonal, gamopatia monoclonal e mieloma múltiplo, situações que ocorrem mais frequentemente na DG e que são de difícil suspeição diagnóstica com base apenas em achados de história e exame físico.

### **10.3 RESPOSTA TERAPÊUTICA**

A resposta terapêutica dos índices hematológicos deverá ser avaliada por meio dos níveis de hemoglobina e plaquetas.

Em relação ao fígado e o baço, poderão ser utilizados os seguintes parâmetros:

- a) Tamanho de ambos os órgãos aferido por exame físico ou por exame de imagem de abdome, conforme descrito no item 2 Introdução, deste Protocolo; ou
- b) Volume de ambos os órgãos aferido por tomografia computadorizada ou por ressonância magnética de abdome; ou
- c) Impressão de piora, estabilização ou melhora, atestada por laudo de radiologista experiente, do tamanho ou volume de ambos os órgãos.

Recomenda-se que o método utilizado para aferição no período basal (antes do início do tratamento) seja o mesmo a ser utilizado na monitorização.

Considerando-se a variabilidade dos métodos de aferição empregados para avaliação dos níveis de hemoglobina e plaquetas e tamanho e volume do fígado e baço, a melhora ou



piora de tais parâmetros é definida neste Protocolo como uma variação, respectivamente, igual ou superior a 20% (para melhora dos níveis de hemoglobina e plaquetas) ou redução igual ou superior 20% (para melhora da hepatoesplenomegalia) em relação aos valores basais do início do tratamento ou em relação ao reajuste de dose. Se a variação for mantida dentro desta faixa (ou seja, entre menos 20% e mais 20%), o parâmetro será considerado estável. A piora dos níveis de hemoglobina e plaquetas é definida como uma redução de mais de 20% em relação aos valores basais do início do tratamento ou em relação ao ajuste de dose. A piora da hepatoesplenomegalia, por sua vez, é definida como um aumento superior a 20% do tamanho ou volume do fígado ou baço. Em relação à hepatoesplenomegalia, também será aceita, desde que atestada por laudo, a impressão de radiologista experiente acerca da piora, estabilização ou melhora do tamanho ou volume desses órgãos. Os demais parâmetros serão avaliados de forma subjetiva, devendo sua melhora, piora ou estabilidade ser documentada em laudo médico.

A definição de alvo terapêutico da TRE tem sido classicamente feita de modo retrospectivo, com base em opiniões de especialistas e na evolução dos pacientes tratados com imiglucerase e que estão incluídos no banco de dados do ICGGR (13,85,87). Além de o nível de evidência ser baixo, os alvos descritos são parâmetros sabidamente afetados pela TRE e não, obrigatoriamente, desfechos clinicamente significativos (por exemplo, melhora da sobrevida ou melhora neurológica não se encontram entre os alvos). Assim, devem ser usados de forma cautelosa, não se constituindo em parâmetros validados para ajuste de dose. Os alvos terapêuticos estabelecidos por Pastores et al. (87) encontram-se no Quadro 3.

Resposta e alvo terapêuticos não são sinônimos: a definição de resposta terapêutica utilizada neste Protocolo visa a possibilitar a determinação, em um período relativamente menor de tempo, da dose mínima clinicamente eficaz para o paciente, enquanto o alvo terapêutico é um objetivo que pode ser atingido em um período relativamente longo de tratamento. Além disso, é possível que sejam alcançados a resposta e o alvo em um dos parâmetros (nível de hemoglobina, por exemplo), mas não em outro (tamanho do fígado, por exemplo). Weinreb et al. (13), ao analisarem, após 4 anos, tratamento com imiglucerase, somente seis dos alvos terapêuticos estabelecidos por Pastores et al. (87) – níveis de hemoglobina e plaquetas, volumes hepático e esplênico, ocorrência de dor e crise



óssea – em 195/1.190 pacientes com DG tipo 1 não esplenectomizados do ICGGR, mostraram que 100% dos pacientes atingem pelo menos um dos alvos estabelecidos, 99% atingem pelo menos três e 41,5% atingem os seis alvos. Além disso, tais autores sugeriram, embora não tenha sido apresentada análise estatística, que o número de alvos atingidos após 4 anos de tratamento correlaciona-se positivamente com a dose de imiglucerase recebida (os 14 pacientes que atingiram até três critérios receberam uma mediana de dose de imiglucerase de 30 U/kg/mês (o que equivaleria a 15 U/Kg/infusão), enquanto os 81 pacientes que atingiram todos os critérios receberam uma mediana de dose de 67,5 U/kg/mês (o que equivaleria a aproximadamente 33 U/kg/infusão). Essa análise, entretanto, deveria também ter levado em conta a idade dos pacientes e o tipo e a gravidade das manifestações clínicas presentes ao início do tratamento.

### QUADRO 3 - Alvos terapêuticos na doença de Gaucher

PARÂMETRO	ALVO
Anemia	<ul style="list-style-type: none"><li>• Normalizar os níveis de hemoglobina (após 12-24 meses de tratamento).</li><li>• Eliminar dependência de transfusão sanguínea.</li><li>• Reduzir fadiga, dispneia, angina.</li></ul>
Trombocitopenia	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aumentar o número de plaquetas em níveis suficientes para prevenir sangramento espontâneo ou associado a procedimentos (após 1 ano de tratamento).</li><li>• Normalizar a contagem de plaquetas em pacientes esplenectomizados.</li><li>• Normalizar os níveis de plaquetas em pacientes não esplenectomizados (após 2 anos de tratamento), se os níveis pré-tratamento estavam acima de 60.000/mm<sup>3</sup>; nos demais casos, dobrar os valores iniciais.</li></ul>
Hepatomegalia	<ul style="list-style-type: none"><li>• Reduzir o volume hepático em 20%-30% no primeiro ano e em 30%-45% até o quinto ano de tratamento.</li></ul>
Esplenomegalia	<ul style="list-style-type: none"><li>• Reduzir o volume hepático em 30%-50% no primeiro ano e em 50%-60% até o quinto ano de tratamento.</li><li>• Aliviar a distensão abdominal e a saciedade precoce.</li><li>• Prevenir a ocorrência de infartos esplênicos.</li><li>• Eliminar hiperesplenismo.</li></ul>
Acometimento esquelético	<ul style="list-style-type: none"><li>• Diminuir a dor óssea (após 2 anos de tratamento).</li><li>• Prevenir a ocorrência de crises ósseas, osteonecrose e colapso articular subcondral.</li><li>• Aumentar a densidade mineral óssea (após 5 anos de tratamento).</li></ul>
Acometimento pulmonar	<ul style="list-style-type: none"><li>• Reverter a síndrome hepatorenal e a dependência de oxigênio.</li></ul>



	<ul style="list-style-type: none"><li>• Diminuir hipertensão pulmonar.</li><li>• Melhorar a funcionalidade e a qualidade de vida.</li><li>• Evitar a deterioração rápida da doença pulmonar e a morte súbita.</li><li>• Evitar a doença pulmonar.</li></ul>
Crescimento	<ul style="list-style-type: none"><li>• Normalizar o crescimento (após 3 anos de tratamento).</li><li>• Promover o início normal da puberdade.</li></ul>
Qualidade de vida	<ul style="list-style-type: none"><li>• Melhorar a funcionalidade e a qualidade de vida aferida por questionários validados.</li></ul>

Adaptado de Pastores et al.(87)

### **Pacientes sem doença grave**

A resposta clínica ao tratamento para estes pacientes é definida neste Protocolo como a presença de pelo menos um dos critérios abaixo, desde que transcorridos pelo menos 6 meses do início do tratamento ou do aumento da dose da enzima e que não tenha havido piora de qualquer um destes critérios:

- Qualquer aumento dos níveis de hemoglobina (desde que de acordo com o subitem 10.3 deste Protocolo);
- Qualquer aumento da contagem de plaquetas (desde que de acordo com o subitem 10.3 deste Protocolo);
- Qualquer redução do tamanho do fígado (desde que de acordo com o subitem 10.3 deste Protocolo);
- Qualquer redução do tamanho do baço (desde que de acordo com o subitem 10.3 deste Protocolo);
- Redução da dor óssea;
- Redução do sangramento;
- Aumento da capacidade funcional; ou
- Melhora da qualidade de vida.

### **Pacientes com doença grave**

Em pacientes com doença grave, a resposta clínica ao tratamento é definida como o desaparecimento de todos os critérios de gravidade presentes no paciente, e que se encontram abaixo relacionados:

- Sintomas gerais incapacitantes - dor óssea não decorrente de lesão óssea irreversível (tais como osteonecrose, osteoesclerose e compressão vertebral), dor abdominal, fadiga, limitação funcional aeróbica caracterizada por dispneia aos médios ou grandes esforços, ou caquexia;

- Contagem de plaquetas igual ou abaixo de 20.000/mm<sup>3</sup>;
- Contagem de plaquetas entre 20.000 e 50.000/mm<sup>3</sup> associada a episódios recorrentes de sangramento. Tais episódios devem ser clinicamente significativos e



secundários à DG, devendo ser comprovados por laudo médico;

- Níveis de hemoglobina abaixo de 8 g/dL;
- Necessidade de transfusão sanguínea;
- Acometimento hepático (aumento de, no mínimo, duas vezes os níveis de AST/TGP e ALT/ TGO ou prolongamento do tempo de protrombina (menor de 70% em relação ao controle), tendo sido descartadas hepatites infecciosas, uso de medicamentos como anticoncepcionais e anti-inflamatórios não esteroides como causa dessas alterações;
- Acometimento cardiopulmonar clinicamente significativo, evidenciado por meio de ecocardiografia e radiografia simples ou espirometria, secundário à DG; e
- Ocorrência de fraturas ósseas espontâneas ou associadas a trauma mínimo.

#### Ajustes de dose

Considerando-se os pacientes em TRE, assim que a resposta clínica for atingida a dose da enzima deverá ser gradualmente diminuída. Caso ocorra piora clínica em um intervalo mínimo de 6 meses após o início do tratamento ou ajuste da dose (conforme definido no subitem 10.3 deste Protocolo), a dose da enzima poderá ser gradualmente aumentada (até um máximo de 60 U/kg/infusão). Se os parâmetros forem mantidos estáveis após 6 meses do ajuste da dose que sucedeu a resposta clínica, a dose da enzima poderá ser novamente diminuída. Os ajustes deverão ser feitos até ser determinada a dose mínima de manutenção eficaz para cada indivíduo. Não havendo resposta adequada, desde que excluídas outras causas para tanto, ajustes até a dose limite superior (60 U/kg/infusão) deverão ser decididos no Centro de Referência.

A redução de dose pode ser individualizada e imediata para a dose que o médico assistente considerar adequada, uma vez que não existem justificativas que embasem uma redução lenta e gradual. O aumento da dose deverá ocorrer nesta sequência: de 15 U/kg/infusão para 30 U/kg/infusão a cada 15 dias durante um intervalo mínimo de 6 meses; depois, para 45 U/kg/infusão a cada 15 dias durante um intervalo mínimo de 6 meses; e, posteriormente, para 60 U/kg/infusão a cada 15 dias durante um intervalo mínimo de 6 meses. Cada ajuste, portanto, deve ter um intervalo mínimo de 6 meses. A dose máxima de enzima recombinante permitida por este Protocolo é de 60 U/kg/infusão a cada 15 dias.

Portanto, hemograma, plaquetas, estimativa do tamanho do fígado e do baço e questionamento sobre dor óssea, sangramento, capacidade funcional e qualidade de vida



deverão ser realizados no período basal, antes do reajuste de doses e a cada 6 meses de tratamento até a sua normalização. Após a normalização dos parâmetros laboratoriais, eles deverão ser pesquisados a cada 12 meses.

#### **10.4 EVENTOS ADVERSOS**

Terapia de reposição enzimática (TRE) Os principais eventos adversos associados à TRE são as reações à infusão (hiperemia, prurido, febre), geralmente de leve intensidade e reversíveis com o uso de anti-histamínicos, corticosteroides e antitérmicos, ou com a redução da velocidade de infusão. É possível que haja variação em relação à taxa de eventos adversos entre as três enzimas recombinantes disponíveis. A causa dessa variação é alvo de debate, podendo ser causada tanto pelos diferentes padrões de glicosilação das enzimas existentes, quanto por diferentes graus de tendência à floculação. Entretanto, isto é difícil de ser aferido na literatura existente, seja pela falta de estudos, seja pela heterogeneidade na captura, e na definição e descrição dos eventos. Mesmo em relação aos dados de soroconversão, que são apresentados de maneira mais uniforme, deve haver certa cautela na interpretação, uma vez que os ensaios utilizados nos estudos são diferentes e não são comercialmente disponíveis. A imiglucerase é a enzima mais bem estudada em relação a este tópico, e 1,5% dos pacientes apresentam reações à infusão (88).

Dessa forma, frisa-se que qualquer uma das enzimas pode estar associada à ocorrência de reações à infusão, especialmente no início do tratamento. A realização de infusões em locais diversos de hospitais ou ambulatórios deve ser discutida caso a caso, ter o aval do médico assistente e estar condicionada à presença de profissional treinado no preparo do medicamento, na sua aplicação e no tratamento imediato de reações que porventura possam ocorrer.

Recomenda-se a comunicação de ocorrência de eventos adversos à ANVISA e ao respectivo detentor do registro do medicamento. Se houver evento adverso associado à TRE, deve ser discutida a possibilidade de uso de pré-medicação ou diminuição da velocidade nas próximas infusões, ou mesmo troca da enzima. Não existe um regime padrão de pré-medicação, podendo ser utilizados corticoides, anti-histamínicos e antitérmicos. A ocorrência de hipersensibilidade mediada por IgE a uma das enzimas indica a necessidade de suspensão do tratamento com o medicamento desencadeador; neste caso, o paciente, a critério médico, pode reiniciar o tratamento com outra enzima incluída neste Protocolo ou



iniciar a ISS.

Inibição de síntese do substrato (ISS)

Os eventos adversos mais comumente associados ao uso de miglustate são perda de peso (60%), eventos gastrointestinais (acima de 80%) e tremores (30%). Tais eventos provocam a suspensão do medicamento em 20%-30% dos casos (71-74). Dor abdominal, diarreia e flatulência podem ser controladas por meio de dieta específica e de uso concomitante de agentes antidiarreicos. Neuropatia periférica e disfunção cognitiva são também relatadas, mas a associação causal com o uso de miglustate ainda não está estabelecida.

Segundo relatório da EMA, estudos pré-clínicos demonstram que o miglustate predispõe à catarata e ao desenvolvimento de tumores (pelo menos de testículo e de intestino), assim como prejudica a espermatogênese e os parâmetros espermáticos, reduzindo a fertilidade. Inexistem dados em gestantes, mas em animais parece haver toxicidade reprodutiva, incluindo distocia. O miglustate não mostrou potencial mutagênico ou clastogênico nos testes-padrão de genotoxicidade.

## **11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR**

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

Inicialmente, os pacientes de Gaucher deverão ser atendidos em Centro de Referência, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

Em função da possibilidade de ocorrência de reações alérgicas, a TRE deve ser preferencialmente realizada em ambiente hospitalar, com o uso de bombas de infusão e de filtros, sob supervisão médica, em Centros de Referência. Após 6 meses de tratamento, a critério do médico do Centro de Referência, as infusões dos pacientes que não apresentaram reações à infusão e que não façam uso de pré-medicação poderão ser realizadas, de forma supervisionada e após treinamento da equipe envolvida, em local mais próximo da residência do paciente ou mesmo, na impossibilidade total do seu comparecimento, na sua residência (89-91). Para tanto, /poderá ser assistido pela Estratégia de Saúde da Família (ESF).



O aumento da dose administrada ou a substituição do tratamento com alfatiglicerase por outra TRE deverá ser avaliadaavaliado pelo Centro de Referência, seguindo os critérios contidos neste Protocolo, além de ser acompanhado por laudo médico e exames demonstrando piora ou ausência de resposta clínica.

## **12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER**

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

## **13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med.* 1991;324(21):1464-70.
2. Beutler E. Modern diagnosis and treatment of Gaucher's disease. *Am J Dis Child.* 1993;147 (11):1175-83.
3. Beutler E GG. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. In: Scriver CR JJ, Gavert G, Englis MR, McCurdy P,, editor.: Gaucher Disease; 2001. p. 3635-68.
4. The Merck <st1:verbetes style="text-align: justify; text-indent: 1cm;">Manual of Diagnosis and Therapy. Section 2: Endocrine and Metabolic Disorders. chap.16: Hypolipidemia and Lipidoses,1999. 1999.
5. Moscicki RA, Taunton-Rigby A. Treatment of Gaucher's disease. *N Engl J Med.* 1993;328(21):1564; author reply 7-8.
6. Mistry P, A Z. Type 1 Gaucher Disease. In: Futerman AH, Zimran A. 2007. p. 155-73.
7. Beutler E, Kuhl W, Matsumoto F, Pangalis G. Acid hydrolases in leukocytes and platelets of normal subjects and in patients with Gaucher's and Fabry's disease. *J Exp Med.* 1976;143(4):975-80.
8. Beutler E, Kuhl W, Trinidad F, Teplitz R, Nadler H. Beta-glucosidase activity in fibroblasts from homozygotes and heterozygotes for Gaucher's disease. *Am J Hum Genet.* 1971;23(1):62-6.
9. Grabowski GA, Leslie N, Wenstrup R. Enzyme therapy for Gaucher disease: the first 5 years. *Blood Rev.* 1998;12(2):115-33.





10. Zimran A, Sorge J, Gross E, Kubitz M, West C, Beutler E. Prediction of severity of Gaucher's disease by identification of mutations at DNA level. *Lancet*. 1989;2(8659):349-52.
11. Zimran A, Kay A, Gelbart T, Garver P, Thurston D, Saven A, et al. Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71(6):337-53.
12. Di Rocco M, Giona F, Carubbi F, Linari S, Minichilli F, Brady RO, et al. A new severity score index for phenotypic classification and evaluation of responses to treatment in type I Gaucher disease. *Haematologica*. 2008;93(8):1211-8.
13. Weinreb NJ, Cappellini MD, Cox TM, Giannini EH, Grabowski GA, Hwu WL, et al. A validated disease severity scoring system for adults with type 1 Gaucher disease. *Genet Med*. 2010;12(1):44-51.
14. Kallish S, Kaplan P. A disease severity scoring system for children with type 1 Gaucher disease. *Eur J Pediatr*. 2013;172(1):39-43.
15. Davies EH, Surtees R, DeVile C, Schoon I, Vellodi A. A severity scoring tool to assess the neurological features of neuronopathic Gaucher disease. *J Inher Metab Dis*. 2007;30(5):768-82.
16. JB W. *Interpretation of Diagnostic Tests*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
17. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child*. 1976;51(3):170-9.
18. <http://www.abeso.org.br/pagina/393/curvas-de-crescimento-da-oms-de-2006-e-2007%C2%A0.shtml>.
19. WHO child growth standards 2007 [citado: 17 jun 2011]. Disponível em: [http://nutricao.saude.gov.br/sisvan.php?conteudo=curvas\\_cresc\\_oms](http://nutricao.saude.gov.br/sisvan.php?conteudo=curvas_cresc_oms).
20. Setian N, Kuperman H, T d, D D VD. Critical analysis of final height prediction. *Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]*.2013. p. 47-6.
21. GM P. Alfavelaglicerase, a human recombinant glucocerebrosidase enzyme replacement therapy for type 1 Gaucher disease. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010:472-8.
22. Pastores GM, DA. H. Gaucher Disease [atualizado: 13 mar 2008; citado: 06 ago 2010]. Disponível em [www.geneclinics.org](http://www.geneclinics.org). 2010.
23. Goldim MP, Garcia Cda S, de Castilhos CD, Daitx VV, Mezzalira J, Breier AC, et al.



Screening of high-risk Gaucher disease patients in Brazil using miniaturized dried blood spots and leukocyte techniques. *Gene*. 2012;508(2):197-8.

24. Zimran A, Brill-Almon E, Chertkoff R, Petakov M, Blanco-Favela F, Muñoz ET, et al. Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood*. 2011;118(22):5767-73.

25. Pastores GM, Petakov M, Giraldo P, Rosenbaum H, Szer J, Deegan PB, 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*. 2014;53(4):253-60.

26. van Dussen L, Zimran A, Akkerman EM, Aerts JM, Petakov M, Elstein D, et al. Taliglucerase alfa leads to favorable bone marrow responses in patients with type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2013;50(3):206-11.

27. Martins AM, Valadares ER, Porta G, Coelho J, Semionato Filho J, Pianovski MA. Recommendations on diagnosis, treatment, and monitoring for Gaucher disease. *J Pediatr*. 2009.

28. Granovsky-Grisaru S, Belmatoug N, vom Dahl S, Mengel E, Morris E, Zimran A. The management of pregnancy in Gaucher disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;156(1):3-8.

29. CERAZYME: imiglucerase. Cambridge (MA-EUA): Genzyme Corporation [bula de medicamento].

30. UPLYSO: alfataliglicerase. Karmiel (ISR): Protalix Biotherapeutics [bula de medicamento].

31. VPRIV: alfavelaglicerase. Cambridge (MA-EUA): Shire Human Genetics Therapies Inc. [bula de medicamento].

32. Elstein D, Hughes D, Goker-Alpan O, Stivel M, Baris HN, Cohen IJ, et al. Outcome of pregnancies in women receiving velaglucerase alfa for Gaucher disease. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(4):968-75.

33. Sekijima Y, Ohashi T, Ohira S, Kosho T, Fukushima Y. Successful pregnancy and lactation outcome in a patient with Gaucher disease receiving enzyme replacement therapy, and the subsequent distribution and excretion of imiglucerase in human breast milk. *Clin*



Ther. 32. United States 2010. p. 2048-52.

34. Dornelles AD, de Oliveira Netto CB, Vairo F, de Mari JF, Tirelli KM, Schwartz IV. Breastfeeding in Gaucher disease: is enzyme replacement therapy safe? *Clin Ther.* 2014;36(6):990-1.

35. Sánchez-Ollé G, Duque J, Egido-Gabás M, Casas J, Lluch M, Chabás A, et al. Promising results of the chaperone effect caused by imino sugars and aminocyclitol derivatives on mutant glucocerebrosidases causing Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2009;42(2):159-66.

36. Schiffmann R, Fitzgibbon EJ, Harris C, DeVile C, Davies EH, Abel L, et al. Randomized, controlled trial of miglustat in Gaucher's disease type 3. *Ann Neurol.* 2008;64(5):514-22.

37. Elstein D, Hadas-Halpern I, Itzhaki M, Lahad A, Abrahamov A, Zimran A. Effect of low-dose enzyme replacement therapy on bones in Gaucher disease patients with severe skeletal involvement. *Blood Cells Mol Dis.* 1996;22(2):104-11; discussion 12-4.

38. Tekoah Y, Tzaban S, Kizhner T, Hainrichson M, Gantman A, Golembo M, et al. Glycosylation and functionality of recombinant beta-glucocerebrosidase from various production systems. *Biosci Rep.* 2013;33(5).

39. Brumshtein B, Salinas P, Peterson B, Chan V, Silman I, Sussman JL, et al. Characterization of gene-activated human acid-beta-glucosidase: crystal structure, glycan composition, and internalization into macrophages. *Glycobiology.* 2010;20(1):24-32.

40. Van Patten SM, Hughes H, Huff MR, Piepenhagen PA, Waire J, Qiu H, et al. Effect of mannose chain length on targeting of glucocerebrosidase for enzyme replacement therapy of Gaucher disease. *Glycobiology.* 2007;17(5):467-78.

41. Berger J, Stirnemann J, Bourgne C, Pereira B, Pigeon P, Heraoui D, et al. The uptake of recombinant glucocerebrosidases by blood monocytes from type 1 Gaucher disease patients is variable. *Br J Haematol.* 2012;157(2):274-7.

42. Ben Turkia H, Gonzalez DE, Barton NW, Zimran A, Kabra M, Lukina EA, et al. Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2013;88(3):179-84.

43. Zimran A, Pastores GM, Tytki-Szymanska A, Hughes DA, Elstein D, Mardach R, et al. Safety and efficacy of velaglucerase alfa in Gaucher disease type 1 patients previously



treated with imiglucerase. *Am J Hematol.* 2013;88(3):172-8.

44. van Dussen L, Cox TM, Hendriks EJ, Morris E, Akkerman EM, Maas M, et al. Effects of switching from a reduced dose imiglucerase to velaglucerase in type 1 Gaucher disease: clinical and biochemical outcomes. *Haematologica.* 2012;97(12):1850-4.

45. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, McKee MA, et al. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med.* 1995;122(1):33-9.

46. International Collaborative Gaucher Group Registry. Dosage Regimens of Alglucerase in Gaucher Disease: A Comparison on the Rate and External of Clinical Response.1995:[1-11 pp.].

47. Beutler E. Treatment regimens in Gaucher's disease. *Lancet.* 346. England1995. p. 581-2.

48. Zimran A, Elstein D, Levy-Lahad E, Zevin S, Hadas-Halpern I, Bar-Ziv Y, et al. Replacement therapy with imiglucerase for type 1 Gaucher's disease. *Lancet.* 1995;345(8963):1479-80.

49. Vellodi A, Tylki-Szymanska A, Davies EH, Kolodny E, Bembi B, Collin-Histed T, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(5):660-4.

50. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Meyer A, Zimran A. Low-dose low-frequency imiglucerase as a starting regimen of enzyme replacement therapy for patients with type I Gaucher disease. *QJM.* 1998;91(7):483-8.

51. Sidransky E, Ginns EI, Westman JA, Ehmann WC. Pathologic fractures may develop in Gaucher patients receiving enzyme replacement therapy. *Am J Hematol.* 1994;47(3):247-9.

52. Cohen IJ, Katz K, Kornreich L, Horev G, Frish A, Zaizov R. Low-dose high-frequency enzyme replacement therapy prevents fractures without complete suppression of painful bone crises in patients with severe juvenile onset type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 1998;24(3):296-302.

53. Beutler E. Enzyme replacement therapy for Gaucher's disease. *Baillieres Clin Haematol.* 1997;10(4):751-63.



54. Gaucher disease. Current issues in diagnosis and treatment. NIH Technology Assessment Panel on Gaucher Disease. *Jama*. 1996;275(7):548-53.

55. Rosenthal DI, Doppelt SH, Mankin HJ, Dambrosia JM, Xavier RJ, McKusick KA, et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: skeletal responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase. *Pediatrics*. 1995;96(4 Pt 1):629-37.

56. Piran S, Amato D. Gaucher disease: a systematic review and meta-analysis of bone complications and their response to treatment. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(3):271-9.

57. Kishnani PS, DiRocco M, Kaplan P, Mehta A, Pastores GM, Smith SE, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of imiglucerase (Cerezyme) infusions every 4 weeks versus every 2 weeks in the maintenance therapy of adult patients with Gaucher disease type 1. *Mol Genet Metab*. 2009;96(4):164-70.

58. International Collaborative Gaucher Group Registry. Canadian annual report. Gaucher registry; 1999.

59. Altarescu G, Schiffmann R, Parker CC, Moore DF, Kreps C, Brady RO, et al. Comparative efficacy of dose regimens in enzyme replacement therapy of type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2000;26(4):285-90.

60. Beutler E. Dosage-response in the treatment of Gaucher disease by enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol Dis*. 2000;26(4):303-6.

61. Deegan P. Gaucher disease: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis [atualizado em 16 de outubro de 2013; acesso em 28 de outubro de 2013]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/home/index.html>.

62. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr*. 2004;144(1):112-20.

63. Deegan P. Gaucher disease: Treatment [atualizado em 16 de outubro de 2013; acesso em 28 de outubro de 2013]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/home/index.html>.

64. de Fost M, Hollak CE, Groener JE, Aerts JM, Maas M, Poll LW, et al. Superior effects of high-dose enzyme replacement therapy in type 1 Gaucher disease on bone marrow involvement and chitotriosidase levels: a 2-center retrospective analysis. *Blood*. 2006;108(3):830-5.



65. Wyatt K, Henley W, Anderson L, Anderson R, Nikolaou V, Stein K, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. *Health Technol Assess.* 2012;16(39):1-543.

66. Gonzalez DE, Turkia HB, Lukina EA, Kisinovsky I, Dridi MF, Elstein D, et al. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. *Am J Hematol.* 2013;88(3):166-71.

67. Pastores GM, Barnett NL. Current and emerging therapies for the lysosomal storage disorders. *Expert OpinEmerg Drugs.* 2005;10(4):891-902.

68. DRUGDEX® System. MICROMEDEX® Healthcare Series. Thomson Healthcare. [Citado 20 ago 2010]. Disponible em: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>.

69. Jeyakumar M, Butters TD, Cortina-Borja M, Hunnam V, Proia RL, Perry VH, et al. Delayed symptom onset and increased life expectancy in Sandhoff disease mice treated with N-butyldeoxynojirimycin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(11):6388-93.

70. Cox T, Lachmann R, Hollak C, Aerts J, van Weely S, Hrebíček M, et al. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet.* 2000;355(9214):1481-5.

71. Heitner R, Elstein D, Aerts J, Weely S, Zimran A. Low-dose N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) for type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2002;28(2):127-33.

72. Elstein D, Hollak C, Aerts JM, van Weely S, Maas M, Cox TM, et al. Sustained therapeutic effects of oral miglustat (Zavesca, N-butyldeoxynojirimycin, OGT 918) in type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 2004;27(6):757-66.

73. Pastores GM, Barnett NL, Kolodny EH. An open-label, noncomparative study of miglustat in type I Gaucher disease: efficacy and tolerability over 24 months of treatment. *Clin Ther.* 2005;27(8):1215-27.

74. Giraldo P, Latre P, Alfonso P, Acedo A, Alonso D, Barez A, et al. Short-term effect of miglustat in every day clinical use in treatment-naïve or previously treated patients with type 1 Gaucher's disease. *Haematologica.* 2006;91(5):703-6.

75. Elstein D, Dweck A, Attias D, Hadas-Halpern I, Zevin S, Altarescu G, et al. Oral maintenance clinical trial with miglustat for type I Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement. *Blood.* 2007;110(7):2296-301.



76. Giraldo P, Alfonso P, Atutxa K, Fernández-Galán MA, Barez A, Franco R, et al. Real-world clinical experience with longterm miglustat maintenance therapy in type 1 Gaucher disease: the ZAGAL project. *Haematologica*. 2009;94(12):1771-5.

77. Kuter DJ, Mehta A, Hollak CE, Giraldo P, Hughes D, Belmatoug N, et al. Miglustat therapy in type 1 Gaucher disease: clinical and safety outcomes in a multicenter retrospective cohort study. *Blood Cells Mol Dis*. 2013;51(2):116-24.

78. Eng CM, Firth HV, MM. T. Genetics; clinical manifestations; and diagnosis of Gaucher disease [atualizado em 15 de janeiro de 2009; acesso em 06 de agosto de 2010]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/home/index.html>.

79. MR R. Drugs facts and comparisons. Comparisons tESLfa, editor2001.

80. P W. Montvale: Medical Economics Company. 55th Edition ed2001.

81. Krug BC, Schwartz IVD, de Oliveira FL, Alegra T, Campos NL T, LA o. The Management of Gaucher Disease in Developing Countries: A Successful Experience in Southern Brazil. *Public Health Genomics*. 2010:27-33.

82. Brunel-Guitton C, Rivard GE, Galipeau J, Alos N, Miron MC, Therrien R, et al. Enzyme replacement therapy in pediatric patients with Gaucher disease: what should we use as maintenance dosage? *Mol Genet Metab*. 2009;96(2):73-6.

83. Quijada Fraile P, Martin Hernandez E, Teresa Garcia-Silva M. [Clinical outcomes of 2 pediatric patients with Gaucher's disease in enzyme replacement therapy for 9 years]. *Med Clin (Barc)*. 2011;137 Suppl 1:43-5.

84. Amiri M, Naim HY. Miglustat-induced intestinal carbohydrate malabsorption is due to the inhibition of alpha-glucosidases, but not beta-galactosidases. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(6):949-54.

85. Di Rocco M, Andria G, Bembi B, Carubbi F, Giona F, Giuffrida G, et al. Minimal disease activity in Gaucher disease: criteria for definition. *Mol Genet Metab*. 2012;107(3):521-5.

86. Maas M, van Kuijk C, Stoker J, Hollak CE, Akkerman EM, Aerts JF, et al. Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging—initial experience. *Radiology*. 2003;229(2):554-61.

87. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt M, et al. Therapeutic



goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol.* 2004;41(4 Suppl 5):4-14.

88. Starzyk K, Richards S, Yee J, Smith SE, Kingma W. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease. *Mol Genet Metab.* 2007;90(2):157-63.

89. Zimran A, Hollak CE, Abrahamov A, van Oers MH, Kelly M, Beutler E. Home treatment with intravenous enzyme replacement therapy for Gaucher disease: an international collaborative study of 33 patients. *Blood.* 1993;82(4):1107-9.

90. Hughes DA, Milligan A, Mehta A. Home therapy for lysosomal storage disorders. *Br J Nurs.* 2007;16(22):1384, 6-9.

91. Milligan A, Hughes D, Goodwin S, Richfield L, Mehta A. Intravenous enzyme replacement therapy: better in home or hospital? *Br J Nurs.* 2006;15(6):330-3.

92. (Molecular Genetics and Metabolism 2016; 117:S14–S124; doi:10.1016/j.ymgme.2015.12.496).

93. Zimran A, Gonzalez-Rodriguez DE, Abrahamov A, Elstein D, Paz A, Brill-Almon E, Chertkoff R. Safety and efficacy of two dose levels of taliglucerase alfa in pediatric patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2015 Jan;54(1):9-16.

94. Zimran A, Durán G, Mehta A, Giraldo P, Rosenbaum H, Giona F, Amato DJ, Petakov M, Muñoz ET, Solorio-Meza SE, Cooper PA, Varughese S, Chertkoff R, Brill-Almon E. Long-term efficacy and safety results of taliglucerase alfa up to 36 months in adult treatment-naïve patients with Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2016 Jul;91(7):656-60.

95. Zimran A, Durán G, Giraldo P, Rosenbaum H, Giona F, Petakov M, Terreros Muñoz E, Solorio-Meza SE, Cooper PA, Varughese S, Alon S, Chertkoff R. Long-term efficacy and safety results of taliglucerase alfa through 5 years in adult treatment-naïve patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2016 Jul 18. [Epub ahead of print]

96. Pastores GM, Shankar SP, Petakov M, Giraldo P, Rosenbaum H, Amato DJ, Szer J, Chertkoff R, Brill-Almon E, Zimran A. 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.* 2016 Jul;91(7):661-5.





97. Zimran A, Gonzalez-Rodriguez DE, Abrahamov A, Cooper PA, Varughese S, Giraldo P, Petakov M, Tan ES, Chertkoff R. Long-term safety and efficacy of taliglucerase alfa in pediatric Gaucher disease patients who were treatment-naïve or previously treated with imiglucerase. *Blood Cells Mol Dis*. 2016 Oct 20. [Epub ahead of print]

98. Elstein D, Rosenbaum H, Chertkoff R, Zimran A. Taliglucerase alfa during pregnancy for patients with type 1 Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2016; vol 117, issue 2, page S44.

99. Grabowski GA, Kacena K, Cole JA, Hollak CE, Zhang L, Yee J, Mistry PK, Zimran A, Charrow J, vom Dahl S. Dose-response relationships for enzyme replacement therapy with imiglucerase/algucerase in patients with Gaucher disease type 1. *Genet Med*. 2009;11(2):92-100.

100. Cravo R, Jardim E, Oliveira P, Rotman V, Defendi H, Noronha T, et al. Taliglucerase alfa: Rio de Janeiro experience at Hemorio. *Molecular, Genetics and Metabolism* 2015; 114:S11–S130.

101. Wenstrup RJ, Kacena KA, Kaplan P, et al. Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res*. 2007; 22:119–126.

102. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA, 2010, Guias de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos.

103. Bio-Manguinhos alfataliglicerase. Bula da alfataliglicerase, Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos/Bio-Manhuinhos/Fiocruz. Página da internet: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=28036742016&pIdAnexo=4224864](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=28036742016&pIdAnexo=4224864). Data de acesso: 19/12/2016.