

DOENÇA DE GAUCHER

Portaria SAS/MS nº 1.266, de 14 de novembro de 2014.



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, 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, foi consultado no dia 10/09/2014. Foram utilizados os capítulos referentes às manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da doença de Gaucher.

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

2 INTRODUÇÃO

A doença de Gaucher (DG) é a mais comum das glicosíngolipidoses 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-glicosidase, que compromete o metabolismo lipídico, resultando em acúmulo de glicocerebrosídeo nos macrófagos (1-9); a beta-glicosidase 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,

Consultores: Ida Vanessa Doederlein Schwartz, Paulo Dornelles Picon, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Ivan Ricardo Zimmermann, Ricardo de March Ronsoni e Roberto Eduardo Schneiders

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

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 dão 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 normal (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).

Uma 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 do volume do 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 considerado doente de DG grave, para fins deste Protocolo, o paciente que apresentar pelo menos uma das manifestações clínicas ou laboratoriais a seguir relacionadas – 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 dispneia 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/mm³, 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/mm³, 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/mm³ 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, na dosagem de aminotransferases/transaminases (AST/TGO e ALT/TGP) ou prolongamento do tempo da protrombina (menor que 70% em relação ao controle), tendo sido descartadas como causas dessas alterações hepatites infecciosas e uso de medicamentos, como anticoncepcionais e anti-inflamatórios não esteroides;

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

j) mieloma múltiplo;

k) osteoporose confirmada por densitometria óssea e que não tenha apresentado resolução após no mínimo dois anos de tratamento com bisfosfonato, 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 e 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 *GBA1* 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 falsos-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.

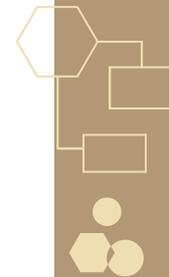
Para o diagnóstico clínico, incluindo a determinação do tipo de DG, são necessárias manifestações clínicas associadas à doença. Em relação ao tipo 3, a possibilidade de os sinais neurológicos serem secundários a outra doença (por exemplo, paralisia cerebral por hipóxia perinatal) deve ser excluída por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

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

A DG é uma doença rara, e aproximadamente 95% dos casos apresentam o tipo 1. Dessa forma, ensaios clínicos sobre o tipo 3, e 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 início do tratamento no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), para os pacientes com idade igual ou superior a 18 anos. Para crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, o tratamento poderá ser iniciado, a critério médico e de acordo com a disponibilidade, com miglucerase ou alfavelaglicerase.



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 realizado 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/mm³, desde que excluídas outras causas. Níveis de plaquetas acima de 50.000/mm³ 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 mais altura paterna mais 13] dividido 2, e para o feminino = [altura materna mais altura paterna menos 13] dividido 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 (as alterações devem ter sido evidenciadas por ecocardiografia) e pulmão (as alterações devem ter sido 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 na dosagem de AST/TGO e ALT/TGP ou prolongamento do tempo da protrombina (menor de 70% em relação ao controle), tendo sido descartadas como causas dessas alterações hepatites infecciosas e uso de medicamentos, como anticoncepcionais e anti-inflamatórios não esteroides.

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 abaixo relacionados:

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 reação grave à TRE de acordo com o julgamento do médico assistente. A ocorrência dessas condições deve estar documentada em laudo médico; ou

b) presença de quadro clínico estável, conforme descrito no sub-item 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 (sub-item 5.1);

d) reação de hipersensibilidade a algum dos componentes da alfataliglicerase, inclusive cenoura, caso em que os pacientes podem ser elegíveis para tratamento com outras opções terapêuticas; ou

e) ter idade inferior a 18 anos.

6.2 PARA IMIGLICERASE E PARA ALFAVELAGLICERASE

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

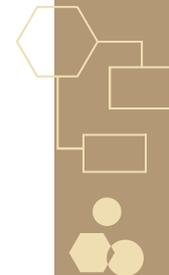
a) DG tipo 2;

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 a algum dos componentes da imiglicerase ou da alfavelaglicerase; ou

e) pacientes com idade igual ou superior a 18 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) de acordo com julgamento médico, pouca possibilidade de aderir às modificações dietéticas necessárias para o início do tratamento; ou
- g) a critério médico, alteração de hábitos intestinais devido a parasitoses, doença celíaca e hipolactasia, entre outros.

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 o miglustate é contra-indicado nesses casos (categoria X) e que existe pouca experiência com TRE. As evidências apontam em direção ao 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 imiglicerase, há relatos de casos, mas não há estudos controlados, a respeito do seu uso em gestantes (29). Em relação à alfataliglicerase, estudos foram realizados em ratos e coelhos, a doses de até cinco vezes a dose humana máxima em mg/m², não revelando evidências de comprometimento da fertilidade ou dano ao feto (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 de primeiro trimestre em 16% dos casos (no período pré-TER, 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.

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 imiglicerase 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 imiglicerase 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 sendo infundidas, 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, 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 medidas de suporte e a terapia *específica*.

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 bifosfonatos para controle da osteoporose (conforme Protocolo específico do Ministério da Saúde);
- colocação de próteses ósseas em pacientes com osteonecrose;
- se necessário, uso de anticonvulsivantes para pacientes com DG tipo 3;
- 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 em pacientes esplenectomizados de acordo com o preconizado pelo Ministério da Saúde nesta situação, assim como os pacientes com doença pulmonar e hepática. Os demais pacientes devem seguir o calendário vacinal recomendado para indivíduos sem DG; e
- todos os cuidados básicos de saúde, inclusive para prevenção de neoplasias (evitar tabagismo, realizar mamografia ,etc.) aplicam-se aos pacientes com DG.

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 (quinzenal, duas vezes/mês) de formas artificiais (recombinantes) da enzima (beta-glicosocerebrosidase) que o paciente não produz em quantidade suficiente. A reposição da enzima possibilita a conversão do substrato da mesma (glicosocerebrosídeo) em seu produto (lactosilceramida), diminuindo o acúmulo do glicosocerebrosídeo 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 glicosocerebrosídeo. A inibição dessa enzima pelo miglustate ocasiona a redução da síntese de glicosocerebrosídeo e de todos os glicosfingolípídios dele derivados. Portanto, a diminuição da concentração intracelular do glicosocerebrosídeo 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 glicosocerebrosídeo), 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-glicosocerebrosidase (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, no momento, que embasem de forma convincente essas hipóteses ou mesmo o uso concomitante de TER e ISS, em qualquer das formas da DG (36, 37).

9.1 TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA (TRE)

As enzimas recombinantes atualmente disponíveis para a TRE da DG (imiglucerase, alfavelaglicerase e alfataliglicerase) diferem entre si principalmente em relação à forma de produção, à sequência de aminoácidos e ao padrão de glicosilação. O padrão de glicosilação tem aspectos de segurança, pois pode estar relacionado às propriedades imunogênicas da molécula. 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 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).

A alfataliglicerase é produzida em células de cenoura; a sequência de aminoácidos da proteína é semelhante à da beta-glicocerebrosidase humana, diferindo da mesma 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, ao mesmo tempo, 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.

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 que a imiglucerase assim os possui em 40%-60%. 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 “cabeça a cabeça” comparando as três enzimas recombinantes para tratamento da DG (imiglucerase, alfavelaglicerase e alfataliglicerase), mas somente um ensaio de não-inferioridade comparando imiglucerase e alfavelaglicerase (42), o qual concluiu pela 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. Este achado permite deduzir sobre a existência de efeito de classe entre elas.

Imiglucerase

A imiglucerase está aprovada para tratamento dos pacientes com DG pelas agências americana (*Food and Drug Administration*, FDA), europeia (*European Medicines Agency*, EMA) e brasileira (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA) de regulação de medicamentos. Em função de a DG ser doença rara, a evidência da melhora dos pacientes, apesar de ter sido demonstrada em um ensaio clínico com 30 pacientes, sendo que 15 receberam alglucerase e 15 imiglucerase, foi considerada suficiente, em 1994, pela FDA. A permissão para comercialização da imiglucerase nos Estados Unidos ocorreu sem ter o laboratório fabricante 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 tem 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 (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). Ensaio clínico prospectivo, 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.

Alfavelaglicerase

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

A eficácia da alfavelaglicerase foi determinada 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). 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.

Alfataliglicerase

A alfataliglicerase foi aprovada para tratamento dos pacientes adultos com DG em 2012, pela FDA, e, em 2013, pela ANVISA.

A eficácia da alfataliglicerase foi estudada em um ensaio clínico multicêntrico, 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). Trata-se de um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, no qual 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 com TRE ou ISS no ano anterior à inclusão. 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. Em ambos os grupos, os pacientes apresentaram 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 de plaquetas, houve aumento significativo do ponto de vista estatístico somente 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 da resposta de anticorpos e as reações de hipersensibilidade.

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, de rótulo 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 apresentaram algum evento adverso relacionado ao medicamento (32%) e três pacientes apresentaram reação à infusão (9,6%).



Um paciente adulto suspendeu o tratamento devido à reação na primeira infusão. Cinco pacientes adultos e dois pacientes crianças desenvolveram anticorpos IgG contra alfataglicerase.

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 (do inglês, *quantitative chemical shift*) antes e depois do início do tratamento; escores menores de 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.

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 TRE ($p < 0,05$); 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 imiglucerase, alfavelaglicerase e alfataliglicerase 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 sub-item 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).

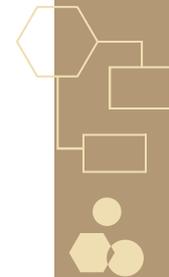
A utilização de doses iniciais de 60 U/kg a cada 15 dias fica recomendada somente aos casos de doença grave, independentemente da faixa etária. Todos os pacientes que estiverem fazendo uso de 60 U/kg a cada 15 dias deverão ser reavaliados a cada 6 meses nos Centros de Referência com vistas à otimização 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

Características do paciente	Presença de doença grave*	Dose de início da enzima (U/kg/infusão a cada 15 dias)	Dose mínima de manutenção (U/kg/infusão a cada 15 dias)**
Adultos (19 anos ou mais) ou adolescentes que já ultrapassaram a fase de crescimento.	Não	15	15
Crianças e adolescentes (menores de 19 anos) em fase de crescimento.	Não	30	30



Adultos (19 anos ou mais) ou adolescentes que já ultrapassaram a fase de crescimento.	Sim	60	15
Crianças e adolescentes (menores de 19 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 sub-item 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 beta-glicocerebrosidase.	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 deficiência.	Sim, na presença de qualquer tipo de anemia ou de manifestações clínicas sugestivas de 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 ântero-posterior 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 19 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 ântero-posterior 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 gamopatia

policlonal, 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 abdômen, conforme descrito no item 2 Introdução, deste Protocolo; ou
- b) volume de ambos os órgãos aferido por tomografia computadorizada ou por ressonância magnética de abdomen; 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 na 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"> • Normalizar os níveis de hemoglobina (após 12-24 meses de tratamento). • Eliminar dependência de transfusão sanguínea. • Reduzir fadiga, dispneia, angina.
Trombocitopenia	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentar o número de plaquetas em níveis suficientes para prevenir sangramento espontâneo ou associado a procedimentos (após 1 ano de tratamento). • Normalizar a contagem de plaquetas em pacientes esplenectomizados. • Normalizar os níveis de plaquetas em pacientes não esplenectomizados (após 2 anos de tratamento), se os níveis pré-tratamento estavam acima de 60.000/mm³; nos demais casos, dobrar os valores iniciais.
Hepatomegalia	<ul style="list-style-type: none"> • Reduzir o volume hepático em 20%-30% no primeiro ano e em 30%-45% até o quinto ano de tratamento.
Esplenomegalia	<ul style="list-style-type: none"> • Reduzir o volume hepático em 30%-50% no primeiro ano e em 50%-60% até o quinto ano de tratamento. • Aliviar a distensão abdominal e a saciedade precoce. • Prevenir a ocorrência de infartos esplênicos. • Eliminar hiperesplenismo.
Acometimento esquelético	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuir a dor óssea (após 2 anos de tratamento). • Prevenir a ocorrência de crises ósseas, osteonecrose e colapso articular subcondral. • Aumentar a densidade mineral óssea (após 5 anos de tratamento).
Acometimento pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> • Reverter a síndrome hepatorenal e a dependência de oxigênio. • Diminuir hipertensão pulmonar. • Melhorar a funcionalidade e a qualidade de vida. • Evitar a deterioração rápida da doença pulmonar e a morte súbita. • Evitar a doença pulmonar.
Crescimento	<ul style="list-style-type: none"> • Normalizar o crescimento (após 3 anos de tratamento). • Promover o início normal da puberdade.
Qualidade de vida	<ul style="list-style-type: none"> • Melhorar a funcionalidade e a qualidade de vida aferida por questionários validados.

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 sub-item 10.3 deste Protocolo);
- qualquer aumento da contagem de plaquetas (desde que de acordo com o sub-item 10.3 deste Protocolo);
- qualquer redução do tamanho do fígado (desde que de acordo com o sub-item 10.3 deste Protocolo);
- qualquer redução do tamanho do baço (desde que de acordo com o sub-item 10.3 deste Protocolo);

- redução das 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/mm³;
- contagem de plaquetas entre 20.000 e 50.000/mm³ 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 sub-item 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.

Substituição de enzimas

Uma vez iniciada a TRE com um medicamento, recomenda-se que não ocorra a sua substituição, salvo nas seguintes situações:



- a) reação de hipersensibilidade mediada por IgE ou reação grave, de acordo com o julgamento do médico assistente, a alguma das enzimas disponíveis;
- 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; ou
- c) doença estável com imiglucerase ou alfavelaglicerase em paciente com idade igual ou superior a 18 anos, e possibilidade de troca por alfataglicerase, a critério médico.

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 o aumento 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 a 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 ambulatoriais 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. 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

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Doentes de Gaucher devem ser atendidos em centro de referência, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

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.

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 fazem 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).

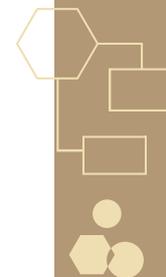
O aumento das doses e a substituição do tipo de enzima a ser infundida dependerá de avaliação do Centro de Referência e deverá requerer laudo médico e exames demonstrando, no início do tratamento, piora ou ausência de resposta clínica.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

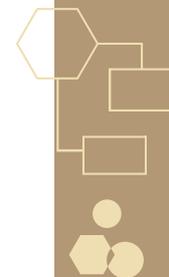
13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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, Beutler E, Ellis L, Vogelstein B, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3635-68.
4. The Merck <1: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 Inherit 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.
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.genediagnostics.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. England 1995. 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, Tytki-Szymanska A, Davies EH, Kolodny E, Bembi B, Collin-Histed T, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inher 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 Inher 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 Opin*



- Emerg Drugs. 2005;10(4):891-902.
68. DRUGDEX® System. MICROMEDEX® Healthcare Series. Thomson Healthcare. [Citado 20 ago 2010]. Disponível 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 long-term 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, Alegria 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.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
ALFATALIGLICERASE, IMIGLUCERASE, ALFAVELAGLICERASE, MIGLUSTATE

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **alfataliglicerase, imiglucerase, alfavelaglicerase ou miglustate**, indicados para o tratamento da **Doença de Gaucher**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- melhora do cansaço (melhora dos quadros de anemia), e dos sangramentos (pela melhora do quadro de trombocitopenia);
- diminuição do tamanho do fígado e do baço;
- prevenção de fraturas;
- melhora da qualidade de vida.

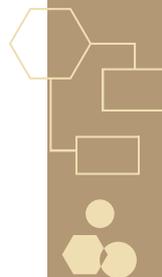
Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso do medicamento:

- na gravidez: estudos em animais com **imiglucerase** e **alfavelaglicerase** não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em mulheres grávidas. O risco para o bebê é muito improvável; entretanto o médico deve avaliar se os benefícios são maiores do que os riscos. **Miglustate** é contraindicado durante a gravidez; também as mulheres em idade fértil devem evitar a gestação 90 dias após a suspensão do tratamento. Durante o uso do medicamento e até 90 dias após sua suspensão os homens devem proteger-se para evitar a geração de filhos;
- não há informações nos estudos clínicos com a **alfataliglicerase** que relatem problemas durante a gestação para a mãe ou ao bebê; estudos continuam sendo realizados;
- na amamentação: não se sabe se a **alfataliglicerase, imiglucerase e alfavelaglicerase** são excretados no leite materno, portanto, durante a amamentação, o médico deve avaliar se os benefícios são maiores do que os riscos; o miglustate é contraindicado na amamentação;
- efeitos adversos mais comuns para **imiglucerase** e **alfavelaglicerase**: dor de cabeça e reações alérgicas (que incluem vermelhidão, coceira, tosse, sensação de formigamento, dor no peito, falta de ar e diminuição da pressão arterial); outros eventos já relatados incluem dor abdominal, sensação de calor, dores nas articulações, tonturas e irritação da pele;
- efeitos adversos mais comuns para **miglustate**: perda de peso, diminuição do apetite, tremores, tonturas, dor de cabeça, câibras nas pernas, náusea, vômitos, diarreia, prisão de ventre e gases;
- efeitos adversos mais comuns para **alfataliglicerase**: hipersensibilidade, dor de cabeça e coceiras;
- medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco ou componentes da fórmula.

Estou ciente de que o medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser atendido (a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

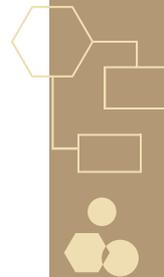


Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

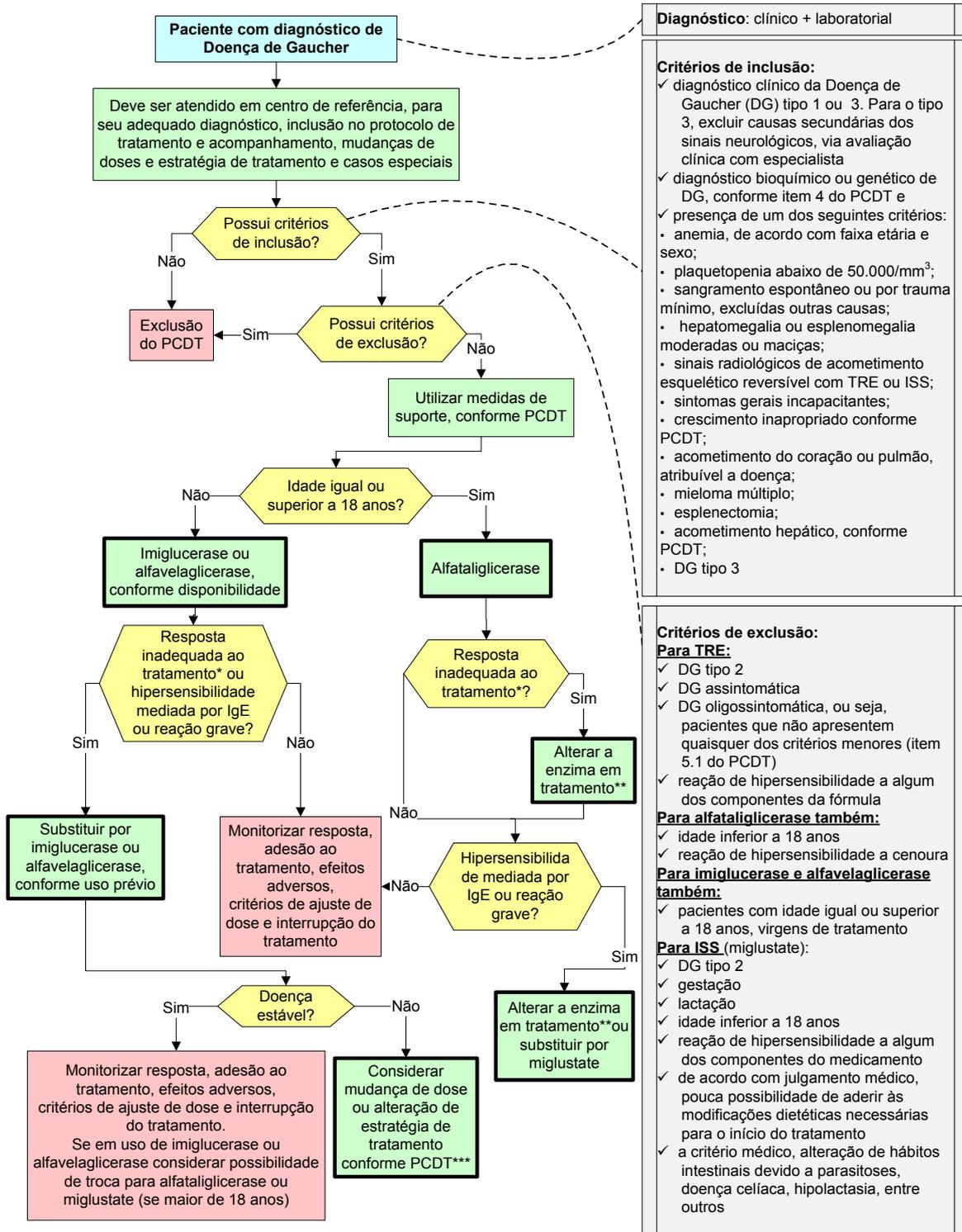
- () alfaliglicerase
- () imiglucerase
- () alfavelaglicerase
- () miglustate

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____		

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO DOENÇA DE GAUCHER



Diagnóstico: clínico + laboratorial

Críticos de inclusão:

- ✓ diagnóstico clínico da Doença de Gaucher (DG) tipo 1 ou 3. Para o tipo 3, excluir causas secundárias dos sinais neurológicos, via avaliação clínica com especialista
- ✓ diagnóstico bioquímico ou genético de DG, conforme item 4 do PCDT e
- ✓ presença de um dos seguintes critérios:
 - anemia, de acordo com faixa etária e sexo;
 - plaquetopenia abaixo de 50.000/mm³;
 - sangramento espontâneo ou por trauma mínimo, excluídas outras causas;
 - hepatomegalia ou esplenomegalia moderadas ou maciças;
 - sinais radiológicos de acometimento esquelético reversível com TRE ou ISS;
 - sintomas gerais incapacitantes;
 - crescimento inapropriado conforme PCDT;
 - acometimento do coração ou pulmão, atribuível a doença;
 - mieloma múltiplo;
 - esplenectomia;
 - acometimento hepático, conforme PCDT;
 - DG tipo 3

Críticos de exclusão:

Para TRE:

- ✓ DG tipo 2
- ✓ DG assintomática
- ✓ DG oligossintomática, ou seja, pacientes que não apresentem quaisquer dos critérios menores (item 5.1 do PCDT)
- ✓ reação de hipersensibilidade a algum dos componentes da fórmula

Para alfatriglicerase também:

- ✓ idade inferior a 18 anos
- ✓ reação de hipersensibilidade a cenoura

Para imiglucerase e alfavetriglicerase também:

- ✓ pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, virgens de tratamento

Para ISS (miglustate):

- ✓ DG tipo 2
- ✓ gestação
- ✓ lactação
- ✓ idade inferior a 18 anos
- ✓ reação de hipersensibilidade a algum dos componentes do medicamento de acordo com julgamento médico, pouca possibilidade de aderir às modificações dietéticas necessárias para o início do tratamento
- ✓ a critério médico, alteração de hábitos intestinais devido a parasitoses, doença celíaca, hipolactasia, entre outros

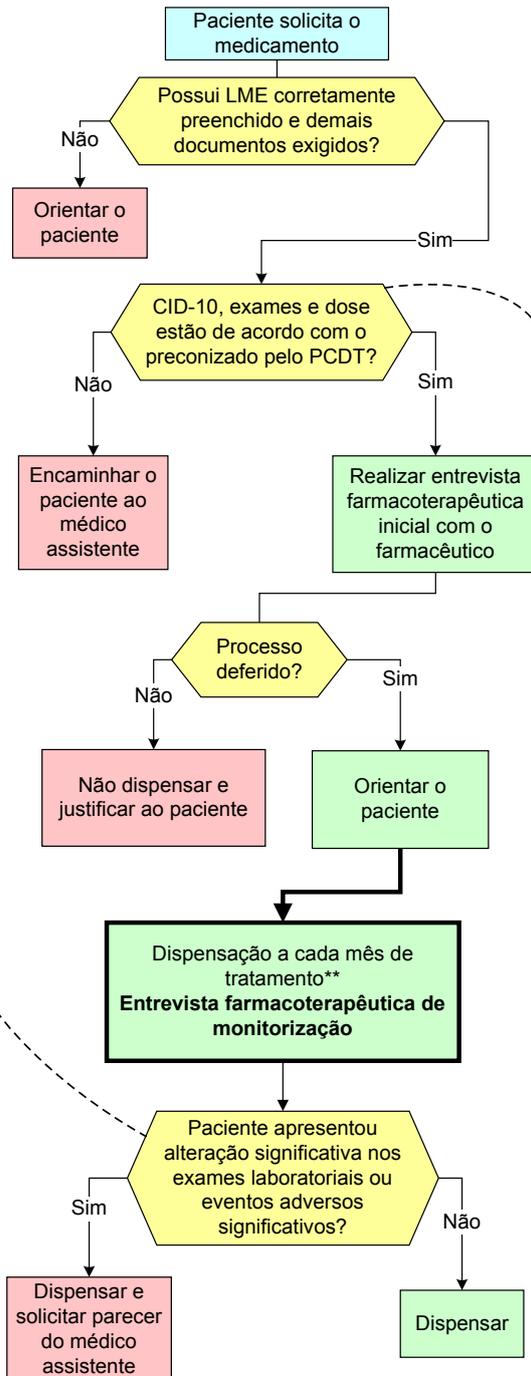
* Resposta inadequada ao tratamento deverá ser confirmada após exclusão de outras causas e após ocorrência de uso da mesma enzima até a dose limite superior (60 U/kg/infusão) por pelo menos 6 meses.
 ** Em caso de nova falha de resposta ao tratamento, hipersensibilidade mediada por IgE ou reação grave a segunda enzima utilizada, pode-se fazer uso da terceira opção de enzima.
 *** Nos casos de baixa adesão ao tratamento, o paciente deverá ser inserido em programa educativo.



FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE ALFATALIGLICERASE, ALFAVELAGLICERASE, IMIGLICERASE E MIGLUSTATE DOENÇA DE GAUCHER

Exames necessários para monitorização:

- ✓ Ferritina, ALT, AST, GGT e tempo de protrombina.
Periodicidade: a cada 12 meses.
- ✓ Hemograma e plaquetas.
Periodicidade: a cada 6 meses, enquanto persistir alteração. Após normalização da hemoglobina, realizar anualmente.
- ✓ Laudo com parecer sobre exame neurológico (no caso de pacientes em uso de miglustate e de pacientes com DG tipo 3)
- ✓ Ultrassonografia ou ressonância magnética de abdômen com medida do tamanho e do volume do fígado e do baço.
Periodicidade: no caso de aumento da dose da enzima por piora da hepatoesplenomegalia.
- ✓ Densitometria óssea (a partir dos 19 anos).
Periodicidade: em caso de suspeita ou necessidade de monitorização de osteoporose preexistente. Não havendo alterações, repetir somente se surgirem manifestações clínicas ou piora de sintomatologia pre-existente;
- ✓ Radiografia de coluna vertebral em perfil, quadril em anteroposterior e de ossos longos.
Periodicidade: em caso de manifestações clínicas sugestivas de doença óssea ou piora de sintomatologia pré-existente.
- ✓ Radiografia para determinação da idade óssea para crianças ou adolescentes.
Periodicidade: 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.
- ✓ Dosagem de vitamina B12.
Periodicidade: em caso de qualquer tipo de anemia ou de manifestações clínicas sugestivas de deficiência.
- ✓ Eletroforese de proteínas.
Periodicidade: a cada 3-5 anos em pacientes adultos.



CID-10: E75.2

Exames:

- ✓ aferição do tamanho do fígado e baço
- ✓ beta-glicocerebrosidase (em casos duvidosos realizar beta-glicocerebrosidase em fibroblastos ou a análise do gene GBA1)
- ✓ hemograma e plaquetas
- ✓ ferritina, ALT, AST, GGT, tempo de protrombina
- ✓ ultrassonografia ou ressonância magnética de abdômen
- ✓ densitometria óssea (a partir dos 19 anos)
- ✓ radiografia de coluna vertebral em perfil, quadril em anteroposterior e de ossos longos
- ✓ eletroforese de proteínas
- ✓ radiografia para determinação da idade óssea (crianças ou adolescentes com atraso ou parada de crescimento, ou com desenvolvimento puberal atrasado)
- ✓ dosagem de vitamina B12 (em caso de anemia ou de manifestações clínicas sugestivas de deficiência)

Para alfataglicerose, alfavelaglicerose, imiglicerose, também:

- ✓ exame que comprove acometimento esquelético reversível*
 - ✓ ecocardiografia, radiografia de tórax ou espirometria*
- * Exames não obrigatórios. Serão necessários para comprovar um dos critérios menores.

Para miglustate, também:

- ✓ B-HCG.

Dose:

Para alfataglicerose, alfavelaglicerose, imiglicerose:

- ✓ pacientes adultos ou adolescentes que já ultrapassaram a fase de crescimento sem doença grave: iniciar com 15 U/kg/infusão, com infusões a cada 15 dias. Em caso de nenhuma resposta, ajustar para 30 U/kg/infusão, a cada 15 dias. Dose mínima de manutenção será de 15 U/kg/infusão, a cada 15 dias, IV.
- ✓ pacientes com menos de 19 anos sem crescimento ósseo completo: iniciar com 30 U/kg/infusão, a cada 15 dias. Dose mínima de manutenção será de 30 U/kg/infusão, a cada 15 dias, IV.
- ✓ pacientes com doença grave: iniciar com 60 U/kg/infusão, a cada 15 dias. Dose mínima de manutenção será de 30 U/kg/infusão, a cada 15 dias, exceto para os que já passaram pela fase de crescimento que utilizarão no mínimo 15 U/kg/infusão, a cada 15 dias, IV

Para miglustate:

- ✓ 100 mg, 3 vezes/dia, VO.

** Administrar os medicamentos de TRE, pelo menos durante os primeiros 6 meses de tratamento no centro de referência. 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.

FICHA FARMACOTERAPÊUTICA DOENÇA DE GAUCHER

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 CNS: _____ RG: _____
 DN: ___/___/___ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: F M
 Endereço: _____
 Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual tipo da doença?

- tipo 1 (forma não neuropática)
 tipo 3 (forma neuropática subaguda)

2.2 Qual idade do aparecimento dos primeiros sintomas e quais?

2.3 Qual idade do diagnóstico? _____

2.4 Possui outros familiares com doença de Gaucher?

- não
 sim → Qual grau de parentesco? _____

2.5 Consanguinidade na família?

- não
 sim → Entre quais familiares? _____

2.6 Faz uso de métodos anticoncepcionais?

- não → Não dispensar temporariamente e encaminhar o paciente ao atendimento ginecológico (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)
 sim → Dispensar. Quais? _____

2.7 Teste de gravidez (b-HCG) negativo?

- não → Não dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)
 sim → Dispensar



2.8 Possui outras doenças diagnosticadas?

não

sim → Quais? _____

2.9 Faz uso de outros medicamentos?

não

sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

2.10 Apresentou reações alérgicas a medicamentos?

não

sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames laboratoriais*

	Inicial					
Data prevista						
Data realizada						
Hemoglobina						
Plaquetas						
Leucócitos						
TGO/AST						
TGP/ALT						
GGT						
Ferritina						
Bilirrubinas						
TP						
Vit B12						
Eletroforese de proteínas						
Ativ da betaglicocerebrosidade						

* a periodicidade dos exames varia conforme manifestações e vigência ou não do tratamento

Exames de imagem

	Inicial					
Data prevista						
Data realizada						
US ou RM abdomen						
Tamanho do fígado (medida por fita métrica)						
Tamanho do baço (medida por fita métrica)						

RM= ressonância magnética, US= ultrassonografia

* a periodicidade dos exames varia conforme manifestações e vigência ou não do tratamento

GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE

DOENÇA DE GAUCHER

- ALFATALIGLICERASE ALFAVELAGLICERASE IMIGLUCERASE
 MIGLUSTATE

ESTE É UM GUIA QUE CONTEM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO AS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

1 DOENÇA

- É uma doença causada pela falta da produção de uma substância chamada glicocerebrosidase (enzima), que quebra um tipo de gordura dentro das células. Como não há esta quebra, a gordura fica acumulada, gerando vários problemas para o organismo.
- Pode ocorrer anemia, sangramentos, manchas roxas, dores nas pernas, aumento do abdômen, problemas nos ossos, cansaço, fraqueza, entre outros.

2 MEDICAMENTO

- Os medicamentos não curam a doença, mas melhoram os sintomas, melhorando assim a qualidade de vida. Também previne o aparecimento de novas manifestações da doença.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- **Alfataliglicerase, alfavelaglicerase e imiglucerase:** guarde o medicamento na geladeira e fora da caixa de isopor. Não guarde na porta da geladeira, nem no congelador ou freezer.
- **Miglustate:** guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve os medicamentos na embalagem original.
- Mantenha o medicamento fora do alcance das crianças.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- **Alfataliglicerase, alfavelaglicerase e imiglucerase** são as opções injetáveis disponíveis para tratamento da doença da Gaucher. Todos possuem a mesma via de administração (endovenosa). Devem ser aplicados, preferencialmente, em ambiente hospitalar, com uso de bombas de infusão e de filtros.
- **Miglustate** deve ser usado pela via oral. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com um copo de água.
 - Recomenda-se que as refeições que contenham carboidratos (pães, massas, arroz, cereais, frutas, entre outros) tenham um intervalo de tempo de algumas horas da ingestão do medicamento para evitar reações desagradáveis (diarreia, gases, por exemplo)
 - Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário. Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.



5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- **Alfaloglicerase, alfavelaglicerase e imiglucerase:** estes medicamentos tem o mesmo perfil de reações desagradáveis, tais como dor de cabeça e coceiras. Podem ocorrer também reações alérgicas com aparecimento de vermelhidão, tosse, dor no peito, falta de ar e formigamentos. Se durante a infusão do medicamento sentir algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se imediatamente com a enfermeira e o médico.
- **Miglustate:** apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como perda de peso, diminuição do apetite, tremores, tonturas, dor de cabeça, câibras nas pernas, diarreia, náuseas, vômitos, prisão de ventre e gases.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre o que o medicamento está fazendo no seu organismo. Em alguns casos pode ser necessário ajustar a dose ou até interromper o tratamento.

8 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

Para Miglustate:

- Miglustate é totalmente contraindicado na gestação e pode causar sérios problemas ao feto. Antes do início do tratamento, procure orientação para o uso de métodos contraceptivos adequados. Converse com o médico a respeito.
- Gravidez deve ser evitada até 90 dias após ter terminado o tratamento, pois você ainda terá o medicamento no seu organismo.
- Tanto mulheres quanto homens não devem ter filhos durante o tratamento e 90 dias após seu término.
- Em caso de gravidez durante o tratamento, procure o médico imediatamente.
- Na semana anterior ao início do tratamento, inicie dieta pobre em carboidratos, e que seja mantida desta forma nos primeiros meses de tratamento. Procure orientação de um nutricionista.

9 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo os medicamentos.

10 EM CASO DE DÚVIDAS

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com seu médico, enfermeiro ou farmacêutico do SUS.



11 OUTRAS INFORMAÇÕES

PARA ALFATALIGLICERASE, ALFAVELAGLICERASE E IMIGLUCERASE:

LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA ATÉ SUA CASA E GUARDÁ-LO

IMEDIATAMENTE NA GELADEIRA.

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,

DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.