

## PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

## DOENÇA DE GAUCHER

## 1 - METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

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

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

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

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

Todos os artigos e relatórios foram revisados, sendo incluídos neste Protocolo somente as referências dos medicamentos que já possuem experiência de uso fora de ensaios clínicos. Assim sendo, este protocolo aborda, além do diagnóstico, duas estratégias de tratamento para a doença de Gaucher: a terapia de reposição enzimática (ou terapia de substituição enzimática) com imiglucerase, alfavelglicerase ou taliglucerase alfa, e a terapia de inibição de síntese de substrato (ou terapia de redução de substrato) com miglustate.

## 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). Suas principais manifestações clínicas decorrem do comprometimento hematológico (anemia, plaquetopenia), visceral (hepatomegalia, esplenomegalia) e esquelético (dor óssea, osteopenia). Segundo o banco de dados do Ministério da Saúde, há cerca de 600 pacientes com DG em tratamento com TRE no Brasil.

Três formas clínicas da DG são reconhecidas: o tipo 1, o tipo 2 e o tipo 3.

- O 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 envolvimento ósseo. A sobrevida dos pacientes pode ser semelhante à da população normal (6).

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

- O tipo 3 (neuronopática subaguda ou forma juvenil neuronopática) apresenta manifestações clínicas (hepatoesplenomegalia, anemia/trombocitopenia e envolvimento ósseo) que iniciam geralmente na infância e costumam ser mais graves do que as apresentadas pelos pacientes com o tipo 1, além de estarem associadas à 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 abdomen (nesse último caso, idealmente por meio da aferição do volume hepático por tomografia computadorizada ou ressonância magnética de abdomen); 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/local do órgão utilizado para aferição. Para fins deste protocolo, e considerando, também, que tomografia computadorizada e ressonância magnética de abdomen não se encontram disponíveis em todos os centros de tratamento, serão os seguintes os critérios indicativos de hepatomegalia:

b.1) tamanho do eixo longitudinal do fígado, medido por meio de exame físico ou exame de imagem de abdomen (ultrassonografia, tomografia ou ressonância magnética), tomando como base a linha hemiclavicular direita e de acordo com a idade do paciente: 0-2 meses > 5cm; 3-12 meses > 6cm; 1-2anos > 6,5cm; 3anos > 7cm; 4 anos > 7,5 cm; 5 anos > 8 cm; 6-12 anos > 9 cm; > 12 anos > 13 cm; ou

b.2) volume hepático determinado por tomografia computadorizada ou ressonância magnética > 3,5% do peso corporal para indivíduos até 12 anos, > 2,2% para indivíduos entre 13-17 anos, e > 2,6% para indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos; ou

b.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 sempre 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 a mesma forma clínica. Vários escores foram desenvolvidos para determinar a gravidade dos pacientes, mas nenhum deles foi validado para a população brasileira (10-13). Embora a definição da gravidade da hepatomegalia/esplenomegalia associada à doença seja classicamente baseada na determinação do volume do fígado/baço por tomografia computadorizada ou ressonância magnética de abdômen, como tais exames não se encontram disponíveis em todos os centros brasileiros de tratamento e como a ultrassonografia abdominal não se constitui em método adequado para determinação de volume hepático ou esplênico, este protocolo definirá hepatomegalia e esplenomegalia graves de acordo com o critério utilizado por Zimran et al. (10) e Zimran et al. (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 depende da realização de exames muito especializados. Seu cálculo leva em consideração a presença de citopenias; hepatoesplenomegalia; esplenectomia; envolvimento 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.

Na ausência de escores validados para o Brasil, será considerado portador de DG grave, para fins deste protocolo, o paciente que apresentar pelo menos uma das manifestações clínicas ou laboratoriais abaixo 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) e Zimran et al. (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;



na barreira hematoencefálica e no osso, por ser uma molécula menor, não existem evidências suficientes, no momento, que embasem essas hipóteses ou o uso concomitante de ambas as estratégias de tratamento. As evidências atualmente disponíveis sugerem que a TRE é superior à ISS, inexistindo benefício clínico com o uso concomitante de ambas (23).

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

As enzimas recombinantes para a TRE na DG diferem entre si principalmente em relação à forma de produção, à sequência de aminoácidos e ao padrão de glicosilação.

A imiglucerase é produzida em células de ovário de hamster chinês (apresentando, portanto, padrão de glicosilação semelhante ao do 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 antienzima é de 15% (24).

A alfavelaglicerase é produzida em células humanas (apresentando, portanto, padrão de glicosilação semelhante ao humano), 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 antienzima é de 0-1% (25).

A taliglucerase alfa é produzida em células de cenoura (apresentando, portanto, padrão de glicosilação semelhante ao da cenoura); a sequência de aminoácidos da proteína é semelhante à da beta-glicocerebrosidase humana, diferindo da mesma por 2 aminoácidos na porção N-terminal, 7 aminoácidos na porção C-terminal e no aminoácido da posição 495 (Arg495Hist)(26). A taxa de formação de anticorpos antienzima é de 6% (26, 27).

As estruturas cristalográficas das três enzimas são bastante similares, e a alfavelaglicerase e a imiglucerase também possuem cinéticas enzimáticas similares (15).

Não existem estudos "cabeça a cabeça" comparando as três enzimas recombinantes para tratamento da DG (imiglucerase, alfavelaglicerase e taliglucerase alfa). Os dados atualmente disponíveis sobre estudos de substituição de imiglucerase por alfavelaglicerase, e de imiglucerase por taliglucerase alfa em humanos (ainda não publicados) sugerem que a eficácia destas enzimas é similar. Este achado, somado à similaridade molecular, permite assumir a existência de efeito de classe entre elas, embora a diferença do padrão de glicosilação possa afetar a internalização das enzimas(28).

#### 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 (29).

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 (30). 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 (31-33), inclusive para tentativas de estabilização da doença neurológica apresentada por pacientes com DG tipo 3(34). Os autores são categóricos ao afirmar que mesmo a presença de comprometimento ósseo, por si só, não justifica a utilização de doses maiores (32-33; 35-37). Esquemas de doses menores (30 U/kg/mês) administrados com maior frequência (3 vezes/semana) têm demonstrado similar eficácia na prevenção de fraturas (33;35-37). A incidência de falha ou ausência de resposta hepática ou esplênica é semelhante com doses de 15, 30 ou 130 U/kg/mês (38).

Em 1996, a Conferência de 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 (39).

Em 1997, Beutler (38) 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.(40) 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 2 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 2 semanas somente no 6º 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 (41). Beutler (38) comparou os dados apresentados por Rosenthal et al.(41) com os do grupo de Elstein et al. (33); 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. Metanálise publicada em 2010 mostrou que a TRE com imiglucerase é bastante efetiva na melhora do envolvimento da medula óssea, mas que seu efeito na densidade mineral óssea é ainda desconhecido (42).

Esquemas de doses menores (30 U/kg/mês) administrados com maior frequência (3 vezes/semana) têm demonstrado similar efetividade(32-33;35-37) e eficácia na prevenção de fraturas (37). No Canadá, a dose média de início de tratamento com imiglucerase, em 1999, foi de 66,4 U/kg/mês (43). 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 2 semanas (44-45). Ensaios clínicos prospectivos, com maior tamanho amostral, comparando doses de imiglucerase, não foram ainda efetuados (46-48). 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 utilizando doses maiores apresentaram melhora mais rápida dos níveis plasmáticos de quitotriosidase (biomarcador da doença) e do envolvimento da medula óssea avaliado por ressonância magnética (49).

#### ALFAVELAGLICERASE

A alfavelaglicerase foi aprovada para tratamento dos pacientes com DG, em 2010, pelas agências de regulação de medicamentos americana (FDA), europeia (EMA) e brasileira (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 2 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) (15).

Dois outros 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 > 2 anos), previamente tratados com imiglucerase, que foi substituído por alfavelaglicerase (a dose de alfavelaglicerase utilizada foi semelhante à de imiglucerase que os pacientes estavam recebendo, com uma variação de 15 a 60U/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). O outro estudo (fase III, randomizado, duplo-cego, paralelo) comparou, em pacientes virgens de tratamento, 60U/kg/infusão de alfavelaglicerase e de imiglucerase. Não foram encontradas diferenças entre os grupos nos parâmetros avaliados (15).

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 (15).

#### TALIGLUCERASE ALFA

A eficácia da taliglucerase alfa foi estudada em um ensaio clínico multicêntrico, com duração de 9 meses, que incluiu 32 pacientes com idade ≥ a 18 anos (29 pacientes completaram todas as etapas do estudo)(26). Trata-se de um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, no qual um grupo de pacientes recebeu 30 U/kg/infusão a cada 2 semanas (grupo A, 16 pacientes) de taliglucerase alfa, e o outro, 60 U/kg/infusão a cada 2 semanas (grupo B, 16 pacientes). Os critérios de inclusão englobavam 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 taliglucerase alfa, mas não foi observada associação entre o desenvolvimento da resposta de anticorpos e as reações de hipersensibilidade.

Estudos envolvendo o uso de taliglucerase alfa em criança e em pacientes que já fizeram uso desta enzima estão sendo realizados; entretanto, os resultados ainda não estão disponíveis. As evidências, porém, justificam o tratamento dos portadores de DG com taliglucerase alfa quando imiglucerase ou alfavelaglicerase estiverem indisponíveis.

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

Miglustate está aprovado pelas agências de regulação de medicamentos americana (FDA), europeia (EMA) e brasileira (ANVISA) para tratamento dos pacientes com DG tipo 1 com sintomas leves a moderados para os quais a TRE é considerada inadequada.

Miglustate é um iminoaçúcar análogo à glicose, que age como inibidor da atividade da glicosilceramida sintase e que parece atravessar a barreira hematoencefálica (50). Foi inicialmente estudado em altas doses (até 3 g/dia por via oral) com um fármaco potencialmente antirretroviral (50), mas se mostrou associado à mielossupressão, não tendo sido aprovado pelo FDA como antirretroviral(51). A justificativa para a indicação de miglustate na DG seria a de que seu uso associar-se-ia à diminuição das concentrações lisossômicas tóxicas do glicocerebroside (substrato da beta-glicocerebrosidase que se encontra acumulado na DG). Evidências histológicas da redução foram descritas em modelo animal (52). Além disso, como 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 (53). Metanálise publicada em 2010 mostrou que miglustate, apesar não alterar o envolvimento da medula óssea, frequentemente aumenta a densidade mineral óssea dos pacientes, embora estudos adicionais sejam necessários para confirmar tais achados (42).

No estudo de Cox et al.(54), de fases I e II e aberto, participaram 28 adultos com DG tipo 1 que não desejavam ou não toleravam TRE. Os pacientes receberam 100-300 mg de miglustate 3 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.(55) realizaram um estudo com 18 pacientes adultos com DG leve ou moderada que não desejavam ou não toleravam TRE. Os pacientes receberam 50 mg de miglustate 3 vezes/dia, durante 6 meses; a extensão era opcional, e nela a dose utilizada foi de 100 mg 3 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%).

O estudo de Elstein et al.(56) foi uma extensão do de Cox et al.(54), em que os pacientes receberam 100-300 mg de miglustate 3 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.(54). Não foram relatados novos casos de neuropatia periférica.

A pesquisa desenvolvida por Pastores et al.(57) incluiu 10 adultos com DG tipo 1 leve ou moderada que não desejavam ou não toleravam 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.(58) compararam grupos sem e com uso prévio de TRE nos meses zero, 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 (por ressonância magnética). Dos pacientes do grupo sem TRE prévia, 9 completaram 6 meses de tratamento e 6 completaram 12 meses. A comparação com controles históricos em TRE, considerando 6 meses de tratamento, mostrou que houve maior diminuição do volume hepático no grupo tratado com TER (p < 0,05); não houve diferença entre os dois grupos em relação à redução do volume esplênico e da atividade da quitotriosidase e aos níveis de hemoglobina e plaquetas. Quanto aos pacientes do grupo com TRE prévia, 12 completaram 12 meses de tratamento e permaneceram com os parâmetros estáveis. Um dos pacientes foi excluído do estudo aos 2 meses por falta de adesão. Três apresentaram distúrbios gastrointestinais; 3, tremor leve; e 1, perda moderada de peso.

Elstein et al.(23) 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 (por tomografia computadorizada), exame físico, exames laboratoriais e questionários de qualidade de vida. Ao término do estudo, os pacientes do grupo C apresentaram níveis estáveis dos volumes hepático e esplênico e 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.(59), aberto e prospectivo, avaliou 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 e tolerabilidade/segurança. Houve melhora dos biomarcadores, e os outros parâmetros mantiveram-se estáveis.

### 9.3 - FÁRMACOS

- Imiglicerase: frasco-ampola de 200 U ou 400 U
- Alfavelaglicerase: frasco-ampola de 200 U ou 400 U
- Taliglicerase alfa: frasco de 200 U
- Miglustate: cápsulas de 100 mg

### 9.4 - ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

TRE  
Apesar de os estudos com imiglicerase, alfavelaglicerase e taliglicerase alfa 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 das 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) (38;45;60-61). Ajustes de doses para 30 U/kg/infusão a cada 15 dias serão permitidos nos casos em que nenhuma resposta, conforme definido no item 10.3 deste protocolo, puder ser 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/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 < 19 anos e que não tenham completado crescimento ósseo, conforme radiografia para determinação da idade óssea.

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. As infusões de imiglicerase, inicialmente, devem ser feitas em um período de 2 horas. As infusões de alfavelaglicerase, inicialmente, devem ser feitas em um período de 1 a 2 horas.

O esquema de ajuste posológico da TRE aqui preconizado baseou-se nas evidências disponíveis, juntamente com dados que comprovam sua efetividade (62).

A dose de início e a dose mínima de manutenção de tratamento preconizada por este 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 recombinante (U/kg/infusão a cada 15 dias)	Dose mínima de manutenção (U/kg/infusão a cada 15 dias)**
Adultos (≥ 19 anos) ou adolescentes que já ultrapassaram a fase de crescimento	Não	15	15
Crianças e adolescentes (< 19 anos) em fase de crescimento	Não	30	30
Adultos (≥ 19 anos) ou adolescentes que já ultrapassaram a fase de crescimento	Sim	60	15
Crianças e adolescentes (< 19 anos) em fase de crescimento	Sim	60	30

\*Conforme definido no item 2.

\*\*Os critérios para ajuste de dose estão descritos no item 9.3.

### ISS

A dose de miglustate utilizada para tratamento da DG é de 100 mg, por via oral, 3 vezes/dia(51). Deve-se iniciar com uma cápsula/dia e aumentar gradativamente para 3 (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 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). 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. 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 principalmente baseada na anamnese e no exame físico, sendo as manifestações clínicas os principais parâmetros a ditarem a necessidade de exames laboratoriais ou de imagem adicionais. No Quadro 3 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.

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

O tipo e a periodicidade das avaliações abaixo 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 feito como parte do 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 e deficiência de vitamina B<sub>12</sub>, 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 PRO-TROMBINA

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 > 1.000 ng/ml após 1 ano de tratamento específico.

### EXAME DE IMAGEM DO ABDOMEN (ULTRASSONO-GRAFIA, TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA OU RESSONÂNCIA MAGNÉTICA) 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 (> 19 anos) antes do início do tratamento e repetida durante o tratamento se houver suspeita ou necessidade de monitorização da osteoporose. Em caso de osteoporose, deverão ser seguidas as medidas preconizadas pelo PCDT para osteoporose; não sendo detectadas alterações, a densitometria deverá ser repetida somente se surgirem manifestações clínicas ou piora de sintomatologia preexistente.

### RADIOGRAFIA DE COLUNA VERTEBRAL EM PERFIL, QUADRIL EM AP 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, radiografia de coluna vertebral, quadril e ossos longos deverão ser realizadas antes do início do tratamento e repetidas somente se surgirem manifestações clínicas sugestivas de doença óssea ou piora de sintomatologia preexistente.

### 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.

### DOSAGEM 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.

### 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 abaixo 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 B<sub>12</sub>. 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 PRO-TROMBINA

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 (> 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 AP E DE OSSOS LONGOS

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

### 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.

### 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 abdomen, conforme descrito no item 2 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 a variabilidade dos métodos de aferição empregados para avaliação dos níveis de hemoglobina e plaquetas e tamanho/volume do fígado e baço, a melhora ou piora de tais parâmetros é definida, neste protocolo, como uma variação, respectivamente,  $\geq 20\%$  (para melhora dos níveis de hemoglobina e plaquetas) ou redução  $\geq 20\%$  (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  $-20\%$  e  $+20\%$ ), 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 do uso da TRE tem sido classicamente feita de modo retrospectivo, com base em opiniões de especialistas e na evolução dos pacientes tratados com imiglicerase e que estão incluídos no banco de dados do ICGGR (13;63). 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.(63) encontram-se no Quadro 2.

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 imiglicerase, somente 6 dos alvos terapêuticos estabelecidos por Pastores et al. (63) (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 1 dos alvos estabelecidos, 99% atingem pelo menos 3 e 41,5% atingem os 6 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 imiglicerase recebida (os 14 pacientes que atingiram até 3 critérios receberam uma mediana de dose de imiglicerase 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 2 - Alvos Terapêuticos na Doença de Gaucher

Parâmetro	Alvo
Anemia	- Normalizar os níveis de hemoglobina (após 12-24 meses de tratamento). - Eliminar dependência de transfusão sanguínea. - Reduzir fadiga, dispnéia, angina.
Trombocitopenia	- 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/mm <sup>3</sup> ; nos demais casos, dobrar os valores iniciais.
Hepatomegalia	- Reduzir o volume hepático em 20%-30% no primeiro ano e em 30%-45% até o quinto ano de tratamento.
Esplenomegalia	- 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.
Envolvimento esquelético	- Eliminar hiperesplenismo. - 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).

Envolvimento pulmonar	- 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	- Normalizar o crescimento (após 3 anos de tratamento). - Promover o início normal da puberdade.
Qualidade de vida	- Melhorar a funcionalidade e a qualidade de vida aferida por questionários validados.

Adaptado de Pastores et al.(63)

#### 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 item 10.3 deste protocolo);
- qualquer aumento da contagem de plaquetas (desde que de acordo com item 10.3 deste protocolo);
- qualquer redução do tamanho do fígado (desde que de acordo com item 10.3 deste protocolo);
- qualquer redução do tamanho do baço (desde que de acordo com item 10.3 deste protocolo);
- redução das dores ósseas;
- redução do sangramento;
- aumento da capacidade funcional;
- 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: dores ósseas não decorrentes de lesão óssea irreversível (tais como osteonecrose, osteoesclerose e compressão vertebral), dor abdominal, fadiga, limitação funcional aeróbica caracterizada por dispnéia aos médios ou grandes esforços ou caquexia;
- contagem de plaquetas  $\leq 20.000/mm^3$ ;
- contagem de plaquetas entre 20.000 e 50.000/mm<sup>3</sup> associada a episódios recorrentes de sangramento. Tais episódios devem ser clinicamente significativos e secundários à DG, devendo ser comprovados por laudo médico;
- níveis de hemoglobina  $< 8 g/dl$ ;
- 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 ( $< 70\%$  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 ou radiografia simples ou espirometria, secundário à DG;
- ocorrência de fraturas ósseas espontâneas ou associadas a trauma mínimo.

#### AJUSTES DE DOSE

Considerando 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 item 10,3 deste PCDT), 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 seqüência: 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 dores ósseas, 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.

#### EVENTOS ADVERSOS

##### 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, antitérmicos ou com o aumento da velocidade de infusão.

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. Não existe um regime padrão de pré-medicação, podendo ser utilizados corticóides, 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.

##### 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 descontinuação do medicamento em 20%-30% dos casos (54-57). Dor abdominal, diarreia e flatulência podem ser manejadas por meio de dieta específica e de uso concomitante de agentes anti-diarréicos. 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. Não existem dados em gestantes, mas em animais parece haver toxicidade reprodutiva, incluindo distocia. Miglustate não mostrou potencial mutagênico ou clastogênico nos testes-padrão de genotoxicidade.

Quadro 3 - Doença de Gaucher: Resumo da Avaliação Mínima Recomendada\*

AVALIAÇÃO	ANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO	MONITORIZAÇÃO
Anamnese	Sim	Sim
Exame físico, incluindo medido 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 tomografia ou ressonância magnética de abdomen	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 AP 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 B <sub>12</sub>	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.

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

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

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

Em função da possibilidade de ocorrência de reações alérgicas, a TRE deve ser preferencialmente realizada em ambiente hospitalar e com o uso de filtros, sob supervisão médica, em Centros de Referência Após 6 meses de tratamento, a critério do médico do Centro de Referência, as infusões poderão ser realizadas, de forma supervisionada e após treinamento da equipe envolvida, em local mais próximo da residência do paciente (64).

O aumento das doses 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**

- Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, 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; 23:324(21):1464-70.
- Beutler E. Modern diagnosis and treatment of Gaucher's disease. *Am J Dis Child.* 1993;147(11):1175-83.
- Beutler E, Grabowski GA. Gaucher Disease. In: Scriver CR, Jeffers JD, Gavert G, Englis MR, McCurdy P, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 8th Edition. New York: McGraw-Hill Publishing Company; 2001. p. 3635-68.
- The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Section 2: Endocrine and Metabolic Disorders. chap.16: Hypolipidemia and Lipidoses, 1999.
- Moscicki RA, Taurnont-Rigy A. Treatment of Gaucher's Disease. *N Engl J Med.* 1993; 27:328(21):1564; author reply 1567-8.
- Mistry, PK, Zimran A. Type I Gaucher Disease. In: Futeran AH, Zimran A, eds. *Gaucher Disease.* London: Taylor & Francis; 2007. p. 155-73.
- 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.
- 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.
- Grabowski GA, Leslie N, Wenstrup R. Enzyme therapy for Gaucher disease: The first five years. *Blood Rev.* 1998;12(2):115-33.
- 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;12;2(8659):349-52.
- 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.
- 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.
- Weinreb NJ, Cappellini MD, Cox TM, Giannini EH, Grabowski GA, Hwu WL, Mankin H, Martins AM, Sawyer C, vom Dahl S, Yeh MS, Zimran A. A validated disease severity scoring system for adults with type I Gaucher disease. *Genet Med.* 2010;12(1):44-51.
- Wallach J. Interpretation of Diagnostic Tests. 7th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
- Pastores GM. Alfavelaglicerase, a human recombinant glucocerebrosidase enzyme replacement therapy for type I Gaucher disease. *Curr Opin Investig Drugs.* 2010;11(4):472-8.
- Pastores GM, Hughes DA. Gaucher Disease [atualizado: 13 mar 2008; citado: 06 ago 2010]. Disponível em [www.geneclinics.org](http://www.geneclinics.org).
- 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.
- WHO child growth standards 2006. [citado: 17 jun 2011]. Disponível em: [http://nutricao.saude.gov.br/sisvan.php?conteudo=curvas\\_cresc\\_oms](http://nutricao.saude.gov.br/sisvan.php?conteudo=curvas_cresc_oms).
- WHO child growth standards 2007 [citado: 17 jun 2011]. Disponível em: [http://nutricao.saude.gov.br/sisvan.php?conteudo=curvas\\_cresc\\_oms](http://nutricao.saude.gov.br/sisvan.php?conteudo=curvas_cresc_oms).
- Martins AM, Valadares ER, Porta G, Coelho J, Semionato Filho J, Pianovski MA, et al. Recommendations on diagnosis, treatment, and monitoring for Gaucher disease. *J Pediatr* 2009;155(4 Suppl):S10-8.
- 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.
- Platt F, Cox TM. Substrate Reduction Therapy. In: Futeran AH, Zimran A, eds. *Gaucher Disease.* London: Taylor & Francis; 2007. p. 355-77.
- 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.
- CERAZIME: imiglucerase. Cambridge (MA-EUA): Genzyme Corporation [bula de medicamento].
- VPRIV: alfavelaglicerase. Cambridge (MA-EUA): Shire Human Genetics Therapies Inc. [bula de medicamento].
- Zimran A, Brill-Almon E, Chertkoff R, Petakov P, Petakov M, Blanco-Favela F, Terreros Muñoz E, Solorio-Meza SE, et al. Pivotal trial with plant-cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. 2011; [Epub ahead of print].
- UPLYSO: taliglucerase alfa. Karmiel (ISR): Protalix Bio-therapeutics [bula de medicamento].
- Brumshstein B, Salinas P, Peterson B, Chan V, Silman I, Sussman JL, et al. Characterization of gene-activated human aceta-beta-glucosidase: crystal structure, glycan composition, and internalization into macrophages. *Glycobiology.* 2010;20(1):24-32.
- Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, McKee MA, et al. Enzyme therapy in type I Gaucher Disease: Comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med.* 1995;122(1):33-9.
- International Collaborative Gaucher Group Registry. Dosage Regimens of Alglucerase in Gaucher Disease: A Comparison on the Rate and External of Clinical Response. ICGG Registry Update; 1995:1-11.
- Beutler E. Treatment regimens in Gaucher's disease. *Lancet.* 1995;346(8974):581-2.
- Zimran A, Elstein D, Levy-Lahad E, Shoshana Z, Hadas-Halpern I, Bar-Ziv Y, et al. Replacement therapy with imiglucerase for type I Gaucher's disease. *Lancet.* 1995;345(8963):1479-80.
- 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.
- Vellodi A, Tylki-Szymanska A, Davies EH, Kolodny E, Bembi B, Collin-Histed T, et al. Management of neuroopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(5):660-4.
- 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 Gaucher disease. *Q J Med* 1998;91:483-88.
- Sidransky E, Ginns EI, Westman JA, Ehmman WC. Pathological fractures may occur in Gaucher patients receiving enzyme replacement therapy. *Am J Hematol.* 1994;47(3):247-9.
- 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 crisis in patients with severe juvenile onset type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 1998;24(3):296-302.
- Beutler E. Enzyme replacement therapy for Gaucher's disease. *Baillieres Clin Haematol.* 1997;10:751-63.
- NIH Technology Assessment Panel on Gaucher Disease. Gaucher Disease- current issues in diagnosis and treatment. *JAMA.* 1996;275(7):548-53.
- Grabowski GA, Leslie N, Wenstrup R. Enzyme therapy for Gaucher disease: the first 5 years. *Blood Rev.* 1998; 12(2):115-33.
- Rosenthal DI, Doppler SH, Marking HJ, Ambrosia 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.
- Piran S, Amato D. Gaucher disease: A systematic review and meta-analysis of bone complications and their response to treatment. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(3):271-79.
- International Collaborative Gaucher Group Registry. Canadian annual report. Gaucher registry; 1999.
- 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.
- Beutler E. Commentary: dosage-response in the treatment of Gaucher disease by enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol Dis.* 2000;26(4):285-90.
- Eng CM, Firth HV, Torchia MM. 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>.
- Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type I Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr.* 2004; 144(1):112-20.
- Eng CM, Firth HV, Torchia MM. Treatment of Gaucher disease. [atualizado em 20 de janeiro de 2009; acesso em 06 de agosto de 2010]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/home/index.html>.
- Fost M, Hollak CE, Groener JE, Aerts JM, Maas M, Poll LW, et al. Superior effects of high-dose enzyme replacement therapy in type I Gaucher disease on bone marrow involvement and chitotriosidase levels: a 2-center retrospective analysis. *Blood* 2006;108(3):830-5.
- Pastores GM, Barnett NL. Current and emerging therapies for the lysosomal storage disorders. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2005;10(4):1-12.
- DRUGDEX® System. MICROMEDEX® Healthcare Series. Thomson Healthcare. [Citado 20 ago 2010]. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>.
- Dwek RA, Platt FM. Delayed symptom onset and increased life expectancy in Sandhoff mice treated with N-butyldeoxyojirimycin. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96(11):6388-93.
- Schiffmann R, Fitzgibbon EJ, Harris C, De Vile C, Davies EH, Abel L, et al. Randomized, controlled trial of miglustat in Gaucher's disease type 3. *Annals of Neurology* 2008;64(5):514-22.
- Cox T, Lachmann R, Hollak C, Aerts J, van Weely S, Hrebíček M, et al. Novel oral treatment for Gaucher's disease with N-butyldeoxyojirimycin (OGT 918) to decrease substrat biosynthesis. *Lancet.* 2000;355(9214):1481-5.
- Heitner R, Elstein D, Aerts J, Weely S, Zimran A. Low dose N-butyldeoxyojirimycin (OGT 918) for type I Gaucher Disease. *Blood Cells Mol Dis* 2002;28(2):127-33.
- Elstein D, Hollak C, Aerts JM, van Weely S, Mass M, Cox TM, et al. Sustained therapeutic effects of oral miglustat (Zavesca, N-butyldeoxyojirimycin, OGT 918) in type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 2004;27(6):757-66.
- Pastores GM, Barnett NL, Kolodny EH. An open-label, non comparative study of miglustat in type I Gaucher disease: efficacy and tolerability over 24 months of treatment. *Clin Ther.* 2005;27(8):1215-27.
- 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 I Gaucher's disease. *Haematologica.* 2006;91(5):703-6.
- 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 I Gaucher Disease: The Zeal Project. *Hematological.* 2009;94(12):1771-5.
- Riley MR, ed. *Drugs facts and comparisons.* 55th Edition. St. Louis: Facts and Comparisons; 2001. p. 362.
- Walsh P, ed. *Physicians desk reference.* 55th Edition. Montvale: Medical Economics Company; 2001. 1325.
- Krug BC, Schwartz IVD, de Oliveira FL, Alegra T, Campos NL, Todeschini LA, et al. The Management of Gaucher Disease in Developing Countries: A Successful Experience in Southern Brazil. *Public Health Genomics.* 2010;13:27-33.
- 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.
- Zimran A, Hollak CEM, Abrahamson A, van Ores MHJ, Kelly M, Beutler E. Home treatment with intravenous enzyme replacement therapy for Gaucher Disease: An international collaborative study of 33 patients. *Blood.* 1993;82:1107-09.

**TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE**

Imiglucerase, Alfavelaglicerase, Taliglucerase alfa e Miglustate.

Eu, \_\_\_\_\_

(nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de IMIGLUCERASE, ALFAVELAGLICERASE, TALIGLUCERASE ALFA 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 deste medicamento:

- na gravidez - estudos em animais com imiglucerase, alfavelaglicerase e 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 taliglucerase que relatem problemas durante a gestação para a mãe ou ao bebê; estudos continuam sendo realizados.
- na amamentação - não se sabe se os medicamentos são excretados no leite materno, portanto, durante a amamentação, o médico deve avaliar se os benefícios são maiores do que os riscos;
- 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, náuseas, vômitos, diarreia, prisão de ventre e gases;
- efeitos adversos mais comuns para taliglucerase: hipersensibilidade, dor de cabeça e coceiras.
- medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco ou componentes da fórmula.

Estou ciente de que este 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:

- imiglucerase
- alfavelaglicerase
- taliglucerase alfa
- 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.