

DOENÇA DE GAUCHER				
Portaria Conjunta SA/SCTIE/MS nº 4 – 22/06/17				
Medicamento	ALFATALIGLICERASE	IMIGLUCERASE	ALFAVELAGLICERASE	MIGLUSTATE
CID 10	E75.2			
Apresentação	200 U (frasco-ampola)	400 U (frasco-ampola)	400 U (frasco-ampola)	100 mg (cápsula)
Inclusão	Pacientes que apresentem <b>TODOS</b> os seguintes critérios: → Diagnóstico clínico da doença de Gaucher tipo 1 ou 3; → Diagnóstico bioquímico (redução da atividade da beta-glicocerebrosidase nos leucócitos ou fibroblastos) <u>E/OU</u> genético; → Todos os critérios maiores e pelo menos um dos critérios menores que estão associados à doença de Gaucher.			
Anexos Obrigatórios	→ Relato médico detalhado dos sinais e sintomas da doença, da evolução clínica e das terapias prévias; → Exame físico, incluindo medida do tamanho do fígado e do baço com fita métrica; → Dosagem da atividade da enzima betaglicocerebrosidase em leucócitos ou fibroblastos e, conforme o critério menor associado, comprovado com exames específicos*; → Hemograma com plaquetas; Ferritina; AST/TGO e ALT/TGP; 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; → 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; → Eletroforese de proteínas.  * A redução significativa da atividade da beta-glicocerebrosidase em papel filtro somente será considerada diagnóstica de DG se estiver acompanhada de diagnóstico molecular <u>ou</u> de aumento significativo da quitotriosidase. O diagnóstico genético é feito por meio de análise do gene GBA1.			
Administração	Dose preconizada: 15 a 60 U/kg/infusão, IV, a cada 15 dias, de acordo com gravidade da doença e fase de crescimento/idade.			100 mg, VO, 3x/dia
	<b>Observação: ajustes de dose e substituição do tratamento devem ser encaminhados para avaliação central.</b>			
Prescrição Máxima Mensal	90 frascos-ampola	45 frascos-ampola	45 frascos-ampola	93 cápsulas
Monitoramento	→ Anamnese e exame físico (devem ser obrigatoriamente aferidos peso, altura, pressão arterial e medida do tamanho do fígado e do baço com fita métrica) a cada 3 meses nos primeiros 6 meses e, após, uma vez a cada 6 meses; → Hemograma com plaquetas, ferritina, AST/TGO, ALT/TGP, GGT, tempo de protrombina realizado a cada 6 meses, enquanto persistir alteração. Após normalização dos níveis de hemoglobina, o hemograma poderá ser realizado a cada 12 meses; → Ferritina, AST/TGO, ALT/TGP, GGT, tempo de protrombina realizado a cada 12 meses; → Ultrassonografia ou Ressonância Magnética do abdômen com medida do tamanho ou do volume do fígado e do baço <u>para ajuste de dose da enzima</u> ; Densitometria óssea e Radiografia da coluna, quadril e ossos longos, somente se surgirem manifestações clínicas ou piora de sintomatologia pré-existente;			
Monitoramento				

<b>(continuação)</b>	<p>→ Radiografia para determinação da idade óssea em crianças e adolescentes em caso de atraso ou parada de crescimento, ou de desenvolvimento puberal atrasado, e sempre que for necessário determinar, <u>para ajuste de dose</u>, se o paciente adolescente estiver em fase de crescimento;</p> <p>→ Dosagem de Vitamina B12 em caso de anemia ou de manifestações clínicas sugestivas de deficiência;</p> <p>→ Eletroforese de proteínas a cada 3-5 anos em pacientes adultos.</p>			
<b>Exclusão</b>	<p>a) DG tipo 2; b) DG assintomática; c) DG oligossintomática, ou seja, pacientes que não apresentem quaisquer dos critérios menores; d) reação de hipersensibilidade conhecida ao medicamento ou a qualquer um de seus excipientes; <b>OU</b> e) idade inferior a 4 anos.</p>	<p>a) DG tipo 2; b) DG assintomática; c) DG oligossintomática, ou seja, pacientes que não apresentem quaisquer dos critérios menores; d) reação de hipersensibilidade conhecida ao medicamento ou a qualquer um de seus excipientes; <b>OU</b> e) pacientes com idade igual ou superior a 4 anos virgens de tratamento. Nestes casos, desde que respeitados os demais critérios de inclusão e de exclusão deste Protocolo, o tratamento deve ser iniciado com Alfaliglicerase.</p>	<p>a) DG tipo 2; b) DG assintomática; c) DG oligossintomática, ou seja, pacientes que não apresentem quaisquer dos critérios menores; d) reação de hipersensibilidade conhecida ao medicamento ou a qualquer um de seus excipientes; <b>OU</b> e) pacientes com idade igual ou superior a 4 anos virgens de tratamento. Nestes casos, desde que respeitados os demais critérios de inclusão e de exclusão deste Protocolo, o tratamento deve ser iniciado com Alfaliglicerase.</p>	<p>a) DG tipo 2; b) gestação; c) lactação; d) idade inferior a 18 anos; e) reação de hipersensibilidade conhecida ao medicamento; f) pouca possibilidade de aderir às modificações dietéticas necessárias para o início do tratamento, de acordo com a avaliação médica; <b>OU</b> g) a critério médico, presença de alteração de hábito intestinal devido a diversas condições, tais como parasitoses, doença celíaca e hipolactasia.</p>
<b>Tempo de Tratamento</b>	<p>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. 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.</p>			
<b>Associações Não Permitidas</b>	<p>Os medicamentos deste PCDT não podem ser associados entre si.</p>			

<b>Validade dos Exames</b>	→ Dosagem da atividade enzimática da betaglicocerebrosidade em leucócitos ou fibroblastos: validade indeterminada; → Hemograma com plaquetas, ferritina, AST/TGO, ALT/TGP, GGT, tempo de protrombina, dosagem de vitamina B12: 6 meses; → Exames de imagem (ultrassonografia ou ressonância magnética de abdômen, densitometria óssea, radiografia de coluna vertebral em perfil, quadril em anteroposterior e de ossos longos, radiografia para determinação da idade óssea): 12 meses.	
<b>Validade dos Exames (continuação)</b>		
<b>Especialidade Médica</b>	<b>Novas Solicitações e Adequações</b>	Hematologista, Geneticista, Gastroenterologista, Pediatra ou Neurologista.
	<b>Renovações Sem Alterações</b>	Hematologista, Geneticista, Gastroenterologista, Pediatra ou Neurologista.
<b>Renovação</b>	→ Receita médica; → LME.	
<b>Adequação</b>	→ Receita médica; → LME; → Laudo médico justificando o aumento/redução de dose, com anamnese e exame físico (peso, altura, pressão arterial e medida do tamanho do fígado e do baço com fita métrica);	
<b>Para Tratamento com Terapia de reposição Enzimática (TRE) - Alfataliglicerase, Imiglucerase e Alfavelaglicerase</b>		
<b>Critérios de Inclusão Maiores:</b>		
<p><b>a)</b> 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 '1 Introdução', deste Protocolo) ou acometimento ósseo, desde que não atribuíveis a outras causas]. Em relação à doença tipo 3, a possibilidade de os sinais neurológicos serem secundários a outra doença (por exemplo, paralisia cerebral por hipóxia perinatal) deve ser descartada, o que deve ser determinado por meio de avaliação clínica com especialista; <b>E</b></p> <p><b>b)</b> Diagnóstico bioquímico ou genético de DG - O diagnóstico bioquímico da DG é realizado mediante a demonstração de redução significativa da atividade da enzima betaglicocerebrosidase em leucócitos ou fibroblastos. A redução significativa da atividade da betaglicocerebrosidase 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 "Diagnóstico", deste Protocolo.</p>		
<b>Critérios de Inclusão Menores:</b>		
<p><b>a)</b> Anemia caracterizada de acordo com o nível de hemoglobina, sexo e faixa etária do paciente, desde que excluídas outras causas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoglobina abaixo de 12 g/dL para indivíduos do sexo masculino com idade superior a 12 anos;</li> <li>• Hemoglobina abaixo de 11 g/dL para indivíduos do sexo feminino com idade superior a 12 anos;</li> <li>• Hemoglobina abaixo de 10,5 g/dL para indivíduos entre 2 e 12 anos;</li> <li>• Hemoglobina abaixo de 9,5 g/dL para crianças com idade entre 6 meses e 2 anos;</li> <li>• Hemoglobina abaixo de 10,1 g/dL para crianças com idade inferior a 6 meses;</li> </ul> <p><b>b)</b> Plaquetopenia caracterizada por contagem de plaquetas abaixo de 50.000/mm<sup>3</sup>, desde que excluídas outras causas. Níveis de plaquetas acima de 50.000/mm<sup>3</sup> usualmente não se associam a sangramento e, portanto, não serão considerados critério para início de tratamento;</p> <p><b>c)</b> Sangramento espontâneo ou decorrente de trauma mínimo, desde que excluídas outras causas;</p>		

- 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 ou estatura com menos de dois desvios padrões para idade e sexo, por pelo menos 6 meses e desde que excluídas outras causas para estes achados. Para aferição da estatura, deverão ser utilizadas as seguintes curvas de crescimento da Organização Mundial da Saúde: curva de evolução da estatura de acordo com o sexo e a idade de zero a 5 anos (18) e curva de evolução da estatura de acordo com o sexo e a idade de 5 a 19 anos (19). O cálculo da altura alvo leva em consideração as seguintes fórmulas em cm: para o sexo masculino =  $[altura\ materna + altura\ paterna + 13] \div 2$ , e para o feminino =  $[altura\ materna + altura\ paterna - 13] \div 2$ . A este resultado adicionam-se mais ou menos 10 cm (aproximadamente dois desvios padrões);
- h)** acometimento de pelo menos um dos seguintes órgãos, desde que atribuível à DG: coração (alterações evidenciadas por ecocardiografia) e pulmão (alterações evidenciadas por radiografia simples ou espirometria);
- i)** mieloma múltiplo;
- j)** esplenectomia;
- k)** DG tipo 3; **OU**
- l)** acometimento hepático - Aumento de, no mínimo, duas vezes os valores sanguíneos de AST/TGO ou ALT/TGP, em relação ao limite superior de normalidade, ou prolongamento do tempo da protrombina (menor de 70% em relação ao controle), tendo sido descartadas outras possíveis causas.

#### **Para Tratamento com Inibidores da Síntese do Substrato (ISS) - Miglustate**

##### **Critérios de Inclusão 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 betaglicocerebrosidase em leucócitos ou fibroblastos. Também pode ser feito pelo diagnóstico genético da DG, conforme descrito no item 3 Diagnóstico, deste Protocolo; **E**
- c)** Idade igual ou superior a 18 anos.

##### **Critérios de Inclusão Menores:**

- a)** Indicação de uso da TRE conforme o PCDT e presença de condição médica que contraindique o uso de TRE, tais como reação de hipersensibilidade mediada por IgE ou efeito adverso grave à TRE de acordo com critérios adotados no glossário da ANVISA dos Guias de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos. A ocorrência dessas condições deve estar documentada em laudo médico; **OU**
- b)** Presença de quadro clínico instável, em vigência de TRE.

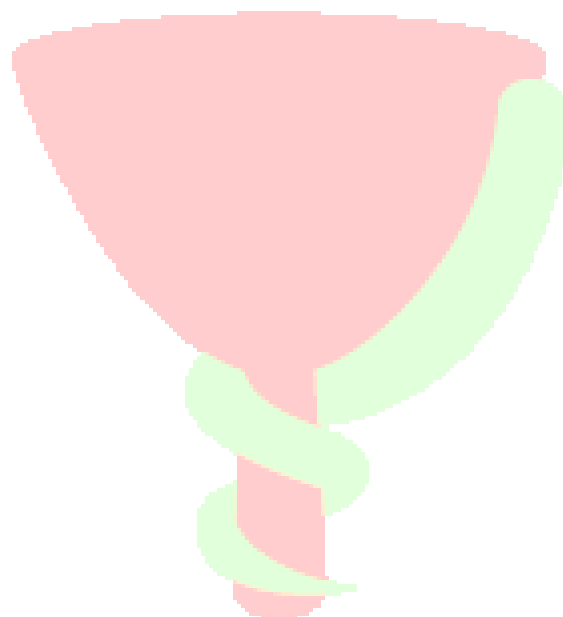
##### **Casos Especiais:**

**Gestação e lactação:** a indicação de TRE deverá ser considerada mediante análise de risco-benefício, uma vez que existe pouca experiência com TRE nestas condições. No entanto, as evidências sugerem o uso da TRE, uma vez que a gestação poderia agravar algumas das manifestações clínicas da DG, como a anemia. No período de lactação, deve ser verificada a necessidade de suplementação de cálcio na lactante. Recomenda-se que a TRE não seja iniciada em gestantes que não estavam previamente em tratamento, durante os três meses iniciais de

gestação, nem que haja substituição do medicamento que vinha sendo recebido, pela possibilidade de ocorrência de reações à infusão.

**CID-10:**

**E75.2** Outras esfingolipidoses – Doença de Gaucher.



**DIAF**

Diretoria de Assistência  
Farmacêutica