



PROTOCOLO CLÍNICO E
DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
DA DOENÇA DE POMPE

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA DOENÇA DE POMPE

BRASÍLIA – DF
2021



2021 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: www.bvsmms.saude.gov.br.

Tiragem: 1ª edição – 2021 – versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde
Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-2848
Site: <http://conitec.gov.br/>
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração:

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Comitê gestor:

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS
Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – SAES

Grupo elaborador:

Alicia Dornelles Dornelles – UFRGS
Bárbara Corrêa Krug – HAOC
Beatriz Antunes de Mattos – HAOC
Camila Araújo da Silva – HAOC
Camila Francisca Tavares Chacarolli – CPCDT/DGITIS
Candice Beatriz Treter Gonçalves – HAOC
Haliton Alves de Oliveira Junior – HAOC
Ida Vanessa Doederlein Schwartz – UFRGS
Joslane de Oliveira Nunes – CPCDT/DGITIS
Paulo Dornelles Picon – HAOC

Revisão:

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT
Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla - Coordenadora – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS
Sarah Nascimento Silva - Coordenadora Substituta – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Projeto gráfico:

Gustavo Veiga e Lins

Projeto de Diagramação:

Fiocruz Brasília – Projeto ‘Apoio ao aprimoramento da gestão de tecnologias no SUS por meio da plataforma de tradução, intercâmbio e apropriação social do conhecimento’, financiado pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologia e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), através do Termo de Execução Descentralizada nº 43/2016.

Coordenação-geral do projeto de diagramação:

Jorge Otávio Maia Barreto

Coordenação dos subprojetos de diagramação:

Everton Nunes da Silva
Maria Sharmila Aline de Sousa
Viviane Cássia Pereira

Supervisão:

Clementina Corah Lucas Prado – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS
Maria Inez Pordeus Gadelha – SAES/MS
Vania Cristina Canuto Santos – DGITIS/SCTIE/MS

Normalização:

Luciana Cerqueira Brito – Editora MS/CGDI

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da doença de pompe [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2021.

27 p.

Este Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas compreende o conteúdo da Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 13, de 11 de setembro de 2019.

Modo de acesso: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terauteuticas_pompe.pdf

ISBN 978-85-334-2892-8

1. Protocolos clínicos. 2. Diretrizes terapêuticas. 3. Doença de pompe. I. Título.

CDU 612.122

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2020/0357

Título para indexação:

Clinical Practice Guidelines Pompe's disease

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	4
2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)	5
3 DIAGNÓSTICO	5
3.1 Suspeita Clínica	5
3.1.1 Suspeita Clínica DP Precoce	5
3.1.2 Suspeita Clínica DP Tardia	7
3.2 Diagnóstico Laboratorial	8
3.2.1 Atividade da alfa glicosidade ácida	8
3.2.2 Teste genético	8
4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	9
4.2 Critérios de Inclusão para TRE	9
5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	9
5.1 Critérios de Exclusão para TRE	9
6 TRATAMENTO	10
6.1 Tratamento de suporte	10
6.1.1 Contraturas musculares e deformidades dos membros	10
6.1.2 Deformidades da coluna	10
6.1.3 Osteopenia e Osteoporose	11
6.1.4 Distúrbios de sono	11
6.1.5 Insuficiência respiratória	11
6.1.6 Disfagia	11
6.1.7 Anestesia-Cirurgia	12
6.1.8 Aconselhamento genético	12
6.1.9 Outras condições clínicas	12
6.2 Tratamento farmacológico	12
6.2.1 Fármaco	13
6.2.2 Esquema de Administração	13
6.2.3 Tempo de Tratamento – Critérios de Interrupção	13
6.2.4 Benefícios Esperados	14
6.2.5 Casos Especiais	14
6.2.6 Fluxograma de tratamento	15
7 MONITORAMENTO	16
8 GESTÃO E CONTROLE	17
9 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE	18
REFERÊNCIAS	19
APÊNDICE – METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA	21
ANEXO – TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE	26

1 INTRODUÇÃO

A doença de Pompe (DP), também conhecida como glicogenose tipo II ou deficiência de maltase ácida é uma doença genética rara, de acometimento neuromuscular progressivo e frequentemente fatal nas formas mais graves, causada por variantes patogênicas bialélicas no gene *GAA*, localizado no cromossomo 17q25.2-q25.3. Em consequência, existe atividade deficiente da alfa glicosidase ácida (sinônimo: maltase ácida), enzima lisossômica que libera glicose a partir do glicogênio, conforme a demanda de energia celular. A deficiência dessa enzima leva a um acúmulo de glicogênio dentro dos lisossomos e do citoplasma de múltiplos tecidos, incluindo a musculatura lisa, esquelética e cardíaca. Esse acúmulo acaba danificando o funcionamento celular e destruindo as células, por hipertrofia e ruptura dos lisossomos (1-6). Associa-se a esse processo fisiopatológico um acúmulo do material a ser processado pelas vias autofágicas (7).

Mais de 600 variantes patogênicas já foram relatadas no gene *GAA* (8). Como regra, a atividade enzimática correlaciona-se com a idade de início e a taxa de progressão da doença, sendo algumas variantes responsáveis por ausência de atividade enzimática e resultando na DP de início precoce, infantil ou clássica - a forma mais grave da doença. Várias combinações de variantes que resultem em alguma atividade enzimática causam uma doença com início mais tardio e com progressão mais lenta, proporcional à atividade residual da enzima (1).

A DP pode ser classificada em grupos A, B, C e D de acordo com a idade do início dos sintomas, envolvimento cardíaco e velocidade de progressão da doença. A forma com início dos sintomas antes dos 12 meses de idade - grupo A - possui cardiomiopatia hipertrófica, afetando principalmente a parede ventricular esquerda posterior e o septo interventricular, e inclui

pacientes tipicamente classificados como tendo a DP infantil clássica. Foi originalmente descrita por Pompe em 1932, sendo causada pela deficiência completa de alfa glicosidase ácida e tipicamente associada a sintomas mais graves (2). Pode aparecer muito precocemente, ainda intra-útero ou, mais frequentemente, nos primeiros meses de vida, entre 1,6 e 2 meses em média. Caracteriza-se por fraqueza muscular generalizada e cardiomegalia (1). Na ausência de tratamento, a taxa de mortalidade é alta aos 12 meses de vida (9, 10).

Já o grupo B inclui pacientes cujo início dos sintomas ocorre também antes dos 12 meses de idade; no entanto, não têm cardiomiopatia hipertrófica, sendo esses pacientes frequentemente classificados de DP infantil "atípico". Os grupos A e B são também denominados de DP precoce (1). O grupo C tem início dos sintomas após 12 meses de idade, mas ainda na infância, e mescla-se com os fenótipos que surgem até a adolescência (juvenil). As formas mais tardias de manifestação no adulto caracterizam o grupo D. Os grupos C e D têm evolução mais lenta e têm como características clínicas principais a miopatia, a insuficiência respiratória crônica, ausência de cardiomiopatia hipertrófica e um variado espectro de sinais e sintomas (11), sendo denominadas como DP tardia. A apresentação mais comum dessa forma é a fraqueza muscular proximal do tipo de cinturas, de membros inferiores e de tronco; apresentações mais raras incluem síndrome da espinha rígida, fraqueza da musculatura respiratória ou facial, ptose palpebral (uni ou bilateral) e oftalmoplegia. Anormalidades eletrocardiográficas são comuns, incluindo bloqueio completo cardíaco, taquiarritmias supraventriculares e ventriculares (10).

A DP pode aparecer tão tardiamente quanto na segunda ou até na sétima década de vida,

com as mesmas características de fraqueza muscular descritas acima, como se fosse uma distrofia muscular ou polimiosite. Os adultos afetados descrevem, retrospectivamente, sintomas como dificuldade em participar de esportes na infância ou fadiga e dificuldade para levantar, subir escadas ou caminhar, eventualmente podendo não apresentar fraqueza (12).

A incidência global da DP é estimada em 1/40.000, sendo de 1/138.000 para os grupos A e B e de 1/57.000 para os grupos C e D. Influência étnica é identificada, pois a incidência da doença é maior entre afro-americanos (1/12.000) e chineses (1/40.000 a 1/50.000)

(1,3). Dados obtidos a partir de registro internacional de pacientes com DP, independente da forma clínica, mostram que 53/763 (7%) pacientes são acompanhados na América Latina (13). Atualmente há, no Brasil, em torno de 106 pacientes em tratamento pela terapia de reposição enzimática (TRE) com DP (14).

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

2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

E 74.0 Doença de depósito de glicogênio

3 DIAGNÓSTICO

A confirmação do diagnóstico de DP envolve exames bioquímicos e/ou genéticos que deverão ser realizados sempre que houver suspeita clínica e/ou laboratorial dessa doença. **É importante ressaltar que o diagnóstico precoce é fundamental e que, no Brasil, ainda ocorre diagnóstico em estágio avançado da doença (15).**

3.1 Suspeita Clínica

3.1.1 Suspeita Clínica DP Precoce

A DP precoce deve ser suspeitada em indivíduos que apresentem pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas abaixo relacionados, especialmente se em combinação e iniciados durante o primeiro ano de vida (10, 11, 16):

Hipotonia muscular importante, especialmente fraqueza muscular proximal em membros superiores e inferiores e em tronco;

Atraso do desenvolvimento motor;

Insuficiência respiratória grave, avaliada clinicamente;

Cardiomiopatia hipertrófica;

Cardiomegalia;

Disfagia e distúrbios de deglutição;

Macroglossia;

Hepatomegalia;

Irmão de qualquer sexo com DP;

Níveis elevados de creatinoquinase (CK). A CK está uniformemente elevada na DP Precoce, atingindo até 2000 UI/L;

Biópsia muscular com presença de vacúolos citoplasmáticos mostrando aumento da atividade lisossomal à reação pela fosfatase ácida e aumento do conteúdo de glicogênio pela coloração de ácido periódico de Schiff (PAS-positivo).

3.1.2 Suspeita Clínica DP Tardia

A DP tardia possui apresentação clínica distinta, devendo ser suspeitada em indivíduos que apresentem pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas abaixo relacionado, especialmente se combinados e iniciados após 12 meses de idade (1, 10, 11, 16, 17):

Fraqueza muscular proximal progressiva, especialmente em tronco e membros inferiores;

Levantar da posição em decúbito através de uma rotação do corpo lateral;

Sinal de *Gowers*;

Escápula alada, atrofia do músculo paraespinal;

Síndrome da espinha rígida;

Fraqueza facial ou ptose palpebral (uni ou bilateral), oftalmoplegia;

Alterações eletrocardiográficas como taquiarritimias ventriculares e supraventriculares, síndrome Wolff–Parkinson–White;

Irmão de qualquer sexo com DP;

Progressão de sintomas respiratórios para insuficiência respiratória por fraqueza muscular diafragmática e intercostal, desencadeados por infecção, cirurgias ou aspiração;

Níveis elevados de creatinoquinase (CK): A CK está elevada na forma juvenil (grupo C), podendo estar normal na DP Tardia (grupo D);

Níveis elevados de transaminases hepáticas [alanina aminotransferase ou transaminase glutâmico pirúvica – (ALT/TGP) e aspartato aminotransferase ou transaminase oxalacética (AST/TGO)] e lactato desidrogenase (LDH), com a gama glutamiltransferase (gama GT) normal;

Eletromiografia (EMG) com características miopáticas (6,17). O EMG deve preferencialmente avaliar a musculatura paraespinal ou esternocleidomastóideo¹¹;

Biópsia muscular com presença de vacúolos citoplasmáticos mostrando aumento da atividade lisossomal à reação pela fosfatase ácida e aumento do conteúdo de glicogênio pela coloração de ácido periódico de Schiff (PAS-positivo) (1,6,18);

3.2 Diagnóstico Laboratorial

3.2.1 Atividade da alfa glicosidase ácida

O diagnóstico da DP pode ser suspeito medindo-se a atividade da alfa glicosidase ácida em papel filtro nos pacientes com quadro clínico compatível (19-21) e valores de referência na população brasileira estão disponíveis (21), porém, esse resultado deve ser confirmado por meio da medida da enzima alfa glicosidase ácida em outro tecido, uma vez que a sensibilidade e especificidade do teste em papel filtro dependem, entre outros, do método utilizado e de condições de transporte e armazenamento (1). É na cultura de fibroblastos de pele que há maior atividade enzimática e é este o tecido considerado “padrão-ouro” para o diagnóstico. Os linfócitos purificados também são utilizados (1). Devido ao fato de que os ensaios enzimáticos também apresentam limitações para discriminar entre pseudodeficiência, heterozigotos e homozigotos/heterozigotos compostos afetados, a análise genética pode ser indicada para estabelecer o diagnóstico (22).

3.2.2 Teste genético

A análise do gene *GAA* não é sempre necessária, mas está principalmente indicada nas seguintes situações: atividade enzimática próxima ao normal e quadro clínico suspeito; suspeita de pseudodeficiência (22); conse-

lhamento genético; investigação de irmãos de pacientes cujas variantes patogênicas já tenham sido identificadas (23). Além disso, o genótipo pode auxiliar na predição do quadro clínico associado e na ocorrência de eventos adversos à TRE (24).

Entre os pacientes com DP Precoce, por exemplo, o *status* do material imunológico com reatividade cruzada (CRIM) é um importante preditor de resposta à TRE e de mortalidade e pode ser predito a partir do genótipo do paciente. Nos pacientes identificados como tendo *status* CRIM negativo (CRIM-), nenhuma proteína *GAA* é sintetizada. Assim, a alfa-glicosidase é reconhecida como uma proteína estranha pelo sistema imunológico nesses pacientes, resultando no desenvolvimento de altos títulos de anticorpos neutralizantes que tornam a TRE ineficaz, com maior chance de eventos adversos (10). Um estudo que analisou as variantes do gene *GAA* em 243 pacientes com DP precoce mostrou que a maioria dos pacientes CRIM- eram homozigotos ou heterozigotos compostos para variantes sem sentido e/ou com alteração da fase de leitura, resultando em códons de parada prematuros ou deleções com vários éxons e, conseqüentemente, em falta de produção da proteína. Por outro lado, a maioria dos pacientes CRIM+ apresentou 1 ou 2 variantes de tipo *missense* ou deleção que não alterava a fase de leitura (10, 25). A determinação do CRIM é disponível como pesquisa em centros internacionais. Na prática clínica, usa-se o genótipo para sua predição.

4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo todos os pacientes com DP precoce (grupos A e B) ou tardia (grupos C e D) que apresentarem pelo menos **UM** dos sinais **OU** sintomas descritos no item 3.1 (Suspeita Clínica), **E** confirmação do diagnóstico de acordo com um dos critérios abaixo relacionados:

Atividade da enzima alfa glicosidase ácida <10% do limite inferior dos valores de referência em fibroblastos ou leucócitos, com atividade da enzima de referência, avaliada na mesma amostra e pelo mesmo método, apresentando valores normais; E/OU

Presença de variantes patogênicas em homozigose ou heterozigose composta no gene *GAA* (6).

4.2 Critérios de Inclusão para TRE

Poderão fazer uso de alfa-*alglicosidase* todos os indivíduos com diagnóstico de DP (conforme item 3) do **tipo precoce (início dos sintomas até 12 meses de idade)**.

5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes sem o diagnóstico confirmatório de DP.

5.1 Critérios de Exclusão para TRE

Serão excluídos do tratamento específico com alfa-*alglicosidase* os pacientes que se apresentarem nas seguintes situações:

Apresentarem a forma DP tardia;

Condição médica irreversível e que implique em sobrevida provavelmente inferior a 6 meses, como resultado da DP ou de outra doença associada, em acordo entre mais de um especialista e atestada através de laudo médico;

Idade acima de 18 anos e que, após serem informados sobre os potenciais riscos e benefícios associados ao tratamento com alfa-*alglicosidase*, recusarem-se a serem tratados;

Histórico de falha de adesão, desde que previamente inseridos, sem sucesso, em ação educativa específica para melhora de adesão, ou seja, pacientes que, mesmo após essa intervenção, não comparecerem a pelo menos 50% do número de consultas ou de avaliações previstas em um ano.

6 TRATAMENTO

6.1 Tratamento de suporte

O tratamento de suporte deve ser oferecido a todo paciente com DP, independente da forma clínica, idade ou estágio da doença.

O paciente deve ser acompanhado por equipe multidisciplinar experiente já que a doença é multissistêmica (1,11,17) e deve ser dirigido predominantemente para as manifestações respiratórias. As sessões de fisioterapia motora, pela fraqueza muscular, deverão ser igualmente recomendadas, e para cirurgia de alterações articulares secundárias ao acometimento muscular, as equipes de ortopedia e fisioterapia deverão ser consultadas.

A fim de diminuir as exacerbações respiratórias, imunização com vacina contra influenza e doença pneumocócica está indicada. Além disso, quando ocorrerem, devem receber tratamento o mais precocemente possível, para, assim, diminuir riscos de complicações. Por fim, comorbidades como asma (tratamento estabelecido em PCDT específico) (26) e cardiopatia também devem ser tratadas adequadamente, com vistas a minimizar seu impacto na doença de base (17). Por apresentarem dificuldade para tossir, manobras de remoção das secreções, tanto manuais quanto por aspiração, podem ser utilizadas (11).

Com vistas a preservar e otimizar a função muscular, prevenindo ou minimizando complicações secundárias e aumentando o benefício da TRE, a reabilitação deve incluir fisioterapia motora e respiratória, além de manejo nutricional e de acompanhamento com as demais especialidades acima citadas (11,17). Não há diretrizes específicas para o fortalecimento muscular ou exercícios terapêuticos para indivíduos com DP.

Exercício aeróbico submáximo parece melhorar força e função muscular por aumentar

o *clearance* do glicogênio acumulado (17), devendo sempre ser recomendado e programado por um profissional de reabilitação com experiência na prática dessas atividades e na DP. Deve-se iniciar com intensidade leve, permitindo períodos de repouso, com aumento gradual até a intensidade moderada, atingindo níveis aeróbicos até 60-70% do esforço máximo, 3 a 5 dias por semana (11,17). Uma vez que exercícios podem impor riscos ao comprometimento pulmonar desses pacientes, uma avaliação prévia por pneumologista é recomendada (17).

6.1.1 Contraturas musculares e deformidades dos membros

Um programa preventivo de alongamentos diários deve ser iniciado precocemente e fazer parte da rotina do paciente, com vistas a prevenir e lentificar o desenvolvimento de contraturas musculares ou deformidades. Quando iniciados antes das alterações iniciarem, são mais efetivos, uma vez que são menos dolorosos (11,17). Órteses podem ser utilizadas como dispositivos corretivos complementares, já que o posicionamento correto do paciente tanto em pé quanto na cadeira de rodas auxilia a prevenir dor crônica, assim como lesões de pele e escaras (11,17), podendo ainda apresentar impacto positivo sobre a função cardíaca, respiratória e motora dos pacientes quando adequadamente indicada.

6.1.2 Deformidades da coluna

Pacientes com DP podem desenvolver escoliose grave devido à fraqueza e à atrofia muscular. Até o momento, permanece como melhor opção para o tratamento da escoliose o tratamento cirúrgico, similar ao que é empregado em outras doenças neuromusculares.

Nestas doenças, o tratamento é indicado para pacientes com ângulo de Cobb entre 30 e 40 graus; recomenda-se que o mesmo critério seja usado em pacientes com DP. É essencial que haja monitoramento da função respiratória, avaliando-se o risco pré-operatório; nos pacientes de maior risco, recomenda-se o uso noturno de suporte ventilatório para minimizar o risco da cirurgia. No pós-operatório, torna-se necessário o uso agressivo de ventilação mecânica, de modo a diminuir a morbidade. Além disso, após a cirurgia, deve-se fazer uso precoce de fisioterapia, mobilização (quando houver estabilidade do quadro clínico), controle da dor e higiene pulmonar. Não há comprovação de que o reparo cirúrgico das deformidades espinhais melhore a função pulmonar; ao invés disso, deve-se ter como o objetivo a melhora da postura sentada, o que permitirá o uso efetivo de cadeira de rodas, beneficiando a qualidade de vida do paciente (17).

6.1.3 Osteopenia e Osteoporose

Devido à presença de redução da densidade mineral óssea, recomenda-se a avaliação sistemática do equilíbrio e do risco de queda desses pacientes, com vistas a reduzir a ocorrência de fraturas. Uso de equipamentos de auxílio da marcha, como bengalas ou andadores também são recomendáveis. Suplementos de vitamina D e carbonato de cálcio devem ser utilizados quando houver alteração na densitometria óssea (11,17). O tratamento de osteoporose deve seguir as recomendações de PCDT específico (27).

6.1.4 Distúrbios de sono

Durante o sono, pode ser ofertado oxigênio suplementar em casos de hipóxia, porém acompanhamento com oximetria de pulso está indicado (11,17). Recomenda-se avaliação pneumológica para adequado manejo das complicações associadas.

6.1.5 Insuficiência respiratória

Deve-se evitar intubação orotraqueal temporária para procedimentos sempre que possível, em vistas da dificuldade de reverter necessidade de ventilação mecânica nesses pacientes (1). Entretanto, suporte ventilatório pode ser necessário, conforme indicação clínica (1), preferencialmente instalado de forma precoce a fim de prevenir quadro de insuficiência ventilatória crônica, o qual aumenta o risco de morte. Eventualmente, sobretudo em quadros de exacerbação infecciosa aguda, pode também ser necessário o suporte ventilatório invasivo. A ventilação, quando indicada, deve ser realizada por uma equipe com experiência em suporte ventilatório de pacientes com doenças neuromusculares e eles devem ser extubados assim que possível. É importante sempre excluir atelectasias como causa da insuficiência ventilatória, especialmente em crianças (1).

6.1.6 Disfagia

O acompanhamento com fonoaudiólogo é essencial para avaliar o risco de aspiração, com realização de fluoroscopia conforme indicação clínica, podendo ser necessária gastrostomia em alguns casos graves (1,11,17). A gastrostomia percutânea endoscópica (GPE) é um procedimento que visa proporcionar acesso prolongado aos alimentos para pacientes que são incapazes de manter uma ingesta alimentar adequada ou uma energia calórica adequada. A GPE é indicada para pacientes com doença grave, disfagia, risco de aspiração, perda de peso (> 10% em um ano) ou FVC <40%. O Ministério da Saúde brasileiro estabeleceu (Portaria GM/MS No. 343 e No. 120) mecanismos para a implementação de centros de assistência e centros de referência de alta complexidade para terapia nutricional como parte do SUS, e estabeleceu seus aspectos técnicos

e requisitos operacionais (código de procedimento 98.003.02-0). A gastrostomia envolve, muitas vezes, a anestesia geral, que limita seu uso em pacientes com DP (ver Anestesia / Cirurgia) e precisa ser muito bem indicada. A principal indicação de GPE na prática clínica diária é para a nutrição enteral para pacientes com DP e importante disfagia (11).

6.1.7 Anestesia-Cirurgia

A equipe médica deve estar atenta para uma série de recomendações quando indicar uma cirurgia para pacientes com DP, pois o aumento do risco de complicações envolvendo anestesia é reconhecido (1,11). Pacientes com doenças neuromusculares em geral devido ao seu metabolismo podem ter um risco maior de eventos adversos a anestésicos, especialmente à combinação de halotano e succinilcolina. As seguintes diretrizes são recomendadas para procedimentos cirúrgicos na DP (todos os grupos):

- Realizar procedimentos anestésicos somente quando necessário;
- Combinar todos os procedimentos cirúrgicos de forma simultânea que requeiram anestesia para reduzir o risco de exposição ao anestésico;
- Evite a intubação traqueal e, se indicado, certifique-se de que é realizado por um profissional experiente;
- Realizar uma supervisão intra-operatória rigorosa;
- Use agentes inalatórios em pacientes não graves;
- Evite agentes despolarizantes devido ao risco de hipercalemia;
- Monitorar o volume de fluido circulante;
- Sempre que possível, realize cirurgia em centros com profissionais experientes com o manejo da DP.

6.1.8 Aconselhamento genético

Por se tratar de doença genética, com risco de recorrência aumentado, a família e o paciente devem ser inseridos, assim que possível, em processo de aconselhamento genético a ser coordenado por profissional habilitado, usualmente médicos geneticistas.

6.1.9 Outras condições clínicas

Uma vez que a fraqueza muscular pode levar a dificuldades na fonação, e conseqüentemente levar a maior esforço respiratório, adequada avaliação e tratamento dessas condições devem fazer parte do manejo dos pacientes com DP. Além disso, desnutrição é uma comorbidade frequentemente presente e também pode contribuir para piora da mobilidade e da fraqueza muscular. Para manejo nutricional e alimentar, é importante assegurar 30% do aporte calórico total em proteínas, especialmente na forma tardia da doença, e deve ser realizado com o apoio de nutricionista com experiência em doenças metabólicas (1, 10, 11, 17).

6.2 Tratamento farmacológico

A prevenção primária das manifestações clínicas e o tratamento das manifestações já estabelecidas na DP são realizados com a TRE para a forma precoce, administrando-se ao paciente uma maltase ácida recombinante humana (alfa-amiloglicosidase) produzida em células de ovário de hamsters chinês (CHO) (1,11). O tratamento é recomendado independentemente da necessidade ou não de suporte ventilatório para todos os pacientes que apresentem pelo menos uma das manifestações clínicas mencionadas no item 3.1 e conforme critérios de inclusão para TRE (conforme item 4.1).

Alguns estudos já avaliaram o benefício de associar exercício físico à TRE, ainda sem evidência suficiente para indicar sua associação

(28,29). O uso de pré-medicação pode ser considerado mesmo na ausência de reações à infusão, especialmente nos casos mais graves (1).

6.2.1 Fármaco

- Alfa- α -glicosidase ácida: frasco-ampola com 50 mg de pó liofilizado

6.2.2 Esquema de Administração

- Alfa- α -glicosidase: 20 mg/ kg, via intravenosa, a cada 15 dias.

Cada frasco deve ser reconstituído com 10,3 mL de água para injeção (concentração final de 5 mg/mL) e, após, diluído em solução de cloreto de sódio 0,9 % até uma concentração final entre 0,5 mg e 4 mg/mL. A administração deve ser lenta, através de bomba de infusão IV. Iniciar com uma taxa de infusão de 1 mg/kg/hora e aumentar gradualmente para 2 mg/kg/hora a cada 30 minutos até o máximo de 7 mg/kg/hora (1).

Monitorizar a infusão a cada 15 minutos, especialmente em relação ao sistema cardio-respiratório, avaliando a ausculta respiratória, as frequências respiratória e cardíaca e a pressão arterial antes e durante a infusão (1). A infusão deve ser feita em ambiente hospitalar ou ambulatorial. Infusões domiciliares podem ser consideradas após 6 meses de tratamento sem intercorrências.

6.2.3 Tempo de Tratamento – Critérios de Interrupção

O tempo de tratamento não é pré-determinado, mas, a princípio, devido às características da doença e à ausência de tratamento específico alternativo, deve ser mantido por toda a vida do paciente. Recomenda-se que a TRE seja interrompida na ocorrência de pelo menos uma das seguintes situações (1,10,30,31):

- a. Em pacientes que iniciarão tratamento ou que estão em tratamento há menos de um ano: quando não houver redução da massa do VE após um ano de tratamento em pelo menos 62 g/m² ou de 4 pontos (escore Z) ou que desenvolverem aumento de massa de VE após início do tratamento, quando este não estava presente;
- b. Em pacientes que estão em tratamento há mais de um ano: quando houver aumento de massa de VE em relação ao exame realizado no mês 12 após início do tratamento;
- c. Pacientes que desenvolverem condição irreversível que implique em morte iminente, cujo prognóstico não se alterará devido ao uso da TRE, como resultado da DP ou de outra doença associada, em acordo entre mais de um especialista e atestada através de laudo médico;
- d. Pacientes que não apresentarem pelo menos 50% de adesão ao número de infusões previstas em um ano; ou ao número de consultas previstas em um ano; ou ao número de avaliações previstas em um ano com o médico responsável pelo seguimento do paciente, desde que previamente inseridos, sem sucesso, em programa específico para melhora de adesão, ou seja, pacientes que mesmo após o programa não comparecerem a pelo menos 50% do número de infusões, consultas ou de avaliações previstas em um ano;
- e. Pacientes que apresentarem hipersensibilidade ou reação adversa grave (choque anafilático, risco de óbito) ao uso da alfa- α -glicosidase, que não podem ser controlados com segurança utilizando medidas terapêuticas e preventivas apropriadas;
- f. Pacientes com idade > 18 anos e que, após devidamente informados sobre os riscos e benefícios de sua decisão, optarem por não mais se submeterem ao tratamento com TRE com alfa- α -glicosidase.

Os critérios de interrupção do tratamento devem ser apresentados, de forma clara, aos pais/paciente ou aos responsáveis quando a TRE estiver sendo considerada e antes de iniciá-la. Durante o acompanhamento clínico do paciente em TRE, os parâmetros de resposta terapêutica à TRE deverão ser avaliados periodicamente e discutidos com os pais/paciente ou responsáveis. No caso de interrupção por falha de adesão, paciente e familiares deverão ser inseridos em programa específico para melhora de adesão, e poderão retornar ao tratamento caso haja comprometimento explícito de seguimento das recomendações médicas.

Eventos adversos

A alfa-*glucosidase* é segura como TRE em pacientes com DP precoce, uma vez que a maioria dos eventos adversos (EA), apesar de frequente, é leve à moderada, resolvidos com tratamentos sintomáticos ou com redução da

velocidade de infusão ou pausa. Os EA mais comuns são urticária ou rash cutâneo, febre, alterações nos sinais vitais (dessaturação, alterações em pressão arterial ou frequência cardíaca) e broncoespasmo.

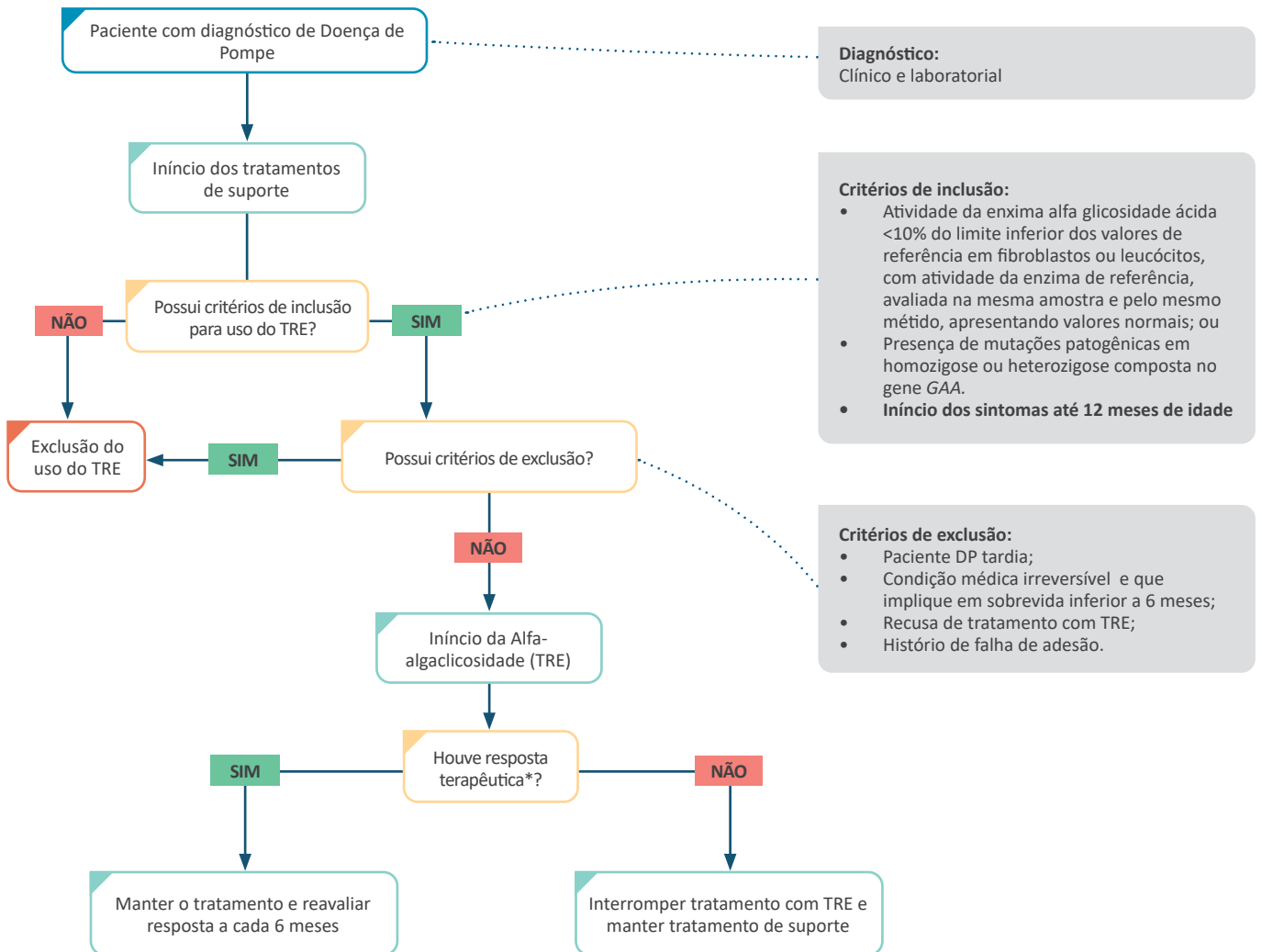
6.2.4 Benefícios Esperados

Em pacientes com DP precoce, a TRE reduz a massa de VE, com benefício na cardiomiopatia, e aumenta o tempo para início de ventilação. Além disso, a TRE aumenta a sobrevivência dos pacientes em tratamento.

6.2.5 Casos Especiais

Os pacientes que já estiverem recebendo TRE no momento da implementação deste Protocolo deverão ser reavaliados em relação aos critérios de inclusão ou exclusão, para decisão sobre continuidade ou suspensão do medicamento.

6.2.6 Fluxograma de tratamento



*1. Redução de massa do VE após 1 ano do tratamento em pelo menos 62gm/m² ou de 4 pontos (escore z) ou aumento de massa de VE após o início do tratamento, quando esta não estava presente; 2. Desenvolvimento de condição irreversível que implique em morte iminente, cujo prognóstico não se alterará devido ao uso da TRE, como resultado da DP ou de outra doença associada; 3. Falta de adesão ao tratamento; ou 4. Hipersensibilidade ou reação adversa grave (choque anafilático, risco de óbito) ao uso da TRE.

7 MONITORAMENTO

Devido à heterogeneidade clínica, alguns pacientes com DP não conseguirão executar todos os testes, sendo recomendados na medida do possível e conforme indicação clínica para avaliação da gravidade do paciente, assim como padrão motor, respiratório e funcional. Além da avaliação já realizada para auxí-

lio diagnóstico, sugere-se ainda a realização da avaliação complementar demonstrada no Quadro 1 (1). Para as avaliações cuja periodicidade não está estabelecida abaixo, a periodicidade das avaliações é determinada conforme avaliação clínica semestral ou indicação específica se houver intercorrências.

Quadro 1 – Programa mínimo de avaliações para seguimento clínico dos pacientes com DP Precoce, em tratamento específico ou não (1)

Avaliações	Avaliação Inicial	A cada 6 meses*	Anualmente*
Atividade enzimática	x		
História médica	x	x	
Genotipagem	x		
Revisão do número de infusões realizadas no período		x	
Determinação da adesão ao acompanhamento/tratamento	x	x	
Peso / Altura / Estado nutricional	x	x	
Pressão Arterial ⁵	x	x	
Exame Neurológico**	x	x	
Audiometria	x		
Avaliação de disfagia	x		x
Radiografia de tórax e coluna	x		
Ecocardiograma	x		x
Eletrocardiograma	x		
Polissonografia	x		
Avaliação com Pneumologista	x		x

Fonte: Autoria própria.

*Para pacientes em TRE. As demais avaliações devem ser realizadas em períodos determinados pelo médico assistente. ⁵A partir de 3 anos ** A força deve ser avaliada por dinamometria.

Quadro 2 – Programa mínimo de avaliações para seguimento clínico dos pacientes com DP Tardia, em tratamento de suporte (1)

Avaliações	Avaliação Inicial	A cada 6 meses	Anualmente
Atividade enzimática	x		
História médica	x	x	
Genotipagem	x		
Determinação da adesão ao acompanhamento/tratamento	x	x	
Peso / Altura / Estado nutricional	x	x	
Pressão Arterial ⁵	x	x	
Exame Neurológico**	x	x	
Audiometria	x		
Avaliação de disfagia	x		x
Densitometria óssea***	x		
Radiografia de tórax e coluna	x		
Ecocardiograma	x		
Eletrocardiograma	x		x
Espirometria (a partir de 6 anos)	x		
Polissonografia	x		
Avaliação com Pneumologista	x		x

Fonte: Autoria própria.

As demais avaliações devem ser realizadas em períodos determinados pelo médico assistente. ⁵A partir de 3 anos ** A força deve ser avaliada por dinamometria.

***A cada 2 anos para pacientes com mais de 10 anos de idade.

8 GESTÃO E CONTROLE

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

Recomenda-se que o tratamento da DP seja feito por equipe em serviços especializados, para fins de diagnóstico e de acompanhamento dos pacientes e de suas famílias. Como o controle da doença exige experiência e familiaridade com manifestações clínicas associadas, convém que o médico responsável tenha

experiência e seja treinado nessa atividade. Para a administração de medicamentos biológicos intravenosos, é essencial o atendimento centralizado, para maior racionalidade do uso e avaliação da efetividade dos medicamentos. A infusão deve ser feita em ambiente hospitalar ou ambulatorial. Infusões domiciliares podem ser consideradas após seis meses de tratamento sem intercorrências.

No Quadro 3 estão especificados os códigos e procedimentos da Tabela Unificada a serem utilizados neste Protocolo.

Quadro 3 – Códigos e Procedimentos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS

Código	Procedimento
03.01.01.021-8	Avaliação clínica de diagnóstico de doenças raras eixo I: 3 - erros inatos de metabolismo
02.02.10.019-7	Ensaio enzimático em tecido cultivado para diagnóstico de erros inatos do metabolismo (código referente a atividade da alfa glicosidase ácida)
02.02.01.016-3	Dosagem de alfa-1-glicoproteína ácida
02.02.10.011-1	Identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases

Fonte: Autoria própria.

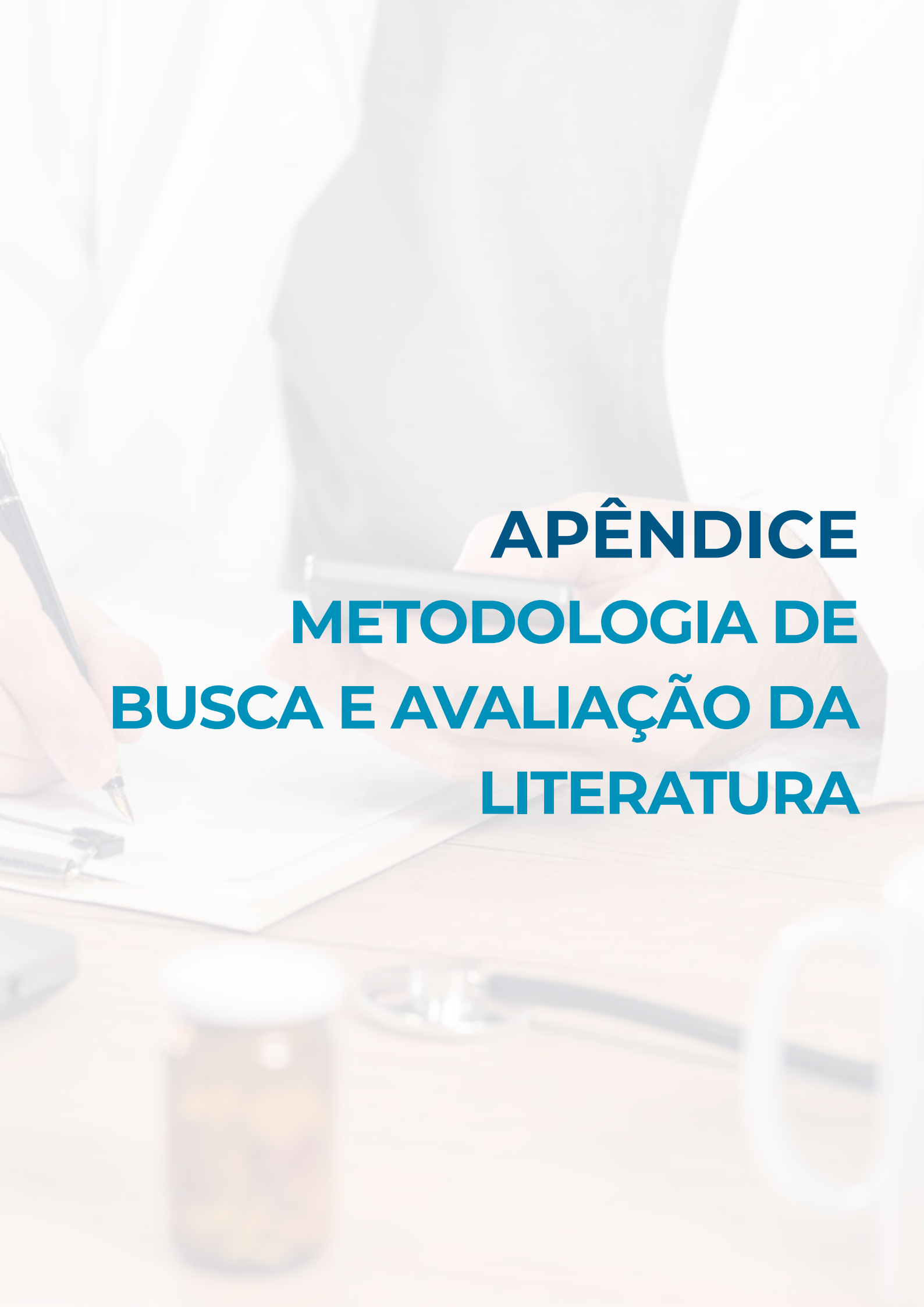
9 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste PCDT, bem como critérios para interrupção do tratamento, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

REFERÊNCIAS

1. LLERENA, J. C. *et al.* The Brazilian consensus on the management of Pompe disease. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, MO, v. 155, p. S47-S56, 2009. Suppl. 4.
 2. LEVINE, J. C. *et al.* Cardiac remodeling after enzyme replacement therapy with acid alpha-glucosidase for infants with Pompe disease. **Pediatric Cardiology**, New York, v. 29, n. 6, p. 1033-1042, 2008.
 3. SLONIM, A. E. *et al.* Modification of the natural history of adult-onset acid maltase deficiency by nutrition and exercise therapy. **Muscle Nerve**, New York, v. 35, n. 1, p. 70-77, 2007.
 4. GEEL, T. M. *et al.* Pompe disease: current state of treatment modalities and animal models. **Molecular Genetics and Metabolism**, Orlando, v. 92, n. 4, p. 299-307, 2007.
 5. WINCHESTER, B. *et al.* Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an International consensus meeting. **Molecular Genetics and Metabolism**, Orlando, v. 93, n. 3, p. 275-281, 2008.
 6. BEMBI, B. *et al.* Diagnosis of glycogenosis type II. **Neurology**, Hagerstown, MD, v. 71, n. 23, p. S4-S11, 2008. Suppl. 2.
 7. NASCIMBENI, A. C. *et al.* The role of autophagy in the pathogenesis of glycogen storage disease type II (GSDII). **Cell Death and Differentiation**, London, v. 19, n. 10, p. 1698-1708, 2012.
 8. INSTITUTE OF MEDICAL GENETICS IN CARDIFF. **The Human Gene Mutation Database**. ©2017. Disponível em: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>. Acesso em: 31 dez. 2020.
 9. KISHNANI, P. S. *et al.* A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, MO, v. 148, n. 5, p. 671-676, 2006.
 10. TARNOPOLSKY, M. *et al.* Pompe Disease: Diagnosis and Management. Evidence-Based Guidelines from a Canadian Expert Panel. **The Canadian Journal of Neurological Sciences**, Cambridge, v. 43, n. 4, p. 472-485, 2016.
 11. LLERENA JUNIOR, J. C. *et al.* Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 74, n. 2, p. 166-176, 2016.
 12. MARRONE, C. D.; RODRIGUES, T. Late-Onset Pompe Disease (Juvenile-Onset Form) with Elevated CK, Fatigue, and Muscular Pain After Exercise, Without Weakness. **Journal of Neuromuscular Diseases**, Amsterdam, v. 2, n. s1, p. S25, 2015.
 13. MARTINS, A. M. *et al.* Utility of rare disease registries in latin america. **Journal of Inherited Metabolic Disorders Reports**, Berlin, v. 1, p. 111-115, 2011.
 14. LLERENA, J. C. **Comunicação pessoal**. [S. l. : s. n.], 2018.
 15. SIXEL, B. S. *et al.* Respiratory manifestations in late-onset Pompe disease: a case series conducted in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, DF, v. 43, n. 1, p. 54-59, 2017.
 16. BHENGU, L. *et al.* Diagnosis and management of Pompe disease. **South African Medical Journal**, Cape Town, v. 104, n. 4, p. 273-274, 2014.
 17. CUPLER, E. J. *et al.* Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. **Muscle Nerve**, New York, v. 45, n. 3, p. 319-333, 2012.
 18. WERNECK, L. C. *et al.* Muscle biopsy in Pompe disease. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 71, n. 5, p. 284-289, 2013.
-

19. CASTILHOS, C. D. *et al.* Determination of the lysosomal hydrolase activity in blood collected on filter paper, an alternative to screen high risk populations. **Gene-combis**, Amsterdam, v. 536, n. 2, p. 344-347, 2014.
 20. BRAND, G. D. *et al.* Diagnosing lysosomal storage diseases in a Brazilian non-newborn population by tandem mass spectrometry. **Clinics**, São Paulo, v. 68, n. 11, p. 1469-1473, 2013.
 21. MÜLLER, K. B. *et al.* Reference values for lysosomal enzymes activities using dried blood spots samples - a Brazilian experience. **Diagnostic Pathology**, [London], v. 5, p. 65, 2010.
 22. BRAVO, H. *et al.* Investigation of newborns with abnormal results in a newborn screening program for four lysosomal storage Diseases in Brazil. **Molecular Genetics and Metabolism Reports**, New York, v. 12, p. 92-97, 2017.
 23. GRZESIUK, A. K. *et al.* Homozygotic intronic GAA mutation in three siblings with late-onset Pompe's disease. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 68, n. 2, p. 194-197, 2010.
 24. KROOS, M. *et al.* Update of the Pompe disease mutation database with 107 sequence variants and a format for severity rating. **Human Mutation**, New York, v. 29, n. 6, p. E13-E26, 2008.
 25. BALI, D. S. *et al.* Predicting cross-reactive immunological material (CRIM) status in Pompe disease using GAA mutations: lessons learned from 10 years of clinical laboratory testing experience. **American Journal of Medical Genetics**. Part C, Seminars in Medical Genetics, Hoboken, NJ, v. 160C, n. 1, p. 40-49, 2012.
 26. BRASIL. Ministério da Saúde. **Asma**. Brasília, DF: Conitec, 2014. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/22/PT-SAS-N---1317-alterado-pela-603-de-21-de-julho-de-2014.pdf>. Acesso em: 31 dez 2020.
 27. BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 224, de 26 de março de 2014**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. Brasília, DF: MS, 2014. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-osteoporose-2014.pdf>. Acesso em: 31 dez. 2020.
 28. TERZIS, G. *et al.* Effects of exercise training during infusion on late-onset Pompe disease patients receiving enzyme replacement therapy. **Molecular Genetics and Metabolismo**, Orlando, v. 107, n. 4, p. 669-673, 2012.
 29. SILVA, R. M. *et al.* Effects of Exercise Training on Functional Capacity and Quality of Life in a Patient with Late-Onset Pompe Disease Receiving Enzyme Replacement Therapy. **Journal of Neuromuscular Diseases**, Amsterdam, v. 2, n. s1, p. S33, 2015.
 30. GIUGLIANI, R. *et al.* [Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidoses I, II and VI: recommendations from a group of Brazilian F experts]. **Revista da Associação Médica Brasileira** (1992), São Paulo, v. 56, n. 3, p. 271-277, 2010.
 31. VAN DER PLOEG, A. T. *et al.* European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. **European Journal of Neurology**, Oxford, v. 24, n. 6, p. 768-e31, 2017.
-



**APÊNDICE
METODOLOGIA DE
BUSCA E AVALIAÇÃO DA
LITERATURA**

1. Escopo e finalidade da Diretriz

A fim de dar início ao processo de elaboração do PCDT, foi realizada uma reunião de escopo com o comitê gestor e grupo elaborador do protocolo no dia 12 de dezembro de 2016, no Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), onde foram estabelecidas as perguntas de pesquisa para elaboração do PCDT de doença de Pompe.

Essa reunião presencial contou com a presença de seis membros do Grupo Elaborador, sendo um especialista e cinco metodologistas, além de um representante da sociedade médica, três representantes de organização de pacientes, cinco especialistas em genética e neurologia e dois representantes do Comitê Gestor.

A dinâmica da reunião foi conduzida com base na estrutura de PCDT definida pela Portaria nº 375, de 10 de novembro de 2009. Cada seção do PCDT foi discutida entre o Grupo Elaborador com o objetivo de revisar as condutas clínicas e identificar as tecnologias que poderiam ser consideradas nas recomendações.

Foi estabelecido que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não teriam questões de pesquisa definidas por se tratar de práticas clínicas estabelecidas, exceto em casos de incertezas atuais sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Além dos representantes do Ministério da Saúde do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde (DGITIS/MS), o Quadro 1 abaixo informa os participantes no desenvolvimento deste protocolo, sendo metodologistas do HAOC, colaboradores e especialistas no tema.

Grupo Elaborador

Quadro 1 – Participantes no desenvolvimento do PCDT

Nomes
Alicia Dorneles Dornelles
Ida Vanessa Doederlein Schwartz
Bárbara Corrêa Krug
Candice Beatriz Treter Gonçalves
Beatriz Antunes de Mattos
Paulo Dornelles Picon
Haliton Alves de Oliveira Junior

Fonte: Autoria própria.

Todos os presentes do Grupo Elaborador preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde, como parte dos resultados.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A versão preliminar do texto foi pautada na 77ª Reunião da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada no dia 11 de fevereiro de 2020. Participaram desta reunião representantes do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE) e do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT), da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, bem como representantes do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI/SVS), da Secretaria de Vigilância em Saúde. Além das contribuições recebidas durante a reunião, o documento foi revisado por áreas técnicas da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) e, após a realização dos ajustes/correções apontadas pelos membros da Subcomissão Técnica de PCDT, o documento foi encaminhado para apreciação do Plenário da Conitec.

Consulta pública

O PCDT teve apreciação inicial na 86.ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada nos dias 04 e 05 de março de 2020, ocasião em que os membros presentes emitiram deliberação favorável à proposta de PCDT e recomendaram que o texto fosse submetido à consulta pública para o recebimento de contribuições da sociedade.

A Consulta Pública nº 13/2020 foi realizada entre os dias 26 de março e 14 de abril de 2020. Foram recebidas 328 contribuições no total, sendo 319 de pessoa física e nove de pessoa jurídica. Estas contribuições foram analisadas de modo quantitativo e qualitativo, e os resultados podem ser vistos neste relatório. A apresentação das contribuições da consulta pública foi apresentada na 88ª Reunião da Conitec, no dia 04 de junho de 2020.

O conteúdo integral da consulta pública se encontra disponível na página da CONITEC em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2020/CP_CONITEC_13_2020_PCDT_Pompe.pdf

3. Busca da evidência e recomendações

Com o objetivo de nortear a busca da literatura foi formulada a pergunta estruturada, de acordo com o acrônimo PICO (População, intervenção, comparador e outcomes - desfechos), conforme tabela A. Os desfechos foram definidos a priori com base na sua importância, de acordo com a opinião dos especialistas participantes na reunião de escopo para a elaboração do PCDT da DP.

Pergunta de Pesquisa: O uso da alfa-glicosidase é eficaz e seguro como TRE em pacientes com DP?

Quadro 2 – Pergunta de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo pico

População	Pacientes com DP precoce e tardia
Intervenção	Alfa- <i>glucosidase</i> (em monoterapia)
Comparador	Placebo ou cuidado suporte
Desfechos	<p>Forma precoce: qualidade de vida, sobrevida, tempo para início de ventilação, distúrbio de deglutição, cardiomiopatia, função miocárdica, desenvolvimento neuropsicomotor e segurança.</p> <p>Forma tardia: qualidade de vida, capacidade funcional, sobrevida, tempo em ventilação, avaliação de força em membros superiores, qualidade do sono, distúrbio da deglutição e segurança.</p>

Fonte: Autoria própria.

Os estudos selecionados e a avaliação das evidências estão descritos no Relatório de Recomendação nº 481 de outubro/2019 (28) e disponível no link http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_AlfaAlglucosidase_Pompe.pdf.

4. Elaboração do PCDT

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e o sítio da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) para a identificação das tecnologias disponíveis no Brasil e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas para o tratamento da DP. Foi também realizada busca por diretrizes nacionais e internacionais a respeito da doença.

Não foram encontradas tecnologias disponíveis, já incorporadas ou em avaliação.

As seguintes bases de diretrizes foram consultadas:

- NICE guidelines (<http://www.nice.org.uk/guidance/published?type=CG>);
- National Library of Australia – <http://webarchive.nla.gov.au/gov/>;
- Diretrizes Associação Médica Brasileira (AMB).
- Pubmed/Medline

As diretrizes localizadas foram as seguintes:

- BHENGU, L. *et al.* Diagnosis and management of Pompe disease. **South African Medical Journal**, Cape Town, v. 104, n. 4, p. 273-274, 2014.
- LLERENA, J. C. *et al.* The Brazilian consensus on the management of Pompe disease. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, MO, v. 155, p. S47-S56, 2009. Suppl. 4.
- TARNOPOLSKY, M. *et al.* Pompe Disease: Diagnosis and Management. Evidence-Based Guidelines from a Canadian Expert Panel. **The Canadian Journal of Neurological Sciences**, Cambridge, v. 43, n. 4, p. 472-485, 2016.
- VAN DER PLOEG, A. T. *et al.* European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. **European Journal of Neurology**, Oxford, v. 24, n. 6, p. 768-e31, 2017.

Para elaboração dos critérios diagnósticos, foram utilizados *guidelines* internacionais elaborados por diferentes grupos de especialistas, que são utilizados como consenso nos diversos centros de referência.

Para avaliação de interrupção de tratamento, foi utilizada a seguinte estratégia de busca: “glycogen storage disease type II AND interruption”, sendo apenas um resultado encontrado, listado abaixo. A base de dados buscada foi Medline/PubMed e a referência encontrada não respondia à pergunta definida na reunião de escopo, sendo utilizados os *guidelines* internacionais acima citados para responder à questão.

- An individually, modified approach to desensitize infants and young children with Pompe disease, and significant reactions to alglucosidase alfa infusions.

Para elaboração dos demais itens do PCDT foram utilizadas as buscas, resultados, recomendações e referências constantes no relatório de recomendação da TRE com alfa- alglucosidase no tratamento da DP28.



**ANEXO
TERMO DE
ESCLARECIMENTO E
RESPONSABILIDADE**

ALFA-ALGLICOSIDASE

Eu, _____ (nome do(a) paciente ou seu responsável), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **alfa-alglicosidase**, indicados para o tratamento da **doença de Pompe precoce**.

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

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que os medicamentos que passo a receber podem trazer os seguintes benefícios:

- melhora dos sintomas da doença, como tempo para início de ventilação mecânica, cardiomiopatia e sobrevida;

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

- medicamento classificado na gestação como fator de risco C (estudos em animais não mostraram anormalidades; o medicamento deve ser prescrito com cautela);
- efeitos adversos da alfa-alglicosidase: aqueles relatados em dois ou mais estudos foram calafrios, hipertermia, sintomas gripais, prurido generalizado, broncoespasmo, reações urticariformes e dessaturação.
- contraindicação em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco ou aos 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 a 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

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional do SUS:		
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:		

ISBN 978-85-334-2892-8



9 788533 428928

DISQUE SAÚDE 136

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE DO
MINISTÉRIO DA SAÚDE
BVSMS.SAUDE.GOV.BR



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

Governo
Federal