

## MINISTÉRIO DA SAÚDE

## DOENÇA DE GAUCHER

PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS/MS  
Nº 10 DE 02 DE JULHO DE 2025

## DIAGNÓSTICO

**Manifestações clínicas - pode se distinguir em três formas mais relevantes: DG tipo 1, ou não neuronopática; e os tipos 2 e 3, neuronopáticos.**

**DG tipo 1**

- Esplenomegalia em mais de 90% dos pacientes.
- Hepatomegalia (60% a 80% de casos).
- Lesões focais no fígado e/ou baço (40% dos pacientes).
- Fadiga (50%).
- Trombocitopenia (60% a 90% dos casos), a qual pode ocasionar sangramentos e condições de coagulação.
- Anemia (20% a 50% dos casos).

Em crianças, é possível e comum haver retardo de crescimento e puberdade. Pode ocorrer acometimento ósseo, o que causa dor aguda e/ou crônica, predominantemente na pelve e membros inferiores. Crises de dor óssea aguda são mais comuns em crianças, associadas a inflamação local, febre moderada (38 °C) e leucocitose, com duração de 7 a 10 dias.

É possível também envolvimento pulmonar devido à infiltração por células de Gaucher, com desenvolvimento de doença intersticial e até fibrose, doença restritiva do pulmão secundária a formação espinhal, ou hipertensão arterial pulmonar.

**DG tipo 2**

A apresentação clínica de DG tipo 2 ocorre com comprometimento neurológico precoce e grave com início aos 3 a 6 meses de idade e envolvimento sistêmico (hepatoesplenomegalia).

A seguinte tríade pode ser sugestiva da doença:

- (a) rigidez de pescoço e tronco (opistótono),
- (b) sinais bulbares (distúrbios de deglutição),
- (c) paralisia oculomotora (com estrabismo bilateral fixo temporário, que evolui rapidamente para paralisia do olhar horizontal).

Outros sinais são a presença de esplenomegalia, trombocitopenia, retardo no crescimento (30% de casos), e até caquexia.

O desenvolvimento psicomotor da criança pode ser alterado, com ocorrência de convulsões, as quais não são resolvidas por medicamentos antiepilépticos.

Outros sinais são a presença de esplenomegalia, trombocitopenia, retardo no crescimento (30% de casos), e até caquexia.

Na DG tipo 2, não há acometimento ósseo.

A idade média de sobrevida de 11,7 meses (variação de 2 a 25 meses). As principais causas de morte estão relacionadas aos sintomas pulmonares (DG-pneumopatia) e a aspiração causada pela DG ou o agravamento de condições respiratórias, como apneia central.

A DG fetal é a forma mais rara (<1%) e mais grave da DG tipo 2; a morte ocorre frequentemente no útero ou logo após o nascimento.

**DG tipo 3**

Caracteriza-se por manifestações viscerais, além de envolvimento neurológico oculomotor, geralmente antes dos 20 anos.

É possível que o único sintoma neurológico seja a oftalmoplegia horizontal.

É possível que ocorram vários sinais neurológicos, incluindo epilepsia mioclônica progressiva (16% dos pacientes), ataxia cerebelar ou espasticidade (20% a 50% dos pacientes) e até demência.

Pode ocorrer cifose grave e progressiva, além de envolvimento cardíaco (calcificação de válvula), envolvimento da córnea e hidrocefalia (pacientes com genótipo c.1342G>C/ D409H). Em pacientes sem diagnóstico específico da DG, este Protocolo assume o diagnóstico de DG tipo 3, bem como os tratamentos e critérios de elegibilidade especificados para este subtipo.

## INTRODUÇÃO

A **Doença de Gaucher (DG)** é uma doença rara, autossômica recessiva, causada por mutações no gene GBA1, o que gera atividade deficiente da enzima beta-glicosidase, comprometendo o metabolismo de lipídeos complexos derivados da membrana plasmática.

A DG é um erro inato do metabolismo, cujo prognóstico pode variar de benigno a extremamente grave de acordo com o subtipo de apresentação e ao grau de deficiência da enzima.

Suas três formas clínicas de apresentação, denominadas DG tipo 1, 2 e 3, se distinguem conforme idade de manifestação da doença e presença de doença neurodegenerativa progressiva.

A DG é uma das glicosfingolipidoses mais comuns. A prevalência mundial pode variar de 0,70 a 1,75 por 100.000 habitantes e possui proporção similar entre homens e mulheres.

A incidência padronizada na população geral varia de 0,39 a 5,80 por 100.000 indivíduos.

Segundo dados do Ministério da Saúde (MS), há 825 pacientes com DG em tratamento no Brasil.

Pacientes com DG podem ter risco aumentado de neoplasia de células B, mieloma múltiplo, gamopatia monoclonal e doença de Parkinson.

## CID 10

E75.2 Outras esfingolipidoses

## REGULAÇÃO E CONTROLE

Pessoas com DG devem ser acompanhadas em serviços de referência, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento. A continuidade do atendimento, como a infusão dos medicamentos, poderá ocorrer em outros serviços de atenção especializada, mantendo-se o centro de referência para definição dos esquemas de administração e a monitorização preconizados neste Protocolo.

Ver item 9. **Regulação e Controle** da versão completa PCDT Doença de Gaucher da PT 10, de 02 de julho de 2025.

## DIAGNÓSTICO (continuação)

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A avaliação do paciente inicia no exame físico, exames de sangue e avaliação sistêmica. Os exames incluem hematócrito, funções renal e hepática, coagulação, ferro e ferritina.

Para fins deste PCDT, e considerando, também, os exames de imagem disponíveis nos centros de atendimento, serão indicativos de hepatomegalia qualquer um dos seguintes critérios:

1. Tamanho do eixo longitudinal do fígado, medido por meio de exame físico ou exame de imagem de abdômen (ultrassonografia ou ressonância magnética), tomando como base a linha hemiclavicular direita e de acordo com a idade do paciente entre 0 a 2 meses: acima de 5 cm; 3 meses a 12 meses: acima de 6 cm; 1 ano a 2 anos: acima de 6,5 cm; 3 anos: acima de 7 cm; 4 anos: acima de 7,5 cm; 5 anos: acima de 8 cm; 6 anos a 12 anos: acima de 9 cm; maior de 12 anos: acima de 13 cm; **OU**
2. Volume hepático determinado por ressonância magnética acima de 3,5% do peso corporal, para indivíduos até 12 anos; acima de 2,2%, para indivíduos entre 13 anos a 17 anos, e; acima de 2,6% para indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos; **OU**
3. Presença de hepatomegalia atestada por laudo do radiologista que realizou o exame de imagem do abdômen. Em relação ao tamanho esplênico, um baço palpável ao exame físico é na grande maioria das vezes indicativo de esplenomegalia, sendo este o critério utilizado por este PCDT para confirmar a presença dessa alteração.

## Sistemas de escore para quantificar carga de doença

O cálculo do escore de Zimran considera:

- presença de citopenias;
- hepatoesplenomegalia;
- esplenectomia;
- acometimento dos sistemas nervoso central, esquelético (achados clínicos, radiológicos ou cintilográficos) e de outros órgãos;
- funcionamento hepático determinado por achados clínicos e provas de função e dano hepático.

Este Protocolo considera como paciente com DG grave aquele que apresentar **pelo menos uma das manifestações clínicas ou laboratoriais descritas no Quadro I (ao lado)** – desde que secundárias à DG – e que sejam reversíveis ou passíveis de melhora com o tratamento.

**Adicionalmente, no caso de crianças e adolescentes com idade inferior a 19 anos, também serão considerados qualquer uma das seguintes medidas de crescimento inapropriado como critérios de gravidade:**

- altura inferior a 2 desvios-padrões em relação à altura alvo;
  - velocidade de crescimento abaixo do percentil 10 de acordo com a curva de Tanner e Whitehouse; **OU**
  - estatura inferior a dois desvios padrão para idade e sexo, por pelo menos 6 meses e desde que excluídas outras causas para estes achados.
- Obs: para aferição da estatura, deverão ser utilizadas as curvas de crescimento da Organização Mundial da Saúde descritas no PCDT completo da DG.

## Quadro I - Manifestações clínicas ou laboratoriais de DG grave.

Manifestações clínicas ou laboratoriais de DG grave	Definição
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.
Hepatomegalia maciça	Extensão do fígado até a fossa ilíaca, podendo ocupar todo o abdômen. Na hepatomegalia leve, o fígado não ultrapassa a linha umbilical e, na hepatomegalia moderada, é palpável entre a linha umbilical e a pelve.
Esplenomegalia maciça	Extensão do baço até a fossa ilíaca, podendo ocupar todo o abdômen. Na esplenomegalia leve, o baço não ultrapassa a linha umbilical e, na esplenomegalia moderada, é palpável entre a linha umbilical e a pelve e não atinge o lado direito do abdômen.
Plaquetopenia associada a episódios recorrentes de sangramento clinicamente significativos, secundários à DG e comprovados por laudo médico.	Contagem de plaquetas entre 20.000/mm <sup>3</sup> e 50.000/mm <sup>3</sup> . Ressalta-se que a contagem de plaquetas acima de 50.000/mm <sup>3</sup> usualmente não se associa a sangramento espontâneo e, portanto, não se constitui em critério de gravidade.
Anemia grave	Hemoglobina abaixo de 8 g/dL.
Acometimento hepático ou prolongamento do tempo de protrombina, tendo sido descartadas outras possíveis causas, como hepatites infecciosas e uso de substâncias hepatotóxicas.	Acometimento hepático: aumento de, no mínimo, duas vezes o limite superior da normalidade dos níveis de aminotransferases/transaminases (AST/TGO ou ALT/TGP); Prolongamento do tempo da protrombina (maior que 130% em relação ao valor de referência).
Osteoporose	Deve ser confirmada por densitometria óssea e que não tenha apresentado resolução após no mínimo dois anos de tratamento com bisfosfonatos, associada à ocorrência de fraturas espontâneas ou causadas por trauma mínimo.
Mieloma múltiplo	
Necessidade de transfusão sanguínea	
DG tipo 3	

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

- O padrão-ouro para o diagnóstico da DG é a medida da atividade da enzima beta-glicocerebrosidase, por ensaio fluorométrico, em leucócitos do sangue periférico.
- Em caso de dúvida, está indicada a realização de medida da atividade da beta-glicocerebrosidase em fibroblastos.
- Em caso de valores duvidosos também neste método, recomenda-se a análise do gene GBA1 (presente em cerca de 95% dos pacientes), ou de PSAP (5% dos pacientes).

Destaca-se que existem diversos biomarcadores de DG. A quitotriosidase é a mais acessível para o contexto do SUS, sendo realizada por ensaio enzimático, tanto para avaliar a progressão da doença, quanto para verificar resposta à terapia.

## DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO

Na prática médica, o diagnóstico de DG pode ocorrer em casos de biópsia de medula óssea ou de biópsia de fígado, ao investigar hepatoesplenomegalia não explicada, com presença de transaminases anormais e/ou trombocitopenia. Nesses casos, é possível detectar células de Gaucher nas amostras dos órgãos.

## DIAGNÓSTICO DE IMAGEM

## Quadro II - Diagnóstico radiológico.

Avaliação	Procedimentos diagnósticos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Volume e anormalidades estruturais do fígado e do baço</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ultrassom</li> <li>• Tomografia computadorizada</li> <li>• Ressonância magnética</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anormalidades miocárdicas e valvulares</li> <li>• Detecção de sinais de hipertensão pulmonar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exame ecocardiográfico com doppler</li> <li>• Raio X de tórax</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltração de medula óssea (i.e., evidência de infartos ósseos, áreas de fibrose e necrose da cabeça femoral)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ressonância magnética</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Densidade mineral óssea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Densitometria óssea duo-energética de coluna lombar e/ou fêmur.</li> <li>• T escore: normal (&gt; -1 dp), osteopenia (-1 &gt; -2,5 dp) e osteoporose (&lt; -2,5 dp)</li> <li>• Z escore: normal (&gt; -1), próximo ao risco (-1 e -2,5) e risco (&lt; -2,5)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acometimento neurológico em pacientes com DG tipo 3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ressonância magnética cerebral</li> </ul>



## CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Estão incluídas neste PCDT todas as pessoas com suspeita ou diagnóstico confirmado, seja clínico, laboratorial, radiológico e/ou genético de DG. Os tratamentos incluídos têm recomendação em bula para deficiência de betaglicocerebrosidase, porém não apresentam recomendação para deficiência de saposina C.

**Serão incluídos no tratamento medicamentoso pacientes que apresentarem os seguintes critérios maiores:**

**a)** diagnóstico clínico de DG tipo 1 ou tipo 3 com manifestações clínicas associadas à doença. Para pacientes com DG tipo 3, a avaliação clínica com especialista deve descartar a possibilidade de os sinais neurológicos serem secundários a outra doença (por exemplo, paralisia cerebral por hipóxia perinatal); **E** **b)** diagnóstico genético ou bioquímico de DG, realizado mediante a demonstração de redução significativa (0% a 15% da atividade normal) da atividade da enzima beta-glicocerebrosidase em leucócitos ou fibroblastos. A redução significativa da atividade da beta-glicocerebrosidase em papel filtro somente será considerada diagnóstica de DG se estiver acompanhada de diagnóstico molecular ou de aumento significativo da quitotriosidase (atividade plasmática elevada de 600 a 1000 vezes acima dos valores médios normais – de aproximadamente 20 nmol/mL).

Adicionalmente, para uso de Terapia de Reposição Enzimática (TRE), o paciente deve apresentar **pelo menos um dos seguintes critérios menores descritos no Quadro III ao lado.**

**Para uso de Inibidores da Síntese do Substrato (ISS), o paciente deve apresentar idade igual ou superior a 18 anos, todos os critérios maiores, e pelo menos um dos seguintes critérios menores:**

**a)** indicação de uso da TRE conforme **Quadro III** 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 apesar de uso de TRE.

**Quadro III - Critérios menores para uso de terapia de reposição enzimática.**

Critérios	Definição
Anemia	Anemia, de acordo com o nível de hemoglobina, sexo e faixa etária do paciente, desde que excluídas outras causas: <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 anos 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>
Plaquetopenia	Contagem de plaquetas abaixo de 50.000/mm <sup>3</sup> , desde que excluídas outras causas.
Sangramento espontâneo ou decorrente de trauma mínimo, excluídas outras causas.	
Hepatomegalia ou esplenomegalia moderada ou maciça, de acordo com os critérios de Zimran et al.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderadas: quando o fígado e baço forem palpáveis entre o umbigo e a pelve.</li> <li>Maciças: quando o fígado e baço atingirem a fossa ilíaca.</li> </ul>
Sinais radiológicos de acometimento esquelético reversível com TRE ou ISS.	Exemplo: 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.
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;
Crescimento inapropriado.	Pacientes com menos de 19 anos com algumas das medidas de crescimento inapropriado, conforme descrito no item Diagnóstico.
Acometimento de coração ou pulmão, desde que atribuível à DG.	Coração: alterações evidenciadas por ecocardiografia. Pulmão: alterações evidenciadas por radiografia simples ou espirometria.
Mieloma múltiplo	
Esplenectomia	
DG tipo 3	
Acometimento hepático ou prolongamento do tempo de protrombina, tendo sido descartadas outras causas.	Acometimento hepático: aumento de, no mínimo, duas vezes os valores sanguíneos de AST/TGO ou ALT/TGP, em relação ao limite superior de normalidade. Prolongamento do tempo da protrombina: menor de 70% em relação ao valor de referência.



## CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Indivíduos com suspeita, para os quais o diagnóstico para DG não é confirmado devem ser excluídos deste Protocolo. Além disso, serão excluídos deste Protocolo pacientes que apresentem:

- DG assintomática;
- DG oligossintomática, ou seja, pacientes que não apresentem quaisquer dos critérios menores;

Ainda, pacientes que apresentarem hipersensibilidade, intolerância ou contraindicação a qualquer um dos medicamentos preconizados serão excluídos do uso do respectivo medicamento.

**Adicionalmente, serão excluídos do uso de alfatalglicerase, pacientes com idade inferior a 4 anos.**

**Serão excluídos do uso de miglustate, os seguintes pacientes:**

- Gestantes;
- Lactantes;
- Com pouca possibilidade de aderir às modificações dietéticas necessárias para o início do tratamento, de acordo com a avaliação médica; **OU**
- A critério médico, quando houver alteração de hábito intestinal devido a diversas condições, tais como parasitoses, doença celíaca e hipolactasia.

**Pacientes com DG tipo 1 e 3 estão incluídos no tratamento medicamentoso, apesar de os ensaios clínicos envolverem somente pacientes com DG tipo 1, uma vez que não há evidências sobre diferenças de efeito da TRE ou da ISS na evolução da doença somática destes pacientes.**



## TRATAMENTO

O tratamento da DG envolve medidas de suporte e a terapia específica (TRE ou ISS). De acordo com a literatura, a TRE pode reverter a síndrome hepatopulmonar e amenizar a dependência de oxigênio suplementar, normalizar a curva de crescimento de pacientes com atraso, reverter a citopenia e reduzir organomegalias.

Os alvos terapêuticos que se utilizam para alcançar com o tratamento medicamentoso da DG estão dispostos no **Quadro IV**.

**Quadro IV - Alvos terapêuticos do tratamento da doença de Gaucher.**

Parâmetro	Alvo
Anemia	Normalizar os níveis de hemoglobina, após 12 a 24 meses de tratamento. • Eliminar dependência de transfusão sanguínea. • Reduzir fadiga, dispneia, 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 esplênico em 20% a 30% no primeiro ano e em 30% a 45% até o quinto ano de tratamento. • Aliviar distensão abdominal.
Hepatopatia	• Prevenir a ocorrência de fibrose hepática avançada ou cirrose. • Prevenir complicações da doença hepática crônica, como hipertensão portal.
Esplenomegalia	• Reduzir o volume hepático em 30% a 50% no primeiro ano e em 50% a 60% até o quinto ano de tratamento. • Aliviar a distensão abdominal e a saciedade precoce. • Prevenir a ocorrência de infartos esplênicos. • Eliminar hipersplenismo.
Acometimento esquelético	• Diminuir a dor óssea, após 2 anos de tratamento. • Prevenir a ocorrência de crises ósseas, osteonecrose e colapso articular subcondral. • Aumentar a densidade mineral óssea, após 5 anos de tratamento.
Acometimento pulmonar	• 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.
Neoplasias	• Diminuir a incidência de mieloma múltiplo e carcinoma hepatocelular.
Qualidade de vida	• Melhorar a funcionalidade e a qualidade de vida aferida por questionários validados.

Consultar as **Medidas de Suporte** no item 7.1 da versão completa PCDT Doença de Gaucher da PT 10, de 02 de julho de 2025 (PCDT Doença de Gaucher).

### TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Os tratamentos atualmente utilizados para a terapia específica da DG são a TRE e a ISS.

O uso concomitante desses tratamentos é contraindicado.

#### Terapia de Reposição Enzimática (TRE)

Para pacientes com idade igual ou superior a 4 anos de idade o tratamento com a TRE poderá ser iniciado com qualquer um dos medicamentos preconizados por este Protocolo (alfataliglicerase, imiglucerase e alfavelaglicerase).

Cabe ao médico assistente definir a necessidade de troca da enzima, quando o paciente apresentar evento adverso ou na ausência de resposta.

Para fins deste PCDT, se considera a equivalência de dose entre essas enzimas recombinantes, ou seja, poderão ser utilizadas doses entre 15 U/kg/infusão e 60 U/kg/infusão, a cada 2 semanas, para qualquer uma delas.

#### Inibição de Síntese de Substrato (ISS)

O miglustate está aprovado pela Anvisa para tratamento dos pacientes com DG tipo 1 com sintomas leves a moderados para os quais a TRE é considerada inadequada.

#### MEDICAMENTOS:

- Alfataliglicerase: pó para solução injetável de 200 U;
- Alfavelaglicerase: pó para solução injetável de 400 U;
- Imiglucerase: pó para solução injetável de 400 U;
- Miglustate: cápsulas de 100 mg.

#### ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

##### Terapia de reposição enzimática (TRE)

A dose de início e a dose mínima de manutenção de tratamento preconizada:

**Quadro V - Dose de início e de manutenção de tratamento com TRE.**

Características do paciente	Presença de doença grave <sup>a</sup>	Dose de início da enzima <sup>b</sup> (U/kg/infusão a cada 2 semanas)	Dose mínima de manutenção (U/kg/infusão) <sup>c</sup>
Adultos (18 anos ou mais) ou adolescentes que já ultrapassaram a fase de crescimento <sup>d</sup> .	Não	15	15
	Sim	60	15
Crianças e adolescentes (menores de 18 anos) em fase de crescimento <sup>d</sup> .	Não	30	30
	Sim	60	30

**Notas:** a - conforme definido no item Diagnóstico; b - A dose de início é a dose máxima que pode ser reduzida de acordo com a resposta clínica do paciente; c. Os critérios para ajuste de dose estão descritos no item Monitoramento; d - considerar os Padrões de Crescimento da criança da Organização Mundial da Saúde.

O Protocolo recomenda ainda

- DG tipo 3: melhora neurológica não deve ser critério de ajuste.
- Administração: infusões com filtro 0,2 micra, em 2 horas, em serviço especializado.
- Os pacientes que estiverem em uso de 60 U/kg/infusão a cada 2 semanas deverão ser reavaliados a cada 6 meses em centro de referência em doenças raras com vistas à otimização da dose.

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

A dose de miglustate utilizada para tratamento da DG é de 100 mg, por via oral, três vezes/dia.

O medicamento pode causar má digestão de carboidratos no lúmen intestinal. Para evitar a concomitância do miglustate e do carboidrato no lúmen intestinal, recomenda-se, portanto, que o medicamento seja ingerido com algumas horas de intervalo de refeições com carboidratos e que, com orientação de nutricionista, o paciente inicie uma dieta pobre em carboidratos na semana anterior ao início do tratamento, que deve ser mantida nos primeiros meses de tratamento.



## CASOS ESPECIAIS

#### Gestação e lactação

Durante a gestação, a quantidade de enzima a ser utilizada deve ter como base o peso pré-concepcional, não sendo necessário o seu ajuste em relação ao peso. A classificação de risco no uso durante a gravidez, conforme terapia indicada, é:

- Indicação de imiglucerase: Este produto é categoria de risco C na gravidez.
- Indicação de alfataliglicerase: Este produto é categoria de risco B na gravidez.
- Indicação de alfavelaglicerase: Achados que sugerem que o uso de alfavelaglicerase é seguro durante a gestação.
- Miglustate é contraindicado tanto durante a gestação como na lactação, sendo classificado como categoria X.

#### Pacientes com idade inferior, igual ou superior a 4 anos

A alfataliglicerase é indicada para os pacientes com idade igual ou superior a 4 anos. Para crianças com idade inferior a 4 anos, o tratamento poderá ser feito, a critério médico e de acordo com a disponibilidade, com imiglucerase ou alfavelaglicerase.





## CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento da DG é contínuo e 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.



## MONITORIZAÇÃO

As manifestações clínicas são os principais parâmetros para determinar a necessidade de exames laboratoriais ou de imagem adicionais.

A equipe de saúde deve estar atenta para a possibilidade de desenvolvimento de complicações como parkinsonismo ou neoplasias de origem hematopoiética (principalmente mieloma múltiplo) ou hepática (principalmente carcinoma hepatocelular) nesses pacientes.

Recomenda-se também a realização de ressonância magnética de coluna lombar e de fêmur bilateral, para cálculo do *Bone Marrow Burden* (BMB) antes do início do tratamento e pelo menos a cada 5 meses, quando o exame e o profissional habilitado a fazer o cálculo estiverem disponíveis.

O **Quadro VI**, ao lado, apresenta a avaliação mínima necessária antes do início do tratamento e para monitoramento do tratamento. Avaliações adicionais podem ser necessárias.

### RESPOSTA TERAPÊUTICA

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

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

- Tamanho de ambos os órgãos aferido por exame físico ou por exame de imagem de abdome, conforme descrito no item diagnóstico; **OU**
- Volume de ambos os órgãos aferido por tomografia computadorizada, ultrassonografia de abdome, ou por ressonância magnética de abdome; **OU**
- Impressão de piora, estabilização ou melhora, atestada por laudo de radiologista experiente, do tamanho ou volume de ambos os órgãos.

**Os critérios de resposta clínica ao tratamento em pacientes sem doença grave e pacientes com doença grave estão detalhados no PCDT DG completo.**

### AJUSTE DE DOSE

- Caso ocorra piora clínica em um intervalo mínimo de 6 meses após o início do tratamento ou ajuste da dose, 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.

### EVENTOS ADVERSOS

#### Terapia de reposição enzimática (TRE)

- Os principais eventos adversos associados à TRE são as reações à infusão (hiperemia, prurido, febre), geralmente de leve intensidade e reversíveis com a redução da velocidade de infusão ou com o uso de anti-histamínico, corticoide e antitérmico.
- É obrigatória a comunicação de ocorrência de eventos adversos à Anvisa (por meio do VigMed) e ao respectivo detentor do registro do medicamento.
- Se houver evento adverso associado à TRE, deve ser discutida a possibilidade de uso de pré-medicação ou diminuição da velocidade nas próximas infusões, ou mesmo troca da enzima. Inexiste um regime padrão de pré-medicação, podendo ser utilizados corticoide, anti-histamínico e antitérmico.
- 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 preconizada por este Protocolo ou iniciar a ISS.

#### Inibição da síntese de substrato (ISS) – miglustate

- Os eventos adversos mais comumente associados ao uso de miglustate são perda de peso (60%), eventos gastrointestinais (acima de 80%) e tremores (30%). Tais efeitos provocam a suspensão do medicamento em 20% a 30% dos casos.
- Dor abdominal, diarreia e flatulência podem ser controladas por meio de dieta específica e de uso concomitante de agente antidiarreico.
- Inexistem dados em gestantes, mas em animais parece haver toxicidade reprodutiva, incluindo distocia.

**Quadro VI - Resumo da avaliação mínima recomendada.**

Avaliação	Antes do início do tratamento	Monitorização e periodicidade
Anamnese	Sim	Sim
Exame físico, incluindo medida do tamanho do fígado e do baço com fita métrica.	Sim	Sim, a cada 6 meses
Medida da atividade da Beta-glicocerebrosidase.	Sim	Não
Hemograma, plaquetas.	Sim	Sim, a cada 6 meses <sup>a</sup>
Ferritina, AST/TGO, ALT/TGP, GGT, tempo de protrombina.	Sim	Sim, a cada 12 meses
Ultrassonografia ou ressonância magnética de abdômen.	Sim	Sim, a cada 12 meses
Radiografia de tórax, espirometria e ecocardiografia	Sim	Sim, na presença de sintomas ou alterações clínicas <sup>b</sup>
Densitometria óssea (a partir dos 19 anos).	Sim	Sim, a cada 12 meses
Radiografia de coluna vertebral em perfil, quadril em anteroposterior e de ossos longos.	Sim	Realizar somente se houver piora de sintomatologia óssea.
Radiografia para determinação da idade óssea	Sim	Apenas em crianças e adolescentes com atraso ou parada de crescimento, ou com desenvolvimento puberal atrasado, ou para confirmar que adolescente está em fase de crescimento.
Dosagem de vitamina B12.	Sim, na presença de qualquer tipo de anemia ou de manifestações clínicas sugestivas de deficiência.	Sim, na presença de qualquer tipo de anemia ou de manifestações clínicas sugestivas de deficiência.
Eletroforese de proteínas <sup>c</sup>	Sim	Sim, a cada 3 anos a 5 anos em pacientes acima dos 40 anos
Quitotriosidade	Sim	Sim, a cada 12 meses

**Notas:** a. quando atingidas as metas do tratamento, o número e a frequência das avaliações laboratoriais podem ser diminuídos (Kaplan, 2013). b. necessárias para definir a presença de critérios de gravidade (acometimento cardíaco ou pulmonar). Para detecção de gamopatia policlonal, gamopatia monoclonal e mieloma múltiplo. c - Para detecção de gamopatia policlonal, gamopatia monoclonal e mieloma múltiplo. **Legenda:** ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; GGT: gama glutamil transferase; TGO: transaminase oxalacética; TGP: transaminase glutâmico pirúvica.