

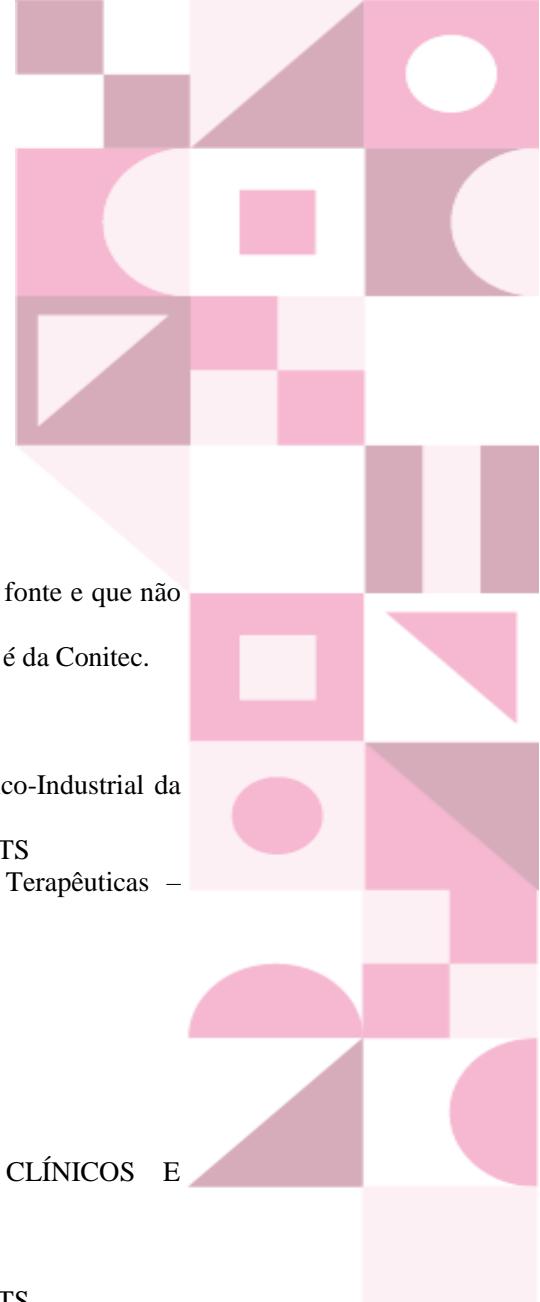
Brasília, DF | Novembro de 2024

# Relatório de Recomendação

PROTOCOLOS & DIRETRIZES

nº 945

## Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Gaucher



2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

#### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

#### **Elaboração**

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

#### **Comitê Gestor**

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

#### **Grupo Elaborador**

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

Aline Pereira da Rocha – UATS / HAOC

Cecília Menezes Farinasso – UATS / HAOC

Layssa Andrade Oliveira – UATS / HAOC

Mayra Carvalho Ribeiro – UATS / HAOC

Rodrigo Tzovenos Starosta – Universidade Federal do Rio Grande do Sul/Oregon Health and Science University

Rosa Camila Lucchetta – UATS / HAOC

Tassiane Cristine Santos de Paula – UATS / HAOC

Gláucia Teles Araújo – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Klébya Hellen Dantas de Oliveira – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

#### **Colaboração Externa**

Cristiane Simone Hamann – Associação Catarinense de Pacientes, Amigos de gaucher e outras doenças raras

#### **Revisão**

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

2

Marta da Cunha Lobo Souto Maior- Coordenadora Geral  
CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

**Supervisão**

Ávila Teixeira Vidal- CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Marta da Cunha Lobo Souto Maior- CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS



## Marco Legal

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

As Diretrizes Clínicas devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravio à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração desses documentos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização

deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencente à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

## Apresentação

A proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença de Gaucher é uma demanda que cumpre o Decreto nº 7.508 de 28 de junho de 2011 e as orientações previstas no artigo 26º, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Esta versão do PCDT apresenta o diagnóstico, abordagem terapêutica e monitoramento de indivíduos com Doença de Gaucher.

## Deliberação inicial

Os membros do Comitê de PCDT presentes na 19ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 13 de agosto de 2024, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

## Consulta Pública

A Consulta Pública nº 54/2024, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença de Gaucher, foi realizada entre os dias 9 e 30 de setembro de 2024. Foram recebidas 29 contribuições, sendo elas de pacientes (n=10, 34,5%) familiar, amigo ou cuidador de paciente (n=10, 34,5%), profissionais de saúde (n=4, 13,8%) e interessado no tema (n=3, 10,3%).

A maior parte dos participantes era mulher cisgênero (n=16, 55%), de cor branca (n= 20, 69%), com 25 a 59 anos de idade (n=26, 75,8%) e proveniente da região Sul do Brasil (n=23, 82%). A maioria dos participantes ficou sabendo da consulta pública por meio de amigos, colegas ou profissionais de trabalho (n=8, 28%) ou outros meios (n=9, 31%).

Os participantes responderam a três perguntas: a) “O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz?” (29 respostas, 100% das contribuições); b) “Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto?” (14 respostas, 48,3% das contribuições); c) “Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?” (16 respostas, 55,2% das contribuições).

A primeira pergunta apresentava opções pré-definidas como resposta e a maioria dos participantes consideraram a proposta do PCDT como muito boa (n=16, 55%) ou boa (n= 8, 28%). As contribuições para as perguntas b e c foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: i) leitura de todas as contribuições, ii) identificação e

categorização das ideias centrais, iii) resposta às principais contribuições e iv) adequação do texto do PCDT. Ainda, 7 anexos foram enviados e analisados.

O Quadro I apresenta um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2024/contribuicao-da-cp-54-de-2024-pcdt-para-doenca-de-gaucher>

Quadro I. Contribuições recebidas via consulta pública e respectivas respostas.

Contribuição	Resposta
<b>4. DIAGNÓSTICO</b>	
<p><i>“O diagnóstico precoce, através do fortalecimento das políticas públicas, garantem tratamento adequado em tempo oportuno, sendo fundamental para os pacientes.”</i></p> <p><b>Secretaria da saúde do estado do Ceará:</b> “O diagnóstico da DG enfrenta vários desafios, incluindo sintomas inespecíficos e a falta de conhecimento sobre a doença entre os profissionais de saúde. Este cenário frequentemente leva a diagnósticos tardios, exacerbando a progressão da doença e resultando em complicações evitáveis. (...) Para melhorar o diagnóstico precoce e o manejo da DG, é essencial investir na educação continuada em genética para profissionais de saúde, descentralizar os serviços de genética e aumentar a conscientização sobre a doença. Estas medidas são cruciais para garantir que os pacientes com DG recebam o diagnóstico e tratamento adequados em tempo hábil, melhorando assim os desfechos clínicos e a qualidade de vida desses indivíduos.”</p>	Agradecemos os comentários.
<p><b>4.1. Manifestações clínicas</b></p> <p><b>Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica (SBGM):</b> Na página 8, o protocolo cita como um dos sinais característicos do DG tipo 2 o estrabismo bilateral fixo, porém o estrabismo é temporário e rapidamente degenera para paralisia do olhar horizontal.</p>	Agradecemos a contribuição. Sugestão acatada, incluímos essa informação no texto.
<p><b>4.3. Diagnóstico laboratorial</b></p> <p><b>Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica (SBGM):</b> Na página 12, o protocolo cita que “A análise genética (sequenciamento) completo do gene GBA está indicada em todos os casos de suspeita diagnóstica de DG, para fins de confirmação diagnóstica e para contribuição prognóstica.”. Importante ressaltar que o exame também tem importância fundamental no aconselhamento genético e que a contribuição prognóstica só pode ser evidenciada em algumas variantes mais conhecidas, onde a correlação genótipo-fenótipo já é bem estabelecida, e não em todas as variantes, como o texto dá margem para interpretação.</p>	Agradecemos a contribuição. Sugestão acatada. Incluímos essa informação no texto.
<b>8. ABORDAGEM TERAPÊUTICA</b>	
<p><b>8.2. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO</b></p> <p><b>Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais:</b> A Doença de Gaucher é um exemplo de doença rara que, apesar de suas complicações, têm tratamentos que permitem uma vida mais próxima da normalidade para muitos pacientes, especialmente aqueles diagnosticados precocemente. O acompanhamento médico contínuo e multidisciplinar é fundamental para o manejo adequado dos sintomas e para melhorar a qualidade de vida.</p>	Agradecemos a contribuição.

Contribuição	Resposta
<p><b>Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica (SBGM):</b> Conforme relatado na página 18 “Para pacientes com idade igual ou superior a 4 anos de idade, desde que respeitados os demais critérios de inclusão e exclusão deste PCDT, o tratamento com a TRE poderá ser iniciado com qualquer um dos medicamentos preconizados por este Protocolo (alfataliglicerase, imiglucerase e alfavelaglicerase).” Concordamos e reforçamos a importância da mudança em relação ao protocolo anterior, onde apenas a Taliglucerase poderia ser usada como medicação inicial para pacientes com idade superior a 4 anos. A possibilidade de escolha de qualquer das TRE como arsenal terapêutico para início de tratamento, valorizando a autonomia do médico tratador.</p>	Agradecemos a contribuição.
<p><b>Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica (SBGM):</b> Nas páginas 19 e 20, o protocolo cita que “Dois estudos de manutenção de TRE compararam infusões a cada duas semanas e a cada quatro semanas, e não houve diferenças significantes nos desfechos de hemoglobina, contagem de plaquetas, volumes de baço e fígado em um período de 12 meses”. Importante ressaltar que o regime de infusão mensal pode não ser adequado para alguns pacientes, devendo os pacientes submetidos a esse protocolo serem cuidadosamente monitorados, especialmente em relação aos parâmetros ósseos.</p>	Agradecemos a contribuição. Sugestão acatada. Incluímos essa informação no texto.
<p><b>Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica (SBGM):</b> Nas páginas 21 e 22, é citada a terapia por meio de Inibidor de Síntese de Substrato (ISS). O protocolo cita o Miglustat como medicamento utilizado, porém não cita o Eliglustat, que apesar de ainda não incorporado ao SUS, possui registro na ANVISA desde 2017 (Registro ANVISA no 1832603270012), e deve ser considerado como perspectiva futura para tratamento dos pacientes.</p>	Sugestão não acatada. O medicamento eliglustate, não é recomendado neste PCDT, devido ao cancelamento do seu registro pela Anvisa em novembro de 2023, bem como à ausência de evidências de benefícios clínicos incrementais na comparação com as alternativas terapêuticas disponíveis no SUS, aliado ao seu elevado custo.
<p><b>A maioria das contribuições sugeriram o aumento da dose anual do medicamento imiglucerase:</b></p> <p>“A questão mais importante sobre o PCDT e que deve ser alterada. é a questão da dose. Meu filho hoje é normal e tem uma boa saúde por ter tomado a dose correta em cada momento. (...). Não apenas pacientes graves podem tomar a dose máxima, pois pacientes tomando a dose errada podem regredir e ter problemas. O que acarretará em piora na qualidade de vida e custos adicionais ao governo, como potenciais próteses, pacientes com infartos ósseos, crescimento abaixo da média, problemas pulmonares, aumento do baço, etc.,”</p> <p>“Gostaria que o governo liberasse 26 doses do medicamento por ano, dessa forma não haverá intervalo.”</p> <p>“Meu filho faz uso do medicamento Imiglucerase, e só são liberadas 24 doses por ano, sendo que um ano normalmente tem 52 semanas, o que faz com que por duas vezes ao ano haja intervalos maiores de 15 dias entre as doses, comprometendo o tratamento. Gostaria que autorizassem a liberação de 26 doses por ano.</p>	Agradecemos o comentário. Ressaltamos que nessa atualização o esquema medicamentoso foi ajustado para a cada duas semanas, conforme previsto em bula, as informações foram apresentadas na seção 8.2.4. Esquema de administração.
<p><b>Indústria farmacêutica Takeda, fabricante do medicamento VPRIV® (Alfavelaglicerase):</b></p> <p>Apresenta dados sobre a Doença de Gaucher, diagnóstico laboratorial e tratamento. Além disso, menciona uma revisão sistemática (Leonard et al., 2022) sobre a eficácia dos medicamentos utilizados no tratamento da Doença de Gaucher com resultados favoráveis a todas as terapias de reposição enzimática (TRE), e apresenta resultados de estudos observacionais (Zimran et al., 2013; Turkia et al., 2013) e de um ensaio clínico (Gonzales et al., 2013) sobre a eficácia do medicamento alfavelaglicerase com desfechos clínicos favoráveis.</p>	Agradecemos as contribuições, e ressaltamos que os dados apresentados estão alinhados com as informações atualizadas no PCDT. Os dados da revisão sistemática já estão apresentados na seção de tratamento medicamentoso.

Contribuição	Resposta
<p><b>Acessibilidade ao tratamento:</b></p> <p>(...) “que mantenha a infusão domiciliar devido a dificuldade de locomoção até a capital do Estado para fazer o tratamento”</p> <p>“Essas medicações salvam vidas, temos três casos na família, 4 contando com o óbito do meu tio, com uma crise repentina com edema de gote no ano de 1994 aos 16 anos. E já passamos perto da morte várias vezes. Infelizmente o acesso a essas medicações é muito difícil, primeiro pelo preço, segundo pela disponibilidade.”</p> <p>“A centralização dos serviços de saúde nas capitais e a dificuldade de acesso aos serviços de genética em áreas rurais agravam ainda mais essa situação.”</p>	Sugestão não acatada, uma vez que foge ao escopo deste PCDT.
<p><b>Indústria farmacêutica Takeda, fabricante do medicamento VPTRIV® (Alfavelaglicerase):</b></p> <p>“Sabe-se que economicidade em saúde se refere à busca de eficiência e otimização dos recursos disponíveis no setor da saúde, visando garantir a melhor qualidade de atendimento e resultados para os pacientes. Dessa forma, considerando a eficácia e segurança equiparadas entre as terapias de reposição enzimática para Gaucher, os últimos contratos disponibilizados pelo Departamento de Logística em Saúde – DLOG e custos de tratamentos, as posologias definidas nesse relatório preliminar e, também, no PCDT de Doença de Gaucher vigente até essa data, considera-se que a alfavelaglicerase dispõe de maior contribuição para a economicidade do sistema de saúde público brasileiro quando comparada com imiglucerase.”</p>	Agradecemos a contribuição.
<p><b>Algumas contribuições referem a autonomia do profissional de saúde no tratamento medicamentoso:</b></p> <p>“O profissional de saúde que acompanha o paciente deve ter o direito de escolha entre as principais terapias para tratamento de Gaucher (seja imiglucerase, tali ou vela)”</p> <p>“Outra recomendação é que o profissional médico responsável determine a dose por kg do paciente. Reduzir a dose sem levar em consideração o peso e evolução do paciente compromete a eficácia do tratamento”</p>	Agradecemos a contribuição, no entanto, salientamos que o PCDT já menciona que determinadas condutas estão a critério do médico. Por exemplo, nas seções de tratamento medicamentoso e monitoramento, essas situações incluem: tratamento para crianças com idade inferior a 4 anos; quando houver alteração de hábito intestinal devido a parasitos, doença celíaca e hipolactasia; e troca de medicamento em caso de eventos adversos. Tais exemplos destacam a autonomia do médico frente a conduta terapêutica.
<p><b>9.4. EVENTOS ADVERSOS</b></p> <p><b>Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica (SBGM):</b> Na página 34, o protocolo cita que “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.” Importante ressaltar também a importância de utilização de 3 protocolos de dessensibilização para gerar imunotolerância, que podem ser utilizados em caso de impossibilidade de mudança de terapia.</p>	Agradecemos a contribuição. Sugestão acatada. Incluímos essa informação no texto.
<p><b>OUTROS QUESTIONAMENTOS</b></p> <p><b>Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica (SBGM):</b> “Para o texto em geral, sugerimos adequação à nomenclatura científica de que gene – GBA1, PSAP1 - seja formatado em itálico”</p>	Agradecemos as contribuições. Texto ajustado para corresponder.

Contribuição	Resposta
<p><b>Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica (SBGM):</b> O protocolo cita na página 6 que “Apesar de estar relacionada a apenas um gene, a DG se caracteriza por grande variabilidade clínica”, porém a doença pode ser causada também por variantes no gene PSAP1, codificador de 4 SAPs (Sphingolipid Activator Protein), entre elas a Saposina C, que sua deficiência pode causar DG. A existência do gene é citada no próprio PCDT, em Diagnóstico Laboratorial, página 12.</p> <p>Importante frisar que o tratamento está disponível para a deficiência de beta-glicosidase apenas, e não para a deficiência de Saposina C.</p>	<p>Sugestão acatada.</p> <p>A informação sobre a influência da deficiência da saposina C no diagnóstico de Doença de Gaucher foi incluída na seção Introdução.</p> <p>A informação sobre o tratamento disponível apenas para deficiência de beta-glicosidase foi incluída na seção de Critérios de inclusão.</p>
<p><b>Contribuições referente a divulgação da Consulta Pública:</b></p> <p>“Gostaria que houvesse maior divulgação pública a respeito dos tratamentos da Doença de Gaucher, só soube da consulta pública por orientação da profissional médica responsável pelo tratamento do meu filho.”</p> <p>“Gostaria que o governo divulgasse mais sobre as políticas de tratamentos das doenças raras. Só soube desta consulta pública através dos profissionais de saúde”</p> <p>“Gostaria que o governo liberasse identificação para atendimento prioritário em filas e afins”</p>	<p>Agradecemos os comentários.</p>
<p>Parabéns à CONITEC, que através desta revisão do PCDT, irá possibilitar uma melhoria significativa no manejo da doença de Gaucher.”</p>	<p>Agradecemos o comentário.</p> <p>O tópico foge ao escopo deste PCDT.</p>
<p>“Gostaria de agradecer ao governo por ser referência no tratamento de Gaucher. é um orgulho poder ver tantos pacientes tendo uma vida quase normal, tendo filhos, trabalhando e gerando riqueza para o país. Mas para que isso seja mantido, é importante que o médico tenha autonomia para escolher o melhor tratamento e sua dose ideal. Será muito mais caro ao governo que pacientes em 3 anos tenham piora porque suas doses foram diminuídas por um protocolo.”</p> <p><b>Secretaria da Saúde do Estado do Ceará:</b> “(...) enquanto a Doença de Gaucher apresenta desafios significativos no diagnóstico e manejo, os avanços tecnológicos e a melhoria na formação dos profissionais de saúde oferecem uma perspectiva promissora para o futuro, permitindo uma identificação mais rápida e um tratamento mais eficaz para os pacientes afetados e a revisão e atualização do PCDT fortalecem as políticas voltadas para o paciente com diagnóstico de Doença Gaucher.”</p> <p><b>Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais:</b> “A atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença de Gaucher, que está em consulta pública, representa um passo crucial para o aprimoramento da assistência à saúde dos pacientes com essa condição rara no Brasil. (...) “A atualização do PCDT da Doença de Gaucher em consulta pública marca um momento importante para os pacientes e para a comunidade médica, oferecendo a oportunidade de atualizar e aperfeiçoar os tratamentos disponíveis no Brasil. Esse processo colaborativo fortalece a equidade no acesso à saúde e assegura que as diretrizes terapêuticas sejam continuamente aprimoradas, beneficiando os brasileiros que convivem com essa condição genética rara.”</p> <p><b>Indústria biofarmacêutica Takeda:</b> congratulamos o Ministério da Saúde pelo processo transparente e democrático de Avaliação de Tecnologias em Saúde liderado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) que permeia, também, os processos de desenvolvimento e atualização dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas, beneficiando os pacientes, provendo saúde e qualidade de vida. (...) A Takeda reitera seu compromisso em contribuir para a atualização do PCDT de Gaucher e expressa seus</p>	<p>Agradecemos os comentários.</p>

Contribuição	Resposta
<p><i>sinceros cumprimentos à CONITEC pelo trabalho exemplar em manter o protocolo em conformidade com as melhores práticas da literatura e da ciência. Essa iniciativa, traz benefícios substanciais para a jornada dos pacientes com Gaucher, promove uma gestão mais eficaz e resultados positivos no tratamento dessa condição de saúde.”</i></p>	

**Fonte:** elaboração própria. **Nota:** O texto das contribuições foi retirado das respostas do formulário ou dos anexos, sendo destacadas as principais contribuições, apresentando a supressão de texto por (...), e transcritos como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.

## Deliberação final

Os membros do Comitê de PCDT presentes na 135<sup>a</sup> Reunião da Conitec, realizada no dia 06 de novembro de 2024, deliberaram por unanimidade recomendar a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Gaucher. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 942/2024. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SECTICS/MS nos termos do Decreto nº 7.646/2011.

# Decisão



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE  
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE

## PORTRARIA CONJUNTA SAES/SECTICS Nº 10, DE 2 DE JULHO DE 2025

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Gaucher.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE E A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhes conferem o Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, alterado pelo Decreto nº 12.489, de 4 de junho de 2025,

Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre a Doença de Gaucher no Brasil e as diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 942 e o Relatório de Recomendação nº 945 de novembro de 2024 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e a avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SECTICS/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença de Gaucher.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da Doença de Gaucher, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e resarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a identificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais (efeitos ou eventos adversos) relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da Doença de Gaucher.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme suas competências e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 04, de 22 de junho de 2017, publicada no Diário Oficial da União nº 120, de 26 de junho de 2017, seção 1, pág. 45.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MOZART JULIO TABOSA SALES  
Secretário de Atenção Especializada à Saúde

FERNANDA DE NEGRI  
Secretária de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde

## ANEXO

# PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA DOENÇA DE GAUCHER

## 1. 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-glicocerebrosidase, comprometendo o metabolismo de lipídeos complexos derivados da membrana plasmática<sup>1</sup>. Como consequência há um acúmulo de glicocerebrosídeo ou “glicosilceramida” nos macrófagos<sup>2-4</sup>. Esses agregados fibrilares dentro dos macrófagos mudam a aparência do citoplasma dessas células, que então são chamadas de células de Gaucher<sup>1</sup>. Outros estudos indicaram que estas não resultam somente da transformação de macrófagos, mas são também uma subpopulação de macrófagos M2, resultado de uma via de diferenciação alternativa<sup>1</sup>. Essas células infiltram vários órgãos e são responsáveis pelos sinais e sintomas da DG<sup>1</sup>.

A beta-glicocerebrosidase é codificada pelo gene *GBA1*, localizado no cromossomo 1p21<sup>5</sup>. Apesar de estar relacionada a apenas um gene, a DG se caracteriza por grande variabilidade clínica<sup>6</sup>, podendo também ser influenciada por variantes no gene *PSAP1*, que codifica proteínas de 4 SAPs (*Sphingolipid Activator Protein*), como a saposina C. 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<sup>7</sup>. 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<sup>7</sup>.

A DG é uma das glicoesfingolipidoses 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<sup>8</sup>. A DG do tipo 1 é mais prevalente na Europa, Israel, Estados Unidos e em populações caucasianas derivadas da Europa<sup>3,4</sup>. Os tipos 2 e 3 da DG ocorrem principalmente em países não ocidentais, incluindo o Oriente Médio não israelense, subcontinente indiano, China, Japão e Coréia<sup>6,9</sup>. A incidência padronizada na população geral varia de 0,39 a 5,80 por 100.000 indivíduos<sup>8</sup>. Os dados de incidência e prevalência no Brasil são escassos. Segundo dados do Ministério da Saúde, há 825 pacientes com DG em tratamento no Brasil<sup>10</sup>.

Como mencionado, a DG tem grande variedade de manifestações clínicas. Antes do advento da terapia de reposição enzimática (TRE), manifestações de longo termo incluíam cirrose, deterioração óssea e hipertensão pulmonar<sup>7</sup>. Ademais, pacientes com DG podem ter risco aumentado de neoplasia de células B, mieloma múltiplo, gamopatia monoclonal e doença de Parkinson<sup>7</sup>. Assim, a assistência integral à pessoa com DG requer que toda decisão terapêutica em um caso específico seja preferencialmente parte de um plano de cuidado de longo prazo, definido após análise de todas as evidências clínicas, laboratoriais, radiológicas e patológicas da doença.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dá à Atenção Primária à Saúde (APS) um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. Os objetivos deste PCDT são prover recomendações a respeito do diagnóstico, tratamento e acompanhamento das pessoas com DG, tanto no âmbito da Atenção Primária à Saúde, como em Serviços Especializados do SUS.

## 2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde<sup>11</sup>, que preconiza o uso da metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)<sup>12</sup>, que classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto). Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no Apêndice 1. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no Apêndice 2.

## 3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E75.2 – Outras esfingolipidoses

## 4. DIAGNÓSTICO

### 4.1. Manifestações clínicas

A apresentação clínica da DG tem grande variedade, isto é, um “contínuo de fenótipos”, mas pode se distinguir em três formas mais relevantes: DG tipo 1, ou não neuronopática; e os tipos 2 e 3, neuronopáticos<sup>1</sup>.

#### DG tipo 1

A apresentação clínica da DG tipo 1 tem esplenomegalia em mais de 90% dos pacientes, podendo ser o único sinal clínico<sup>1</sup>. Pode ocorrer também hepatomegalia (60% a 80% de casos), lesões focais no fígado e/ou baço (40% dos pacientes) e fadiga (50%), que pode afetar atividades escolares e laborais<sup>1</sup>. Ademais, pacientes com DG tipo 1 estão mais sujeitos a cálculos biliares do que a população geral<sup>1</sup>. Em crianças, é possível e comum haver retardo de crescimento e puberdade<sup>1</sup>. Outros sinais compreendem a trombocitopenia (60% a 90% dos casos), a qual pode ocasionar sangramentos e condições de coagulação, e a anemia (20% a 50% dos casos)<sup>1</sup>. Além disso, pode ocorrer acometimento ósseo, o que causa dor aguda e/ou crônica, predominantemente na pelve e membros inferiores<sup>1</sup>. 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<sup>1</sup>. O acometimento ósseo pode se manifestar em remodelamento, a exemplo do aumento das regiões metafisária / diafisária na parte posterior do fêmur, conhecida como deformidade óssea em frasco de Erlenmeyer<sup>1</sup>.

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 deformação espinhal, ou hipertensão arterial pulmonar<sup>1</sup>. Apesar de o conceito convencional de

DG tipo 1 não ter envolvimento neurológico, foi descrito que pacientes com DG tipo 1 podem ter risco aumentado de desenvolver doença de Parkinson (até 20 vezes maior)<sup>1</sup>.

### **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)<sup>1</sup>. 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)<sup>1, 13</sup>. É possível observar também apneia associada a espasmos da laringe, que podem se tornar mais frequentes e longos com o tempo<sup>1</sup>. O desenvolvimento psicomotor da criança pode ser alterado, com ocorrência de convulsões, as quais não são resolvidas por medicamentos antiepilepticos<sup>1</sup>. Outros sinais são a presença de esplenomegalia, trombocitopenia, retard no crescimento (30% de casos), e até caquexia<sup>1</sup>. Na DG tipo 2, não há acometimento ósseo, sendo que o paciente pode vir a óbito antes do terceiro ano de vida, sendo a idade média de sobrevida de 11,7 meses (variação de 2 a 25 meses)<sup>1</sup>. 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<sup>1</sup>.

A DG fetal é a forma mais rara (<1%) e mais grave da DG tipo 2. Geralmente se manifesta com hidropsia fetal, hepatoesplenomegalia, ictiose, artrogripose, dismorphia facial e trombocitopenia fetal. Além disso, a morte ocorre frequentemente no útero ou logo após o nascimento<sup>1</sup>.

### **DG tipo 3**

A apresentação clínica da DG tipo 3, assim como a DG tipo 1, se caracteriza por manifestações viscerais, além de envolvimento neurológico oculomotor, geralmente antes dos 20 anos<sup>1</sup>. É possível que o único sintoma neurológico seja a oftalmoplegia horizontal. Por outro lado, é também 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<sup>1</sup>. 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)<sup>1</sup>.

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.

## **4.2. Diagnóstico clínico**

O diagnóstico precoce da DG depende de um alto grau de suspeição, por parte de médicos generalistas, diante de casos de atraso de crescimento e desenvolvimento de hepatoesplenomegalia, por exemplo<sup>5</sup>.

Para o diagnóstico clínico e para a determinação do tipo de DG, o paciente deve apresentar manifestações clínicas associadas à doença. Ainda, na DG tipo 3, a possibilidade de os sinais neurológicos serem secundários a outra doença (por exemplo, paralisia cerebral por hipóxia perinatal) deve ser excluída por especialista<sup>5</sup>.

A avaliação do paciente inicia no exame físico, exames de sangue e avaliação sistêmica<sup>14</sup>. Os exames incluem hematócrito, funções renal e hepática, coagulação, ferro e ferritina<sup>14</sup>.

## Avaliação do fígado e do baço

A correta aferição do tamanho do fígado e do baço é fundamental tanto para o diagnóstico quanto para o monitoramento do tratamento dos pacientes com DG<sup>5</sup>. O diagnóstico de hepatomegalia pode ser feito por meio de exame físico (uso das técnicas de palpação e percussão associadas à fita métrica) ou de exame de imagem de abdômen<sup>5</sup>. Neste último caso, o ideal é realizar a aferição do volume hepático por ressonância magnética de abdômen<sup>5</sup>.

Contudo, inexiste consenso na literatura sobre o tamanho normal do fígado, uma vez que ele depende da idade do paciente e do eixo ou local do órgão utilizado para aferição, entre outras características<sup>5</sup>. Ainda, o fato de o fígado ser palpável, não implica necessariamente, em presença de hepatomegalia. 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<sup>5</sup>.

## Sistemas de escore para quantificar carga de doença

A gravidade da DG pode variar, mesmo em pacientes que apresentam a mesma forma clínica da doença. Vários escores foram desenvolvidos para determinar a gravidade dos pacientes, mas nenhum foi validado para a população brasileira<sup>15-20</sup>. Os escores de Di Rocco et al<sup>17</sup> e Weinreb et al<sup>18</sup> dependem da realização de ressonância magnética de osso. Existe um escore específico para crianças<sup>19</sup> que também considera a variável “crescimento”, enquanto o escore de Davies et al<sup>20</sup> é utilizado para aferir a gravidade das manifestações neurológicas dos pacientes com DG tipo 3.

Embora a definição da gravidade da hepatomegalia e esplenomegalia associada à doença seja classicamente baseada na determinação dos volumes de fígado e baço por ressonância magnética de abdômen, este PCDT define hepatomegalia e esplenomegalia graves de acordo com o critério utilizado por Zimran et al<sup>15,16</sup> em seu escore. Os critérios de Zimran et al<sup>15,16</sup> são mais

simples e determináveis por exame físico ou ultrassonografia abdominal, não consistem em medidas de volume e podem ser utilizados em todas as faixas etárias.

O cálculo do escore de Zimran considera: presença de citopenias; hepatoesplenomegalia; esplenectomia; acometimento dos sistemas nervoso central, esquelético (determinado por achados clínicos, radiológicos ou cintilográficos) e de outros órgãos; além do funcionamento hepático determinado por achados clínicos e provas de função e dano hepáticos<sup>21</sup>.

Na ausência de escores validados para o Brasil, este Protocolo considera como paciente com DG grave aquele que apresentar pelo menos uma das manifestações clínicas ou laboratoriais descritas no **Quadro 1** – desde que secundárias à DG – e que sejam reversíveis ou passíveis de melhora com o tratamento<sup>5</sup>.

**Quadro 1.** 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 grave	Contagem de plaquetas abaixo de $20.000/\text{mm}^3$ , pois tais valores podem estar associados a episódios mais graves de sangramento
Plaquetopenia associada a episódios recorrentes de sangramento clinicamente significativos, secundários à DG e comprovados por laudo médico.	Contagem de plaquetas entre $20.000/\text{mm}^3$ e $50.000/\text{mm}^3$ . Ressalte-se que a contagem de plaquetas acima de $50.000/\text{mm}^3$ 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	

**Fonte:** Adaptado de Zimran et al. (1989), Zimran et al. (1992) e Wallach (2007)<sup>15,16,22</sup>.

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<sup>23</sup>; 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<sup>5</sup>.

Para aferição da estatura, deverão ser utilizadas as seguintes curvas de crescimento da Organização Mundial da Saúde (OMS): curva de evolução da estatura de acordo com o sexo e a idade de zero a 5 anos<sup>24</sup> e curva de evolução da estatura de acordo com o sexo e a idade de 5 a 19 anos<sup>25</sup>.

O cálculo da altura alvo<sup>26</sup> considera as seguintes fórmulas em centímetro:

$$\text{Cálculo da altura alvo no sexo masculino} = \frac{\text{altura materna} + \text{altura parterna} + 13}{2}$$

$$\text{Cálculo da altura alvo no sexo feminino} = \frac{\text{altura materna} + \text{altura parterna} - 13}{2}$$

A este resultado adicionam-se mais ou menos 10 cm (aproximadamente dois desvios-padrões)<sup>5</sup>.

### 4.3. 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 indivíduos com a doença, a atividade da enzima beta-glicocerebrosidase em leucócitos costuma ser 0% a 15% da atividade normal, mas os valores de referência variam de acordo com o laboratório<sup>27-35</sup>.

Em caso de dúvida, está indicada a realização de medida da atividade da beta-glicocerebrosidase em fibroblastos<sup>5</sup>. Em caso de valores duvidosos também neste método, recomenda-se a análise do gene *GBA1* (presente em cerca de 95% dos pacientes)<sup>5</sup>, ou de *PSAP* (5% dos pacientes).

A análise genética (sequenciamento) completa do gene *GBA* está indicada em todos os casos de suspeita diagnóstica de DG, para fins de confirmação diagnóstica, aconselhamento genético, e para contribuição prognóstica em algumas variantes mais conhecidas, onde a correlação genótipo-fenótipo já está bem estabelecida. As variantes (previamente chamadas “mutações”) encontradas deverão ser classificadas de acordo com os critérios estabelecidos pelo *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG)<sup>36</sup>. Em estudo brasileiro, que descreveu as frequências das variantes de *GBA1* de uma coorte de pacientes com DG, o genótipo N370S/RecNcI foi o mais frequente (23,6%), seguido dos alelos RecNcI e L444P<sup>37</sup>. N370S está localizado no exon 9 e L444P está no exon 10 de *GBA1*<sup>37</sup>. O alelo recombinante mais frequente foi RecNcI, abrangendo as variantes L444P, A456P e V460V<sup>37</sup>. A presença desses genótipos

confirma o diagnóstico de DG, no entanto, a ausência deles não exclui o diagnóstico, já que o paciente pode apresentar outras mutações<sup>5</sup>.

A medida da atividade de beta-glicocerebrosidase em papel-filtro não é aceita como um critério isolado de diagnóstico de DG, sendo necessária também confirmação do diagnóstico pela presença de genótipo compatível (análise molecular do gene *GBA1*), ou de identificação de variantes patogenéticas bialélicas ou de elevação significativa do biomarcador quitotriosidase<sup>5,38</sup>.

Destaca-se que existem diversos biomarcadores de DG, dentre eles: quitotriosidase, TRAP (fosfatase ácida resistente a tartrato), ECA (enzima conversora de angiotensina) e o lysoGB1<sup>38</sup>. Dentre esses, a quitrosidase é a mais acessível para o contexto do SUS, sendo realizada por ensaio enzimático. A quitrosidase é o biomarcador mais empregado, tanto para avaliar a progressão da doença, quanto para verificar resposta à terapia<sup>14</sup>.

#### 4.4. Diagnóstico Radiológico

Alguns procedimentos radiológicos são apresentados no **Quadro 2**, segundo a avaliação.

**Quadro 2.** Diagnóstico radiológico.

Avaliação	Procedimentos diagnósticos
- Volume e anormalidades estruturais do fígado e do baço	- Ultrassom - Tomografia computadorizada - Ressonância magnética
- Anormalidades miocárdicas e valvulares - Detecção de sinais de hipertensão pulmonar	- Exame ecocardiográfico com doppler - Raio X de tórax
- Infiltração de medula óssea (i.e., evidência de infartos ósseos, áreas de fibrose e necrose da cabeça femoral)	- Ressonância magnética
- Densidade mineral óssea	- Densitometria óssea duo-energética de coluna lombar e/ou fêmur. - T escore: normal ( $>-1$ dp), osteopenia ( $-1 > -2,5$ dp) e osteoporose ( $\leq -2,5$ dp) <sup>39</sup> . - Z escore: normal ( $> -1$ ), próximo ao risco ( $-1$ e $-2,5$ ) e risco ( $<-2,5$ ) <sup>40</sup> .
- Acometimento neurológico em pacientes com DG tipo 3	- Ressonância magnética cerebral

**Fonte:** Elaboração própria com base em recomendações de Cassinero et al. (2014)<sup>14</sup>

#### 4.5. 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<sup>14</sup>. Nesses casos, é possível detectar células de Gaucher nas amostras dos órgãos<sup>14</sup>.

## 5. 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 beta-glicocerebrosidase, 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)<sup>41,42</sup> 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 (atividade plasmática elevada de 600 a 1000 vezes acima dos valores médios normais – de aproximadamente 20 nmol/mL)<sup>43,44</sup>.

**Adicionalmente, para uso de Terapia de Reposição Enzimática (TRE), o paciente deve apresentar pelo menos um dos seguintes critérios menores descritos no Quadro 3.**

**Quadro 3.** 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, desde que excluídas outras causas	
Hepatomegalia ou esplenomegalia moderada ou maciça, de acordo com os critérios de Zimran et al. <sup>15,16</sup>	Moderadas: quando o fígado e baço forem palpáveis entre o umbigo e a pelve Maciças: quando o fígado e baço atingirem a fossa ilíaca

Critérios	Definição
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 dispneia 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 possíveis 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.

Fonte: Adaptado de Zimran et al. (1989), Zimran et al. (1992) e Wallach (2007)<sup>15,16,22</sup>.

**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:**

- indicação de uso da TRE conforme **Quadro 3** 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<sup>45</sup>. A ocorrência dessas condições deve estar documentada em laudo médico; OU
- presença de quadro clínico instável apesar de uso de TRE.

## 6. 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<sup>23-25,35</sup>;
- 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 **alfataliglicerase**, 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 parasitos, doença celíaca e hipolactasia.

## 7. CASOS ESPECIAIS

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.

## 8. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O tratamento da DG envolve medidas de suporte e a terapia específica (TRE ou ISS), a fim de prevenir o desenvolvimento de novas manifestações clínicas, principalmente as irreversíveis, e a piora de lesões preexistentes, reversíveis, além de melhorar a qualidade de vida aos pacientes.

A reversão de sinais e sintomas pode ser entendida como um retorno ao estado de doença anterior, antes da progressão, logo, essa reversão pode ser associada a melhoria de qualidade de vida<sup>46</sup>. De acordo com a literatura, a TRE pode reverter a síndrome hepatopulmonar e amenizar a dependência de oxigênio suplementar<sup>47</sup>, normalizar a curva de crescimento de pacientes com atraso<sup>47</sup>, reverter a citopenia e reduzir organomegalias<sup>47,48</sup>. Além disso, em coorte simulada, uma grande proporção de pacientes tratados com TRE se recuperou de seus sinais e sintomas até um estado assintomático<sup>46</sup>. Estima-se que o uso de TRE em longo termo pode diminuir a incidência de esplenectomia e reduzir a frequência de complicações ósseas (mas não as prevenir)<sup>46</sup>.

Os alvos terapêuticos que se para alcançar com o tratamento medicamentoso da DG estão dispostos no **Quadro 4**.

**Quadro 4.** Alvos terapêuticos do tratamento da doença de Gaucher.

Parâmetro	Alvo
<b>Anemia</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Normalizar os níveis de hemoglobina, após 12 a 24 meses de tratamento.</li><li>• Eliminar dependência de transfusão sanguínea.</li><li>• Reduzir fadiga, dispneia, angina.</li></ul>

Parâmetro	Alvo
<b>Trombocitopenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentar o número de plaquetas em níveis suficientes para prevenir sangramento espontâneo ou associado a procedimentos, após 1 ano de tratamento.</li> <li>• Normalizar a contagem de plaquetas em pacientes esplenectomizados.</li> <li>• 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.</li> </ul>
<b>Hepatomegalia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduzir o volume esplênico em 20% a 30% no primeiro ano e em 30% a 45% até o quinto ano de tratamento.</li> <li>• Aliviar distensão abdominal.</li> </ul>
<b>Hepatopatia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevenir a ocorrência de fibrose hepática avançada ou cirrose.</li> <li>• Prevenir complicações da doença hepática crônica, como hipertensão portal.</li> </ul>
<b>Esplenomegalia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduzir o volume hepático em 30% a 50% no primeiro ano e em 50% a 60% até o quinto ano de tratamento.</li> <li>• Aliviar a distensão abdominal e a saciedade precoce.</li> <li>• Prevenir a ocorrência de infartos esplênicos.</li> <li>• Eliminar hiperesplenismo.</li> </ul>
<b>Acometimento esquelético</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminuir a dor óssea, após 2 anos de tratamento.</li> <li>• Prevenir a ocorrência de crises ósseas, osteonecrose e colapso articular subcondral.</li> <li>• Aumentar a densidade mineral óssea, após 5 anos de tratamento.</li> </ul>
<b>Acometimento pulmonar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reverter a síndrome hepatorrenal e a dependência de oxigênio.</li> <li>• Diminuir hipertensão pulmonar.</li> <li>• Melhorar a funcionalidade e a qualidade de vida.</li> <li>• Evitar a deterioração rápida da doença pulmonar e a morte súbita.</li> <li>• Evitar a doença pulmonar.</li> </ul>
<b>Crescimento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normalizar o crescimento, após 3 anos de tratamento.</li> <li>• Promover o início normal da puberdade.</li> </ul>
<b>Neoplasias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminuir a incidência de mieloma múltiplo e carcinoma hepatocelular.</li> </ul>
<b>Qualidade de vida</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melhorar a funcionalidade e a qualidade de vida aferida por questionários validados.</li> </ul>

**Fonte:** Pastores et al<sup>49</sup>.

## 8.1. Medidas de suporte

As medidas de suporte incluem:

- Realização de aconselhamento genético ao paciente e aos familiares;
- Acompanhamento médico e laboratorial periódicos a fim de identificar e tratar, de forma precoce, as complicações associadas;
- Tratamento sintomático (por exemplo, uso de analgésicos para controle da dor óssea);
- Uso de bisfosfonatos para controle da osteoporose (conforme PCDT de Osteoporose vigente do Ministério da Saúde);

- Colocação de próteses ósseas em pacientes com osteonecrose ou com deformidades ósseas incapacitantes);
- Uso de anticonvulsivantes e outros medicamentos para pacientes com DG tipo 3, caso necessário;
- Reabilitação para pacientes com DG tipo 3;
- Acompanhamento nutricional e estímulo à realização de atividade física, conforme as condições de saúde de cada paciente, para prevenção da osteoporose, do aumento de peso e da síndrome metabólica associados à TRE;
- Vacinação de acordo com o calendário preconizado pelo Ministério da Saúde<sup>50</sup>;
- Cuidados básicos de saúde, inclusive para prevenção de neoplasias evitáveis, conforme preconizado pelo Ministério da Saúde;
- Cuidados paliativos aos pacientes com DG tipos 2 e 3 e aos pacientes com DG tipo 1 que não fizeram o tratamento específico na janela de tempo oportuna e apropriada ou que sofreram complicações que prejudiquem sua qualidade de vida;
- Orientação aos pacientes com doença DG sobre o risco aumentado para o desenvolvimento da doença de Parkinson em pacientes e aqueles com a doença já estabelecida;
- Acompanhamento odontológico;
- Fisioterapia para pacientes com DG tipo 1.

## 8.2. Tratamento medicamentoso

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

Inexistem evidências que justifiquem o uso concomitante de TRE e ISS, em qualquer forma da DG<sup>51,52</sup>. Desse modo, o uso concomitante desses tratamentos é contraindicado, devido à falta de eficácia comprovada e à escassez de estudos sobre interações medicamentosas.

### 8.2.1. Terapia de Reposição Enzimática

Para pacientes com idade igual ou superior a 4 anos de idade, desde que respeitados os demais critérios de inclusão e exclusão deste PCDT, o tratamento com a TRE poderá ser iniciado com qualquer um dos medicamentos preconizados por este Protocolo (alfataliglicerase, imiglucerase e alfavelaglicerase). 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.

Ainda, inexistem evidências na literatura sobre os critérios para troca entre enzimas. Portanto, cabe ao médico assistente definir a necessidade de troca da enzima, quando o paciente apresentar evento adverso ou na ausência de resposta.

## Vantagens da terapia

Alfatriglicerase, imiglucerase e alfavelaglicerase são enzimas recombinantes utilizadas para a TRE na DG, que diferem entre si principalmente em relação à forma de produção, à sequência de aminoácidos e ao padrão de glicosilação.

Desde que a TRE se tornou disponível no início dos anos 1990, o benefício significativo observado nos sintomas viscerais e hematológicos foi tão evidente, que, desde então, nenhum ensaio clínico usou controle por placebo em pacientes com DG<sup>53</sup>.

Uma revisão sistemática Cochrane publicada em 2015 reuniu oito estudos, sendo seis comparando diferentes TRE e dois, comparando a adição de ISS a TRE comparado a TRE somente, totalizando 300 adultos e crianças de vários países<sup>53</sup>. Pacientes virgens de tratamento e com anemia tiveram aumento de hemoglobina, seja recebendo imiglucerase, alfavelaglicerase ou alfatriglicerase<sup>53</sup>. Para contagem de plaquetas, foi observado um benefício de imiglucerase sobre alfavelaglicerase em 45 U/kg no subgrupo de pacientes sem esplenectomia, com diferença média de -79,87 (IC 95%: -137,57 a -22,17)<sup>53</sup>. Uma possível explicação para esse efeito foi a maior prevalência de lesões esplênicas no grupo tratado com alfavelaglicerase, variável que não foi controlada no estudo<sup>53</sup>. Quanto à redução do volume do fígado, não houve resposta clara entre as TRE em pacientes virgens de tratamento<sup>53</sup>. Quanto à redução do volume do baço, os resultados não foram significativamente diferentes em qualquer TRE, nem na comparação entre doses. Nota-se que esse resultado parece ser discrepante com o desfecho de contagem de plaquetas, sugerindo um impacto na formação e longevidade das plaquetas, não só na função esplênica<sup>53</sup>. Quanto aos biomarcadores, não houve diferença nas concentrações séricas de quitriosidase, CCL18 e ECA após 9 meses, e então houve grande redução depois de 12 meses com dose mais alta de alfavelaglicerase, diferença média de 16,70 (IC 95%: 1,51 a 31,89)<sup>53</sup>. No que se refere aos desfechos esqueléticos, a variedade de relatos e a falta de dados numéricos disponíveis limitaram essa análise<sup>53</sup>.

Em suma, no que se refere a sintomas reversíveis, a maioria dos pacientes responde bem ao tratamento, com redução de volume do fígado e do baço, aumento de hemoglobina e da contagem de plaquetas. Além disso, dor óssea e sintomas episódicos de acometimento ósseo também podem se resolver. Esses benefícios podem aparecer em seis meses, mas alguns pacientes precisam de mais tempo. Biomarcadores mostram redução marcada com o tratamento<sup>53</sup>.

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.

Dois estudos de manutenção de TRE compararam infusões a cada duas semanas e a cada quatro semanas, e não houve diferenças significantes nos desfechos de hemoglobina, contagem de plaquetas, volumes de baço e fígado em um período de 12 meses<sup>53</sup>. Entretanto, ressalta-se que o regime de infusão a cada 4 semanas pode não ser adequado para todos os pacientes, sendo necessário um monitoramento cuidadoso, especialmente em relação aos parâmetros ósseos<sup>54</sup>.

## Limitações da terapia

Cabe destacar que as enzimas de TRE não atravessam a barreira hematoencefálica, e, portanto, não atuam sobre as manifestações neurológicas de DG tipo 2 e 3<sup>53</sup>.

No que se refere aos sintomas irreversíveis, pacientes com DG tipo 1 que usam imiglucerase continuam a ter episódios de necrose avascular esquelética, particularmente se

fizeram esplenectomia<sup>53</sup>. Os sintomas de osteopenia e osteoporose associados a DG podem ter resposta insatisfatória com TRE (imiglucerase), especialmente se o tratamento somente for iniciado na fase adulta<sup>53</sup>.

Inexistem evidências de que a imiglucerase previna o parkinsonismo e a neuropatia periférica, os quais afetam de forma limitante pacientes com DG tipo 1 de meia-idade e idosos<sup>53</sup>.

Com base nessa revisão sistemática Cochrane, a alfavelaglicerase e a alfataliglicerase parecem ser não inferiores a imiglucerase. Ademais, não há evidência de superioridade, uma vez que os estudos não tinham delineamento nem poder estatístico para prová-la<sup>53</sup>. Os autores citam como limitações (a) a possibilidade de que os pacientes dos ensaios clínicos não representem a população global de DG, a qual é fenotípica e genotipicamente diversa<sup>53</sup>; (b) os desfechos usados nos estudos, apesar de tradicionais, podem não refletir todo o espectro de patofisiologia de DG<sup>53</sup>. Ademais, os estudos dessa revisão não abordaram a troca de pacientes de um TRE para outro, mas a literatura sugere que tal troca pode ser feita de forma segura e sem perda de controle sobre a doença<sup>53,55</sup>.

### 8.2.1.1. Imiglucerase

Em revisão sistemática que incluiu estudos longitudinais, de observação ou de intervenção, para observar os efeitos de longo prazo dessas terapias, observou-se os seguintes resultados com imiglucerase<sup>55</sup>.

Para pacientes virgens de tratamento, a meta-análise mostrou aumento na hemoglobina, com resultado mantido por até 5 anos de seguimento. Da mesma forma, houve aumento da contagem de plaquetas<sup>55</sup>. Foi observada redução do baço em até 4 anos de seguimento, assim como, redução do volume do fígado<sup>55</sup>.

Já para pacientes previamente tratados, os valores de hemoglobina permaneceram estáveis com imiglucerase, com seguimento de até 3 anos<sup>55</sup>. Assim como a contagem de plaquetas ficou estável com os anos<sup>55</sup>. Não foi possível realizar meta-análise com resultados de tamanho de fígado e baço em pacientes previamente tratados.

### 8.2.1.2. Alfavelaglicerase

Em revisão sistemática que incluiu estudos longitudinais, de observação ou de intervenção, para observar os efeitos de longo prazo dessas terapias, observou-se os seguintes resultados com alfavelaglicerase<sup>55</sup>.

Para pacientes virgens de tratamento, houve aumento de hemoglobina com o tratamento de alfavelaglicerase até os 7 anos de seguimento (evidência de 2 estudos)<sup>55</sup>. Da mesma forma, a contagem de plaquetas aumentou ao longo dos anos de tratamento<sup>55</sup>.

Já em paciente previamente tratados, os valores de hemoglobina permaneceram estáveis com seguimento até 5 anos, assim como, a contagem de plaquetas permaneceu estável em seguimento até 2 anos<sup>55</sup>. Não foi possível conduzir meta-análise para mudança de volume de baço e fígado para pacientes previamente tratados em uso de alfavelaglicerase<sup>55</sup>.

### 8.2.1.3. Alfataliglicerase

Em revisão sistemática que incluiu estudos longitudinais, de observação ou de intervenção, para observar os efeitos de longo prazo dessas terapias, observou-se que em pacientes virgens de tratamento em uso de alfataliglicerase houve aumento das concentrações de hemoglobina e na contagem de plaquetas, e esses resultados foram mantidos até 5 anos, que foi o tempo de seguimento<sup>55</sup>. Observou-se também uma redução do volume do baço até os 3 anos de tratamento<sup>55</sup>. Entretanto, não foi observada diferença estatisticamente significante no tamanho o fígado em relação aos valores antes do início do tratamento<sup>55</sup>.

Já para a população previamente tratada e com doença controlada, a concentração de hemoglobina permaneceu estável com alfataliglicerase (seguimento até 3 anos, somente 1 estudo)<sup>55</sup>. Da mesma forma, a contagem de plaquetas permaneceu estável ao longo dos anos de acompanhamento (somente 2 estudos)<sup>55</sup>. Não houve variação significativa do volume do fígado com o tratamento, indicando, a manutenção do tamanho do órgão<sup>55</sup>.

### 8.2.1.4. 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. Outro medicamento da classe é o eliglustate, o qual não é recomendado neste PCDT, devido ao cancelamento do seu registro na Anvisa em novembro de 2023, bem como à ausência de evidências de benefícios clínicos incrementais na comparação com as alternativas terapêuticas disponíveis no SUS, aliado ao seu elevado custo (Apêndice 1).

Não há estudos randomizados de ISS em pacientes virgens de tratamento. A monoterapia com miglustate parece ser tão efetiva quanto TRE para manutenção de respostas hematológicas, de órgãos e de biomarcadores em pessoas com DG tipo 1 previamente tratadas com imiglucerase por pelo menos 2 anos<sup>53</sup>. As desvantagens do miglustate estão relacionadas à presença de eventos adversos, como diarreia, perda de peso, tremores e neuropatia periférica<sup>55</sup>.

### 8.2.1.5. Miglustate

Em revisão sistemática que incluiu estudos longitudinais, de observação ou de intervenção, para observar os efeitos de longo prazo dessas terapias, observou-se os seguintes resultados com miglustate<sup>55</sup>.

Para pacientes virgens de tratamento, as meta-análises não mostraram aumento de hemoglobina a partir do baseline com miglustate (até 2 anos de seguimento)<sup>55</sup>. Da mesma forma as mudanças na contagem de plaquetas não foram estatisticamente significativas (seguimento de até 3 anos)<sup>55</sup>.

Na população previamente tratada, os resultados sugerem que miglustate pode manter os valores da linha de base<sup>55</sup>. Já para contagem de plaquetas, o tratamento com miglustate resultou em uma diminuição significante comparado com a linha de base<sup>55</sup>.

Os autores discutem que há incerteza nos resultados, pois os valores de linha de base dos estudos não eram baixos. Os pacientes já poderiam ter a hemoglobina estabilizada no início do estudo, por exemplo<sup>55</sup>. Para os pacientes previamente tratados, os valores de hemoglobina permaneceram estáveis e os níveis plaquetários diminuíram em comparação com o baseline<sup>55</sup>. Não foi possível conduzir meta-análise para mudança dos tamanhos do fígado e baço com miglustate<sup>55</sup>.

## 8.2.2. Tratamento em populações específicas

### Gestação e lactação

Em caso de 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<sup>56</sup>. 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: há relatos de casos, mas não há estudos controlados a respeito do seu uso em gestantes. Este produto é categoria de risco C na gravidez<sup>57</sup>.
- Indicação de alfataliglicerase: estudos foram realizados em ratos e coelhos, com doses de até cinco vezes a dose humana máxima em mg/m<sup>2</sup>, não revelando evidências de comprometimento da fertilidade ou dano ao feto. Este produto é categoria de risco B na gravidez<sup>58</sup>.
- Indicação de alfavelaglicerase: estudos em animais<sup>59</sup> não indicam efeitos nefastos. A análise de 25 gestações de 21 mulheres com DG expostas à alfavelaglicerase<sup>60</sup> evidenciou a ocorrência de abortamentos espontâneos no primeiro trimestre em 16% dos casos (no período pré-TRE, esta taxa era de 25%) e de somente um caso associado a sangramento pós-parto. Achados que sugerem que o uso de alfavelaglicerase é seguro durante a gestação.
- Miglustate é contraindicado tanto durante a gestação como na lactação, sendo classificado como categoria X.

No período de lactação, deve ser verificada a necessidade de suplementação de cálcio na lactante. As enzimas recombinantes são moléculas grandes, que provavelmente não atravessam a barreira placentária, e pelo menos dois estudos demonstraram que a excreção de imiglucerase no leite materno é baixa<sup>61,62</sup>.

Embora a maioria dos relatos disponíveis na literatura sobre gestação e lactação em vigência de TRE refira-se à imiglucerase e apontem para a ausência de efeitos teratogênicos associados, é possível generalizar esse achado para as duas outras enzimas, haja vista o efeito de classe. Apesar disso, recomenda-se que a TRE não seja iniciada em gestantes que não estavam previamente 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<sup>63</sup>.

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

Considerando os dados de eficácia e segurança<sup>64,65</sup>, a alfataliglicerase é indicada para os pacientes com idade igual ou superior a 4 anos<sup>65</sup>. 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.

### **8.2.3. 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.

### **8.2.4. Esquemas de administração**

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

Neste Protocolo, a TRE, independentemente da forma recombinante da enzima a ser utilizada, deve ser feita em pacientes adultos sem doença grave com a menor dose eficaz (15 U/kg/infusão, com infusões a cada 2 semanas)<sup>66-71</sup>. Ajustes de doses para 30 U/kg/infusão a cada 2 semanas serão permitidos nos casos em que nenhuma resposta seja observada, conforme item ‘Monitoramento’. Lesões irreversíveis presentes já ao início do tratamento, como osteonecrose, compressão vertebral e fibrose avançada do fígado e do baço, não poderão ser utilizadas como parâmetros ou desfechos para cálculo das doses de início, de manutenção ou dos reajustes.

Doses iniciais de 30 U/kg/infusão a cada 2 semanas são preconizadas para crianças com menos de 12 anos ou para adolescentes com idade inferior a 19 anos e que não tenham completado crescimento ósseo, conforme radiografia para determinação da idade óssea<sup>72,73</sup>.

A utilização de doses iniciais de 60 U/kg/infusão a cada 2 semanas fica recomendada somente aos casos de doença grave, independentemente da faixa etária. 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. Nos pacientes com DG tipo 3, a melhora neurológica é improvável e de difícil aferição, e não pode ser considerada como critério para ajuste de dose.

Recomenda-se que as infusões sejam feitas com filtro 0,2 micra, inicialmente em um período de 2 horas, em serviço de atenção especializada. O esquema de ajuste posológico da TRE preconizado considera as evidências disponíveis e os dados de efetividade. A dose de início e a dose mínima de manutenção de tratamento preconizada neste Protocolo encontram-se descritas no **Quadro 5**.

**Quadro 5.** Dose de início e de manutenção de tratamento com terapia de reposição enzimática.

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 <sup>c</sup> (U/kg/Infusão) <sup>c</sup>
<b>Adultos (18 anos ou mais) ou adolescentes que já ultrapassaram a fase de crescimento<sup>c</sup>.</b>	Não	15	15
	Sim	60	15
<b>Crianças e adolescentes (menores de 18 anos) em fase de crescimento<sup>d</sup>.</b>	Não	30	30
	Sim	60	30

**Fonte:** Elaboração própria.

**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<sup>74</sup>.

### **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<sup>75,76</sup>. O medicamento pode causar má digestão de carboidratos no lúmen intestinal, especialmente pela inibição da atividade alfa-glicosídica das dissacaridases intestinais (principalmente sacarase, maltase e isomaltase). A lactase é apenas parcialmente afetada e em doses não fisiológicas (muito altas) de miglustate. O acúmulo de carboidratos mal digeridos no lúmen do intestino está relacionado ao influxo osmótico de água, aumento da atividade de fermentação das bactérias comensais e produção de metabólitos irritantes que levam ao aparecimento de intolerâncias gastrointestinais.

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<sup>77</sup>. Assim, uma semana após iniciar a dieta, o paciente deve iniciar o uso de uma cápsula/dia de miglustate e aumentar gradativamente para três, em 2 semanas.

### **8.2.5. 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.

A baixa adesão ao tratamento é entendida como:

- Realização de menos de 50% das infusões previstas para o período de 6 meses, nos pacientes em uso de TRE; ou
- Ingestão de menos de 50% das cápsulas previstas para o período de 6 meses, em pacientes em uso de miglustate; ou

- Frequência em menos de 50% das consultas previstas no período de um ano; ou
- Não-realização dos exames solicitados para monitorização da evolução da doença.

Nos casos de baixa adesão, o paciente deverá ser inserido em programa educativo, de forma a garantir seu retorno imediato ao tratamento quando houver garantia de melhora da adesão. A literatura brasileira já explorou algumas estratégias, tais como seguimento por telefone<sup>78</sup>, grupo educativo com dispensação de medicamentos<sup>79</sup>, cartilha educativa para promover adesão<sup>80</sup> e mapa de conversação em grupo<sup>81</sup>.

## 9. MONITORAMENTO

### 9.1. Monitoramento mínimo recomendado para pacientes em terapia específica

O monitoramento dos pacientes deve ser baseado principalmente em anamnese e exame físico. 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.

O **Quadro 6** apresenta a avaliação mínima necessária antes do início do tratamento e para monitoramento do tratamento. Avaliações adicionais podem ser necessárias, a depender das manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes e da estrutura e condições de cada centro de atendimento, embora não devam ser consideradas obrigatórias para todos os pacientes.

Recomenda-se também a realização de ressonância magnética de coluna lombar e de fêmur bilateral, para cálculo do *Bone Marrow Burden* (BMB)<sup>82</sup> 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 BMB não deve ser utilizado como medida da gravidade da doença óssea do paciente, uma vez que não está demonstrada a sua correlação com desfechos clínicos, como dor. Portanto, o exame deve ser realizado, de forma prospectiva, como marcador da evolução do quadro clínico do paciente e da eficácia do tratamento.

**Quadro 6.** 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

Avaliação	Antes do início do tratamento	Monitorização e periodicidade
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

**Fonte:** Elaboração própria. **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.

O tipo e a periodicidade das avaliações recomendadas serão determinados conforme a ausência ou ocorrência de intercorrências no intervalo de tempo. Em caso de intercorrências, devem ser realizadas as intervenções cabíveis, a critério do médico assistente. Este Protocolo preconiza os seguintes critérios para uma avaliação mínima:

- **Avaliação clínica (anamnese e exame físico):** nos primeiros 6 meses de tratamento, deve ser realizada a cada 3 meses, em serviços de referência, com questionamento direto sobre o estado geral de saúde e da qualidade de vida e sobre a ocorrência de dor, fadiga, fraturas, sangramentos e sintomas sugestivos de deficiência de vitamina B12 (tais como fraqueza, perda de apetite, perda de peso, dificuldade em manter o equilíbrio, depressão e perda de memória). Após esse período, a avaliação clínica deve ser realizada pelo menos uma vez a cada 6 meses. Em pacientes em uso de miglustate, deve-se verificar a ocorrência de diarreia, dor abdominal, neuropatia, tremores e perda de memória. Devem ser obrigatoriamente aferidos peso, altura, pressão arterial e medida do tamanho do fígado e do baço com fita métrica. Em crianças e adolescentes, também deve ser aferido o estágio puberal. No caso de pacientes em uso de miglustate e de pacientes com DG tipo 3, o exame neurológico deve ser incluído no exame físico.

- Hemograma com contagem de plaquetas: deve ser realizado a cada 6 meses, enquanto persistir alteração. Se houver persistência ou piora da anemia, devem ser excluídas outras causas para este achado (incluindo anemia ferropriva, verminose, hemoglobinopatia e deficiência de vitamina B12, esta última por meio da dosagem dessa vitamina). Após normalização dos níveis de hemoglobina, o hemograma poderá ser realizado anualmente. A contagem de plaquetas também poderá ser avaliada anualmente após a normalização dos seus valores.
- Ferritina, AST/TGO, ALT/TGP, gama glutamil transferase (GGT) e tempo de protrombina: devem ser realizados a cada 12 meses. Se houver piora destes parâmetros, devem ser excluídos potenciais fatores causadores, como uso de medicamentos (por exemplo, anticoncepcionais orais) e outras doenças hepáticas. Hemocromatose hereditária deve ser excluída nos pacientes que permanecerem com ferritina acima de 1.000 ng/mL após 1 ano de tratamento específico.
- Ultrassonografia ou ressonância magnética do abdômen com medida do tamanho ou do volume do fígado e do baço: medida necessária para o início do tratamento e idealmente para o seguimento clínico de resposta ao tratamento a cada doze meses. Caso não estejam disponíveis de forma rotineira para o seguimento, esses exames devem ser realizados ao menos para o ajuste de dose da enzima por piora da hepatoesplenomegalia.
- Radiografia de tórax, espirometria e ecocardiografia: medidas necessárias para avaliar a gravidade da doença, particularmente no que se refere ao comprometimento cardíaco ou pulmonar. Em pacientes adultos, esses exames devem ser realizados antes do início do tratamento para avaliar manifestações clínicas de doença pulmonar e identificar possíveis aumentos da pressão arterial pulmonar. Esses exames devem ser repetidos conforme necessário, especialmente na presença de sintomas respiratórios ou cardíacos, e outras alterações clínicas relacionadas.
- Densitometria óssea: deve ser realizada somente em pacientes adultos, acima de 19 anos, antes do início do tratamento e repetida durante o tratamento. Recomenda-se idealmente a cada 5 anos em pacientes do sexo masculino ou pacientes do sexo feminino em estágio pré-menopausa, e a cada 3 anos em pacientes do sexo feminino em estágio pós-menopausa, ou mais frequentemente se houver suspeita ou necessidade de monitorização de osteoporose preexistente. Em caso de osteoporose, deverão ser seguidas as medidas preconizadas pelo PCDT de Osteoporose vigente, do Ministério da Saúde.
- Radiografia de coluna vertebral em perfil, quadril em anteroposterior e de ossos longos: a radiografia de coluna vertebral, quadril e ossos longos deverá ser realizada antes do início do tratamento e repetida somente se surgirem manifestações clínicas sugestivas de doença óssea ou piora de sintomatologia pré-existente, na indisponibilidade de ressonância magnética.
- Radiografia para determinação de idade óssea: deve ser realizada em caso de atraso ou parada de crescimento, ou de desenvolvimento puberal atrasado, e sempre que for necessário determinar, para ajuste de dose, se o paciente adolescente estiver em fase de

crescimento. Se a idade óssea for inferior em ao menos 2 desvios-padrão à idade cronológica, o paciente deverá ser encaminhado para avaliação endocrinológica.

- Medida de vitamina B12 no plasma: deve ser realizada na presença de qualquer tipo de anemia ou de manifestações clínicas sugestivas de deficiência dessa vitamina. Se os níveis estiverem diminuídos, recomenda-se suplementar vitamina B12 na dieta.
- Eletroforese de proteínas: deve ser realizada a cada 3 anos a 5 anos em pacientes com pelo menos 40 anos de idade, para detecção e acompanhamento de gamopatia policlonal, gamopatia monoclonal e mieloma múltiplo, situações que ocorrem mais frequentemente na DG e que são de difícil suspeição diagnóstica com base apenas em achados de história e exame físico.
- Medida de quitotriosidase no plasma: deve ser realizada antes do início do tratamento e repetida a cada 12 meses para monitoração da resposta ao tratamento.

## 9.2. Monitoramento mínimo recomendado para pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos que não preenchem critérios para início de terapia específica

O tipo e a periodicidade das avaliações a seguir recomendadas pressupõem a ausência de intercorrências no intervalo de tempo a que se referem. Em caso de intercorrências, devem ser realizadas as intervenções cabíveis, a critério do médico assistente. Para o monitoramento destes pacientes, os seguintes parâmetros para avaliação são preconizados neste Protocolo:

- Avaliação clínica (anamnese e exame físico): deve ser realizada a cada 6 meses, com questionamento direto sobre o estado geral de saúde e da qualidade de vida e sobre a ocorrência de dor, fadiga, fraturas, sangramentos e sintomas sugestivos de deficiência de vitamina B12. Devem ser obrigatoriamente aferidos peso, altura, pressão arterial e medida do tamanho do fígado e do baço com fita métrica. Em crianças e adolescentes, também deve ser aferido o estágio puberal.
- Hemograma com contagem de plaquetas: deve ser realizado a cada 6 meses.
- Ferritina, AST/TGO, ALT/TGP, GGT e tempo de protrombina. Os exames devem ser feitos a cada 12 meses. Se houver piora destes parâmetros, devem ser excluídos potenciais fatores causadores, como uso de medicamentos (por exemplo, anticoncepcionais orais) e outras doenças hepáticas.
- Densitometria óssea: deve ser realizada somente em pacientes adultos (acima de 18 anos) e repetida somente no caso de surgimento de manifestações clínicas ou de piora de sintomatologia pré-existente.

- Radiografia de coluna vertebral em perfil, quadril em anteroposterior e de ossos longos: deve ser realizada somente se surgirem manifestações clínicas sugestivas de doença óssea ou piora de sintomatologia pré-existente.
- Radiografia para determinação de idade óssea: deve ser realizada no caso de atraso ou parada de crescimento, ou de desenvolvimento puberal atrasado. Se a idade óssea for inferior à idade cronológica, deve-se encaminhar o paciente para avaliação endocrinológica.
- Medida de vitamina B12 no plasma: deve ser realizada na presença de qualquer tipo de anemia ou de manifestações clínicas sugestivas de deficiência de vitamina. Se os níveis estiverem diminuídos, recomenda-se suplementar vitamina B12 na dieta.
- Eletroforese de proteínas: deve ser realizada a cada 3 anos a 5 anos em pacientes com pelo menos 40 anos de idade, para detecção e acompanhamento de gamopatiapoliclonal, gamopatia monoclonal e mieloma múltiplo, situações que ocorrem mais frequentemente na DG e que são de difícil suspeição diagnóstica com base apenas em achados de história e exame físico
- Quitotriosidase: deve ser realizada a cada 12 meses.

### 9.2.1. Resposta Terapêutica

A avaliação da resposta terapêutica também faz parte do monitoramento dos pacientes com DG e o ajuste de dose deverá ser feito até ser determinada a dose mínima de manutenção eficaz para cada indivíduo. Esta verificação ocorre conforme a melhora ou piora clínica.

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:

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

Recomenda-se que o método utilizado para aferição no período basal, antes do início do tratamento, seja o mesmo a ser utilizado na monitorização.

Considerando-se a variabilidade dos métodos de aferição empregados para avaliação dos nível de hemoglobina, contagem de plaquetas e tamanho e volume do fígado e baço, a melhora ou piora de tais parâmetros é definida como uma variação, respectivamente, igual ou superior a 20%, para melhora do nível de hemoglobina e contagem de plaquetas, ou redução igual ou superior 20%, para melhora da hepatoesplenomegalia, em relação aos valores basais do início do

tratamento ou em relação ao reajuste de dose. Se a variação for mantida entre menos 20% e mais 20% respectivamente, o parâmetro será considerado estável.

A piora do nível de hemoglobina e da contagem de plaquetas é definida como uma redução de mais de 20% em relação aos valores basais do início do tratamento ou em relação ao ajuste de dose. A piora da hepatoesplenomegalia, por sua vez, é definida como um aumento superior a 20% do tamanho ou volume do fígado ou baço. Em relação à hepatoesplenomegalia, também será aceita, desde que atestada por laudo, a impressão de radiologista experiente acerca da piora, estabilização ou melhora do tamanho ou volume desses órgãos. Os demais parâmetros serão avaliados de forma subjetiva, devendo sua melhora, piora ou estabilidade ser documentada em laudo médico.

A definição de alvo terapêutico da TRE tem sido classicamente feita de modo retrospectivo, com base em opiniões de especialistas e na evolução dos pacientes tratados com imiglucerase e que estão incluídos no banco de dados do ICGGR<sup>19,49,83</sup>. Além de o nível de evidência ser baixo, os alvos descritos são parâmetros sabidamente afetados pela TRE e não obrigatoriamente desfechos clinicamente significativos (por exemplo, melhora da sobrevida ou melhora neurológica não se encontram entre os alvos). Assim, devem ser usados de forma cautelosa, não se constituindo em parâmetros validados para ajuste de dose. Os alvos terapêuticos para TRE estabelecidos por Pastores et al<sup>49</sup> encontram-se no **Quadro 4**.

Resposta e alvo terapêuticos não são sinônimos. A definição de uma resposta terapêutica possibilita determinar, em um período relativamente menor de tempo, a dose mínima clinicamente eficaz para o paciente. Já o alvo terapêutico é um objetivo que pode ser atingido em um período relativamente longo de tratamento. É possível que a resposta e o alvo sejam alcançados em um dos parâmetros (nível de hemoglobina, por exemplo), mas não em outro (tamanho do fígado, por exemplo).

Weinreb et al<sup>18</sup> analisaram o tratamento com imiglucerase após 4 anos e Pastores et al.<sup>110</sup> mostraram que 100% dos pacientes atingem pelo menos um dos alvos estabelecidos, 99% atingem pelo menos três e 41,5% atingem os seis alvos.

A resposta clínica ao tratamento deve ser avaliada conforme a gravidade da doença, conforme abordado a seguir.

### 9.2.2. Pacientes sem doença grave

A resposta clínica ao tratamento é definida como a presença de, no mínimo, um dos critérios a seguir, desde que transcorridos pelo menos 6 meses do início do tratamento ou do aumento da dose da enzima e que não tenha havido piora de qualquer um destes critérios:

- Qualquer aumento dos níveis de hemoglobina, de acordo com os critérios de monitoramento;
- Qualquer aumento da contagem de plaquetas, de acordo com os critérios de monitoramento;
- Qualquer redução do tamanho do fígado, de acordo com os critérios de monitoramento;
- Qualquer redução do tamanho do baço, de acordo com os critérios de monitoramento;
- Redução da dor óssea;
- Redução do sangramento;
- Aumento da capacidade funcional;
- Melhora da qualidade de vida.

### 9.2.3. Pacientes com doença grave

A resposta clínica ao tratamento é definida como o desaparecimento de todos os seguintes critérios de gravidade presentes no paciente:

- Ausência de sintomas gerais incapacitantes - dor óssea não decorrente de lesão óssea irreversível (tais como osteonecrose, osteoesclerose e compressão vertebral), dor abdominal, fadiga, limitação funcional aeróbica caracterizada por dispneia aos médios ou grandes esforços, ou caquexia;
- Normalização da contagem de plaquetas
- Normalização da hemoglobina abaixo de 8 g/dL;
- Ausência de necessidade de transfusão sanguínea;
- Normalização dos níveis de AST/TGP e ALT/ TGO ou prolongamento do tempo de protrombina
- Ausência de acometimento cardiopulmonar clinicamente significativo e ausência de novas de fraturas ósseas espontâneas ou associadas a trauma mínimo.

### 9.3. Ajuste de dose

Nos pacientes em TRE, assim que a resposta clínica for atingida a dose da enzima deverá ser gradualmente diminuída. Caso ocorra piora clínica em um intervalo mínimo de 6 meses após o início do tratamento ou ajuste da dose, a dose da enzima poderá ser gradualmente aumentada, até um máximo de 60 U/kg/infusão. Se os parâmetros forem mantidos estáveis após 6 meses do ajuste da dose que sucedeu a resposta clínica, a dose da enzima poderá ser novamente diminuída. Os ajustes deverão ser feitos até ser determinada a dose mínima de manutenção eficaz para cada indivíduo. Não havendo resposta adequada, desde que excluídas outras causas, ajustes até a dose limite superior (60 U/kg/infusão) deverão ser decididos no centro de referência.

A redução de dose pode ser individualizada e imediata para a dose que o médico assistente considerar adequada, uma vez que não existem justificativas que embasem uma redução lenta e gradual. O aumento da dose deverá ocorrer nesta sequência: de 15 U/kg/infusão para 30 U/kg/infusão a cada 2 semanas durante um intervalo mínimo de 6 meses; depois, para 45 U/kg/infusão a cada 2 semanas durante um intervalo mínimo de 6 meses; e, posteriormente, para 60 U/kg/infusão a cada 2 semanas durante um intervalo mínimo de 6 meses. Cada ajuste, portanto, deve ter um intervalo mínimo de 6 meses. A dose máxima de TRE preconizada é de 60 U/kg/infusão a cada 2 semanas.

Portanto, hemograma, plaquetas, transaminases hepáticas, quitotriosidase, estimativa do tamanho do fígado e do baço e questionamento sobre dor óssea, sangramento, capacidade funcional e qualidade de vida deverão ser realizados no período basal, antes do reajuste de doses e anualmente durante o tratamento até a sua normalização.

## 9.4. Eventos adversos

### Terapia de reposição enzimática (TRE)

Os principais eventos adversos associados à TRE são as reações à infusão (hiperemia, prurido, febre), geralmente de leve intensidade e reversíveis com a redução da velocidade de infusão ou com o uso de anti-histamínico, corticoide e antitérmico. É possível que haja variação em relação à taxa de efeitos adversos entre as três enzimas recombinantes disponíveis. A causa dessa variação é alvo de debate, podendo ser os diferentes padrões de glicosilação das enzimas existentes ou os diferentes graus de tendência à floculação. Entretanto, isto é difícil de ser aferido na literatura existente, seja pela falta de estudos, seja pela heterogeneidade na captura, e na definição e descrição dos efeitos. Mesmo em relação aos dados de soroconversão, que são apresentados de maneira mais uniforme, deve haver certa cautela na interpretação, uma vez que os ensaios utilizados nos estudos são diferentes e não são comercialmente disponíveis. A imiglucerase é a enzima mais estudada em relação a este tópico, e 1,5% dos pacientes apresentam reações à infusão<sup>84</sup>.

Dessa forma, frisa-se que qualquer uma das enzimas pode estar associada à ocorrência de reações à infusão, especialmente no início do tratamento. A realização de infusões em locais distintos de hospitais ou ambulatórios deve ser discutida caso a caso, ter o aval do médico assistente e estar condicionada à presença de profissional treinado no preparo do medicamento, na sua administração e no tratamento imediato de reações que porventura possam ocorrer.

É obrigatória a comunicação de ocorrência de eventos adversos à Anvisa (por meio do Vigimed) 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. Além disso, existem protocolos de dessensibilização que podem ser empregados para promover a imunotolerância, especialmente quando a mudança de terapia não é uma opção viável<sup>85</sup>.

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<sup>76,77,86,87</sup>. Dor abdominal, diarreia e flatulência podem ser controladas por meio de dieta específica e de uso concomitante de agente antidiarreico. Neuropatia periférica e disfunção cognitiva são também relatadas, mas a associação causal com o uso de miglustate ainda não está estabelecida.

Estudos pré-clínicos demonstram que o miglustate predispõe à catarata e ao desenvolvimento de tumores (pelo menos de testículo e de intestino), assim como prejudica a espermogênese e os parâmetros espermáticos, reduzindo a fertilidade. Inexistem dados em gestantes, mas em animais parece haver toxicidade reprodutiva, incluindo distocia. O miglustate não mostrou potencial mutagênico ou clastogênico nos testes-padrão de genotoxicidade<sup>88</sup>.

## 10. REGULAÇÃO / CONTROLE / AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento. 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.

O aumento da dose administrada ou a troca entre as TRE deverá ser avaliados pelo centro de referência, seguindo os critérios contidos neste Protocolo.

Em função da possibilidade de ocorrência de reações alérgicas, pacientes com DG em tratamento com TRE devem receber o medicamento em ambiente hospitalar, com uso de bombas de infusão e de filtros, sob supervisão médica. Após 6 meses de tratamento, a critério do médico do centro de Referência, as infusões dos pacientes que não apresentaram reações à infusão e que não façam uso de pré-medicação poderão ser realizadas, de forma supervisionada e após treinamento da equipe envolvida, em local mais próximo da residência do paciente ou mesmo, na impossibilidade total do seu comparecimento, na sua residência<sup>89-91</sup>. Para tanto, o paciente poderá ser assistido pela Estratégia de Saúde da Família (ESF).

Em 2014, o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e aprovou as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com doenças raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) por meio da Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014 (consolidada no Anexo XXXVIII da Portaria de Consolidação GM/MS nº 2/2017 e na Seção XIV do Capítulo II do Título III da Portaria de Consolidação GM/MS nº 6/2017), relativas à Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras.

A política tem abrangência transversal na Rede de Atenção à Saúde (RAS) e como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno redução de incapacidade e cuidados paliativos. A linha de cuidado da atenção aos usuários com demanda para a realização das ações na Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Primária e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde (RAS) e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS. A Atenção Primária é responsável pela coordenação do cuidado e por realizar a atenção contínua da população que está sob sua responsabilidade adstrita, além de ser a porta de entrada prioritária do usuário na RAS. Já a Atenção Especializada é responsável pelo conjunto de pontos de atenção com diferentes densidades tecnológicas para a realização de ações e serviços de urgência, ambulatorial especializado e hospitalar, apoiando e complementando os serviços da atenção primária.

Os hospitais universitários, federais e estaduais, em torno de 50 em todo o Brasil, e as associações benéficas e voluntárias são o *locus* da atenção à saúde dos pacientes com doenças raras

Porém, para reforçar o atendimento clínico e laboratorial, o Ministério da Saúde incentiva a criação de serviços da Atenção Especializada, assim classificados:

- Serviço de atenção especializada em doenças raras: presta serviço de saúde para uma ou mais doenças raras; e
- Serviço de referência em doenças raras: presta serviço de saúde para pacientes com doenças raras pertencentes a, no mínimo, dois eixos assistenciais (doenças raras de origem genética e de origem não genética).

No que diz respeito ao financiamento desses serviços, para além do ressarcimento pelos diversos atendimentos diagnósticos e terapêuticos clínicos e cirúrgicos e a assistência farmacêutica, o Ministério da Saúde instituiu incentivo financeiro de custeio mensal para os serviços de atenção especializada em doenças raras.

Considerando que cerca de 80% das doenças raras são de origem genética, o aconselhamento genético (AG) é fundamental na atenção às famílias e pacientes com essas doenças. O aconselhamento genético é um processo de comunicação que lida com os problemas humanos associados à ocorrência ou ao risco de ocorrência de uma doença genética em uma família. Este processo envolve a participação de pessoas adequadamente capacitadas, com o objetivo de ajudar o indivíduo e a família a compreender os aspectos envolvidos, incluindo o diagnóstico, o curso provável da doença e os cuidados disponíveis.

Adicionalmente, verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação do(s) medicamento(s) e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

Recomenda-se que o serviço de referência disponha de equipe multidisciplinar da qual façam parte hematologistas, geneticistas, gastroenterologistas, pediatras e neurologistas, entre outros profissionais da área da saúde, e que esteja capacitada para desempenhar as seguintes funções:

- Avaliar todas as solicitações de início de tratamento;
- Administrar os medicamentos de TRE, pelo menos durante os primeiros 6 meses de tratamento - após esse período, pode ser considerada a possibilidade de transferência das infusões para um local mais próximo da residência do paciente e que apresente as condições mínimas necessárias para o armazenamento do medicamento, realização de infusões e atendimento de intercorrências;
- Avaliar todos os casos de mudanças de doses, de estratégia de tratamento (TRE ou ISS) e de tipo de enzima;
- Realizar a monitorização e o acompanhamento dos pacientes; e
- Avaliar todos os casos especiais.

## 11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Recomenda-se informar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste

Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

## 12. REFERÊNCIAS

1. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2017 Feb 17;18(2):441.
2. de Souza F, Guidoni R, de Toledo S, Nascimento D. Doença de Gaucher e gravidez: um prognóstico favorável . *Diagn tratamento.* 2016;21(4):153–7.
3. Zimran A, Belmatoug N, Bembi B, Deegan P, Elstein D, Fernandez-Sasso D, et al. Demographics and patient characteristics of 1209 patients with Gaucher disease: Descriptive analysis from the Gaucher Outcome Survey (GOS). *Am J Hematol.* 2018 Feb 12;93(2):205–12.
4. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. The Gaucher Registry. *Arch Intern Med.* 2000 Oct 9;160(18):2835.
5. Brasil. PORTARIA CONJUNTA Nº 4, DE 22 DE JUNHO DE 2017: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Gaucher/ MINISTÉRIO DA SAÚDE/ SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE/ SECRETARIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE. Brasil; 2017.
6. Ida H, Rennert OM, Iwasawa K, Kobayashi M, Eto Y. Clinical and genetic studies of Japanese homozygotes for the Gaucher disease L444P mutation. *Hum Genet.* 1999 Aug 1;105(1–2):120–6.
7. Kishnani PS, Al-Hertani W, Balwani M, Göker-Alpan Ö, Lau HA, Wasserstein M, et al. Screening, patient identification, evaluation, and treatment in patients with Gaucher disease: Results from a Delphi consensus. *Mol Genet Metab.* 2022 Feb;135(2):154–62.
8. Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, Hamed A, Weinreb N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology.* 2017 Feb 7;22(2):65–73.
9. Grabowski G, Barnes, Burrow. Prevalence and management of Gaucher disease. *Pediatric Health Med Ther.* 2011 Jun;59.
10. Brasil. Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS) [Internet]. . <http://sia.datasus.gov.br/principal/index.php>. 2023.
11. BRASIL. Diretrizes metodológicas : elaboração de diretrizes clínicas [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. 1st ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2023.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduaçãp da qualidade da evidênciia e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 1a ed. Brasília: Editora Ministério da Saúde; 2014. 72p p.

13. Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. Edinburgh, UK.: Churchill Livingstone Elsevier; 2007.
14. Cassinerio E, Graziadei G, Poggiali E. Gaucher disease: A diagnostic challenge for internists. *Eur J Intern Med*. 2014 Feb;25(2):117–24.
15. Zimran A, Gross E, West C, Sorge J, Kubitz M, Beutler E. Prediction of severity of Gaucher's disease by identification of mutations at DNA level. *The Lancet*. 1989;334(8659):349–52.
16. Zimran A, Kay A, Gelbart T, Garver P, Thurston D, Saven A, et al. Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. *Medicine*. 1992;71(6):337–53.
17. Di Rocco M, Giona F, Carubbi F, Linari S, Minichilli F, Brady RO, et al. A new severity score index for phenotypic classification and evaluation of responses to treatment in type I Gaucher disease. *Haematologica*. 2008;93(8):1211–8.
18. Weinreb NJ, Cappellini MD, Cox TM, Giannini EH, Grabowski GA, Hwu WL, et al. A validated disease severity scoring system for adults with type 1 Gaucher disease. *Genetics in Medicine*. 2010;12(1):44–51.
19. Kallish S, Kaplan P. A disease severity scoring system for children with type 1 Gaucher disease. *Eur J Pediatr*. 2013;172:39–43.
20. Davies EH, Surtees R, DeVile C, Schoon I, Vellodi A. A severity scoring tool to assess the neurological features of neuronopathic Gaucher disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*. 2007;30(5):768–82.
21. Zimran A, Kay A, Gelbart T, Garver P, Thurston D, Saven A, et al. Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. *Medicine*. 1992 Nov;71(6):337–53.
22. Wallach JB. *Interpretation of diagnostic tests*. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
23. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child*. 1976;51(3):170–9.
24. OMS. <http://www.abeso.org.br/pagina/393/curvas-de-crescimento-da-oms-de-2006-e-2007%C2%A0.shtml>.
25. WHO child growth standards 2007.
26. Setian N, Kuperman H, Della Manna T, Damiani D, Dichtchekenian V. Análise crítica da previsão da altura final. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* [Internet]. 2003 Dec [cited 2023 Jun 8];47(6):695–700. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302003000600011&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302003000600011&lng=pt&tlng=pt)
27. Beutler E. Modern diagnosis and treatment of Gaucher's disease. *American Journal of Diseases of Children*. 1993;147(11):1175–83.
28. Scriver CR. *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. Vol. 4. McGraw-Hill; 2001.

29. The Merck. Manual of Diagnosis and Therapy. Section 2: Endocrine and Metabolic Disorders. chap.16: Hypolipidemia and Lipidoses. 1999;
30. Moscicki RA, Taunton-Rigby A. Treatment of Gaucher's disease. *N Engl J Med.* 1993;328(21):1564-author.
31. Mistry P AZ. Type 1 Gaucher Disease. In: Futterman AH, Zimran A. 2007;155–73.
32. Beutler E, Kuhl W, Matsumoto F, Pangalis G. Acid hydrolases in leukocytes and platelets of normal subjects and in patients with Gaucher's and Fabry's disease. *J Exp Med.* 1976;143(4):975–80.
33. Beutler E, Kuhl W, Trinidad F, Teplitz R, Nadler H. Beta-glucuronidase activity in fibroblasts from homozygotes and heterozygotes for Gaucher's disease. *Am J Hum Genet.* 1971 Jan;23(1):62–6.
34. Pastores GM. Velaglucerase alfa, a human recombinant glucocerebrosidase enzyme replacement therapy for type 1 Gaucher disease. *Curr Opin Investig Drugs.* 2010;11(4):472–8.
35. Pastores GM DAH. Gaucher Disease .
36. Masson E, Zou WB, Génin E, Cooper DN, Le Gac G, Fichou Y, et al. Expanding ACMG variant classification guidelines into a general framework. *Hum Genomics.* 2022;16(1):1–15.
37. Basgalupp SP, Altmann V, Vairo FP e, Schwartz IVD, Siebert M, Cravo R, et al. GBA1 variants in Brazilian Gaucher disease patients. *Mol Genet Metab Rep.* 2023 Dec;37:101006.
38. Dardis A, Michelakis H, Rozenfeld P, Fumic K, Wagner J, Pavan E, et al. Patient centered guidelines for the laboratory diagnosis of Gaucher disease type 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Dec 21;17(1):442.
39. Kanis JA, Study Group HO. Osteoporosis International WHO Study Document Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis: Synopsis of a WHO Report. Vol. 4, *Osteoporosis Int.* 1994.
40. Baskin E, Dinur T, Lebel E, Tiomkin M, Elstein D, Zimran A. Comparison of Bone Mineral Density by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry and Bone Strength by Speed-of-Sound Ultrasonography in Adults With Gaucher Disease. *Journal of Clinical Densitometry.* 2016 Oct;19(4):465–70.
41. AERTS JMFG, DONKER-KOOPMAN WE, VAN DER VLIET MK, JONSSON LMV, GINNS EI, MURRAY GJ, et al. The occurrence of two immunologically distinguishable  $\beta$ -glucocerebrosidases in human spleen. *Eur J Biochem.* 1985;150(3):565–74.
42. Hughes DA PGM. Gaucher Disease [Internet]. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. 2000 [cited 2024 Jun 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1269/> Tell us what you think!Feche
43. Aerts JMFG, Kallemeijen WW, Wegdam W, Joao Ferraz M, Van Breemen MJ, Dekker N, et al. Biomarkers in the diagnosis of lysosomal storage disorders: Proteins, lipids, and inhibitory antibodies. In: *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2011. p. 605–19.

44. Hollak CEM, Van Weely S, Van Oers MHJ, Aerts JMFG. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity: A novel hallmark of Gaucher disease. *Journal of Clinical Investigation*. 1994;93(3):1288–92.

45. Agência Nacional de Vigilância Sanitária A. Guias de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos. 2010;

46. van Dussen L, Biegstraaten M, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Modelling Gaucher disease progression: long-term enzyme replacement therapy reduces the incidence of splenectomy and bone complications. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Dec 24;9(1):112.

47. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt M, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol*. 2004 Oct;41:4–14.

48. Weinreb NJ, Cappellini MD, Cox TM, Giannini EH, Grabowski GA, Hwu WL, et al. A validated disease severity scoring system for adults with type 1 Gaucher disease. *Genetics in Medicine*. 2010 Jan;12(1):44–51.

49. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt M, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. In: *Seminars in hematology*. Elsevier; 2004. p. 4–14.

50. Brasil. Calendário Nacional de Vacinação [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 23]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/calendario-nacional-de-vacinacao>

51. Schiffmann R, FitzGibbon EJ, Harris C, DeVile C, Davies EH, Abel L, et al. Randomized, controlled trial of miglustat in Gaucher's disease type 3. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2008;64(5):514–22.

52. Elstein D, Hadas-Halpern I, Itzchaki M, Lahad A, Abrahamov A. Effect of low-dose enzyme replacement therapy on bones in Gaucher disease patients with severe skeletal involvement. *Blood Cells Mol Dis*. 1996;22(2):104–11.

53. Shemesh E, Deroma L, Bembi B, Deegan P, Hollak C, Weinreb NJ, et al. Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 Mar 27;2015(4).

54. Kishnani PS, DiRocco M, Kaplan P, Mehta A, Pastores GM, Smith SE, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of imiglucerase (Cerezyme) infusions every 4 weeks versus every 2 weeks in the maintenance therapy of adult patients with Gaucher disease type 1. *Mol Genet Metab*. 2009 Apr;96(4):164–70.

55. Leonart LP, Fachi MM, Böger B, Silva MR da, Szpak R, Lombardi NF, et al. A Systematic Review and Meta-analyses of Longitudinal Studies on Drug Treatments for Gaucher Disease. *Annals of Pharmacotherapy*. 2023 Mar 11;57(3):267–82.

56. Granovsky-Grisaru S, Belmatoug N, vom Dahl S, Mengel E, Morris E, Zimran A. The management of pregnancy in Gaucher disease. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011;156(1):3–8.

57. CERAZYME: imiglucerase. Cambridge (MA-EUA): Genzyme Corporation [bula de medicamento].

58. UPLYSO: alfataliglicerase. Karmiel (ISR): Protalix Biotherapeutics [bula de medicamento].

59. VPRIV: alfavelaglicerase. Cambridge (MA-EUA): Shire Human Genetics Therapies Inc. [bula de medicamento].

60. Elstein D, Hughes D, Goker-Alpan O, Stivel M, Baris HN, Cohen IJ, et al. Outcome of pregnancies in women receiving velaglucerase alfa for Gaucher disease. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014;40(4):968–75.

61. Sekijima Y, Ohashi T, Ohira S, Kosho T, Fukushima Y. Successful pregnancy and lactation outcome in a patient with Gaucher disease receiving enzyme replacement therapy, and the subsequent distribution and excretion of imiglucerase in human breast milk. *Clin Ther*. 2010;32(12):2048–52.

62. Dornelles AD, de Oliveira Netto CB, Vairo F, De Mari JF, Tirelli KM, Schwartz IVD. Breastfeeding in Gaucher disease: is enzyme replacement therapy safe? *Clin Ther*. 2014;36(6):990–1.

63. Sanchez-Olle G, Duque J, Egido-Gabas M, Casas J, Lluch M, Chabas A, et al. Promising results of the chaperone effect caused by iminosugars and aminocyclitol derivatives on mutant glucocerebrosidases causing Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2009;42(2):159–66.

64. Zimran A, Brill-Almon E, Chertkoff R, Petakov M, Blanco-Favela F, Muñoz ET, et al. Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood*. 2011 Nov 24;118(22):5767–73.

65. “INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLÓGICOS BIO-MANGUINHOS / FIOCRUZ.” BIO-MANGUINHOS ALFATALIGLICERASE (alfataliglicerase). Rio de Janeiro; 2014.

66. Krug BC, Schwartz I V, Lopes de Oliveira F, Alegra T, Campos Martins NL, Todeschini LA, et al. The management of Gaucher disease in developing countries: A successful experience in Southern Brazil. *Public Health Genomics*. 2009;13(1):27–33.

67. Rosenthal DI, Doppelt SH, Mankin HJ, Dambrosia JM, Xavier RJ, McKusick KA, et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: skeletal responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase. *Pediatrics*. 1995;96(4):629–37.

68. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr*. 2004;144(1):112–20.

69. Eng CM FHM. Genetics; clinical manifestations; and diagnosis of Gaucher disease .

70. MR R. Drugs facts and comparisons.Comparisons tESLFa, editor 2001. In 2001.

71. P W. Montvale. Medical Economics Company. 55th Edition . In.

72. Brunel-Guitton C, Rivard GÉ, Galipeau J, Alos N, Miron MC, Therrien R, et al. Enzyme replacement therapy in pediatric patients with Gaucher disease: What should we use as maintenance dosage? *Mol Genet Metab*. 2009;96(2):73–6.

73. Fraile PQ, Hernández EM, García-Silva MT. Clinical outcomes of 2 pediatric patients with Gaucher's disease in enzyme replacement therapy for 9 years. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:43–5.

74. WHO. Growth reference data for 5-19 years. <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years>. 2024.

75. Cox T, Lachmann R, Hollak C, Aerts J, Van Weely S, Hrebícek M, et al. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *The Lancet*. 2000;355(9214):1481–5.

76. Heitner R, Elstein D, Aerts J, van Weely S, Zimran A. Low-dose N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) for type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2002;28(2):127–33.

77. Elstein D, Hollak C, Aerts J, Van Weely S, Maas M, Cox TM, et al. Sustained therapeutic effects of oral miglustat (Zavesca, N-butyldeoxynojirimycin, OGT 918) in type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27(6):757–66.

78. Furuya RK, Rossi LA. Programa Educativo com Seguimento por Telefone para pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea: ensaio clínico controlado e aleatorizado. Universidade de São Paulo; 2013.

79. Menezes TM de O, Peixinho Guimarães E, Paulino dos Santos EM, Vasconcelos Nascimento M, Dantas de Araújo P. GRUPO EDUCATIVO COM DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS: UMA ESTRATÉGIA DE ADESÃO AO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL E DO DIABETES MELLITUS. *Revista Baiana de Saúde Pública*. 2012 Aug 25;36(1):148.

80. Roquini GR, Avelar NRN, Santos TR, Oliveira MRA de C, Galindo Neto NM, Sousa MRMGC de, et al. CONSTRUÇÃO E VALIDAÇÃO DE CARTILHA EDUCATIVA PARA PROMOÇÃO DA ADESÃO A ANTIDIABÉTICOS ORAIS. *Cogitare Enfermagem*. 2021 Oct 21;26.

81. Santos WP dos. Abordagens metodológicas utilizadas em intervenções educativas voltadas a indivíduos com diabetes mellitus. *Enfermería actual en Costa Rica*. 2020 Jan 14;(38).

82. Maas M, van Kuijk C, Stoker J, Hollak CEM, Akkerman EM, Aerts JFMG, et al. Quantification of Bone Involvement in Gaucher Disease: MR Imaging Bone Marrow Burden Score as an Alternative to Dixon Quantitative Chemical Shift MR Imaging—Initial Experience. *Radiology*. 2003 Nov;229(2):554–61.

83. Di Rocco M, Andria G, Bembi B, Carubbi F, Giona F, Giuffrida G, et al. Minimal disease activity in Gaucher disease: criteria for definition. *Mol Genet Metab*. 2012;107(3):521–5.

84. Starzyk K, Richards S, Yee J, Smith SE, Kingma W. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease. *Mol Genet Metab*. 2007;90(2):157–63.

85. Aranda CS, Aun MV, Souza CFM de, Pinto LL de C, Porras-Hurtado GL, Salgado OFS, et al. Hypersensitivity reactions and enzyme replacement therapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 1,008 infusions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Mar;10(3):870-873.e1.

86. Pastores GM, Barnett NL, Kolodny EH. An open-label, noncomparative study of miglustat in type I Gaucher disease: efficacy and tolerability over 24 months of treatment. *Clin Ther*. 2005;27(8):1215–27.

87. Giraldo P, Latre P, Alfonso P, Acedo A, Alonso D, Barez A, et al. Short-term effect of miglustat in every day clinical use in treatment-naïve or previously treated patients with type 1 Gaucher's disease. *Haematologica*. 2006;91(5):703–6.
88. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Bula: Zavesca®. 2022.
89. Zimran A, Hollak CE, Abrahamov A, Van Oers MH, Kelly M, Beutler E. Home treatment with intravenous enzyme replacement therapy for Gaucher disease: an international collaborative study of 33 patients. 1993;
90. Hughes DA, Milligan A, Mehta A. Home therapy for lysosomal storage disorders. *British Journal of Nursing*. 2007;16(22):1384–9.
91. Milligan A, Hughes D, Goodwin S, Richfield L, Mehta A. Intravenous enzyme replacement therapy: better in home or hospital? *British journal of nursing*. 2006;15(6):330–3.

# TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

## ALFATALIGLICERASE, IMIGLUCERASE, ALFAVELAGLICERASE E MIGLUSTATE

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do [a] paciente), declaro ter sido informado(a) sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais eventos adversos relacionados ao uso de alfataliglicerase, imiglucerase, alfavelaglicerase ou miglustate, indicados para o tratamento da Doença de Gaucher

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

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

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

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

- medicamento imiglucerase: medicamento classificado na gestação como categoria “C”.
- medicamento alfataliglicerase: medicamento classificado na gestação como categoria “B”.
- medicamento miglustate: medicamento classificado na gestação como categoria “X”.
- os achados sugerem que o uso da alfavelaglicerase é seguro durante a gestação;
- na amamentação: não se sabe se os medicamentos são excretados no leite materno; portanto, durante a amamentação, o médico deve avaliar se os benefícios são maiores do que os riscos;
- **eventos adversos mais comuns para imiglucerase e alfavelaglicerase:** dor de cabeça e reações alérgicas (que incluem vermelhidão, coceira, tosse, sensação de formigamento, dor no peito, falta de ar e diminuição da pressão arterial); outros eventos já relatados incluem dor abdominal, sensação de calor, dores nas articulações, tonturas e irritação da pele;
- **eventos adversos mais comuns para miglustate:** perda de peso, diminuição do apetite, tremores, tonturas, dor de cabeça, cãibras nas pernas, náuseas, vômitos, diarreia, prisão de ventre e gases;
- **eventos adversos mais comuns para alfataliglicerase:** hipersensibilidade, dor de cabeça e coceira;

- Todos esses medicamentos são contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos 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 desistência do uso do medicamento.

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

Sim  Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

alfataliglicerase  imiglucerase  alfavelaglicerase  miglustate

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

Nota 1: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

# APÊNDICE 1- METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

## 1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença de Gaucher contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão), tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

O grupo desenvolvedor desta diretriz foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (DGITS/SECTICS/MS). O painel de especialistas incluiu médicos especialistas em Genética e Biologia molecular.

Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

A atualização desse documento foi iniciada em 10 de junho de 2022, com a realização de reuniões de pré-escopo, escopo e priorização das perguntas de pesquisa desse documento.

## 2. Equipe de elaboração e partes interessadas

### Colaboração externa

O Protocolo foi atualizado pela equipe do Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Os participantes das reuniões de atualização do referido PCDT estão descritos no Quadro A.

Quadro A. Participantes das reuniões virtuais.

Participante
Aline Pereira da Rocha**
Ana Carolina Digues da Costa
Ávila Teixeira Vidal
Camila Araujo da Silva
Cristiane Simone Hamann*
Daniel da Silva Pereira Curado

Participante
Diego Ramon de Souza Marinho
Emmanuelle Correa Peres
Fernanda Laranjeira*
Gláucia Teles de Araújo
Ida Vanessa Doerdelein Schwartz*
Klébya Hellen Dantas de Oliveira
Lydia Marcia de Melo França
Marta da Cunha Lobo Souto Maior
Rodrigo Tzovenos Starosta*
Wendel Mombaque dos Santos**

\*Membros votantes na reunião de alinhamento; \*\*Metodologistas.

### Declaração e Manejo de Conflitos de Interesse

Todos os membros votantes e metodologistas do Grupo Elaborador declararam seus conflitos de interesse, utilizando a Declaração de Potenciais Conflitos de Interesse (Quadro B).

#### Quadro B. Questionário de conflitos de interesse diretrizes clínico-assistenciais.

1. Você já aceitou de uma instituição que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente algum dos benefícios abaixo?	
a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de interesse da diretriz	( <input type="checkbox"/> ) Sim ( <input type="checkbox"/> ) Não
b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino	( <input type="checkbox"/> ) Sim ( <input type="checkbox"/> ) Não
c) Financiamento para redação de artigos ou editorias	( <input type="checkbox"/> ) Sim ( <input type="checkbox"/> ) Não
d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área	( <input type="checkbox"/> ) Sim ( <input type="checkbox"/> ) Não
e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe	( <input type="checkbox"/> ) Sim ( <input type="checkbox"/> ) Não
f) Algum outro benefício financeiro	( <input type="checkbox"/> ) Sim ( <input type="checkbox"/> ) Não
2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada com as recomendações da diretriz?	( <input type="checkbox"/> ) Sim ( <input type="checkbox"/> ) Não
3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, royalties) de alguma tecnologia ligada ao tema da diretriz?	( <input type="checkbox"/> ) Sim ( <input type="checkbox"/> ) Não
4. Você já atuou como perito judicial na área tema da diretriz?	( <input type="checkbox"/> ) Sim ( <input type="checkbox"/> ) Não
5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade na elaboração ou revisão da diretriz?	
a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos	( <input type="checkbox"/> ) Sim ( <input type="checkbox"/> ) Não
b) Organização governamental ou não-governamental	( <input type="checkbox"/> ) Sim ( <input type="checkbox"/> ) Não
c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro	( <input type="checkbox"/> ) Sim ( <input type="checkbox"/> ) Não
d) Partido político	( <input type="checkbox"/> ) Sim ( <input type="checkbox"/> ) Não

e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho	( <input type="checkbox"/> ) Sim ( <input type="checkbox"/> ) Não
f) Outro grupo de interesse	( <input type="checkbox"/> ) Sim ( <input type="checkbox"/> ) Não
6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico?	( <input type="checkbox"/> ) Sim ( <input type="checkbox"/> ) Não
7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados?	( <input type="checkbox"/> ) Sim ( <input type="checkbox"/> ) Não
8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?	( <input type="checkbox"/> ) Sim ( <input type="checkbox"/> ) Não
9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou imparcialidade?	( <input type="checkbox"/> ) Sim ( <input type="checkbox"/> ) Não
10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima?	( <input type="checkbox"/> ) Sim ( <input type="checkbox"/> ) Não

O resumo dos conflitos de interesse dos membros do Grupo Elaborador e dos participantes das reuniões de desenvolvimento do PCDT está na Quadro C.

Quadro C. Declaração de conflitos de interesse dos membros do Grupo Elaborador e das reuniões de desenvolvimento do PCDT.

Participante	Conflitos de interesses declarados		Decisão tomada
	Questão	Descrição geral	
Aline Pereira da Rocha	-	-	Declarar e participar
Camila Araujo da Silva	-	-	Declarar e participar
Cecília Menezes Farinasso	-	-	Declarar e participar
Cristiane Simone Hamann	5a	Declarou participar de uma associação privada sem fins lucrativos – APCA Gaucher	Declarar e participar
Fernanda Laranjeira	-	-	Declarar e participar
Ida Vanessa Doerdelein Schwartz	-	-	Declarar e participar
Layssa Andrade Oliveira	-	-	Declarar e participar
Mayra Carvalho Ribeiro	-	-	Declarar e participar
Rodrigo Tzovenos Starosta	-	-	Declarar e participar
Rosa Camila Lucchetta	-	-	Declarar e participar
Tassiane Cristine Santos de Paula	-	-	Declarar e participar
Wendel Mombaqué dos Santos	-	-	Declarar e participar

## Etapas do processo de elaboração

A proposta inicial de atualização do PCDT da Doença de Gaucher foi inicialmente discutida durante a reunião de pré-escopo, ocorrida em 13 de maio de 2022. A reunião teve a presença de metodologistas e especialistas do Grupo Elaborador, representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) e Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES).

Posteriormente, o escopo do documento foi discutido na reunião de escopo, ocorrida em 10 de junho de 2022. A reunião teve a presença de metodologistas e especialistas do Grupo Elaborador, representantes da SECTICS e SAES, representantes de pacientes, de sociedades médicas e especialistas convidados.

Foram elaboradas perguntas PICO para as dúvidas clínicas e tecnologias que necessitariam de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). Após levantamento inicial das evidências pelo Grupo Elaborador, elas foram apresentadas em reunião ocorrida em 12 de agosto de 2022, com a presença de metodologistas e especialistas do Grupo Elaborador e representantes da SECTICS. A partir das evidências encontradas, as perguntas de pesquisa a serem respondidas foram priorizadas e validadas.

### 3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT da Doença de Gaucher foi apresentada na 116<sup>a</sup> Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em junho de 2024. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) e Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). A Subcomissão recomendou ajustes no texto do documento.

Após os ajustes solicitados, a nova proposta de atualização do PCDT da doença de Gaucher foi apresentada na 117<sup>a</sup> Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em julho de 2024. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) e Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec e a proposta foi apresentada aos membros do Comitê de PCDT da Conitec em sua 19<sup>a</sup> Reunião Extraordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto. Após fase de consulta pública, a deliberação final ocorreu durante a 135<sup>a</sup> Reunião Ordinária da Conitec realizada em 06/11/2024.

## Consulta pública

A Consulta Pública nº 54/2024, para a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Para Doença de Gaucher, foi realizada entre os dias 09/09/2024 a 30/09/2024. Foram recebidas 29 contribuições, que podem ser verificadas em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2024/contribuicao-da-cp-54-de-2024-pcdt-para-doenca-de-gaucher>.

## 4. Busca da evidência e recomendações

O processo de atualização desse PCDT seguiu as recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde. As perguntas de pesquisa foram estruturadas segundo o acrônimo PICO (**Figura A**).

P	•População ou condição clínica
I	•Intervenção, no caso de estudos experimentais •Fator de exposição, em caso de estudos observacionais •Teste índice, nos casos de estudos de acurácia diagnóstica
C	•Controle, de acordo com tratamento/níveis de exposição do fator/exames disponíveis no SUS
O	•Desfechos: sempre que possível, definidos a priori, de acordo com sua importância

**Figura A.** Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO / PIRO.

Durante a reunião de escopo deste PCDT foram definidas duas questões de pesquisa relacionadas ao medicamento eliglustate. Contudo, após a conclusão da síntese de evidências para responder essas perguntas, o medicamento teve seu registro cancelado no Brasil. A seguir, são apresentados os métodos e resultados das buscas para cada uma das questões clínicas.

**QUESTÃO 1. Qual a relação de eficácia, efetividade e segurança de eliglustate comparado a imiglucerase, alfataliglicerase, alfavelaglicerase, miglustate ou placebo no tratamento de indivíduos adultos com doença de Gaucher tipo 1 não tratados previamente?**

A pergunta foi elaborada segundo o acrônimo PICOS, conforme descrito no **Quadro D**.

**Quadro D.** Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, “outcomes” [desfechos], “study type” [tipo de estudo]).

<b>População</b>	Pacientes com diagnóstico de doença de Gaucher tipo 1, não tratados
<b>Intervenção</b>	Eliglustate
<b>Comparador</b>	Imiglucerase, alfataliglicerase, alfavelaglicerase, miglustate ou placebo
<b>Outcomes (desfechos)</b>	Primários (críticos): Qualidade de vida

54

	<p>Dor</p> <p>Fadiga</p> <p>Eventos adversos graves</p> <p>Secundários (importantes):</p> <p>Densidade mineral óssea (medular, fêmur e coluna lombar)</p> <p>% dos pacientes com estabilidade das variáveis hematológicas (concentração de hemoglobina; contagem de plaquetas)</p> <p>% dos pacientes com estabilidade do volume do fígado e baço (avaliada por RM)</p> <p>Eventos Adversos</p>
<b>Study type (tipo de estudo)</b>	Revisões sistemáticas, Ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos

## Critérios de elegibilidade

### População

Foi priorizada a avaliação de estudos envolvendo indivíduos com DG1 não tratados previamente.

### Intervenção

A intervenção de interesse foi o eliglustate cápsula que possui registro ativo na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) <sup>1</sup>. O Cerdelga® (eliglustate) é um inibidor específico da glicosilceramida sintetase e age como uma terapia de redução do substrato para DG1. O medicamento é indicado para tratamento de longo prazo de pacientes adultos com doença de Gaucher tipo 1. A posologia varia conforme diagnóstico: a posologia para pacientes metabolizadores extensos e intermediários da CYP2D6 é de 100 mg duas vezes ao dia. Já para pacientes metabolizadores pobres, a dose é de 100 mg uma vez ao dia <sup>1</sup>.

### Comparador

Os comparadores selecionados foram outros medicamentos utilizados como terapia de reposição enzimática (imiglucerase, alfataliglicerase ou alfavelaglicerase) ou inibidores da síntese do substrato (miglustate). Na ausência de estudos contemplando estes comparadores, também foram considerados estudos que compararam o eliglustate com placebo.

### Desfechos

Foram elencados sete desfechos de interesse, conforme definições a seguir:

Primários (críticos):

- Qualidade de vida: avaliada pelo questionário SF-36. Para este desfecho foi estabelecida diferença mínima clinicamente importante de 2 pontos para o componente físico e 3 pontos para o componente mental <sup>2</sup>;
- Dor: avaliada por meio de escala numérica de 0 (nenhuma dor) a 10 (pior dor). Não foi estabelecida diferença mínima clinicamente importante para este desfecho;
- Fadiga: avaliada através da escala Fatigue Severity Scale (FSS – escala de gravidade da fadiga) com pontuação que varia de 1 a 7, sendo 1 a pontuação menos grave. Não foi estabelecida diferença mínima clinicamente importante para este desfecho;
- Eventos adversos (EA) graves: avaliada pelo número de pacientes com eventos adversos graves. Também foi considerada nesta análise a descontinuação do tratamento por evento adverso.

Secundários (importantes):

- Densidade mineral óssea (medular, fêmur e coluna lombar): avaliada por densitometria óssea;
- Porcentagem de pacientes com estabilidade das variáveis hematológicas: avaliada pela concentração de hemoglobina e contagem de plaquetas. Foram considerados estáveis os pacientes que não tiveram queda de hemoglobina maior de 1,5 g/dL ou redução o número de plaquetas maior que 25%<sup>3</sup>. Nos estudos em que não foi possível obter o número de pacientes com estabilidade das variáveis hematológicas, foram obtidos os valores de concentração de hemoglobina e contagem de plaquetas.
- Porcentagem de pacientes com estabilidade do volume do fígado e baço: avaliada por exame de ressonância magnética. Foram considerados estáveis os pacientes com aumento do volume do baço em até 25% e do fígado em até 20%<sup>3</sup>. Nos estudos em que não foi possível obter o número de pacientes com estabilidade do volume do fígado e baço, foram coletados os dados referentes aos volumes dos órgãos, conforme relatado nos estudos.
- Eventos adversos gerais: avaliada pelo número de pacientes com eventos adversos.

### Tipos de estudos

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas, com ou sem meta-análises, ensaios clínicos randomizados (ECR) ou quasi-randomizados. Também foram considerados estudos observacionais comparativos. Não foi feita restrição para data de publicação, idioma, fase do ensaio clínico, para número mínimo de participantes por grupo ou tempo de acompanhamento. Foram excluídas as revisões sistemáticas desatualizadas ou que excluíram estudos relevantes para a presente pergunta devido à restrição do ano de publicação. Adicionalmente, foram excluídos estudos relatados apenas em resumo de congresso.

## Fontes de informações e estratégias de busca

### Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foram construídas estratégias de busca utilizando os sinônimos dos termos que englobam a população, intervenção e comparadores. A busca nas bases de dados foi realizada no dia 11 de maio de 2023 por meio do PubMed (Medline), EMBASE e Cochrane Library. Os termos e resultados dessa busca encontram-se no **Quadro E**.

**Quadro E.** Estratégias de busca de evidências em base de dados

Bases de dados	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
MEDLINE via pubmed	#1 (((((((((((((((((((((((("Gaucher Disease"[MeSH Terms]) OR ("Gaucher Disease"[Title/Abstract])) OR ("Disease, Gaucher"[Title/Abstract])) OR ("Glucocerebrosidase Deficiency"[Title/Abstract])) OR ("Glucocerebrosidase Deficiencies"[Title/Abstract])) OR ("Gauchers Disease"[Title/Abstract])) OR ("Lipidoses, Glucosyl Cerebroside"[Title/Abstract])) OR ("Lipidoses, Glucosyl Cerebroside"[Title/Abstract])) OR ("Glucosylceramidase Deficiency"[Title/Abstract])) OR ("Glucosylceramide Beta-Glucosidase Deficiency"[Title/Abstract])) OR ("Glucosylceramide Lipidoses"[Title/Abstract])) OR ("Glucosylceramide Lipidoses"[Title/Abstract])) OR ("Lipidoses, Glucosylceramide"[Title/Abstract])) OR ("Lipidoses, Glucosylceramide"[Title/Abstract]))	635

Bases de dados	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
	<p>Glucosylceramide"[Title/Abstract]) OR ("Kerasin Histiocytosis"[Title/Abstract])) OR ("Gaucher's Disease"[Title/Abstract])) OR ("Disease, Gaucher's"[Title/Abstract])) OR ("Disease, Glucocerebrosidase Deficiency"[Title/Abstract])) OR ("Acid beta-Glucosidase Deficiency"[Title/Abstract])) OR ("Gaucher Splenomegaly"[Title/Abstract])) OR ("Splenomegaly, Gaucher"[Title/Abstract])) OR ("Gaucher Syndrome"[Title/Abstract])) OR ("Syndrome, Gaucher"[Title/Abstract])) OR ("Neuronopathic Gaucher Disease"[Title/Abstract])) OR ("Gaucher Disease, Juvenile"[Title/Abstract])) OR ("Juvenile Gaucher Disease"[Title/Abstract])) OR ("Disease, Neuronopathic Gaucher"[Title/Abstract])) OR ("Gaucher Disease, Subacute Neuronopathic Form"[Title/Abstract])) OR ("Gaucher Disease, Subacute Neuronopathic Type"[Title/Abstract])) OR ("Gaucher Disease, Chronic Neuronopathic Type"[Title/Abstract])) OR ("Subacute Neuronopathic Gaucher Disease"[Title/Abstract])) OR ("Gaucher Disease, Type 1"[Title/Abstract])) OR ("Gaucher Disease, Chronic"[Title/Abstract])) OR ("GBA Deficiency"[Title/Abstract])) OR ("Type 1 Gaucher Disease"[Title/Abstract])) OR ("Gaucher Disease Type 1"[Title/Abstract])) OR ("Gaucher Disease, Type I"[Title/Abstract])) OR ("Chronic Gaucher Disease"[Title/Abstract])) OR ("Non-Neuronopathic Gaucher Disease"[Title/Abstract])) OR ("Non Neuronopathic Gaucher Disease"[Title/Abstract])) OR ("Acute Neuronopathic Gaucher Disease"[Title/Abstract])) OR ("Disease, Infantile Gaucher"[Title/Abstract])) OR ("Infantile Gaucher Disease"[Title/Abstract])) (6.307)</p> <p><b>#2</b> (((("ELIGLUSTAT"[Supplementary Concept]) OR ("ELIGLUSTAT"[Title/Abstract])) OR ("Cerdelga"[Title/Abstract])) OR ("eliglustat tartrate"[Title/Abstract])) (130)</p> <p><b>#3</b> (((("imiglucerase"[Supplementary Concept]) OR ("imiglucerase"[Title/Abstract])) OR ("Cerezyme"[Title/Abstract])) (440))</p> <p><b>#4</b> (((("taliglucerase alfa"[Supplementary Concept]) OR ("taliglucerase alfa"[Title/Abstract])) OR ("elelyso"[Title/Abstract])) (53))</p> <p><b>#5</b> ("Velaglucerase alfa, human"[Supplementary Concept]) OR ("Velaglucerase alfa, human"[Title/Abstract])) 59</p> <p><b>#6</b> (((((((("miglustat"[Supplementary Concept]) OR ("miglustat"[Title/Abstract])) OR ("N-(n-butyl)deoxy-nojirimycin"[Title/Abstract])) OR ("n-butyl deoxynojirimycin"[Title/Abstract])) OR ("butyldeoxynojirimycin"[Title/Abstract])) OR ("butyldeoxynojirimycin"[Title/Abstract])) OR ("N-(n-butyl)deoxynojirimycin"[Title/Abstract])) OR ("SC 48334"[Title/Abstract])) OR ("SC-48334"[Title/Abstract])) OR ("Zavesca"[Title/Abstract])) OR ("OGT 918"[Title/Abstract])) OR ("OGT-918"[Title/Abstract])) (564))</p> <p><b>#7</b> #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 (1094)</p> <p>#1 AND #7 (635)</p>	
EMBASE	<p><b>#1</b> ('gaucher disease'/exp OR 'gaucher disease' OR 'gaucher's disease' OR 'gauchers disease' OR 'cerebral gaucher disease' OR 'cerebroside storage disease' OR 'cerebrosidosis' OR 'glucosylceramidase deficiency syndrome' OR 'glucosylceramide lipidosis' OR 'infantile gaucher disease' OR 'juvenile gaucher disease' OR 'kerasinosis' OR 'malignant gaucher disease' OR 'morbus gaucher') AND ('eliglustat'/exp OR 'cerdelga' OR 'eliglustat' OR 'eliglustat hemitartrate' OR 'eliglustat tartrate' OR 'genz 112638' OR 'genz 99067' OR 'genz112638' OR</p>	281

Bases de dados	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
	<p>'genz99067' OR 'gz 385660' OR 'gz385660' OR 'n [1 (2, 3 dihydro 1, 4 benzodioxin 6 yl) 1 hydroxy 3 (pyrrolidin 1 yl) propan 2 yl] octanamide' OR 'n [2 (1, 4 benzodioxan 6 yl) 2 hydroxy 1 (1 pyrrolidinylmethyl) ethyl] octanamide' OR 'n [2 (2, 3 dihydro 1, 4 benzodioxin 6 yl) 2 hydroxy 1 (1 pyrrolidinylmethyl) ethyl] octanamide' OR 'octanoic acid [2 (2', 3' dihydrobenzo [1, 4] dioxin 6' yl) 2 hydroxy 1 (pyrrolidin 1 ylmethyl) ethyl] amide tartaric acid salt' OR 'imiglucerase'/exp OR 'abcertin' OR 'cerezym' OR 'cerezyme' OR 'gnr 008' OR 'gnr008' OR 'gz 437843' OR 'gz437843' OR 'imiglucerase' OR 'isu 302' OR 'isu302' OR 'recombinant imiglucerase' OR 'taliglucerase alfa'/exp OR 'alfataliglycerase' OR 'elelyso' OR 'prx 112' OR 'prx112' OR 'taliglucerase alfa' OR 'taliglucerase alpha' OR 'uplyso' OR 'velaglucerase alfa'/exp OR 'human glucosylceramidase glycoform alpha' OR 'human velaglucerase alfa' OR 'velaglucerase alfa' OR 'velaglucerase alfa, human' OR 'velaglucerase alpha' OR 'vpriv' OR 'miglustat'/exp OR '1 butyl 2 (hydroxymethyl) piperidine 3, 4, 5 triol' OR '1 butyl 2 hydroxymethyl 3, 4, 5 piperidinetriol' OR '1 butylmoranoline' OR '1, 5 dideoxy 1, 5 n butylimino dextro glucitol' OR 'at 2221' OR 'at2221' OR 'brazaves' OR 'miglustat' OR 'n butyldexynojirimycin' OR 'ogt 918' OR 'ogt918' OR 'sc 48334' OR 'sc48334' OR 'vevesca' OR 'yargesa' OR 'zavesca') (2025)</p> <p>#2 #1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) (865)</p> <p>#3 #2 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) (281)</p>	
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Gaucher Disease] explode all trees 104</p> <p>#2 Disease, Gaucher 228</p> <p>#3 Glucocerebrosidase Deficiency 14</p> <p>#4 Deficiencies, Glucocerebrosidase 3</p> <p>#5 Deficiency, Glucocerebrosidase 14</p> <p>#6 Glucocerebrosidase Deficiencies 3</p> <p>#7 Gauchers Disease 2</p> <p>#8 Disease, Gauchers 2</p> <p>#9 Diseases, Gauchers 1</p> <p>#10 Gauchers Diseases 1</p> <p>#11 Glucosylceramidase Deficiency 9</p> <p>#12 Glucosylceramide Beta-Glucosidase Deficiency 1</p> <p>#13 Gaucher's Disease 228</p> <p>#14 Disease, Gaucher's 228</p> <p>#15 Glucocerebrosidase Deficiency Disease 14</p> <p>#16 Deficiency Disease, Glucocerebrosidase 14</p> <p>#17 Deficiency Diseases, Glucocerebrosidase 5</p> <p>#18 Disease, Glucocerebrosidase Deficiency 14</p> <p>#19 Diseases, Glucocerebrosidase Deficiency 5</p> <p>#20 Glucocerebrosidase Deficiency Diseases 5</p> <p>#21 Glucosylceramide Beta-Glucosidase Deficiency Disease 1</p> <p>#22 Acid beta-Glucosidase Deficiency Disease 5</p> <p>#23 Acid beta-Glucosidase Deficiency 5</p> <p>#24 Gaucher Splenomegaly 26</p> <p>#25 Splenomegaly, Gaucher 26</p> <p>#26 Gaucher Syndrome 11</p> <p>#27 Syndrome, Gaucher 11</p> <p>#28 Neuronopathic Gaucher Disease 5</p> <p>#29 Gaucher Disease, Juvenile 1</p> <p>#30 Disease, Juvenile Gaucher 1</p>	10 (Cochrane Reviews)

Bases de dados	Estratégia de Busca		Número de Artigos Recuperados
	#31 Juvenile Gaucher Disease 1 #32 Gaucher Disease, Neuronopathic 5 #33 Disease, Neuronopathic Gaucher 5 #34 Gaucher Disease, Subacute Neuronopathic Form 1 #35 Gaucher Disease, Subacute Neuronopathic Type 1 #36 Gaucher Disease, Chronic Neuronopathic Type 1 #37 Subacute Neuronopathic Gaucher Disease 1 #38 Gaucher Disease, Type 1 200 #39 Gaucher Disease, Chronic 9 #40 Gaucher Disease, Non-Neuronopathic Form2 #41 Gaucher Disease, Non Neuronopathic Form2 #42 GBA Deficiency 5 #43 Deficiencies, GBA 2 #44 Deficiency, GBA5 #45 GBA Deficiencies 2 #46 Type 1 Gaucher Disease 200 #47 Gaucher Disease Type 1 200 #48 Gaucher Disease, Type I 65 #49 Chronic Gaucher Disease 9 #50 Disease, Chronic Gaucher 9 #51 Non-Neuronopathic Gaucher Disease 3 #52 Disease, Non-Neuronopathic Gaucher 3 #53 Gaucher Disease, Non-Neuronopathic 3 #54 Non Neuronopathic Gaucher Disease 3 #55 Acute Neuronopathic Gaucher Disease 1 #56 Gaucher Disease, Acute Neuronopathic 1 #57 Gaucher Disease, Acute Neuronopathic Type 1 #58 {OR #1-#57} 231 #59 eliglustat 68 #60 Cerdelga 0 #61 eliglustat tartrate 12 #62 Genz-112638 13 #63 {OR #58-#62} 233 #64 imiglucerase 60 #65 Cerezyme 21 #66 {OR #64-#65} 67 #67 taliglucerase alfa 31 #68 elelyso 1 #69 {OR #67-#68} 31 #70 Velaglucerase alfa, human 14 #71 miglustat 58 #72 N-(n-butyl)deoxy-nojirimycin 2 #73 n-butyl deoxynojirimycin 2 #74 n-butyldeoxynojirimycin 1 #75 butyldeoxynojirimycin 1 #76 N-(n-butyl)deoxynojirimycin 145 #77 SC 48334 3 #78 SC-48334 2 #79 Zavesca 10 #80 OGT 918 8 #81 OGT-918 8 #82 {OR #71-#81} 188 #83 #63 OR #66 OR #69 OR #70 OR #82 407 #84 #58 AND #83 231		
<b>Total</b>			<b>926</b>

Fonte: Elaboração própria.

Foi realizada uma busca no clinicaltrials.gov no dia 23 de maio de 2023 utilizando os termos “Gaucher disease” e “eliglustat” com o intuito de identificar os estudos em andamento sobre eliglustate. Também foi realizada busca manual das referências dos artigos identificados.

## Seleção dos estudos e extração dos dados

A seleção dos estudos elegíveis, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo (triagem) e leitura por texto completo (elegibilidade), foi realizada por um avaliador. Foi utilizado o web aplicativo Rayyan para realizar a exclusão das referências duplicadas e a triagem dos estudos em avaliação<sup>4</sup>. A extração dos dados foi realizada por um único avaliador por meio de uma planilha no Microsoft Office Excel® pré-estruturada. Os seguintes dados foram extraídos:

- I. Características dos estudos, intervenções e participantes: autor, ano; país; desenho do estudo; características gerais da população; número de participantes; sexo; alternativas comparadas; duração do tratamento; financiamento.
- II. Desfechos e resultados: na extração dos dados dos desfechos, coletou-se as pontuações médias (média final ou média da variação), os desvios-padrão e os tamanhos das amostras dos estudos.

## Avaliação da qualidade metodológica ou risco de viés dos estudos

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada por um único avaliador utilizando ferramentas adequadas ao delineamento dos estudos. As revisões sistemáticas foram avaliadas pela ferramenta AMSTAR-2<sup>5</sup>. Já os ensaios clínicos randomizados foram avaliados por meio da ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool – ROB 2.0*<sup>6</sup>. Para estudos observacionais comparativos, a ferramenta ROBINS-I da colaboração Cochrane seria utilizada<sup>7</sup>.

## Síntese e análise dos dados

As características e resultados dos estudos foram apresentados individualmente de forma narrativa e os resultados foram agrupados por desfecho. Para cada desfecho foi avaliada a homogeneidade entre estudos para considerar a possibilidade de realização de meta-análise direta e indireta.

As variáveis dicotômicas foram avaliadas pelo número de eventos e de participantes em cada grupo. Foi realizada análise do risco relativo com descrição dos intervalos de confiança (IC). As variáveis contínuas foram analisadas pela média e desvio padrão. Quando possível, a análise comparativa entre os grupos foi realizada pela diferença de média (DM) e IC.

Apesar de terem sido planejadas meta-análises indiretas ou em rede, nenhuma foi possível, de forma que os métodos destas análises não são apresentados.

## Avaliação da qualidade da evidência

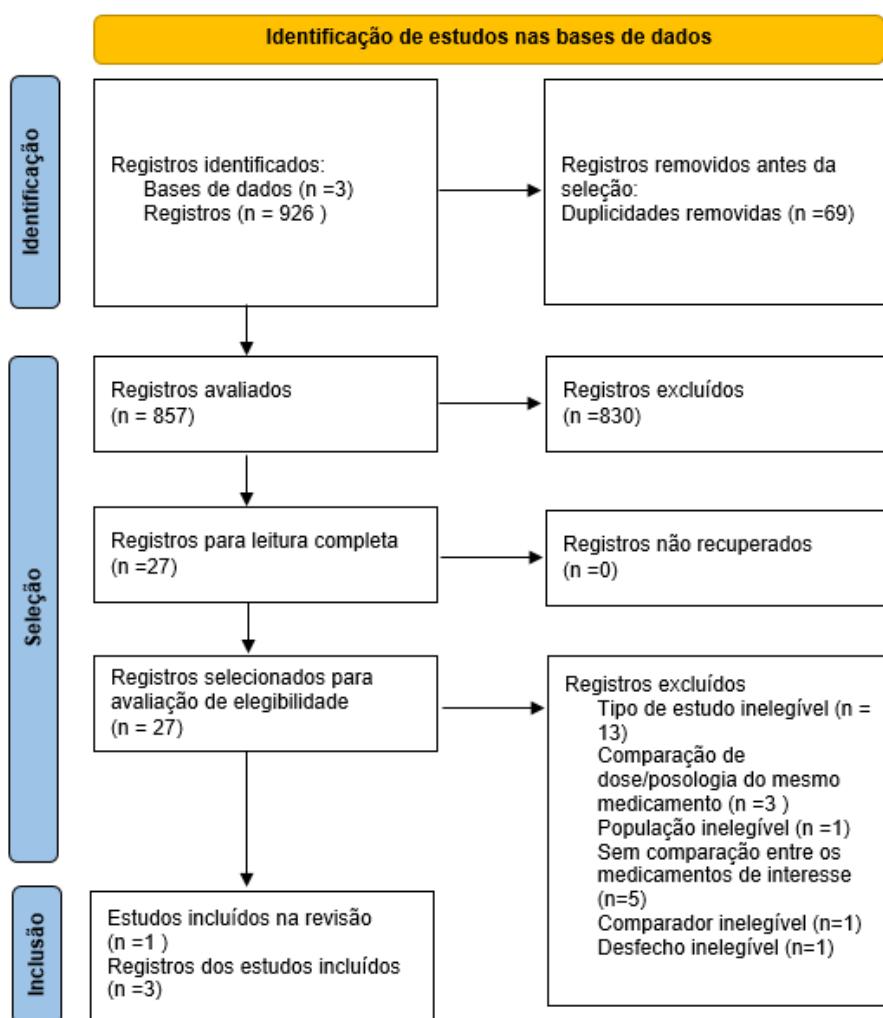
A certeza no conjunto final da evidência foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), sendo classificada como alta, moderada, baixa e muito baixa<sup>8</sup>. A avaliação foi realizada para os desfechos considerados críticos pelos especialistas.

## Resultados

Foram recuperadas 926 publicações nas bases de dados consultadas, restando 857 após remoção de duplicatas. Após a leitura dos títulos e resumos, 27 registros foram selecionados para leitura na íntegra (**Figura B**). A busca por ensaios clínicos em andamento não apontou nenhum registro adicional.

Três revisões sistemáticas foram inicialmente incluídas por atenderem aos critérios de elegibilidade<sup>9-11</sup>. No entanto, uma das revisões foi publicada antes dos estudos sobre eliglustate<sup>11</sup>, outra agrupou dados sobre pacientes previamente tratados e não tratados<sup>10</sup> e outra avaliou os medicamentos de maneira isolada<sup>9</sup>. Por estes motivos, foi feita a opção pela avaliação de estudos individualmente. As revisões foram utilizadas para busca adicional de referências. Nenhum estudo adicional foi incluído por este método.

Um ensaio clínico e dois estudos de extensão deste estudo foram incluídos. A lista de estudos excluídos e os motivos de exclusão estão detalhados no **Quadro F**.



**Figura B.** Fluxograma de seleção dos estudos.

Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. Mais informações em: <http://www.prisma-statement.org/>

**Quadro F.** Estudos excluídos na elegibilidade com os motivos

Autor, ano	Motivo
Ben Turkia, 2013 <sup>17</sup>	Não houve comparação entre os medicamentos de interesse
Connock, 2006 <sup>18</sup>	Não houve comparação entre os medicamentos de interesse
de Fost, 2007 <sup>19</sup>	Comparação de doses diferentes do mesmo medicamento
Elstein, 2013 <sup>20</sup>	Tipo de estudo inelegível
Gonzalez, 2013 <sup>21</sup>	Comparação de doses diferentes do mesmo medicamento
Grabowski, 1995 <sup>22</sup>	Comparador inelegível
Ibrahim, 2016 <sup>23</sup>	Tipo de estudo inelegível
Kuter, 2020 <sup>24</sup>	Tipo de estudo inelegível
Leonart, 2023 <sup>9</sup>	Não houve comparação entre os medicamentos de interesse
Lukina, 2010 <sup>25</sup>	Tipo de estudo inelegível
Morris, 2012 <sup>26</sup>	Tipo de estudo inelegível
Nabizadeh, 2018 <sup>10</sup>	População inelegível (dados dos pacientes não tratados e previamente tratados agrupados)
Pastores, 2014 <sup>27</sup>	Não houve comparação entre os medicamentos de interesse
Peterschmitt, 2018 <sup>28</sup>	Tipo de estudo inelegível
Peterschmitt, 2019 <sup>29</sup>	Tipo de estudo inelegível
Rossum, 2016 <sup>30</sup>	Tipo de estudo inelegível
Shemesh, 2015 <sup>11</sup>	Não houve comparação entre os medicamentos de interesse
Smid, 2014 <sup>31</sup>	Tipo de estudo inelegível
Smith, 2016 <sup>32</sup>	Tipo de estudo inelegível
van Dussen, 2013 <sup>33</sup>	Desfecho inelegível
Zimran, 2011 <sup>34</sup>	Comparação de doses diferentes do mesmo medicamento
Zimran, 2016 <sup>35</sup>	Tipo de estudo inelegível
Zimran, 2018 <sup>36</sup>	Tipo de estudo inelegível
Zimran, 2018a <sup>38</sup>	Tipo de estudo inelegível

## Caracterização dos estudos incluídos

O estudo ENGAGE incluiu participantes com DG1 sem tratamento com terapia de reposição enzimática ou inibidores da síntese do substrato por 9 e 6 meses antes da randomização, respectivamente. O estudo comparou pacientes que receberam eliglustate na dose de 50 a 100 mg com pacientes que receberam placebo <sup>13</sup>. Após 9 meses, o estudo inicial foi encerrado e os participantes do grupo placebo puderam receber o medicamento. Duas publicações avaliaram os dados do tratamento com eliglustate por até 6 anos <sup>14,15</sup>. As características do estudo estão descritas no **Quadro G**.

**Quadro G.** Característica dos estudos incluídos.

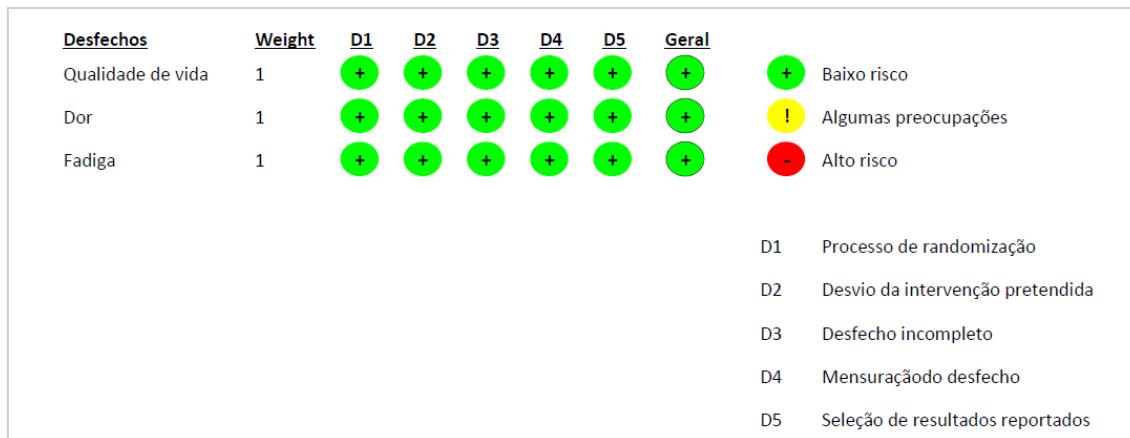
Autor, ano Desenho do estudo (NCT)	Características gerais da população	Tempo de acompanhame- nto	Alternativas comparadas	Participantes	Financiamento	Países
Mistry, 2015 ECR fase III ENGAGE (NCT00891 202)	N= 40 Pacientes com DG1 não tratados previamente com manifestações clínicas da doença Sexo feminino 50%	9 meses	Eliglustate 50 ou 100mg VO 2 x dia Placebo	eliglustate (20) placebo (20)	Genzyme	Bulgária, Canadá, Colômbia, Índia, Israel, Líbano, México, Rússia, Sérvia, Tunísia, Reino Unido, Estados Unidos
Mistry, 2017 Extensão de ECR fase III ENGAGE (NCT00891 202)	N= 38	18 meses	Eliglustate 50 ou 100mg VO 2 x dia	eliglustate (38)		
Mistry, 2021 Extensão de ECR fase III ENGAGE (NCT00891 202)	N=34	2, 3 a 6 anos	Eliglustate 50 ou 100mg VO 2 x dia	eliglustate (34)		

Fonte: Elaboração própria. Legenda: DG1: doença de Gaucher tipo 1; ECR: ensaio clínico randomizado; VO: via oral.

Não foram identificados estudos que comparassem as alternativas terapêuticas para tratamento de DG1 com placebo. Desta forma, não foi possível estabelecer comparações diretas ou indiretas entre eliglustate e os demais medicamentos utilizados para DG1.

## Avaliação dos estudos incluídos

Foi realizada avaliação do risco de viés do estudo ENGAGE para os desfechos considerados críticos<sup>13</sup>. O estudo foi considerado com baixo risco de viés, uma vez que se trata de estudo randomizado duplo-cego (**Figura C**).



**Figura C.** Risco de viés dos estudos incluídos para os desfechos críticos, avaliados pela ferramenta RoB 2.0.

**Fonte:** Elaboração própria. **Legenda:** D: Domínio.

## Síntese dos resultados dos desfechos avaliados

O **Quadro H** e o **Quadro I** descrevem os resultados obtidos nos estudos quanto aos desfechos críticos e importantes planejados.

**Quadro H.** Descrição dos desfechos críticos relatados nos estudos incluídos.

Autor, ano	Qualidade de vida (componente físico) diferença absoluta (IC)	Qualidade de vida (componente mental) Média (Desvio padrão)	Dor (BPI) diferença absoluta (IC)	Fadiga (FSS) diferença absoluta (IC)	Número de pacientes com eventos adversos graves
Mistry, 2015	Eliglustate = 0,8 (-1,95 a 3,55) Placebo = -2,5 (-5,19 a 0,16) Diferença = 3,3 (-0,67 a 7,29; p=0,12)	Eliglustate = 1,6 (-1,79 a 5,01) Placebo = 3,8 (0,51 a 7,13) Diferença = -2,2 (-0,71 a 2,59; p=0,36)	Eliglustate = -0,4 (-0,86 a -0,04) Placebo = -0,2 (-0,63 a 0,18) Diferença = -0,2 (-0,81 a 0,36; p=0,52)	Eliglustate = 0,1 (-0,4 a 0,5) Placebo = -0,6 (-1,1 a -0,2) Diferença = 0,7 (0,02 a 1,33; p=0,04)	Eliglustate = 0/20 Placebo = 0/20
Mistry, 2017	NR	NR	NR	NR	Eliglustate = 2/19 (11%) Placebo-eliglustate = 0/20
Mistry, 2021	NR	NR	NR	NR	5/40 (13%)

Fonte: Elaboração própria. Legenda: BPI: Inventário Breve de Dor; EA: evento adverso; FSS: escala de gravidade da fadiga; IC: intervalo de confiança; NR: não relatado.

**Quadro I.** Descrição dos desfechos importantes relatados nos estudos incluídos.

Autor, ano	T score (coluna lombar) Média (desvio padrão)	T score (fêmur) Média (desvio padrão)	Variação na concentração de Hemoglobina diferença absoluta (IC 95%)	Variação na contagem plaquetária diferença percentual (IC 95%)	Variação do volume do baço Diferença percentual (IC 95%)	Variação do volume do fígado Diferença percentual (IC 95%)	Número de pacientes com eventos adversos
Mistry, 2015	Eliglustate = -1,1 (0,8) para -1,0 (0,8) Placebo = -1,1 (1,2) para -1,2 (1,1) DM = 1,2 (-0,97 a 3,47)	Eliglustate = -0,3 (0,8) para -0,3 (0,8) Placebo = -0,5 (1,2) para -0,4 (1,2) DM = -0,1 (-0,3 a 0,04)	Eliglustate = 0,69g/dL (0,23 a 1,14) Placebo = -0,54g/dL (-1 a -0,08) Diferença = 1,22 (0,57 a 1,88; p<0,001)	Eliglustate = 32% (19,94% a 44,06%) Placebo = -9,06% (-21,12% a 3 58,17%) Diferença = 41,06% (23,9% a 58,17%; p<0,001)	Eliglustate = -27,77% (-32,57% a -22,97%) Placebo = 2,26% (-2,54% a 7,06%) Diferença = -30,03% (-36,82 a -23,24; p<0,001)	Eliglustate = -5,2% (-8,53% a -1,87%) Placebo = 1,44% (-1,89% a 4,78%) Diferença = -6,64% (-11,37% a -1,91%; p=0,007)	Eliglustate = 18/20 (90%), com 137 relatos de EA Placebo = 14/20 (70%), com 95 relatos de EA
Mistry, 2017	NR	NR	+1,02 g/dL em relação ao basal (NR)	+58% em relação ao basal (NR)	-45% em relação ao basal (NR)	-11% em relação ao basal (NR)	Eliglustate = 15/19 (79%) Placebo-eliglustate = 15/20 (75%)
Mistry, 2021	0,53 (NR)	NR	+1,4g/dL (NR)	+87% (NR)	-66% (NR)	-23% (NR)	90%

Fonte: Elaboração própria. Legenda: EA: evento adverso; IC: intervalo de confiança; NR: não relatado; RR: risco relativo.

## Qualidade de vida

O estudo ENGAGE avaliou a qualidade de vida dos participantes após 9 meses de tratamento utilizando o questionário SF-36. Não houve diferença entre a qualidade de vida dos pacientes que receberam eliglustate ou placebo, tanto no componente físico (DM 3,3; IC 95% -0,67 a 7,29; p=0,12), quanto no mental (DM -2,2; IC 95% -0,71 a 2,59; p=0,36) <sup>13</sup>.

## Dor e fadiga

Quanto ao desfecho de dor, não houve diferença entre os grupos após 9 meses de tratamento (DM: -0,2; IC 95% -0,81 a 0,36; p=0,52). Já em relação à fadiga, houve benefício estatisticamente significativo no grupo que recebeu eliglustate (DM 0,7; IC 95% 0,02 a 1,33; p=0,04) <sup>13</sup>. No entanto, não foi possível definir *a priori* qual seria a diferença clinicamente significativa para este desfecho.

## Eventos adversos graves

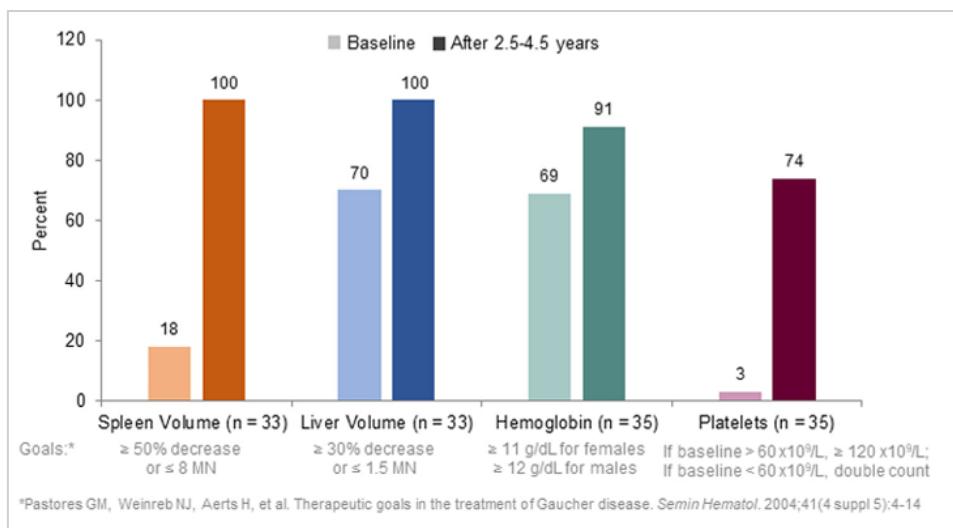
Não foram identificados eventos adversos graves durante a fase cega do estudo ENGAGE <sup>13</sup>. Dois eventos adversos graves foram relatados no seguimento de 18 meses <sup>14</sup>. Após 6 anos de acompanhamento, houve um total de cinco eventos adversos graves entre os pacientes que receberam eliglustate <sup>15</sup>. Durante todo o seguimento, não houve descontinuação do tratamento em decorrência de evento adverso.

## Alterações hematológicas

O desfecho inicialmente previsto era o percentual de pacientes com estabilidade dos parâmetros hematológicos ao final do período do estudo. No entanto, o estudo ENGAGE apresentou os resultados deste desfecho como variável contínua e descrição da alteração média ao longo do tempo. Somente o estudo de extensão descreve o percentual de participantes que atingiram as metas terapêuticas para DG1 ao final do acompanhamento (**Figura D**) <sup>15</sup>.

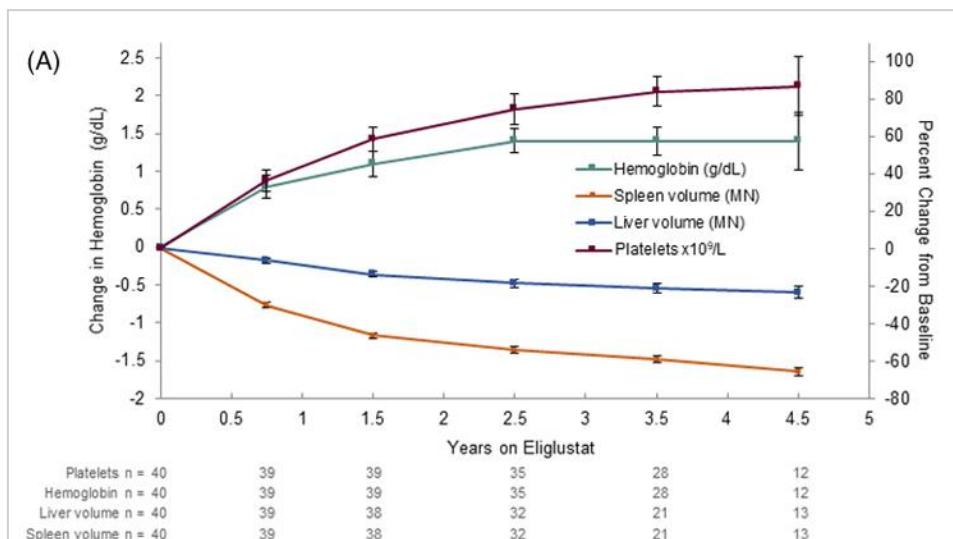
Durante a condução da etapa duplo-cega do estudo houve aumento de 0,69 g/dL na concentração de hemoglobina e de 32% no número de plaquetas entre os pacientes que receberam eliglustate. Já no grupo placebo houve queda de 0,54 g/dL e de 9% na concentração de hemoglobina e contagem de plaquetas, respectivamente (DM 1,22 g/dL; IC 95% 0,57 a 1,88; p<0,001; DM 41,06%; IC 95% 23,9% a 58,17%; p<0,001) <sup>13</sup>.

A **Figura E** apresenta os resultados durante a fase de extensão do estudo, com manutenção do aumento da concentração de hemoglobina e contagem de plaquetas ao longo do tempo.



**Figura D.** Percentual de pacientes que atingiram as metas terapêuticas para Doença de Gaucher ao final do tratamento com eliglustate.

Fonte: Mistry, 2021 <sup>15</sup>.



**Figura E.** Alteração na concentração de hemoglobina, no percentual de plaquetas e no percentual dos volumes do baço e fígado durante o tratamento com eliglustate.

Fonte: Mistry, 2021 <sup>15</sup>.

## Alterações do volume do fígado e baço

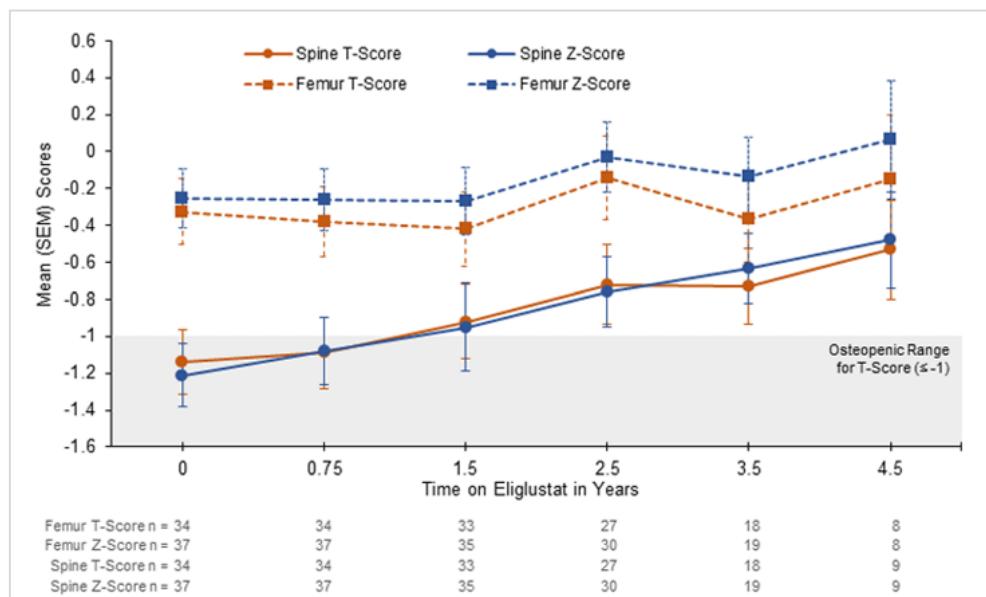
O grupo de pacientes que recebeu eliglustate teve redução de 27,7% no volume do baço e de 5,2% no volume do fígado. Já os participantes que receberam placebo, tiveram aumento de 2,26 a 1,44%, respectivamente. As reduções obtidas com uso de eliglustate por 9 meses foram estatisticamente significativas, porém ainda inferiores àquelas consideradas como metas terapêuticas para a DG1 <sup>13,16</sup>.

Segundo a **Figura E**, apenas ao final do tratamento todos os pacientes que permaneceram em seguimento atingiram as metas de redução do tamanho do baço e fígado <sup>15</sup>.

## Alterações ósseas

Após 9 meses de acompanhamento, não houve diferença entre os participantes que receberam eliglustate ou placebo quanto ao T-escore da coluna lombar ou femoral (DM lombar =1,2; IC 95% -0,97 a 3,47); DM femoral =-0,1; IC 95% -0,3 a 0,04) <sup>13</sup>.

Durante o período de extensão, houve aumento médio do T-escore ao longo do tratamento com eliglustate (**Figura**). Houve aumento do T-escore lombar em 27 pacientes (79%); estabilidade em 1 paciente (3%) e diminuição em 6 pacientes (18%) <sup>15</sup>.



**Figura F.** Alteração das medidas de densidade mineral óssea avaliadas pelo T-escore e Z-escore durante o tratamento com eliglustate.

**Fonte:** Mistry, 2021 <sup>15</sup>.

## Incidência de eventos adversos gerais

Durante a etapa do estudo duplo-cego, 18 (90%) pacientes que receberam eliglustate e 14 (70%) dos pacientes que receberam placebo relataram algum EA. Não houve diferença na ocorrência de EA entre os grupos (RR 1,29; IC 95% 0,93 a 1,77). Os EA mais comuns foram dor de cabeça, artralgia e infecção do trato respiratório superior <sup>13</sup>.

## Avaliação da qualidade da evidência

A certeza no conjunto final da evidência foi considerada moderada para os desfechos críticos: qualidade de vida, fadiga e dor. A avaliação está descrita no **Quadro J** e o principal motivo de rebaixamento foi a imprecisão.

**Quadro J.** Avaliação da certeza do conjunto final da evidência pela ferramenta GRADE.

Nº dos estudos/ Delineamento do estudo	Avaliação da certeza					Nº de pacientes		Efeito	Certeza	
	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Eliglustate	placebo			
1 ECR	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	20	20	DM 3,3 mais alto (0,67 menor para 7,29 mais alto)	⊕⊕⊕○ Moderada	
1 ECR	não grave	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	20	20	DM 2,2 menor (0,71 menor para 2,59 mais alto)	⊕⊕⊕○ Moderada	
1 ECR	não grave	não grave	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	20	20	DM 0,2 menor (0,81 menor para 0,36 mais alto)	⊕⊕⊕○ Moderada	
1 ECR	não grave	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	nenhum	A fadiga foi avaliada pelo questionário <i>Fatigue Severity Scale</i> (FSS – escala de gravidade da fadiga). Apesar da diferença estatística entre os grupos, não é possível definir que a diferença de 0,7 favorável ao eliglustate seja clinicamente significativa (DM = 0,7; IC 95% 0,02 a 1,33; p=0,04).				⊕⊕⊕○ Moderada

**Legenda:** ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança.

Explicações

a. A diferença no componente físico de qualidade de vida após 12 meses de tratamento e entre o grupo que recebeu eliglustate e placebo não supera os dois pontos para ser considerada diferença mínima clinicamente importante.

b. A diferença no componente mental de qualidade de vida após 12 meses de tratamento e entre o grupo que recebeu eliglustate e placebo não supera os três pontos para ser considerada diferença mínima clinicamente importante.

c. Não é possível avaliar diferença entre os grupos.

## Considerações finais

A avaliação da eficácia e segurança do eliglustate em pacientes com DG1 sem tratamento prévio considerou o estudo ENGAGE. Neste estudo, o eliglustate foi comparado a placebo<sup>13</sup>.

Não foi possível demonstrar superioridade do eliglustate em relação ao placebo na avaliação dos componentes físicos e mentais de qualidade de vida ou no relato de dor. Para a avaliação de fadiga, houve diferença estatisticamente significativa, mas há incerteza em relação ao significado clínico desta diferença. Os benefícios do eliglustate foram demonstrados para os desfechos considerados importantes, com aumento da concentração de hemoglobina, contagem de plaquetas e diminuição do volume do fígado e baço<sup>13</sup>.

Não foi possível obter comparações indiretas entre o eliglustate e alternativas terapêuticas para DG1 (alfataliglicerase, alfavelaglicerase, miglustate), uma vez que somente o estudo ENGAGE possui placebo como controle. Leonart e colaboradores<sup>9</sup> publicaram recentemente revisão sistemática que aborda a mesma limitação.

## 5. Referências

1. Sanofi Genzyme. Bula do produto Cerdela. Waterford, Irlanda; 2021.
2. CADTH. CADTH Common Drug Review. Clinical Review Report. Eliglustat [Internet]. 2017 [cited 2023 Jun 4]. Available from: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0511\\_Cerdela\\_CL\\_Report\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0511_Cerdela_CL_Report_e.pdf)
3. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet [Internet]. 2015 Jun;385(9985):2355–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614618419>
4. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev [Internet]. 2016 Dec 5;5(1):210. Available from: <http://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
5. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ [Internet]. 2017 Sep 21;j4008. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j4008>
6. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ [Internet]. 2019 Aug 28;l4898. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.l4898>
7. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ [Internet]. 2016 Oct 12;i4919. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.i4919>
8. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ [Internet]. 2008 Apr 26;336(7650):924–6. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
9. Leonart LP, Fachi MM, Böger B, Silva MR da, Szpak R, Lombardi NF, et al. A Systematic Review and Meta-analyses of Longitudinal Studies on Drug Treatments for Gaucher Disease. Ann Pharmacother [Internet]. 2023 Mar 11;57(3):267–82. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10600280221108443>
10. Nabizadeh A, Amani B, Kadivar M, Toroski M, Asl A, Bayazidi Y, et al. The clinical

efficacy of imiglucerase versus eliglustat in patients with Gaucher's disease Type 1: A systematic review. *J Res Pharm Pract* [Internet]. 2018;7(4):171. Available from: <http://www.jrpp.net/text.asp?2018/7/4/171/246986>

11. Shemesh E, Deroma L, Bembi B, Deegan P, Hollak C, Weinreb NJ, et al. Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 Mar 27;2015(4). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010324.pub2>
12. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372.
13. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, Amato D, Baris H, Dasouki M, et al. Effect of Oral Eliglustat on Splenomegaly in Patients With Gaucher Disease Type 1. *JAMA* [Internet]. 2015 Feb 17;313(7):695. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2015.459>
14. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, Shankar SP, Baris H, Ghosn M, et al. Outcomes after 18 months of eliglustat therapy in treatment-naïve adults with Gaucher disease type 1: The phase 3 ENGAGE trial. *Am J Hematol* [Internet]. 2017 Nov;92(11):1170–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.24877>
15. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, Shankar SP, Feldman H, Ghosn M, et al. Clinical outcomes after 4.5 years of eliglustat therapy for <scp>Gaucher</scp> disease type 1: Phase 3 <scp>ENGAGE</scp> trial final results. *Am J Hematol* [Internet]. 2021 Sep 11;96(9):1156–65. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.26276>
16. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt M, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* [Internet]. 2004 Oct;41:4–14. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0037196304001325>
17. Turkia H Ben, Gonzalez DE, Barton NW, Zimran A, Kabra M, Lukina EA, et al. Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease. *Am J Hematol* [Internet]. 2013 Mar;88(3):179–84. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.23382>
18. Connock M, Burls A, Frew E, Fry-Smith A, Juarez-Garcia A, McCabe C, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: a systematic review. *Health Technol Assess (Rockv)* [Internet]. 2006 Jul;10(24). Available from: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta10240/>
19. de Fost M, Aerts JMFG, Groener JEM, Maas M, Akkerman EM, Wiersma MG, et al. Low frequency maintenance therapy with imiglucerase in adult type I Gaucher disease: a prospective randomized controlled trial. *Haematologica* [Internet]. 2007 Feb 1;92(2):215–21. Available from: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.10635>
20. Elstein D, Zimran A. Safety and efficacy of velaglucerase alfa replacement therapy for patients with type 1 Gaucher disease. *Expert Rev Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Jul 10;8(4):333–9. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/17446651.2013.811871>
21. Gonzalez DE, Turkia H Ben, Lukina EA, Kisinovsky I, Dridi M-F Ben, Elstein D, et al. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. *Am J Hematol* [Internet]. 2013 Mar;88(3):166–71. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.23381>
22. Grabowski GA. Enzyme Therapy in Type 1 Gaucher Disease: Comparative Efficacy of Mannose-Terminated Glucocerebrosidase from Natural and Recombinant Sources. *Ann Intern Med* [Internet]. 1995 Jan 1;122(1):33. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-122-1-199501010-00005>

23. Ibrahim J, Underhill LH, Taylor JS, Angell J, Peterschmitt MJ. Clinical response to eliglustat in treatment-naïve patients with Gaucher disease type 1: Post-hoc comparison to imiglucerase-treated patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. *Mol Genet Metab Reports* [Internet]. 2016 Sep;8:17–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214426916300428>

24. Kuter DJ, Wajnrajch M, Hernandez B, Wang R, Chertkoff R, Zimran A. Open-label, expanded access study of taliglucerase alfa in patients with Gaucher disease requiring enzyme replacement therapy. *Blood Cells, Mol Dis* [Internet]. 2020 May;82:102418. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1079979620300668>

25. Lukina E, Watman N, Arreguin EA, Banikazemi M, Dragosky M, Iastrebner M, et al. A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. *Blood* [Internet]. 2010 Aug 12;116(6):893–9. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/116/6/893/27645/A-phase-2-study-of-eliglustat-tartrate-Genz112638>

26. Morris JL. Velaglucerase Alfa for the Management of Type 1 Gaucher Disease. *Clin Ther* [Internet]. 2012 Feb;34(2):259–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291811008873>

27. Pastores GM, Rosenbloom B, Weinreb N, Goker-Alpan O, Grabowski G, Cohn GM, et al. A multicenter open-label treatment protocol (HGT-GCB-058) of velaglucerase alfa enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease type 1: safety and tolerability. *Genet Med* [Internet]. 2014 May;16(5):359–66. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S109836002104822X>

28. Peterschmitt MJ, Cox GF, Ibrahim J, MacDougall J, Underhill LH, Patel P, et al. A pooled analysis of adverse events in 393 adults with Gaucher disease type 1 from four clinical trials of oral eliglustat: Evaluation of frequency, timing, and duration. *Blood Cells, Mol Dis* [Internet]. 2018 Feb;68:185–91. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1079979617300256>

29. Peterschmitt MJ, Freisens S, Underhill LH, Foster MC, Lewis G, Gaemers SJM. Long-term adverse event profile from four completed trials of oral eliglustat in adults with Gaucher disease type 1. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2019 Dec 7;14(1):128. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-019-1085-6>

30. Van Rossum A, Holsopple M. Enzyme Replacement or Substrate Reduction? A Review of Gaucher Disease Treatment Options. *Hosp Pharm* [Internet]. 2016 Jul 1;51(7):553–63. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1310/hpj5107-553>

31. Smid BE, Hollak CE. A systematic review on effectiveness and safety of eliglustat for type 1 Gaucher disease. *Expert Opin Orphan Drugs* [Internet]. 2014 May 24;2(5):523–9. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/21678707.2014.899148>

32. Smith L, Rhead W, Charrow J, Shankar SP, Bavdekar A, Longo N, et al. Long-term velaglucerase alfa treatment in children with Gaucher disease type 1 naïve to enzyme replacement therapy or previously treated with imiglucerase. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2016 Feb;117(2):164–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719215300172>

33. van Dussen L, Zimran A, Akkerman EM, Aerts JMFG, Petakov M, Elstein D, et al. Taliglucerase alfa leads to favorable bone marrow responses in patients with type I Gaucher disease. *Blood Cells, Mol Dis* [Internet]. 2013 Mar;50(3):206–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1079979612001970>

34. Zimran A, Brill-Almon E, Chertkoff R, Petakov M, Blanco-Favela F, Muñoz ET, et al. Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood* [Internet]. 2011 Nov 24;118(22):5767–73. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/118/22/5767/29159/Pivotal-trial-with-plant->

cellexpressed-recombinant

35. Zimran A, Gonzalez-Rodriguez DE, Abrahamov A, Cooper PA, Varughese S, Giraldo P, et al. Long-term safety and efficacy of taliglucerase alfa in pediatric Gaucher disease patients who were treatment-naïve or previously treated with imiglucerase. *Blood Cells, Mol Dis* [Internet]. 2018 Feb;68:163–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1079979616302212>

36. Zimran A, Dinur T, Revel-Vilk S, Akkerman EM, van Dussen L, Hollak CEM, et al. Improvement in bone marrow infiltration in patients with type I Gaucher disease treated with taliglucerase alfa. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2018 Dec;41(6):1259–65. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1007/s10545-018-0195-y>

37. Zimran A, Elstein D, Gonzalez DE, Lukina EA, Qin Y, Dinh Q, et al. Treatment-naïve Gaucher disease patients achieve therapeutic goals and normalization with velaglucerase alfa by 4 years in phase 3 trials. *Blood Cells, Mol Dis* [Internet]. 2018 Feb;68:153–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1079979616301905>

**Qual a relação de eficácia, efetividade e segurança de eliglustate comparado a imiglucerase, alfataliglicerase, alfavelaglicerase, miglustate ou placebo no tratamento de indivíduos adultos com doença de Gaucher tipo 1 previamente tratados?**

A pergunta foi elaborada segundo o acrônimo PICOS, conforme descrito no **Quadro K**.

**Quadro K.** Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, “outcomes” [desfechos], “study type” [tipo de estudo]).

<b>População</b>	Indivíduos com diagnóstico de doença de Gaucher tipo 1 previamente tratados
<b>Intervenção</b>	Eliglustate
<b>Comparador</b>	Imiglucerase, alfataliglicerase, alfavelaglicerase, miglustate ou placebo
<b>Outcomes (desfechos)</b>	Primários (críticos): Qualidade de vida Dor Fadiga Eventos adversos graves Secundários (importantes): Densidade mineral óssea (medular, fêmur e coluna lombar) % dos pacientes com estabilidade das variáveis hematológicas (concentração de hemoglobina; contagem de plaquetas) % dos pacientes com estabilidade do volume do fígado e baço (avaliada por RM) Eventos Adversos
<b>Study type (tipo de estudo)</b>	Revisões sistemáticas, Ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos

## Critérios de elegibilidade

### População

Foi priorizada a avaliação de estudos envolvendo indivíduos com DG1 previamente tratados.

## Intervenção

A intervenção de interesse foi o eliglustate cápsula que possui registro ativo na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) <sup>1</sup> e é um inibidor específico da glicosilceramida sintetase e age como uma terapia de redução do substrato para DG1. O medicamento é indicado para tratamento de longo prazo de pacientes adultos com DG1. A posologia varia conforme a capacidade de metabolização da CYP2D6: a posologia para pacientes metabolizadores extensos e intermediários da CYP2D6 é de 100 mg duas vezes ao dia. Já para pacientes metabolizadores pobres, a dose é de 100 mg uma vez ao dia <sup>1</sup>.

## Comparador

Os comparadores selecionados foram outros medicamentos utilizados como terapia de reposição enzimática (imiglucerase, alfataliglicerase ou alfavelaglicerase) ou inibidores da síntese do substrato (miglustate). Na ausência de estudos contemplando estes comparadores, também foram considerados estudos que compararam o eliglustate com placebo.

## Desfechos

Foram elencados oito desfechos de interesse:

### *Primários (críticos):*

- Qualidade de vida: avaliada pelo questionário SF-36. Para este desfecho foi estabelecida diferença mínima clinicamente importante de 2 pontos para o componente físico e 3 pontos para o componente mental <sup>2</sup>;
- Dor: avaliada por meio de escala numérica de 0 (nenhuma dor) a 10 (pior dor). Não foi estabelecida diferença mínima clinicamente importante para este desfecho;
- Fadiga: avaliada através da escala *Fatigue Severity Scale* (FSS – escala de gravidade da fadiga) com pontuação que varia de 1 a 7, sendo 1 a pontuação menos grave. Não foi estabelecida diferença mínima clinicamente importante para este desfecho;
- Eventos adversos (EA) graves: avaliada pelo número de pacientes com eventos adversos graves. Também foi considerada nesta análise a descontinuação do tratamento por evento adverso.

### *Secundários (importantes):*

- Densidade mineral óssea (medular, fêmur e coluna lombar): avaliada pela densitometria óssea;
- Porcentagem de pacientes com estabilidade das variáveis hematológicas: avaliada pela concentração de hemoglobina e contagem de plaquetas. Foram considerados estáveis os pacientes que não tiveram queda de hemoglobina maior de 1,5 g/dL ou redução o número de plaquetas maior que 25% <sup>3</sup>. Nos estudos em que não foi possível obter o número de pacientes com estabilidade das variáveis hematológicas, foram obtidos os valores de concentração de hemoglobina e contagem de plaquetas.
- Porcentagem de pacientes com estabilidade do volume do fígado e baço: avaliada por exame de ressonância magnética. Foram considerados estáveis os pacientes com aumento do volume do baço em até 25% e do fígado em até 20% <sup>3</sup>. Nos estudos em que não foi possível obter o número de pacientes com estabilidade do volume do fígado e baço, foram coletados os dados referentes aos volumes dos órgãos, conforme relatado nos estudos.
- Eventos adversos gerais: avaliada pelo número de pacientes com eventos adversos.

## Tipos de estudos

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas, com ou sem meta-análises, ensaios clínicos randomizados (ECR) ou quasi-randomizados. Também foram considerados estudos observacionais comparativos. Não foi feita restrição para data de publicação, idioma, fase do ensaio clínico, para número de participantes por grupo ou tempo de acompanhamento. Foram excluídas as revisões sistemáticas desatualizadas ou que excluíram estudos relevantes para a presente pergunta devido à restrição do ano de publicação. Adicionalmente, foram excluídos estudos relatados apenas em resumo de congresso.

## Fontes de informações e estratégias de busca

### Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foram construídas estratégias de busca utilizando os sinônimos dos termos que englobam a população, intervenção e comparadores. A busca nas bases de dados foi realizada no dia 11 de maio de 2023 por meio do PubMed (Medline), EMBASE e Cochrane Library. Os termos e resultados dessa busca encontram-se no **Quadro L**.

**Quadro L.** Estratégias de busca de evidências em bases de dados

Bases de dados	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
MEDLINE via pubmed	#1 (((((((((((((((((((((((("Gaucher Disease"[MeSH Terms]) OR ("Gaucher Disease"[Title/Abstract])) OR ("Disease, Gaucher"[Title/Abstract])) OR ("Glucocerebrosidase Deficiency"[Title/Abstract])) OR ("Glucocerebrosidase Deficiencies"[Title/Abstract])) OR ("Gauchers Disease"[Title/Abstract])) OR ("Lipidoses, Glucosyl Cerebroside"[Title/Abstract])) OR ("Lipidosis, Glucosyl Cerebroside"[Title/Abstract])) OR ("Glucosylceramidase Deficiency"[Title/Abstract])) OR ("Glucosylceramide Beta-Glucosidase Deficiency"[Title/Abstract])) OR ("Glucosylceramide Lipidosis"[Title/Abstract])) OR ("Glucosylceramide Lipidoses"[Title/Abstract])) OR ("Lipidoses, Glucosylceramide"[Title/Abstract])) OR ("Lipidosis, Glucosylceramide"[Title/Abstract])) OR ("Kerasin Histiocytosis"[Title/Abstract])) OR ("Gaucher's Disease"[Title/Abstract])) OR ("Disease, Gaucher's"[Title/Abstract])) OR ("Disease, Glucocerebrosidase Deficiency"[Title/Abstract])) OR ("Acid beta-Glucosidase Deficiency"[Title/Abstract])) OR ("Gaucher Splenomegaly"[Title/Abstract])) OR ("Splenomegaly, Gaucher"[Title/Abstract])) OR ("Gaucher Syndrome"[Title/Abstract])) OR ("Syndrome, Gaucher"[Title/Abstract])) OR ("Neuronopathic Gaucher Disease"[Title/Abstract])) OR ("Gaucher Disease, Juvenile"[Title/Abstract])) OR ("Juvenile Gaucher Disease"[Title/Abstract])) OR ("Disease, Neuronopathic Gaucher"[Title/Abstract])) OR ("Gaucher Disease, Subacute Neuronopathic Form"[Title/Abstract])) OR ("Gaucher Disease, Subacute Neuronopathic Type"[Title/Abstract])) OR ("Gaucher Disease, Chronic Neuronopathic Type"[Title/Abstract])) OR ("Subacute Neuronopathic Gaucher Disease"[Title/Abstract])) OR ("Gaucher Disease, Type 1"[Title/Abstract])) OR ("Gaucher Disease, Chronic"[Title/Abstract])) OR ("GBA Deficiency"[Title/Abstract])) OR ("Type 1 Gaucher Disease"[Title/Abstract])) OR ("Gaucher Disease Type 1"[Title/Abstract])) OR ("Gaucher Disease, Type I"[Title/Abstract])) OR ("Chronic Gaucher Disease"[Title/Abstract]))	635

Bases de dados	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
	<p>OR ("Non-Neuronopathic Gaucher Disease"[Title/Abstract])) OR ("Non Neuronopathic Gaucher Disease"[Title/Abstract])) OR ("Acute Neuronopathic Gaucher Disease"[Title/Abstract])) OR ("Disease, Infantile Gaucher"[Title/Abstract])) OR ("Infantile Gaucher Disease"[Title/Abstract]) (6.307)</p> <p><b>#2</b> (((("ELIGLUSTAT"[Supplementary Concept]) OR ("ELIGLUSTAT"[Title/Abstract])) OR ("Cerdelga"[Title/Abstract])) OR ("eliglustat tartrate"[Title/Abstract]) (130))</p> <p>#3 (((imiglucerase"[Supplementary Concept]) OR ("imiglucerase"[Title/Abstract])) OR ("Cerezyme"[Title/Abstract]) (440))</p> <p>#4 (("taliglucerase alfa"[Supplementary Concept]) OR ("taliglucerase alfa"[Title/Abstract])) OR ("elelyso"[Title/Abstract]) (53))</p> <p>#5 ("Velaglucerase alfa, human"[Supplementary Concept]) OR ("Velaglucerase alfa, human"[Title/Abstract]) 59</p> <p>#6 (((((((("miglustat"[Supplementary Concept]) OR ("miglustat"[Title/Abstract])) OR ("N-(n-butyl)deoxy-nojirimycin"[Title/Abstract])) OR ("n-butyl deoxynojirimycin"[Title/Abstract])) OR ("butyldeoxynojirimycin"[Title/Abstract])) OR ("N-(n-butyl)deoxynojirimycin"[Title/Abstract])) OR ("SC 48334"[Title/Abstract])) OR ("SC-48334"[Title/Abstract])) OR ("Zavesca"[Title/Abstract])) OR ("OGT 918"[Title/Abstract])) OR ("OGT-918"[Title/Abstract]) (564))</p> <p><b>#7</b> #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 (1094)</p> <p>#1 AND #7 (635)</p>	
EMBASE	<p><b>#1</b> ('gaucher disease'/exp OR 'gaucher disease' OR 'gaucher's disease' OR 'gauchers disease' OR 'cerebral gaucher disease' OR 'cerebroside storage disease' OR 'cerebrosidosis' OR 'glucosylceramidase deficiency syndrome' OR 'glucosylceramide lipidosis' OR 'infantile gaucher disease' OR 'juvenile gaucher disease' OR 'kerasinosis' OR 'malignant gaucher disease' OR 'morbus gaucher') AND ('eliglustat'/exp OR 'cerdelga' OR 'eliglustat' OR 'eliglustat hemitartrate' OR 'eliglustat tartrate' OR 'genz 112638' OR 'genz 99067' OR 'genz112638' OR 'genz99067' OR 'gz 385660' OR 'gz385660' OR 'n [1 (2, 3 dihydro 1, 4 benzodioxin 6 yl) 1 hydroxy 3 (pyrrolidin 1 yl) propan 2 yl] octanamide' OR 'n [2 (1, 4 benzodioxan 6 yl) 2 hydroxy 1 (1 pyrrolidinylmethyl) ethyl] octanamide' OR 'n [2 (2, 3 dihydro 1, 4 benzodioxin 6 yl) 2 hydroxy 1 (1 pyrrolidinylmethyl) ethyl] octanamide' OR 'octanoic acid [2 (2, 3 dihydrobenzo [1, 4] dioxin 6' yl) 2 hydroxy 1 (pyrrolidin 1 ylmethyl) ethyl] amide tartaric acid salt' OR 'imiglucerase'/exp OR 'abcertin' OR 'cerezym' OR 'cerezyme' OR 'gnr 008' OR 'gnr008' OR 'gz 437843' OR 'gz437843' OR 'imiglucerase' OR 'isu 302' OR 'isu302' OR 'recombinant imiglucerase' OR 'taliglucerase alfa'/exp OR 'alfataliglicerase' OR 'elelyso' OR 'prx 112' OR 'prx112' OR 'taliglucerase alfa' OR 'taliglucerase alpha' OR 'uplyso' OR 'velaglucerase alfa'/exp OR 'human glucosylceramidase glycoform alpha' OR 'human velaglucerase alfa' OR 'velaglucerase alfa' OR 'velaglucerase alfa, human' OR 'velaglucerase alpha' OR 'vpriv' OR 'miglustat'/exp OR '1 butyl 2 (hydroxymethyl) piperidine 3, 4, 5 triol' OR '1 butyl 2 hydroxymethyl 3, 4, 5 piperidinetriol' OR '1 butylmoranoline' OR '1, 5 dideoxy 1, 5 n butylimino dextro glucitol' OR 'at 2221' OR 'at2221' OR 'brazaves' OR 'miglustat' OR 'n butyldeoxynojirimycin' OR 'ogt 918' OR 'ogt918' OR 'sc 48334' OR 'sc48334' OR 'vevesca' OR 'yargesa' OR 'zavesca') (2025))</p>	281

Bases de dados	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
	#2 #1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) (865) #3 #2 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) (281)	
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Gaucher Disease] explode all trees 104 #2 Disease, Gaucher 228 #3 Glucocerebrosidase Deficiency 14 #4 Deficiencies, Glucocerebrosidase 3 #5 Deficiency, Glucocerebrosidase 14 #6 Glucocerebrosidase Deficiencies 3 #7 Gauchers Disease 2 #8 Disease, Gauchers 2 #9 Diseases, Gauchers 1 #10 Gauchers Diseases 1 #11 Glucosylceramidase Deficiency 9 #12 Glucosylceramide Beta-Glucosidase Deficiency 1 #13 Gaucher's Disease 228 #14 Disease, Gaucher's 228 #15 Glucocerebrosidase Deficiency Disease 14 #16 Deficiency Disease, Glucocerebrosidase 14 #17 Deficiency Diseases, Glucocerebrosidase 5 #18 Disease, Glucocerebrosidase Deficiency 14 #19 Diseases, Glucocerebrosidase Deficiency 5 #20 Glucocerebrosidase Deficiency Diseases 5 #21 Glucosylceramide Beta-Glucosidase Deficiency Disease 1 #22 Acid beta-Glucosidase Deficiency Disease 5 #23 Acid beta-Glucosidase Deficiency 5 #24 Gaucher Splenomegaly 26 #25 Splenomegaly, Gaucher 26 #26 Gaucher Syndrome 11 #27 Syndrome, Gaucher 11 #28 Neuronopathic Gaucher Disease 5 #29 Gaucher Disease, Juvenile 1 #30 Disease, Juvenile Gaucher 1 #31 Juvenile Gaucher Disease 1 #32 Gaucher Disease, Neuronopathic 5 #33 Disease, Neuronopathic Gaucher 5 #34 Gaucher Disease, Subacute Neuronopathic Form 1 #35 Gaucher Disease, Subacute Neuronopathic Type 1 #36 Gaucher Disease, Chronic Neuronopathic Type 1 #37 Subacute Neuronopathic Gaucher Disease 1 #38 Gaucher Disease, Type 1 200 #39 Gaucher Disease, Chronic 9 #40 Gaucher Disease, Non-Neuronopathic Form2 #41 Gaucher Disease, Non Neuronopathic Form2 #42 GBA Deficiency 5 #43 Deficiencies, GBA 2 #44 Deficiency, GBA5 #45 GBA Deficiencies 2 #46 Type 1 Gaucher Disease 200 #47 Gaucher Disease Type 1 200 #48 Gaucher Disease, Type I 65 #49 Chronic Gaucher Disease 9 #50 Disease, Chronic Gaucher 9 #51 Non-Neuronopathic Gaucher Disease 3 #52 Disease, Non-Neuronopathic Gaucher 3	10 (Cochrane Reviews)

Bases de dados	Estratégia de Busca		Número de Artigos Recuperados
	#53	Gaucher Disease, Non-Neuronopathic	3
	#54	Non Neuronopathic Gaucher Disease	3
	#55	Acute Neuronopathic Gaucher Disease	1
	#56	Gaucher Disease, Acute Neuronopathic	1
	#57	Gaucher Disease, Acute Neuronopathic Type	1
	#58	{OR #1-#57}	231
	#59	eliglustat	68
	#60	Cerdelga	0
	#61	eliglustat tartrate	12
	#62	Genz-112638	13
	#63	{OR #58-#62}	233
	#64	imiglucerase	60
	#65	Cerezyme	21
	#66	{OR #64-#65}	67
	#67	taliglucerase alfa	31
	#68	elelyso	1
	#69	{OR #67-#68}	31
	#70	Velaglucerase alfa, human	14
	#71	miglustat	58
	#72	N-(n-butyl)deoxy-nojirimycin	2
	#73	n-butyl deoxynojirimycin	2
	#74	n-butyldeoxynojirimycin	1
	#75	butyldeoxynojirimycin	1
	#76	N-(n-butyl)deoxynojirimycin	145
	#77	SC 48334	3
	#78	SC-48334	2
	#79	Zavesca	10
	#80	OGT 918	8
	#81	OGT-918	8
	#82	{OR #71-#81}	188
	#83	#63 OR #66 OR #69 OR #70 OR #82	407
	#84	#58 AND #83	231
<b>Total</b>			<b>926</b>

Fonte: Elaboração própria.

Foi realizada busca no clinicaltrials.gov no dia 23 de maio de 2023 utilizando os termos “Gaucher disease” e “eliglustat” com o intuito de identificar os estudos em andamento sobre eliglustate. Também foi realizada busca manual das referências dos artigos identificados.

## Seleção dos estudos e extração dos dados

A seleção dos estudos elegíveis, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo (triagem) e leitura por texto completo (elegibilidade) foi realizada por um avaliador. Foi utilizado o web aplicativo Rayyan para realizar a exclusão das referências duplicadas e a triagem dos estudos em avaliação<sup>4</sup>. A extração dos dados foi realizada por um único avaliador por meio de uma planilha do Microsoft Office Excel® pré-estruturada. Os seguintes dados foram extraídos:

- Características dos estudos, intervenções e participantes: autor, ano; país; desenho do estudo; características gerais da população; número de participantes; sexo; alternativas comparadas; duração do tratamento; e critérios de inclusão.
- Desfechos e resultados: na extração dos dados dos desfechos, coletou-se as pontuações médias (média final ou média da variação), os desvios-padrão e os tamanhos das amostras dos estudos.

## Avaliação da qualidade metodológica ou risco de viés dos estudos

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada por um único avaliador utilizando ferramentas adequadas ao delineamento dos estudos. As revisões sistemáticas foram avaliadas pela ferramenta AMSTAR-2<sup>5</sup>. Já os ensaios clínicos randomizados foram avaliados por meio da ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool – ROB 2.0*<sup>6</sup>. Para estudos observacionais comparativos, a ferramenta ROBINS-I da colaboração Cochrane seria utilizada<sup>7</sup>.

## Síntese e análise dos dados

As características e resultados dos estudos foram apresentados individualmente de forma narrativa e os resultados foram agrupados por desfecho. Para cada desfecho foi avaliada a homogeneidade entre estudos para considerar a possibilidade de realização de meta-análise direta e indireta.

As variáveis dicotômicas foram avaliadas pelo número de eventos e de participantes em cada grupo. Foi realizada análise do risco relativo com descrição dos intervalos de confiança (IC). As variáveis contínuas foram analisadas pela média e desvio padrão. Quando possível, a análise comparativa entre os grupos foi realizada pela diferença de média e IC.

Apesar de ter sido prevista a realização de meta-análises indiretas ou em rede, elas não foram viáveis, de forma que os métodos planejados não são descritos.

## Avaliação da qualidade da evidência

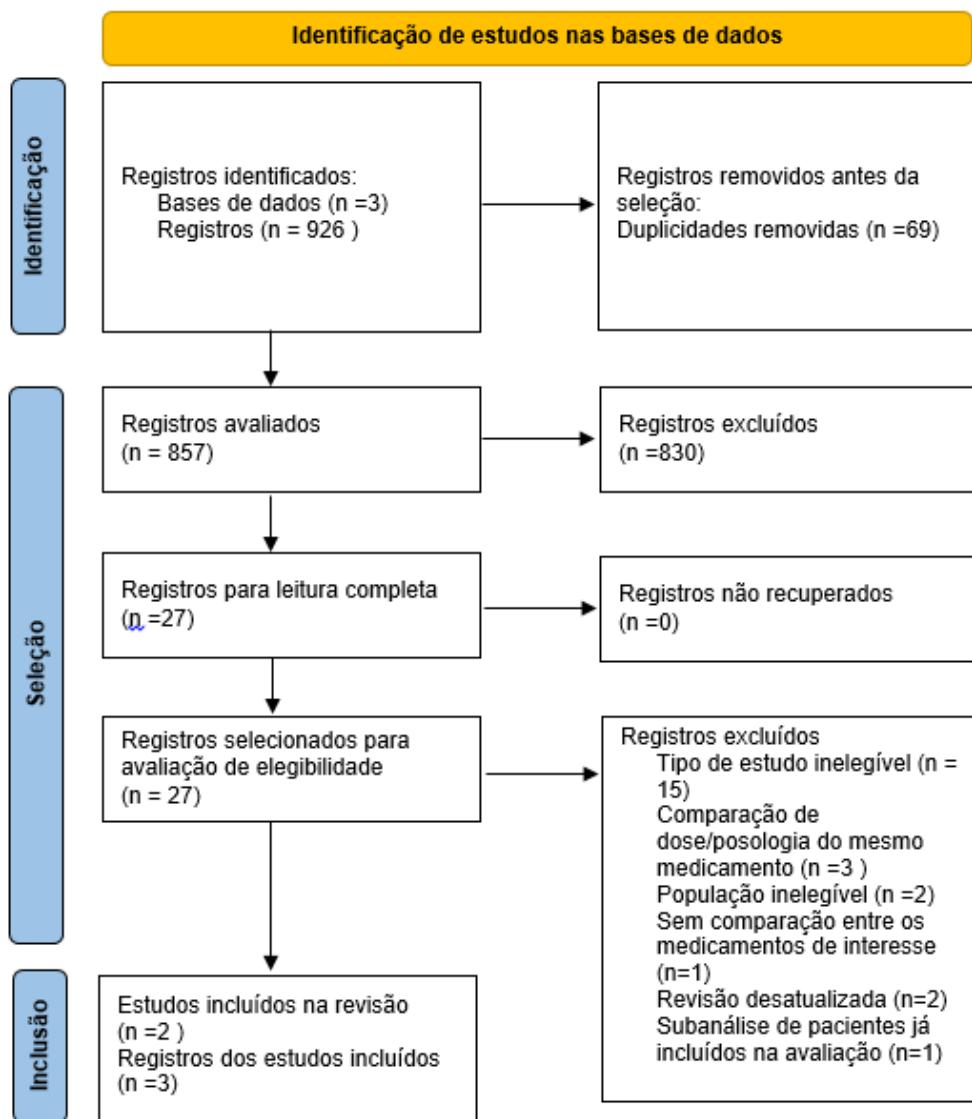
A certeza no conjunto final da evidência foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), sendo classificada como alta, moderada, baixa e muito baixa<sup>8</sup>. A avaliação foi realizada para os desfechos considerados críticos pelos especialistas.

## Resultados

Foram recuperadas 926 publicações nas bases de dados consultadas, restando 857 após remoção de duplicatas. Após a leitura dos títulos e resumos, 28 registros foram selecionados para leitura na íntegra (**Figura G**). A busca por ensaios clínicos em andamento não apontou nenhum registro adicional.

Três revisões sistemáticas foram inicialmente incluídas por atenderem aos critérios de elegibilidade<sup>9-11</sup>. No entanto, uma das revisões foi publicada antes dos estudos sobre eliglustatate<sup>11</sup>, outra agrupou dados sobre pacientes previamente tratados e não tratados<sup>10</sup> e outra avaliou os medicamentos de maneira isolada<sup>9</sup>. Por estes motivos, foi feita a opção pela avaliação de estudos individualmente. As revisões foram utilizadas para busca adicional de referências. Nenhum estudo adicional foi incluído por este método.

Ao final da avaliação de elegibilidade, dois ensaios clínicos foram incluídos<sup>3,12,13</sup>. A lista de estudos excluídos e os motivos estão detalhados no **Quadro M**.



**Figura G.** Fluxograma de seleção dos estudos.

Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. Mais informações em: <http://www.prisma-statement.org/>

**Quadro M:** Estudos excluídos na elegibilidade com os motivos

<b>Autor, ano</b>	<b>Motivo</b>
Connock, 2006 <sup>14</sup>	Revisão desatualizada
Cox, 2012 <sup>15</sup>	Tipo de estudo inelegível
Elstein, 2013 <sup>16</sup>	Tipo de estudo inelegível
Elstein, 2015 <sup>17</sup>	Tipo de estudo inelegível
Fost, 2007 <sup>18</sup>	Comparação de doses/posologias diferentes do mesmo medicamento
Gonzalez, 2013 <sup>19</sup>	Comparação de doses/posologias diferentes do mesmo medicamento
Kishnani, 2009 <sup>20</sup>	Comparação de doses/posologias diferentes do mesmo medicamento
Kuter, 2020 <sup>21</sup>	Tipo de estudo inelegível
Leonart, 2023 <sup>9</sup>	Não houve comparação entre os medicamentos de interesse
Morris, 2012 <sup>22</sup>	Tipo de estudo inelegível
Nabizadeh, 2018 <sup>10</sup>	População inelegível
Paskulin, 2022 <sup>23</sup>	Tipo de estudo inelegível
Pastores, 2014 <sup>24</sup>	Tipo de estudo inelegível
Pastores, 2014a <sup>25</sup>	Tipo de estudo inelegível
Peterschmitt, 2018 <sup>26</sup>	Tipo de estudo inelegível
Peterschmitt, 2019 <sup>27</sup>	Tipo de estudo inelegível
Pleat, 2016 <sup>28</sup>	Subanálise dos pacientes já incluídos no estudo de Cox e colaboradores (2015)
Rossum, 2016 <sup>29</sup>	Tipo de estudo inelegível
Schiffmann, 2008 <sup>30</sup>	População inelegível
Shemesh, 2015 <sup>11</sup>	Revisão desatualizada
Smid, 2014 <sup>31</sup>	Tipo de estudo inelegível
Smith, 2016 <sup>32</sup>	Tipo de estudo inelegível
Zimran, 2013 <sup>33</sup>	Tipo de estudo inelegível
Zimran, 2016 <sup>34</sup>	Tipo de estudo inelegível

## Caracterização dos estudos incluídos

O estudo ENCORE é um ensaio clínico randomizado (ECR) aberto de não inferioridade que comparou o eliglustate a imiglucerase em pacientes previamente tratados com terapia de reposição enzimática por pelo menos três anos <sup>3</sup>. Além do estudo pivotal, foi incluída a análise do período de extensão do mesmo estudo <sup>12</sup>.

Também foi incluído o estudo publicado por Elstein e colaboradores, que avaliou o uso de miglustate e imiglucerase <sup>13</sup>. O objetivo da inclusão foi avaliar a possibilidade de análise indireta dos desfechos entre eliglustate e imiglucerase a partir de comparador comum.

As características dos estudos estão descritas no **Quadro N**.

**Quadro N. Caracterização dos estudos incluídos**

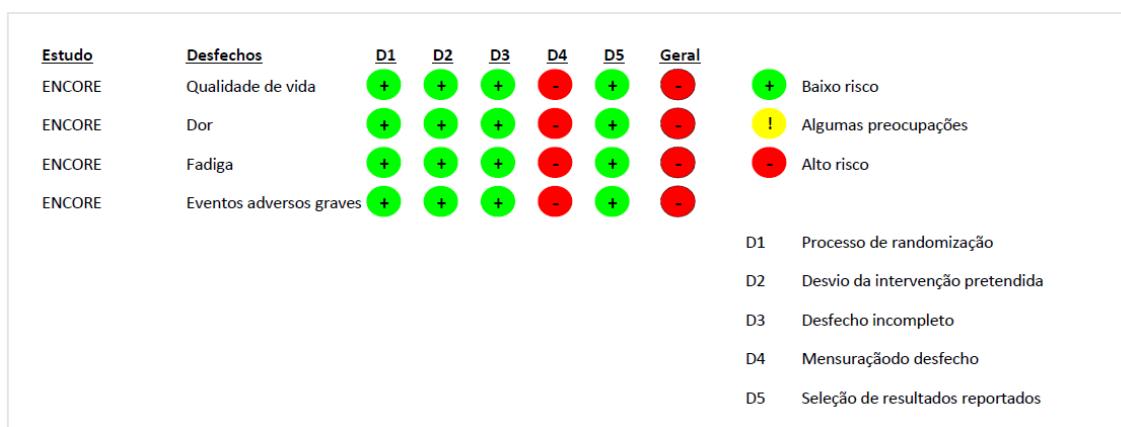
Autor, ano	Características gerais da população	País	Tempo de acompanhamento	Alternativas comparadas	Financiamento	Participantes
Cox, 2015 ECR fase III de não inferioridade ENCORE (NCT00943111)	N = 159 DG1 previamente tratados por pelo menos 3 anos 45,2% sexo feminino	Espanha, Reino Unido, França, Alemanha, Itália, Argentina, Austrália, Brasil, Canadá, Egito, Rússia, Estados Unidos	12 meses	Eliglustate 50-150mg 2x dia Imiglucerase 30-130 U/kg/mês	Genzyme	Eliglustate = 106 Imiglucerase = 53
Cox, 2017 Extensão de ECR fase III ENCORE (NCT00943111)	N = 157 DG1 previamente tratados por pelo menos 3 anos 54,1% sexo feminino	Espanha, Reino Unido, França, Alemanha, Itália, Argentina, Australia, Brasil, Canadá, Egito, Rússia, Estados Unidos	48 meses	Eliglustate 50-150mg 2x dia	Genzyme	Eliglustate = 157
Elstein, 2007 ECR fase II	N=36 DG1 previamente tratados por pelo menos 2 anos 56% sexo feminino	Israel	6 meses	Miglustate 100mg 3x dia Imiglucerase 30 a 60UI/Kg/mês	Oxford GlycoSciences	Miglustate = 12 Imiglucerase = 12 Miglustate + Imiglucerase = 12

Fonte: Elaboração própria. Legenda: DG1: doença de Gaucher tipo 1; ECR: ensaio clínico randomizado.

## Avaliação dos estudos incluídos

Foi realizada avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos para os desfechos considerados críticos.

Apenas o estudo ENCORE relatou os desfechos considerados críticos. Para todos os desfechos avaliados, o estudo foi considerado como alto risco de viés (**Figura H**). Por se tratar de um estudo aberto em que tanto pacientes quanto profissionais conheciam a intervenção recebida, há possibilidade de viés na mensuração dos desfechos. Qualidade de vida, dor, fadiga e o relato de eventos adversos pelo paciente são desfechos subjetivos potencialmente influenciados pelo conhecimento do medicamento recebido.



**Figura H.** Risco de viés dos estudos incluídos para os desfechos críticos, avaliados pela ferramenta RoB 2.0.

Fonte: Elaboração própria. Legenda: D: Domínio.

## Síntese dos resultados dos desfechos avaliados

Devido à heterogeneidade entre os estudos quanto aos tempos de seguimento e a forma como os desfechos foram coletados, não foi possível elaborar meta-análise indireta entre os estudos incluídos. Desta forma, os dados foram relatados por desfecho de forma narrativa. Os dados coletados foram sumarizados no **Quadro O** e no **Quadro P**, contemplando os desfechos críticos e importantes, respectivamente.

**Quadro O.** Descrição dos desfechos críticos relatados nos estudos incluídos.

Autor, ano	Qualidade de vida (componente físico) Média (Desvio-padrão)	Qualidade de vida (componente mental) Média (Desvio -padrão)	Dor (BPI) Média (Desvio-padrão)	Fadiga (FSS) Média (Desvio-padrão)	Número de pacientes com EA graves
Cox, 2015	eliglustate: 49,59 (9,158) para 51,22 (8,368); N=95 Imiglucerase: 53,38 (7,174) para 55,07 (5,201); N=46	eliglustate: 51,97 (9,849) para 50,97 (10,298); N=95 Imiglucerase: 51,34 (10,085) para 51,34 (10,085); N=46	eliglustate: 1,67 (2,045) para 1,55 (1,972); N=95 Imiglucerase: 1,17 (1,435) para 0,85 (1,192); N=46	eliglustate: 3,06 (1,553) para 3,13 (1,626); N=97 Imiglucerase: 3,01 (1,544) para 2,92 (1,535); N=45	<b>Graves e gravíssimos:</b> Eliglustate: 24/106 Imiglucerase: 4/53 RR 3,00 (IC 95% 1,10; 8,20)  <b>Descontinuação por EA:</b> Eliglustate: 2/106 Imiglucerase: 1/53 RR 1,00 (IC 95% 0,09; 10,78)
Cox, 2017	NR	NR	NR	NR	<b>Graves:</b> 24/157 (17,1%) <b>Descontinuação por EA:</b> Eliglustate: 12/157 (7,6%)
Elstein, 2007	NR*	NR*	NR	NR	NR

Fonte: Elaboração própria. Legenda: BPI: Inventário Breve de Dor; EA: evento adverso; FSS: escala de gravidade da fadiga; IC: intervalo de confiança; N: número de participantes; NR: não relatado. \*O estudo não relatou os dados de qualidade de vida de maneira confiável e, por este motivo, os valores não foram incluídos na tabela.

**Quadro P.** Descrição dos desfechos importantes relatados nos estudos incluídos.

Autor, ano	T score (coluna lombar) Média (desvio-padrão)	T score (fêmur) Média (desvio-padrão)	% dos pacientes com estabilidade das variáveis hematológicas (concentração de hemoglobina)	% dos pacientes com estabilidade das variáveis hematológicas (contagem de plaquetas)	% dos pacientes com estabilidade do volume do fígado (avaliada por RM)	% dos pacientes com estabilidade do volume do baço (avaliada por RM)	Número de pacientes com EA
Cox, 2015	eliglustate: -0,52 (1,28); N=81 Imiglucerase: -0,31 (1,19); N=38	eliglustate: -0,10 (0,156); N=80 Imiglucerase: -0,98(0,184); N=37	Eliglustate: 99/106 (93%) Imiglucerase: 52/ 54 (96%) RR 0,97 (IC 95% 0,90 a 1,04)	Eliglustate: 96/106 (91%) Imiglucerase: 53/ 54 (98%) RR 0,92 (IC 95% 0,86 a 0,99)	Eliglustate: 100/106 (94%) Imiglucerase: 50/ 54 (93%) RR 1,02 (IC 95% 0,93 a 1,11)	Eliglustate: 100/106 (94%) Imiglucerase: 53/ 54 (98%) RR 0,96 (IC 0,91 a 1,02)	Eliglustate: 97/106 (91,5%) Imiglucerase: 42/53 (79,2%)
Cox, 2017	NR	NR	46/46 (100%)	44/46 (96%)	44/46 (96%)	43/46 (94%)	84/ 157 (53,5%)
Elstein, 2007	NR	NR	alteração em relação ao basal: Miglustate: -2.2% (2.5); N=10 Imiglucerase: +1,0% (1,8%); N=12	alteração em relação ao basal: Miglustate: -9.5% (9.4); N=10 Imiglucerase: +10.4% (9); N=12	alteração em relação ao basal: Miglustate: -4.0% (4.8); N=10 Imiglucerase: +3.8% (5.0); N=11	alteração em relação ao basal: Miglustate: -4.6% (5.9); N=7 Imiglucerase: -2.0% (3.3); N=8	34/34 (100%)

Fonte: Elaboração própria. Legenda: EA: evento adverso; IC: intervalo de confiança; N: número de participantes; NR: não relatado; RM: ressonância magnética; RR: risco relativo.

## Qualidade de vida

O estudo ENCORE avaliou a qualidade de vida dos participantes após 12 meses de tratamento utilizando o questionário SF-36. Os dados foram apresentados para os componentes físico e mental, somente. Ao final de 12 meses de tratamento, a média do valor do componente físico dos participantes que receberam eliglustate variou de 49,59 para 51,22 e de 53,38 para 55,07 no grupo que recebeu imiglucerase. Não é possível definir qualquer diferença estatística entre os grupos <sup>3</sup>.

Já para o componente mental, o valor médio após 12 meses de tratamento foi de 51,97 para 50,97 no grupo que recebeu eliglustate e de 51,99 para 51,34 no grupo do imiglucerase. Da mesma forma como relatado para o componente físico, não é possível definir qualquer diferença estatística entre os grupos <sup>3</sup>.

O estudo de Elstein e colaboradores <sup>13</sup> relatou o desfecho de qualidade de vida de modo incorreto, com descrição somente do porcentual de alteração do componente mental da qualidade de vida, sem apresentar os dados completos para avaliação. Foi identificado viés no relato deste desfecho e optou-se por não apresentar os dados deste artigo para evitar conclusões indevidas sobre o tratamento.

## Dor e fadiga

Cox e colaboradores relatam que a avaliação da dor realizada com o questionário *Brief Pain Inventory* (Inventário Breve de Dor). Não houve diferença entre os participantes que receberam eliglustate (diferença de média -0,12; IC 95% -0,69 a 0,45) e imiglucerase após 12 meses de tratamento (diferença de média -0,32; IC 95% -0,86 a 0,22) <sup>3</sup>.

Já a fadiga foi avaliada no mesmo estudo pelo questionário *Fatigue Severity Scale* (FSS – escala de gravidade da fadiga). Assim como no desfecho de dor, não houve diferença entre os participantes que receberam eliglustate (diferença de média 0,07; IC 95% -0,38 a 0,52) e imiglucerase (diferença de média -0,09; IC 95% -0,73 a 0,55) <sup>3</sup>.

## Eventos adversos graves

O estudo ENCORE apresentou os dados de EA graves e gravíssimos comparando os pacientes tratados com eliglustate e imiglucerase. Ao final de 12 meses, 24 (22,6%) participantes no grupo eliglustate e 4 (7,5%) do grupo imiglucerase sofreram EA graves ou gravíssimos. Houve maior risco destes EA no grupo que recebeu eliglustate (RR 3,0; IC 95% 1,10 a 8,20) <sup>3</sup>.

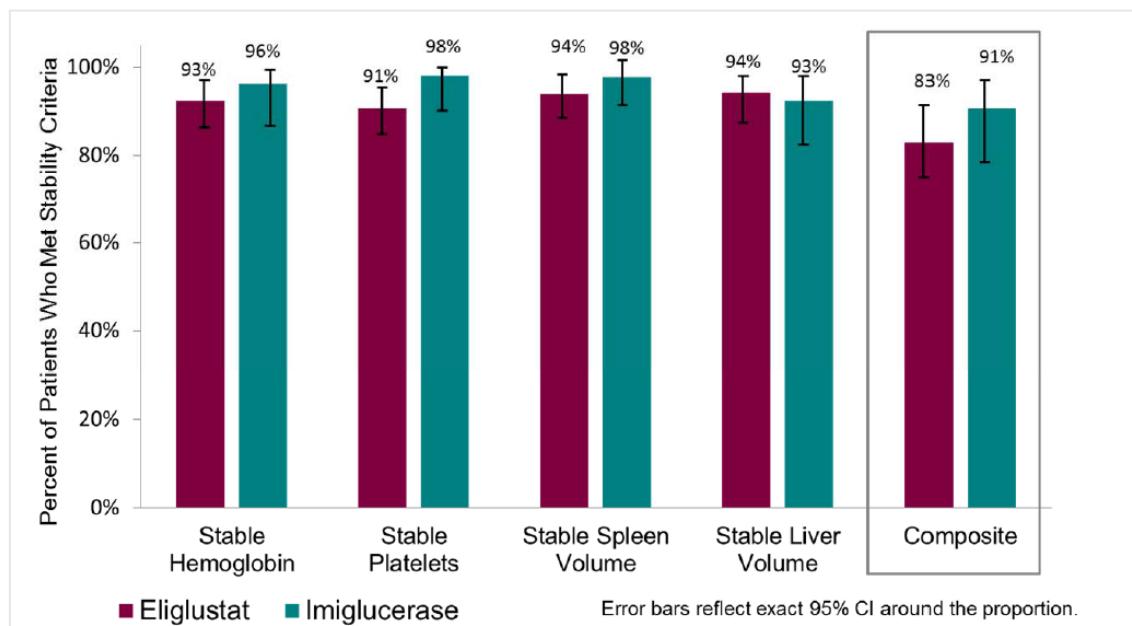
Cox e colaboradores publicaram os dados do estudo de extensão do ENCORE, com dados dos participantes tratados com eliglustate. Após 4 anos de tratamento, 27 (17%) participantes tiveram algum evento adverso grave e 12 (8%) participantes descontinuaram o tratamento devido à ocorrência de eventos adversos <sup>12</sup>.

## Alterações hematológicas

O estudo ENCORE apresentou o número de pacientes com estabilidade hematológica após 12 meses de tratamento. A concentração de hemoglobina permaneceu estável em 99 (93%) dos pacientes que receberam eliglustate e em 52 (96%) dos pacientes que receberam imiglucerase. Dessa forma, não houve diferença entre os grupos (RR 0,97; IC 95% 0,90 a 1,04) <sup>3</sup>.

Quanto à contagem de plaquetas, 96 (91%) dos pacientes que receberam eliglustate e 53 (98%) dos que receberam imiglucerase mantiveram estabilidade após 12 meses de tratamento (RR 0,92; IC 95% 0,86 a 0,99) <sup>3</sup>.

A **Figura I** mostra os dados apresentados no material suplementar do artigo publicado por Cox e colaboradores <sup>3</sup>.



**Figura I:** Proporção de pacientes com estabilidade nos desfechos de concentração de hemoglobina, contagem de plaquetas, volume do fígado e baço.

**Fonte:** Cox, 2015

O estudo publicado por Elstein e colaboradores não descreve o número de participantes que mantiveram estabilidade das variáveis hematológicas, mas descreve a diferença percentual das medidas antes e após os 6 meses de tratamento <sup>13</sup>.

Os participantes que receberam miglustate tiveram queda da concentração de hemoglobina (-2,2%; desvio padrão 2,5) e contagem de plaquetas (-9,5%; desvio padrão 9,4). Já aqueles que receberam imiglucerase tiveram aumento das mesmas variáveis (hemoglobina: 1,0%; desvio padrão 1,8; plaquetas: 10,4%; desvio padrão 9,4) <sup>13</sup>.

## Alterações do baço e fígado

O **Quadro Q** também apresenta a porcentagem de pacientes que mantiveram estabilidade no volume do fígado e baço no estudo ENCORE. Entre os pacientes que receberam eliglustate, 100 (94%) mantiveram estabilidade no volume dos órgãos. Já no grupo que recebeu imiglucerase 50 (93%) e 53 (98%) participantes mantiveram estabilidade do volume do fígado e baço, respectivamente <sup>3</sup>.

## Alterações ósseas

A variação do T-escore foi avaliada apenas no estudo ENCORE <sup>3</sup>. Houve redução do T-score da coluna lombar e femural tanto nos pacientes que receberam eliglustate quanto nos pacientes que receberam imiglucerase (**Quadro Q**).

## Eventos adversos

O estudo ENCORE descreveu como EA mais comuns a artralgia, dor nas costas, diarreia, fadiga, cefaleia e náusea. Entre os participantes que receberam eliglustate, 97 (91,5%) tiveram algum evento adverso. Já no grupo que recebeu imiglucerase, 42 (79,2%) participantes tiveram EA. Não houve diferença no risco de eventos adversos entre os grupos (RR 1,15; IC 95% 0,99 a 1,34) <sup>3</sup>.

Já no estudo publicado por Elstein e colaboradores <sup>13</sup>, os EA mais comuns estavam relacionados ao trato gastrointestinal (diarreia e flatulência), sistema nervoso (tremor e tontura) e perda de peso. Todos os pacientes do estudo tiveram algum evento adverso.

## Avaliação da qualidade da evidência

A certeza no conjunto final da evidência foi considerada baixa para os desfechos: qualidade de vida, fadiga, dor e descontinuação do tratamento por eventos adversos. A certeza no conjunto final da evidência foi moderada para o desfecho eventos adversos graves (**Quadro Q**).

Os principais motivos para rebaixamento da evidência foram risco de viés e imprecisão.

**Quadro Q. Avaliação da certeza do conjunto final da evidência pela ferramenta GRADE**

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza do conjunto da evidência		Nº de pacientes	Efeito	Certeza	Importância
							eliglustate	imiglucerase				
<b>Qualidade de vida (componente físico) (seguimento: 12 meses)</b>												
1	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	A avaliação do componente físico de qualidade de vida pelo questionário SF 36 teve resultado de 49,59 (DP 9,158) antes do tratamento com eliglustate e de 51,22 (DP 8,368). A alteração antes e após o tratamento foi de 1,63 (IC 95% - 1,41 a 4,67). No grupo que recebeu imiglucerase, houve variação de 53,38 (DP 7,174) para 55,07 (DP 5,201), com alteração de 1,69 (-0,39 a 3,77). Não houve diferença entre os valores antes e após ao tratamento e não é possível comparar as intervenções, devido às limitações do estudo.	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO			
<b>Qualidade de vida (componente mental) (seguimento: 12 meses)</b>												
1	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	A avaliação do componente mental da qualidade de vida pelo questionário SF 36 teve resultado de 51,97 (DP 9,849) antes do tratamento com eliglustate e de 50,97 (DP 10,298). A alteração da qualidade de vida antes e após o tratamento foi de -1,0 (IC 95% -4,57 a 2,57). No grupo que recebeu imiglucerase, houve variação de 51,99 (DP 8,871) para 51,34 (DP 10,085), com alteração de -0,65 (IC 95% -4,07 a 2,77). Não houve diferença entre os valores antes e após ao tratamento e não é possível comparar as intervenções, devido às limitações do estudo.	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO			
<b>Dor (seguimento: 12 meses)</b>												
1	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	nenhum	A avaliação da dor foi realizada por meio do questionário <i>Brief Pain Inventory</i> (Inventário Breve de Dor). Não houve diferença entre os participantes que receberam eliglustate (diferença de média -0,12; IC 95% -0,69 a 0,45) e imiglucerase após 12 meses de tratamento (diferença de média -0,32; IC 95% -0,86 a 0,22).	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO			

Certeza do conjunto da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	eliglustate	imiglucerase	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		

#### Fadiga (seguimento: 12 meses)

1	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	nenhum	A fadiga foi avaliada pelo questionário <i>Fatigue Severity Scale</i> (FSS – escala de gravidade da fadiga). Assim como no desfecho de dor, não houve diferença entre os participantes que receberam eliglustate (diferença de média 0,07; IC 95% -0,38 a 0,52) e imiglucerase (diferença de média -0,09; IC 95% -0,73 a 0,55) após 12 meses de tratamento.					⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	---	--	--	--	--	---------------	---------

#### Eventos adversos graves (seguimento: 12 meses)

1	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	24/106 (22.6%)	4/53 (7.5%)	<b>RR 3.0</b> (1.1 para 8.2)	<b>151 mais por 1.000</b> (de 8 mais para 543 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-------------------	----------------	---------------------------------	--	------------------	---------

#### Descontinuação por evento adverso (seguimento: 12 meses)

1	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>e</sup>	nenhum	2/106 (1.9%)	1/53 (1.9%)	<b>RR 1.00</b> (0.09 para 10.78)	<b>0 menos por 1.000</b> (de 17 menos para 185 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----------------	----------------	-------------------------------------	---	---------------	---------

DP: desvio-padrão; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

#### Explicações

- a. O risco de viés foi considerado alto por se tratar de desfecho subjetivo relatado em estudo não-cego.
- b. A diferença no componente físico de qualidade de vida após 12 meses de tratamento e entre o grupo que recebeu eliglustate e imiglucerase não supera os dois pontos para ser considerada diferença mínima clinicamente importante.
- c. A diferença no componente mental de qualidade de vida após 12 meses de tratamento e entre o grupo que recebeu eliglustate e imiglucerase não supera os três pontos para ser considerada diferença mínima clinicamente importante.
- d. Não é possível avaliar diferença entre os grupos.
- e. O intervalo de confiança passa pelo efeito nulo.

## Considerações finais

A avaliação da eficácia e segurança do eliglustate em pacientes com DG1 previamente tratados considerou o estudo ENCORE. O estudo foi desenhado para demonstrar não inferioridade do eliglustate em relação à imiglucerase na manutenção das estabilidades das variáveis hematológicas e volume do fígado e baço. Como o estudo não foi desenhado para avaliar a superioridade de um tratamento sobre o outro, não é possível fazer tal afirmação.

Os desfechos considerados críticos foram avaliados de forma secundária no estudo ENCORE, mas não foi possível verificar alterações significativas nos componentes físicos e mentais ou no relato de dor e fadiga, tanto entre os participantes que receberam eliglustate quanto nos que receberam imiglucerase.

A evidência identificada apresenta algumas limitações, pois as evidências relacionadas aos desfechos críticos elegidos são escassas. Além disso, não foi possível obter comparações indiretas entre o eliglustate e alternativas terapêuticas para DG1 (alfataliglicerase, alfavelaglicerase, miglustate). Leonart e colaboradores<sup>9</sup> publicaram recentemente revisão sistemática que aborda a mesma limitação.

## Referências

1. Sanofi Genzyme. Bula do produto Cerdelga. Waterford, Irlanda; 2021.
2. CADTH. CADTH Common Drug Review. Clinical Review Report. Eliglustat [Internet]. 2017 [cited 2023 Jun 4]. Available from: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0511\\_Cerdelga\\_CL\\_Report\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0511_Cerdelga_CL_Report_e.pdf)
3. Cox TM, Drellichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet [Internet]. 2015 Jun;385(9985):2355–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614618419>
4. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev [Internet]. 2016 Dec 5;5(1):210. Available from: <http://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
5. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ [Internet]. 2017 Sep 21;j4008. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j4008>
6. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ [Internet]. 2019 Aug 28;l4898. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.l4898>
7. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ [Internet]. 2016 Oct 12;i4919. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.i4919>
8. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ [Internet]. 2008 Apr 26;336(7650):924–6. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
9. Leonart LP, Fachi MM, Böger B, Silva MR da, Szpak R, Lombardi NF, et al. A Systematic Review and Meta-analyses of Longitudinal Studies on Drug Treatments for Gaucher Disease. Ann Pharmacother [Internet]. 2023 Mar 11;57(3):267–82. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10600280221108443>

10. Nabizadeh A, Amani B, Kadivar M, Toroski M, Asl A, Bayazidi Y, et al. The clinical efficacy of imiglucerase versus eliglustat in patients with Gaucher's disease Type 1: A systematic review. *J Res Pharm Pract* [Internet]. 2018;7(4):171. Available from: <http://www.jrpp.net/text.asp?2018/7/4/171/246986>
11. Shemesh E, Deroma L, Bembi B, Deegan P, Hollak C, Weinreb NJ, et al. Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 Mar 27;2015(4). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010324.pub2>
12. Cox TM, Drellichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, et al. Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy. *Blood* [Internet]. 2017 Apr 27;129(17):2375–83. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/129/17/2375/35964/Eliglustat-maintains-longterm-clinical-stability>
13. Elstein D, Dweck A, Attias D, Hadas-Halpern I, Zevin S, Altarescu G, et al. Oral maintenance clinical trial with miglustat for type I Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement. *Blood* [Internet]. 2007 Oct 1;110(7):2296–301. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/110/7/2296/103619/Oral-maintenance-clinical-trial-with-miglustat-for>
14. Connock M, Burls A, Frew E, Fry-Smith A, Juarez-Garcia A, McCabe C, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: a systematic review. *Health Technol Assess (Rockv)* [Internet]. 2006 Jul;10(24). Available from: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta10240/>
15. Cox TM, Amato D, Hollak CE, Luzy C, Silkey M, Giorgino R, et al. Evaluation of miglustat as maintenance therapy after enzyme therapy in adults with stable type 1 Gaucher disease: a prospective, open-label non-inferiority study. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2012;7(1):102. Available from: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-7-102>
16. Elstein D, Zimran A. Safety and efficacy of velaglucerase alfa replacement therapy for patients with type 1 Gaucher disease. *Expert Rev Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Jul 10;8(4):333–9. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/17446651.2013.811871>
17. Elstein D, Mehta A, Hughes DA, Giraldo P, Charrow J, Smith L, et al. Safety and efficacy results of switch from imiglucerase to velaglucerase alfa treatment in patients with type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol* [Internet]. 2015 Jul 22;90(7):592–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.24007>
18. de Fost M, Aerts JMFG, Groener JEM, Maas M, Akkerman EM, Wiersma MG, et al. Low frequency maintenance therapy with imiglucerase in adult type I Gaucher disease: a prospective randomized controlled trial. *Haematologica* [Internet]. 2007 Feb 1;92(2):215–21. Available from: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.10635>
19. Gonzalez DE, Turkia H Ben, Lukina EA, Kisinovsky I, Dridi M-F Ben, Elstein D, et al. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. *Am J Hematol* [Internet]. 2013 Mar;88(3):166–71. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.23381>
20. Kishnani PS, DiRocco M, Kaplan P, Mehta A, Pastores GM, Smith SE, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of imiglucerase (Cerezyme) infusions every 4 weeks versus every 2 weeks in the maintenance therapy of adult patients with Gaucher disease type 1. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2009 Apr;96(4):164–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719208004988>
21. Kuter DJ, Wajnrajch M, Hernandez B, Wang R, Chertkoff R, Zimran A. Open-label,

expanded access study of taliglucerase alfa in patients with Gaucher disease requiring enzyme replacement therapy. *Blood Cells, Mol Dis* [Internet]. 2020 May;82:102418. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1079979620300668>

22. Morris JL. Velaglucerase Alfa for the Management of Type 1 Gaucher Disease. *Clin Ther* [Internet]. 2012 Feb;34(2):259–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291811008873>

23. Paskulin L d'Avila, Starosta RT, Vairo FP e, Krug BC, Picon P, Schwartz IVD. Efficacy and Safety of Taliglucerase Alfa for the Treatment of Gaucher Disease: A 9-Year Experience. *J Inborn Errors Metab Screen* [Internet]. 2022;10. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2326-45942022000100303&tlang=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2326-45942022000100303&tlang=en)

24. Pastores GM, Rosenbloom B, Weinreb N, Goker-Alpan O, Grabowski G, Cohn GM, et al. A multicenter open-label treatment protocol (HGT-GCB-058) of velaglucerase alfa enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease type 1: safety and tolerability. *Genet Med* [Internet]. 2014 May;16(5):359–66. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S109836002104822X>

25. Pastores GM, Petakov M, Giraldo P, Rosenbaum H, Szer J, Deegan PB, et al. A Phase 3, multicenter, open-label, switch-over trial to assess the safety and efficacy of taliglucerase alfa, a plant cell-expressed recombinant human glucocerebrosidase, in adult and pediatric patients with Gaucher disease previously treated with imigluc. *Blood Cells, Mol Dis* [Internet]. 2014 Dec;53(4):253–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1079979614000552>

26. Peterschmitt MJ, Cox GF, Ibrahim J, MacDougall J, Underhill LH, Patel P, et al. A pooled analysis of adverse events in 393 adults with Gaucher disease type 1 from four clinical trials of oral eliglustat: Evaluation of frequency, timing, and duration. *Blood Cells, Mol Dis* [Internet]. 2018 Feb;68:185–91. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1079979617300256>

27. Peterschmitt MJ, Freisens S, Underhill LH, Foster MC, Lewis G, Gaemers SJM. Long-term adverse event profile from four completed trials of oral eliglustat in adults with Gaucher disease type 1. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2019 Dec 7;14(1):128. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-019-1085-6>

28. Pleat R, Cox TM, Burrow TA, Giraldo P, Goker-Alpan O, Rosenbloom BE, et al. Stability is maintained in adults with Gaucher disease type 1 switched from velaglucerase alfa to eliglustat or imiglucerase: A sub-analysis of the eliglustat ENCORE trial. *Mol Genet Metab Reports* [Internet]. 2016 Dec;9:25–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214426916300659>

29. Van Rossum A, Holsopple M. Enzyme Replacement or Substrate Reduction? A Review of Gaucher Disease Treatment Options. *Hosp Pharm* [Internet]. 2016 Jul 1;51(7):553–63. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1310/hpj5107-553>

30. Schiffmann R, FitzGibbon EJ, Harris C, DeVile C, Davies EH, Abel L, et al. Randomized, controlled trial of miglustat in Gaucher's disease type 3. *Ann Neurol* [Internet]. 2008 Nov;64(5):514–22. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.21491>

31. Smid BE, Hollak CE. A systematic review on effectiveness and safety of eliglustat for type 1 Gaucher disease. *Expert Opin Orphan Drugs* [Internet]. 2014 May 24;2(5):523–9. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/21678707.2014.899148>

32. Smith L, Rhead W, Charrow J, Shankar SP, Bavdekar A, Longo N, et al. Long-term velaglucerase alfa treatment in children with Gaucher disease type 1 naïve to enzyme replacement therapy or previously treated with imiglucerase. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2016 Feb;117(2):164–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719215300172>

33. Zimran A, Pastores GM, Tylki-Szymanska A, Hughes DA, Elstein D, Mardach R, et al. Safety and efficacy of velaglucerase alfa in Gaucher disease type 1 patients previously treated with imiglucerase. *Am J Hematol* [Internet]. 2013 Mar;88(3):172–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.23383>
34. Zimran A, Gonzalez-Rodriguez DE, Abrahamov A, Cooper PA, Varughese S, Giraldo P, et al. Long-term safety and efficacy of taliglucerase alfa in pediatric Gaucher disease patients who were treatment-naïve or previously treated with imiglucerase. *Blood Cells, Mol Dis* [Internet]. 2018 Feb;68:163–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1079979616302212>

## APÊNDICE 2 - HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação, exclusão ou não alteração no SUS
Relatório de Recomendação nº 945/2024	Atualização do conteúdo	-	Excluir, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS imiglucerase como pó liofilizado injetável em frasco-ampola na concentração de 200 U; alfavelaglicerase como pó liofilizado para injetável em frasco-ampola na concentração de 200 U [Portaria SCTIE/MS nº 83/2021]
Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 4, de 22 de junho de 2017	Atualização do conteúdo	Ampliar o uso da alfataliglicerase para uso pediátrico na Doença de Gaucher [Portaria SCTIE/MS nº 25/2017]	-
Portaria SAS/MS nº 1.266, de 14 de novembro de 2014	Atualização do conteúdo	Alfataliglicerase para o tratamento da doença de Gaucher [Portaria SCTIE/MS nº 37/2014]	-
Portaria SAS/MS nº 708, de 25 de outubro de 2011	Inclusão de outras alternativas terapêuticas		
Portaria SAS/MS nº 449, de 08 de julho de 2002	Primeira versão do PCDT		



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



DISQUE  
SAÚDE **136**