

Protocolo Clínico e Diretrizes  
Terapêuticas da Doença de Pompe

Março/2020



protocolo

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

# Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Pompe

Brasília – DF  
2020



2020 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, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

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

*Elaboração*

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –  
CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo 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 Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados 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.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo 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 dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. 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 Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, 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. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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 e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), 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 o PCDT 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 elaboração do PCDT da Doença de Pompe é uma demanda proveniente da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos (SCTIE), cujo processo de avaliação de tecnologias resultou na incorporação de alfa-*glucosidase* para tratamento da forma precoce da doença no SUS. Assim, o documento em questão versa sobre o diagnóstico, bem como tratamento farmacológico e não-farmacológico, e critérios de monitorização e regulação.

A proposta de elaboração do PCDT foi apresentada aos membros do Plenário da CONITEC em sua 86ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

## **DELIBERAÇÃO INICIAL**

Na 86.ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada nos dias 04 e 05 de março de 2020, os membros presentes emitiram deliberação favorável à proposta de PCDT, recomendando que o texto fosse submetido à consulta pública para o recebimento de contribuições da sociedade, de cunho científico ou relato de experiência, de forma a avaliar o interesse da população pelo tema, bem como agregar informações que possam contribuir com o texto preliminarmente proposto.



## PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA DOENÇA DE POMPE

### 1. INTRODUÇÃO

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

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

A DP pode ser classificada em grupos A, B, C e D de acordo com a idade do início dos sintomas, envolvimento cardíaco e velocidade de progressão da doença. A forma com início dos sintomas antes dos 12 meses de idade - grupo A - possui hipertrofia cardíaca e inclui pacientes tipicamente classificados como tendo a DP infantil clássica. Foi originalmente descrita por Pompe em 1932, sendo causada pela deficiência completa de alfa glicosidase ácida e tipicamente associada a sintomas mais graves<sup>2</sup>. Pode aparecer muito precocemente, ainda intra-útero ou, mais frequentemente, nos primeiros meses de vida, entre 1,6 e 2 meses em média. Caracteriza-se por fraqueza muscular generalizada e cardiomegalia<sup>1</sup>.



Já o grupo B inclui pacientes cujo início dos sintomas ocorre também antes dos 12 meses de idade; no entanto, não têm hipertrofia cardíaca, sendo esses pacientes frequentemente classificados de DP infantil "atípico". Os grupos A e B são também denominados de DP precoce<sup>1</sup>. O grupo C tem início dos sintomas após 12 meses de idade, mas ainda na infância, e mescla-se com os fenótipos que surgem até a adolescência (juvenil). As formas mais tardias de manifestação no adulto caracterizam o grupo D. Os grupos C e D têm evolução mais lenta e têm como características clínicas principais a miopatia, a insuficiência respiratória crônica, ausência de cardiomiopatia hipertrófica e um variado espectro de sinais e sintomas<sup>9</sup>, sendo denominadas como DP tardia.

A DP pode aparecer tão tardiamente quanto na segunda ou até na sétima década de vida, com as mesmas características de fraqueza muscular descritas acima, como se fosse uma distrofia muscular ou polimiosite. Os adultos afetados descrevem, retrospectivamente, sintomas como dificuldade em participar de esportes na infância ou fadiga e dificuldade para levantar, subir escadas ou caminhar, eventualmente podendo não apresentar fraqueza<sup>10</sup>.

A incidência global da DP é estimada em 1/40.000, sendo de 1/138.000 para os grupos A e B e de 1/57.000 para os grupos C e D. Influência étnica é identificada, pois a incidência da doença é maior entre afro-americanos (1/12.000) e chineses (1/40.000 a 1/50.000)<sup>1,3</sup>. Dados obtidos a partir de registro internacional de pacientes com DP, independente da forma clínica, mostram que 53/763 (7%) pacientes são acompanhados na América Latina<sup>11</sup>. Atualmente há, no Brasil, em torno de 106 pacientes em tratamento pela terapia de reposição enzimática (TRE) com DP<sup>12</sup>. A identificação da doença em seu estágio inicial, e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado, dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

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

- E 74.0 - Doença de depósito de glicogênio



### 3. DIAGNÓSTICO

A confirmação do diagnóstico de DP envolve exames bioquímicos e/ou genéticos que deverão ser realizados sempre que houver suspeita clínica e/ou laboratorial dessa doença.

#### 3.1. Suspeita Clínica

A DP deve ser suspeita em indivíduos que apresentem pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas abaixo relacionados<sup>1, 5, 9, 13</sup>:

- Fraqueza muscular progressiva, especialmente em tronco e membros inferiores;
- Levantar da posição em decúbito através de uma rotação do corpo lateral;
- Sinal de *Gowers* positivo;
- Escápula alada, atrofia do músculo paraespinal;
- Fraqueza facial ou ptose palpebral (uni ou bilateral);
- Progressão de sintomas respiratórios para insuficiência respiratória por fraqueza muscular diafragmática e intercostal. Espirometria, gasometria arterial, radiografia de tórax são úteis para avaliar mecânica e função pulmonares, com frequente redução da capacidade vital forçada (CVF) e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1)<sup>1,13</sup>. Diferenças maiores que 10% entre a espirometria realizada em decúbito e em supino podem sugerir insuficiência diafragmática<sup>14</sup>;
- Irmão de qualquer sexo com DP;
- Níveis elevados de creatinoquinase (CK). A CK está uniformemente elevada na DP Precoce e na forma juvenil (grupo C), atingindo até 2000 UI/L, podendo estar normal na DP Tardia, no grupo D;
- Níveis elevados de transaminases hepáticas [alanina aminotransferase ou transaminase glutâmico pirúvica – (ALT/TGP) e aspartato aminotransferase ou transaminase oxalacética (AST/TGO)] e lactato desidrogenase (LDH), com a gama glutamiltransferase (gama GT) normal;
- Eletromiografia (EMG) com características miopáticas e condução nervosa é usualmente normal<sup>6,13</sup>. O EMG deve preferencialmente avaliar a musculatura paraespinal ou esternocleidomastodeo<sup>9</sup>;
- Achados clássicos na biópsia muscular a céu aberto: presença de vacúolos citoplasmáticos mostrando aumento da atividade lisossomal à reação pela fosfatase ácida e aumento do



conteúdo de glicogênio pela coloração de ácido periódico de Schiff (PAS-positivo)<sup>1,6,15</sup>. A necessidade de energia celular faz com que mecanismos como a proteólise e a autofagia contribuam para a fraqueza muscular, sendo também responsáveis pelo processo patológico da miopatia da DP<sup>3,6,7,16</sup>,

É importante ressaltar que o diagnóstico precoce é fundamental e que, no Brasil, ainda ocorre diagnóstico em estágio avançado da doença<sup>14</sup>.

## **3.2. Diagnóstico Laboratorial**

### **3.2.1. Atividade da alfa glicosidase ácida**

O diagnóstico da DP pode ser suspeito medindo-se a atividade da alfa glicosidase ácida em papel filtro nos pacientes com quadro clínico compatível<sup>17-19</sup> e valores de referência na população brasileira estão disponíveis<sup>19</sup>; porém, esse resultado deve ser confirmado por meio da medida da enzima alfa glicosidase ácida em outro tecido, uma vez que a sensibilidade e especificidade do teste em papel filtro dependem, entre outros, do método utilizado e de condições de transporte e armazenamento<sup>1</sup>. É na cultura de fibroblastos de pele que há maior atividade enzimática e é este o tecido considerado “padrão-ouro” para o diagnóstico. Os linfócitos purificados também são utilizados<sup>1</sup>. Devido ao fato de que os ensaios enzimáticos também apresentam limitações para discriminar entre pseudodeficiência, heterozigotos e homozigotos/heterozigotos compostos afetados, a análise genética pode ser indicada para estabelecer o diagnóstico<sup>20</sup>.

### **3.2.2. Teste genético**

A análise do gene GAA está indicada nas seguintes situações: atividade enzimática próxima ao normal e quadro clínico suspeito; pseudodeficiência<sup>20</sup>; aconselhamento genético; investigação de irmãos de pacientes cujas mutações já tenham sido identificadas<sup>21</sup>. Além disso, as mutações podem ser classificadas conforme gravidade, uma vez que a correlação genótipo-fenótipo já foi parcialmente descrita e, assim, auxiliar na classificação da forma clínica da DP<sup>22</sup>.



## 4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

- Atividade da enzima alfa glicosidase ácida <10% do limite inferior dos valores de referência em fibroblastos ou leucócitos, com atividade da enzima de referência, avaliada na mesma amostra e pelo mesmo método, apresentando valores normais; **E/OU**
- Presença de mutações patogênicas em homozigose ou heterozigose composta no gene *GAA*<sup>6</sup>.

### 4.1. Critérios de Inclusão para TER

Poderão fazer uso de alfa-*alglicosidase* todos os indivíduos com diagnóstico de DP (conforme item 4) do **tipo precoce (início dos sintomas até 12 meses de idade)**.

## 5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

### 5.1. Critérios de Exclusão para TRE

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

- Apresentarem a forma DP tardia;
- Condição médica irreversível e que implique em sobrevida provavelmente inferior a 6 meses, como resultado da DP ou de outra doença associada, em acordo entre mais de um especialista e atestada através de laudo médico;
- Idade acima de 18 anos e que, após serem informados sobre os potenciais riscos e benefícios associados ao tratamento com alfa-*alglicosidase*, recusarem-se a serem tratados;
- Histórico de falha de adesão, desde que previamente inseridos, sem sucesso, em ação



educativa específica para melhora de adesão, ou seja, pacientes que, mesmo após essa intervenção, não comparecerem a pelo menos 50% do número de consultas ou de avaliações previstas em um ano.

## 6. TRATAMENTO

### 6.1. Tratamento de suporte

O tratamento deve ser acompanhado por equipe multidisciplinar experiente já que a doença é multissistêmica<sup>1,9,13</sup> e deve ser dirigido predominantemente para as manifestações respiratórias, especialmente com os cuidados para a traqueostomia. As sessões de fisioterapia motora, pela fraqueza muscular, deverão ser igualmente recomendadas e para cirurgia de alterações articulares secundárias ao acometimento muscular, as equipes de ortopedia e fisioterapia deverão ser consultadas. Para manejo nutricional e alimentar, recomendam-se dietas hipercalóricas com baixo teor de carboidratos<sup>9</sup>.

A fim de diminuir as exacerbações respiratórias, imunização com vacina contra influenza e doença pneumocócica está indicada. Além disso, quando ocorrerem, devem receber tratamento o mais precocemente possível, para, assim, diminuir riscos de complicações. Por fim, comorbidades como asma (tratamento estabelecido em PCDT específico)<sup>23</sup> e cardiopatia também devem ser tratadas adequadamente, com vistas a minimizar seu impacto na doença de base<sup>13</sup>. Por apresentarem dificuldade para tossir, manobras de remoção das secreções, tanto manuais quanto por aspiração, podem ser utilizadas<sup>9</sup>.

Com vistas a preservar e otimizar a função muscular, prevenindo ou minimizando complicações secundárias e aumentando o benefício da TRE, a reabilitação deve incluir fisioterapia motora e respiratória, além de manejo nutricional e de acompanhamento com as demais especialidades acima citadas<sup>9,13</sup>. Não há diretrizes específicas para o fortalecimento muscular ou exercícios terapêuticos para indivíduos com DP.

Exercício aeróbico submáximo parece melhorar força e função muscular por aumentar o *clearance* do glicogênio acumulado<sup>13</sup>. Deve-se iniciar com intensidade leve, permitindo períodos de repouso, com aumento gradual até a intensidade moderada, atingindo níveis aeróbicos até



60-70% do esforço máximo, 3 a 5 dias por semana<sup>9,13</sup>. Uma vez que exercícios podem impor riscos ao comprometimento pulmonar desses pacientes, uma avaliação prévia por pneumologista é recomendada<sup>13</sup>.

### **Contraturas musculares e deformidades dos membros**

Um programa preventivo de alongamentos diários deve ser iniciado precocemente e fazer parte da rotina do paciente, com vistas a prevenir e lentificar o desenvolvimento de contraturas musculares ou deformidades. Quando iniciados antes das alterações iniciarem, são mais efetivos, uma vez que são menos dolorosos<sup>9,13</sup>. Órteses podem ser utilizadas como dispositivos corretivos complementares, já que o posicionamento correto do paciente tanto em pé quanto na cadeira de rodas auxilia a prevenir dor crônica, assim como lesões de pele e escaras<sup>9,13</sup>.

### **Deformidades da coluna**

Pacientes com DP podem desenvolver escoliose grave devido à fraqueza e à atrofia muscular. Até o momento, permanece como melhor opção para o tratamento da escoliose o tratamento cirúrgico, similar ao que é empregado em outras doenças neuromusculares. Nestas doenças, o tratamento é indicado para pacientes com ângulo de Cobb entre 30 e 40 graus; recomenda-se que o mesmo critério seja usado em pacientes com DP. É essencial que haja monitoramento da função respiratória, avaliando-se o risco pré-operatório; nos pacientes de maior risco, recomenda-se o uso noturno de suporte ventilatório para minimizar o risco da cirurgia. No pós-operatório, torna-se necessário o uso agressivo de ventilação mecânica, de modo a diminuir a morbidade. Além disso, após a cirurgia, deve-se fazer uso precoce de fisioterapia, mobilização (quando houver estabilidade do quadro clínico), controle da dor e higiene pulmonar. Não há comprovação de que o reparo cirúrgico das deformidades espinhais melhore a função pulmonar; ao invés disso, deve-se ter como o objetivo a melhora da postura sentada, o que permitirá o uso efetivo de cadeira de rodas, beneficiando a qualidade de vida do paciente<sup>13</sup>.

### **Osteopenia e Osteoporose**

Devido à presença de redução da densidade mineral óssea, recomenda-se a avaliação sistemática do equilíbrio e do risco de queda desses pacientes, com vistas a reduzir a ocorrência de fraturas. Uso de equipamentos de auxílio da marcha, como bengalas ou andadores também são recomendáveis. Suplementos de vitamina D e carbonato de cálcio devem ser utilizados quando houver alteração na densitometria óssea<sup>9,13</sup>. O tratamento de osteoporose deve seguir as recomendações de PCDT específico<sup>24</sup>.



### **Distúrbios de sono**

Durante o sono, pode ser ofertado oxigênio suplementar em casos de hipóxia, porém acompanhamento com gasometria é recomendado<sup>9,13</sup>.

### **Insuficiência respiratória**

Deve-se evitar intubação orotraqueal sempre que possível em vistas da dificuldade de reverter necessidade de ventilação mecânica nesses pacientes<sup>1</sup>. Suporte ventilatório pode ser necessário, conforme indicação clínica<sup>1</sup>. É importante sempre excluir atelectasias como causa da insuficiência ventilatória, especialmente em crianças<sup>1</sup>.

### **Disfagia**

O acompanhamento com fonoaudiólogo é essencial para avaliar o risco de aspiração, com realização de fluoroscopia conforme indicação clínica, podendo ser necessária gastrostomia em alguns casos graves<sup>1,9,13</sup>. A gastrostomia percutânea endoscópica (GPE) é um procedimento que visa proporcionar acesso prolongado aos alimentos para pacientes que são incapazes de manter uma ingesta alimentar adequada ou uma energia calórica adequada. A GPE é indicada para pacientes com doença grave, disfagia, risco de aspiração, perda de peso (> 10% em um ano) e FVC <40%. O Ministério da Saúde brasileiro estabeleceu (Portaria GM/MS N°. 343 e N°. 120) mecanismos para a implementação de centros de assistência e centros de referência de alta complexidade para terapia nutricional como parte do SUS, e estabeleceu seus aspectos técnicos e requisitos operacionais (código de procedimento 98.003.02-0). A gastrostomia envolve, muitas vezes, a anestesia geral, que limita seu uso em pacientes com DP (ver Anestesia / Cirurgia) e precisa ser muito bem indicada. A principal indicação de GPE na prática clínica diária é para a nutrição enteral para pacientes com DP e importante disfagia<sup>9</sup>.

### **Anestesia-Cirurgia**

A equipe médica deve estar atenta para uma série de recomendações quando indicar uma cirurgia para pacientes com DP, pois o aumento do risco de complicações envolvendo anestesia é reconhecido<sup>1,9</sup>. Pacientes com doenças neuromusculares em geral devido ao seu metabolismo podem ter um risco maior de eventos adversos a anestésicos, especialmente à combinação de halotano e succinilcolina. As seguintes diretrizes são recomendadas para procedimentos cirúrgicos na DP (todos os grupos):

- Realizar procedimentos anestésicos somente quando necessário;



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

### **Outras condições clínicas**

Uma vez que a fraqueza muscular pode levar a dificuldades na fonação, e conseqüentemente levar a maior esforço respiratório, adequada avaliação e tratamento dessas condições devem fazer parte do manejo dos pacientes com DP. Além disso, desnutrição é uma comorbidade frequentemente presente e também pode contribuir para piora da mobilidade. Dieta hiperproteica é recomendada e deve ser utilizada com o apoio de nutricionista com experiência em doenças metabólicas<sup>1,9,13</sup>.

## **6.2. Tratamento farmacológico**

A prevenção primária das manifestações clínicas e o tratamento das manifestações já estabelecidas na DP são realizados com a TRE para a forma precoce, administrando-se ao paciente uma maltase ácida recombinante humana (alfa- $\alpha$ -glicosidase) produzida em células de ovário de hamsters chinês (CHO)<sup>1,9</sup>. O tratamento é recomendado independentemente da necessidade ou não de suporte ventilatório para todos os pacientes que apresentem pelo menos uma das manifestações clínicas mencionadas no item 3.1 e conforme critérios de inclusão para TRE (conforme item 4.1).

Não há estudos em pacientes gravemente sintomáticos, em uso de cadeira de rodas e ventilação mecânica invasiva dia e noite. Alguns estudos já avaliaram o benefício de associar exercício físico à TRE, ainda sem evidência suficiente para indicar sua associação<sup>25,26</sup>.



O uso de pré-medicação pode ser considerado mesmo na ausência de reações à infusão, especialmente nos casos mais graves<sup>1</sup>.

### **6.2.1. Fármaco**

- Alfa-*glucosidase* ácida: frasco-ampola com 50 mg de pó liofilizado

### **6.2.2. Esquema de Administração**

- Alfa-*glucosidase*: 20 mg/ kg, via intravenosa, a cada 15 dias.

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

Monitorizar a infusão a cada 15 minutos, especialmente em relação ao sistema cardiorespiratório, avaliando a ausculta respiratória, as frequências respiratória e cardíaca e a pressão arterial antes e durante a infusão<sup>1</sup>.

### **6.2.3. Tempo de Tratamento – Critérios de Interrupção**

O tempo de tratamento não é pré-determinado, mas, a princípio, devido às características da doença e à ausência de tratamento específico alternativo, deve ser mantido por toda a vida do paciente. Recomenda-se que a TRE seja interrompida na ocorrência de pelo menos uma das seguintes situações<sup>1,27</sup>:

- a) Em pacientes que iniciarão tratamento ou que estão em tratamento há menos de um ano: quando não houver redução da massa do VE após um ano de tratamento em pelo menos 62 g/m<sup>2</sup> ou de 4 pontos (score Z) ou que desenvolverem aumento de massa de VE após início do tratamento, quando esta não estava presente;



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

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

### **Eventos adversos**

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



urticaria ou rash cutâneo, febre, alterações nos sinais vitais (dessaturação, alterações em pressão arterial ou frequência cardíaca) e broncoespasmo.

#### **6.2.4. Benefícios Esperados**

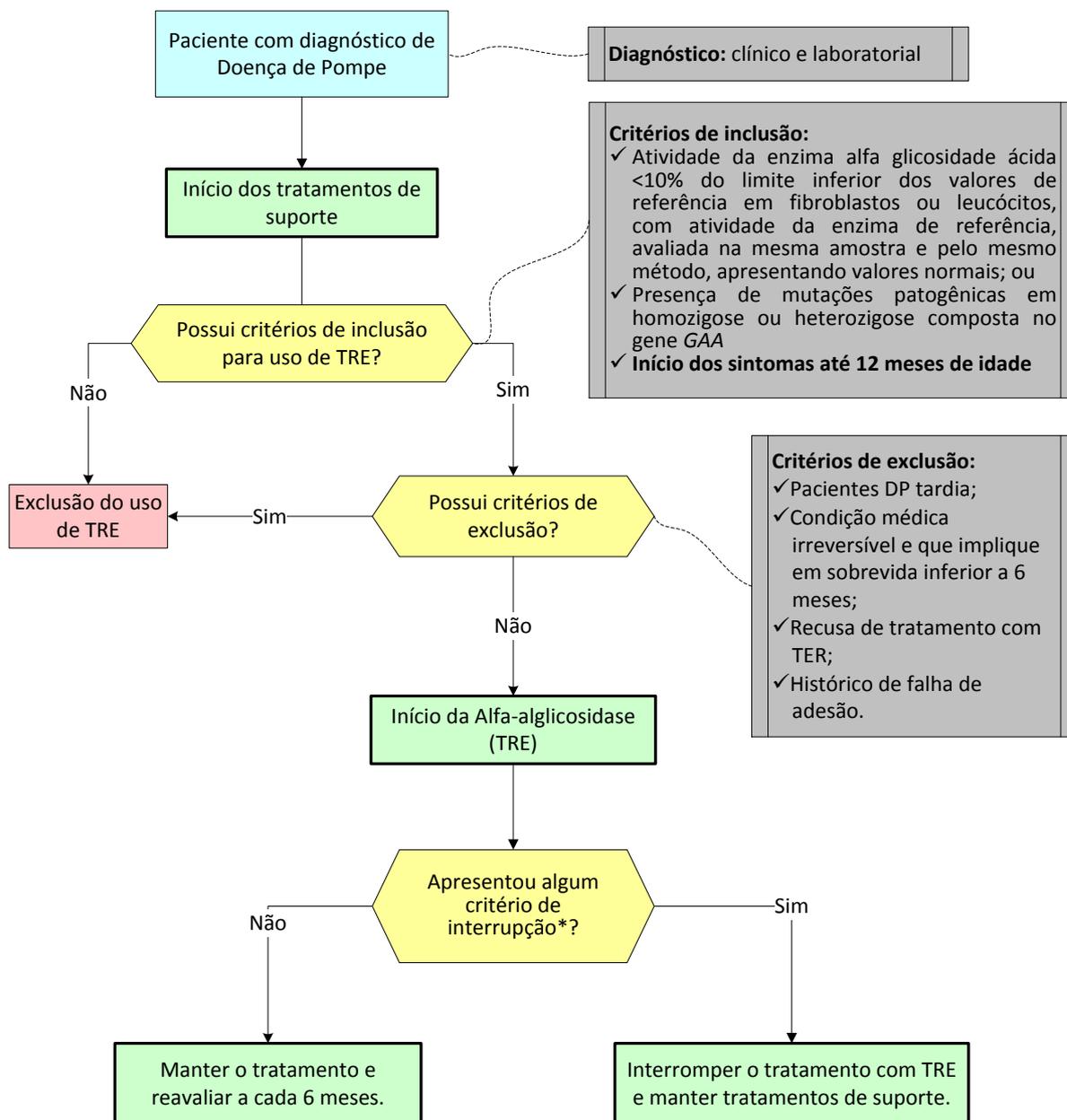
Em pacientes com DP precoce, a TRE reduz a massa de VE, com benefício na cardiomiopatia, e aumenta o tempo para início de ventilação. Além disso, a TRE aumenta a sobrevida dos pacientes em tratamento.

#### **6.2.5. Casos Especiais**

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



## 6.2.6. Fluxograma de tratamento



\*1. Em pacientes que iniciarão tratamento ou que estão em tratamento há menos de um ano: redução da massa do VE após um ano de tratamento em pelo menos 62 g/m<sup>2</sup> ou de 4 pontos (score Z) ou aumento de massa de VE após início do tratamento, quando esta não estava presente; 2. Em pacientes que estão em tratamento há mais de um ano: aumento de massa de VE em relação ao exame realizado no mês 12 após início do tratamento; 3. Desenvolvimento de condição irreversível que implique em morte iminente, cujo prognóstico não se alterará devido ao uso da TRE, como resultado da DP ou de outra doença associada; 4. Falta de adesão ao tratamento; 5. Hipersensibilidade ou reação adversa grave (choque anafilático, risco de óbito) ao uso da TRE; ou 6. Recusa do paciente em tratar-se.



## 7. MONITORAMENTO

Devido à heterogeneidade clínica, alguns pacientes com DP não conseguirão executar todos os testes, sendo recomendados na medida do possível e conforme indicação clínica para avaliação da gravidade do paciente, assim como padrão motor, respiratório e funcional. Além da avaliação já realizada para auxílio diagnóstico, sugere-se ainda a realização da avaliação complementar demonstrada na tabela 1<sup>1</sup>. Para as avaliações cuja periodicidade não está estabelecida abaixo, a periodicidade das avaliações é determinada conforme avaliação clínica semestral ou indicação específica se houver intercorrências.

**Tabela 1.** Programa mínimo de avaliações para seguimento clínico dos pacientes com DP, em tratamento específico ou não<sup>1</sup>

Avaliações	Avaliação Inicial	A cada 6 meses*	Anualmente*
Atividade enzimática	X		
História médica	X	X	
Genotipagem	X		
Revisão do número de infusões realizadas no período		X	
Determinação da adesão ao acompanhamento/tratamento	X	X	
Peso / Altura / Estado nutricional	X	X	
Pressão Arterial <sup>§</sup>	X	X	
Exame Neurológico**	X	X	
Audiometria	X		
Densitometria óssea****	X		
Radiografia de tórax e coluna	X		
Ecocardiograma	X		X
Eletrocardiograma	X		
Espirometria (a partir de 6 anos)	X		
Polissonografia	X		

\*Para pacientes em TRE. As demais avaliações devem ser realizadas em períodos determinados pelo médico assistente. <sup>§</sup>A partir de 3 anos \*\* A força deve ser avaliada por dinamometria. \*\*\*A cada 2 anos para pacientes com mais de 10 anos de idade.



## 8. GESTÃO E CONTROLE

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

Recomenda-se que o tratamento da DP seja feito por equipe em serviços especializados, para fins de diagnóstico e de acompanhamento dos pacientes e de suas famílias. Como o controle da doença exige experiência e familiaridade com manifestações clínicas associadas, convém que o médico responsável tenha experiência e seja treinado nessa atividade. Para a administração de medicamentos biológicos intravenosos, é essencial o atendimento centralizado, para maior racionalidade do uso e avaliação da efetividade dos medicamentos. A infusão deve ser feita em ambiente hospitalar ou ambulatorial. Infusões domiciliares podem ser consideradas após seis meses de tratamento sem intercorrências.

No Quadro 1 estão especificados os códigos e procedimentos da Tabela Unificada a serem utilizados neste Protocolo.

**Quadro 1:** Códigos e Procedimentos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS

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

## 9. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

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



## 10. REFERENCIAS

1. Llerena JC, Horovitz DM, Marie SK, Porta G, Giugliani R, Rojas MV, et al. The Brazilian consensus on the management of Pompe disease. *J Pediatr*. 2009;155(4 Suppl):S47-56.
2. Levine JC, Kishnani PS, Chen YT, Herlong JR, Li JS. Cardiac remodeling after enzyme replacement therapy with acid alpha-glucosidase for infants with Pompe disease. *Pediatr Cardiol*. 2008;29(6):1033-42.
3. Slonim AE, Bulone L, Goldberg T, Minikes J, Slonim E, Galanko J, et al. Modification of the natural history of adult-onset acid maltase deficiency by nutrition and exercise therapy. *Muscle Nerve*. 2007;35(1):70-7.
4. Geel TM, McLaughlin PM, de Leij LF, Ruiters MH, Niezen-Koning KE. Pompe disease: current state of treatment modalities and animal models. *Mol Genet Metab*. 2007;92(4):299-307.
5. Winchester B, Bali D, Bodamer OA, Caillaud C, Christensen E, Cooper A, et al. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting. *Mol Genet Metab*. 2008;93(3):275-81.
6. Bembi B, Cerini E, Danesino C, Donati MA, Gasperini S, Morandi L, et al. Diagnosis of glycogenosis type II. *Neurology*. 2008;71(23 Suppl 2):S4-11.
7. Nascimbeni AC, Fanin M, Masiero E, Angelini C, Sandri M. The role of autophagy in the pathogenesis of glycogen storage disease type II (GSDII). *Cell Death Differ*. 2012;19(10):1698-708.
8. The Human Gene Mutation Database [Available from: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>].
9. Llerena Junior JC, Nascimento OJ, Oliveira AS, Dourado Junior ME, Marrone CD, Siqueira HH, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(2):166-76.
10. Marrone CD, Rodrigues T. Late-Onset Pompe Disease (Juvenile-Onset Form) with Elevated CK, Fatigue, and Muscular Pain After Exercise, Without Weakness. *J Neuromuscul Dis*. 2015;2(s1):S25.
11. Martins AM, Kerstenezky M, Linares A, Politei J, Kohan R, Ospina S, et al. Utility of rare disease registries in latin america. *JIMD Rep*. 2011;1:111-5.
12. Llerena JC. Comunicação pessoal. 2018.
13. Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT, Wolfe GI, Han JJ, Barohn RJ, et al. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve*. 2012;45(3):319-33.
14. Sixel BS, Silva LD, Cavalcanti NC, Penque GM, Lisboa S, Horovitz DD, et al. Respiratory manifestations in late-onset Pompe disease: a case series conducted in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2017;43(1):54-9.
15. Werneck LC, Lorenzoni PJ, Kay CS, Scola RH. Muscle biopsy in Pompe disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(5):284-9.
16. Raben N, Roberts A, Plotz PH. Role of autophagy in the pathogenesis of Pompe disease. *Acta Myol*. 2007;26(1):45-8.



17. Castilhos CD, Mezzalira J, Goldim MP, Daitx VV, Garcia CaS, Andrade CV, et al. Determination of the lysosomal hydrolase activity in blood collected on filter paper, an alternative to screen high risk populations. *Gene*. 2014;536(2):344-7.
18. Brand GD, Matos HC, Cruz GC, Fontes NoC, Buzzi M, Brum JM. Diagnosing lysosomal storage diseases in a Brazilian non-newborn population by tandem mass spectrometry. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(11):1469-73.
19. Müller KB, Rodrigues MD, Pereira VG, Martins AM, D'Almeida V. Reference values for lysosomal enzymes activities using dried blood spots samples - a Brazilian experience. *Diagn Pathol*. 2010;5:65.
20. Bravo H, Neto EC, Schulte J, Pereira J, Filho CS, Bittencourt F, et al. Investigation of newborns with abnormal results in a newborn screening program for four lysosomal storage diseases in Brazil. *Mol Genet Metab Rep*. 2017;12:92-7.
21. Grzesiuk AK, Shinjo SM, da Silva R, Machado M, Galera MF, Marie SK. Homozygotic intronic GAA mutation in three siblings with late-onset Pompe's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(2):194-7.
22. Kroos M, Pomponio RJ, van Vliet L, Palmer RE, Phipps M, Van der Helm R, et al. Update of the Pompe disease mutation database with 107 sequence variants and a format for severity rating. *Hum Mutat*. 2008;29(6):E13-26.
23. Saúde Md. Asma. In: Conitec, editor. <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/22/PT-SAS-N---1317-alterado-pela-603-de-21-de-julho-de-2014.pdf2013>.
24. Saúde Md. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS: OSTEOPOROSE.2014 08/09/2019. Available from: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-osteoporose-2014.pdf>.
25. Terzis G, Krase A, Papadimas G, Papadopoulos C, Kavouras SA, Manta P. Effects of exercise training during infusion on late-onset Pompe disease patients receiving enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab*. 2012;107(4):669-73.
26. Silva RM, Mendes CS, Aranda CC, Curiati MA, Rand MH, Kyosen SO, et al. Effects of Exercise Training on Functional Capacity and Quality of Life in a Patient with Late-Onset Pompe Disease Receiving Enzyme Replacement Therapy. *J Neuromuscul Dis*. 2015;2(s1):S33.
27. Giugliani R, Federhen A, Muñoz Rojas MV, Vieira TA, Artigalás O, Pinto LL, et al. [Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidoses I, II and VI: recommendations from a group of Brazilian F experts]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2010;56(3):271-7.
28. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Conitec. Relatório de Recomendação nº 481 – Alfa-*alglicosidase* como terapia de reposição enzimática na doença de Pompe - outubro de 2019. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio\\_AlfaAlglicosidase\\_Pompe.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_AlfaAlglicosidase_Pompe.pdf).



## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

### ALFA-ALGLICOSIDASE

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

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

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

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

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

- medicamento classificado na gestação como fator de risco C (estudos em animais não mostraram anormalidades; o medicamento deve ser prescrito com cautela);

- efeitos adversos da alfa-alglicosidase: aqueles relatados em dois ou mais estudos foram calafrios, hipertermia, sintomas gripais, prurido generalizado, broncoespasmo, reações urticariformes e dessaturação.

- contraindicação em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco ou aos componentes da fórmula.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

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

( ) Sim ( ) Não

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



## APENDICE 1

### METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

#### 1. Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras

A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras foi publicada em 12 de fevereiro de 2014 por meio da Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014<sup>1</sup>, que além de instituir a referida Política, também aprovou as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e instituiu incentivos financeiros de custeio.

Esta Política tem como objetivo reduzir a mortalidade e a incapacidade causadas por essas doenças, bem como contribuir para a melhoria da qualidade de vida das pessoas com doenças raras. Está organizada no conceito das Redes de Atenção à Saúde (RAS), considerando-se todos os pontos de atenção, bem como os sistemas logísticos e de apoio necessários para garantir a oferta de ações de promoção, detecção precoce, diagnóstico, tratamento e cuidados paliativos, de forma oportuna, para as pessoas com doenças raras.

A Política utiliza como definição de doenças raras a estabelecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS), isto é, “aquela doença que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos”, conforme estabelecido nas Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS.

Como não seria possível organizar as diretrizes abordando as doenças raras de forma individual, devido ao grande número de doenças, as diretrizes foram organizadas na forma de eixos estruturantes, que permitem classificar as doenças raras de acordo com suas características comuns, com a finalidade de maximizar os benefícios aos usuários.

Desta forma, as doenças raras foram classificadas em dois eixos: a) Doenças Raras de origem genética, com 3 grupos: 1-Anomalias Congênitas ou de Manifestação Tardia, 2-Deficiência Intelectual, 3-Erros inatos do Metabolismo. b) Doenças Raras de origem não Genética, com os

---

<sup>1</sup>Republicada para consolidar as alterações introduzidas pela Portaria nº 981/GM/MS, 20 de maio 2014, publicada no DOU nº 95, de 21 de maio de 2014, Seção 1, página 44.



seguintes grupos de causas: 1- Infecciosas, 2- Inflamatórias, 3- Autoimunes, 4- Outras doenças raras não genéticas.

Para a implantação e implementação desta Política foram incorporados, inicialmente, quinze exames, de biologia molecular, citogenética e imunoenaios, além do aconselhamento genético, na tabela de procedimentos do SUS.

Os princípios e diretrizes desta Portaria no artigo 6º, inciso VI, visa garantir a incorporação e uso de tecnologias voltadas para a promoção, prevenção e cuidado integral na RAS, incluindo tratamento medicamentoso e fórmulas nutricionais quando indicados no âmbito do SUS, que devem ser resultados das recomendações formuladas por órgãos governamentais a partir do processo de avaliação e aprovação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Para viabilizar as definições e implementação da Política, a Coordenação de Média e Alta Complexidade (CGMAC), juntamente com a Conitec, organizou um “Painel de especialistas” que atuam em doenças raras em todo o país, abarcando os dois eixos da Política e seus respectivos grupos supracitados. O “Painel de Especialistas”, realizado nos dias 19 e 20 de maio de 2014, objetivou estabelecer critérios e prioridades para a elaboração de – PCDTs para implementação da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS. Dentre as doenças elencadas para elaboração de PCDT priorizados está a Doença de Pompe (DP).

## **2. Reunião de escopo**

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

### DP Instalação Precoce:

- Indivíduos com diagnóstico pré-natal tiveram melhor resposta ao tratamento e à imunomodulação?
- Quais são os fármacos utilizados na imunomodulação?



- Tetraglicosídeo é útil para exame de triagem para a doença?
- Em que situações a TRE não está indicada? Clínica grave com necessidade de VM pode ser uma dessas situações?
- Existe evidência sobre o uso de albuterol como adjuvante ao tratamento?
- A TRE é eficaz para os seguintes desfechos: cardiomiopatia, marcos do desenvolvimento, sobrevida, qualidade de vida, hipotonia?
- Quais são os critérios de interrupção do tratamento? Reação adversa grave, anafilaxia.

#### DP Instalação Tardia:

- Quais são os critérios de interrupção do tratamento? Reação adversa grave, anafilaxia.
- Revisar dieta
- Em que situações a TRE não está indicada? Heterozigotos, assintomáticos
- Quais são os critérios de início do tratamento? Critérios de início: Queda de mais de 10% na CVF sentada e supino e/ou sintomáticos com fraqueza muscular proximal; assintomáticos com sinais sugestivos de acúmulo (exame direto de biópsia muscular com lesão e queda da CVF); sintomáticos clássicos (problema respiratório ou deficiência muscular com ou sem ventilação de suporte); pacientes com sintomas e prejuízo nas tarefas diárias; pacientes confinados à cadeira de rodas e ventilação (TRE por 1 ano com avaliação de resposta).
- A TRE é eficaz para os desfechos: qualidade de vida, capacidade funcional, sobrevida, número de horas sem ventilação, avaliação de força em membros superiores, qualidade do sono (através de escores de sonolência como Epworth), melhora na deglutição e capacidades funcionais (rotinas diárias)?
- A TRE é segura em gestantes e pacientes em aleitamento materno?

### **3. Elaboração de Parecer Técnico-científico para Alfa-*glucosidase***

O objetivo do Parecer Técnico-científico da TRE com alfa-*glucosidase* no tratamento da DP foi analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário deste tratamento, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Com o objetivo de nortear a busca da literatura foi formulada a pergunta estruturada, de acordo com o acrônimo PICO (População, intervenção, comparador e *outcomes* - desfechos),



conforme tabela a. Os desfechos foram definidos *a priori* com base na sua importância, de acordo com a opinião dos especialistas participantes na reunião de escopo para a elaboração do PCDT da DP.

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

**Tabela a.** Pergunta de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO

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

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

#### 4. Elaboração do PCDT

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

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



As seguintes bases de diretrizes foram consultadas:

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

As diretrizes localizadas foram as seguintes:

- Llerena JC, Horovitz DM, Marie SK, Porta G, Giugliani R, Rojas MV, et al. The Brazilian consensus on the management of Pompe disease. *J Pediatr.* 2009;155(4 Suppl):S47-56.

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

Para avaliação das situações especiais de gestação e aleitamento, a estratégia de busca e seu resultado encontram-se na Tabela b. A base de dados buscada foi Medline/PubMed em out/2017 e foram incluídos todos os artigos encontrados referentes aos desfechos de interesse. Um artigo encontrado através da busca de gestação descreveu dados sobre segurança durante lactação e foi utilizado para elaboração deste PCDT.

**Tabela b.** Estratégia e resultados da busca para avaliação de segurança da alfa-*glucosidase* na gestação e lactação.

Estratégia de Busca	Resultados	Selecionados	Referências Incluídas (5 artigos)
“glycogen storage disease type II AND pregnancy”	136 artigos	6 artigos	<ul style="list-style-type: none"><li>- Pregnancy and associated events in women receiving enzyme replacement therapy for late-onset glycogen storage disease type II (Pompe disease)</li><li>- Pregnancy during enzyme replacement therapy for late-onset acid maltase deficiency</li><li>- Multidisciplinary care allowing uneventful vaginal delivery in a woman with Pompe disease</li><li>- First experience with enzyme replacement therapy during pregnancy and lactation in Pompe disease</li><li>- <i>Alglucosidase alfa</i> therapy for Pompe disease – Case report</li></ul>
“glycogen storage disease type II AND breastfeeding”	0 artigos	Nenhum	----

Para avaliação de interrupção de tratamento, foi utilizada a seguinte estratégia de busca: “glycogen storage disease type II AND interruption”, sendo apenas um resultado encontrado, listado abaixo. A base de dados buscada foi Medline/PubMed e a referência encontrada não



respondia à pergunta definida na reunião de escopo, sendo utilizados os guidelines internacionais acima citados para responder à questão.

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

Para elaboração dos demais itens do PCDT foram utilizadas as buscas, resultados, recomendações e referências constantes no relatório de recomendação da TRE com alfa-alglucosidase no tratamento da DP<sup>28</sup>.