

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**AVALIAÇÃO DA IMPLEMENTAÇÃO DO PROTOCOLO CLÍNICO E
DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA DOENÇA
DE GAUCHER NO CENTRO DE REFERÊNCIA ESTADUAL: IMPACTO
SOBRE OS PACIENTES E SOBRE O SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE.**

Bárbara Corrêa Krug

Orientador: Prof. Dr. Paulo Dornelles Picon

Co-Orientadora: Profa. Dra. Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, maio de 2007

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**AVALIAÇÃO DA IMPLEMENTAÇÃO DO PROTOCOLO CLÍNICO E
DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA DOENÇA
DE GAUCHER NO CENTRO DE REFERÊNCIA ESTADUAL: IMPACTO
SOBRE OS PACIENTES E SOBRE O SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE.**

Bárbara Corrêa Krug

Orientador: Prof. Dr. Paulo Dornelles Picon

Co-Orientadora: Profa. Dra. Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do Título de Mestre em Ciências Médicas

Porto Alegre, maio de 2007

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador professor Paulo Dornelles Picon, um exemplo de ética, caráter, determinação, persistência, e por sempre acreditar que a realização deste trabalho era possível. Meu muito obrigada pelas oportunidades, incentivo e por todos os ensinamentos.

A minha querida co-orientadora professora Ida Vanessa Doederlein Schwartz pela paciência, estímulo e principalmente pelo exemplo de dedicação e profissionalismo.

Ao professor Roberto Giugliani pelo apoio na criação do Centro de Referência para doença de Gaucher do Rio Grande do Sul.

Aos meus queridos colegas Andry Fitermann Costa e Norberto Luís Campos Martins pela disponibilidade e apoio nas análises estatísticas, fundamentais para a conclusão deste trabalho.

Às queridas Sandra Schmaedecke e Terezinha Laggazio pelo auxílio administrativo, busca de artigos e pela amizade e carinho.

À colega farmacêutica Suhélen Caon e à acadêmica de medicina Taciane Alegria pelo auxílio na organização do banco de dados.

À colega farmacêutica Fabiane Lopes de Oliveira pelo auxílio na organização das tabelas, na finalização da dissertação e pela importante e sincera amizade.

À colega Taiane Vieira pela colaboração e auxílio para a elaboração das apresentações.

Ao Hospital Moinhos de Vento, na figura da administradora Leonisa Obrusnik, pelo apoio institucional durante todo o meu Mestrado.

Aos farmacêuticos do serviço de Farmácia do Hospital Moinhos de Vento, Shirley Frosi, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Daniel Panizzi e Lisandra Pereira pela amizade e compreensão nas trocas de horários para a realização das disciplinas.

A minha colega farmacêutica Karine Medeiros Amaral pelo incentivo e apoio constantes para a elaboração da dissertação, e principalmente pela amizade que se iniciou em 2001, quando juntas formamos o quadro de farmacêuticas que elaborou os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde.

A Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul, na figura do Senhor Secretário Osmar Terra e do Diretor Geral Dr. João Gabbardo dos Reis que oportunizaram a criação do primeiro Centro de Referência Estadual para Doença de Gaucher.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, na figura do Senhor Presidente Dr. Sergio Carlos Eduardo Pinto Machado pelo apoio e parceria gerados pela assinatura do convênio do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Secretaria Estadual da Saúde que oportunizou a criação do Centro de Gaucher e de outros Centros de Referência para medicamentos de alto custo.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas por me aceitar como aluna e oferecer condições para minha formação acadêmica.

Ao meu noivo Luciano Mangueira Trevizan pelo amor.

Dedicatória

*Aos meus pais Romeu e Selma,
pelo exemplo de vida.
Ao meu irmão Ricardo,
pela inspiração.*

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CR: Centro de Referência

DG: Doença de Gaucher

DLD: Doença lisossômica de depósito

DNA: Ácido desoxirribonucléico

ECA: Enzima conversora da angiotensina

EIM: Erro inato do metabolismo

EUA: Estados Unidos da América

GBA: Gene da glicocerebrosidase

GM: Gabinete do Ministro

Hb: Hemoglobina

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

ICGG: International Collaborative Gaucher Group

IL-2: Interleucina-2

IL-6: Interleucina-6

IL-10: Interleucina-10

LREIM: Laboratório Regional de Erros Inatos do Metabolismo

MPS: Mucopolissacaridoses

MS: Ministério da Saúde

NIH: National Institute of Health

PCDT: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

PMDE: Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional

PNM: Política Nacional de Medicamentos

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

RNA: Ácido ribonucléico

RS: Rio Grande do Sul

SAP-C: Saposina C

SES: Secretaria Estadual da Saúde

SGM: Serviço de Genética Médica

SNC: Sistema Nervoso Central

SUS: Sistema Único de Saúde

TGO: Transaminase glutâmica oxalacética

TGP: Transaminase glutâmica pirúvica

TRE: Terapia de Reposição Enzimática

VHS: Velocidade de sedimentação das hemácias

SUMÁRIO	Página
Lista de abreviaturas e siglas	6
RESUMO	9
ABSTRACT	10
1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1. Erros inatos do metabolismo	12
2.2. Doenças lisossômicas	13
2.3. Doença de Gaucher	13
2.3.1. Dados epidemiológicos	14
2.3.2. Alterações genéticas e mutações	15
2.3.3. Diagnóstico	16
2.3.4. Classificação clínica	17
2.3.5. Manifestações clínicas	19
2.3.6. Tratamento	23
2.3.7. Objetivos do tratamento	29
2.4. Sistema Único de Saúde (SUS)	30
2.4.1. Assistência farmacêutica no SUS	31
2.4.2. Medicamentos de dispensação em caráter excepcional	34
2.4.3. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas	36
3. OBJETIVOS	38
4. REFERÊNCIAS	39
5. ARTIGO EM INGLÊS	47
6. ARTIGO EM PORTUGUÊS	71
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	96
8. ANEXOS	97
Anexo I. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Gaucher	98
Anexo II. Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa	115

RESUMO

A doença de Gaucher é uma doença lisossômica de depósito, de herança autossômica recessiva, causada pela deficiência da enzima glicocerebrosidase. Esta deficiência resulta no acúmulo de glicocerebrosídeos nos lisossomos dos macrófagos do sistema reticuloendotelial, produzindo alterações hematológicas, viscerais e esqueléticas. Em alguns casos pode acometer o sistema nervoso central. É tratada eficazmente com imiglucerase, repositor enzimático de alto custo fornecido gratuitamente aos pacientes brasileiros pelo Ministério da Saúde (MS). Com o objetivo de promover o uso racional da imiglucerase, o MS publicou em 2002 o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Doença de Gaucher (PCDT-DG) preconizando um atendimento em centros de referência estaduais, acompanhamento clínico e laboratorial periódico e o tratamento com a menor dose clinicamente eficaz. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da implementação do PCDT no Centro de Referência do Rio Grande do Sul, estado mais ao sul do Brasil, com foco na mensuração de desfechos clínicos, na avaliação da qualidade do atendimento dos usuários e de custos para o Sistema Público ao longo de 36 meses. Esta intervenção mostrou manutenção da eficácia terapêutica com baixas doses de imiglucerase, melhor adesão ao tratamento, satisfação dos pacientes além de uma economia estimada aos cofres públicos de U\$ 3M em 36 meses de acompanhamento.

ABSTRACT

Gaucher disease is an autosomal recessive lysosomal storage disease caused by glucocerebrosidase deficiency, leading to the accumulation of glucocerebroside within the reticuloendothelial system, producing hematological, visceral, and skeletal disorders. In some cases, it may affect the central nervous system. It can be efficiently treated with imiglucerase, a high-priced replacement enzyme provided free of charge to Brazilian patients by the Brazilian Ministry of Health (MH). Aiming to promote the judicious use of imiglucerase, the MH published the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Gaucher Disease (CPTG-GD) in 2002, recommending its treatment at state referral centers, regular clinical and laboratory follow-up, and use of the lowest clinically effective dose. The aim of this study was to determine the effect of implementing the CPTG-GD at the Referral Center of Rio Grande do Sul, a state in the far south of Brazil, focusing on the assessment of clinical outcomes, of patient quality of care and of the costs for the Public Health System over a 36 months period. This intervention showed maintenance of therapeutic efficacy with low doses of imiglucerase, better treatment compliance, better satisfaction of patients, in addition to estimated savings of US\$ 3 million in public spending in 36 months of follow-up.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Gaucher é uma doença lisossômica de depósito (DLD), de herança autossômica recessiva, causada pela deficiência da enzima glicocerebrosidase.¹ Esta deficiência resulta no acúmulo de seu substrato principal, o glicocerebrosídeo, nos lisossomos dos macrófagos, principalmente no baço, fígado e medula óssea.²⁻⁵ Em casos mais graves pode acometer o pulmão, rins e o sistema nervoso central.⁶ A doença de Gaucher é bastante heterogênea, e pode ser classificada em três tipos: tipo I (ou doença não-neuronopática) que é responsável por mais de 90% de todos os casos e está associada à ocorrência de alterações hematológicas, hepatoesplenomegalia e envolvimento ósseo;⁷ tipo II (ou doença neuronopática aguda) que é a mais grave, resultando em óbito nos primeiros dois anos de vida;⁸ e tipo III (ou neuronopática crônica) que combina as duas formas anteriores, e pode ter uma disfunção neurológica lenta e progressiva.⁹

Gaucher foi a primeira DLD a ser tratada eficazmente com terapia de reposição enzimática com imiglucerase.¹⁰ O tratamento é considerado essencial à melhora da qualidade de vida dos pacientes e, em função de seu alto custo, foi incluído no rol de medicamentos de dispensação excepcional do Sistema Único de Saúde (SUS), sendo totalmente financiado pelo governo Brasileiro.¹¹ Em 2004, os gastos com o tratamento desta doença foram de U\$ 48,56M (valor referente ao tratamento de 425 pacientes), alcançando, em 2005, o valor de U\$ 58,79M (para 458 pacientes).¹²

Dada a heterogeneidade e a natureza multissistêmica da doença, a posologia de imiglucerase deve ser individualizada para cada paciente, de acordo com a sua gravidade.⁷ Com o objetivo de estimular o uso racional do

medicamento, o Ministério da Saúde (MS), publicou em 2002 o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para doença de Gaucher.¹³ Neste PCDT, é preconizada a criação de Centros de Referência locais, com monitoramento clínico e laboratorial periódico e com doses de imiglucerase ajustadas individualmente, buscando sempre a menor dose clinicamente eficaz. Em iniciativa pioneira, o estado do Rio Grande do Sul (RS), em parceria com o MS, a Secretaria Estadual da Saúde (SES) e o Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), criou, em julho de 2003, o Centro de Referência (CR) para avaliação, acompanhamento e tratamento dos pacientes com doença de Gaucher no estado para implementação do PCDT do MS.

O objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto da implementação do PCDT no Centro de Referência do RS com foco na mensuração de desfechos clínicos, na avaliação da qualidade do atendimento dos usuários e de custos para o Sistema Público ao longo de 36 meses.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Erros inatos do metabolismo

Os erros inatos do metabolismo (EIM) constituem um grupo heterogêneo de defeitos genéticos que afetam a síntese, degradação, processamento e transporte de moléculas no organismo. Individualmente raros, em seu conjunto representam uma situação freqüente, com uma prevalência estimada de 1:2.500 indivíduos.¹⁴ Ao contrário da maioria das doenças genéticas, muitos EIM são tratáveis através de medidas que incluem manejo dietético, reposição de produtos, administração de enzimas, transplantes e transferência gênica, entre outras modalidades de tratamentos.

2.2. Doenças lisossômicas

Dos EIM, o grupo das doenças lisossômicas (DL) são as mais freqüentes, com aproximadamente 50 doenças diversas¹⁵ e que têm uma incidência conjunta estimada em 1:7.000 recém-nascidos vivos.¹⁶ Em um estudo realizado no Laboratório Regional de Erros Inatos do Metabolismo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (LREIM/HCPA), centro de referência para o diagnóstico EIM no Brasil, as DL corresponderam a 59,8% dos EIM diagnosticados.¹⁷ Elas podem ser classificadas, conforme o substrato acumulado, em esfingolipidoses, mucopolissacaridoses (MPS), glicoproteinoses e outras DL.^{18,19}

2.3. Doença de Gaucher

A doença de Gaucher é a mais comum das esfingolipidoses.^{9,20} Trata-se de uma doença de herança autossômica recessiva causada pela deficiência da enzima glicocerebrosidase (E.C.3.2.1.45 ou β -glicosidase)¹, uma glicoproteína ácida, ou, em casos raros, pela deficiência do ativador dessa enzima, a saposina C (SAP-C).⁵

A deficiência da enzima glicocerebrosidase, responsável pela hidrólise da glicosilceramida em glicose e ceramida, causa um acúmulo de glicocerebrosídeos (glicosilceramida) nos lisossomos dos macrófagos. Estes, repletos de inclusões do substrato, têm, à microscopia, a aparência de “papel amassado” e são chamados de células de Gaucher. São encontrados por todo o sistema reticuloendotelial,^{2-5,21-23} principalmente em baço, fígado, medula óssea, rins e pulmão, podendo também acumular-se no sistema nervoso

central (SNC).⁶ Este acúmulo perturba e inibe o funcionamento normal desses órgãos e tecidos, o que pode causar danos irreparáveis.

Estudos recentes sugerem que as células de Gaucher armazenadas podem estimular um aumento na liberação de citocinas tais como a interleucina IL-6 e IL-10²⁴ e o fator de necrose tumoral,²⁵ que podem, por sua vez, contribuir para o desenvolvimento da doença.

2.3.1 Dados epidemiológicos

A doença de Gaucher é pan-étnica, mas com uma alta incidência na população de judeus Ashkenazi, chegando a 1:855 nascidos vivos, comparado a apenas 1:57.000 na população em geral.²⁶ Nos EUA, a incidência estimada em descendentes de judeus é de 1:400-1000 recém-nascidos, enquanto que na população em geral é de apenas 1:40.000-60.000²⁷. Alguns estudos chegam a estimar uma incidência na população em geral de 1:75.000 recém-nascidos.¹

Não existem estudos epidemiológicos sobre a doença de Gaucher no Brasil. Um dos dados é o número de pacientes brasileiros diagnosticados entre janeiro de 1982 e outubro de 2003 pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SGM/HCPA) no Rio Grande do Sul (RS), centro de referência nacional para o diagnóstico da doença, que é de 412 pacientes.²⁸

Segundo o MS, 476 pacientes foram tratados através da terapia de reposição enzimática com imiglucerase em 2006.

2.3.2 Alterações genéticas e mutações

O gene da glicocerebrosidase, gene *GBA*, localiza-se no braço longo do cromossomo 1 (região q21)²⁹ e abrange aproximadamente 7 kb de DNA genômico³⁰, dividido em 11 exons³¹ que codifica uma proteína com 497 aminoácidos. Um pseudogene que apresenta alto grau de homologia ao gene funcional se localiza a 16kb a partir do final deste gene. Mutações no gene *GBA* (responsável por codificar a enzima glicocerebrosidase) causam a doença.

As alterações genéticas na doença de Gaucher são, geralmente, mutações *missense* (ou de sentido trocado)⁹ que promovem a síntese da proteína com atividade deficiente, comprometendo ações catalíticas e/ou a estabilidade da enzima. Mais de 250 mutações já foram identificadas sendo N370S, L444P, IVS2+1 e 84GG³² as mais freqüentes, correspondendo de 89% a 96% das mutações em judeus Ashkenazi.

Das quatro mutações, N370S é a mais freqüente³³ e a segunda mais comum é a L444P. As características clínicas e o curso da doença podem variar consideravelmente entre pacientes com o mesmo genótipo, inclusive entre irmãos gêmeos.³⁴ Embora a correlação genótipo-fenótipo seja limitada,³⁵ a presença do alelo N370S prediz uma possibilidade de envolvimento do SNC, enquanto que a presença de homozigose para L444P está sempre correlacionada ao desenvolvimento de doença neuronopática (o início e a severidade desse envolvimento é variável).³⁵ Muitos pacientes, especialmente aqueles que não são judeus, têm pelo menos uma mutação rara ou não identificada.

Dados do registro internacional do ICGG (*International Collaborative Gaucher Group*) para doença de Gaucher tipo 1 mostram uma prevalência mundial de 16% para o genótipo²⁷ N370S/L444P e de 47% no Brasil. Entretanto, o genótipo mais comum mundialmente é N370S/N370S, presente em 40% da coorte. Este genótipo ocorreu apenas 7% no Brasil. A menor prevalência da homozigose N370S em pacientes brasileiros pode predizer uma maior gravidade da doença.²⁷

2.3.3 Diagnóstico

As típicas células de Gaucher são encontradas na medula óssea, no tecido esplênico ou no tecido hepático. Entretanto, células muito similares têm sido descritas em muitas outras doenças, como leucemia mielóide crônica, leucemia mieloblástica, linfoma de Hodgkin dentre outras.⁵ Assim, o diagnóstico da doença de Gaucher é estabelecido por teste bioquímico que demonstra a deficiência da atividade da enzima glicocerebrosidase nos leucócitos e fibroblastos da pele cultivados, com um resultado abaixo de 10% dos valores normais, que são, em nanomoles/hora/mg/proteína, 10-45 em leucócitos e 350-1100 em fibroblastos.^{3-5,21,36}

A determinação do genótipo com a demonstração de dois alelos mutantes do gene da glicocerebrosidase serve como uma complementação do diagnóstico, e em alguns casos como preditor da gravidade do fenótipo.^{29,32}

Outro método que pode ser utilizado como auxiliar no diagnóstico é a quantificação da quitotriosidase. A quitotriosidase é uma enzima plasmática que geralmente encontra-se com atividade elevada em pacientes com doenças lisossômicas.³⁷ Essa elevação é causada provavelmente pela proliferação de

macrófagos ativados, em função do acúmulo de substrato no fígado e no baço desses pacientes.³⁸ Embora sua atividade apresenta uma redução ao longo do tratamento com terapia de reposição enzimática (TRE), sua avaliação é feita de forma indireta para verificar a resposta ao tratamento, entretanto, não pode ser considerada um marcador direto de efetividade.³⁹ A atividade da quitotriosidase está ausente em pequeno percentual de pacientes (6 a 8%), por causa de uma mutação do gene desse biomarcador. Para tais pacientes pode-se substituir quitotriosidase, pela avaliação da atividade da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP). Esses biomarcadores também podem estar alterados na doença de Gaucher, podendo ter utilidade como adjuvantes para observação clínica na monitorização das respostas dos pacientes à TRE.⁷

Outros exames de sangue mais seletivos, de acordo com a idade e quadro clínico de cada paciente, como tempo de tromboplastina, transaminase glutâmica oxalacética (TGO), transaminase glutâmica pirúvica (TGP), ferro sérico, ferritina e vitamina B₁₂⁴⁰ podem ser úteis a fim de descartar etiologias coexistentes.

2.3.4 Classificação clínica

A natureza multissistêmica da doença de Gaucher está associada a uma grande variação em suas manifestações clínicas, na sua gravidade e evolução, com uma variedade fenotípica, desde morte intraútero,⁴¹ por hidropsia fetal, até octogenários assintomáticos.⁴² Pode ser classificada em três tipos, baseado na presença e gravidade do envolvimento neurológico.

O tipo I, ou não-neuronopático, é o tipo mais freqüente, e acomete mais de 90% dos casos.⁷ Tem sinais, sintomas e curso extremamente variáveis, mesmo entre indivíduos com o mesmo genótipo. A variação vai desde a apresentação assintomática, ou com sintomas leves, até o risco de vida. O início clínico da doença do tipo I ocorre em qualquer idade, mas aparece tipicamente depois da infância, e às vezes só se manifesta na idade adulta. Quando os sintomas aparecem antes dos 5 anos de idade, o curso da doença geralmente é mais grave. Os achados incluem hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia e problemas ósseos. Muitas vezes esses achados são encontrados acidentalmente, através de alguns sintomas como desconforto abdominal, plenitude gástrica pós-prandial, fadiga, retardo de crescimento em crianças e tendência a sangramentos. A progressão do quadro é, em geral, lenta ou variável, e a sobrevida pode ser normal, na dependência da gravidade das complicações.^{43,44}

O tipo II, ou doença neuronopática aguda, é o mais raro, com uma incidência estimada em 1:100.000 nascimentos, e geralmente mostra a tríade de sinais neurológicos estrabismo, trismus e retroflexão da cabeça já nos primeiros meses de vida. É associada a alterações neurológicas graves e morte usualmente nos primeiros 2 anos de vida, em geral pelo envolvimento pulmonar.^{8,45}

O tipo III, ou doença neuronopática subaguda, pode ocorrer em qualquer fase da infância e combina aspectos das duas formas anteriores, leve disfunção neurológica lentamente progressiva. Tem uma incidência estimada em 1:50.000 nascimentos e os pacientes podem apresentar envolvimento visceral, apraxia oculomotora, convulsões e demência.⁹

A avaliação clínica de diversos pacientes com doença de Gaucher leva a conclusão de que é mais correto caracterizar a doença como um contínuo de fenótipos, já que alguns não se enquadrariam em um tipo apenas,⁴⁶ embora a distinção mais relevante entre os tipos seja o a presença ou ausência de envolvimento neurológico. Apesar disso, em alguns casos não fica claro se as manifestações neurológicas observadas são consequência de deficiência enzimática ou um efeito secundário.⁴⁷

2.3.5 Manifestações clínicas

A infiltração das células de Gaucher nos órgãos e tecidos nos quais os macrófagos são normalmente encontrados explica a natureza multissistêmica da doença, que pode incluir um ou mais dos seguintes:

- Envolvimento visceral: o fígado e o baço são os órgãos com maior conteúdo do sistema reticuloendotelial, correspondendo a 10% de todo o tecido hepatoesplênico.⁴⁸ Esplenomegalia é o sinal mais comum,⁴⁹ e é definida, em alguns estudos, como a massa esplênica superior a 0,2% do peso corporal total em quilogramas.⁷ Considera-se esplenomegalia leve quando o valor atinge 5 vezes a normalidade, moderada de 5 a 15 vezes e grave >15.⁷ Alguns estudos avaliaram tamanho de baço por ultrassonografia em crianças, e o tamanho normal de baço, segundo seu limite superior, variou de 6 a 13 cm para crianças de 0 a 20anos.⁵⁰ O baço pode estar aumentado, em pacientes com doença de Gaucher, de 5 a 75 vezes o tamanho normal, com uma média de 15,2 vezes.⁵¹ O tratamento cirúrgico da esplenomegalia, na doença de Gaucher, é controverso, pois é possível que a remoção deste órgão, que serve de armazenamento para a deposição progressiva de macrófagos ingurgitados

de glicolípídios, acelere este depósito em outros órgãos como o esqueleto (no tipo I) e SNC (no tipo 3),^{5,52,53} além dos riscos inerentes ao procedimento. A hepatomegalia é definida, em alguns estudos, como volume do fígado superior a 2,5% do peso corporal, sendo considerada leve quando o valor atinge 1,25 vez maior do que o normal, moderada de 1,25 a 2,5 vezes e grave > 2,5.⁵⁴ A análise ultrassonográfica do fígado considera tamanho normal do eixo hemiclavicular longitudinal para pessoas de 18 a 65 anos como 12,6cm.⁵⁵ O fígado aumenta relativamente menos que o baço. O volume do fígado pode chegar a 2 a 3 vezes maior que o normal,⁵¹ e pode ocupar totalmente o abdômen nas formas mais graves.⁵ Hepatoesplenomegalia é um evento comum em pacientes com doença de Gaucher⁵⁶ e pode ser assintomática ou estar associada à distensão abdominal, desconforto e dor, e/ou anemia e trombocitopenia.⁵⁷ Fibrose hepática ocorre frequentemente, mas falência hepática, cirrose ou hipertensão porta não são comuns.⁵⁸

- Alterações hematológicas: o acúmulo de células de Gaucher na medula óssea, juntamente com o seqüestro esplênico provocam deformidades na estrutura óssea e complicações vasculares intraesponjosas graves.⁴⁸ Entre essas anomalias estão anemia, trombocitopenia, neutropenia, pancitopenia, coagulopatia e tendência a sangramento e hematoma.⁵⁶ Aproximadamente 70% dos pacientes com baço intacto ou esplenectomia parcial apresentam anemia e trombocitopenia.⁴⁰ A anemia pode ser classificada de várias maneiras. Segundo o registro internacional de doença de Gaucher, é definida de acordo com as concentrações médias de hemoglobina (Hb) específicas para idade e gênero: Hb<12,0 g/dl em homens com mais de 12 anos; Hb<11,0 g/dl para mulheres com mais de 12 anos; Hb<10,5 g/dl para crianças >2 anos e <12

anos; Hb < 9,5 g/dl para crianças com idade entre 6 meses e 2 anos e Hb < 10,1 g/dl para crianças menores de 6 meses.⁷ A trombocitopenia pode ser definida pela contagem de plaquetas menor que 120.000/mm³.⁷ Em pacientes esplenectomizados, a anemia e a trombocitopenia são menos freqüentes.⁴⁰ Em estudo envolvendo 221 pacientes brasileiros, a anemia esteve presente em 41 a 77% dos pacientes, enquanto que na população mundial de judeus e não-judeus, a média ficou em torno de 30%.²⁷ A leucopenia também pode estar presente em alguns doentes com Gaucher, e pode ser definida como a contagem de leucócitos menor que 3.600/μL.⁵⁹

- Alterações esqueléticas: a remodelagem óssea é um processo fisiológico no qual o osso “velho” é reabsorvido pelos osteoclastos e o osso “novo” é depositado em camadas pelos osteoblastos. O mecanismo no qual a infiltração da medula óssea leva à doença óssea ainda é desconhecido⁶⁰, mas um mecanismo hipotético é que as células de Gaucher interferem na função normal dos osteoblastos pela liberação de citocinas e outras interleucinas, causando diminuição na sua capacidade de sintetizar osso novo.⁶¹ As manifestações esqueléticas podem estar associadas a alto grau de morbidade e impacto nas atividades diárias.^{51,62} Mais de 90% dos pacientes têm alguma evidência de doença óssea.^{51,60} As anormalidades focais mais frequentemente encontradas são a “deformidade em frasco de Erlenmeyer”, que é um alargamento ósseo associado ao afinamento da cortical, causando alteração da concavidade, abaulando o contorno, principalmente no fêmur, e as lesões líticas.⁶³ Osteopenia, que é a diminuição da densidade mineral óssea, que é quase universal na doença de Gaucher, também pode ocorrer, aumentando o risco de fraturas⁶³ A osteonecrose é um infarto ósseo resultante de uma

isquemia crônica, devido à obstrução do suprimento sanguíneo na medula óssea, provavelmente por aumento da pressão intra-óssea resultante da infiltração medular. Pode preceder o aparecimento de fratura patológica, além de ser a manifestação esquelética mais significativa, incapacitante e irreversível.⁶⁴ Osteoesclerose, crise óssea e/ou dor óssea crônica e fraturas patológicas são alterações também frequentes.⁶⁵⁻⁶⁷ As crises ósseas são manifestações clínicas de um infarto, levando ao aparecimento de manifestações locais e sistêmicas como calor, rubor e dor, imobilidade funcional, leucocitose, velocidade de sedimentação das hemácias (VHS) aumentado e febre alta.⁵ Ocorre em qualquer idade, mas é mais freqüente durante a infância e adolescência. Mais da metade dos pacientes com baço intacto e 80% dos esplenectomizados já experimentaram uma dor óssea e apresentam evidências de doença óssea grave.⁵¹ Outro achado comum, que afeta aproximadamente metade das crianças com doença de Gaucher, é o atraso de crescimento^{7,65,68} e cerca de 25% das crianças têm baixa estatura.⁷

- Outras manifestações: os pulmões representam um dos locais de acúmulo de macrófagos patológicos na doença de Gaucher. Entretanto, apenas 1 a 2% dos pacientes do tipo I apresentam manifestações pulmonares na forma de doença pulmonar intersticial ou vasculopatia. Nesse caso, as células podem ocluir os capilares pulmonares, resultando em hipertensão pulmonar⁶⁹ que é grave, pois é causa importante de morte prematura em pacientes com doença de Gaucher tipo I. As manifestações dermatológicas podem ser secundárias às hematológicas, e envolvimento renal e cardíaco são menos comuns. A doença de Gaucher também está associada ao parkinsonismo,⁷⁰ embora o mecanismo para essa associação ainda não esteja

claro. Em algumas famílias o parkinsonismo é mais prevalente entre pacientes com doença de Gaucher ou heterozigotos.⁷⁰ Além disso, há uma freqüência aumentada de heterozigose para as mutações da glicocerebrosidase em coortes de pacientes com doença de Parkinson esporádica^{71,72}, ou seja, a atividade anormal da glicocerebrosidase pode aumentar o risco para o desenvolvimento desta doença.⁷⁰

2.3.6 Tratamento

Até o início da década de 90, o tratamento da maioria dos pacientes sintomáticos era essencialmente de suporte clínico, envolvendo o uso de analgésicos para o alívio da dor óssea e transfusões sanguíneas para a anemia. O tratamento cirúrgico com esplenectomia total ou parcial estava indicado para casos de hepatoesplenomegalia volumosa (síndrome da ocupação abdominal com comprometimento cardiopulmonar mecânico).⁷³ Para os problemas esqueléticos com limitação da atividade, eram utilizados os procedimentos ortopédicos como a artroplastia.⁷³ O transplante de medula óssea era a única forma de possibilitar o fornecimento de enzima com atividade normal aos pacientes, mas somente àqueles em que a progressão da doença era muito rápida.

A terapia de reposição enzimática foi proposta inicialmente em 1966, e a experiência clínica inicial aconteceu em 1974 no National Institutes of Health dos Estados Unidos (NIH)^{2,74} Neste teste foram administradas infusões intravenosas únicas de pequenas quantidades de enzima glicocerebrosidase derivada de placenta humana purificada e não modificada, entretanto, os resultados de acompanhamento foram inconsistentes, visto que a enzima não

modificada era absorvida por hepatócitos e não por macrófagos.² Foram necessários avanços técnicos não só para extrair quantidades suficientes de glicocerebrosidase intracelular do tecido de placenta, como também para fazê-la chegar aos macrófagos, através de tratamento enzimático de grupos de açúcares terminais para expôr resíduos de manose.⁷⁵ Somente nos anos 80 surgiu a glicocerebrosidase purificada, derivada de placentas e que tinha macrófagos como alvo. Os primeiros testes foram realizados em 1990, com a chamada alglucerase. Os estudos com alglucerase foram muito promissores. A administração de 60U/kg, em estudo de segurança e eficácia, a cada duas semanas a 12 pacientes não esplenectomizados (4 adultos e 8 crianças) com a doença do tipo I de moderada a grave, mostrou depois de 9 a 12 meses de tratamento um aumento significativo de hemoglobina e plaquetas em quase todos os pacientes, chegando a atingir os níveis de normalidade.² Além disso, houve regressão de volume do baço e do fígado, os pacientes ganharam peso e as crianças cresceram. Este estudo continuou e 11/12 pacientes receberam 60U/kg de alglucerase por 24 meses, continuando com 30U/kg a cada duas semanas por mais 9 meses seguintes e 15U/kg a cada duas semanas por mais 9 meses.⁷⁶ Todos os pacientes apresentaram melhora da doença óssea.⁷⁶ A alglucerase foi aprovada para comercialização nos EUA e em 10 países europeus em 1991.

Em 1994 foi aprovada nos EUA a imiglucerase, que é a forma modificada por técnica de DNA recombinante da glicocerebrosidase, produzida a partir de células de ovários de hamster chinês. É uma glicoproteína monomérica de 497 aminoácidos com carboidratos compondo 6% da molécula. É quimicamente semelhante à alglucerase, entretanto as duas diferem na

substituição de um único aminoácido (histidina por arginina na posição 495). Um ensaio clínico randomizado e aberto testou a segurança e eficácia dos dois produtos. Trinta pacientes foram randomizados em dois grupos iguais para receber alglucerase e imiglucerase numa dose de 60U/kg a cada duas semanas.¹⁰ As variáveis avaliadas foram melhoras nos níveis de hemoglobina e plaquetas, redução nos volumes de fígado e baço, além da condição esquelética através de radiografia simples de ossos longos. Este estudo foi a base para a aprovação da imiglucerase, sendo esta a terapia padrão para o tratamento da doença de Gaucher. Entretanto, não houve estudo da dose mínima eficaz, sendo a dose utilizada neste estudo, 60U/kg a cada duas semanas, aquela preconizada pelo fabricante.

Logo após a sua aprovação, o NIH em 1996 concluiu que o alto custo do tratamento tornava imperativa determinar a menor dose efetiva (inicial e de manutenção) a dose de melhor custo-efetividade para resposta clínica, definir que indicações clínicas são apropriadas para tratamento e estabelecer métodos uniformes para otimizar as medidas de desfecho clínico.⁷⁷

Revisão sistemática realizada em 1997 demonstrou não haver correlação direta entre uso de altas doses (15, 30, e 130U/kg/mês) de imiglucerase e redução de taxa das falhas de tratamento, incluindo resposta hepática ou esplênica. Além disso, o estudo mostrou que pacientes com manifestações mais graves respondem mais rapidamente ao tratamento que pacientes com doença mais leve.²²

Outro estudo demonstrou que não existe consistência entre aumento de dose e eficácia com doses de 15 e 60U/kg a cada 14 dias, produzindo resultados idênticos. Embora aos 6 meses observou-se um melhor resultado

com doses superiores a 15-30U/kg, aos 12 meses a resposta esplênica e hepática fora a mesma nas diferentes doses.⁴⁵ Resposta óssea foi avaliada em dois estudos, com 30 e 130U/kg/mês, e não houve diferença no espessamento da cortical óssea dos dois grupos de tratamento.²²

Outro estudo comparativo de eficácia de diferentes regimes de doses demonstrou que a dose eficaz mínima para as manifestações não esqueléticas pode ser atingida tanto com esquemas de doses de 15U/kg a cada 14 dias como 60U/kg a cada 14 dias. Segundo os autores, a dose limiar de resposta dos macrófagos parece ser de 10 a 15U/kg a cada duas semanas.^{23,78}

Estudos de acompanhamento a longo prazo com TRE com baixas doses (dose média de 15 a 30 U/kg a cada 4 semanas) e altas doses (dose média de 80 U/kg a cada 4 semanas) em pacientes adultos foi comparada retrospectivamente.⁷⁹ Aumento da hemoglobina, plaquetas e hepatoesplenomegalia não foi significativamente diferente nos dois grupos. Apenas houve uma redução mais rápida nos níveis da quitotriosidase, embora não se saiba ainda exatamente a significância clínica deste marcador.⁸⁰

A eficácia da terapia de reposição enzimática na doença de Gaucher neuronopática crônica foi avaliada em 21 pacientes utilizando altas doses de imiglucerase (120 a 480U/kg a cada quatro semanas).⁸¹ Manifestações hematológicas e viscerais tiveram melhora, entretanto a função cognitiva de 13 permaneceu igual ou melhorou e 8 pacientes tiveram piora, sendo que 3 desenvolveram encefalopatia mioclônica,⁸¹ demonstrando que a imiglucerase não atinge o SNC.

O tratamento com imiglucerase é seguro. As reações adversas associadas ao tratamento ocorrem em aproximadamente 10% dos pacientes,

usualmente reações relacionadas à infusão intravenosa, como desconforto, prurido, inchaço no local da punção. Outras reações como náusea, dor abdominal, vômito, diarreia, também podem ocorrer. Alguns sintomas que sugerem uma hipersensibilidade imune como prurido, rubor, mal-estar no peito e sintomas respiratórios já foram descritos. A taxa da infusão, nesses casos, pode ser reduzida ou podem ser administrados medicamentos prévios a infusão, como antihistamínicos ou corticóides.⁸² Aproximadamente 13% dos pacientes tratados com alglucerase desenvolviam anticorpos contra a enzima, e esse número pode chegar a 15% com o tratamento com imiglucerase.⁸³ Geralmente isso acontece dentro dos primeiros seis meses de tratamento, e raramente depois de 12 meses. Esse desenvolvimento pode exercer pouco efeito clínico, seja em termos de neutralização da atividade da enzima seja como causa de reações adversas. Monitorar rotineiramente a produção de anticorpos não é recomendado.⁴⁰

Atualmente a TRE com imiglucerase é o ponto principal de qualquer plano terapêutico, entretanto outras terapias vem sendo propostas:⁷

- **Terapia de inibição de substrato:** esta terapia é baseada na prevenção do acúmulo de substrato glicosilceramida através da inibição da enzima glicosilceramida sintetase, responsável pelo primeiro passo na síntese da maioria dos glicolipídios, incluindo a glicosilceramida.²⁶ O miglustate (N-butyldeoxinojirimycin) é indicado para o tratamento oral apenas de pacientes adultos com doença de Gaucher leve a moderada, na qual a TRE com imiglucerase não está disponível ou não é indicada, como nos casos de reações adversas grave.⁸⁴ A eficácia foi estabelecida em dois estudos abertos não controlados e um estudo aberto

randomizado controlado com a administração de imiglucerase. No primeiro estudo 28 pacientes com doença de Gaucher tipo I receberam miglustate (100mg, 3 vezes ao dia) por 12 meses, e tiveram redução de fígado, baço e uma pequena melhora dos níveis de plaquetas e hemoglobina.⁸⁵ O outro estudo utilizou doses menores de miglustate (50mg, 3 vezes ao dia) e teve melhoras mais discretas, com a mesma incidência de efeitos adversos, sugerindo que a melhora clínica é dose dependente.⁸⁶ O terceiro estudo randomizou 36 pacientes que haviam sido tratados há pelo menos dois anos com TRE em três grupos: TRE (dose usual), TRE (dose usual) + miglustate (100mg, 3 vezes ao dia) e miglustate (100mg, 3 vezes ao dia). Embora os pacientes que utilizaram miglustate tivessem mantido controle sobre a doença visceral, alguns pacientes apresentaram redução das plaquetas e aumento dos níveis de quitotriosidase.⁸⁴ Como miglustate atravessa a barreira hematoencefálica, pode ser uma alternativa promissora a pacientes com doença neuronopática, e estes estudos em pacientes com doença de Gaucher tipo III estão em desenvolvimento.

- **Terapia de aumento de enzima:** essa terapia tem o objetivo de aumentar a atividade residual das enzimas mutantes, sendo muito promissora⁸³ para o tratamento da doença de Gaucher. Chaperonas farmacológicas ou químicas têm sido utilizadas para estabilizar a glicocerebrosidase mutante,⁸⁷ e tem mostrado sucesso em vários modelos e está em estudo em várias pesquisas clínicas.⁸⁸

- **Terapia gênica:** é considerada a opção terapêutica do futuro, não somente para DLD, mas para muitas doenças monogênicas. Em modelo animal, a terapia gênica através da transdução retroviral da medula óssea de ratos com doença de Gaucher tipo I mostrou resultados promissores.⁸⁹ O real desafio é utilizar esta terapia em modelo humano.²⁶
- **Terapia de suporte:** algumas medidas são necessárias no manejo de condições associadas à doença de Gaucher. Dores ósseas podem ser tratadas com analgésicos antiinflamatórios não esteróides⁶² e o alendronato de sódio pode ser útil no tratamento da osteopenia refratária à TRE.⁶⁷ Procedimentos ortopédicos, como a colocação de próteses, pode melhorar a qualidade de vida de alguns pacientes.

2.3.7 Objetivos do Tratamento

A heterogeneidade da doença de Gaucher exige uma abordagem individualizada do tratamento em relação às metas propostas. Os maiores objetivos do tratamento são a eliminação dos sintomas, prevenção de danos irreversíveis e melhora da qualidade de vida dos pacientes.⁷

Do ponto de vista clínico, os objetivos terapêuticos, definidos por alguns estudos são:⁷

- Elevar a hemoglobina para mulheres e crianças para maior ou igual a 11g/dl e maior ou igual a 12 g/dl para homens em 12 a 24 meses;

- Aumentar a contagem de plaquetas a fim de prevenir sangramentos cirúrgicos, obstétricos ou espontâneos de acordo com o estado do baço pré-tratamento e contagem de plaquetas prévia;

- Reduzir a esplenomegalia em 30 a 50% no primeiro ano e 50 a 60% do segundo ao quinto ano de tratamento, além de alívio dos sintomas;

- Reduzir e manter o volume hepático em 1,0 a 1,5 vez o normal, ou 20 a 30% no primeiro ou segundo ano e 30 a 40% por volta do terceiro ou quarto ano de tratamento;

- Prevenir complicações ósseas e melhorar as existentes dentro de dois anos para crianças e de três a cinco anos para adultos;

- Reduzir dor e incapacidade funcional.

Os pacientes devem ser acompanhados periodicamente para avaliação hematológica, volume de baço e fígado, avaliação esquelética, além de outros exames que se julgarem necessários. O tratamento da doença de Gaucher no Brasil é totalmente financiado pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

2.4. Sistema Único de Saúde (SUS)

O SUS foi criado através da promulgação da Constituição Federal em 1988, tendo seus princípios e diretrizes definidas com base em um conceito ampliado de saúde. Ele prevê o acesso universal e equitativo às ações e serviços de saúde, com regionalização e hierarquização; descentralização com direção única em cada esfera de governo; e atendimento integral, com prioridade para as atividades preventivas, sem prejuízo dos serviços assistenciais. A participação da comunidade é legítima e se estabelece por meio das Conferências e Conselhos de Saúde, nos quais a comunidade, por

meio de seus representantes, pode opinar, definir, acompanhar a execução e fiscalizar as ações de saúde nas três esferas de governo: federal, estadual e municipal.⁹⁰

A Lei Orgânica de Saúde nº 8.080 juntamente com a Lei nº 8.142 compõem a legislação estruturante do SUS. Regulamentam as determinações da Constituição e consagram os princípios de descentralização das ações e serviços de saúde e de municipalização da gestão, definindo papéis e atribuições dos gestores nos três níveis de atuação. Enquanto a Lei nº 8.142 estabelece as disposições legais para a participação da sociedade na gestão do sistema e as formas e condições de transferências intergovernamentais no SUS, a Lei nº 8.080 estabelece a organização básica das ações e serviços de saúde quanto à direção e gestão, competência e atribuições de cada esfera de governo no SUS. Em seu artigo 6º, estabelece que são incluídas, no campo de atuação do SUS, a execução de várias ações: de vigilância sanitária, de vigilância epidemiológica, da saúde do trabalhador e assegura o provimento da assistência terapêutica integral, **incluindo a Assistência Farmacêutica.**^{91,92}

2.4.1 Assistência Farmacêutica no SUS

A assistência farmacêutica é um conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, tanto individual como coletiva, tendo o medicamento como insumo essencial e visando ao acesso e ao seu uso racional. Este conjunto envolve a pesquisa, o desenvolvimento e a produção de medicamentos e insumos, bem como a sua seleção, programação, aquisição, distribuição, dispensação, garantia da qualidade dos produtos e serviços, acompanhamento e avaliação de sua utilização, na

perspectiva da obtenção de resultados concretos e da melhoria da qualidade de vida da população.⁹³

A gestão da assistência farmacêutica pública no Brasil, com o processo de descentralização, foi iniciada a partir da aprovação da Política Nacional de Medicamentos (PNM), que se deu com a publicação da portaria GM/MS nº 3.916 de 30/10/98. Esta Política, como parte essencial da Política Nacional de Saúde, constitui um dos elementos fundamentais para a efetiva implementação de ações capazes de promover a melhoria das condições da assistência à saúde da população.⁹⁴

O seu propósito principal é o de garantir o acesso da população a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade, a promoção do uso racional bem como o acesso da população aos medicamentos considerados essenciais.

O escopo da Portaria definiu oito diretrizes centrais de medicamentos:

- Adoção de Relação de Medicamentos Essências (RENAME): aqueles produtos considerados básicos e indispensáveis para atender a maioria dos problemas de saúde da população. Esses produtos devem estar continuamente disponíveis aos segmentos da sociedade que deles necessitem. A relação deve servir como base para a organização de listas, segundo critérios epidemiológicos, que favorecerão o processo de descentralização da gestão em todos os níveis, em permanente atualização;

- Regulamentação sanitária de medicamentos: foco nos processos de registro de produtos e da autorização para o funcionamento de fabricantes, distribuidores e varejistas no setor farmacêutico, com ênfase na utilização dos medicamentos genéricos bem como na vigilância sanitária dos mesmos;

- Reorientação da assistência farmacêutica: coordenada e disciplinada em âmbito nacional pelos três gestores, deve estar fundamentada na descentralização da gestão, na promoção do uso racional dos medicamentos, na otimização e na eficácia do sistema de distribuição no setor público e no desenvolvimento de iniciativas que possibilitem a redução nos preços, viabilizando, inclusive, o acesso da população aos produtos no âmbito do setor privado;

- Desenvolvimento científico e tecnológico: medidas de estímulo ao desenvolvimento de tecnologias nacionais e integração entre universidades, instituições de pesquisa e empresas do setor produtivo; promoção da pesquisa na área farmacêutica, aproveitando a flora e fauna nacionais;

- Promoção da produção de medicamentos: promoção da utilização dos laboratórios oficiais na produção dos medicamentos essenciais;

- Garantia da segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos: estímulo às ações de vigilância sanitária envolvendo os três níveis de gestão estabelecendo procedimentos e instrumentos de avaliação;

- Desenvolvimento e capacitação dos recursos humanos: estímulo à especialização do quadro de pessoal envolvido nas três esferas de gestão do SUS que estarão envolvidos nos planos e atividades de operacionalização da Política;

- Promoção do uso racional de medicamentos: processo que compreende a prescrição apropriada, a dispensação em condições adequadas e o consumo nas doses indicadas, nos intervalos definidos e no período de tempo indicado, com medicamentos eficazes, seguros, de qualidade e acessíveis. Ênfase ao processo educativo dos usuários em relação aos riscos

da automedicação, interrupção e troca de medicamentos, à promoção do uso dos medicamentos genéricos bem como à ética na propaganda.

Das diretrizes da PNM, a reorientação da assistência farmacêutica e a promoção do uso racional de medicamentos tiveram algumas ações implementadas no Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional (PMDE).

2.4.2 Medicamentos de dispensação em caráter excepcional

O PMDE existe desde 1993, sendo fruto de várias ações políticas desde 1971 e de modificações subseqüentes (inclusão e exclusão de medicamentos). Foi criado com a prerrogativa de garantir o acesso da população a medicamentos importados e utilizados em doenças de rara incidência, classificados como “excepcionais”, como deficiência do hormônio de crescimento, insuficiência renal crônica e transplantes renais.⁹⁵

O programa é co-financiado pelos governos estaduais e federal, e possui uma relação de medicamentos específica, atualmente definida através da Portaria GM/MS nº 2.577 de 27 de outubro de 2006, publicada no dia 13 de novembro de 2006 a qual revoga entre outras, as Portarias GM/MS nº 1.318, de 23 de junho de 2002, e SAS/MS nº 921, de 25 de novembro de 2002.

Segundo a Portaria, os medicamentos excepcionais passam a ser aqueles destinados ao tratamento de agravos no seguinte contexto: doença rara ou de baixa prevalência, com uso de medicamentos de alto valor unitário ou que, pelo uso crônico ou prolongado, o tratamento seja de custo elevado. Ou doença de média ou alta prevalência, com uso de medicamento de alto valor unitário ou que, em caso de uso crônico ou prolongado, o tratamento seja

de custo elevado (desde que haja tratamento previsto para o agravo no nível da atenção básica, para qual o paciente apresentou necessariamente intolerância, refratariedade ou evolução para quadro clínico de maior gravidade, ou o diagnóstico ou conduta terapêutica para o agravo estejam inseridos na atenção especializada).¹¹

Do total de gastos do MS com medicamentos, que atingiram as cifras de R\$ 4,2 bilhões em 2006, cerca de 30% são com os medicamentos excepcionais. Este gasto vem crescendo significativamente, de R\$ 516 milhões em 2003 chegando a R\$ 1,35 bilhões em 2006. Onze dos 105 medicamentos do programa são responsáveis por mais de 50% de seu custo. Entre os onze, incluem-se dois medicamentos utilizados no tratamento de doenças genéticas: imiglucerase para a doença de Gaucher e a alfadornase para o tratamento da fibrose cística.

A imiglucerase, fabricante único (Genzyme Corporation), cuja compra passou a ser centralizada pelo MS em 2004, é o medicamento responsável pelo maior gasto do MS, correspondendo a R\$ 129 milhões em 2006 (para o atendimento de 476 pacientes).

Em função do alto custo do tratamento e da necessidade da reorientação da assistência farmacêutica bem como da promoção do uso racional do medicamento, o MS publicou em 2002 31 Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)⁹⁶ para doenças de alto custo, incluindo a Doença de Gaucher.¹³

2.4.3 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

O PCDT tem o objetivo de estabelecer claramente os critérios de diagnóstico da doença, critérios de inclusão e exclusão para o tratamento, esquemas terapêuticos, monitorização, acompanhamento farmacoterapêutico e orientações ao paciente. Nesse PCDT foram incorporados os princípios da Medicina Baseada em Evidências, fundamentando as condutas na melhor evidência científica disponível. Além disso, o PCDT incorpora conceitos e definições de Atenção farmacêutica, que é a provisão responsável do tratamento farmacológico com propósito de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida dos pacientes.⁹⁷

A adoção de um tratamento individualizado com a estratégia de iniciar com doses baixas para os pacientes menos graves e com a recomendação clara de buscar sempre a menor dose clinicamente eficaz para cada paciente foi uma iniciativa pioneira do MS do Brasil. O PCDT para doença de Gaucher contou com a participação de duas autoridades internacionais (Ernest Beutler e Ari Zimran) e tem sido citado internacionalmente como estratégia adequada.⁹⁸ O PCDT recomenda o uso, sempre que possível, de imiglucerase na dose de 15 U/kg a cada 15 dias ou, a critério do médico, 2,5 U/kg 3 vezes por semana, racionalizando o tratamento. Segundo este protocolo inovador, pacientes adultos, maiores de 18 anos, sem critério de doença grave, iniciam o tratamento com 15U/kg. Pacientes com até 12 anos sem critérios de doença grave e pacientes com 12 a 18 anos com crescimento inapropriado iniciam o tratamento com 30U/kg. Já os pacientes com doença grave ou tipo 3 iniciam o tratamento com 60U/kg a cada 15 dias. O tratamento preconizado deve ser aplicado e monitorizado em Centros de Referência e o reajuste da dose

depende da resposta clínica e dos resultados dos exames laboratoriais realizados periodicamente nestes pacientes.

Em iniciativa pioneira, o estado do Rio Grande do Sul (RS), em parceria com o MS, a Secretaria Estadual da Saúde (SES) e o Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), criou, em julho de 2003, o Centro de Referência (CR) para avaliação, acompanhamento e tratamento de todos os pacientes com doença de Gaucher no estado para implementação do PCDT do MS.

Desde então, todo o processo de assistência farmacêutica passou a ser controlado pelo centro e todos os pacientes passaram a ser avaliados através de exames clínicos e laboratoriais periódicos e as doses de imiglucerase foram reajustadas conforme as recomendações do protocolo. Além disso, os pacientes que já faziam a infusão no HCPA passaram a fazer no mesmo dia da semana a fim de permitir o compartilhamento das ampolas.

3. OBJETIVOS

1. Avaliar a resposta clínica observada com a implementação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para doença de Gaucher no Centro de Referência do estado do Rio Grande do Sul ao longo de 36 meses de acompanhamento.
2. Avaliar a qualidade do atendimento dos usuários e o impacto financeiro no Sistema Único de Saúde com a adequação da dose da imiglucerase à proposta do protocolo do Ministério da Saúde.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grabowski GA. Recent clinical progress in Gaucher disease. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17(4):519-524.
2. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991; 324(21):1464-1470.
3. 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):975-980.
4. Beutler E. Modern diagnosis and treatment of Gaucher's disease. *Am J Dis Child* 1993; 147(11):1175-1183.
5. Beutler E, Grabowski GA. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7^o ed. New York: McGraw-hill, 1995.
6. Cox TM. Gaucher disease: understanding the molecular pathogenesis of sphingolipidoses. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24 Suppl 2:106-121.
7. 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; 41(4 Suppl 5):4-14.
8. Brady RO, Barton NW, Grabowski GA. The role of neurogenetics in Gaucher disease. *Arch Neurol* 1993; 50(11):1212-1224.
9. Sidransky E. Gaucher disease: complexity in a "simple" disorder. *Mol Genet Metab* 2004; 83(1-2):6-15.
10. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, McKee MA et al. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med* 1995; 122(1):33-39.
11. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 2.577 de 27 de outubro de 2006, na edição do DOU nº 216, de 10/11/2006, seção 1, pag 51-66. Aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. 2006.
12. Krug B, Schwartz I. Doença de Gaucher: delineando estratégias para promoção do uso racional de imiglucerase no Brasil. 58-59. 2006. Anais do XVIII Congresso Brasileiro de Genética Clínica.
13. Picon P, Prolla P, Amaral K, Beutler E, Zimran A. Doença de Gaucher. In: Picon P, Beltrame A, editors. *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas*. Brasília: Ministério da Saúde, 2002: 217-234.

14. Blau N, Hoffmann G, Leonard J, Clarke J, eds. Physicians Guide to the Treatment. Springer, Germany.: 2005.
15. Wraith JE. Lysosomal disorders. *Semin Neonatol* 2002; 7(1):75-83.
16. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281(3):249-254.
17. Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R. Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr* 1997; 156(8):650-654.
18. Gieselmann V. Lysosomal storage diseases. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1270(2-3):103-136.
19. Raas-Rothschild A, Pankova-Kholmyansky I, Kacher Y, Futerman AH. Glycosphingolipidoses: beyond the enzymatic defect. *Glycoconj J* 2004; 21(6):295-304.
20. Scriver CR, Foreword IN, Blau N, Duran M, Blaskovics ME. Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases. 3rd ed. Great Britain, 1996.
21. Beutler E, Kuhl W, Trinidad F, Teplitz R, Nadler H. Beta-glucosidase activity in fibroblasts from homozygotes and heterozygotes for Gaucher's disease. *Am J Hum Genet* 1971; 23(1):62-66.
22. Beutler E. Enzyme replacement therapy for Gaucher's disease. *Baillieres Clin Haematol* 1997; 10(4):751-763.
23. Beutler E. Dosage-response in the treatment of Gaucher disease by enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol Dis* 2000; 26(4):303-306.
24. Allen MJ, Myer BJ, Khokher AM, Rushton N, Cox TM. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. *QJM* 1997; 90(1):19-25.
25. Michelakakis H, Spanou C, Kondyli A, Dimitriou E, van WS, Hollak CE et al. Plasma tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels in Gaucher disease. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1317(3):219-222.
26. Kacher Y, Futerman AH. Genetic diseases of sphingolipid metabolism: pathological mechanisms and therapeutic options. *FEBS Lett* 2006; 580(23):5510-5517.
27. Sobreira E, Pires RF, Cizmarik M, Grabowski GA. Phenotypic and genotypic heterogeneity in Gaucher disease type 1: A comparison between Brazil and the rest-of-the-world. *Mol Genet Metab* 2007; 90(1):81-86.
28. Michelin K, Wajner A, de Souza FT, de Mello AS, Burin MG, Pereira ML et al. Application of a comprehensive protocol for the identification of Gaucher disease in Brazil. *Am J Med Genet A* 2005; 136(1):58-62.

29. Grabowski GA. Gaucher disease. Enzymology, genetics, and treatment. *Adv Hum Genet* 1993; 21:377-441.
30. Rozenberg R, Araujo FT, Fox DC, Aranda P, Nonino A, Micheletti C et al. High frequency of mutation G377S in Brazilian type 3 Gaucher disease patients. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39(9):1171-1179.
31. Horowitz M, Wilder S, Horowitz Z, Reiner O, Gelbart T, Beutler E. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: structure and evolution. *Genomics* 1989; 4(1):87-96.
32. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Gaucher's disease. *Lancet* 2001; 358(9278):324-327.
33. Zimran A, Sorge J, Gross E, Kubitz M, West C, Beutler E. Prediction of severity of Gaucher's disease by identification of mutations at DNA level. *Lancet* 1989; 2(8659):349-352.
34. Lachmann RH, Grant IR, Halsall D, Cox TM. Twin pairs showing discordance of phenotype in adult Gaucher's disease. *QJM* 2004; 97(4):199-204.
35. Grabowski GA. Gaucher disease: lessons from a decade of therapy. *J Pediatr* 2004; 144(5 Suppl):S15-S19.
36. Moscicki RA, Taunton-Rigby A. Treatment of Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1993; 328(21):1564-1568.
37. Rodrigues MR, Sa Miranda MC, Amaral O. Allelic frequency determination of the 24-bp chitotriosidase duplication in the Portuguese population by real-time PCR. *Blood Cells Mol Dis* 2004; 33(3):362-364.
38. Hollak CE, van WS, van Oers MH, Aerts JM. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest* 1994; 93(3):1288-1292.
39. Czartoryska B, Tylki-Szymanska A, Gorska D. Serum chitotriosidase activity in Gaucher patients on enzyme replacement therapy (ERT). *Clin Biochem* 1998; 31(5):417-420.
40. Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, Andria G, Charrow J, Clarke JT et al. Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol* 2004; 41(4 Suppl 5):15-22.
41. Sidransky E, Sherer DM, Ginns EI. Gaucher disease in the neonate: a distinct Gaucher phenotype is analogous to a mouse model created by targeted disruption of the glucocerebrosidase gene. *Pediatr Res* 1992; 32(4):494-498.
42. Berrebi A, Wishnitzer R, Von-der-Walde U. Gaucher's disease: unexpected diagnosis in three patients over seventy years old. *Nouv Rev Fr Hematol* 1984; 26(3):201-203.

43. Barranger JA, O'Rourke E. Lessons learned from the development of enzyme therapy for Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24 Suppl 2:89-96.
44. Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ, Kaplan P, Kolodny EH, Pastores GM et al. Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Arch Intern Med* 1998; 158(16):1754-1760.
45. Grabowski GA, Leslie N, Wenstrup R. Enzyme therapy for Gaucher disease: the first 5 years. *Blood Rev* 1998; 12(2):115-133.
46. Goker-Alpan O, Schiffmann R, Park JK, Stubblefield BK, Tayebi N, Sidransky E. Phenotypic continuum in neuronopathic Gaucher disease: an intermediate phenotype between type 2 and type 3. *J Pediatr* 2003; 143(2):273-276.
47. Neudorfer O, Giladi N, Elstein D, Abrahamov A, Turezkite T, Aghai E et al. Occurrence of Parkinson's syndrome in type I Gaucher disease. *QJM* 1996; 89(9):691-694.
48. Sanjurjo P, Baldellou A. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Arboleda, Madrid: 2001.
49. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160(6):603-608.
50. Rosenberg HK, Markowitz RI, Kolberg H, Park C, Hubbard A, Bellah RD. Normal splenic size in infants and children: sonographic measurements. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157(1):119-121.
51. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000; 160(18):2835-2843.
52. Kyllerman M, Conradi N, Mansson JE, Percy AK, Svennerholm L. Rapidly progressive type III Gaucher disease: deterioration following partial splenectomy. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79(4):448-453.
53. Rose JS, Grabowski GA, Barnett SH, Desnick RJ. Accelerated skeletal deterioration after splenectomy in Gaucher type 1 disease. *AJR Am J Roentgenol* 1982; 139(6):1202-1204.
54. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med* 2002; 113(2):112-119.
55. Niederau C, Sonnenberg A, Muller JE, Erckenbrecht JF, Scholten T, Fritsch WP. Sonographic measurements of the normal liver, spleen, pancreas, and portal vein. *Radiology* 1983; 149(2):537-540.

56. Mankin HJ, Trahan CA, Barnett NA, Laughead J, Bove CM, Pastores GM. A questionnaire study for 128 patients with Gaucher disease. *Clin Genet* 2006; 69(3):209-217.
57. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr* 2004; 163(2):58-66.
58. Lachmann RH, Wight DG, Lomas DJ, Fisher NC, Schofield JP, Elias E et al. Massive hepatic fibrosis in Gaucher's disease: clinico-pathological and radiological features. *QJM* 2000; 93(4):237-244.
59. Failace R. Hemograma Manual de Interpretação. 4 ed. Porto Alegre: 2003.
60. Mota RM, Mankin H. Use of plain radiography to optimize skeletal outcomes in children with type 1 Gaucher disease in Brazil. *J Pediatr Orthop* 2007; 27(3):347-350.
61. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br J Radiol* 2002; 75 Suppl 1:A2-12.
62. Baldellou A, Andria G, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, Grabowski GA et al. Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr* 2004; 163(2):67-75.
63. Stowens DW, Teitelbaum SL, Kahn AJ, Barranger JA. Skeletal complications of Gaucher disease. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64(5):310-322.
64. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr* 2004; 163(2):58-66.
65. Pastores GM, Wallenstein S, Desnick RJ, Luckey MM. Bone density in Type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res* 1996; 11(11):1801-1807.
66. Rodrigue SW, Rosenthal DI, Barton NW, Zurakowski D, Mankin HJ. Risk factors for osteonecrosis in patients with type 1 Gaucher's disease. *Clin Orthop Relat Res* 1999;(362):201-207.
67. Wenstrup RJ, Bailey L, Grabowski GA, Moskovitz J, Oestreich AE, Wu W et al. Gaucher disease: alendronate disodium improves bone mineral density in adults receiving enzyme therapy. *Blood* 2004; 104(5):1253-1257.
68. Pastores GM, Patel MJ, Firooznia H. Bone and joint complications related to Gaucher disease. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2(2):175-180.
69. Ross DJ, Spira S, Buchbinder NA. Gaucher cells in pulmonary-capillary blood in association with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336(5):379-381.
70. Sidransky E. Gaucher disease and parkinsonism. *Mol Genet Metab* 2005; 84(4):302-304.

71. Lwin A, Orvisky E, Goker-Alpan O, LaMarca ME, Sidransky E. Glucocerebrosidase mutations in subjects with parkinsonism. *Mol Genet Metab* 2004; 81(1):70-73.
72. Sato C, Morgan A, Lang AE, Salehi-Rad S, Kawarai T, Meng Y et al. Analysis of the glucocerebrosidase gene in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20(3):367-370.
73. Zimran A, Elstein D, Schiffmann R, Abrahamov A, Goldberg M, Bar-Maor JA et al. Outcome of partial splenectomy for type I Gaucher disease. *J Pediatr* 1995; 126(4):596-597.
74. Barton NW, Furbish FS, Murray GJ, Garfield M, Brady RO. Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87(5):1913-1916.
75. Brady RO, Barton NW. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: critical investigations beyond demonstration of clinical efficacy. *Biochem Med Metab Biol* 1994; 52(1):1-9.
76. 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 Pt 1):629-637.
77. Gaucher disease. Current issues in diagnosis and treatment. NIH Technology Assessment Panel on Gaucher Disease. *JAMA* 1996; 275(7):548-553.
78. Altarescu G, Schiffmann R, Parker CC, Moore DF, Kreps C, Brady RO et al. Comparative efficacy of dose regimens in enzyme replacement therapy of type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2000; 26(4):285-290.
79. de FM, Hollak CE, Groener JE, Aerts JM, Maas M, Poll LW et al. Superior effects of high-dose enzyme replacement therapy in type 1 Gaucher disease on bone marrow involvement and chitotriosidase levels: a 2-center retrospective analysis. *Blood* 2006; 108(3):830-835.
80. Zimran A, Elstein D, Beutler E. Low-dose therapy trumps high-dose therapy again in the treatment of Gaucher disease. *Blood* 2006; 108(3):802-803.
81. Altarescu G, Hill S, Wiggs E, Jeffries N, Kreps C, Parker CC et al. The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease. *J Pediatr* 2001; 138(4):539-547.
82. 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):112-120.
83. Jmoudiak M, Futerman AH. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *Br J Haematol* 2005; 129(2):178-188.

84. Zimran A, Elstein D. Gaucher disease and the clinical experience with substrate reduction therapy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003; 358(1433):961-966.
85. Cox T, Lachmann R, Hollak C, Aerts J, van WS, Hrebicek M et al. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet* 2000; 355(9214):1481-1485.
86. Heitner R, Elstein D, Aerts J, Weely S, Zimran A. Low-dose N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) for type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 28(2):127-133.
87. Desnick RJ. Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27(3):385-410.
88. Sawkar AR, Cheng WC, Beutler E, Wong CH, Balch WE, Kelly JW. Chemical chaperones increase the cellular activity of N370S beta -glucosidase: a therapeutic strategy for Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(24):15428-15433.
89. Enquist IB, Nilsson E, Ooka A, Mansson JE, Olsson K, Ehinger M et al. Effective cell and gene therapy in a murine model of Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(37):13819-13824.
90. Organização Pan-Americana da Saúde. Avaliação da Assistência Farmacêutica no Brasil: estrutura, processo e resultados. 1º ed. Brasília-DF: 2005.
91. Brasil, Ministério da Saúde. Lei n 8.142, de 28 de dezembro de 1990. Dispõe sobre a participação da comunidade na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre as transferências intergovernamentais de recursos financeiros na área da saúde. 1990.
92. Brasil, Ministério da Saúde. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes. 1990.
93. Brasil, Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 338 de 06 de maio de 2004. Aprovação da Política Nacional de Assistência Farmacêutica. 2004.
94. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria nº 3.916, de 30 de novembro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*. Poder executivo, Brasília-DF 10dez. 1998. Seção , p 18. 1998.
95. Silva R. Medicamentos excepcionais no âmbito da assistência farmacêutica no Brasil [dissertação]. Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, 2000.
96. Brasil. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - Medicamentos Excepcionais. Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde, Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília: 2002.

97. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47(3):533-543.
98. Beutler E. Lysosomal storage diseases: natural history and ethical and economic aspects. *Mol Genet Metab* 2006; 88(3):208-215.

5. ARTIGO EM INGLÊS

The management of Gaucher disease in developing countries: a successful experience in southern Brazil

Bárbara Corrêa Krug ^a, Ida Vanessa Doederlein Schwartz ^{b,c}, Fabiane Lopes de Oliveira ^d, Taciane Alegra ^e, Norberto Luis Campos Martins ^d, Luiz Alberto Todeschini ^f, Paulo Dornelles Picon ^g

^a Post-Graduation in Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^b Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

^c Genetics Department, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^d Health Department of the State of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^e Scientific Initiation Student, CNPq, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

^f Division of Radiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

^g Department of Internal Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil, Hospital de Clínicas de Porto Alegre and Health Department of the State of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Corresponding author:

Bárbara Corrêa Krug
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Unidade de Pesquisa Clínica
Rua Ramiro Barcelos 2350 3° andar, sala 306
CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil.
Phone: +55-51-2101-8752
Fax: +55-51-2101-8752
E-mail: bkrug@terra.com.br

Abstract

Gaucher disease (GD) is an autosomal recessive lysosomal storage disease caused by glucocerebrosidase deficiency, leading to the accumulation of glucocerebroside within the reticuloendothelial system and to hematological, visceral, and skeletal symptoms and, in some cases, to central nervous system involvement. GD can be efficiently treated with imiglucerase, a high-cost drug provided to Brazilian patients by the Brazilian Ministry of Health (BMH). In 2002, aiming to promote the rational use of imiglucerase, the BMH published the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for GD (CPTG-GD). The CPTG-GD recommended that the patients should be treated at reference centers; have regular clinical and laboratory follow-up; and receive the lowest clinically effective dose of imiglucerase. In this study, we describe the implementation the CPTG-GD at the Reference Center for GD of Rio Grande do Sul, the southernmost state of Brazil, as well as the consequences for patients and for the Public Health System over a period of 36-months (from 2003 to 2006). The implementation of the CPTG-GD was found to be associated with clinical improvement of new diagnosed patients; with maintenance of clinical status of patients who started enzyme replacement therapy (ERT) before 2003; with better compliance to treatment; and with estimated direct savings of US\$ 3 million.

Key words: Gaucher disease, imiglucerase, clinical protocols and therapeutic guidelines, Brazil

Introduction

Gaucher disease (GD) is an autosomal recessive lysosomal storage disease (LSD) caused by glucocerebrosidase deficiency.(1) The deficient activity of this enzyme leads to the accumulation of glucocerebroside in the lysosomes of macrophages, mainly in the spleen, liver, and bone marrow.(2-4) In more severe cases, it may affect the lungs, kidneys, and the central nervous system.(5) GD is a heterogeneous disorder and can be classified into three types: type I (or nonneuronopathic disease), which accounts for over 90% of all cases and is associated with hematological disorders, hepatosplenomegaly and bone involvement;(6) type II (or acute neuronopathic disease), which is more severe and results in death within the first 2 years of life;(7) and type III (or chronic neuronopathic disease), which may cause slow and progressive neurological dysfunction.(8) The incidence of GD I in the general population is 1 per 40,000 to 1 per 60,000 live births.(9)

GD was the first LSD to be efficiently treated by enzyme replacement therapy (ERT) with imiglucerase (recombinant glucocerebrosidase).(10) This treatment is crucial for the improvement of the quality of life of patients, and is granted by the Brazilian Ministry of Health (BMH). (11) In 2004, the treatment of 425 Brazilian patients costs U\$ 48.56 million to the BMH, rising to U\$ 58.79 million for 458 patients in 2005.(12)

Given the clinical heterogeneity and the multisystemic profile of GD, ERT should be administered on a patient-by-patient basis, according to the severity of the disease.(6) In 2002, aiming to promote the rational use of imiglucerase in the country, the BMH published the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for GD (CPTG-GD) (available at:

<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/index.htm> The CPTG-GD recommends the implementation of reference centers at state levels, where patients should be clinically followed in order to have the lowest clinically effective dose of imiglucerase prescribed. As GD usually requires lifelong treatment, the reduction or the increase in the amount of imiglucerase received depends on the clinical response to the actual dosage. Clinical response was defined as any improvement in clinical and laboratorial variables. The highest dose of imiglucerase allowed by CPTG-GD is 60 U/kg/infusion every 15 days (children with severe GD), and the lowest is 10 U/kg/infusion every 15 days (adults with mild disease stable). Treatment for asymptomatic patients as well as for patients presenting type II GD, was not recommended.

The aim of the present study was to describe and to evaluate the implementation of the CPTG-GD at the Reference Center for GD of Rio Grande do Sul, focusing on the assessment of clinical outcomes and costs for the Public Health System over a 36-month period (from July 2003 to June 2006).

Methods

Rio Grande do Sul is the southernmost state of Brazil and has about 10 million inhabitants. The Reference Center for GD was implemented in this State in July, 2003, at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre; since then, patients have been receiving their infusion on the same day in order to allow the sharing of vial content (e.g., if one patient needs 5.5 vials of imiglucerase per infusion, and another one needs 4.5, they receive 5.5 and 4.5 vials each, instead of 4 and 5 or of 6 and 5 vials each).

All patients seen at the Reference Center-RS had their diagnosis confirmed by the glucocerebrosidase enzyme assay and/or by DNA analysis, and are followed according to the CPTG-GD: A) initial dosage of imiglucerase is established as follows: 1) adult patients, older than 18 years, without criteria for severe disease, 15 U/kg/infusion every 15 days; 2) patients up to 12 years old without criteria for severe disease and patients aged 12 to 18 years with failure to thrive: 30 U/kg/infusion every 15 days; 3) patients with severe disease or type III disease: 60 U/kg/infusion every 15 days. B) Severity criteria was defined as advanced bone disease or pathological fracture, liver size representing 9% or more of body weight, spleen size representing 10% or more of body weight, portal hypertension, platelet count $\leq 50,000/\text{mm}^3$, hemoglobin level $< 8 \text{ mg/dl}$, renal or cardiopulmonary involvement and severe functional limitation characterized by disabling disease (dyspnea or pain on minimal exertion). C) Maintenance dosage of imiglucerase was established according to the clinical response to ERT. Clinical response was characterized as the presence of one or more of the following items after at least 6 months of treatment, assuming that none of these parameters showed deterioration: any increase in hemoglobin or platelet count; any reduction in liver or spleen size; relief of bone pain. D) The minimal clinical and laboratory follow-up included: a complete blood and platelet counts performed every 3 months; and abdominal ultrasound performed every 6 months to determine the size of the longest cranial-caudal axis of liver and spleen; a skeletal assessment (lumbar spine, hip and femur X ray) performed annually.

For this study, patients were categorized into two groups: 1) Group 1 – patients who had been receiving treatment before the implementation of the

CPTG-GD; 2) Group 2 – patients diagnosed after July 2003, e.g. throughout the 36-months follow-up period. Clinical and laboratory assessments were grouped into months 0, 12, 24 and 36, where months 0 refers to the evaluations performed immediately before implementation of the CPTG-GD (for patients from group 1) or immediately before onset of treatment (for patients from group 2), whereas months 12, 24 and 36 correspond to the subsequent assessments. Anemia was defined according to the Gaucher Registry: Hb<12.0 g/dl for males older than 12 years; Hb<11.0 g/dl for females older than 12 years; Hb<10.5 g/dl for children older than 2 years and younger than 12 years; Hb<9.5 g/dl for children aged 6 months to 2 years, and Hb<10.1 g/dl for infants aged less than 6 months.(6) Thrombocytopenia was defined by platelet count less than 120,000/mm³, whereas leukopenia was defined as leukocyte count less than 3,600/μL. All X-rays were evaluated by the same blinded radiologist and only patients who had X-rays of the same bones done at month 0 and 36 were considered for analysis. Each X-ray could show one or more abnormal findings. An anonymous questionnaire was designed to assess patients opinions on the quality of care provided by the Reference Center at month 12, 24 and 36.

The evaluation and monitoring of clinical and laboratory findings were managed by a customized Access® database.

Statistical analysis

The statistical analysis was made using the SPSS 15.0® for Windows®. The descriptive analysis included absolute and relative frequencies for qualitative variables, and percentages, means ± standard deviation for

quantitative variables. The scores for hematological parameters and liver and spleen size, at different assessment times, were analyzed by one-way ANOVA. A significance level of 5% was considered to be statistically significant.

Ethical aspects

This study was approved by the Research Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

Results

The characteristics of the 25 Gaucher patients included in this study are shown in Table 1.

Group 1 patients

In month 0, the number of Gaucher patients who were seen at the Reference Center-RS was 20. Of those, 19 were being treated with imiglucerase for a mean time of 4.4 years (0.3 – 9 years). One patient declined treatment for personal reasons. Ten (50%) were male; 17 (85%) had type I Gaucher disease and 3 (15%), type III. One patient moved to another Brazilian state in late 2005, and therefore, his data were collected only until then.

Most treated patients were clinically stable at month 0 (Tables 1, 2, 3 and 4; Figures 1 and 2). The mean dosage of imiglucerase prescribed is showed in Table 2. Weight and height assessments revealed that children's growth was preserved, while for adults it was stable, independent of imiglucerase dose reduction (Table 3). The hemoglobin levels and leukocyte and platelet counts (of non-splenectomized and splenectomized patients) did not change throughout the study period (Table 2). Liver and spleen sizes for non-

splenectomized (Figures 1 and 2) and splenectomized patients remains stable throughout the period. We noticed that the variation in liver and spleen sizes was not significant, although there was a tendency towards increase in the long axis measurement accordantly to the children's growth. The bone assessments also remain stable. (Table 4). With regard to skeletal assessment, bone infarct was the most frequent finding. Erlenmeyer flask deformity, the most common finding described in most studies (9), was not observed in patients treated at the Reference Center. Only two splenectomized patients, with abnormal bone findings on radiological examination, complained of bone pain, possibly suggesting greater severity of this variable in splenectomized patients.

Group 2 patients

From month 0 to month 36, five new GD patients were diagnosed. (Figures 3 and 4):

Patient 1 (time on ERT: 24 mo) male; age at diagnosis: 27 yo due to avascular necrosis of femur, femoral bone infarct, bone pain, hepatomegaly and history of splenectomy. ERT with imiglucerase started with 30 U/kg/infusion soon after diagnosis was established; the dose was reduced to 15 U/kg/infusion at month 6 due to improvement in bone pain. Patient remains without hematological alterations (Figures 3 and 4), had a slight reduction in liver size and will be submitted to a hip replacement surgery.

Patient 2, (time on ERT: 6 mo): male, age at diagnosis: 1 mo due to liver disease and thrombocytopenia, being initially classified as having the type III GD. ERT with imiglucerase started with 60 U/kg/infusion in the third month of life with an lasted until the patient was 8 mo, when he died due to pneumonia

and neurological involvement. Even though the liver condition and platelets improved with ERT (Figures 3 and 4), his evolution was compatible with type II GD.

Patient 3 (time on ERT: 18 mo): male; age at diagnosis: 56 yo due to thrombocytopenia and splenomegaly. ERT with initiated imiglucerase started with 15 U/kg/infusion as soon as the diagnosis was established. At month 6 and 12, there were a reduction on splenomegaly and a slightly improvement on platelet. At month 18, the dosage of imiglucerase was increased to 30 U/kg/infusion aiming to improve the platelets count. However, this patient presented a severe infusion reaction at this dosage, and was later shown to present a positive intradermal test to imiglucerase. He is not on ERT since then.

Patient 4 (time on ERT: 12 mo): male; age at diagnosis: 8 yo due to anemia, thrombocytopenia, hepatosplenomegaly, femoral bone infarct and two previous non-pathological fractures. ERT with imiglucerase started with 30 U/kg/infusion as soon as the diagnosis was established. Patient improved on visceral and hematological parameters. (Figures 3 and 4), and do not presented other fractures

Patient 5, male; age at diagnosis: 49 yo due to hepatomegaly and abnormal liver functions tests. He has not started ERT for personal reasons yet.

Patient satisfaction survey

The satisfaction survey conducted in months 12 (n=16/20), 24 (n=19/22) and 36 (n=16/22), showed that all patients were very satisfied with the care provided by the Reference Center-RS.

Treatment compliance

Treatment compliance (e.g., the proportion between the number of received and expected infusions per year) before the implementation of the Reference Center-RS was possible to be retrieved only for 9/19 patients. For these patients, compliance before implementation of the Reference Center-RS amounted to 67.6% rising to 89.6% after its. For patients from Group 2, who started treatment in the Reference Center-RS, compliance was 100%. Patients with the lowest treatment compliance after the implementation were those in whom anemia and thrombocytopenia persisted throughout the 36-month follow-up period (n=2) (Table 2). One of those patients, being treated with an infusion of 30 U/kg, has been investigated for the possibility of other related blood disorders.

Imiglucerase costs to the Brazilian Public Health System

Figure 5 shows the annual consumption of imiglucerase 200 U vials in Rio Grande do Sul before and after creation of the Reference Center. Considering months 0 and 36, there was a reduction of 38% on the number of vials which represents a saving of US\$ 3 million.

Discussion

Given the rarity, heterogeneity, and multisystemic nature of the Gaucher disease, coupled with treatment costs and lack of evidence regarding effectiveness of high doses, imiglucerase should be given on a patient-by-patient basis, always seeking the lowest clinically effective loading and maintenance doses.(13;14)

Recent long-term follow-up studies using low imiglucerase doses (mean dose of 15 to 30 U/kg every 4 weeks) and high doses (mean dose of 80 U/kg every 4 weeks) in adult patients were retrospectively compared, and the increase in hemoglobin level and in platelet count, as well as the improvement in visceral parameters, did not differ between groups (15). In our study, after implementation of the Reference Center and adjustment of the imiglucerase dosage, according to CPTG-GD, we also noted that all parameters analyzed (hematological, visceral and skeletal) remained stable.

Although the variation in liver and spleen sizes was not significant, the interpretation of these variables had some limitations, since the abdominal ultrasound showed only one axis of the liver and spleen, not allowing estimating the volume of these organs. Moreover, some tests were not performed at the Reference Center and were assessed by more than one examiner, which might have produced a measurement bias.

The bone assessments also remains stable However, the most interesting findings are that bone abnormalities did not deteriorate, none of the patients had pathological fracture or complained of worsening bone pain, even with the dose reduction after implementation of the CPTG-GD. The analysis of this variable was limited due to the fact that many patients did not have the same bones evaluated at the recommended time intervals. More sensitive technologies can be used to assess bone disorders, such as magnetic resonance and computed tomography, but radiological examination has also proved effective.(16)

The outcomes of the three new patients diagnosed after implementation of the Reference Center, although they initially received lower doses, are similar to those of patients who received higher doses initially and lower doses later.

In addition to the maintenance of clinical parameters with the use of lower doses, the implementation of the Reference Center allowed for continued treatment, with 100% adherence, thus improving treatment compliance and patient satisfaction. Together with these outcomes, the rational use of imiglucerase allowed saving approximately U\$3 million in 36 months of follow-up, resulting in better use of public resources with improvement of patients health and care. This model of care and follow-up should be an inspiring example for other Brazilian states and other countries as well.

Acknowledgements

This study received editorial assistance from the Graduate Research Group of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil, and was supported by the Research Incentive Fund (*Fundo de Incentivo à Pesquisa*) of Hospital de Clínicas de Porto Alegre and by the CNPq-DECIT/MS.

References

1. Grabowski GA. Recent clinical progress in Gaucher disease. *Curr Opin Pediatr* 17:519-524, 2005.
2. Barton NW et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 324:1464-1470, 1991.
3. 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* 143:975-980, 1976.
4. Beutler E, Grabowski GA. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-hill, 1995.
5. Cox TM. Gaucher disease: understanding the molecular pathogenesis of sphingolipidoses. *J Inherit Metab Dis* 24 Suppl 2:106-121, 2001.
6. Pastores GM et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 41:4-14, 2004.
7. Brady RO, Barton NW, Grabowski GA. The role of neurogenetics in Gaucher disease. *Arch Neurol* 50:1212-1224, 1993.
8. Sidransky E. Gaucher disease: complexity in a "simple" disorder. *Mol Genet Metab* 83:6-15, 2004.
9. Sobreira E, Pires RF, Cizmarik M, Grabowski GA. Phenotypic and genotypic heterogeneity in Gaucher disease type 1: A comparison between Brazil and the rest-of-the-world. *Mol Genet Metab* 90:81-86, 2007.
10. Grabowski GA et al. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med* 122:33-39, 1995.
11. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 2.577 de 27 de outubro de 2006, na edição do DOU nº 216, de 10/11/2006, seção 1, pag 51-66. Aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. In: 2006.
12. Krug B, Schwartz I. Doença de Gaucher: delineando estratégias para promoção do uso racional de imiglucerase no Brasil. 58-59. 2006. Anais do XVIII Congresso Brasileiro de Genética Clínica.
Ref Type: Generic
13. Beutler E. Lysosomal storage diseases: natural history and ethical and economic aspects. *Mol Genet Metab* 88:208-215, 2006.

14. Kesselman I, Elstein D, Israeli A, Chertkoff R, Zimran A. National health budgets for expensive orphan drugs: Gaucher disease in Israel as a model. *Blood Cells Mol Dis* 37:46-49, 2006.
15. de FM et al. Superior effects of high-dose enzyme replacement therapy in type 1 Gaucher disease on bone marrow involvement and chitotriosidase levels: a 2-center retrospective analysis. *Blood* 108:830-835, 2006.
16. Mota RM, Mankin H. Use of plain radiography to optimize skeletal outcomes in children with type 1 Gaucher disease in Brazil. *J Pediatr Orthop* 27:347-350, 2007.

Table 1
 Characteristics of patients with Gaucher disease followed at the Reference Center of Rio Grande do Sul, Brazil from July 2003 (month 0) until June 2006 (month 36) (n=25)*

Type of the disease^a	
Type I	21 (84)
Type II	1 (4)
Type III	3 (12)
Gender	
Male	15 (60)
Female	10 (40)
Age at diagnosis (yo)	
< 12 years	15 (60)
≥ 12 - < 18 years	3 (12)
≥ 18 years	7 (28)
Median	10
Age at initial treatment with imiglucerase (yo)	
< 12 years	14 (58)
≥ 12 years - < 18 years	4 (17)
≥ 18 years	6 (25)
Median	10
Treatment status at month 36	
On ERT	21(84)
Not on ERT	2 (8)
Moved to other Brazilian state	1 (4)
Death	1 (4)
Other	0
Splenectomized patients	6 (24)
Mean age in month 36 ±SD	33.8±15.2

* July 2003: 20 patients; June 2006: 23 patients

^a None of the patients with type I disease is related. Among the three patients with type III disease, two are siblings.

Table 2

Annual assessment of hemoglobin level, leukocyte count, and platelet count in patients with Gaucher disease treated at the Referral Center of Rio Grande do Sul, Brazil (n= 19/24)*

	Month 0** ($\mu\pm SD$) ^a (n=19)	Month 12($\mu\pm SD$) (n=19)	Month 24($\mu\pm SD$) (n=19)	Month 36($\mu\pm SD$) (n=18)***	P
Hemoglobin (g/dL)	12.34 \pm 1.26 (n=17/19)	12.16 \pm 1.44 (n=19/19)	12.31 \pm 1.41 (n=19/19)	12.80 \pm 1.33 (n=18/18)	0.875
Anemia (n)^b	3/17	4/19	3 /19	2/18	
Leukocytes (μL)	6,389 \pm 2,134 (n=15/19)	6,077 \pm 2,901 (n=17/19)	6,335 \pm 2,711 (n=19/19)	6,721 \pm 2,533 (n=18/18)	0,573
Leukopenia (n)^c	0 /15	1/19	1 /19	0/18	
Platelets (/mm³)	178,688 \pm 109,004 (n=16/19)	226,868 \pm 168,275 (n=19/19)	213,105 \pm 136,895 (n=19/19)	211,888 \pm 118,012 (n=18/18)	0.970
Non-splenectomized patients	158,333 \pm 75,023 (n=15/16)	156,333 \pm 62,942 (n=15/19)	155,733 \pm 60,483 (n=15/19)	168,866 \pm 68,806 (n=15/18)	
Splenuctomized patients	484,000 (n=1/16)	421,100 \pm 222,779 (n=4/19)	370,600 \pm 171,798 (n=4/19)	353,500 \pm 151,352 (n=3/18)	
Thrombocytopenia^d	5 /16	5 /19	4 /19	4/18	

* All of the 19 patients had already been followed up at the Referral Center at the time of its implementation. The five patients who initiated treatment after the implementation of the Referral Center will be assessed separately.

** Month 0 corresponds to the data of patients collected immediately before the implementation of the Referral Center.

***One patient moved away to another state in Brazil and, therefore, does not belong to the Referral Center of Rio Grande do Sul.

^a Mean and standard deviation

^bAnemia is defined according to age-specific and gender-specific mean hemoglobin levels: Hb <12g/dl for males older than 12 years; Hb <11 g/dl for females older than 12 years; Hb 10.5 g/dl for children older than 2 years and younger than 12 years; Hb <9.5 g/dl for children aged 6 months to 2 years; Hb <10.1 g/dl for infants younger than 6 months.

^c Leukopenia is defined as a leukocyte count less than 3,600/ μ L.

^d Thrombocytopenia is defined as a platelet count less than 120,000/mm³.

Table 3

Follow-up of patients with Gaucher disease at the Referral Center of Rio Grande do Sul, Brazil, considering weight, height, and annual dose of imiglucerase (n= 19/24)*

	Month 0** ($\mu \pm$ SD) (n=19)	Month 12($\mu \pm$ SD) (n=19)	Month 24($\mu \pm$ SD) (n=19)	Month 36($\mu \pm$ SD) (n=18)***
Weight (kg)	43 \pm 16 (n= 17/19)	45 \pm 15 (n= 18/19)	48 \pm 14 (n= 19)	49 \pm 11 (n= 16/18)
patients <18 years	36 \pm 13 (n= 12/17)	39 \pm 13 (n= 13/19)	41 \pm 11 (n= 12/19)	46 \pm 11 (n= 12/16)
patients >18 years	59 \pm 7 (n= 5/17)	61 \pm 4 (n= 5/19)	62 \pm 7 (n= 7/19)	57 \pm 4 (n= 4/16)
Height (cm)	146 \pm 19 (n= 15/19)	149 \pm 15 (n= 18/19)	153 \pm 14 (n= 19/19)	156 \pm 13 (n= 18/18)
patients <18 years	138 \pm 19 (n= 10/15)	143 \pm 5 (n= 12/18)	148 \pm 15 (n= 12/19)	154 \pm 15 (n= 12/18)
patients >18 years	162 \pm 6 (n= 5/15)	162 \pm 5 (n= 6/18)	161 \pm 6 (n= 7/19)	160 \pm 5 (n= 6/18)
Mean imiglucerase (U/kg/infusion)	51.8**** \pm 17.4 (n= 19/19)	30.5 \pm 14.9 (n= 19/19)	27.9 \pm 13.8 (n= 19/19)	27.5 \pm 14.0 (n= 18/18)
patients < 18 years	52.6 \pm 19.3 (n= 14/19)	36.9 \pm 13.1 (n= 13/19)	35.0 \pm 11.7 (n= 12/19)	33.3 \pm 13 (n= 12/18)
patients > 18 years	49.6 \pm 12.1 (n= 5/19)	16.7 \pm 6.8 (n= 6/19)	15.7 \pm 6.7 (n= 7/19)	15.8 \pm 7.4 (n= 6/18)
Type I patients	47.6 \pm 11.9 (n= 16/19)	25.0 \pm 7.7 (n= 16/19)	23.7 \pm 8.5 (n= 16/19)	23.0 \pm 8.2 (n= 15/18)
Type III patients	74.0 \pm 27.8 (n= 3/19)	60 (n= 3/19)	50 \pm 17.3 (n= 3/19)	50 \pm 17.3 (n= 3/18)

* All of the 19 patients had already been followed up at the Referral Center at the time of its implementation. The five patients who initiated treatment after the implementation of the Referral Center will be assessed separately.

** Month 0 corresponds to the data of patients collected immediately before the implementation of the Referral Center.

*** One patient moved away to another state in Brazil and, therefore, does not belong to the Referral Center of Rio Grande do Sul.

****This value corresponds to the mean dose of imiglucerase prescribed to patients immediately before the implementation of the Referral Center. Soon after the implementation of the Referral Center, the dose was readjusted to 33.2 \pm 12.8.

Table 4

Radiological assessment of the hip, spinal column and femur of 19 patients with Gaucher disease treated at the Referral Center of Rio Grande do Sul, Brazil

	Month 0 (n=16/19)	Month 12 (n=19)	Month 24 (n=19)	Month 36 (n=18)*
Normal	13/16	13/19	14/19	14/18
Abnormal	3/16	6/19	5/19	4/18

* One patient moved away to another state in Brazil.

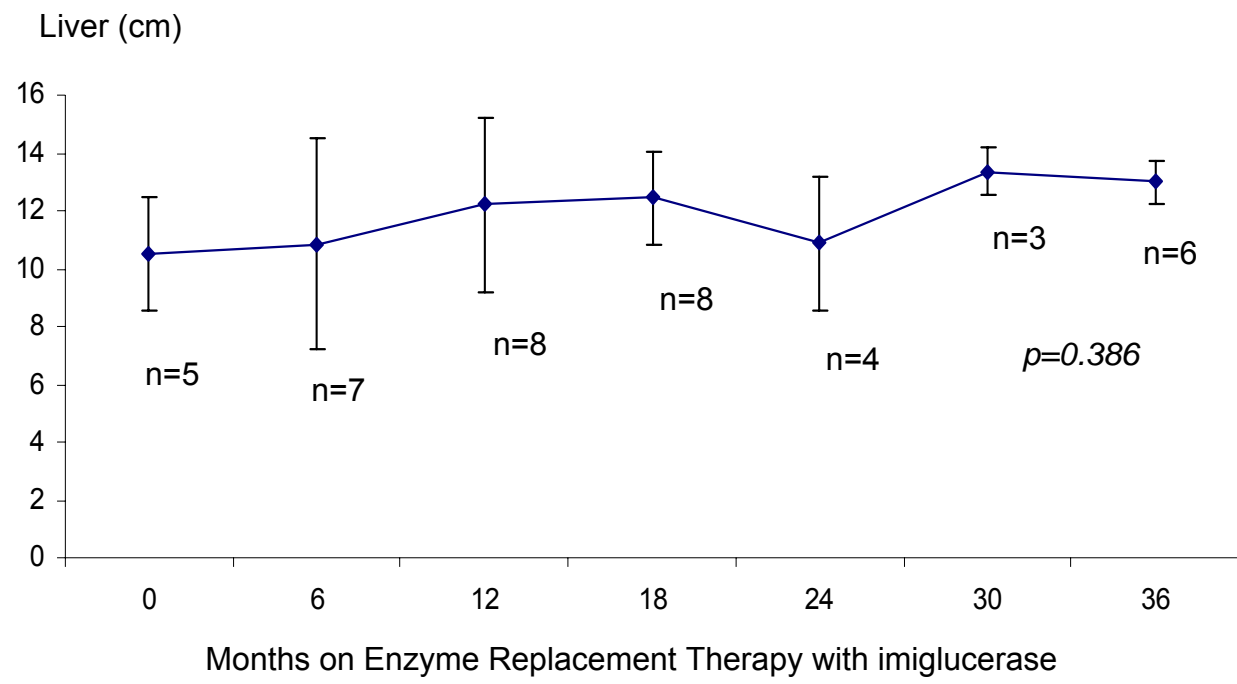


Figure 1

Liver size assessment (cranial-caudal axis) in patients with spleen under treatment before Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines implementation in Reference Center of Rio Grande do Sul, Brazil (n=19/20).

Spleen (cm)

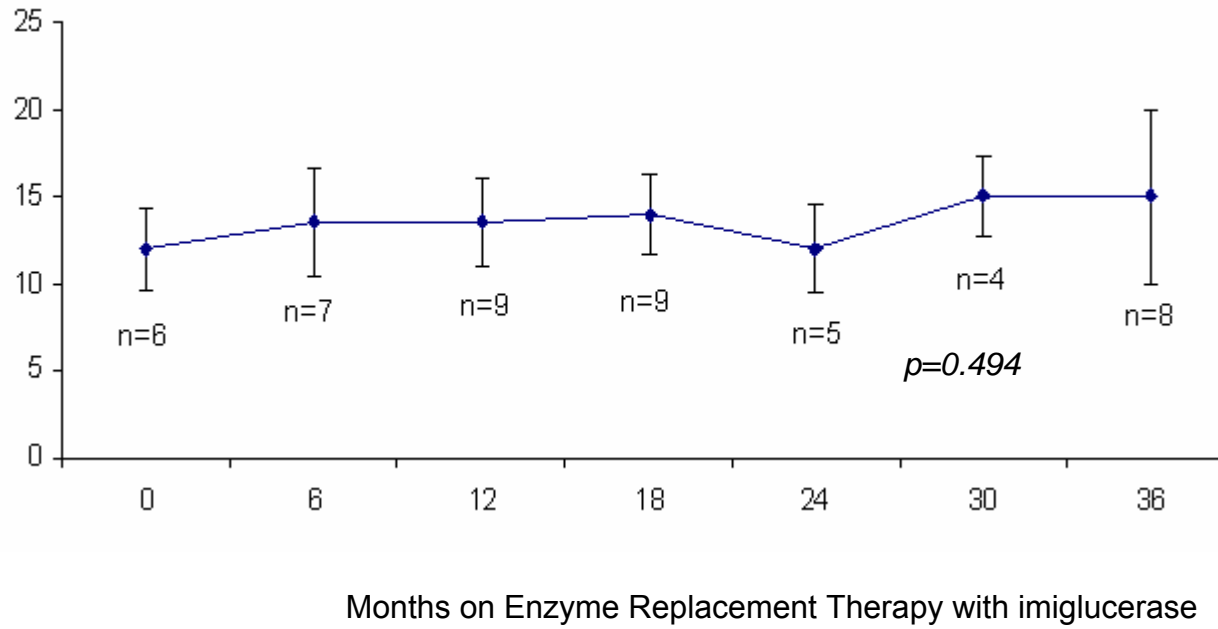


Figure 2

Spleen size assessment (cranial-caudal axis) in patients with spleen under treatment before Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines implementation in Reference Center of Rio Grande do Sul, Brazil (n=15/19).

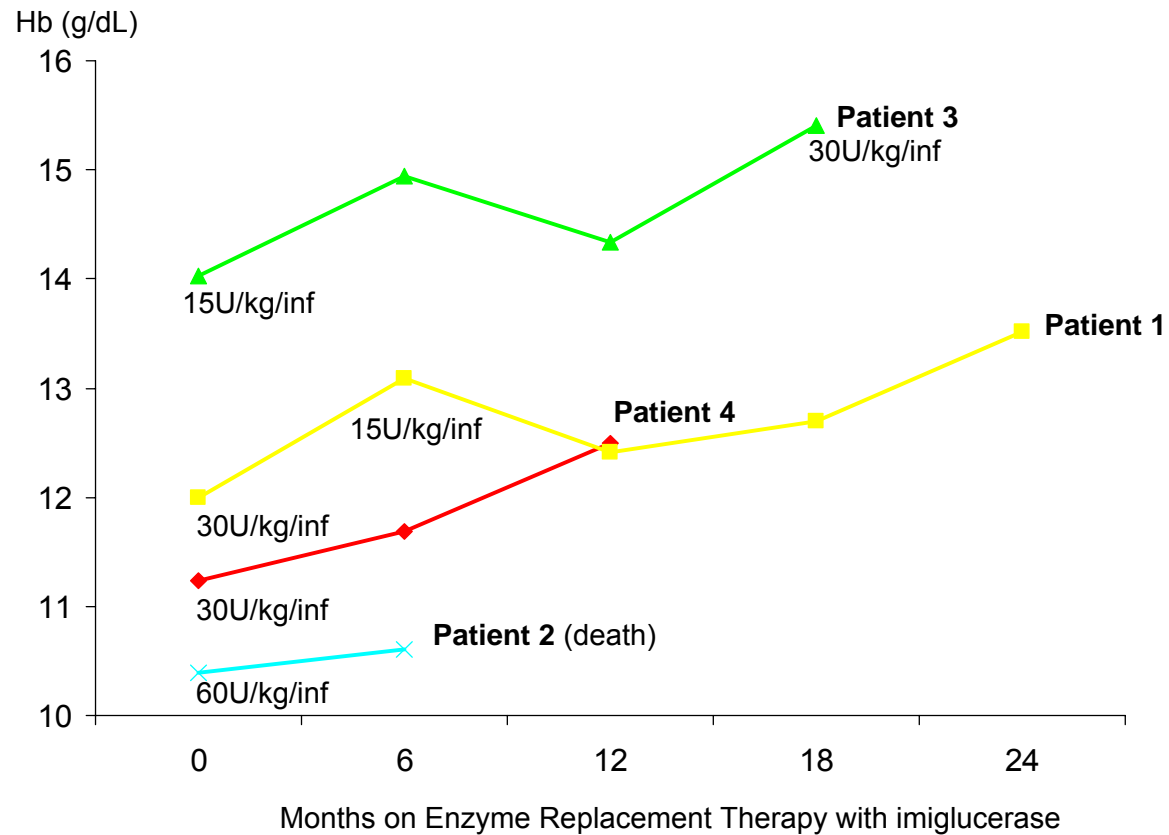
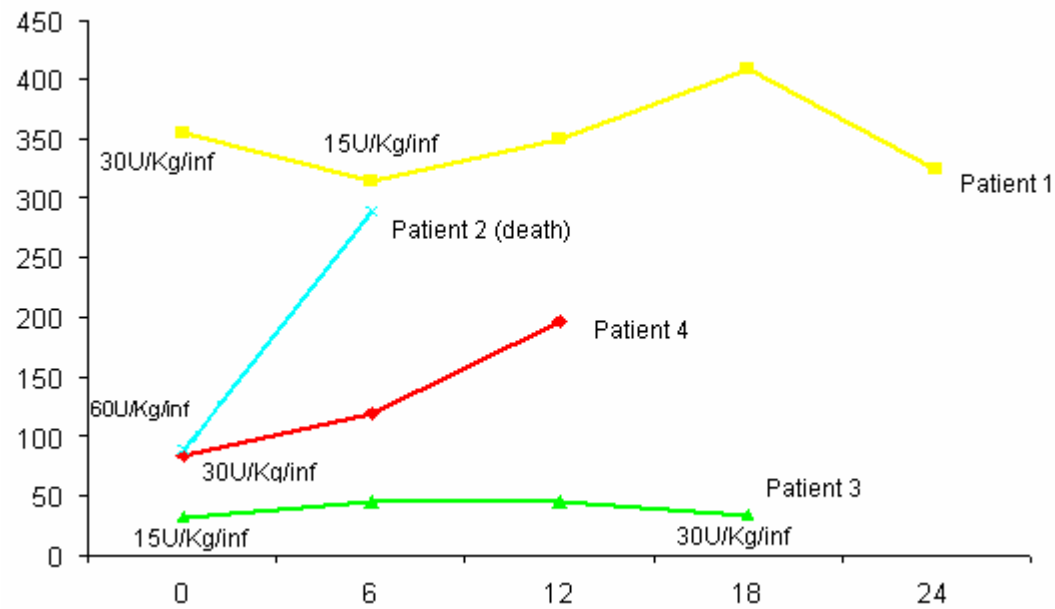


Figure 3

Hemoglobin count assessment in patients included in Gaucher disease Reference Center of Rio Grande do Sul, Brazil after Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines implementation. Each line means a patient and imiglucerase's prescribed dose. Dose readjustment, when it happened, is showed in the line.

Plat (x100 mm³)



Months on Enzyme Replacement Therapy with imiglucerase

Figure 4

Platelet count assessment in patients included in Gaucher disease Reference Center of Rio Grande do Sul, Brazil after Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines implementation. Each line means a patient and imiglucerase's prescribed dose. Dose readjustment, when it happened, is showed in the line.

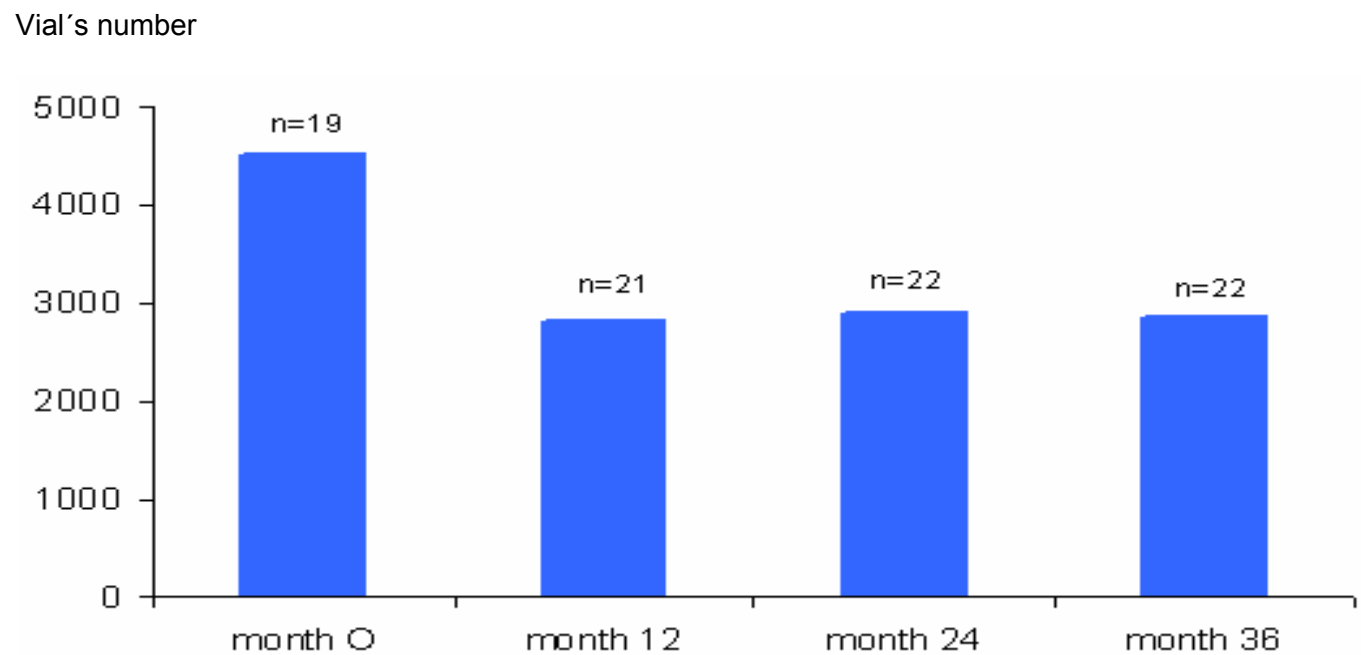


Figure 5

Imiglucerase consumption before Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines implementation (month 0) and after it (months, 12, 24 e 36) in Reference Center of Rio Grande do Sul, Brazil . Patient's number (n) under treatment is showed for each period.

6. ARTIGO EM PORTUGUÊS

O manejo da doença de Gaucher em países em desenvolvimento: uma experiência exitosa no sul do Brasil

Bárbara Corrêa Krug ^a, Ida Vanessa Doederlein Schwartz ^{b, c}, Fabiane Lopes de Oliveira ^d, Taciane Alegria ^e, Norberto Luis Campos Martins ^d, Luiz Alberto Todeschini ^f, Paulo Dornelles Picon ^g

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

^b Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

^c Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

^d Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul, Brasil

^e Bolsista de Iniciação Científica CNPq/ Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

^f Serviço de Radiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

^g Departamento de Medicina Interna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul, Brasil

Correspondência para o autor:

Bárbara Corrêa Krug
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Unidade de Pesquisa Clínica
Rua Ramiro Barcelos 2350 3º andar, sala 306
CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil.
Fone: +55-51-2101-8752
Fax: +55-51-2101-8752
E-mail: bkrug@terra.com.br

Resumo

A doença de Gaucher é uma doença lisossômica de depósito, de herança autossômica recessiva, causada pela deficiência da enzima glicocerebrosidase. Esta deficiência resulta no acúmulo de glicocerebrosídeos nos lisossomos dos macrófagos do sistema reticuloendotelial, produzindo alterações hematológicas, viscerais e esqueléticas. Em alguns casos pode acometer o sistema nervoso central. É tratada eficazmente com imiglucerase, repositores enzimáticos de alto custo fornecido gratuitamente aos pacientes brasileiros pelo Ministério da Saúde (MS). Com o objetivo de promover o uso racional da imiglucerase, o MS publicou em 2002 o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Doença de Gaucher (PCDT-DG) preconizando um atendimento em centros de referência estaduais, acompanhamento clínico e laboratorial periódico e o tratamento com a menor dose clinicamente eficaz. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da implementação do PCDT no Centro de Referência do Rio Grande do Sul, estado mais ao sul do Brasil, com foco na mensuração de desfechos clínicos, na avaliação da qualidade do atendimento dos usuários e de custos para o Sistema Público ao longo de 36 meses (de 2003 a 2006). Esta intervenção mostrou uma melhora clínica dos novos pacientes diagnosticados, manutenção da eficácia terapêutica aos pacientes que iniciaram seus tratamentos de reposição enzimática antes de 2003, melhor adesão ao tratamento, além de uma economia estimada aos cofres públicos de U\$ 3M.

Palavras-chave: doença de Gaucher, imiglucerase, protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas, Brasil

Introdução

A doença de Gaucher é uma doença lisossômica de depósito (DLD), de herança autossômica recessiva, causada pela deficiência da enzima glicocerebrosidase.(1) Esta deficiência resulta no acúmulo de seu substrato principal, o glicocerebrosídeo, nos lisossomos dos macrófagos, principalmente no baço, fígado e medula óssea.(2-4) Em casos mais graves pode acometer o pulmão, rins e o sistema nervoso central.(5) A doença de Gaucher é bastante heterogênea e pode ser classificada em três tipos: tipo I (ou doença não-neuronopática) que é responsável por mais de 90% de todos os casos e associa-se a alterações hematológicas, hepatoesplenomegalia e envolvimento ósseo;(6) tipo II (ou doença neuronopática aguda) que é a mais grave, resultando em óbito nos primeiros dois anos de vida;(7) e tipo III (ou neuronopática crônica) que combina as duas formas anteriores e pode ter uma disfunção neurológica lenta e progressiva.(8) A incidência do tipo mais frequente na população em geral é de 1:40.000 a 1:60.000 nascidos vivos.(9)

A doença de Gaucher foi a primeira DLD a ser tratada eficazmente com terapia de reposição enzimática com imiglucerase.(10) Este tratamento é considerado essencial à melhora da qualidade de vida dos pacientes, sendo totalmente financiado pelo governo Brasileiro.(11) Em 2004, os gastos com o tratamento desta doença foram de U\$ 48,56M (valor referente ao tratamento de 425 pacientes), alcançando, em 2005, o valor de U\$ 58,79M (para 458 pacientes).(12)

Dada à heterogeneidade clínica e à natureza multissistêmica da doença, a posologia de imiglucerase deve ser individualizada para cada paciente, de acordo com a gravidade.(6) Com o objetivo de estimular o uso racional da

imiglucerase, o Ministério da Saúde (MS) publicou em 2002 o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para doença de Gaucher (acesso online: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/index.htm>). Neste PCDT é preconizada a criação de Centros de Referência estaduais, com monitoramento clínico e laboratorial periódico e o início/manutenção do tratamento com a menor dose clinicamente eficaz de imiglucerase. A dose máxima permitida é de 60U/kg/infusão (crianças com DG grave) a cada 15 dias e a mínima é 10U/kg/infusão (crianças com doença leve estável). Pacientes assintomáticos ou com doença de Gaucher tipo II não são tratados. O tratamento preconizado deve ser mantido por toda a vida e a redução ou aumento da dose variam de acordo com resposta clínica e alteração de exames laboratoriais.

O objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto da implementação do PCDT no Centro de Referência do RS com foco na mensuração de desfechos clínicos, na avaliação da qualidade do atendimento dos usuários e de custos para o Sistema Público ao longo de 36 meses (de Julho de 2003 a Junho de 2006).

Métodos

O Rio Grande do Sul é o estado mais ao sul do Brasil e tem aproximadamente 10 milhões de habitantes. O Centro de Referência para doença de Gaucher do RS foi criado em julho de 2003 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre; desde então pacientes fazem a infusão no mesmo dia a fim de permitir o compartilhamento dos frascos.

Todos os pacientes tiveram o diagnóstico confirmado através da dosagem da atividade da enzima glicocerebrosidase em leucócitos ou

fibroblastos e tiveram suas doses de imiglucerase reajustadas de acordo com os seguintes critérios estabelecidos no PCDT: 1) pacientes adultos, maiores de 18 anos, sem critérios de doença grave, tratamento com a dose de 15U/kg/infusão de imiglucerase a cada 15 dias; 2) pacientes com até 12 anos sem critérios de doença grave e pacientes com 12 a 18 anos com crescimento inadequado, tratamento com a dose de 30U/kg/infusão a cada 15 dias; 3) pacientes com doença grave ou tipo III, tratamento com a dose de 60U/kg/infusão a cada 15 dias. Os critérios de gravidade foram definidos como doença óssea avançada ou fratura patológica, tamanho do fígado representando 9% ou mais do peso corporal, tamanho do baço representando 10% ou mais do peso corporal, hipertensão porta, contagem de plaquetas igual ou menor que 50.000/mm³, hemoglobina menor do que 8mg/dl, acometimento renal ou cardio-pulmonar, limitação funcional grave caracterizada por doença incapacitante (dispnéia ou dor aos mínimos esforços). A resposta clínica foi caracterizada como a presença de um ou mais dos seguintes itens após pelo menos seis meses de tratamento, pressupondo que não houve piora em nenhum desses parâmetros: qualquer aumento da hemoglobina, da contagem de plaquetas, da redução do tamanho do fígado, da redução do tamanho do baço e da redução das dores ósseas, além da melhora da capacidade funcional e da melhora radiológica das alterações ósseas após 12 meses.

A anemia foi definida, segundo o registro internacional de doença de Gaucher, de acordo com as concentrações médias de hemoglobina (Hb) específicas para idade e gênero: Hb<12,0 g/dl em homens com mais de 12 anos; Hb<11,0 g/dl para mulheres com mais de 12 anos; Hb<10,5 g/dl para crianças >2 anos e <12 anos; Hb<9,5 g/dl para crianças com idade entre 6

meses e 2 anos e $Hb < 10,1$ g/dl para crianças menores de 6 meses.(6) A trombocitopenia foi definida pela contagem de plaquetas menor que $120.000/mm^3$, e a leucopenia definida como a contagem de leucócitos menor que $3.600/\mu L$.

Os exames clínicos e laboratoriais passaram a ser periodicamente avaliados no Centro. Hemograma e plaquetas foram avaliados a cada 3 meses e ultrassonografia abdominal com a medida do eixo ântero-posterior do fígado e baço a cada 6 meses. A avaliação esquelética foi feita anualmente através de RX da coluna, quadril e fêmur. Todas as radiografias foram avaliadas por um único radiologista de forma cegada e somente foram considerados para a análise os pacientes que apresentaram radiografias dos mesmos ossos ao logo dos 36 meses de acompanhamento e no mês 0.

Para análise estatística dos parâmetros hematológicos e viscerais considerou-se a presença ou ausência de baço.

As avaliações apresentadas de forma anual foram agrupadas em mês 0, 12, 24 e 36, de modo que o mês zero refere-se aos exames realizados imediatamente antes da implementação do PCDT, e os meses 12, 24 e 36 correspondem às avaliações anuais subsequentes.

Os resultados dos desfechos clínicos foram analisados em dois grupos. Grupo 1: pacientes que já estavam em tratamento quando da implementação do PCDT; grupo 2: novos pacientes diagnosticados.

A avaliação e monitorização das informações clínicas e laboratoriais dos pacientes foram gerenciadas por um banco de dados em base de dados Access® especialmente desenvolvido para o Centro.

Um questionário de satisfação foi elaborado para avaliar ao final de cada ano a opinião dos pacientes sobre o funcionamento do serviço. Todos foram respondidos de forma anônima e a confidencialidade foi assegurada.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada através do pacote estatístico SPSS® 15.0 para Windows®. Na análise descritiva foram fornecidas as frequências absolutas e relativas para as variáveis qualitativas com os percentuais e as médias \pm desvio padrão das variáveis quantitativas.

A análise dos escores das medidas hematológicas e de tamanho de fígado e baço, na amostra, nos diferentes tempos de avaliação foi realizada pelo método de ANOVA de uma entrada para dados repetidos. O nível de significância utilizado foi de 5%. Os exames radiológicos foram avaliados e os resultados foram apresentados de forma descritiva.

Considerações éticas

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa CEP do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Brasil).

Resultados

As características dos 25 pacientes são mostradas na Tabela 1.

Grupo 1

No mês 0, o número conhecido de pacientes vivos diagnosticados com a doença de Gaucher no RS era de 20. Destes, 19 estavam em tratamento com

imiglucerase, por um tempo médio de 4,4 anos (0,3 – 9 anos), sendo que um não realizava o tratamento por decisão pessoal. A maioria dos pacientes tratados encontrava-se clinicamente estável. Dos 20 pacientes diagnosticados, 10 (50%) eram do gênero masculino, 17 (85%) do tipo I e 3 (15%) do tipo III. Um paciente foi transferido para outro Estado no final de 2005, e seus dados foram coletados até este período.

A maioria dos pacientes estava clinicamente estável no mês 0 (Tabelas 1, 2, 3 e 4; Figuras 1 e 2). O acompanhamento das variáveis hemoglobina, leucócitos, plaquetas (de pacientes com e sem baço) demonstrou estabilidade durante todo o período de observação (Tabela 2). A evolução semestral do tamanho do fígado (pacientes não esplenectomizados) e do baço demonstrou estabilidade durante o período. A variação do tamanho do fígado e do baço não foi significativa, embora tenha apresentado uma tendência de aumento, que pode ser justificada pelo crescimento das crianças. Não houve diferença significativa para as variáveis analisadas (Figuras 1 e 2, respectivamente), nem para os pacientes sem baço. A avaliação de peso e estatura demonstrou que as crianças continuaram seu crescimento normal e os adultos mantiveram-se estáveis, mesmo com redução de dose de imiglucerase (Tabela 3).

Os estudos radiológicos demonstraram estabilidade das lesões ósseas. As radiografias foram classificadas como normal ou alterada (Tabela 4).

Grupo 2

Do mês 0 ao mês 36, 5 novos pacientes foram diagnosticados (Figuras 3 e 4)

Paciente 1, sexo masculino, esplenectomizado, diagnosticado aos 24 anos de idade, sem alterações hematológicas, com hepatomegalia, com infarto medular nos fêmures e dor óssea; iniciou o tratamento com imiglucerase 30U/kg/infusão aos 27 anos. Logo após o início do tratamento a dose foi reduzida para 15U/kg/infusão por melhora da dor óssea. Permaneceu com os parâmetros hematológicos estáveis (Figuras 3 e 4), com discreta redução de tamanho de fígado e será submetido à colocação de prótese de quadril.

Paciente 2, sexo masculino, foi diagnosticado com 1 mês de idade por icterícia colestática e esplenomegalia, classificado inicialmente como tipo III, iniciando tratamento aos 3 meses de idade com imiglucerase 60u/kg/infusão e permanecendo em tratamento por 8 meses. Entretanto, embora tenha tido melhora hepática e das plaquetas (Figuras 3 e 4), este paciente foi a óbito por envolvimento pulmonar antes de completar 1 anos de idade, mostrando uma evolução compatível com doença de Gaucher tipo II.

Paciente 3, sexo masculino, foi diagnosticado com plaquetopenia e iniciou o tratamento com imiglucerase 15U/kg aos 56 anos de idade. Após 12 meses de tratamento, apesar da discreta melhora da esplenomegalia e das plaquetas, teve sua dose reajustada para 30Ukg/infusão. Entretanto, paciente apresentou reação alérgica grave à infusão e não está em tratamento com TRE desde então.

Paciente 4, sexo masculino, foi diagnosticado aos 8 anos de idade com anemia, plaquetopenia, hepatoesplenomegalia e infarto medular dos fêmures e duas fraturas não patológicas passadas. Iniciou tratamento com imiglucerase 30U/kg/infusão aos 8 anos e teve melhora significativa nos parâmetros hematológicos (Figuras 3 e 4) e viscerais e não apresentou outras fraturas.

Paciente 5, sexo masculino, esplenectomizado, foi diagnosticado aos 49 anos de idade por hepatomegalia e não foi submetido ao tratamento com imiglucerase por decisão pessoal.

Pesquisa de satisfação

A pesquisa de satisfação aplicada no mês 12 (n=16/20), 24 (n=19/22) e 36 (n=16/22) mostrou que todos os pacientes estavam plenamente satisfeitos com o atendimento no Centro.

Adesão ao tratamento

A análise de adesão ao tratamento só foi possível de ser avaliada em nove (47%) dos pacientes na qual todas as informações relativas ao tratamento pré-criação do Centro de Referência estavam disponíveis. Assim, o percentual de adesão ao tratamento antes da criação do Centro foi de 67,6% e aumentou para 89,6% após a implementação.

Consumo de imiglucerase

Na Figura 5 é representado o consumo anual de frascos de 200U de imiglucerase no Rio Grande do Sul antes e após a criação do Centro de Referência. O consumo de imiglucerase após a criação do Centro de Referência teve uma redução aproximada de 38%, o equivalente a US\$ 3 milhões, mesmo com o aumento do número de pacientes tratados.

Discussão

Em função da raridade, da heterogeneidade e da natureza multissistêmica da doença, aliada ao custo de seu tratamento e ausência de evidências de que doses altas sejam mais efetivas, a posologia do medicamento deve ser individualizada, buscando sempre a menor dose clinicamente eficaz de início e de manutenção de tratamento.(13;14)

Estudos recentes de acompanhamento a longo prazo com baixas doses de imiglucerase (dose média de 15 a 30 U/kg a cada 4 semanas) e altas doses (dose média de 80 U/kg a cada 4 semanas) em pacientes adultos demonstrou que o aumento da hemoglobina, plaquetas e melhora das alterações viscerais demonstrou não diferir entre os grupos,(15) Após a implementação do PCDT, com a adequação da dose de imiglucerase, pôde-se observar que todos os parâmetros avaliados (hematológicos, viscerais e esqueléticos) também permaneceram estáveis. Os pacientes com a menor taxa de adesão ao tratamento foram os que permaneceram com anemia e plaquetopenia ao longo dos três anos de acompanhamento. Um paciente, que está em tratamento com 30U/kg/infusão está em investigação para diagnóstico de outras doenças hematológicas associadas. Embora haja associação da doença de Gaucher com a diminuição do número de leucócitos, este achado não foi evidente nos pacientes do Centro, estando presente em apenas um paciente.

Embora a variação do tamanho fígado e baço não tenha sido significativa., a interpretação dessas variáveis apresentou algumas limitações, visto que a ultrassonografia abdominal mostrou apenas um eixo do fígado e do baço, o que impediu a estimativa de volume desses órgãos. Em função disso, hepato e esplenomegalia não puderam ser classificadas. Além disso, alguns

exames não foram realizados no Centro e foram analisados por mais de um avaliador, o que pode ter gerado um viés de aferição.

Em relação à avaliação esquelética realizada, o dado mais relevante a ser observado é de que as alterações ósseas não pioraram, nenhum paciente apresentou fratura patológica, nenhum teve piora de dor óssea mesmo com a redução da dose efetuada a partir da implementação do PCDT. A limitação da análise desta variável foi que muitos pacientes não avaliaram os mesmos ossos nos intervalos de tempo preconizados. Há outras tecnologias mais sensíveis para avaliar as alterações ósseas como a ressonância magnética e tomografia computadorizada, mas a radiografia também se mostrou efetiva.(16)

Em relação aos três novos pacientes diagnosticados após a implementação do Centro, apesar de já terem iniciado o tratamento com doses menores, os resultados dos desfechos avaliados são semelhantes aos que iniciaram com doses maiores e tiveram suas doses reduzidas.

Além da manutenção clínica evidenciada com a redução de dose, a criação do Centro de Referência proporcionou um tratamento continuado, sem faltas, com maior adesão ao tratamento com grande satisfação dos pacientes. Aliada a estes desfechos, o uso racional da imiglucerase permitiu uma economia estimada de aproximadamente U\$3M em 36 meses de acompanhamento, o que permitiu um melhor aproveitamento dos recursos públicos sem prejuízo aos pacientes. Este modelo de serviço e de acompanhamento pode servir de exemplo para outros estados brasileiros e do mundo.

Agradecimentos

Este trabalho recebeu apoio editorial do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS, Brasil) e apoio do Fundo de Incentivo à Pesquisa/Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA).

References

1. Grabowski GA. Recent clinical progress in Gaucher disease. *Curr Opin Pediatr* 17:519-524, 2005.
2. Barton NW et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 324:1464-1470, 1991.
3. 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* 143:975-980, 1976.
4. Beutler E, Grabowski GA. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-hill, 1995.
5. Cox TM. Gaucher disease: understanding the molecular pathogenesis of sphingolipidoses. *J Inherit Metab Dis* 24 Suppl 2:106-121, 2001.
6. Pastores GM et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 41:4-14, 2004.
7. Brady RO, Barton NW, Grabowski GA. The role of neurogenetics in Gaucher disease. *Arch Neurol* 50:1212-1224, 1993.
8. Sidransky E. Gaucher disease: complexity in a "simple" disorder. *Mol Genet Metab* 83:6-15, 2004.
9. Sobreira E, Pires RF, Cizmarik M, Grabowski GA. Phenotypic and genotypic heterogeneity in Gaucher disease type 1: A comparison between Brazil and the rest-of-the-world. *Mol Genet Metab* 90:81-86, 2007.
10. Grabowski GA et al. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med* 122:33-39, 1995.
11. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 2.577 de 27 de outubro de 2006, na edição do DOU nº 216, de 10/11/2006, seção 1, pag 51-66. Aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. In: 2006.
12. Krug B, Schwartz I. Doença de Gaucher: delineando estratégias para promoção do uso racional de imiglucerase no Brasil. 58-59. 2006. Anais do XVIII Congresso Brasileiro de Genética Clínica.
Ref Type: Generic
13. Beutler E. Lysosomal storage diseases: natural history and ethical and economic aspects. *Mol Genet Metab* 88:208-215, 2006.

14. Kesselman I, Elstein D, Israeli A, Chertkoff R, Zimran A. National health budgets for expensive orphan drugs: Gaucher disease in Israel as a model. *Blood Cells Mol Dis* 37:46-49, 2006.
15. de FM et al. Superior effects of high-dose enzyme replacement therapy in type 1 Gaucher disease on bone marrow involvement and chitotriosidase levels: a 2-center retrospective analysis. *Blood* 108:830-835, 2006.
16. Mota RM, Mankin H. Use of plain radiography to optimize skeletal outcomes in children with type 1 Gaucher disease in Brazil. *J Pediatr Orthop* 27:347-350, 2007.

Tabela 1

Características dos pacientes com doença de Gaucher no Centro de Referência de Julho 2003 (mês 0) até Junho 2006 (mês 36) (n=25)*

Tipo da doença^a	
Tipo I	21 (84)
Tipo II	1 (4)
Tipo III	3 (12)
Sexo	
Masculino	15 (60)
Feminino	10 (40)
Idade ao diagnóstico	
< 12 anos	15 (60)
≥ 12 - < 18 anos	3 (12)
≥ 18 anos	7 (28)
Mediana	10
Idade de início de tratamento com imiglucerase	
< 12 anos	14 (58)
≥ 12 - < 18 anos	4 (17)
≥ 18 anos	6 (25)
Mediana	10
Situação do tratamento no mês 36	
Em TRE	21(84)
Sem TRE	2 (8)
Transferência	1 (4)
Óbito	1 (4)
Outro	0
Pacientes esplenectomizados	6 (24)
Média de idade no Mês 36±DP	33.8±15.2

* Julho 2003: 20 pacientes; Junho 2006: 23 pacientes

^a Nenhum dos pacientes com DG tipo I são relacionados. Dos 3 pacientes tipo III, 2 são irmãos.

Tabela 2

Acompanhamento anual das variáveis hemoglobina, leucócitos e plaquetas dos pacientes com doença de Gaucher do Centro de Referência Estadual do Rio Grande do Sul, Brasil (n= 19/24)*

	Mês 0** ($\mu\pm DP$)^a (n=19)	Mês 12($\mu\pm DP$) (n=19)	Mês 24($\mu\pm DP$) (n=19)	Mês 36($\mu\pm DP$) (n=18)***	p
Hemoglobina (g/dL)	12.34 \pm 1.26 (n=17/19)	12.16 \pm 1.44 (n=19/19)	12.31 \pm 1.41 (n=19/19)	12.80 \pm 1.33 (n=18/18)	0,875
Anêmicos^b	3/17	4/19	3 /19	2/18	
Leucócitos (/μL)	6389 \pm 2134 (n=15/19)	6077 \pm 2901 (n=17/19)	6335 \pm 2711 (n=19/19)	6721 \pm 2533 (n=18/18)	0,573
Leucopênicos^c	0 /15	1/19	1 /19	0/18	
Plaquetas (/mm3)	178.688 \pm 109.004 (n=16/19)	226.868 \pm 168.275 (n=19/19)	213.105 \pm 136.895 (n=19/19)	211.888 \pm 118.012 (n=18/18)	0,970
pacientes com baço	158.333 \pm 75.023 (n=15/16)	156.333 \pm 62942 (n=15/19)	155.733 \pm 60483 (n=15/19)	168.866 \pm 68.806 (n=15/18)	
pacientes sem baço	484.000 (n=1/16)	421.100 \pm 222.779 (n=4/19)	370.600 \pm 171.798 (n=4/19)	353.500 \pm 151.352 (n=3/18)	
Plaquetopênicos^d	5 /16	5 /19	4 /19	4/18	

* Todos os 19 pacientes já estavam em acompanhamento no Centro quando da sua implementação. Os cinco pacientes que iniciaram o seu tratamento após, serão analisados separadamente.

** O mês 0 corresponde aos dados dos pacientes imediatamente antes da implementação do Centro de Referência do RS.

***1 paciente transferiu-se para outro estado brasileiro, e deixou de fazer parte do Centro de Referência do RS.

^a Média e desvio padrão

^b Anemia é definida de acordo com as concentrações médias de hemoglobina específicas para idade e gênero: Hb <12g/dl para homens com mais de 12 anos de idade; Hb <11 g/dl para mulheres com mais de 12 anos de idade; Hb < 10,5 g/dl para crianças com idade >2 e <12 anos; Hb <9,5 g/dl para crianças com idade de 6 meses até 2 anos; Hb <10,1 g/dl para crianças com menos de 6 meses de idade.

^c Leucopenia é definida como a contagem de leucócitos <3.600/ μ L.

^d Plaquetopenia é definida como a contagem plaquetária <120.000/mm³.

Tabela 3

Acompanhamento dos pacientes dos pacientes com doença de Gaucher do Centro de Referência Estadual do Rio Grande do Sul, Brasil em relação a peso, altura e dose de imiglucerase anual (n= 19/24)*

	Mês 0** ($\mu \pm DP$) (n=19)	Mês 12($\mu \pm DP$) (n=19)	Mês 24($\mu \pm DP$) (n=19)	Mês 36($\mu \pm DP$) (n=18)***
Peso (kg)	43 \pm 16 (n= 17/19)	45 \pm 15 (n= 18/19)	48 \pm 14 (n= 19)	49 \pm 11 (n= 16/18)
pacientes <18 anos	36 \pm 13 (n= 12/17)	39 \pm 13 (n= 13/19)	41 \pm 11 (n= 12/19)	46 \pm 11 (n= 12/16)
pacientes >18 anos	59 \pm 7 (n= 5/17)	61 \pm 4 (n= 5/19)	62 \pm 7 (n= 7/19)	57 \pm 4 (n= 4/16)
Altura (cm)	146 \pm 19 (n= 15/19)	149 \pm 15 (n= 18/19)	153 \pm 14 (n= 19/19)	156 \pm 13 (n= 18/18)
pacientes <18 anos	138 \pm 19 (n= 10/15)	143 \pm 5 (n= 12/18)	148 \pm 15 (n= 12/19)	154 \pm 15 (n= 12/18)
pacientes >18 anos	162 \pm 6 (n= 5/15)	162 \pm 5 (n= 6/18)	161 \pm 6 (n= 7/19)	160 \pm 5 (n= 6/18)
Média de imiglucerase (U/kg/infusão)	51,8**** \pm 17,4 (n= 19/19)	30,5 \pm 14,9 (n= 19/19)	27,9 \pm 13,8 (n= 19/19)	27,5 \pm 14,0 (n= 18/18)
pacientes < 18 anos	52,6 \pm 19,3 (n= 14/19)	36,9 \pm 13,1 (n= 13/19)	35,0 \pm 11,7 (n= 12/19)	33,3 \pm 13 (n= 12/18)
pacientes > 18 anos	49,6 \pm 12,1 (n= 5/19)	16,7 \pm 6,8 (n= 6/19)	15,7 \pm 6,7 (n= 7/19)	15,8 \pm 7,4 (n= 6/18)
pacientes tipo I	47,6 \pm 11,9 (n= 16/19)	25,0 \pm 7,7 (n= 16/19)	23,7 \pm 8,5 (n= 16/19)	23,0 \pm 8,2 (n= 15/18)
pacientes tipo III	74,0 \pm 27,8 (n= 3/19)	60 (n= 3/19)	50 \pm 17,3 (n= 3/19)	50 \pm 17,3 (n= 3/18)

*Todos os 19 pacientes já estavam em acompanhamento no Centro quando da sua implementação. Os cinco pacientes que iniciaram o seu tratamento após, serão analisados separadamente.

** O mês 0 corresponde aos dados dos pacientes imediatamente antes da implementação do Centro de Referência do RS.

***1 paciente transferiu-se para outro estado brasileiro, e deixou de fazer parte do Centro de Referência do RS.

****Este valor corresponde à média de imiglucerase prescrita aos pacientes imediatamente antes da implementação do Centro de Referência. Logo após a implementação do Centro, a dose foi reajustada para 33,2 \pm 12,8.

Tabela 4

Avaliação radiológica (RX quadril, coluna e fêmur) de 19 pacientes com Doença de Gaucher do Centro de Referência do Rio Grande do Sul, Brasil

	Mês 0** (n=16/19)	Mês 12 (n=19)	Mês 24 (n=19)	Mês 36 (n=18)*
Normal	13/16	13/19	14/19	14/18
Alterado	3/16	6/19	5/19	4/18

*Um paciente transferiu-se para outro estado brasileiro.

Fígado (cm)

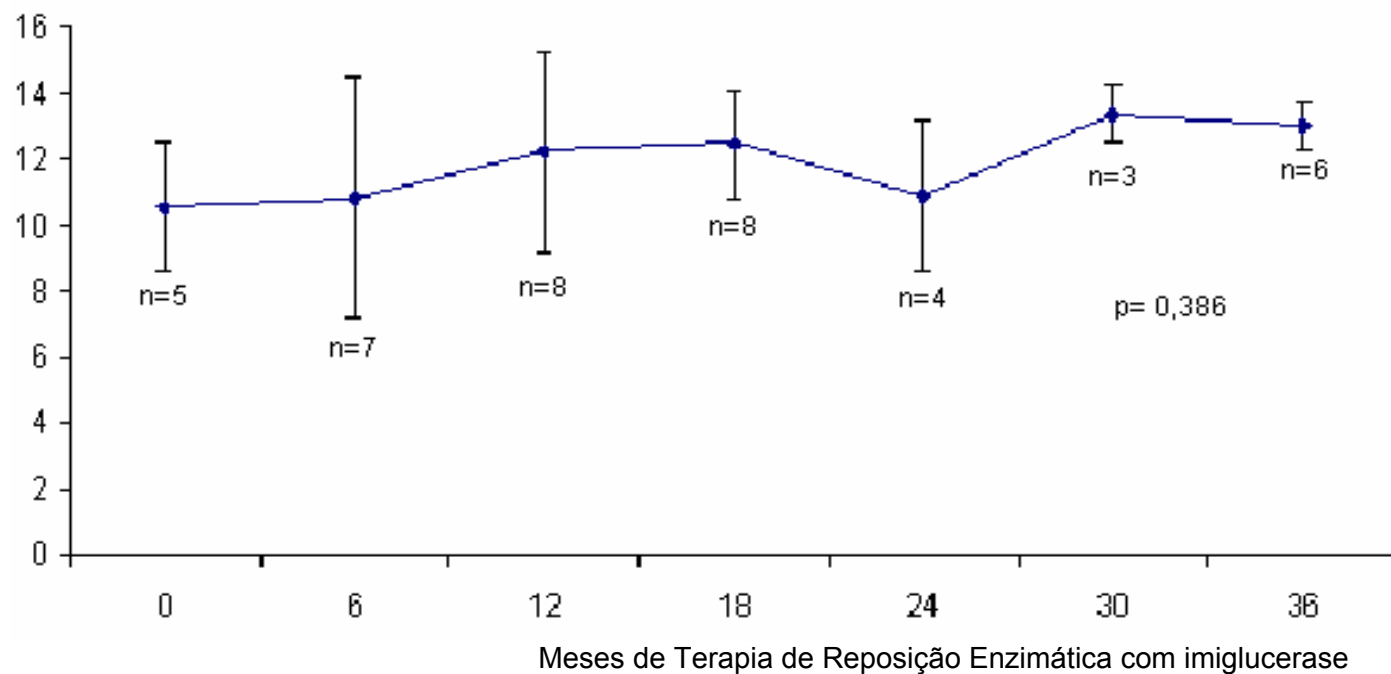


Figura 1

Avaliação do tamanho do fígado (eixo cranio-caudal) nos pacientes com baço que faziam tratamento antes da implementação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas no Centro de Referência do Rio Grande do Sul, Brasil (n=19/20).

Baço (cm)

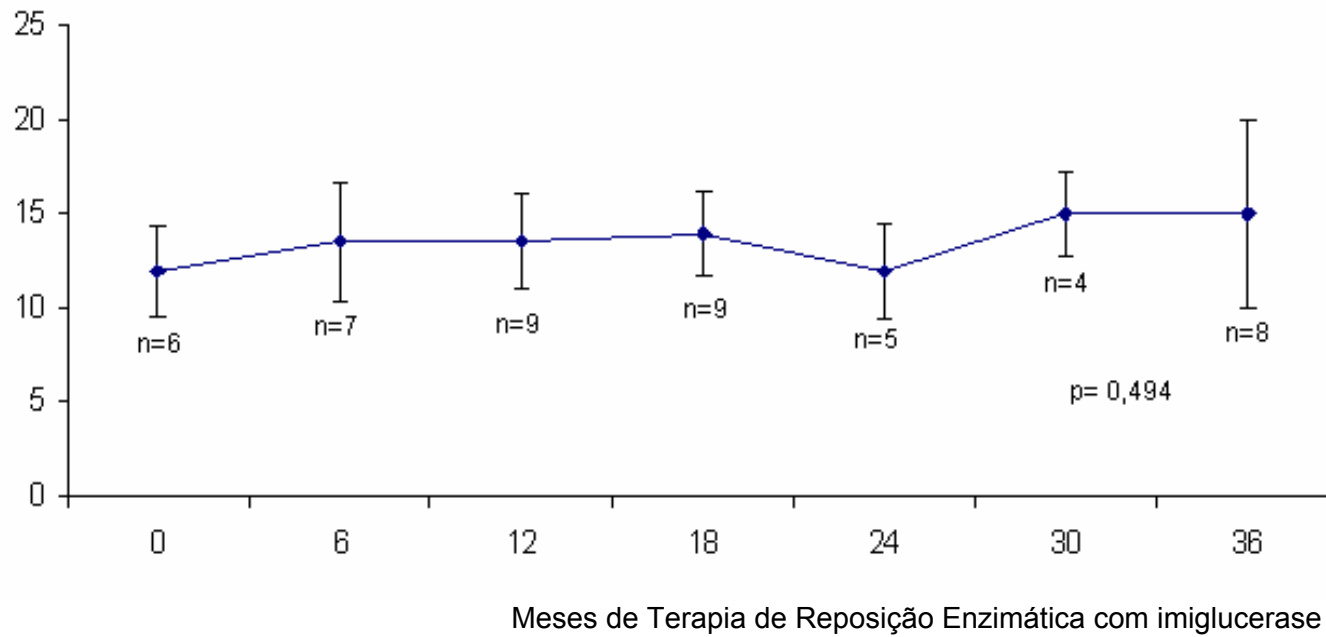
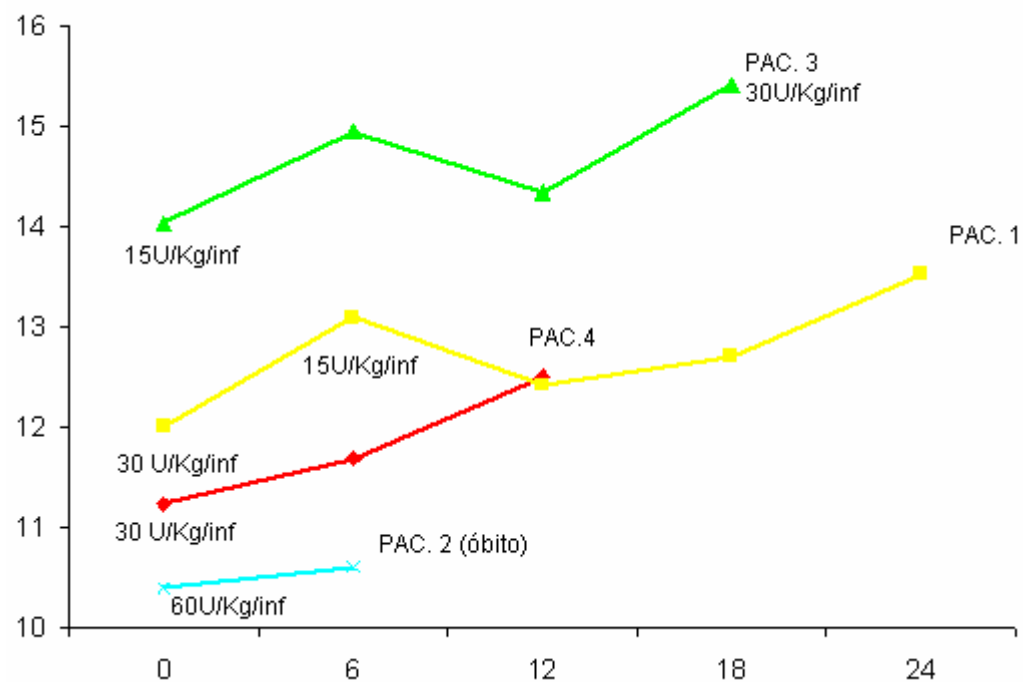


Figura 2

Avaliação do tamanho do baço (eixo cranio-caudal) nos pacientes que faziam tratamento antes da implementação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas no Centro de Referência do Rio Grande do Sul, Brasil (n=15/19).

Hb (g/dL)

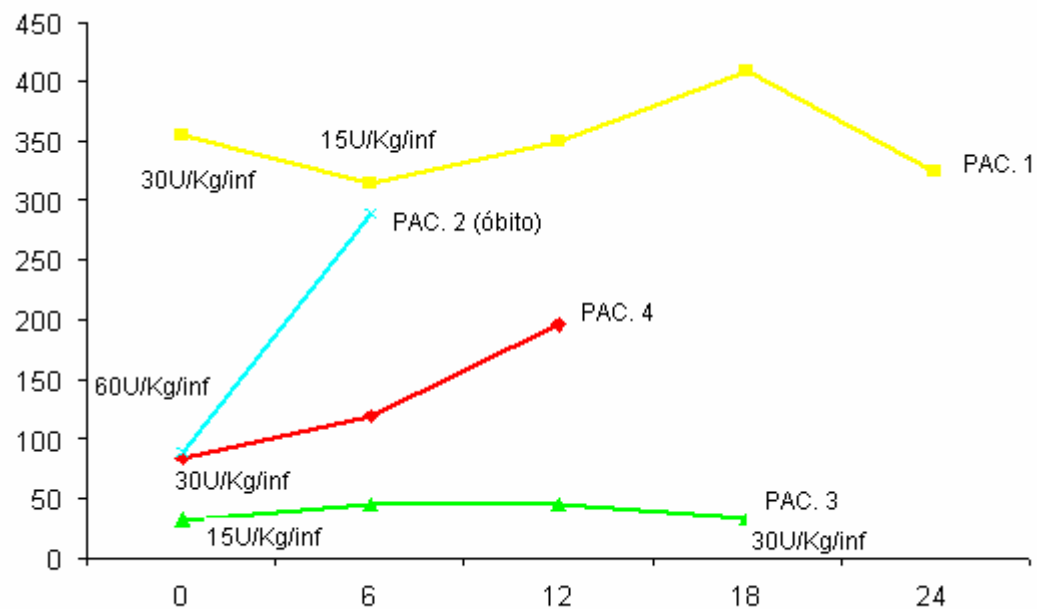


Meses de Terapia de Reposição Enzimática com imiglucerase

Figura 3

Avaliação da hemoglobina dos pacientes incluídos no Centro de referência do Rio Grande do Sul, Brasil, após a implementação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Cada linha representa um paciente e a dose prescrita de imiglucerase. Reajuste de dose, quando houve, está representado na linha.

Plaq (x103 mm3)



Meses de Terapia de Reposição Enzimática com imiglucerase

Figura 4

Avaliação da contagem de plaquetas dos pacientes incluídos no Centro de Referência do RS após a implementação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Cada linha representa um paciente e a dose de imiglucerase prescrita. Reajuste de dose, quando houve, está representado na linha.

Nº frascos (200U)

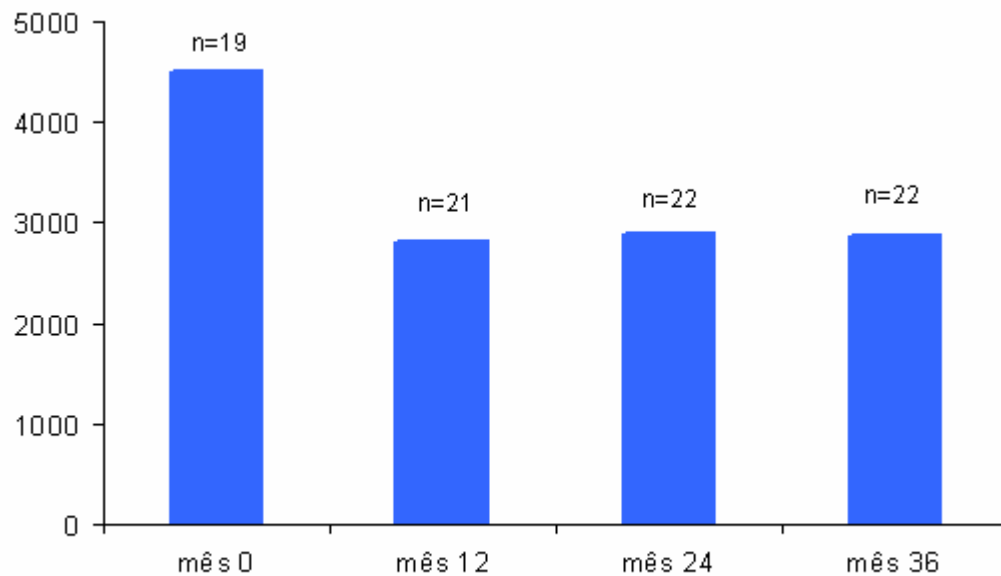


Figura 5

Consumo de imiglucerase antes da implementação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica (mês 0) e depois (meses, 12, 24 e 36) no Centro de Referência do Rio Grande do Sul, Brasil. O número de pacientes em tratamento é representado em cada período.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

A implementação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para doença de Gaucher no Centro de Referência do Rio Grande do Sul foi uma intervenção positiva. Mostrou manutenção da eficácia terapêutica com baixas doses de imiglucerase, melhor adesão ao tratamento, satisfação dos pacientes, além de uma economia estimada aos cofres públicos de U\$ 3M em 36 meses de acompanhamento.

Embora este estudo apresente algumas limitações em função de ser uma doença rara, com um número pequeno de pacientes e sem um grupo controle, este é o primeiro trabalho brasileiro a demonstrar a efetividade do tratamento com imiglucerase em baixas doses.

Outros estudos serão delineados para uma melhor avaliação da redução da dose sobre a doença óssea nos pacientes com doença de Gaucher, a fim de permitir conclusões mais específicas dessa intervenção.

Os resultados obtidos com o presente trabalho poderão servir como embasamento científico para implementação de estratégias semelhantes em outras regiões do país e em outros países em desenvolvimento.

8. ANEXOS

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Doença de Gaucher

Imiglicerase

Portaria SAS/MS nº 449, de 08 de julho de 2002.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Gaucher é a mais comum das glicosfingolipidoses e a primeira a ter tratamento específico através da reposição enzimática. É uma doença hereditária autossômica recessiva que compromete o metabolismo lipídico resultando em acúmulo de glucocerebrosídeo nos macrófagos¹⁻⁹. As principais manifestações clínicas da doença de Gaucher são:

- hepatoesplenomegalia;
- alterações hematológicas: anemia, trombocitopenia e mais raramente leucopenia;
- lesões ósseas;
- comprometimento do sistema nervoso central.

Três formas clínicas são reconhecidas:

- Tipo 1 (não neuropática): também chamada de forma crônica não-neuropática do adulto, é a mais frequente e se manifesta por hepatoesplenomegalia, manifestações hematológicas e graus variados de envolvimento ósseo.
- Tipo 2 (neuropática aguda): forma infantil neuropática é associada com hepatoesplenomegalia, alterações neurológicas graves e morte, usualmente nos primeiros 2 anos de vida.
- Tipo 3 (neuropática subaguda): também chamada forma juvenil, pode ocorrer em qualquer fase da infância e combina aspectos das duas formas anteriores com leve disfunção neurológica lentamente progressiva. Os pacientes que sobrevivem até a adolescência podem viver por muitos anos¹⁻⁹.

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

- E75.2 Outras Esfingolipidoses

3. DIAGNÓSTICO

As típicas células de Gaucher são encontradas na medula óssea, no tecido esplênico ou no tecido hepático. Entretanto células muito similares têm sido descritas em muitas outras doenças²⁻⁴. Assim, o diagnóstico deve ser confirmado pela demonstração de redução da atividade enzimática da beta-glicosidase nos leucócitos abaixo de 10% dos valores normais²⁻⁸.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Há consenso internacional de que doença de Gaucher assintomática não é por si só indicação da terapia de reposição enzimática¹²⁻¹⁶.

A presença dos dois critérios maiores de (a e b) e de pelo menos um dos critérios menores (a a g) são necessários para inclusão neste protocolo.



Equipe Técnica: Paulo D. Picon e Karine Medeiros Amaral
Consultora no Brasil: Patrícia Ashton Prolla
Consultores Internacionais: Ernest Beutler, MD, PhD e Ari Zimran, MD
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

217

4.1. Critérios Maiores

- a) Diagnóstico de doença de Gaucher - tipo 1 ou tipo 3. Na presença da forma clínica tipo 3, deve-se excluir a possibilidade de os sinais neurológicos serem devidos a outra doença;
- b) Comprovação da doença pela demonstração de redução da atividade da enzima beta-glucosidase nos leucócitos menor do que 10% da média dos controles normais. Os valores normais padronizados pelo laboratório executor deverão ser validados pelo Comitê Estadual de Especialistas.

4.2. Critérios Menores

- a) Anemia caracterizada por hemoglobina de até 10 g/dl, excluídas outras causas de anemia;
- b) Plaquetopenia caracterizada por contagem de plaquetas de até 50.000/mm³, excluídas outras causas;
- c) Aumento do tamanho do fígado ou do baço de pelo menos 5 vezes o tamanho normal;
- d) Sinais radiológicos de comprometimento esquelético: nos menores de 18 anos com qualquer lesão como osteopenia, "deformidade em frasco Erlenmeyer", osteoesclerose ou fraturas patológicas; nos maiores de 18 anos é requerida a presença de deformidade ou fratura;
- e) Sintomas gerais incapacitantes: dores ósseas, dor abdominal, fadiga, limitação funcional aeróbica caracterizada por dispnéia aos médios ou grandes esforços ou caquexia;
- f) Crescimento inapropriado: menores de 18 anos com velocidade de crescimento abaixo do percentil 25 ou estatura com menos de 2 desvios padrão para a idade por pelo menos 6 meses;
- g) Comprometimento de outros órgãos: coração, pulmão ou rim.

4.3. Critérios de Doença de Gaucher Grave

Será considerado portador de doença de Gaucher grave aquele paciente que apresentar pelo menos um dos itens abaixo:

- a) doença óssea avançada ou fratura patológica;
- b) tamanho do fígado avaliado por ecografia representando 9% ou mais do peso corporal;
- c) tamanho do baço avaliado por ecografia representando 10% ou mais do peso corporal;
- d) hipertensão porta identificada por eco-Doppler ou por varizes esofágicas à endoscopia digestiva;
- e) contagem de plaquetas igual ou menor do que 50.000/mm³ associada a qualquer tipo de sangramento;
- f) hemoglobina menor do que 8 mg/dl;
- g) acometimento renal ou cardio-pulmonar;
- h) limitação funcional grave caracterizada por doença incapacitante: dispnéia ou dor aos mínimos esforços.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Deverão ser excluídos deste protocolo:

- a) Pacientes portadores da doença de Gaucher tipo 2: forma neuronopática, pois não há evidência de eficácia da imiglucerase nesta condição clínica ²⁻⁶;
- b) Pacientes portadores de doença de Gaucher assintomática.

6. CENTROS DE REFERÊNCIA

Recomenda-se a criação de Centros de Referência Estaduais para avaliação, tratamento e acompanhamento dos pacientes.

As decisões terapêuticas deverão ser adotadas por um Comitê Estadual de Especialistas que deve ser designado pelo Gestor Estadual para tal fim. As funções básicas deste Comitê são as seguintes:

- avaliar todas as solicitações de início de tratamento;
- avaliar todos os casos em que mudanças de dosagens são requeridas pelo médico assistente;
- conferir e validar periodicamente os métodos laboratoriais de diagnóstico;
- criar e gerenciar o Banco de Dados Estadual de Doença de Gaucher, possibilitando, desta forma, a implantação de um Banco de Dados Nacional de Doença de Gaucher.

7. TRATAMENTO

A imiglucerase é a forma modificada por técnica de DNA-recombinante da glicocerebrosidase. Sua reposição produz melhora clínica na doença de Gaucher tipos 1 e 3. Trata-se de medicamento considerado essencial à melhoria da qualidade de vida dos portadores sintomáticos e, por isso, foi incluído pelo Ministério da Saúde do Brasil no rol dos Medicamentos Excepcionais do SUS.

Em função de ser doença rara, a evidência da melhora dos pacientes, apesar de ter sido demonstrada em um ensaio clínico pequeno, foi considerada suficiente pela agência reguladora norte-americana, o FDA. A permissão para comercialização do fármaco nos EUA ocorreu mesmo sem ter o laboratório fabricante realizado, como de praxe, ensaios clínicos de fase III que permitissem o cálculo de dose mínima eficaz. Assim, a dose utilizada na maioria dos países ficou sendo a preconizada por esse pequeno estudo, ou seja: 60 U/kg a cada 15 dias.

O relatório do *International Collaborative Gaucher Group Registry* (ICGG) de 1995 sugeriu que a velocidade da resposta hematológica tem relação direta com a dose de imiglucerase utilizada. Entretanto, a taxa de redução do volume hepático e esplênico observada nessa série de casos de quase 1.000 pacientes foi igual após 12 meses de tratamento¹⁶. Autoridades no assunto afirmam que 120 U/kg/mês é uma dose desnecessariamente elevada para a maioria dos pacientes¹⁷⁻¹⁹. Os autores são categóricos ao afirmar que mesmo a presença de comprometimento ósseo, por si só, não justifica a utilização de doses maiores¹⁸⁻²². Esquemas de doses menores (30 U/kg/mês) administrados com maior frequência (3 vezes por semana) têm demonstrado similar eficácia na prevenção de fraturas¹⁹⁻²². A incidência de falha ou ausência de resposta hepática ou esplênica é semelhante com doses de 15, 30 ou 130 U/kg/mês²³.

Em 1997, Beutler publicou uma revisão sistematizada de toda a literatura disponível, demonstrando que não existe correlação entre aumento de doses (15, 30 e 130 U/kg/mês) e redução da taxa de falha do tratamento. Nesse estudo, a variação de dose de 30 a 130 U/kg/mês não evidenciou qualquer diferença na taxa de resposta clínica²³.

Em 1996, a Conferência de Doença de Gaucher do Instituto Nacional de Saúde dos EUA, o *National Institute of Health* (NIH), concluiu com a seguinte frase: "O alto custo do tratamento torna imperativo determinar a menor dose efetiva, inicial e de manutenção, a dose de melhor custo-efetividade para resposta clínica, definir que indicações clínicas são apropriadas para tratamento e estabelecer métodos uniformes para otimizar as medidas de desfechos clínicos"²⁴.

Em 1998, Grabowski *et al.* apresentaram uma análise dos seus 175 casos mais os 83 casos do ICGG. Com base na análise após 6 e 12 meses de tratamento dos 175 casos, os autores escreveram: "Estes dados demonstram que não existe consistência na relação entre aumento da dose e eficácia, com doses entre 5 e 60 U/kg a cada 2 semanas. A grande maioria dos pacientes recebeu doses entre 15 e 60 U/kg a cada 14 dias e estas doses produziram, na essência, resultados idênticos". Quando os autores incluíram na análise os outros 83 pacientes, apareceu uma tendência indicativa de que a maior redução do volume esplênico seria obtida com doses acima de 15-30 U/kg a cada 2 semanas, somente no sexto mês de tratamento. Entretanto, após 12 meses, a resposta esplênica foi idêntica à observada com o volume hepático, ou seja, não houve diferença entre as diferentes dosagens²⁵.

A resposta do tecido ósseo à reposição enzimática é muito mais lenta. Atenuação óssea e mesmo fraturas podem ocorrer nos locais de lesões antigas, inclusive nos pacientes tratados com doses altas por longos anos²⁶. Beutler comparou os dados apresentados por Rosenthal *et al.*²⁶ com os do grupo de Elstein *et al.*¹⁹: o primeiro grupo de autores administrou 130 U/kg/mês e o segundo, 30 U/kg/mês. Não houve diferença na resposta óssea avaliada por espessamento da cortical óssea em ambos os grupos de tratamento²³.

Esquemas de doses menores (30 U/kg/mês) administrados com maior frequência (3 vezes por semana) têm demonstrado similar efetividade¹⁸⁻²² e eficácia na prevenção de fraturas²².

No Canadá, a dose média de início de tratamento com imiglucerase, em 1999, foi de 66,4 U/kg/mês²⁷. Em 2000, o grupo do NIH admitiu pela primeira vez que a dose eficaz mínima para as manifestações não esqueléticas pode ser atingida tanto com esquemas de doses menores (15 U/kg a cada 14 dias) quanto com os de doses maiores (60 U/kg a cada 14 dias). Segundo os



autores, a dose limiar de resposta dos macrófagos parece ser 10 a 15 U/kg a cada 2 semanas^{28,29}.

Assim, neste Protocolo de tratamento, recomenda-se que a reposição enzimática com imiglucerase na doença de Gaucher deva iniciar com a menor dose eficaz (15 U/kg a cada 15 dias ou, a critério do médico, 2,5 U/kg 3 vezes por semana)^{23,29-31}.

Aumentos de doses para 30 U/kg a cada 15 dias serão permitidos nos casos em que nenhuma resposta puder ser observada nos parâmetros hematológicos, hepático ou esplênico após 6 meses de tratamento ou após 12 meses para pacientes com alterações ósseas.

Doses iniciais de 30 U/kg a cada 15 dias também serão recomendadas para crianças com menos de 12 anos ou para adolescentes em fase de crescimento com até 18 anos de idade. A utilização de 60 U/kg a cada 15 dias fica recomendada somente aos casos de doença grave. Os pacientes com doença de Gaucher tipo 3 poderão receber tratamento individualizado, a critério do Comitê Estadual de Especialistas nomeado pelo Gestor Estadual (ver item 6). Todos os pacientes utilizando doses de 60 U/kg a cada 15 dias deverão ser reavaliados a cada 6 meses com vistas à otimização da dose. Nos pacientes com doença do tipo 3, a melhora neurológica é improvável e de difícil aferição. Assim, a melhora clínica mensurável e norteadora de otimização de dose passa a ser a hematológica, hepática ou esplênica e recomendada a cada 6 meses.

7.1. Fármaco

Imiglucerase 200 U ou 400 U por frasco: o produto é liofilizado e deve ser diluído inicialmente em 5 ou 10 ml de água estéril. Após, diluir os 5 ou 10 ml da solução, que deverá ser absolutamente cristalina, em 100 ou 200 ml de solução fisiológica a 0.9%³⁰⁻³¹.

7.2. Esquemas de Administração

Em função da possibilidade de ocorrência de fenômenos alérgicos, a administração do fármaco deve ser realizada em ambiente hospitalar, sob supervisão médica, em Centro de Referência designado pelo Gestor Estadual para tal fim. Após o primeiro ano de tratamento, a critério do médico responsável, o tratamento domiciliar, supervisionado e após treinamento, poderá ser permitido por solicitação dos familiares³².

7.2.1. Pacientes adultos (maiores de 18 anos) sem critérios de doença grave

Recomenda-se iniciar com infusão intravenosa de 15 U/kg a cada 15 dias.

Critério para aumento da dose: a ausência de resposta clínica, hematológica, hepática, esplênica ou de sintomas, após 6 meses de tratamento, justifica o aumento da dose para 30 U/kg a cada 15 dias.

7.2.2. Pacientes com até 12 anos sem critérios de doença grave e pacientes com 12 a 18 anos com crescimento inapropriado

Recomenda-se iniciar com infusão intravenosa de 30 U/kg a cada 15 dias³³.

Critério para aumento da dose: a ausência de resposta clínica, hematológica, hepática, esplênica ou de sintomas, após 6 meses de tratamento, pode justificar o aumento da dose para 60 U/kg a cada 15 dias. Para tanto, o paciente deverá ser avaliado pelo comitê de especialistas dos Centros de Referência e requerer relatório médico demonstrando cumulativamente:

- nenhum aumento da hemoglobina após 6 meses de tratamento;
- nenhum aumento na contagem de plaquetas após 6 meses de tratamento;
- nenhuma redução do tamanho do fígado ou do baço no exame ultra-sonográfico após 6 meses de tratamento;
- nenhuma alteração na frequência e intensidade dos sintomas ósseos e/ou sinais de piora das alterações radiológicas após 12 meses de tratamento.

7.2.3. Pacientes com doença grave ou com doença tipo 3

Recomenda-se iniciar com infusão intravenosa de 60 U/kg a cada 15 dias. A critério do médico assistente, outra alternativa é administrar 10 U/kg intravenosamente, 3 vezes por semana.

Esta é a dose máxima permitida por este Protocolo de tratamento, pois não há evidência de que doses maiores aumentem a eficácia do tratamento.

7.3. Otimização da Dose

Após melhora clínica e desaparecimento dos sinais de gravidade, todos os pacientes graves deverão ser reavaliados para redução da dose para 30 U/kg a cada 15 dias e, posteriormente, para 15 U/kg a cada 15 dias. Da mesma forma, após crescimento ósseo, as crianças e adolescentes também deverão ter seu esquema de tratamento otimizado de acordo com os critérios dos itens 7.2.1. a 7.2.3..

7.4. Tempo de Tratamento

O tratamento preconizado deverá ser mantido por toda a vida, podendo haver redução da dosagem a critério clínico e considerando a evolução clínica favorável do paciente. A dose mínima recomendada é de 10 U/kg a cada 15 dias.

8. MONITORIZAÇÃO

8.1. Nos primeiros 2 anos

- a cada 3 meses: avaliação hematológica;
- a cada 6 meses: ultra-sonografia abdominal com estimativa do tamanho do fígado e baço;
- aos 12 meses: reavaliação radiológica (nos casos com lesões ósseas).

8.2. Após 2 anos de tratamento

- avaliação hematológica e ultra-sonográfica a cada 6 meses ou, nos casos com boa evolução, revisão anual;
- avaliação radiológica anual ou a critério médico, dependendo da presença de lesões ósseas;

A ressonância nuclear magnética deve ser reservada para casos especiais como: paciente adulto com sintomas esqueléticos persistentes, ou paciente com mais de 30% de área comprometida com rarefação óssea ao estudo radiológico.

8.3. Resposta Clínica

Resposta clínica é caracterizada como a presença de um ou mais dos itens abaixo após pelo menos 6 meses de tratamento (pressupondo que não houve piora de nenhum destes parâmetros):

- qualquer aumento da hemoglobina;
- qualquer aumento da contagem de plaquetas;
- qualquer redução do tamanho do fígado;
- qualquer redução do tamanho do baço;
- redução das dores ósseas;
- melhora da capacidade funcional;
- qualquer melhora radiológica das alterações ósseas após 12 meses.

Após melhora dos parâmetros hematimétricos, pode-se tentar redução das doses para a dose mínima eficaz individualizada. Não havendo resposta adequada, aumentos de doses deverão ser decididos pelo Comitê Estadual de Especialistas designado pelo Gestor Estadual.

9. BENEFÍCIOS ESPERADOS

- melhora da capacidade funcional aeróbica;
- redução da hepatoesplenomegalia;
- redução do hiperesplenismo e da dor óssea;
- melhora da qualidade de vida.



10. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991;324:1464-70.
2. Beutler E. Modern diagnosis and treatment of Gaucher's disease. *Am J Dis Child* 1993;147:1175-83.
3. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher Disease. In: Scriver CR, Jeffers JD, Gavert G, Englis MR, McCurdy P. Eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill Publishing Company;1995. p.2641.
4. The Merk Manual of Diagnosis and Therapy. Section 2. Endocrine and Metabolic Disorders. chap.16 Hypolipidemia and Lipidoses. 1999.
5. Moscicki RA, Taunton-Rigby A. Treatment of Gaucher's Disease. *N Engl J Med* 1993;328:1564-65.
6. Scriver CR, Stanbury JB, Wyngaarden JB, Frederikson DS. Eds. *The Methabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7ed. McGraw-Hill. Intern.Edition. 1995.
7. 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* 143:975;1976.
8. Beutler E, Kuhl W, Trinidad F, Teplitz R, Nadler H. Beta-glucosidase activity in fibroblasts from homozygotes and heterozygotes for Gaucher's disease. *Am J Hum Genet* 23:62;1971.
9. Grabowski, GA, Leslie N, Wenstrup R. Enzyme therapy for Gaucher disease: The first five years. *Blood Rev* 1998;12:115-33.
10. Morales L. Gaucher's disease: a review. *Ann Pharmacother* 1996;30:381-8.
11. Scriver CR, Stanbury JB, Wyngaarden JB, Frederikson DS. Eds. *The Methabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7ed. McGraw-Hill. Intern.Edition. 1995.
12. Beutler E, Demina A, Laubscher K, Garver P, Gelbart T, Balicki D, Vaughan L. The clinical course of treated and untreated Gaucher Disease. A Study of 45 patients. *Blood Cells Mol. Dis* 1995;21:86-108.
13. Beutler E. Economic malpractice in the treatment of Gaucher's Disease. *Am J Med* July 1994:1-2.
14. Elstein D, Granovsky-Grisaru S,Rabinowitz R, et al. Use of enzyme replacement therapy for Gaucher disease during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1509-12.
15. Figueroa, ML, Rosenbloom, BE, Kay AC, Garver P, Thurston DW, Kozioi JA, Terri Gelbart BS e Beutler E. A less costly regimen of alglucerase to treat Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1992;327:1632-36.
16. International Collaborative Gaucher Group Registry. Dosage Regimens of Alglucerase in Gaucher Disease: A Comparison on the Rate and External of Clinical Response. *ICGG Registry Update* 1995;1-11.
17. Beutler E. Treatment regimens in Gaucher's disease. *Lancet* 1995;346:581-2
18. Zimran A, Elstein D, Levy-Lahad E, Shoshana Z, Hadas-Halpern I, Bar-Ziv Y, et al. Replacement therapy with imiglucerase for type 1 Gaucher's disease. *Lancet* 1995;345:1479-80.
19. Elstein D, Hadas-Halpern I, Itzhaki M, et al. Effect of low-dose enzyme replacement therapy on bones in Gaucher disease patients with severe skeletal involvement. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 1996;22:104-11.
20. Elstein D, Abrahamov A,Hadas-Halpern I, et al. Low-dose low-frequency imiglucerase as a starting regimen of enzyme replacement therapy for patients with Gaucher disease. *Q J Med* 1998;91:483-88
21. Sidransky E, Ginns EI, Westman JA, et al. Pathological fractures may occur in Gaucher patients receiving enzyme replacement therapy. *Am J Hematol* 1994;47:247-49.
22. Cohen IJ, Katz K, Komreich L, et al. Low-dose high-frequency enzyme replacement therapy prevents fractures without complete suppression of painful bone crisis in patients with severe juvenile onset type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol. Dis.* 1998;24:296-302
23. Beutler E. Enzyme replacement therapy for Gaucher's disease. *Baillieres Clin Haematol* 1997;10:751-63.
24. NIH Tecnology Assessment Panel on Gaucher Disease. Gaucher Disease- current issues in diagnosis and treatment. *JAMA* 1996;275:548-53
25. Grabowski GA, Leslie N, Wenstrup R. Enzyme therapy for Gaucher disease: the first 5 years. *Blood Review* 1998;12:115-33.
26. Rosenthal DI, Doppelt SH, Markin HJ, Dambrosia JM, Xavier RJ, McKusick KA, et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher Disease: Skeletal responses to Macrophage-targeted glucocereosidade. *Pediatrics* 1995;96: 629-37.
27. International Collaborative Gaucher Group Registry. 1999 Canadian annual report. Gaucher registry 1999.
28. Altarescu G. Schifffmann R, Parker CC, Moore DF, Kreps C, Brady RO, Barton NW. Comparative efficacy of dose regimens in enzyme replacement therapy of Type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol. Dis.* 2000;26:285-90.
29. Beutler E. Commentary: dosage-response in the Treatment of Gaucher disease by enzyme Replacement Therapy. *Blood Cells Mol. Dis.* 2000;26:303-6.
30. Michael R Riley, editor. *Drugs Facts And Comparisons*. 55th Edition. St. Louis: Missouri;2001 p.362.
31. Paul Walsh, editor. *Physicians Desk Reference*. 55th Edition. Montvale, New Jersey;2001 p.1325.
32. Zimran A, Hollak CEM, Abrahamov A, van Oers MHJ, Kelly M, Beutler E. Home treatment with intravenous enzyme replacement therapy for Gaucher Disease: An international collaborative study of 33 patients. *Blood* 1993;82:1107-09.
33. Kaplan P, Mazur A, Manor O, Charrow J, Esplin J, Grible J, Weinreb NJ. Acceleration of retarded growth in children with Gaucher disease after treatment with alglucerase. *J Pediatr* 1996;129:149-53.

Termo de Consentimento Informado

Imiglucerase

Eu, _____ (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso do medicamento **imiglucerase**, preconizado para o tratamento da **doença de Gaucher**.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis decorrentes.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento imiglucerase pode trazer os seguintes benefícios no tratamento da doença de Gaucher:

- melhora da capacidade funcional aeróbica;
- redução da hepatoesplenomegalia, do hiperesplenismo e da dor óssea.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- medicação classificada, na gestação, como categoria C (significa que risco para bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- inexistência de estudos para avaliar potencial de desenvolver câncer, mutações genéticas e danos à fertilidade;
- possibilidade de desenvolvimento, durante ou após a infusão, de sintomas de alergia ao medicamento: coceiras, febre, urticária, inchaço na face e garganta, desconforto no peito, sintomas respiratórios e pressão baixa;
- possibilidade de desconforto, coceiras, ardência, inchaço ou abscesso estéril no local da venopunção (efeitos adversos relacionados à via de administração);
- ocorrência de náuseas, vômitos, dor abdominal, cólicas abdominais, diarreia, erupções cutâneas, cansaço, dor de cabeça, febre, calafrios, tonturas, dor nas costas e inchaço temporário de extremidades.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento para fins de pesquisa desde que assegurado o anonimato.

Declaro ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.



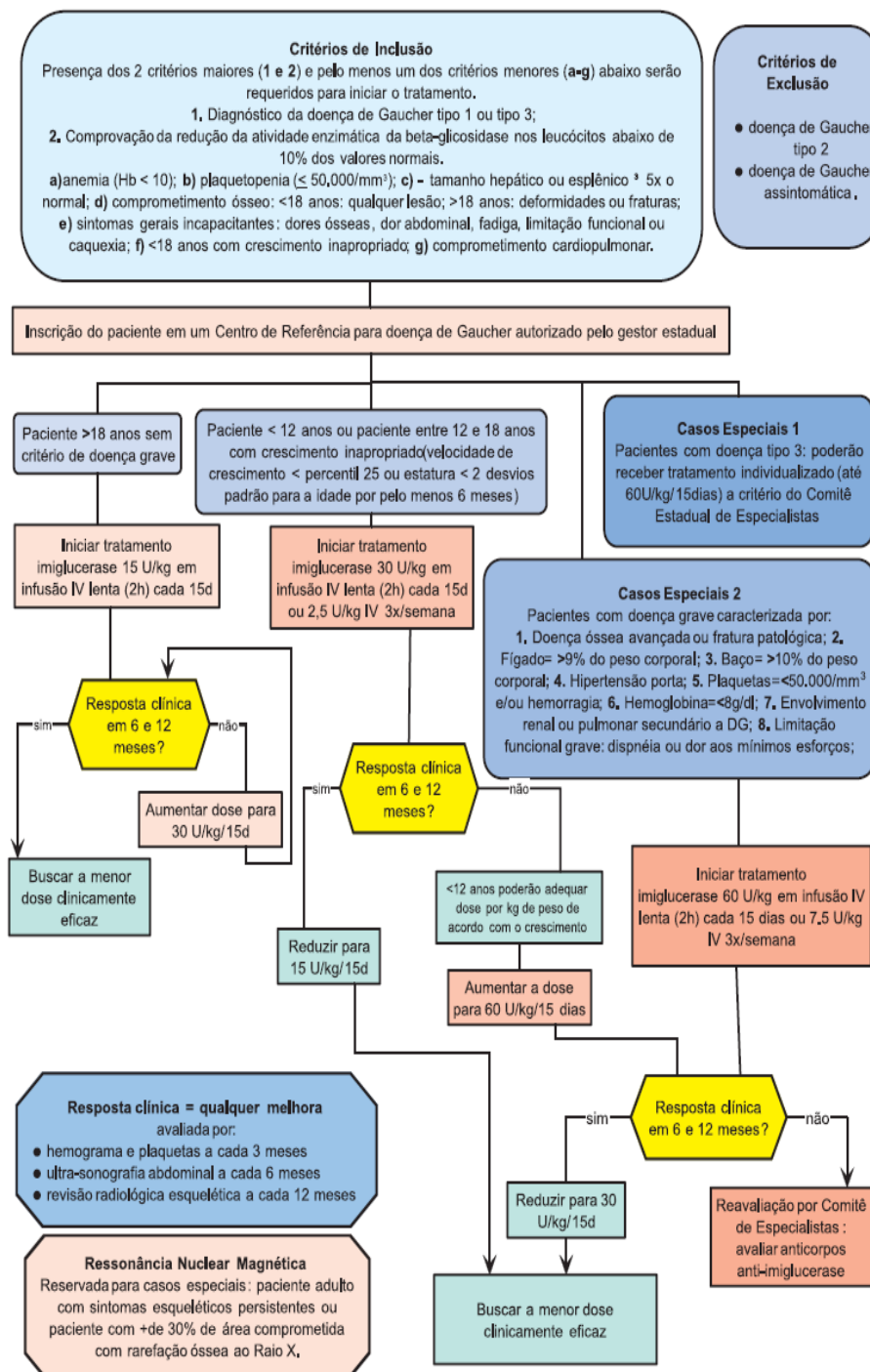
Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - Medicamentos Excepcionais

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
_____ Assinatura e carimbo do médico		_____ Data

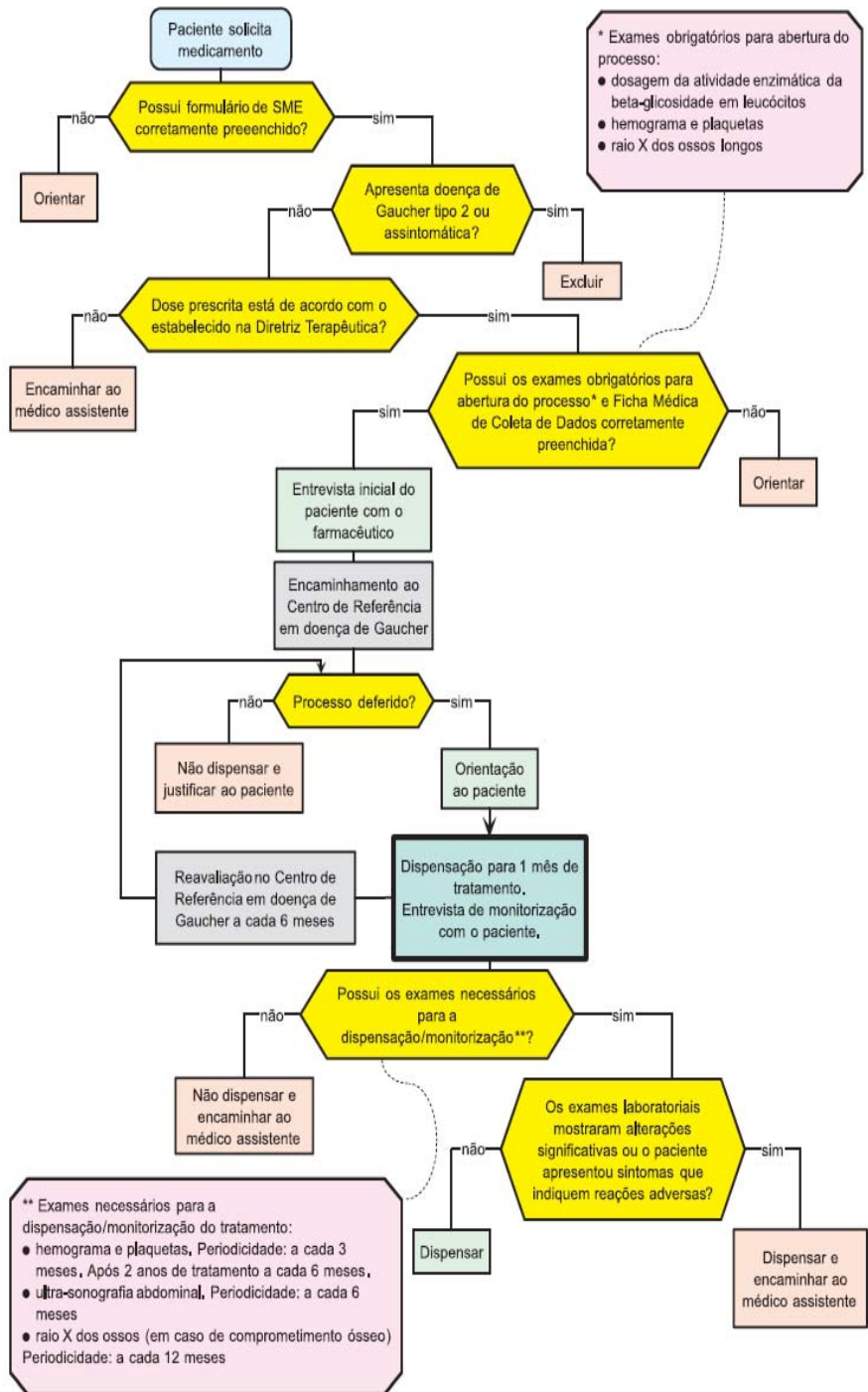
Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.

**Fluxograma de Tratamento da Doença de Gaucher
Imiglucerase**



**Fluxograma de Dispensação de Imiglucerase
Doença de Gaucher**



Ficha Farmacoterapêutica

Doença de Gaucher - Imiglucerase
 * anexar Ficha Médica de Coleta de Dados

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Documento de identidade: _____
 Sexo: Masculino Feminino Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____
 Endereço: _____
 Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____
 Médico Responsável: _____ CRM: _____ UF: _____
 Endereço: _____
 Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. Tipo da doença: 1 2 3 (consultar Ficha Médica de Coleta de Dados)

2.2. Possui outras doenças diagnosticadas ? não sim → Quais ?

2.3. Faz uso de outras medicações ? não sim → Quais ?

Com prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Sem prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

2.4. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

- não
 sim → Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

- 2.5. Faz uso de bebidas alcoólicas? não
 sim → Com que frequência? _____

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO:

Registro dos exames laboratoriais

Exames	Inicial	3º mês	6º mês	9º mês	12º mês
Data					
Hemoglobina					
VCM					
Leucócitos					
Neutrófilos					
Linfócitos					
Plaquetas					

- 3.1. Apresentou sintomas que indiquem reações adversas?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar ao médico assistente. Quais?

Reações adversas: 1) desconforto abdominal, 2) diminuição da pressão sanguínea, 3) diminuição da frequência urinária, 4) tontura, 5) dor de cabeça, 6) náusea, 7) prurido, 8) rash

Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro

- 3.2. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?
 não sim

Quando?	Qual (ais)?	Dose



4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

Observações:

Ficha Médica de Coleta de Dados

Doença de Gaucher - Imiglucerase

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
Filiação: _____
pai: _____
mãe: _____
Data de nascimento : ____ / ____ / ____
Cidade/Estado de nascimento: _____
Cidade/Estado de residência: _____

2. DADOS CLÍNICOS

- 2.1. Idade de aparecimento dos primeiros sintomas: _____ anos
2.2. Idade ao diagnóstico da doença de Gaucher: _____ anos
2.3. Tipo da doença: 1 2 3
2.4. Diagnóstico:
 clínico
 bioquímico: atividade beta-glicosidase = _____
 molecular: genótipo alelo 1 _____ alelo 2 _____
2.5. Sinais/sintomas ao diagnóstico
 retardo de crescimento/baixa estatura
 esplenomegalia
 hepatomegalia
 anemia
 trombocitopenia
 alterações ósseas ao Raio X. Descrever: _____
 comprometimento pulmonar. Descrever: _____
 déficit cognitivo
 regressão neurológica
 fadiga/prostração
2.6. Centro/local do diagnóstico: _____
2.7. Médico responsável pelo diagnóstico: _____

3. DADOS DA TERAPIA MEDICAMENTOSA

- 3.1. Idade ao início do tratamento: _____ anos
3.2. Centro/local do tratamento: _____
3.3. Médico responsável pelo tratamento: _____
3.4. Dose e frequência de uso inicial de imiglucerase : _____ U/kg a cada _____ dias
3.5. Dose e frequência de uso atual de imiglucerase : _____ U/kg a cada _____ dias



3.6. Indique quais dos sintomas abaixo responderam ao tratamento (melhora) e em quanto tempo

Sintoma	Tempo para a Resposta (em meses)
<input type="checkbox"/> esplenomegalia	
<input type="checkbox"/> hepatomegalia	
<input type="checkbox"/> anemia	
<input type="checkbox"/> trombocitopenia	
<input type="checkbox"/> retardo de crescimento/baixa estatura	
<input type="checkbox"/> déficit cognitivo	
<input type="checkbox"/> alterações ósseas ao Raio X. Descrever:	
<input type="checkbox"/> comprometimento pulmonar. Descrever:	
<input type="checkbox"/> regressão neurológica	
<input type="checkbox"/> fadiga/prostração	

3.7. Alguma vez teve algum efeito adverso durante ou após a infusão de imiglucerase?

- não
 sim → Descrever o(s) evento(s) adverso(s):

3.8. Alguma vez precisou usar pré-medicação para evitar efeito adverso à infusão?

- não
 sim → Descrever nome e dose da(s) medicação(ões) usada(s):

4. DADOS DE EXAMES LABORATORIAIS

4.1. Foi submetido a pesquisa de anticorpos anti-imiglucerase?

- sim
 não → passar para as perguntas do item 5 (Dados complementares).

4.2. Quando foi realizada a primeira dosagem de anticorpos anti-imiglucerase?

Data: __/__/__

4.3. Qual foi a titulação? _____

4.4. Quando foi realizada a última dosagem de anticorpos anti-imiglucerase?

Data: __/__/__

4.5. Qual foi a titulação? _____

5. DADOS COMPLEMENTARES

5.1. História familiar positiva para DG? sim não

5.2. Outros familiares em tratamento para doença de Gaucher? sim não

Indicar nome(s) e grau de parentesco _____

5.3. Consangüinidade na família?

- entre os pais do paciente
 entre os avós do paciente
 entre outros familiares: descrever _____

Guia de Orientação ao Paciente

Imiglucerase

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCES DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE DOENÇA DE GAUCHER, QUE, SE TRATADA ADEQUADAMENTE, EVITA O APARECIMENTO DE DIVERSAS COMPLICAÇÕES.

1. ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento no refrigerador, mas lembre-se, ele não deve ser congelado.
- Mantenha o medicamento fora do alcance de crianças.

2. NA HORA DE APLICAR O MEDICAMENTO

- **As primeiras aplicações devem ser feitas no hospital, sob supervisão médica, por risco de aparecimento de alergias.** O médico é quem irá determinar a partir de que momento você poderá aplicar o medicamento em casa.
- Procure saber com clareza todos os passos para a aplicação por perfusão intravenosa do medicamento com seu médico ou profissional de enfermagem, bem como a forma de preparo do mesmo.
- Só prepare o medicamento na hora do uso e descarte a porção que não foi usada.

3. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS QUE PODEM SURTIR

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis.
- No local de aplicação podem surgir coceira, sensação de queimadura, inchaço ou formação de abscesso.
- Podem ocorrer mal-estar, coceiras, vermelhidão, angioedema, desconforto torácico, alterações respiratórias e pressão baixa. Isto pode significar uma reação alérgica ao medicamento. Se sentir algum destes sintomas, interrompa o tratamento e entre imediatamente em contato com seu médico.
- Outros efeitos que podem aparecer incluem náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, erupção na pele, cansaço, dor de cabeça, febre, arrepios e vertigem.
- Se outros sintomas aparecerem, comunique ao médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu médico.

4. USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde. Pode ser perigoso à sua saúde.

5. REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre o que o medicamento está fazendo no seu organismo. Em alguns casos pode ser necessário ajustar a dose.



6. PARA SEGUIR RECEBENDO A MEDICAÇÃO

Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:

- receita médica;
- documento de identidade;
- exames de laboratório:
 - a cada 3 meses: hemograma completo e contagem de plaquetas
 - a cada 6 meses: ultra-sonografia abdominal
 - a cada 12 meses: raio X dos ossos longos

Ao final de 2 anos de tratamento, apresentação a cada 6 meses.

7. EM CASO DE DÚVIDAS

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com seu médico ou farmacêutico do SUS.

8. OUTRAS INFORMAÇÕES



IMPORTANTE: LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA ATÉ SUA CASA.

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO, DEVOLVA-O À FARMÁCIA.



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

Projeto: 04-466

Pesquisadores:

PAULO DORNELLES PICON

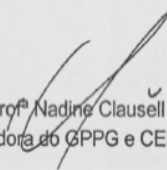
IDA VANESSA SCHWARTZ

BARBARA CORRÉA KRUG

Título: AVALIAÇÃO DA IMPLEMENTAÇÃO DO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA DOENÇA DE GAUCHER NO CENTRO DE REFERÊNCIA ESTADUAL: IMPACTO SOBRE OS PACIENTES E SOBRE O SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Toda e qualquer alteração do Projeto deverá ser comunicada ao CEP/HCPA. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores.

Porto Alegre, 25 de fevereiro de 2005.


Profª Nadine Clausell
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA