

Diretrizes Brasileiras para
Diagnóstico e Tratamento da
Doença de Niemann-Pick tipo C

Outubro/2019



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2019 Ministério da Saúde.

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

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contraindicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.



Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da Conitec – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



APRESENTAÇÃO

A presente proposta de Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Niemann-Pick tipo C foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da Conitec e apresentada aos membros do Plenário da Conitec, em sua 82ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

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

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da Conitec presentes na 82ª reunião do plenário, realizada nos dias 09 e 10 de outubro de 2019, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.



DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA DE NIEMANN-PICK TIPO C

1. INTRODUÇÃO

A doença de Niemann-Pick tipo C (NPC), é uma doença de depósito lisossomal neurovisceral, podendo afetar vísceras e cérebro. É causada por defeito no transporte intracelular de colesterol e glicosíngolípídeos (1). A doença geralmente ocorre por mutações no gene *NPC1*, mas também podem ocorrer mutações no gene *NPC2*, sendo em ambos os casos herdada de forma autossômica recessiva. A maioria dos indivíduos são heterozigotos compostos com mutações exclusivas da família (1). A incidência da doença foi calculada como 1: 120.000 (2), embora publicação recente sugira que esta estimativa possa ser subestimada (3). De acordo com relatório da Orphanet de 2019, estima-se que a prevalência da doença de NPC seja de 1:100.000 na Europa (4). Atualmente, não existem dados epidemiológicos nacionais sobre a doença.

O espectro clínico varia de uma doença pré-natal fatal a uma doença neurodegenerativa crônica de início na vida adulta (5). Os neonatos podem apresentar ascite e hepatomegalia, podendo estar associada à dificuldade respiratória por infiltração dos pulmões. Outros lactentes, sem doença hepática ou pulmonar, podem ter hipotonia e atraso no desenvolvimento. A apresentação clássica ocorre na infância média a tardia com o início insidioso de ataxia, paralisia supranuclear vertical do olhar e demência. Distonia e convulsões são comuns. A morte ocorre geralmente na segunda ou terceira década de vida por pneumonia aspirativa. Os adultos são mais propensos a apresentar demência ou sintomas psiquiátricos (1).

A raridade da doença e a escassez de expertise traduzem-se em erro ou atraso de diagnóstico e impedimento ao cuidado adequado, com desgaste emocional dos pacientes e de suas famílias, assim como das equipes de saúde. De outro modo, o diagnóstico exato com encaminhamento apropriado, proporciona melhoria da qualidade de vida (5). Não há ainda terapia curativa doença-específica disponível para NPC, e a doença progride geralmente para morte prematura. A estratégia da abordagem é a terapia de suporte sintomático, provida por equipe multiprofissional e interdisciplinar. O presente PCDT visa a apresentar diretrizes gerais para a equipe de saúde e fornecer subsídios para o apoio aos pacientes e a seus cuidadores sobre o diagnóstico, tratamento e monitoramento para pacientes com doença de NPC.



2. ELEGIBILIDADE

2.1. Critérios de inclusão

Pacientes com diagnóstico de doença NPC confirmado por teste molecular dos genes *NPC1* e *NPC2*.

2.2. Critérios de exclusão

Pacientes com diagnóstico confirmado de outras esfingolipidoses, que não doença de NPC (Ver subseção de diagnóstico diferencial).

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

E75.2: Outras esfingolipidoses

4. DIAGNÓSTICO

Pacientes com suspeita moderada a leve devem ser avaliados de modo detalhado a fim de se estabelecer o diagnóstico correto. A avaliação se baseia em achados clínicos e laboratoriais e envolve avaliação oftalmológica, auditiva, neurológica e psiquiátrica. Os biomarcadores podem levar à suspeita diagnóstica, porém os testes genéticos, com o sequenciamento dos genes *NPC1* e *NPC2*, são fundamentais para o diagnóstico (6).

Na sequência são definidos, detalhadamente, os componentes do diagnóstico de NPC, contendo as características clínicas, diagnóstico diferencial, escala de classificação e diagnóstico laboratorial. Ao final desta seção é fornecido um algoritmo para o diagnóstico (**Figura 3**).

4.1. Manifestações clínicas

A apresentação clínica é extremamente heterogênea e, por vezes, o paciente apresenta sintomas inespecíficos (2, 6), com a idade de início variando do período antenatal à idade adulta (até sétima década de vida). As manifestações clínicas mais comumente associadas à doença de NPC são paralisia do olhar supranuclear vertical, cataplexia gelástica, esplenomegalia isolada, icterícia ou colestase neonatal prolongada, demência ou disfunção cognitiva precoce (7).A



sobrevida dos pacientes varia de alguns dias a mais de 60 anos de idade, embora na maioria dos casos o óbito ocorra entre 10 e 25 anos de idade (2).

A doença de NPC pode ser classificada de acordo com a idade de início das manifestações clínicas em 5 grupos distintos (5, 8):

4.1.1. Perinatal

- Início antes dos 2 meses de idade, incluindo período pré-natal (5, 8).
- Manifestações sistêmicas: hepatomegalia, esplenomegalia, colestase neonatal, plaquetopenia, insuficiência hepática, hidropsia fetal, ascite fetal, restrição de crescimento intrauterino e doença pulmonar (5).
- Manifestação neurológica: hipotonia (5).
- Na forma perinatal, a icterícia desaparece na maioria dos casos espontaneamente ao redor de 3-4 meses de idade, enquanto a visceromegalia persiste por tempo variável. Os sintomas neurológicos são mais tardios. Em cerca de 8-9% dos casos a doença pode progredir rapidamente para insuficiência hepática e/ou falência de múltiplos órgãos e óbito em 6 meses. Em alguns casos a apresentação inicial pode ser ascite/hidropsia fetal. Nos casos rapidamente progressivos ocorre insuficiente ganho ponderal e hipotonia (5).

4.1.2. Infantil precoce:

- Início entre 2 meses e 2 anos de idade (5, 8).
- Manifestações sistêmicas: hepatoesplenomegalia ou esplenomegalia (isolada ou com manifestações neurológicas) e colestase prolongada (5).
- Manifestações neurológicas: hipotonia central, retardo do desenvolvimento motor, atraso da fala, disfagia, espasticidade, paralisia do olhar vertical supranuclear (POVSN) (5).
- A forma infantil precoce caracteriza-se pela presença de hipotonia e atraso do desenvolvimento motor. A hepatoesplenomegalia e/ou icterícia neonatal prolongada quase sempre são observadas. A POVSN pode estar presente, porém é dificilmente reconhecida (5).



4.1.3. Infantil tardio:

- Início entre 2 e 6 anos de idade (5, 8).
- Manifestações sistêmicas: hepatoesplenomegalia ou esplenomegalia (isolada ou com manifestações neurológicas), história de icterícia neonatal colestática prolongada (5).
- Manifestações neurológicas: retardo/regressão do desenvolvimento, atraso da fala, dificuldades de controle motor, quedas frequentes, ataxia progressiva, distonia, disartria, disfagia, convulsões (parciais/generalizadas), cataplexia, POVSN e déficit auditivo (5).
- Na forma infantil tardia, o paciente apresenta dificuldades de controle motor e distúrbio da marcha. Podem ser notados atraso da fala, história de colestase neonatal e visceromegalia variável. POVSN está tipicamente presente, porém muitas vezes não é reconhecida. O sintoma inicial pode ser a surdez sensorial, podendo ocorrer perda auditiva em altas frequências, anormalidades nos reflexos acústicos ou nas respostas do tronco cerebral no que diz respeito à audição, sugerindo alterações generalizadas (9); ou a cataplexia gelástica, representada pela perda repentina de tônus muscular resultando em quedas ou colapso, frequentemente associada a estímulos emocionais como riso ou choro exagerado (10) e, algumas vezes, à narcolepsia. A epilepsia subsequente é muito frequente (5).

4.1.4. Juvenil:

- Início entre 6 e 15 anos de idade (5, 8).
- Manifestações sistêmicas: hepatoesplenomegalia ou esplenomegalia (isolada ou com manifestações neurológicas, as quais não são frequentes) (5).
- Manifestações neurológicas/psiquiátricas: baixo rendimento escolar, dificuldade de aprendizado, perda da habilidade de linguagem, quedas frequentes, dificuldades de controle motor, ataxia progressiva, distonia, dismetria, disartria, disfagia, POVSN, cataplexia gelástica, convulsões, distúrbios de comportamento (5).
- A forma juvenil é a segunda forma mais frequente de apresentação de NPC e se manifesta como distúrbio cognitivo (dificuldade de aprendizado e da fala), problemas



de coordenação (dificuldades de controle motor, tem quedas frequentes, ataxia progressiva e distonia) e POVSN (5).

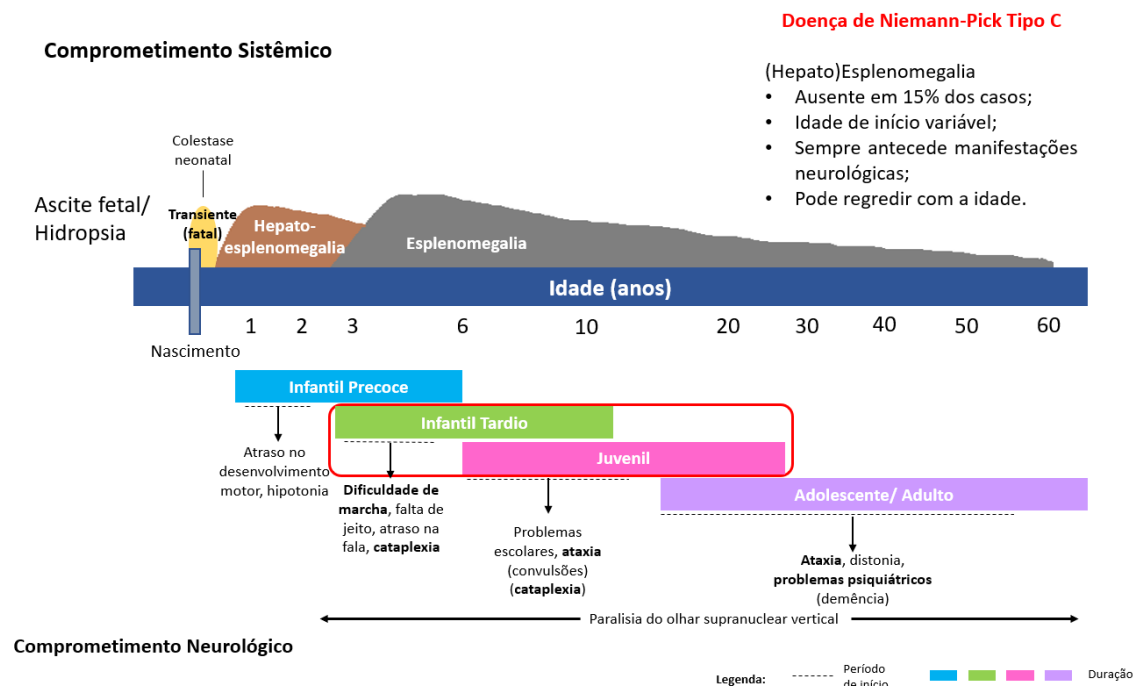
4.1.5. Adolescente/adulto:

- Início após 15 anos de idade (5, 8).
- Manifestação sistêmica: esplenomegalia (frequentemente não presente, pode ocorrer isoladamente em casos muito raros) (5).
- Manifestações neurológicas/psiquiátricas: declínio cognitivo, demência, dificuldade de aprendizado, esquizofrenia (psicose), depressão, dificuldades de controle motor, sintomas motores progressivos, tremor, ataxia, distonia/discinesia, disartria, disfagia, POVSN (5).
- A forma de início em adolescentes e adultos corresponde a até um terço dos casos de doença de NPC. Prejuízo cognitivo ocorre invariavelmente e tem maior taxa de manifestações neurológicas e psiquiátricas. O atraso diagnóstico é comum, sendo minimizada se POVSN for identificada (5).

A **Figura 1** ilustra as formas de doença de NPC, classificadas de acordo com a idade de surgimento de manifestações neurológicas, bem como os principais sinais e sintomas que podem estar presentes em cada um deles.



Figura 1. Esquema da classificação da doença de NPC e os principais sinais e sintomas em cada forma da doença.



Fonte: Adaptado de Vanier et al., 2010 (2).

A heterogeneidade clínica da apresentação inicial faz com que os pacientes sejam avaliados pela primeira vez por médicos generalistas ou por diferentes especialistas, sendo muitas vezes o diagnóstico feito tardiamente. Foram desenvolvidos índices de Suspeita (IS) de doença de NPC para auxiliar na identificação precoce dos pacientes, baseados nas manifestações clínicas, combinação de sintomas e história familiar. Esta ferramenta gera um escore de risco preditivo de doença para identificar pacientes que devem ser investigados para a doença de NPC (7, 12).

O IS considera sintomas individuais agrupados em três categorias (viscerais, neurológicos e psiquiátricos), bem como a ocorrência de manifestações entre as categorias e histórico familiar. A pontuação é dada pela somatória de todos os critérios e pode variar de 0 a 352. No critério que considera a presença de sintomas entre categorias (visceral e psiquiátrica, visceral e neurológica, neurológica e psiquiátrica), a presença de uma manifestação em cada uma delas é o suficiente para conferir a pontuação máxima (**Figura 2**) (7).



Figura 2. Índice de Suspeita de NPC.

Indicadores	Sinais e Sintomas					
	Visceral	Escore	Neurológico	Escore	Psiquiátrico	Escore
Muito Forte 40 pontos por item			<ul style="list-style-type: none"> POSVN Cataplexia gelástica 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Forte 20 pontos por item	<ul style="list-style-type: none"> Icterícia neonatal prolongada inexplicada Esplenomegalia isolada inexplicada (história ou atual) com ou sem hepatomegalia 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			<ul style="list-style-type: none"> Declínio cognitivo pré-senil e/ou demência 	<input type="checkbox"/>
Moderado 10 pontos por item			<ul style="list-style-type: none"> Ataxia, falta de jeito, quedas frequentes Disartria e/ou disfagia Distonia 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> Sintomas psicóticos (alucinações, delírios e/ou transtorno do pensamento) 	<input type="checkbox"/>
Fraco 5 pontos por item			<ul style="list-style-type: none"> Espasticidade adquirida progressiva 	<input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> Sintomas psiquiátricos resistentes ao tratamento Outros distúrbios psiquiátricos 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Auxiliar 1 ponto por item	<ul style="list-style-type: none"> Hidropsia fetal Irmãos com ascite fetal 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> Hipotonia Retardo de desenvolvimento Convulsões Mioclonia 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> Comportamento disruptivo ou agressivo na infância e na adolescência 	<input type="checkbox"/>

Escore das categorias: + +

Combinação das categorias
 40 pontos: Visceral e psiquiátrica
 40 pontos: Visceral e neurológica
 20 pontos: Neurológica e psiquiátrica

Visceral e psiquiátrica + Visceral e Neurológica + Neurológica e psiquiátrica

História familiar de NPC
 40 pontos: Pais ou irmãos
 10 pontos: Primos

Pais ou irmãos com NPC + Primos com NPC

Índice de suspeita de NPC
 Soma dos escores =

Legenda: NPC – Doença de Niemann-Pick tipo C; POSVN – paralisia do olhar vertical supranuclear; Fonte: Wijburg et al., 2012 (7).

Segundo o IS, escores < 40 pontos são indicativos de baixa suspeita, devendo ser consideradas outras condições antes de investigar NPC. Para escores entre 40 e 69, há moderada suspeita, sendo necessário acompanhamento e investigação. Escores ≥ 70 são indicativos de alta suspeita e devem ser investigados para NPC (7).

4.2. Diagnóstico Diferencial

Dada a grande heterogeneidade clínica da doença de NPC, há uma ampla gama de diagnósticos diferenciais (13). Considerando estas manifestações clínicas, tais condições devem ser diagnosticadas de forma diferencial, uma vez que não estão compreendidas no escopo desse PCDT. A seguir, são listados os sintomas comumente observados na doença de NPC e os possíveis diagnósticos que devem ser considerados nesta avaliação para a exclusão de outras doenças que não NPC.



- Hidropsia fetal: doenças cromossômicas, malformações cardíacas congênitas, hemoglobinopatias, doenças infecciosas, outros erros inatos do metabolismo (14).
- Icterícia neonatal prolongada: hepatite neonatal idiopática, atresia biliar, galactosemia, deficiência de alfa-1-antitripsina, distúrbios da síntese dos ácidos biliares, fibrose cística, tirosinemia tipo I, colestase familiar intrahepática progressiva, peroxissomopatias (14).
- Esplenomegalia isolada ou hepatoesplenomegalia: mucopolissacaridoses, oligossacaridoses, esfingolipidoses (doença de Gaucher, de Niemann-Pick A e B), deficiência de lipase ácida lisossomal, doença do depósito de glicogênio (14).
- Distonia: distúrbios da cadeia respiratória, deficiência de piruvato desidrogenase, deficiência de vitamina E, deficiência do transportador de glicose 1, homocistinúria, doença de Wilson, defeitos do ciclo da ureia, acidúria orgânica (14).
- Ataxia: doenças mitocondriais, ataxia de Friedreich, deficiência de vitamina E, ataxia cerebelar autossômica recessiva (14);
- Paralisia do olhar vertical supranuclear: paralisia supranuclear progressiva, atrofia sistêmica múltipla, demência com corpúsculos de Lewy, ataxia espinocerebelar, doença de Tay-Sachs, doença de Wilson, deficiência de vitamina B12, encefalopatia de Wernicke, doença de Huntington, doença de Jakob Creutzfeldt (14).
- Cataplexia gelástica: convulsões gelásticas, tetraide narcoléptica (14).
- Psicose: histeria, esquizofrenia, doença de Wilson, defeito do ciclo da ureia, porfiria intermitente aguda, xantomatose cerebrotendinosa, homocistinúria (14).

4.3. Diagnóstico laboratorial

Estudo genético: pelo estudo genético, variantes patogênicas bialélicas em *NPC1* correspondem a 95% dos casos e, em *NPC2*, a cerca de 4% dos casos de NPC (6, 15). A identificação de dois alelos com mutações do gene *NPC1* ou *NPC2*, sabidamente associadas à doença, confirma o diagnóstico de NPC. Cerca de 700 variantes *NPC1* foram relatadas, das quais 420 são consideradas patogênicas (5).

É difícil estabelecer a relação genótipo e o fenótipo, porém há evidências de que se ambos os alelos tiverem mutações graves (*frameshift*, *nonsense*, *large deletion*), ocorre doença neurológica infantil precoce com maior risco de doença sistêmica neonatal, possivelmente fatal. Homozigose recorrente das mutações *missense* (em geral p.G1240R) podem também ser classificados nesta categoria. A mutação p.I1061T de *NPC1*, em homozigose, mais comumente



se associa com a forma neurológica de início juvenil e, menos frequentemente, com o fenótipo neurológico infantil tardio. Em heterozigose, dependendo da segunda mutação, é encontrada na forma de início na adolescência/adulto. A mutação p.P1007A em *NPC1* associa-se mais comumente à forma de início juvenil ou adulto. Algumas mutações *missense* em *NPC1* (p.R978C, p.G992R, p.D874V) podem estar associadas à forma neurológica de início tardio; relatado também em heterozigose com alelo grave ou *null* (5).

Vinte e seis mutações patogênicas em *NPC2* já foram descritas, sendo a maioria das variantes *frameshift* ou *nonsense* ou deleção grande, associadas a fenótipos clínicos mais graves. Duas variantes *missense* p.V39M e p.P120S estão associadas com forma juvenil ou adulta da doença. As mutações *NPC2* predominam no Norte da África, Itália e Turquia (5). Na forma perinatal infiltração pulmonar pelas células xantomatosas e insuficiência respiratória grave ocorre em pacientes com mutações do gene *NPC2* (14).

Estudos em numerosas famílias indicam que as mutações *NPC1* ou *NPC2* parecem prever o curso da doença neurológica e não de doença sistêmica (5).

Os procedimentos cadastrados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos (SIGTAP) do SUS, atrelado a realização de identificação dessas mutações são: 03.01.01.021-8 - AVALIAÇÃO CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS - EIXO I: 3 - ERROS INATOS DE METABOLISMO; 02.02.10.011-1 - IDENTIFICAÇÃO DE MUTAÇÃO POR SEQUENCIAMENTO POR AMPLICON ATÉ 500 PARES DE BASES; 02.02.10.007-3 - ANÁLISE DE DNA POR MLPA; e 02.02.10.008-1 - IDENTIFICAÇÃO DE MUTAÇÃO/REARRANJOS POR PCR, PCR SENSÍVEL A METILAÇÃO, QPCR E QPCR SENSÍVEL A METILAÇÃO.

4.4. Neuroimagem

Os dados de neuroimagem por tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET) e ressonância magnética (RM) foram obtidos primariamente de pacientes adolescentes e adultos com doença de NPC. O padrão é variável, podendo ser normal principalmente no início da doença. As imagens frequentemente mostram alterações de estruturas cerebrais, embora não sejam específicas para portadores da doença de NPC. A maioria dos pacientes tem alterações do volume cerebelar que se correlaciona com ataxia e função óculo motora. Com a progressão da doença ocorre redução no volume do hipocampo, gânglios da base e tálamo. A alteração da substância branca é difusa, na maioria das vezes detectável como alterações da imagem de difusão ou visualmente como atrofia do corpo caloso. Aumento da relação

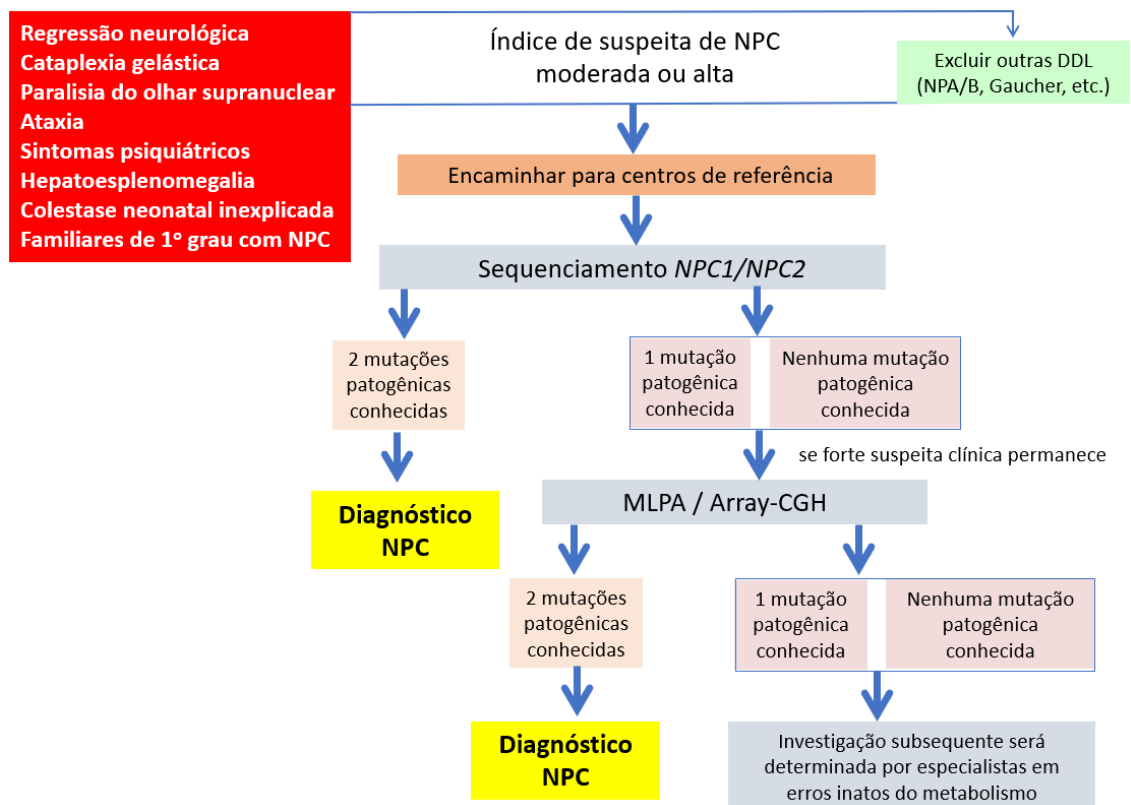


ponte/mesencéfalo, atrofia cerebral principalmente nas regiões frontal e temporal podem ocorrer. A RM comumente mostra hipometabolismo do tálamo e cerebelo (1, 5). Deste modo, recomenda-se realização de RM para auxiliar no diagnóstico da doença, caso esteja disponível nos serviços de saúde em que o paciente esteja sendo avaliado.

4.5. Algoritmo diagnóstico de NPC

Caso haja uma suspeita moderada ou alta do diagnóstico de doença de NPC, o paciente deverá ser encaminhado a um centro de referência para que seja feita investigação detalhada e diagnóstico diferencial. O médico, preferencialmente, geneticista ou especialista em doenças raras, deve solicitar teste genético para sequenciamento dos genes *NPC1* e *NPC2*. Sendo identificadas duas mutações patogênicas conhecidas, o diagnóstico da doença de NPC é confirmado. Em alguns casos, uma ou nenhuma mutação patogênica pode ser identificada. Permanecendo forte suspeita clínica, o especialista deve solicitar exames de análise de DNA por MLPA ou CGH *array*. O diagnóstico da doença será confirmado caso sejam identificadas duas mutações conhecidas. Em caso de uma ou nenhuma mutação identificada, o especialista em erros inatos do metabolismo determinará investigação subsequente (**Figura 3**).

Figura 3. Algoritmo diagnóstico de NPC.





Legenda: DDL: doença de depósito lisossômica; MLPA *multipleligation dependent probe amplification*; NPA/B: Doença de Niemann-Pick tipo A/B; NPC: Doença de Niemann-Pick tipo C.

4.6. Casos especiais

Casos não diagnosticados de acordo com os critérios adotados devem ser direcionados para centros de referência em doenças raras.

4.7. Aconselhamento genético

Sendo a doença de NPC autossômica recessiva, a probabilidade de recorrência para outros irmãos do paciente é de 25%. Portanto, os irmãos do 'caso índice' devem ser avaliados quanto à presença de doença de NPC.

5. CENTROS DE REFERÊNCIA

Os centros de referência devem possuir uma equipe multidisciplinar integrada de especialistas, incluindo, por exemplo, médicos geneticistas e neurologistas, que assegurem o gerenciamento abrangente dos pacientes, desde o diagnóstico até o tratamento e seguimento.

6. TRATAMENTO

O manejo clínico dos pacientes envolve equipe multidisciplinar (5, 13, 16). Pelo menos uma revisão clínica por ano deve ser realizada, preferencialmente, em centro de referência para doenças raras, contemplando avaliações baseadas no estado clínico, em exames laboratoriais e de imagem.

Neste PCDT não está indicado, em forma alguma da doença, o uso de terapia de redução do substrato (miglustate), haja vista que o mesmo não se associa a benefícios em desfechos clínicos relevantes (17-28). De acordo com a Portaria nº 35, publicada no Diário Oficial da União nº 141, seção 1, página 89, em 24 de julho de 2019, foi decidido não incorporar o miglustate para manifestações neurológicas da doença de Niemann-Pick tipo C, no âmbito do Sistema Único de Saúde (29).

O objetivo do tratamento da doença de Niemann-Pick tipo C é reduzir as limitações impostas pela doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com a doença. Deste modo, o tratamento recomendado pelo presente PCDT deve ser fornecido aos pacientes durante todo o ciclo de vida.



6.1. Tratamento não-específico

O paciente com doença de NPC tem uma doença crônica, progressiva, multissistêmica e, frequentemente, requer cuidados urgentes por equipe multiprofissional que inclua fonoaudiólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, equipe de enfermagem e diferentes especialidades médicas (5, 13, 16). É crucial que um médico cuide continuamente do paciente, monitorando a evolução da doença, fornecendo orientação à família, encaminhando o paciente a especialistas conforme necessário e coordenando o atendimento ao paciente como um todo. O cuidado do paciente deve ser, preferencialmente, gerenciado por centro de referência, que poderá dar outros encaminhamentos quanto ao cuidado e monitorização em outros níveis de atendimento no âmbito do SUS.

Além disso, é importante que os pacientes e as famílias sejam orientados sobre a doença e possíveis complicações e riscos também por meio de um relatório escrito. Os pacientes também devem ser informados de que, em caso de emergência, o médico assistente deve ser informado da doença e receber uma cópia do relatório médico.

6.1.1. Tratamento clínico

6.1.1.1. Respiratório

Dentre os objetivos do tratamento clínico, está melhorar o controle das infecções recorrentes das vias aéreas (5, 13, 16). Solução salina isotônica nasal ou hipertônica deve ser usada para eliminar crostas e secreções, melhorar a mobilidade dos cílios e reduzir o edema da mucosa. É comum a ocorrência de infecções respiratórias de vias aéreas superiores crônicas e recorrentes (mais de seis episódios ao ano) e recomenda-se que os pacientes recebam a vacina contra *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* (5, 13, 16). Antibióticos são utilizados para o tratamento de exacerbações respiratórias de origem bacteriana agudas.

O papel da fisioterapia respiratória não foi estudado diretamente na doença de NPC, mas sabe-se que a fisioterapia respiratória visa melhorar a função pulmonar, ventilação e biomecânica respiratória que podem estar prejudicadas na doença de NPC.

6.1.1.2. Neurológico

Dependendo da gravidade da doença, as manifestações neurológicas dos pacientes com doença de NPC podem incluir atraso na obtenção dos marcos do desenvolvimento ou regressão



nerológica, comprometimento cognitivo e convulsões (5, 13, 16). Recomenda-se o tratamento das crises convulsivas com anticonvulsivantes usualmente indicados para crises tônico-clônicas e, preferencialmente, deve-se iniciar o tratamento em monoterapia com a menor dose eficaz, conforme orientação do PCDT específico para epilepsia (30).

6.1.1.3. Outros aspectos

Como se trata de uma doença crônica, multissistêmica e progressiva, os pacientes com doença de NPC e suas famílias geralmente requerem apoio psicológico e social considerável a partir do diagnóstico da doença (5, 13, 16). As associações de pacientes fornecem apoio psicossocial muito importante para as famílias, assim como a possibilidade de estabelecer vínculos com outros indivíduos afetados, proporcionando troca de experiências e melhor enfrentamento das dificuldades encontradas.

Deve ser oferecido aconselhamento genético a todas as famílias e aos pacientes, visando a fornecer informações sobre heterozigotos, diagnóstico pré-natal e chance de recorrência.

Medicamentos que causam salivação excessiva ou que possam exacerbar epilepsia por interação com drogas antiepilépticas devem ser evitados. Bebidas alcoólicas e diferentes drogas podem exacerbar ataxia e também devem ser evitadas (5, 13, 16).

6.1.2. Tratamento cirúrgico

A deglutição é prejudicada pelo comprometimento neurológico e tende a piorar, aumentando o risco de aspiração (5, 13, 16). Gastrostomia pode, então, ser indicada.

As principais manifestações clínicas da doença NPC e as opções de tratamento de suporte/sintomáticos recomendadas podem ser encontradas no **Quadro 1**. É importante frisar que nem todos os pacientes apresentarão todas as manifestações citadas, as quais costumam ser mais frequentes e de maior gravidade nos pacientes com as formas graves da doença. Da mesma forma, nem todos os pacientes necessitarão ser submetidos a todas as formas de tratamento.



Quadro 1. Principais manifestações da Doença de Niemann-Pick tipo C e possibilidades de manejo.

Manifestação Clínica	Manejo
Convulsões, cataplexia	Anti-convulsivantes
Distonia	Medicamentoso
Distúrbio de deglutição	Fonoaudiológico; gastrostomia se necessário.
Ataxia	Fisioterapia
Espasticidade	Fisioterapia
Retardo Mental/Regressão Neurológica	Terapia Ocupacional; psicopedagogia
Distúrbios do sono	Medicamentos indutores do sono
Distúrbios psiquiátricos	Medicamentos antidepressivos e antipsicóticos; psicoterapia
Constipação intestinal	Medicamentos laxantes
Pneumonias de repetição	Fisioterapia respiratória e antibioticoterapia

7. MONITORIZAÇÃO

O monitoramento dos pacientes com doença de NPC necessita de equipe multidisciplinar que inclui clínicos, neurologistas, psiquiatras, oftalmologistas, anestesistas, fonoaudiólogos, otorrinolaringologistas, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, nutricionistas, ortopedistas, assistentes sociais e geneticistas.

O monitoramento da doença e da resposta ao tratamento deve ser periódica e envolver avaliação clínica e realização de exames laboratoriais e de imagem. No Quadro 2 constam os principais parâmetros e exames a serem avaliados, bem como a frequência ideal de realização do acompanhamento.

Quadro 2. Avaliações recomendadas no monitoramento da doença de NPC.

Avaliação	Racional	Frequência*
Análise genética de <i>NPC-1/NPC-2</i>	Confirmar diagnóstico de doença de NPC	Ao diagnóstico
História inicial	Estabelecer a atual gravidade da doença e estimar taxa de progressão retrospectivamente	Ao diagnóstico
Ultrassonografia abdominal	Avaliar a medida do fígado e do baço	Ao diagnóstico
Aconselhamento genético	Educar a família e avaliar irmãos do caso índice quanto à ocorrência de doença	Ao diagnóstico e a cada 24 meses
Intervalo de história	Estabelecer a progressão da doença; monitorar adesão e efeitos adversos da terapia; monitorar condições que indiquem suspensão imediata da	A cada 6 meses



Avaliação	Racional	Frequência*
	terapia; monitorar surgimento de novos sintomas	
Exame físico	Documentar parâmetros de crescimento; avaliar características neurológicas e visceromegalias	Ao diagnóstico e a cada 12 meses
Escore clínico de gravidade do NPC (Quadro 3)	Documentar principais características da doença ao diagnóstico, progressão e resposta à terapia	Ao diagnóstico e a cada 12 meses
Avaliação neuropsiquiátrica	Documentar e tratar as manifestações psiquiátricas e resposta à terapia	Ao diagnóstico e a cada 12 meses
Avaliação do desenvolvimento ou cognitivo	Documentar o grau de prejuízo cognitivo basal e monitorar resposta à terapia	Ao diagnóstico e a cada 6 em crianças e a cada 12 meses em adultos
Avaliação oftalmológica	Documentar velocidade de movimento ocular sacádico e presença de paralisia do olhar basal e documentar resposta ao tratamento	Ao diagnóstico, 6 e 12 meses; após início do tratamento; posteriormente, avaliação a cada 24 meses
Audiometria	Documentar presença de perda auditiva	Ao diagnóstico e a cada 12 meses
Avaliação Nutricional	Avaliar se necessidades nutricionais estão sendo atendidas adequadamente	Ao diagnóstico e a cada 12 meses
Avaliação Fonoaudiológica	Avaliar audição, deglutição e fala	Ao diagnóstico e a cada 24 meses
Avaliação da deglutição	Avaliação clínica da deglutição em todos os pacientes; documentar presença de disfagia e aspiração e resposta ao tratamento	Ao diagnóstico e depois a cada 6 meses em crianças; a cada 12 meses em adultos assintomáticos e com a doença estável
Neuroimagem - Ressonância magnética de crânio	Avaliar neuroanatomia	Ao diagnóstico, se disponível. Reavaliação de acordo com disponibilidade e necessidade
Avaliação com cirurgia ortopédico	Avaliar quanto à necessidade de cirurgia para correção de escoliose, espasticidade, retração ósteo-articular, e problemas no quadril.	Ao diagnóstico e a cada 24 meses
Avaliação com cirurgia geral	Avaliar quanto à necessidade de gastrostomia ou traqueostomia.	Referência conforme avaliação médica e nutricional
Exames laboratoriais (Hemograma, plaquetas, AST, ALT, bilirrubinas, Gama-GT, dosagem de proteínas (albumina), TP)	Auxiliar o diagnóstico; monitorar terapêutica	Ao diagnóstico e a cada 12 meses



*A periodicidade de qualquer item da avaliação pode ser alterada de acordo com quadro clínico do paciente; FONTE: *International Niemann-Pick Disease Registry*.

O uso de escores de gravidade da doença é útil para avaliar a resposta terapêutica e determinar o prognóstico e é recomendado neste protocolo (**Quadro 3**). Trata-se de um escore composto, em que quanto maior a somatória, mais grave a doença (5).

Quadro 3. Critérios de avaliação de gravidade da doença.

ESCALA DE INCAPACIDADE FUNCIONAL	
Deambulação	Escore
Normal	0
Desajeitada	1
Marcha atáxica autônoma	2
Deambulação assistida ao ar livre	3
Deambulação assistida em ambiente coberto	4
Uso de cadeira de rodas	5
Manipulação	Escore
Normal	0
Tremor	1
Dismetria/distonia mínima (permite manipulação autônoma)	2
Dismetria/distonia leve (requer auxílio para várias tarefas, mas se alimenta sozinho)	3
Dismetria/distonia grave (requer auxílio para todas as atividades)	4
Linguagem	Escore
Normal	0
Aquisição atrasada	1
Disartria leve (compreensível)	2
Disartria grave (compreensível para alguns membros familiares)	3
Comunicação não verbal	4
Ausência de comunicação	5
Deglutição	Escore
Normal	0
Disfagia ocasional	1
Disfagia diária	2
Sonda nasogástrica ou gastrostomia	3
Movimentos oculares	Escore
Normal	0
Acompanhamento ocular lento	1
Oftalmoplegia vertical	2
Oftalmoplegia completa	3
Convulsões	Escore
Não	0
Sim, controlada com antiepiléticos	2
Sim, não controlada com 2 ou mais antiepiléticos na dose máxima	4



AValiação Neurocognitiva	Presença/Ausência
Desenvolvimento (< 12 anos de idade)	
Normal	
Retardo de aprendizado leve	
Retardo de aprendizado moderado	
Retardo grave/platô	
Regressão	
Memória (> 12 anos de idade)	
Normal	
Prejuízo leve	
Prejuízo moderado	
Dificuldade em seguir comandos	
Incapaz de seguir comandos	

Fonte: Adaptado de Geberhiwot et al., 2018 (5).

8. REGULAÇÃO/ CONTROLE/ AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Pacientes com suspeita de doença de NPC devem, preferencialmente, ser encaminhados para um centro de referência em doenças raras para seu adequado diagnóstico e inclusão no tratamento. No caso de localidades onde inexistam tais centros, recomenda-se que o profissional médico entre em contato com um especialista em doenças raras para discussão do caso e manejo adequado. A avaliação e o tratamento iniciais devem, preferencialmente, ocorrer em centro de referência especializado, podendo ocorrer de modo descentralizado, de acordo com a disponibilidade dos serviços de saúde nas diferentes esferas de atuação. Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste PCDT, a duração e a monitorização do tratamento.

Verificar no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), disponível em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>, os exames laboratoriais e procedimentos incluídos neste PCDT:

03.01.01.021-8 - Avaliação clínica de diagnóstico de doenças raras eixo I: 3 - erros inatos de metabolismo

02.02.10.011-1 - Identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases

02.02.10.007-3 - Análise de DNA por MLPA

02.02.10.008-1 - Identificação de mutação/rearranjos por PCR, PCR sensível a metilação, QPCR e QPCR sensível a metilação



- 02.05.02.004-6 - Ultrassonografia de abdômen total
- 02.11.07.004-1 - Audiometria tonal limiar (via aérea / óssea)
- 02.07.01.006-4 - Ressonância magnética de crânio
- 02.02.02.038-0 - Hemograma completo
- 02.02.01.064-3 - Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO)
- 02.02.01.065-1 - Dosagem de transaminase glutâmico-pirúvica (TGP)
- 02.02.01.046-5 - Dosagem de gama-glutamil-transferase (GAMA-GT)
- 02.02.01.020-1 - Dosagem de bilirrubina total e frações
- 02.02.02.014-2 - Determinação de tempo e atividade da protrombina (TAP)
- 02.02.01.062-7 - Dosagem de proteínas totais e frações



REFERÊNCIAS

1. MC P. Niemann-Pick Disease. In: Schapira A WZ, Dawson TM, Wood N, editor. Neurodegeneration. 1st ed. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell; 2017. p. 303-8.
2. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:16.
3. Wassif CA CJ, Iben J, Sanchez-Pulido L, Cougnoux A, Platt FM, Ory DS, Ponting CP, Bailey-Wilson JE, Beisecker LG, Porter FD. High incidence of unrecognized visceral/neurological late-onset Niemann-Pick disease, type C1, predicted by analysis of massively parallel sequencing data sets. Genetics in Medicine. 2015;18(1):41-8.
4. Orphanet. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data - Orphanet Report Series - Rare Diseases collection. 2019;1.
5. Geberhiwot T MA, Dardis A, Ramaswami U, Sirrs S, Pineda Marfa M, Vanier MT, Walterfang M, Bolton S, Dawson C, Héron B, Stampfer M, Imrie J, Hendriksz C, Gissen P, Crushell E, Coll MJ, Nadjar Y, Klünemann H, Mengel E, Hrebicek M, Jones SA, Ory D, Bembi B, Patterson M. Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2018;13(50).
6. Patterson MC, Clayton P, Gissen P, Anheim M, Bauer P, Bonnot O, et al. Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann-Pick disease type C : An update. Neurology: Clinical Practice. 2017;7(6):499-511.
7. Wijburg FA SF, Pineda M, Hendriksz CJ, Fahey M, Walterfang M, Patterson MC, Wraith JE, Kolb SA. Development of a Suspicion Index to aid diagnosis of Nieman-Pick disease type C. Neurology. 2012;78:1560-7.
8. Lyseng-Williamson KA. Miglustat: a review of its use in Niemann-Pick disease type C. Drugs. 2014;74(1):61-74.
9. King K G-SS, Yanjamine N, Zalewski C, Houser A, Porter F, Brewer CC. Auditory Phenotype of Niemann-Pick Disease, Type C1. Ear Hear. 2014;35(1):110-7.
10. Mengel E, Klünemann HH, Lourenço CM, Hendriksz CJ, Sedel F, Walterfang M, et al. Niemann-Pick disease type C symptomatology: An expert-based clinical description. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2013;8(1).
11. Wijburg FA, Mengel E, Patterson MC, Wraith JE, Vanier MT, Schwierin B, et al. The international registry for niemann-pick disease type c (NP-C) in clinical practice. Archives of Disease in Childhood. 2012;97:A297.
12. Pineda M ME, Jahnová H, Héron B, Imrie J, Lourenço CM, van der Linden V, Karimzadeh P, Valayannopoulos V, Jesina P, Torres JV, Kolb SA. A Suspicion Index to aid screening of early-onset Niemann-Pick disease Type C (NP-C). BMC Pediatr. 2016;16(107):1-10.
13. Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B, Covanis A, Levade T, Mengel E, et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. Molecular Genetics and Metabolism. 2009;98(1-2):152-65.
14. Alobaidy H. Recent advances in the diagnosis and treatment of niemann-pick disease type C in children: a guide to early diagnosis for the general pediatrician. Int J Pediatr. 2015;2015:816593.
15. Pineda M, Walterfang M, Patterson MC. Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: a review. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):140.
16. Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M, Sedel F, Vanier MT, Wijburg F. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. Mol Genet Metab. 2012;106(3):330-44.
17. Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. Lancet Neurol. 2007;6(9):765-72.
18. Freiherber C, Dahmani B, Brassier A, Broue P, Cances C, Chabrol B, et al. Effects of miglustat therapy on neurological disorder and survival in early-infantile niemann-pick disease



- type C: A national French retrospective study. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2017;21:e2.
19. Ginocchio VM, D'Amico A, Bertini E, Ceravolo F, Dardis A, Verrigni D, et al. Efficacy of miglustat in Niemann-Pick C disease: a single centre experience. *Mol Genet Metab*. 2013;110(3):329-35.
 20. Héron B, Valayannopoulos V, Baruteau J, Chabrol B, Ogier H, Latour P, et al. Miglustat therapy in the French cohort of paediatric patients with Niemann-Pick disease type C. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2012;7(1).
 21. Patterson M, Vecchio D, Jacklin E, Wraith E. Long-term clinical trial with miglustat in Niemann-Pick disease type C. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2009;96(2):S33-S4.
 22. Wraith JE, Vecchio D, Jacklin E, Abel L, Chadha-Boreham H, Luzy C, et al. Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann-Pick disease type C: long-term data from a clinical trial. *Mol Genet Metab*. 2010;99(4):351-7.
 23. Patterson MC, Vecchio D, Jacklin E, Abel L, Chadha-Boreham H, Luzy C, et al. Long-term miglustat therapy in children with Niemann-Pick disease type C. *J Child Neurol*. 2010;25(3):300-5.
 24. Patterson MC, Garver WS, Giugliani R, Imrie J, Jahnova H, Meaney FJ, et al. Does miglustat treatment confer a benefit on survival in NP-C? Insights from a large observational cohort study. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2018;41:S181.
 25. Patterson MC, Vanier MT, Mengel E, Moneuse P, Rosenberg D, Schwierin B, et al. Miglustat treatment is associated with stabilised disability scores in patients from the International NPC Registry. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2018;41:S181.
 26. Patterson MC, Mengel E, Vanier MT, Schwierin B, Muller A, Cornelisse P, et al. Stable or improved neurological manifestations during miglustat therapy in patients from the international disease registry for Niemann-Pick disease type C: an observational cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:65.
 27. Fecarotta S, Romano A, Della Casa R, Del Giudice E, Bruschini D, Mansi G, et al. Long term follow-up to evaluate the efficacy of miglustat treatment in Italian patients with Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:22.
 28. BRASIL. MIGLUSTATE PARA MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DA DOENÇA DE NIEMANN-PICK TIPO C (NPC). In: Saúde Md, editor. Brasília2019.
 29. Brasil. PORTARIA Nº 35, DE 23 DE JULHO DE 2019. Torna pública a decisão de não incorporar o miglustate para manifestações neurológicas da doença de Niemann-Pick tipo C, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. In: Saúde Md, editor. Brasília: Diário Oficial da União; 2019.
 30. Brasil. PORTARIA CONJUNTA Nº 17, DE 21 DE JUNHO DE 2018. In: Saúde Md, editor. Brasília: DOU; 2018. p. 45.



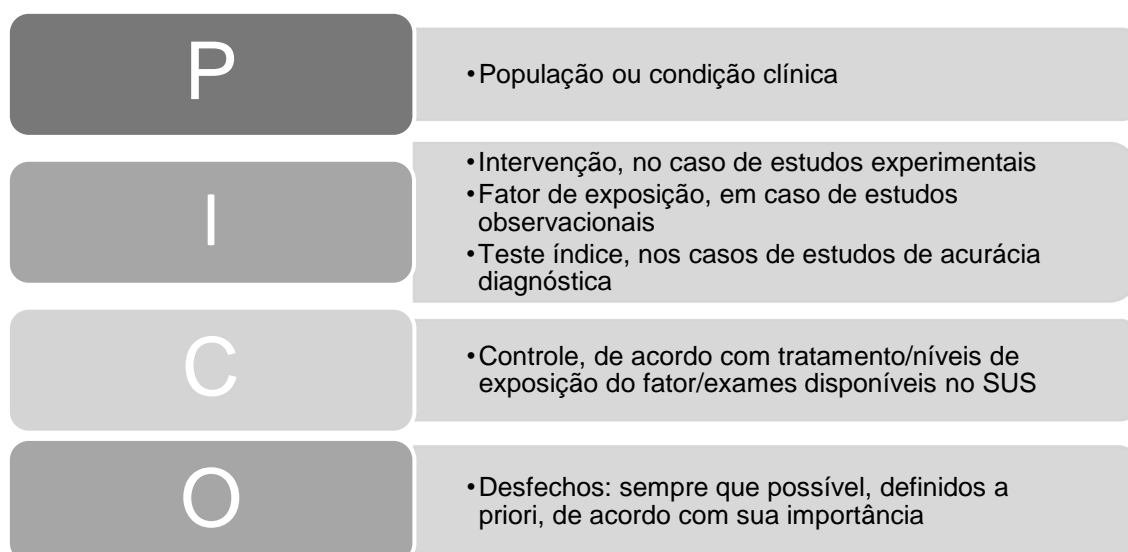
ANEXO METODOLÓGICO

As Diretrizes Brasileiras para diagnóstico e tratamento da Doença de Niemann-Pick tipo C (NPC) teve início com reunião presencial para delimitação do escopo do PCDT. Esta reunião foi composta por três membros do Comitê Gestor e por cinco membros do grupo elaborador, sendo três especialistas (uma hepatologista pediátrica e duas geneticistas) e dois metodologistas. Todos os participantes externos ao Ministério da Saúde assinaram um formulário de Declaração de Conflitos de Interesse e confidencialidade.

Inicialmente, foram detalhadas e explicadas questões referentes ao desenvolvimento do PCDT, sendo definida a macroestrutura do protocolo, embasado no disposto em Portaria N° 375, de 10 de novembro de 2009 (1) e na Diretriz de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde (2), sendo as seções do documento definidas.

Posteriormente, cada seção foi detalhada e discutida entre os participantes, com o objetivo de identificar tecnologias que seriam consideradas nas recomendações. Após a identificação de tecnologias já disponibilizadas no Sistema Único de Saúde, novas tecnologias puderam ser identificadas. Deste modo, as especialistas foram orientadas a elencar questões de pesquisa, que foram estruturadas segundo o acrônimo PICO (**Figura 1**) para qualquer tecnologia não incorporada ao SUS ou em casos de dúvida clínica. Para o caso dos medicamentos, foram considerados apenas aqueles que tivessem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e indicação do uso em bula, além de constar na tabela da Câmara de Regulação do

Figura 4. Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO.





Mercado de Medicamentos (CMED). Não houve restrição ao número de perguntas de pesquisa durante a condução desta reunião.

Estabeleceu-se que recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que envolvessem tecnologias já incorporadas ao SUS não teriam questões de pesquisa definidas, por se tratar de prática clínica já estabelecida, à exceção de casos de incertezas sobre o uso, casos de desuso ou possibilidade de desincorporação.

Para o presente PCDT, apenas uma questão de pesquisa foi levantada, referente ao uso do miglustate para o tratamento da doença de NPC: “Qual a eficácia e segurança do miglustate para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com doença de Niemann-Pick tipo C?”

Nesta pergunta, pacientes (P) eram os portadores da doença de NPC, pediátricos ou adultos; intervenção (I) era o miglustate; comparador (C) eram os cuidados padrão/ paliativos; e desfechos (O) eram aumento de sobrevida, aumento da qualidade de vida, estabilização da doença neurológica e psiquiátrica (distúrbio de deglutição, marcha, distonia, cataplexia gelástica, convulsão, declínio cognitivo), estabilização de escores neuropsicológicos.

A relatoria das seções foi distribuída entre as médicas especialistas, responsáveis pela redação da primeira versão do texto. Essas seções poderiam ou não ter uma ou mais questões de pesquisa elencadas. Na ausência de questão de pesquisa (recomendações pautadas em prática clínica estabelecidas e apenas com tecnologias já disponíveis no SUS), as especialistas foram orientadas a referenciar a recomendação com base nos estudos pivotais que consolidaram a prática clínica. Quando a seção continha uma ou mais questões de pesquisa, as relatoras, após atuação dos metodologistas (ver descrição a seguir), interpretavam as evidências e redigiam uma primeira versão da recomendação, para ser discutida entre o painel de especialistas na ocasião do consenso.

Acordou-se que a equipe de metodologistas envolvida no processo ficaria responsável pela busca e avaliação de evidências, segundo metodologia GRADE. Deste modo, a busca na literatura foi realizada nas bases PubMed e Embase e validadas no Google Scholar e Epistemonikos. A estratégia de busca contemplou os vocabulários padronizado e não padronizado para cada base de dados para os elementos “P” e “I” da questão de pesquisa, combinados por meio de operadores booleanos apropriados.

O fluxo de seleção dos artigos foi descritivo. A seleção das evidências foi realizada por um metodologista e validado por um segundo, respeitando o conceito da hierarquia das evidências. Dessa forma, na etapa de triagem das referências por meio da leitura do título e resumo, os



estudos que potencialmente preenchessem os critérios PICO foram mantidos, independentemente do delineamento do estudo. Havendo ensaios clínicos randomizados, preconizou-se a utilização de revisões sistemáticas com meta-análise. Havendo mais de uma revisão sistemática com meta-análise, a mais completa, atual e com menor risco de viés foi selecionada. Se a sobreposição dos estudos nas revisões sistemáticas com meta-análise era pequena, mais de uma revisão sistemática com meta-análise foi considerada. Quando a revisão sistemática não tinha meta-análise, preferiu-se considerar os estudos originais, por serem mais completos em relação às descrições das variáveis demográfico-clínicas e desfechos de eficácia/segurança. Adicionalmente, checkou-se a identificação de ensaios clínicos randomizados adicionais, para complementar o corpo das evidências, que poderiam não ter sido incluídos nas revisões sistemáticas com meta-análises selecionadas por conta de limitações na estratégia de busca da revisão ou por terem sido publicados após a data de publicação da revisão sistemática considerada. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, priorizou-se os estudos comparativos não randomizados e, por fim, as séries de casos. Quando apenas séries de casos foram identificadas e estavam presentes em número significativo, definiu-se que estudos com menos de 10 participantes seriam desconsiderados. Dada a natureza da doença, mesmo quando ensaios clínicos randomizados eram identificados, mas séries de casos de amostras significativas também fossem encontradas, essas também eram incluídas, principalmente para compor o perfil de segurança da tecnologia. Os estudos excluídos após leitura completa tiveram suas razões de exclusão relatadas, referenciadas e apresentadas ao longo deste Anexo. O processo de seleção dos estudos foi representado em forma de fluxograma e também pode ser visto ao longo do texto deste Anexo.

Com o corpo das evidências identificado, procedeu-se à extração dos dados quantitativos dos estudos. A extração dos dados foi feita por um metodologista e revisado por um segundo, em uma única planilha de Excel®. As características dos participantes nos estudos foram definidas com base na importância para interpretação dos achados e com o auxílio do especialista relator da questão. As características dos estudos também foram extraídas, bem como os desfechos de importância definidos na questão de pesquisa.

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Apenas a conclusão desta avaliação foi reportada. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Desta forma, o risco de viés de revisões sistemáticas foi avaliado pela ferramenta *MeaSurement Tool to Assess*



systematic Reviews 2 (AMSTAR-2) (3), os ensaios clínicos randomizados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane (4), os estudos observacionais pela ferramenta Newcastle-Ottawa (5). Séries de caso foram consideradas como estudos com alto risco de viés, dadas as limitações metodológicas inerentes ao desenho.

Após a finalização da extração dos dados, as tabelas foram editadas de modo a auxiliar na interpretação dos achados pelos especialistas.

A qualidade das evidências e a força da recomendação foram julgadas de acordo com os critérios GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*) (6), de forma qualitativa, visto que, dada a heterogeneidade dos dados, não foi possível conduzir meta-análise do conjunto de evidências. O conjunto de evidências foi avaliado para cada desfecho considerado neste protocolo, sendo fornecida, ao final, a medida de certeza na evidência para cada um deles. Posteriormente, ainda de acordo com a Metodologia GRADE, foi construída a tabela *Evidence to Decision* (EtD), que sumariza os principais achados do processo de avaliação da tecnologia segundo aspectos que devem ser levados em consideração no momento de tomada de decisão sobre a incorporação do produto (magnitude do problema, benefícios, danos, balanço entre danos e benefícios, certeza na evidência, aceitabilidade, viabilidade de implementação, uso de recursos, custo-efetividade, equidade, valores e preferências dos pacientes) (7).

Após a conclusão do relatório de recomendação do miglustate e de sua apresentação ao Plenário na 76ª Reunião Ordinária da CONITEC, houve reunião de monitoramento e consenso, da qual participaram membros do grupo elaborador, sendo as três especialistas e os dois metodologistas inicialmente envolvidos no processo. Nesta reunião, foram apresentados os resultados do relatório e a deliberação inicial de não incorporação do miglustate, bem como discutido o progresso na escrita do PCDT e a necessidade de ajustes. Para mais informações sobre a avaliação do miglustate e o processo de tomada de decisão sobre a incorporação do medicamento, consultar a página da CONITEC, onde consta o Relatório de Recomendação do miglustate (8).

Questão de pesquisa: “Qual a eficácia e segurança no miglustate para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com doença de Niemann-Pick tipo C?”



A. Estratégia de busca

Quadro 4. Estratégias de busca nas bases de dado PubMed e Embase.

Base de dados	Estratégia de Busca	Resultados
Pubmed	(("Niemann-Pick Disease, Type C"[Mesh] OR niemann-pick disease type c OR niemann-pick c disease OR niemann-pick c OR niemann pick c disease OR niemann pick c)) AND ("miglustat" [Supplementary Concept] OR miglustat OR zavesca) Data de acesso: 22/10/2018	139
Embase	('niemann pick disease'/exp OR 'niemann pick disease' OR 'niemann pick disease type c'/exp OR 'niemann pick disease type c' OR 'niemann pick c' OR 'niemann-pick disease type c'/exp OR 'niemann-pick disease type c' OR 'niemann-pick c') AND [embase]/lim DN ('zavesca'/exp OR 'zavesca' OR 'miglustat'/exp OR 'miglustat') AND [embase]/lim Data de acesso: 22/10/2018	386

B. Seleção das evidências

A busca das evidências resultou em 525 referências (139 no MEDLINE e 386 no EMBASE). Destas, 115 foram excluídas por estarem duplicadas. Quatrocentas e dez referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 40 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Após a leitura do texto completo dos estudos, vinte e sete estudos foram excluídos: (1) Dois por tipo de estudo: revisões sistemáticas, sem meta-análise estratificada (9, 10); (2) Cinco estudos por tipo de desfecho: 2.1) Dois que avaliaram possíveis marcadores para monitoramento do tratamento (11, 12); 2.2) Dois que avaliaram alterações de estruturas cerebrais decorrentes do uso de miglustate (13, 14); 2.3) Um que avaliou indicações de tratamento (15); (3) Oito pela forma de apresentação dos dados (16-23); e (4) Doze por apresentarem versões de artigos completos ou mais recentes (24-35). No **Quadro 2** encontram-se as justificativas para exclusão de cada estudo avaliado pela leitura completa.

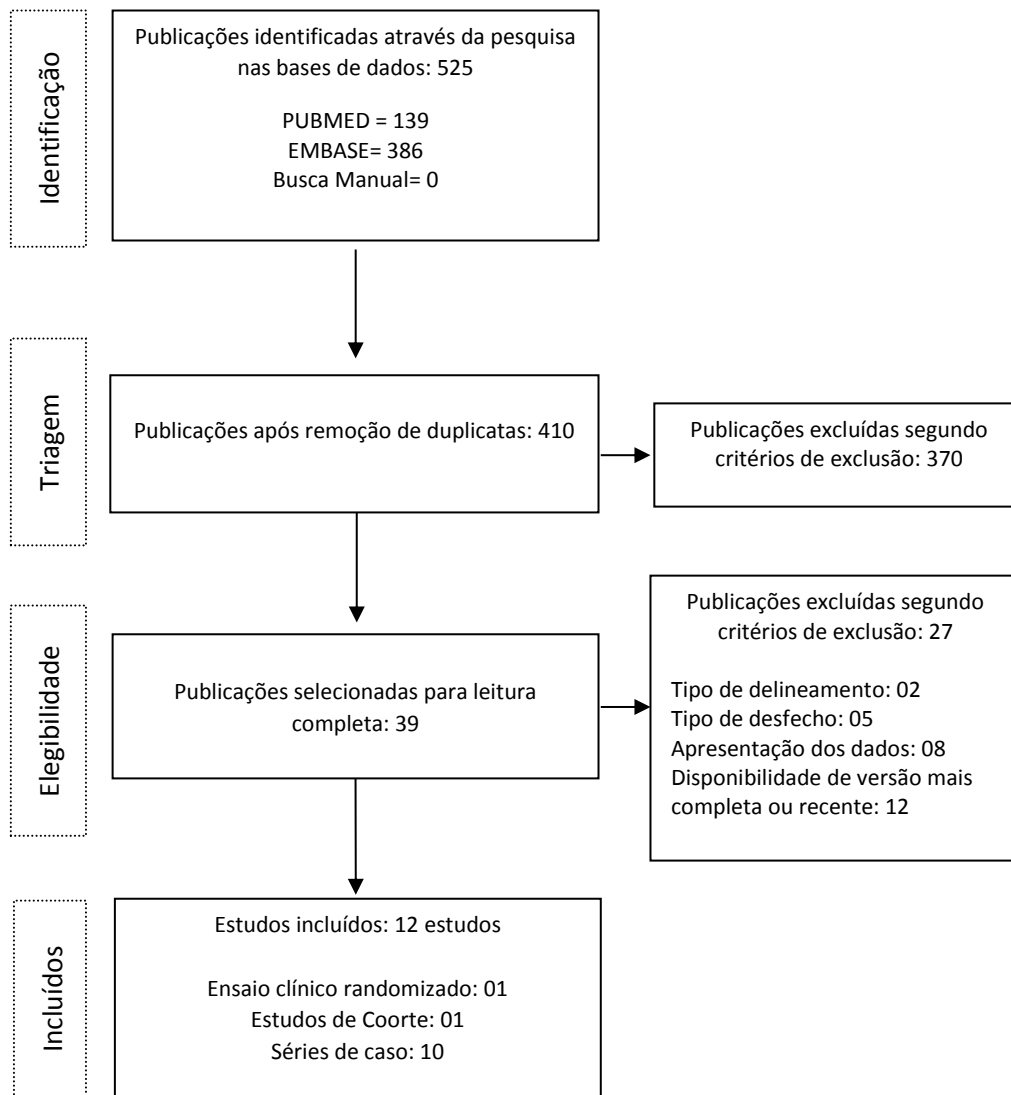


Quadro 5. Estudos excluídos no processo de seleção das evidências, com justificativas individuais.

Ano	Autor	Tipo de Estudo	Justificativa para exclusão
2015	Abel et al. (16)	Coorte	Apresenta inconsistências nas avaliações, sendo que pacientes apresentaram diferentes tempos e números de reavaliações. Apresenta análise ajustada conforme perdas. Inclui pequeno número de pacientes (6 no grupo tratamento e 3 no grupo controle).
2015	Bowman et al. (14)	Coorte	Avalia alterações em estruturas cerebrais decorrentes da terapia com miglustate
2018	Bowman et al. (13)	Coorte	Avalia alterações em estruturas cerebrais decorrentes da terapia com miglustate
2009	Fecarotta et al. (25)	Série de casos	Estudo com artigo completo e dados mais recentes (Fecarotta et al., 2015)
2015	Freihuber et al. (24)	Coorte	Estudo com dados mais recentes e completos (Freihuber et al., 2017)
2016	Giugliani et al. (17)	Coorte	Apresenta dados de sobrevida para tratados e não tratados, mas não fornece nenhum teste para avaliar a diferença entre os grupos. Incluiu 21 pacientes, dos quais apenas 12 receberam miglustate. Os resultados são apresentados de modo geral, para os 21 pacientes, não sendo avaliar a influência do grupo não tratado nos resultados.
2017	Heitz et al. (18)	Série de casos	Não apresenta critérios de melhora/estabilização.
2010	Jacklin et al. (22)	Série de casos	
2012	Karimzadeh et al. (19)	Série de casos	Apresentação irregular dos dados.
2018	Nadjar et al. (20)	Coorte	Agrega dados de controles com pacientes com tempo de tratamento < 2 anos.
2009b	Patterson et al. (33)	Série de casos	Apresenta versão de estudo com dados mais completos e recentes (Patterson et al., 2015)
2009c	Patterson et al. (35)	Série de casos	Apresenta versão de estudo com dados mais completos e recentes (Patterson et al., 2015)
2014	Patterson et al. (34)	Série de casos	Apresenta versão de estudo com dados mais completos e recentes (Patterson et al., 2015)
2014	Pineda et al. (30)	Série de casos	Apresenta versão de estudo com dados mais completos e recentes (Patterson et al., 2015)
2013	Pineda et al. (31)	Série de casos	Apresenta versão de estudo com dados mais completos e recentes (Patterson et al., 2015)
2013	Pineda et al. (32)	Série de casos	Apresenta versão de estudo com dados mais completos e recentes (Patterson et al., 2015)
2010	Pineda et al. (21)	Série de casos	Apresenta resultados individuais para cada paciente, sem medida-resumo. Apresenta grande número de perdas para uma amostra já limitada.
2009b	Pineda et al. (26)	Série de casos	Apresenta versão de estudo com dados mais completos (Pineda et al., 2009a)
2009c	Pineda et al. (29)	Série de casos	Apresenta versão de estudo com dados mais completos e recentes (Patterson et al., 2015)
2009d	Pineda et al. (28)	Série de casos	Apresenta versão de estudo com dados mais completos e recentes (Patterson et al., 2015)
2009e	Pineda et al. (27)	Série de casos	Apresenta versão de estudo com dados mais completos e recentes (Patterson et al., 2015)
2011	Pineda et al. (15)	Série de casos	Avalia indicações de uso do miglustate (início, manutenção e descontinuação do tratamento)
2009	Poyato et al. (23)	Coorte	Não apresenta dados quantitativos (absolutos ou relativos) referentes à eficácia do miglustate sobre parâmetros de incapacidade.
2012	Ribas et al. (12)	Coorte	Avalia marcadores para monitoramento de tratamento.
2015	Santos-Lozano et al. (9)	Revisão Sistemática	Não apresenta meta-análise.
2016	Sedel et al. (11)	Série de casos	Avalia marcadores para monitoramento de tratamento. Não tem braço comparador para avaliar mudanças sem miglustate.
2012	Walterfang et al. (10)	Revisão Sistemática + Meta-análise	Inclui outras doenças degenerativas, sem estratificar na análise.



Ao final, foram incluídas 12 referências (36-47), sendo um ensaio clínico randomizado (36), do qual derivaram três estudos de extensão (40, 44, 45) e uma análise *post hoc* (43); uma coorte retrospectiva (39), quatro estudos baseados em registros internacionais da doença (41, 42, 46, 47), e duas séries de caso (37, 38). A representação do processo de seleção das



evidências encontra-se esquematizada no fluxograma a seguir (**Figura 2**).

Figura 5. Fluxograma representativo do processo de seleção da evidência.

C. Descrição dos estudos e resultados

A descrição sumária dos estudos incluídos encontra-se na **Tabela 1**. A caracterização dos participantes de cada estudo pode ser vista na **Tabela 2**. Resultados de eficácia do miglustate encontram-se nas **Tabelas 3 e 4**. Na **Tabela 5**, podem ser vistos os



desfechos de segurança relacionados ao uso do miglustate. A avaliação da qualidade da evidência, gerada a partir do corpo de evidências, pode ser vista na **Tabela 6**. Esta tabela corresponde à Tabela *Summary of Findings* (SoF), criado por meio do *webapp* GRADE Pro GDT. A **Tabela 7** contém a sumarização das evidências, organizadas de acordo com o layout da tabela *Evidence to Decision* (EtD), também da metodologia GRADE.



Tabela 1. Características dos estudos selecionados para avaliar eficácia e segurança do miglustate para o tratamento da forma neurológica de NPC.

Ano	Estudo	Desenho de estudo	Objetivo	Classificação da NPC	Número de estudos e participantes incluídos	Intervenção	Controle	Seguimento
2007	Patterson et al.	Ensaio Clínico Randomizado	Avaliar efeitos de miglustate no tratamento de NPC em pacientes adultos, adolescentes e pediátricos	adulto e pediátrico	41 pacientes com NPC	Miglustate (n=20 pacientes adultos e 12 pediátricos) (Ajustado de acordo com superfície corpórea)	cuidados padrão (n=9)	12 meses
2009	Patterson et al.	Série de casos	Relatar desfechos de longo prazo do ensaio clínico de Patterson et al., 2007	adolescentes e adultos	16 pacientes (36 meses - n=15; 42 meses - n= 11; 48 meses - n=9; 66 meses - n=2)	Miglustate (200 mg 3x/dia)	Não se aplica	até 66 meses
2009	Wraith et al.	Série de casos	Apresentar dados de análise post hoc de progressão de doença neurológica	pediátrico (n=10) e adulto (n=19)	29 pacientes com NPC	Miglustate (200mg 3x dia ou ajustado de acordo com a superfície corpórea)	Não se aplica	Não informado
2010	Patterson et al.	Série de casos (extensão Patterson et al., 2007)	Relatar dados de eficácia em pacientes que receberam miglustate por pelo menos 24 meses e segurança e tolerabilidade de terapia de extensão em até 52 meses	pediátrico	10 pacientes com NPC	Miglustate (Ajustado de acordo com superfície corpórea)	Não se aplica	24 meses/ 52 meses para segurança
2010	Wraith et al.	Série de casos	Relatar dados de eficácia e segurança a longo prazo do miglustate em pacientes juvenis e adultos	juvenis e adultos	12 meses: n=21/ 24 meses: n=15/ segurança (66 meses): n=28	Miglustate (200 mg 3x/dia)	Não se aplica	24 meses/ até 66 meses para segurança
2017	Freihuber et al.	Coorte retrospectiva	Comparar desfecho de neurodesenvolvimento tratados e não tratados com NPC infantil precoce	Infantil-precoce	26 pacientes com NPC	Miglustate (n=10)	sem tratamento (n=16)	Não informado
2018a	Patterson et al.	Série de casos	Avaliar o efeito de miglustate na sobrevida de pacientes com NPC	infantil precoce, infantil tardio, adulta/adolescente	590 pacientes com NPC	Miglustate	Não se aplica	Não informado
2018b	Patterson et al.	Série de casos	Relatar dados de progressão de doença em pacientes tratados com miglustate por pelo menos 12 meses	infantil precoce (9,4%), infantil tardia (29,5%), juvenil (36,2%), adolescente/adulta (25%)	241 pacientes com NPC	Miglustate	Não se aplica	média: 3,29 anos



Ano	Estudo	Desenho de estudo	Objetivo	Classificação da NPC	Número de estudos e participantes incluídos	Intervenção	Controle	Seguimento
2009	Pineda et al.	Série de casos	Relatar dados de vigilância pós comercialização do miglustate para pacientes com NPC	infantil precoce, infantil tardio, adulta/adolescente	102 pacientes com NPC	Miglustate (Ajustado de acordo com superfície corpórea)	Não se aplica	6 anos
2015	Patterson et al.	série de casos	Apresentar dados longitudinais de progressão de doença e observações de segurança em pacientes do Registro de NPC em países europeus	infantil precoce, infantil tardio, adulta/adolescente	92 pacientes com NPC	Miglustate	Não se aplica	média (DP): 2 (0,7) anos
2015	Fecarotta et al.	Série de casos	Relatar os achados de um ensaio clínico independente do miglustate em pacientes italianos com NPC	infantil precoce (n=2), infantil tardia (n=6), juvenil (n=9), adulto (n=6), visceral (n=2)	25 pacientes com NPC	Miglustate (200 mg, 3x/ dia ou ajustado de acordo com superfície corpórea)	Não se aplica	48-96 meses
2013	Ginocchio et al.	Série de casos	Relatar dados de eficácia e segurança da terapêutica com miglustate em 10 pacientes com NPC	infantil precoce (n=2), infantil tardia (n=3) e juvenil (n=5)	10 pacientes com NPC	miglustate (n=8) (200 mg, 3x/ dia ou ajustado de acordo com superfície corpórea)	Não se aplica	Não informado
2012	Héron et al.	Série de casos	Avaliar a progressão de doença e resposta ao tratamento com miglustate em todos os pacientes pediátricos diagnosticados com NPC em hospitais da França	perinatal (n=1), infantil precoce (n=8), infantil-tardia (n=8), juvenil (n=3)	20 pacientes com NPC	miglustate (200 mg, 3x/ dia ou ajustado de acordo com superfície corpórea)	Não se aplica	50 meses

Legenda: mg – miligramas, ND – não descrito, NPC – Niemann-Pick tipo C.



Tabela 2. Características dos participantes dos estudos que avaliaram a eficácia e segurança do miglustate.

Ano	Estudo	Classificação NPC	Intervenção	Controle	Idade (anos) Intervenção Média (DP)	Idade (anos) Controle Média (DP)	% sexo Intervenção	% sexo Controle	Tempo de tratamento Mediana (variação)
2007	Patterson et al.	pediátrico e adulto	Miglustate (n=20)	Cuidados padrão (n=9)	adultos: 25,4 (9,8), variação: 12-42; pediátricos: 7,2 (2,5), variação: 4-11	22,9 (7,5), variação: 13-32	adultos: 55% F; pediátricos: 58% F	56% M	adultos: 364,5 (180-429) dias; pediátrico: 371 (71-400) dias
2009	Patterson et al.	adolescentes e adultos	Miglustate	Não se aplica	22,6 (9,4)	Não se aplica	44%F	Não se aplica	1465 (825-2056) dias
2009	Wraith et al.	pediátrico e adulto	Miglustate	Não se aplica	juvenil/ Adulto: 22,6 (9,4); pediátrico: 7,2 (2,4)	Não se aplica	Não relatado	Não se aplica	NA
2010	Patterson et al.	pediátrico (n=10)	Miglustate	Não se aplica	7,2, variação: 4-11	Não se aplica	58% F	Não se aplica	1073 (725-1604) dias
2010	Wraith et al., 2010	juvenis e adultos	Miglustate	Não se aplica	24,6 (9,1) - <i>baseline</i>	52%F	Não relatado	Não se aplica	1465 (825-2056) dias
2017	Freihuber et al.	Infantil precoce	Miglustate (n=10)	sem tratamento (n=16)	Não relatado	Não relatado	Não relatado	Não relatado	29 meses
2018a	Patterson et al.	infantil precoce, infantil tardia, juvenil, adolescente/ adulta	Miglustate (n=789)	sem tratamento	20 (12,4)	Não se aplica	Não relatado	Não se aplica	NA
2018b	Patterson et al.	infantil precoce (9,4%), infantil tardia (29,5%), juvenil (36,2%), adolescente/ adulta (25%)	Miglustate (n=241)	não se aplica	20,0 (12,4) anos	Não se aplica	Não relatado	Não se aplica	NA
2009	Pineda et al.	infantil precoce, infantil tardia, juvenil, adolescente/ adulta	Miglustate	Não se aplica	13,3 (9,8) anos	Não se aplica	55,9% F	Não se aplica	30,2 (0,4-83,5) meses



Ano	Estudo	Classificação NPC	Intervenção	Controle	Idade (anos) Intervenção Média (DP)	Idade (anos) Controle Média (DP)	% sexo Intervenção	% sexo Controle	Tempo de tratamento Mediana (variação)
2015	Patterson et al.	infantil precoce, infantil tardia, juvenil, adolescente/ adulta	Miglustate	não se aplica	Mediana (variação): 12,0 (0,1-44,7)	Não se aplica	49,9% F	Não se aplica	média (DP): 3,9 (1,9) anos
2015	Fecarotta et al.	infantil precoce (n=2), infantil tardia (n=6), juvenil (n=9), adulto (n=6), visceral (n=2)	Miglustate	Não se aplica	16 (11,7); variação: 1,58-43,83	Não se aplica	64% F	Não se aplica	Antes do recrutamento - média (variação): 9,0 (6,0-31,0) Após recrutamento - média (variação): 71,0 (48,0-96,0);
2013	Ginocchio et al.	infantil precoce (n=2), infantil tardia (n=3) e juvenil (n=5)	Miglustate	Não se aplica	17,6(8,5), variação: 4-31	não se aplica	70% F	Não se aplica	média (DP): 48 (21) meses
2012	Héron et al.	perinatal (n=1), infantil precoce (n=8), infantil-tardia (n=8), juvenil (n=3)	Miglustate	Não se aplica	mediana (variação): 1,5 (prenatal-14 anos)	Não se aplica	55% F	Não se aplica	infantil precoce: 16 (8-27) meses; infantil-tardio: 1,0 (0,8-5,0) anos; juvenil: 1,0 (0,6-2,5) anos

Legenda: F – feminino, NA – não avaliado.



Tabela 3. Desfechos de eficácia do miglustate no tratamento de NPC (Parte I).

Ano	Estudo	Período de observação	Grupos	Desfechos de Eficácia						
				Escores de Incapacidade média (DP)	Deambulação	Manipulação	Linguagem	Deglutição	Cognição média (DP)	Crises Convulsivas
2007	Patterson et al.	12 meses	Intervenção pediátrico (n=12)	NA	ND	NA	NA	ND	ND	NA
			Intervenção adolescente e adulto (n=20)	NA	n=20 $\Delta=0,2 (0,7)$	NA	NA	30% (água); 15% (purê); 15% (sólidos macios); 35% (cookie) - melhora	MEEM (n= 19) $\Delta=1,2 (2,5)$	NA
			Controle adolescente e adulto (n=9)	NA	n=9 $\Delta=0,7 (0,9)$	NA	NA	12% adicionais apresentaram dificuldade de deglutir sólidos macios e cookie	MEEM (n=9) $\Delta=-0,3 (2,8)$	NA
			Intervenção (adolescentes/ adultos) vs. Controle	NA	$\Delta=-0,715$; IC 95%: [-1,438 a 0,007]; p=0,52	NA	NA	Para cookie: p=0,044	p=0,165	NA
2009	Patterson et al.	66 meses	adolescente/ adulta: >12 anos (n=14)	NA	66,7%: estabilização (n=12)	NA	NA	78,6% (água), 85,7% (purê), 92,8% (sólido macio e cookie): melhora ou estabilização (n=14)	NA	NA
2009	Wraith et al.	ND	infantil precoce e tardia (n=10)	NA	n=10: 80% estável ou melhorada	NA	NA	n=9: 100% estável ou melhorada	NA	NA
			adolescente/ adulta (n=19)		n=19: 89,5% estável ou melhorada			n=19: 78,9% estável ou melhorada		



Ano	Estudo	Período de observação	Grupos	Desfechos de Eficácia						
				Escores de Incapacidade média (DP)	Deambulação	Manipulação	Linguagem	Deglutição	Cognição média (DP)	Crises Convulsivas
2010	Patterson et al.	52 meses	pediátrico: <12 anos (n=10)	NA	Baseline: 2,0, IC95%: [0,7-3,3]; Mês 12: 2,3, IC95%: [0,6- 4,0]; Mês 24: 2,6 IC95%: [0,7- 4,5] - Estável em 80%	NA	NA	Mês 24: Estável para 4 tipos de alimentos na maioria dos pacientes. 10% dos pacientes tiveram melhora na deglutição de cookie e 10% teve piora.	NA	NA
2010	Wraith et al.	24 meses/ monitoramento de EA até 66 meses	adolescente/ adulto: >12 anos (12 meses - n=21, 24 meses - n=15)	NA	12 meses (n=21)- Baseline: 2,38, IC95%:[1,59; 3,18]; Mês 12 (n=21): 2,57, IC 95%: [1,61; 3,53] - Melhora ou estabilização: 85,9%, IC95%: [66,9%; 98,7%], n=19/ 24 meses (n=15) - Baseline: 2,13, IC95%[1,51; 2,76]; Mês 12: 2,20, IC95%: [1,47; 2,93]; Mês 24: 2,40, IC95%: [1,49; 3,31]	NA	NA	Mês 12 (n=21): 85,7% - melhora ou estabilização para 4 alimentos - Melhora ou estabilização: 78,9%, IC 95%: [54,4%; 94%], n=19; Mês 24 (n=14): 92,9% (água), 85,7% (purê), 78,6% (sólidos macios) e 85,7% (cookie)- melhora ou estabilização	12 meses (n=18) - Baseline: 22,94, IC95%:[20,28; 25,61]; Mês 12: 24,06, IC95%:[21,18; 26,93] - Melhora ou estabilização: 77,8%, IC95%: [52,4%; 93,6%], n=18/ 24 Meses (n=6) - Baseline: 19,5, IC 95%: [12,21; 26,79]; Mês 12: 21,17, IC 95%:[13,94; 28,39]; Mês 24: 19,33, IC 95%: [9,98; 28,69]	NA
2017	Freihuber et al.	ND	Intervenção - Infantil Precoce (n=10) Controle - Infantil Precoce (n=16) Agrupado juvenil	NA NA NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA
2018a	Patterson et al.	10 anos	infantil-tardia juvenil	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA



Ano	Estudo	Período de observação	Grupos	Desfechos de Eficácia						
				Escores de Incapacidade média (DP)	Deambulação	Manipulação	Linguagem	Deglutição	Cognição média (DP)	Crises Convulsivas
			Agrupado - Neuro (n=669); DX (n=590)							
2018b	Patterson et al.	3,29 anos	NE	Baseline: 0,38 (0,26) - Infantil- precoce: 0,59 (0,35); Adolescente/ adulta: 0,32 (0,16)	67,8% melhora ou estabilização	69,2% melhora ou estabilização	73,9% melhora ou estabilização	71,3% melhora ou estabilização	NA	NA
2015	Patterson et al.	média (DP): 2 (0,7) anos	infantil-precoce, infanti-tardia, juvenil, adolescente/ adulta (n=92)	Baseline: 0,37 (0,23)/ Última avaliação: 0,38 (0,50)	n=86: 75% melhora ou estabilização	n=86: 71% melhora ou estabilização	n=86: 77% melhora ou estabilização	n=86: 74% melhora ou estabilização	NA	NA
2015	Fecarotta et al.	48-96 meses	infantil precoce (n=2), infantil tardia (n=6), juvenil (n=9), adulto (n=6), visceral (n=2)	NA	24 meses: 79% - estabilização e 7%, melhora 48-96 meses, alterações em 43%	24 meses: Distonia - 70% estabilização, 11% melhora 48-96 meses: distonia presente em 55%	24 meses: 56% estabilização, 13% melhora/ 48-96 meses: presente em 50%	24 meses: Disfagia - 45% estabilização, e 20%, melhora; Deglutição - estabilização ou melhora - 65% (água), 58% (purê), 60% (macarrão) e 55% (cookie) - n=20 48-96 meses: Persistência de alterações em 40-50% dos pacientes	Após 24 meses: 58% tiveram estabilização das alterações cognitivas ou atrasos no desenvolvimento e 10,5%, melhora	NA



Ano	Estudo	Período de observação	Grupos	Desfechos de Eficácia						
				Escores de Incapacidade média (DP)	Deambulação	Manipulação	Linguagem	Deglutição	Cognição média (DP)	Crises Convulsivas
2013	Ginocchio et al.	ND	infantil precoce (n=2), infantil tardia (n=3) e juvenil (n=5)	Geral (n=8): Δ=0,04/ ano; Infantil-precoce tratada com dose completa (n=1): Δ=0,07; Infantil- tardia: Δ =0,08; juvenil: Δ =0,02; Descontinuação da terapia: Δ =0,17	n=8: 25% estabilização	n=8: 50% estabilização	n=8: 12,5% estabilização	n=8: 50% estabilização	NA	62,5% estabilização
2012	Héron et al.	50 meses	Geral		ND	ND	ND	ND	NA	ND
			Infantil-precoce (n=8)	18 meses: 62,5% deterioração	ND	ND	ND	10-12 meses: 37,5% necessitaram de alimentação enteral ou por gastrostomia	NA	12,5% novas crises
			Infantil-Tardia (n=8)	75% melhora ou estabilização	ND	ND	ND	ND	NA	25% novas crises (+ cataplexia)
			Juvenil (n=3)	33,3% melhora; 66,7% piora	ND	ND	ND	ND	NA	33,3% novas crises (+ cataplexia)

Legenda: EA – Eventos Adversos, IC95% - Intervalo de Confiança; MEEM – Mini Exame do Estado Mental, NA – Não avaliado, ND – não descrito.



Tabela 4. Desfechos de eficácia do miglustate no tratamento de NPC (Parte II).

Ano	Estudo	Período de observação	Grupos	Desfechos de Eficácia				
				Movimentos Oculares	Sobrevida	Mortalidade	Progressão de doença (deterioração, estabilização ou melhora) - média (IC95%)	Outros
2007	Patterson et al.	12 meses	Intervenção pediátrico (n=12)	Velocidade de movimentos oculares horizontais alfa: média (EP): -0,465(0,127) ms/deg.	NA	NA	NA	NDN
			Intervenção adolescente e adulto (n=20)	Velocidade de movimentos horizontais alfa - média (EP): Análise ajustada por características basais: $\Delta = -0,431$ (0,221) ms/deg Exclusão de pacientes em uso de benzodiazepínicos (n=13): $\Delta = -0,485$ ms/deg	NA	NA	NA	20%-25% dos pacientes que apresentavam acuidade auditiva prejudicada tiveram melhora em ambos os lados.
			Controle adolescente e adulto (n=9)	Velocidade de movimentos horizontais alfa - média (EP): Análise ajustada por características basais: $\Delta = +0,074$ (0,291) ms/deg. Exclusão de pacientes em uso de benzodiazepínicos (n=8): $\Delta = +0,234$ ms/deg	NA	NA	NA	22% piora da acuidade auditiva
			Intervenção (adolescentes/ adultos) vs. Controle	Velocidade de movimentos horizontais alfa: Análise ajustada por características basais: $-0,518$; IC95%: [-1,125; 0,089]; p=0,091/ Exclusão de pacientes em uso de benzodiazepínicos: -0,718; IC 95%: [-1,349; -0,088]; p=0,028) Movimentos oculares horizontais beta: Análise ajustada por características basais: $\Delta = -0,722$; IC95%: [-7,781; 6,337]; p=0,834)	NA	NA	NA	NDN
2009	Patterson et al.	66 meses	adolescente/ adulta: >12 anos (n=14)	NA	NA	NA	NA	NDN
2009	Wraith et al.	ND	infantil precoce e tardia (n=10)	Pico de velocidade de movimentos horizontais alfa (n=9): 66,7% - melhora ou estabilização	NA	NA	n=29: 72.4% estáveis (8 crianças)	NDN
			adolescente/ adulta (n=19)	Pico de velocidade de movimentos horizontais alfa (n=18): 61,1% - melhora ou estabilização				



Ano	Estudo	Período de observação	Grupos	Desfechos de Eficácia				
				Movimentos Oculares	Sobrevida	Mortalidade	Progressão de doença (deterioração, estabilização ou melhora) - média (IC95%)	Outros
2010	Patterson et al.	52 meses	pediátrico: <12 anos (n=10)	<p>Pico de velocidade de movimentos horizontais alfa (n=9): Baseline: 2,181 (IC95%[1,3-3,0]) ms/deg; Mês 12: 1,692, IC95%: [1,0-2,4]) ms/deg no mês 12; Mês 24: 2,106, IC95%: [1,3-2,9]) ms/deg - melhor ou estável em 67% //</p> <p>Movimentos horizontais beta (n=9): Baseline: 28,96 IC95%:[13,99; 44,0]; Mês 12: 33,66, IC95%:[18,3-49,0]; Mês 24: 33,47, IC 95%:[17,9-49,1]</p>	NA	NA	Mês 24: 80% estabilização/ 20% piora	NDN
2010	Wraith et al.	24 meses/ monitoramento de EA até 66 meses	adolescente/ adulto: >12 anos (12 meses - n=21, 24 meses - n=15)	<p>Pico de velocidade de movimentos horizontais alfa: 12 meses completos (n=21) - Baseline: 3,06, IC95%:[2,09; 4,04], Mês 12: 2,87, IC95%:[2,03; 3,71] -Melhora ou estabilização em 61,1%, IC95%: [35,8%; 81,7%], n=18/ 24 meses completos (n=15) - Baseline 3,04, IC95%: [1,74; 4,34]; Mês 12: 2,57 [1,65; 3,49]; Mês 24: 3,27, IC95%: 1,22; 5,31] - // Movimentos horizontais beta (n=9): 12 meses completos (n=21) - Baseline: 22,42, IC95%: [17,47; 27,38]; Mês 12: 25,95, IC95%: [20,09; 31,81]/ 24 meses completos (n=15) - Baseline: 19,51, IC95%: [13,81; 25,20]; Mês 12: 22,98, IC 95%: [17,24; 28,73]; Mês 24: 24,85, IC95%: [17,75; 31,94]</p>	NA	NA	12 meses completos (n=19): 64,8%, IC95%: [43,5%; 87,4%] - estabilização	NDN
2017	Freihuber et al.	ND	<p>Intervenção - Infantil Precoce (n=10)</p> <p>Controle - Infantil Precoce (n=16)</p> <p>Agrupado</p>	NA	n=7: 5,45 anos	n=11: 4,42 anos	NA	NDN
2018a	Patterson et al.	10 anos	infantil-tardia	NA	NA	Neuro: HR=0,36 (p<0,05); DX: HR=0,32 (p<0,001)	NA	NDN



Ano	Estudo	Período de observação	Grupos	Desfechos de Eficácia				
				Movimentos Oculares	Sobrevida	Mortalidade	Progressão de doença (deterioração, estabilização ou melhora) - média (IC95%)	Outros
			juvenil					
			Agrupado – Neuro* (n=669); DX** (n=590)				DX: HR=0,30 (p<0,05) Neuro: HR=0,42; DX: HR: 0,49, p<0,001; Consistente em todas as idades (HR= 0,3 a 0,6)	
2018 b	Patterson et al.	3,29 anos	NE	NA	NA	NA	70,5% melhora ou estabilização	NDN
2015	Patterson et al.	média (DP): 2 (0,7) anos	infantil-precoce, infanti-tardia, juvenil, adolescente/ adulta (n=92)	NA	NA	NA	69% estabilização ou melhor (33%infantil-precoce, 50% infantil-tardia, 79% juvenil e 94% adolescente/adulta)/ Progressão média de doença (IC 95%) = 0,038 (0,018-0,059)/ ano	NDN
2015	Fecarotta et al.	48-96 meses	infantil precoce (n=2), infantil tardia (n=6), juvenil (n=9), adulto (n=6), visceral (n=2)	NA	NA	NA	ND	Dismetria: 24 meses: 50% estabilização, 11% melhora; 48-96 meses: presente em 41%/ Gravidade da doença neurológica (MCSS): 56% e 6,25% estabilização ou melhora em pacientes com tratamento precoce ou tardio
2013	Ginocchio et al.	ND	infantil precoce (n=2), infantil tardia (n=3) e juvenil (n=5)	87,5 % estabilização Mudança anual - Geral: 0,03; Infantil precoce: 0,12; Infantil tardia: 0,0; Juvenil: 0,02	NA	NA	37,5% estabilização; 62,5% deterioração	ND



Ano	Estudo	Período de observação	Grupos	Desfechos de Eficácia				
				Movimentos Oculares	Sobrevida	Mortalidade	Progressão de doença (deterioração, estabilização ou melhora) - média (IC95%)	Outros
2012	Héron et al.	50 meses	Geral	NA	NA	15%	NA	ND
			Infantil-precoce (n=8)	NA	NA	12,5% (falência respiratória)	Após 18 meses de terapia: 13% tiveram doença estabilizada	18 meses: 39% comprometimento do trato piramidal
			Infantil-Tardia (n=8)	NA	NA	12,5% (pneumonia aspirativa)	39% tiveram doença estabilizada nos primeiros 12 meses	ND
			Juvenil (n=3)	NA	NA	ND	33,3% melhora	12,5% piora da neuropatia

Legenda: EA – Eventos Adversos, EP – Erro Padrão, HR – *hazard ratio*, ND – Não descrito, NA – Não Avaliado, *Neuro - grupo caracterizado pelo início de sintomas neurológicos; **Dx – grupo caracterizado pela idade em que o diagnóstico de NPC foi feito; MCSS – *Mean Composite Severity Score*.



Tabela 5. Desfechos de segurança do miglustate para o tratamento de NPC.

Ano	Estudo	Grupos	Desfechos de segurança										
			Diarreia	Flatulência	Dor abdominal	Náusea	Perda de peso	Tremor	Cefaleia	Fadiga	Trombocitopenia	Novas convulsões	Outros
2007	Patterson et al.	Adolescentes e adultos (n=20)	85%	70%	50%	35%	65%	40%	45%	35%			25% dos pacientes adolescentes e adultos tratados com miglustate apresentaram falta de apetite; 20%, 40% e 25% dos pacientes adolescentes/ adultos que receberam miglustate, controles e pacientes pediátricos apresentaram disfagia/ 30%, 25%, 25%, 20%, 20% dos pacientes adultos tratados com miglustate apresentaram insônia, piora dos tremores, marcha espástica, depressão e parestesia, respectivamente. Outros grupos não apresentaram estes eventos
		Controle (n=9)	44%	0	0	0	0	0	0	0	0		
		Pediátricos (n=12)	67%	33%	0	0	25%	22%	33%	42%			
2009	Patterson et al.	Intervenção (n=14)	50,00%				50%						Perda de peso (média (DP); variação): $\Delta = +0,56 (8,10); 9,3 - 21 \text{ kg}$
2010	Patterson et al.	Intervenção (n=12)	67%	33,30%	ND	ND	25%	58%	50%	42%			Dois pacientes descontinuaram do estudo por EA, um por depressão, perda de memória e letargia, outro por doença de Crohn
2010	Wraith et al.,	Intervenção (n=28)	89,30%	64,30%	39,30%	32,10%	75%	57,10%	39,30%	46,40%			Quatro pacientes descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos: um por estado confusional associado a insônia e paranoia, um por diarreia, um por progressão de doença e um por neuropatia axonal e tremores.
2017	Freihuber et al.	Intervenção		70%			ND	ND	ND	ND			NDN
		Controle	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND		NDN



Ano	Estudo	Grupos	Desfechos de segurança										Outros	
			Diarreia	Flatulência	Dor abdominal	Náusea	Perda de peso	Tremor	Cefaleia	Fadiga	Trombocitopenia	Novas convulsões		
2009	Pineda et al.	Intervenção	15,70%				16,70%							17,6% dos pacientes descontinuaram tratamento devido a óbito por progressão de doença, progressão de doença, solicitação de paciente/familiar, eventos adversos e dificuldade de deglutir.
2015	Patterson et al.	Intervenção (n=92)	11%						2%			54%	33%	33% dos pacientes tiveram novos episódios convulsivos e 54% apresentaram trombocitopenia leve.
2015	Fecarotta et al.	Intervenção	Comum					Comum	Comum			Presente		Foram detectados: epistaxe, insônia, leucopenia, problemas comportamentais, sintomas extrapiramidais, hipertransaminasemia
2013	Ginocchio et al.	Intervenção		30%					10%					10% (1 paciente) apresentou hipotonia, astenia e distensão abdominal após redução progressiva e posterior interrupção
2012	Héron et al.	Intervenção			75%									Em 3 pacientes, EAs foram graves e levaram à interrupção do tratamento: astenia e/ou diarreia persistente resolvida após retirada do miglustate

Legenda: EA – Evento Adverso, ND – Não descrito, NDN – nada digno de nota.



Tabela 6. Sumarização dos resultados dos estudos incluídos (summary of findings (SOF) do software GRADE PRO).

Avaliação da Qualidade							Impacto	Qualidade Global	Importância
№ dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Movimentos oculares sacádicos alfa (HSEM α) (seguimento: variação 12 meses para 24 meses)

4	ensaios clínicos randomizados estudos observacionais	muito grave ^{a,b}	grave ^c	grave ^d	não grave	nenhum	Observou-se tendência de redução na velocidade dos movimentos oculares no grupo intervenção (0,518; IC95%: [-1,125; 0,089]; p=0,091). Quando excluídos pacientes em uso de benzodiazepínico, houve redução da velocidade a favor do miglustate 0,718; IC 95%: [-1,349; -0,088]; p=0,028) (36). Três estudos apresentaram dados de análise de extensão para as populações pediátrica (<12 anos) e adolescente/ adulta do ensaio clínico randomizado. Observou-se que 2/3 ou mais da amostra tiveram este parâmetro melhorado ou estabilizado em até 24 meses. Embora tenha apresentado grande parcela de indivíduos com boa resposta ao tratamento, não existe comparador ou indícios de que tais alterações estejam associadas ao tratamento, sendo que na análise inicial não houve diferença entre os grupos (40, 44, 45).	⊕○○○ MUITO BAIXA	NÃO IMPORTANTE
---	--	----------------------------	--------------------	--------------------	-----------	--------	--	---------------------	----------------

Cognição (seguimento: 12 meses)

4	ensaios clínicos randomizados estudo observacional	muito grave ^{a,b}	grave ^c	não grave	grave ^{e,f}	nenhum	Embora o grupo intervenção tenha apresentado discreta melhora nos escores médios de MEEM ($\Delta=1,2$; DP=2,5) em relação ao grupo controle ($\Delta=-0,3$; DP=2,8), não houve diferença com significância estatística entre os grupos (p=0,165) (36). Em dois estudos, mais de 2/3 da amostra teve melhora ou estabilização da cognição em até 24 meses (43, 47). Em um estudo observou-se que houve melhora nos escores médios do MEEM tanto para quem completou 12 meses de terapia (n=18; Baseline: 22,94, IC95%:[20,28; 25,61]; 24,06, IC95%: [21,18; 26,93], com melhora ou estabilização em 77,8%), quanto para quem completou 24 meses (n=6; Baseline: 19,5, IC 95%: [12,21; 26,79]; Mês 12: 21,17, IC 95%:[13,94; 28,39]) nos primeiros 12 meses. Ao final dos 24 meses houve declínio dos escores médios em relação aos 12 meses (Mês 24: 19,33, IC 95%: [9,98; 28,69]) (45).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
---	--	----------------------------	--------------------	-----------	----------------------	--------	--	---------------------	---------

Crises convulsivas



Avaliação da Qualidade							Impacto	Qualidade Global	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
2	estudo observacional	muito grave ^b	grave ^{c,g}	não grave	não grave	nenhum	Em um dos estudos, observou-se que mais de 2/3 da amostra teve melhora ou estabilização dos episódios convulsivos. Aproximadamente 19% dos pacientes com as formas infantil precoce e tardia e 33% dos pacientes juvenis apresentaram novas crises (37, 38).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Sobrevida									
1	estudo observacional	grave ^h	não grave	grave ⁱ	não grave	nenhum	Para pacientes em uso de miglustate, o tempo médio de sobrevida foi de 5,45 anos e , para os controles, 4,42 anos (39).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Progressão de doença									
7	estudo observacional	muito grave ^b	grave ^{c,g,j}	grave	grave ^k	nenhum	Doença teve estabilização ou melhora em mais de dois terços dos pacientes, com base nos escores de incapacidade, em diferentes períodos de seguimento (de 24 a 96 meses) (37, 38, 42-46)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Incapacidade									
4	estudo observacional	muito grave ^{b,h}	grave ^{g,j}	não grave	não grave	nenhum	Os estudos que avaliaram os escores de incapacidade sugerem que houve estabilização da doença com o uso de miglustate, embora não nenhum estudo tenha incluído grupo comparador (37, 38, 42, 46). Em apenas um estudo (38), observou-se que mais de 60% dos pacientes juvenis e infantis precoce apresentaram deterioração neurológica. Os demais apresentaram melhora ou estabilização do quadro.	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Deambulação									
9	ensaios clínicos randomizados estudo observacional	muito grave ^{a,b}	grave ^{c,g,j}	não grave	não grave	nenhum	O único ensaio clínico incluído (36) evidenciou que não houve diferença na deambulação para os grupos intervenção e controle, embora os resultados tenham sido inicialmente favoráveis ao miglustate. Os estudos de extensão e as análises post hoc, que não incluíram grupo controle, apresentaram melhora ou estabilização dos escores de deambulação, no entanto (40, 43-45). Nas demais séries de casos, mais de 60% dos pacientes apresentaram melhora ou estabilização deste parâmetro, com exceção de um estudo, em que apenas 25% apresentou estabilização (37, 42, 46, 47).	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

Manipulação



Avaliação da Qualidade							Impacto	Qualidade Global	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
4	estudo observacional	muito grave ^b	grave ^{g,j}	não grave	não grave	nenhum	Pelo menos 50% dos pacientes em uso de miglustate apresentaram melhora ou estabilização de escores de manipulação, em diferentes tempos de seguimento (37, 42, 46, 47).	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

Linguagem

4	estudo observacional	muito grave ^b	grave ^{g,j}	não grave	não grave	nenhum	Houve melhora da deglutição em mais de 60% dos pacientes, embora aos 18-96 meses, os sintomas ainda persistiam em 50% (38). Um estudo, em contrapartida, encontrou que apenas 12,5% dos pacientes apresentaram estabilização dos escores para linguagem (37).	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	----------------------	-----------	-----------	--------	---	---------------------	------------

Deglutição

10	ensaios clínicos randomizados estudo observacional	muito grave ^{a,b}	grave ^{c,g,j}	não grave	grave ^e	nenhum	No único ensaio clínico randomizado incluído, o grupo intervenção apresentou pequena melhora na deglutição dos quatro tipos de alimentos testados (15%-35%), enquanto 12% a mais de controles apresentaram dificuldade de deglutir alimentos sólidos. A diferença só foi significativa para <i>cookies</i> (36). Para os estudos de extensão e análises post hoc, foi relatada alta frequência de pacientes que apresentaram melhora ou estabilização deste domínio, que não teve significância estatística no estudo principal (40, 43-45). Nas demais séries de caso, foi observada a mesma tendência (37, 42, 46, 47). Em um estudo, a piora da deglutição resultou na necessidade de 37,5% dos pacientes de terem alimentação por sonda nasointestinal ou por gastrostomia (38).	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
----	--	----------------------------	------------------------	-----------	--------------------	--------	--	---------------------	------------

Mortalidade

2	estudo observacional	grave ^{h,i}	grave ^{c,j}	não grave	grave ^e	nenhum	Os resultados quanto aos efeitos do miglustate sobre mortalidade são conflitantes. Em coorte retrospectiva com crianças, não houve diferença no risco de mortalidade entre os grupos (HR=0,57, IC95%: [0,22; 1,49], p=0,25) (39). Já em série de casos com número muito maior de pacientes, observou-se que houve redução significativa do risco de mortalidade (HR = 0,49, p<0,001) (41).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
---	----------------------	----------------------	----------------------	-----------	--------------------	--------	--	---------------------	---------

Eventos Adversos



Avaliação da Qualidade							Impacto	Qualidade Global	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
10	ensaios clínicos randomizados estudo observacional	muito grave ^{a,b}	grave ^{c,g,j}	não grave	não grave	nenhum	Os eventos adversos mais comuns foram os gastrointestinais (diarreia, flatulência, desconforto abdominal) e perda de peso. Estes eventos se resolveram após redução ou retirada do medicamento. Falta de apetite, tremores, trombocitopenia, cefaleia e novos episódios convulsivos também foram relatados (36-40, 44-48).	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

Legenda: ECR – Ensaio Clínico Randomizado; HR – *hazard ratio*; IC 95% - Intervalo de confiança 95%, MEEM: Mini exame do estado mental; **Explicações:** a. Alto risco de viés pela ferramenta Cochrane; b. Inclusão de série de casos; c. Heterogeneidade metodológica entre estudos; d. Desfecho substituto; e. Intervalo de confiança amplo; f. Grande número de perdas, com redução do n em até 3x; g. tempos de seguimento diferentes; h. Limitação de Informações (resumo); i. Inclui apenas pacientes com uma forma de doença (de quatro possíveis); j. subgrupos diferentes; k. baseada em escores de incapacidade; l. Alto Risco de viés pela (NOS).



Tabela 7. Sumarização de evidências para tomada de decisão.

Avaliação

Qual a eficácia e a segurança do miglustate para o tratamento da doença de Niemann Pick tipo C (NPC)?	
POPULAÇÃO:	Manifestação neurológica da doença de Niemann-Pick tipo C
INTERVENÇÃO:	Miglustate
COMPARADOR:	Cuidado padrão (fisioterapeuta, fonoaudiólogo, terapeuta ocupacional, medicamentos para controle de sintomas) ou nenhum comparador nas séries de caso e análises de extensão do ECR.
DESEFECHOS PRINCIPAIS	Benefícios: Redução de progressão neurológica da doença, melhoria em escores de incapacidade
CENÁRIO	Todo Brasil (Perspectiva SUS)
Problema	
O problema é uma prioridade?	
EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	
<ul style="list-style-type: none">A NPC é uma doença hereditária, rara, com prevalência estimada de 1:100.000¹. Apresenta manifestações neuroviscerais, com deterioração neurológica progressiva, resultando em incapacidade e morte prematura (49, 50).O miglustate é, atualmente, o único tratamento modificador da doença registrado para manifestações neurológicas da doença de Niemann Pick tipo C(51). Usualmente os pacientes recebem medicamentos para controle de sintomas e fazem acompanhamento com equipe multidisciplinar com vistas a melhorar a qualidade de vida (49, 51).	
Efeitos desejáveis	
Quão substanciais são os efeitos desejáveis antecipados?	
EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	
<ul style="list-style-type: none">Estabilização ou melhora nos escores de incapacidade e sub escores - deambulação, manipulação, linguagem e deglutição: tendência à estabilização dos escores de deambulação e deglutição - ausência de diferença entre intervenção e comparador (36); melhora ou estabilização em mais de 50% da amostra em uso de miglustate (37, 38, 40, 42-47, 52);Estabilização ou melhora dos movimentos oculares: ausência de diferença entre intervenção e comparador em análise ajustada por características basais; Diferença com significância estatística a favor do miglustate com em pacientes que não utilizavam benzodiazepínicos (-0,718; IC 95%: [-1,349; -0,088]; p=0,028) (36); estabilização ou melhora em mais de 60% dos pacientes em uso de miglustate (37, 44, 45);Estabilização ou melhora na função cognitiva: tendência a favor do miglustate, porém sem diferença entre os grupos (p=0,165) (36); melhora ou estabilização em mais de 55% dos pacientes em uso de miglustate (43, 45, 47);Melhora ou estabilização de episódios convulsivos: Melhora em mais de 60% dos pacientes com as formas infantil precoce, tardia e juvenil em uso de miglustate (37); ocorrência de novas crises e cataplexia em 21% de pacientes pediátricos em uso de miglustate (38);	

¹ Orphanet. Prevalence and Incidence of Rare Diseases: Bibliographic Data. Disponível em: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.



- Estabilização da progressão de doença (controverso): Estabilização ou melhora em mais de 60% dos pacientes em uso de miglustate (40, 42, 43, 45, 46); estabilização em menos de 40% dos pacientes em uso de miglustate (37, 38); Deterioração em 20% (44) e em 62,5% (37); e
- Aumento de sobrevida e redução na mortalidade : ausência de diferença estatisticamente significativa entre intervenção (5,45 anos) e controle (4,42 anos) na forma infantil precoce, com HR=0,57; IC95%[0,22; 1,49], p=0,25 (39, 41); redução do risco de mortalidade para pacientes em uso de miglustate, com significância estatística para as formas infantil tardia e juvenil (41).

Efeitos indesejáveis

Quão substanciais são os efeitos indesejáveis antecipados?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- Sintomas gastrointestinais (diarreia, desconforto abdominal, náusea, vômito e flatulência) – 50% a 89,5% (40, 45)
- Alterações hematológicas (trombocitopenia) – 54% (46)
- Perda de peso (sem prejuízo de crescimento em crianças) – 16,10% - 75% (45, 48)
- Tremores – 2% - 58% (44, 46)
- Outros eventos adversos: novos episódios convulsivos (46), cefaleia – 33-50% (36, 44), fadiga – 35% - 46,40% (36, 45). Insônia, problemas comportamentais, falta de apetite, alteração de enzimas hepáticas e disfagia também foram relatados, embora com menor frequência (36, 47);
- Maioria dos desfechos sobre a eficácia do miglustate são descritivos, sem comparador e sem teste estatístico. A definição de melhora é subjetiva, sendo difícil mensurar qual é a significância clínica de um desfecho de melhora ou de estabilidade.

Certeza na evidência

Qual a certeza global na evidência dos efeitos?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- A qualidade geral da evidência é **muito baixa**. Segue o julgamento para desfechos específicos:
- Qualidade de evidência muito baixa para estabilização ou melhora em parâmetros de movimentos oculares;
- Qualidade de evidência muito baixa quando à estabilização ou melhora da função cognitiva;
- Qualidade de evidência muito baixa a respeito da estabilização ou melhora de crises convulsivas;
- Qualidade de evidência muito baixa quanto a ganhos em sobrevida e redução de mortalidade;
- Qualidade de evidência muito baixa para progressão de doença;
- Qualidade muito baixa para melhora ou estabilização nos escores de incapacidade e seus sub escores (deambulação, manipulação, linguagem e deglutição);
- Qualidade de evidência muito baixa para eventos adversos.

Valores e preferências dos pacientes

Existe incerteza importante sobre a variabilidade de quanto as pessoas dão valor ao desfecho principal?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- Medicamento via oral, 3x ao dia.
- Há relatos de descontinuidade do tratamento devido à falta de percepção de eficácia, dificuldade de deglutição, progressão de doença e óbito (45, 48).
- Desfecho avaliado por meio de ECR é pouco importante (movimento sacádico ocular) e pode não ser relevante do ponto de vista do paciente, seus cuidadores e família.

Balanco entre efeitos (riscos e benefícios)



O balanço entre risco e benefício favorece a intervenção ou o comparador?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- Conforme observado em efeitos desejáveis e indesejáveis:
- Ausência de diferença entre grupo intervenção e comparador em deglutição, deambulação, cognição e movimentos oculares ajustados por características basais em pacientes com as formas adolescente e adulta da doença;
- Escores de incapacidade e sub escores com tendência à estabilização da doença;
- Tendência à estabilização de episódios convulsivos, porém ocorrência de novas crises;
- Tendência à estabilização da função cognitiva e progressão de doença;
- Ausência de diferença na sobrevida e mortalidade em pacientes com a forma infantil precoce da doença, comparados ao grupo controle;
- Eventos adversos gastrointestinais, perda de peso e tremores são frequentes. Menos comumente, pode ocorrer fadiga, cefaleia, insônia, alterações comportamentais, novos episódios convulsivos e trombocitopenia; e
- Descontinuidade ao tratamento devido à dificuldade de deglutir medicamento, progressão de doença, solicitação de pacientes e familiares, percepção de ausência de efeito do tratamento e óbito.

Necessidade de recursos (Impacto Orçamentário)

Quão altos são os recursos requeridos (custos)?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- Avaliação impacto orçamentário:
- Acesso 100% (2020 a 2024)
- Somente população SUS.
- Ano 1 - R\$ 356,3 milhões
- 5 anos: R\$ 1,78 bilhão

FIGURA 6. Análise de impacto orçamentário de custos com medicamento e exames diagnósticos (2020-2024).

Ano	População Br	Casos	Casos Novos	Valor/ ano	Exame diagnóstico valor/ano	Custos/Ano
2020	211.755.692	2.118	0	R\$ 349.996.583,92	R\$ 6.352.670,76	R\$ 356.349.254,68
2021	213.317.639	2.133	15,61947	R\$ 352.578.219,90	R\$ 46.858,41	R\$ 352.625.078,31
2022	214.828.540	2.148	15,10901	R\$ 355.075.485,43	R\$ 45.327,03	R\$ 355.120.812,46
2023	216.284.269	2.163	14,55729	R\$ 357.481.560,90	R\$ 43.671,87	R\$ 357.525.232,77
2024	217.684.462	2.177	14,00193	R\$ 359.795.844,70	R\$ 42.005,79	R\$ 359.837.850,49
AIO miglustate + exames:						R\$ 1.781.458.228,70

Legenda: AIO – Análise de Impacto Orçamentário.

- Acesso variável (50% - 60% - 70% - 80% - 90%):
- Somente população SUS
- Ano 1: R\$ 181,3 milhões
- 5 anos: R\$ 1,4 bilhão

FIGURA 7. Análise de impacto orçamentário do miglustate e do exame diagnóstico com acesso variável (2020-2024).



Ano	População Br	Casos	Casos Novos	Valor/ ano	Exame diagnóstico valor/ano	Custos/Ano
2020	211.755.692	2.118	0	R\$ 174.998.291,96	R\$ 6.352.670,76	R\$ 181.350.962,72
2021	213.317.639	2.133	16	R\$ 246.804.753,93	R\$ 46.858,41	R\$ 246.851.612,34
2022	214.828.540	2.148	15	R\$ 355.075.485,43	R\$ 45.327,03	R\$ 355.120.812,46
2023	216.284.269	2.163	15	R\$ 285.985.248,72	R\$ 43.671,87	R\$ 286.028.920,59
2024	217.684.462	2.177	14	R\$ 323.816.260,23	R\$ 42.005,79	R\$ 323.858.266,02
AIO miglustate + exames:						R\$ 1.393.210.574,12

Legenda: AIO – Análise de Impacto Orçamentário.

- Acesso 100%
- População elegível: 100 pacientes
- Impacto orçamentário em 5 anos: R\$ 172,7 milhões

FIGURA 8. Análise de impacto orçamentário do miglustate com população elegível segundo dados da Interfarma (2020-2024).

Pacientes Elegíveis	Custo mensal SIASG*	Custo Anual	AIO 5 anos
100	R\$ 2.878.020,00	R\$ 34.536.240,00	R\$ 172.681.200,00

*Fonte interna do MS, com base em compra efetuada em 03/2019, sendo o valor unitário de R\$ 76,52.

Valor unitário do miglustate (cápsula) considerado para incorporação de R\$ 76,52 (MS)²

Custo-efetividade

A razão custo-efetividade da intervenção favorece a intervenção ou o comparador?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- O miglustate é o único tratamento farmacológico modificador do curso da doença com aprovação em bula;
- Nenhum dos estudos utilizou comparador ativo com outro fármaco modificador da atividade da doença;
- Comparado aos cuidados paliativos, a adição do miglustate ao tratamento ofertado atualmente resulta em razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 459.120,00;

Equidade

Qual seria o impacto da equidade em saúde?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- Único medicamento modificador de doença aprovado (51);
- O acesso ao medicamento, atualmente, dá-se por meio de ações de judicialização; e
- Atualmente é oferecido pelo SUS para outras condições que não NPC (Doença de Gaucher³).

Aceitabilidade

A intervenção é aceitável para os stakeholders chave?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- Provavelmente aceitável por ser único medicamento modificador de doença, além de ser de fácil uso (oral);
- Medicamento já adquirido para o tratamento da doença de Gaucher, o que facilita a ampliação do uso;

² Fonte Interna do Ministério da Saúde.

³ Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Gaucher. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Doenca_de_Gaucher.pdf, acesso em 27/02/2019.



- Possibilidade de redução de gasto com a redução/eliminação do fator judicialização;
- O PBAC foi a única agência internacional que avaliou o miglustate e considerou os dados de efetividade insuficientes para justificar os custos adicionais em relação à terapia paliativa.

Viabilidade de implementação

A implementação da intervenção é viável?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- O medicamento se encontra contemplado no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
- O paciente deve manter o uso de medicamentos para controle de sintomas e acompanhamento periódico com equipe especializada. Deste modo, a oferta do miglustate geraria um ônus adicional ao tratamento que é proporcionado atualmente.
- Haverá necessidade de readequação da rede para distribuição do medicamento mediante diagnóstico confirmado.
- Deve-se levar em conta que a NPC é uma doença de difícil diagnóstico e, muitas vezes, pode envolver o uso de testes caros, que poderiam gerar custos incrementais.



REFERÊNCIAS

1. BRASIL. PORTARIA Nº 375, DE 10 DE NOVEMBRO DE 2009. In: Saúde Md, editor. Brasília2009.
2. BRASIL. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas. In: Saúde Md, editor. Brasília2016.
3. Shea BJ RB, Wells G, Thuku M, Hammel C, Moran J, Moher J, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358.
4. Higgins JPT SG. Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The Cochrane Collaboration 2011.
5. Wells G SB, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in meta-analysis. . 2011;2009.
6. Guyatt GH OA, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ. Rating quality of evidence and strength of recommendations: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924.
7. Moberg J OA, rosenbaum S, Schünemann HJ, Guyatt G, Flottorp S, Glenton C, Lewin A, Morelli A, Rada D, Alonso-Coello P The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions. *Health Research and Policy Systems*. 2018;16:45.
8. Brasil. CONITEC 2019 [Available from: <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>].
9. Santos-Lozano A, Villamandos Garcia D, Sanchis-Gomar F, Fiuza-Luces C, Pareja-Galeano H, Garatachea N, et al. Niemann-Pick disease treatment: a systematic review of clinical trials. *Ann Transl Med*. 2015;3(22):360.
10. Walterfang M, Chien YH, Imrie J, Rushton D, Schubiger D, Patterson MC. Dysphagia as a risk factor for mortality in Niemann-Pick disease type C: systematic literature review and evidence from studies with miglustat. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:76.
11. Sedel F, Chabrol B, Audoin B, Kaphan E, Tranchant C, Burzykowski T, et al. Normalisation of brain spectroscopy findings in Niemann–Pick disease type C patients treated with miglustat. *Journal of Neurology*. 2016;263(5):927-36.
12. Ribas GS, Pires R, Coelho JC, Rodrigues D, Mescka CP, Vanzin CS, et al. Oxidative stress in Niemann-Pick type C patients: A protective role of N-butyl-deoxynojirimycin therapy. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2012;30(6):439-44.
13. Bowman EA, Velakoulis D, Desmond P, Walterfang M. Longitudinal Changes in White Matter Fractional Anisotropy in Adult-Onset Niemann-Pick Disease Type C Patients Treated with Miglustat. *JIMD Rep*. 2018;39:39-43.
14. Bowman EA, Walterfang M, Abel L, Desmond P, Fahey M, Velakoulis D. Longitudinal changes in cerebellar and subcortical volumes in adult-onset Niemann-Pick disease type C patients treated with miglustat. *J Neurol*. 2015;262(9):2106-14.
15. Pineda Marfa M, Del Socorro Pérez Poyato M, Del Mar O'Callaghan Gordo M, Macías Vidal J, Josep Coll i Coll M, Aracil A. Niemann-Pick disease type C when to give and discontinue treatment with substrate inhibitor therapy. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2011;15:S26.
16. Abel LA, Walterfang M, Stainer MJ, Bowman EA, Velakoulis D. Longitudinal assessment of reflexive and volitional saccades in Niemann-Pick Type C disease during treatment with miglustat. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:160.



17. Giugliani L, Van Der Linder V, Van Der Linden Junior H, Lourenc,o CM, De Araújo Leão EKE, Arita JH, et al. Disease duration and survival in Brazilian Niemann-Pick disease type C patients: Preliminary data on potential impact of miglustat. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2016;117(2):S50-S1.
18. Heitz C, Epelbaum S, Nadjar Y. Cognitive impairment profile in adult patients with Niemann pick type C disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):166.
19. Karimzadeh P, Tonekaboni SH, Ashrafi MR, Shafeghati Y, Rezayi A, Salehpour S, et al. Effects of miglustat on stabilization of neurological disorder in niemann-pick disease type C: Iranian pediatric case series. *J Child Neurol*. 2013;28(12):1599-606.
20. Nadjar Y, Hutter-Moncada AL, Latour P, Ayrignac X, Kaphan E, Tranchant C, et al. Adult Niemann-Pick disease type C in France: clinical phenotypes and long-term miglustat treatment effect. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):175.
21. Pineda M, Perez-Poyato MS, O'Callaghan M, Vilaseca MA, Pocovi M, Domingo R, et al. Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann-Pick disease type C: A case series. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2010;99(4):358-66.
22. Jacklin E, Imrie J, Jones S, Wraith E. Review of 11 patients with NPC1 treated with miglustat. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2010;99(2):S22.
23. Poyato MSP, Marfa MP, Vilaseca MA, Gordo MMO, Macias J, Coll MJ. Cerebral PET and disability evaluation in patients with Niemann Pick disease Type C treated with miglustat. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2009;13:S13.
24. Freihuber C, Vanier MT, Brassier A, Broue P, Chabrol B, Eyer D, et al. Miglustat therapy in early infantile Niemann-Pick C patients: A retrospective survival study. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2015;38(1):S304.
25. Fecarotta S, Astarita L, Bruschini D, Pisani L, Romano A, Del Giudice E, et al. Efficacy of miglustat on the neurological involvement in Italian patients with niemann-pick disease type C. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2009;98(1-2):70.
26. Pineda M, Wraith JE, Mengel E, Imrie J, Schwierin B, Bembi B. Safety monitoring of miglustat in patients with Niemann-Pick disease type C. *Journal of Neurology*. 2009;256:S167.
27. Pineda M, Wraith JE, Mengel E, Sedel F, Hwu WL, Rohrbach M, et al. A multicentre retrospective cohort study of miglustat in patients with Niemann-Pick disease type C. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2009;13:S115.
28. Pineda M, Wraith JE, Mengel E, Sedel F, Hwu WL, Rohrbach M, et al. A multi-centre retrospective cohort study of miglustat in patients with Niemann-Pick disease type C. *Journal of Neurology*. 2009;256:S39-S40.
29. Pineda M, Wraith JE, Mengel E, Sedel F, Hwu WL, Rohrbach M, et al. Miglustat in patients with Niemann-Pick disease Type C (NP-C): a multicenter observational retrospective cohort study. *Mol Genet Metab*. 2009;98(3):243-9.
30. Pineda M, Mengel E, Vanier MT, Schwierin B, Muller A, Cornelisse P, et al. Longitudinal outcomes from the international disease registry for Niemann-Pick disease type C (NP-C). *Journal of Neurology*. 2014;261:S243.
31. Pineda M, Mengel E, Wijburg FA, Muller A, Schwierin B, Drevon H, et al. Longitudinal outcomes from the international disease registry for Niemann-Pick disease type C (NP-C). *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2013;36(2):S263.
32. Pineda M, Mengel E, Wijburg FA, Vanier MT, Schwierin B, Muller A, et al. Longitudinal outcomes from the international disease registry for Niemann-Pick disease type C (NP-C). *European Journal of Paediatric Neurology*. 2013;17:S39.
33. Patterson M, Pineda M, Sedel F, Mengel E, Hwu WL, Rohrbach M, et al. A multicentre retrospective survey of miglustat in patients with Niemann-Pick type C disease. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2009;96(2):S34.



34. Patterson MC, Mengel E, Wijburg FA, Vanier MT, Schwierin B, Muller A, et al. Longitudinal data from the international registry for Niemann-Pick disease type C (NPC). *Molecular Genetics and Metabolism*. 2014;111(2):S85.
35. Patterson MC, Wraith JE, Mengel E, Sedel F, Hwu WL, Rohrbach M, et al. A multicentre retrospective cohort study of miglustat in patients with Niemann-Pick disease type C. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2009;98(1-2):61.
36. Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):765-72.
37. Ginocchio VM, D'Amico A, Bertini E, Ceravolo F, Dardis A, Verrigni D, et al. Efficacy of miglustat in Niemann-Pick C disease: a single centre experience. *Mol Genet Metab*. 2013;110(3):329-35.
38. Héron B, Valayannopoulos V, Baruteau J, Chabrol B, Ogier H, Latour P, et al. Miglustat therapy in the French cohort of paediatric patients with Niemann-Pick disease type C. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2012;7(1).
39. Freihuber C, Dahmani B, Brassier A, Broue P, Cancès C, Chabrol B, et al. Effects of miglustat therapy on neurological disorder and survival in early-infantile niemann-Pick disease type C: A national French retrospective study. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2017;21:e2.
40. Patterson M, Vecchio D, Jacklin E, Wraith E. Long-term clinical trial with miglustat in Niemann-Pick disease type C. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2009;96(2):S33-S4.
41. Patterson MC, Garver WS, Giugliani R, Imrie J, Jahnova H, Meaney FJ, et al. Does miglustat treatment confer a benefit on survival in NP-C? Insights from a large observational cohort study. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2018;41:S181.
42. Patterson MC, Vanier MT, Mengel E, Moneuse P, Rosenberg D, Schwierin B, et al. Miglustat treatment is associated with stabilised disability scores in patients from the International NPC Registry. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2018;41:S181.
43. Wraith E, Vecchio D, Jacklin E, Luzy C, Giorgino R, Patterson M. Disease stability in patients with Niemann-Pick disease type C treated with miglustat. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2009;96(2):S46.
44. Patterson MC, Vecchio D, Jacklin E, Abel L, Chadha-Boreham H, Luzy C, et al. Long-term miglustat therapy in children with Niemann-Pick disease type C. *J Child Neurol*. 2010;25(3):300-5.
45. Wraith JE, Vecchio D, Jacklin E, Abel L, Chadha-Boreham H, Luzy C, et al. Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann-Pick disease type C: long-term data from a clinical trial. *Mol Genet Metab*. 2010;99(4):351-7.
46. Patterson MC, Mengel E, Vanier MT, Schwierin B, Muller A, Cornelisse P, et al. Stable or improved neurological manifestations during miglustat therapy in patients from the international disease registry for Niemann-Pick disease type C: an observational cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:65.
47. Fecarotta S, Romano A, Della Casa R, Del Giudice E, Bruschini D, Mansi G, et al. Long term follow-up to evaluate the efficacy of miglustat treatment in Italian patients with Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:22.
48. Pineda M, Wraith JE, Mengel E, Imrie J, Hahnell K, Bembi B. Safety monitoring of miglustat in patients with Niemann-Pick disease type C: An update. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2009;13:S114.
49. Lyseng-Williamson KA. Miglustat: a review of its use in Niemann-Pick disease type C. *Drugs*. 2014;74(1):61-74.
50. Evans WRH, Hendriksz CJ. Niemann-pick type C disease -The tip of the iceberg? A review of neuropsychiatric presentation, diagnosis and treatment. *Psychiatrist*. 2017;41(2):109-14.



51. Pineda M, Walterfang M, Patterson MC. Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):140.
52. Imrie J, Dasgupta S, Besley GTN, Harris C, Heptinstall L, Knight S, et al. The natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2007;30(1):51-9.