



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

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

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

BRASÍLIA – DF
2020



2020 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <http://www.bvsmms.saude.gov.br>.

Tiragem: 1ª edição – 2020 – versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde
Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
Espalanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-2848
Site: <http://conitec.gov.br/>
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração:

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Comitê gestor:

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS
Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – SAES

Grupo elaborador:

Camila Araújo da Silva – HAOC
Eugênia Ribeiro Valadares – UFMG
Ida Vanessa Doederlein Schwartz – HC/UFRGS
Irene Miura – Hospital Menino Jesus
Jessica Yumi Matuoka – HAOC
Haliton Alves de Oliveira Junior – HAOC
Daniel Zanetti Scherrer – CPCDT/DGITIS
Dalila Fernandes Gomes – CPCDT/DGITIS

Revisão:

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT
Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS
Sarah Nascimento Silva – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Projeto gráfico:

Gustavo Veiga e Lins

Projeto de Diagramação:

Fiocruz Brasília – Projeto ‘Apoio ao aprimoramento da gestão de tecnologias no SUS por meio da plataforma de tradução, intercâmbio e apropriação social do conhecimento’, financiado pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), através do Termo de Execução Descentralizada nº 43/2016.

Coordenação-geral do projeto de diagramação:

Jorge Otávio Maia Barreto

Coordenação dos subprojetos de diagramação:

Everton Nunes da Silva
Maria Sharmila Aline de Sousa
Viviane Cássia Pereira

Supervisão:

Clementina Corah Lucas Prado – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS
Maria Inez Pordeus Gadelha – SAES/MS
Vania Cristina Canuto Santos – DGITIS/SCTIE

Normalização:

Delano de Aquino Silva – Editora MS/CGDI
Luciana Cerqueira Brito – Editora MS/CGDI

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde.

Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Niemann-Pick Tipo C [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2020.

54 p.

Este Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas compreende o conteúdo da Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 13, de 11 de setembro de 2019.

Modo de acesso: World Wide Web: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_terapeuticas_doenca_niemann_pick.pdf
ISBN 978-85-334-2842-3

1. Protocolos clínicos. 2. Diretrizes terapêuticas. 3. Doença de Niemann-Pick Tipo C. I. Título.

CDU 616.831

Catálogo na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2020/0266

Título para indexação:

Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and treatment of disease Niemann-Pick type C

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO -----	4
2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10) -----	5
3 DIAGNÓSTICO -----	5
3.1 Manifestações clínicas -----	5
3.1.1 Perinatal -----	5
3.1.2 Infantil precoce -----	6
3.1.3 Infantil tardio -----	6
3.1.4 Juvenil -----	7
3.1.5 Adolescente/adulto -----	7
3.2 Diagnóstico Diferencial -----	9
3.3 Diagnóstico laboratorial -----	10
3.4 Algoritmo diagnóstico de NPC -----	11
3.5 Aconselhamento genético -----	12
4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO -----	13
5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO -----	13
6 CASOS ESPECIAIS -----	13
7 CENTROS DE REFERÊNCIA -----	13
8 TRATAMENTO -----	13
8.1 Tratamento inespecífico -----	14
8.1.1 Tratamento clínico -----	14
8.1.2 Tratamento cirúrgico -----	15
9 MONITORIZAÇÃO -----	16
10 REGULAÇÃO/ CONTROLE/ AVALIAÇÃO PELO GESTOR -----	18
REFERÊNCIAS -----	19
APÊNDICE – METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA -----	21

1 INTRODUÇÃO

A doença de Niemann-Pick tipo C (NPC) é uma doença de depósito lisossomal neurovisceral, que pode afetar vísceras e cérebro. É causada por um defeito no transporte intracelular de colesterol e glicosíngolipídeos (1). A doença geralmente ocorre por mutações no gene *NPC1*, mas também podem ocorrer mutações no gene *NPC2*, sendo, em ambos, os casos herdadas 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 estar sub-estimada (3). De acordo com relatório da Orphanet de 2019, estima-se que a prevalência da NPC seja de 1:100.000 na Europa (4). Atualmente, não existem dados epidemiológicos brasileiros sobre a NPC.

A apresentação clínica da NPC 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, e a NPC pode-se associar 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 (para cima e para baixo) e demência. Distonia e convulsões são comuns. A morte ocorre geralmente na segunda ou terceira décadas

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* sobre ela 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 o encaminhamento apropriado, proporciona melhoria da qualidade de vida (5). Ainda não há terapia curativa doença-específica disponível para NPC, e a doença progride geralmente para morte prematura. O tratamento é o de suporte e sintomático, provido por equipe multiprofissional e interdisciplinar. As presentes Diretrizes destinam-se a orientar a equipe de saúde e fornecer subsídios para o apoio aos pacientes e a seus cuidadores sobre o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos casos de NPC.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Estas Diretrizes visam a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da doença de Niemann-Pick do tipo C. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice**.

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

E75.2 Outras esfingolipidoses

3 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 avaliações oftalmológica, auditiva, neurológica e psiquiátrica. Biomarcadores podem levar à suspeita de NPC, porém os testes genéticos com sequenciamento dos genes *NPC1* e *NPC2* é que são diagnósticos (6).

Na sequência são definidos, detalhadamente, os componentes do diagnóstico de NPC, contendo as características clínicas, diagnóstico diferencial, escala de classificação e diagnóstico laboratorial, organizados ao final em um algoritmo.

3.1 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 (fraque-

za muscular súbita, breve e temporária que provoca a queda do doente, que fica consciente mas incapaz de falar ou de se mexer, e manifesta emoções imotivadas, como o riso e choro), 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. A progressão da doença e sua mortalidade são influenciados pela idade de início dos sintomas neurológicos, sendo que, na maioria das vezes, quanto mais precoce o início, mais grave a doença (2).

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

3.1.1 Perinatal

- Início antes dos 2 meses de idade, incluindo o 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 ou falência de múltiplos órgãos e óbito em 6 meses. Em alguns casos, a apresentação inicial pode ser ascite e hidropsia fetal. Nos casos rapidamente progressivos, ocorre insuficiente ganho ponderal e hipotonia (5).

3.1.2 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 ou icterícia neonatal prolongada quase sempre são observadas. A POVSN pode estar presente, porém é dificilmente reconhecida (5).

3.1.3 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 ou regressão do desenvolvimento, atraso da fala, dificuldades de controle motor, quedas frequentes, ataxia progressiva, distonia (contração que afeta de modo regular um ou vários músculos ou membros e, por vezes, o eixo corporal), disartria (dificuldade de articular as palavras), disfagia (dificuldade de engolir), convulsões (parciais ou generalizadas), cataplexia, POVSN e déficit auditivo (5).
- Na forma infantil tardia, o paciente apresenta dificuldade de controle motor e distúrbio da marcha. Podem ser notados atraso da fala, história de colestase neonatal e visceromegalia variável. A 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 (como já mencionado, caracterizada 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 (sono súbito e incontrolável, aparentemente sem motivo, que ocorre várias vezes ao dia). A epilepsia subsequente é muito frequente (5).

3.1.4 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 e psiquiátricas: baixo rendimento escolar, dificuldade de aprendizado, perda da habilidade de linguagem, quedas frequentes, dificuldades de controle motor, ataxia (perda do controle muscular durante movimentos voluntários, como andar ou pegar objetos) progressiva, distonia, dismetria (incapacidade de direcionar ou limitar adequadamente os movimentos), disartria, disfagia, POVSN, cataplexia gelástica, convulsões e 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).

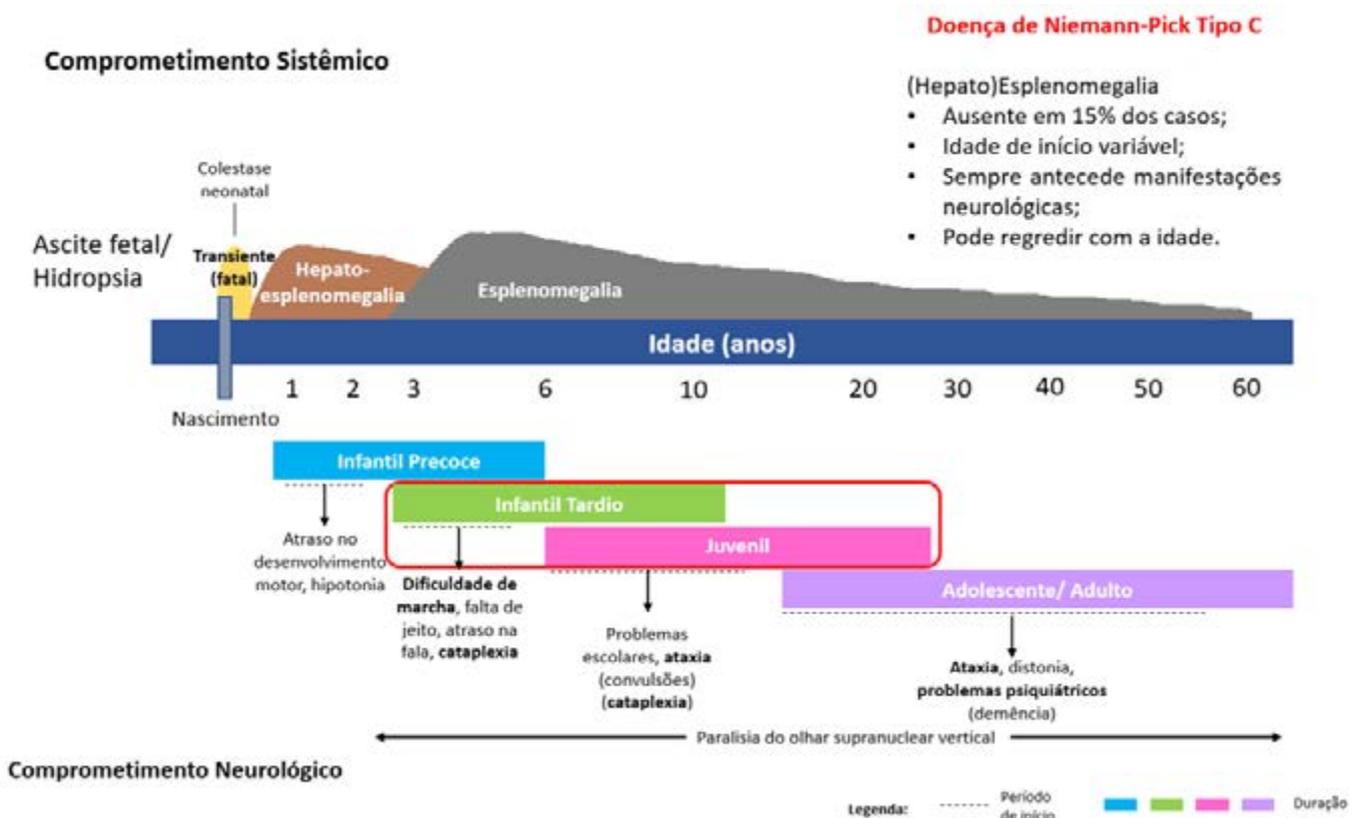
3.1.5 Adolescente/adulto

- Início após 15 anos de idade (5, 8).
- Manifestação sistêmica: esplenomegalia (frequentemente não presente, pode ocorrer isoladamente em casos muito raros) (5).

- Manifestações neurológicas e psiquiátricas: declínio cognitivo, demência, dificuldade de aprendizado, esquizofrenia (psicose), depressão, dificuldades de controle motor, sintomas motores progressivos, tremor, ataxia, distonia ou discinesia (movimentos musculares anormais, involuntários, excessivos, diminuídos ou ausentes), 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 há maior taxa de manifestações neurológicas e psiquiátricas. O atraso diagnóstico é comum, sendo minimizado se a 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 e com os principais sinais e sintomas que podem estar presentes em cada uma delas.

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 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 doença de NPC (7, 11).

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 Miclonia 	<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	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> </div> + <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> </div> + <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> </div> </div>					
Combinação das categorias 40 pontos: Visceral e psiquiátrica 40 pontos: Visceral e neurológica 20 pontos: Neurológica e psiquiátrica	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">Visceral e psiquiátrica <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/></div> + <div style="text-align: center;">Visceral e Neurológica <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/></div> + <div style="text-align: center;">Neurológica e psiquiátrica <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/></div> </div>					
História familiar de NPC 40 pontos: Pais ou irmãos 10 pontos: Primos	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">Pais ou irmãos com NPC <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/></div> + <div style="text-align: center;">Primos com NPC <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/></div> </div>					
Índice de suspeita de NPC	<div style="text-align: center;">Soma dos escores = <input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/></div>					

Fonte: Wijburg *et al.*, 2012 (7).

Legenda: NPC – Doença de Niemann-Pick tipo C; POSVN – paralisia do olhar vertical supranuclear.

Segundo o IS, escores < 40 pontos são indicativos de baixa suspeita, devendo ser consideradas outras doenças ou 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).

3.2 Diagnóstico Diferencial

Dada a grande heterogeneidade clínica da NPC, há uma ampla gama de diagnósticos diferenciais (12). A seguir, são listados os sintomas

comumente observados na doença de NPC e os possíveis diagnósticos que devem ser considerados no diagnóstico para a exclusão de outras doenças que não NPC.

- Hidropsia fetal: doenças cromossômicas, malformações cardíacas congênitas, hemoglobinopatias, doenças infecciosas, outros erros inatos do metabolismo (13).
- 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 (13).

- 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 (13).
- 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 (13).
- Ataxia: doenças mitocondriais, ataxia de Friedreich, deficiência de vitamina E, ataxia cerebelar autossômica recessiva (13).
- 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 (13).
- Cataplexia gelástica: convulsões gelásticas, tetrade narcoléptica (13).
- Psicose: histeria, esquizofrenia, doença de Wilson, defeito do ciclo da ureia, porfiria intermitente aguda, xantomatose cerebrotendinosa, homocistinúria (13).

3.3 Diagnóstico laboratorial

Estudo genético: Pelo estudo genético, variantes patogênicas bi-alélicas em *NPC1* correspondem a 95% dos casos e, em *NPC2*, a cerca de 4% dos casos de NPC (6, 14). 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) pode também ser classificada 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 e idade adulta. A mutação p.P1007A em *NPC1* associa-se mais comumente à forma de início juvenil ou em adulto. Algumas mutações *missense* em *NPC1* (p.R978C, p.G992R, p.D874V) podem estar associadas à forma neurológica de início tardio; relatada 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 em adulto 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* (13).

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 seguintes procedimentos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, são compatíveis com a identificação dessas mutações: 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.

Exames de neuroimagem

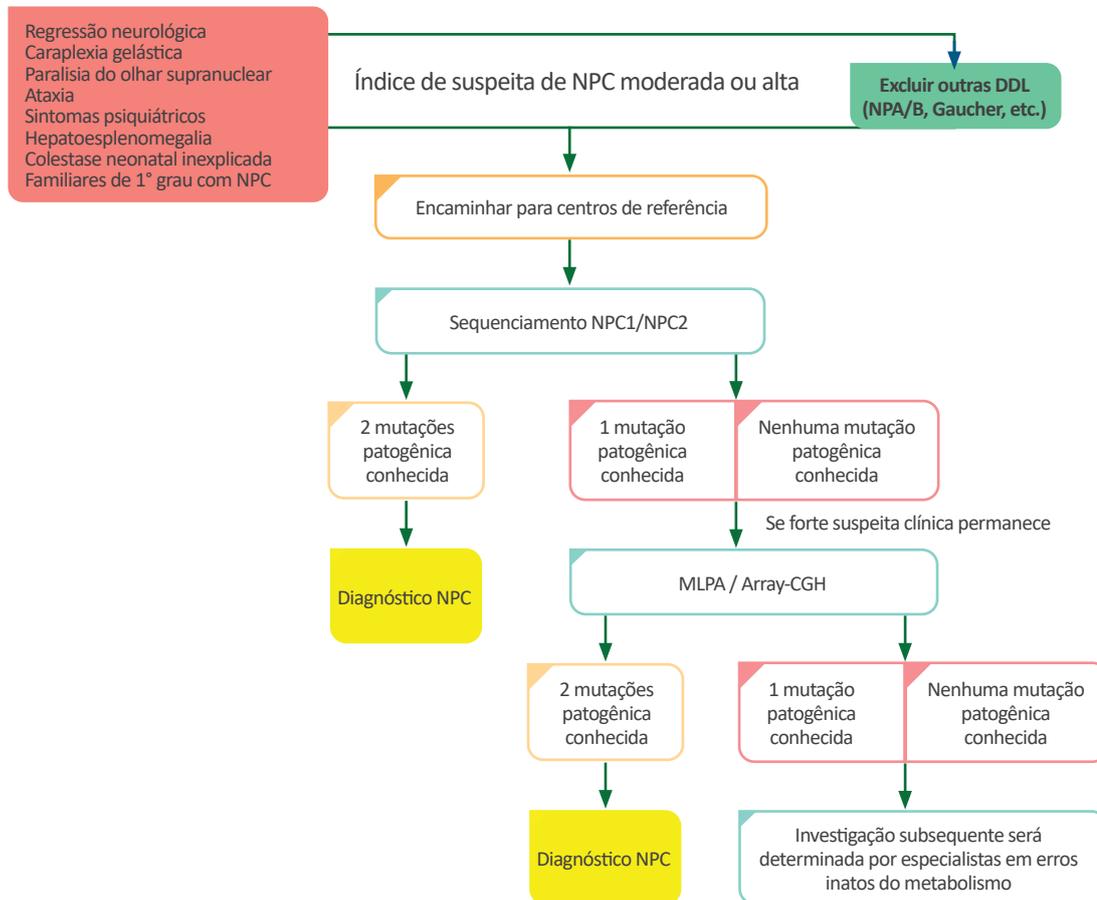
Os dados de neuroimagem por tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET) e ressonância magnética (RM) foram obtidos primariamente de pacientes adolescentes e adultos com NPC. O padrão é variável, podendo ser normal principalmente no início da doença. As imagens frequentemente mostram alterações de estruturas cerebrais, embora não sejam específicas para pacientes com NPC. A maioria dos pacientes tem alterações do volume cerebelar que se correlaciona com ataxia e função motora ocular. 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.

3.4 Algoritmo diagnóstico de NPC

Caso haja uma suspeita moderada ou alta de NPC, o paciente deverá ser encaminhado a um centro de referência, para que seja feita uma investigação detalhada e o 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 a necessária investigação subsequente (**Figura 3**).

Figura 3 – Algoritmo diagnóstico de Doença de Niemann-Pick tipo C (NPC)



Fonte: Autoria própria.

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.

3.5 Aconselhamento genético

Sendo a 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.

4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com diagnóstico de doença Niemann-Pick do tipo C, confirmado por teste molecular dos genes *NPC1* e *NPC2*.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com diagnóstico confirmado de outra esfingolipidose, que não doença de NPC (ver em 3.2. Diagnóstico diferencial).

6 CASOS ESPECIAIS

Casos não diagnosticados de acordo com os critérios adotados devem ser encaminhados para Centro de Referência em Doenças Raras.

7 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 atendimento abrangente dos pacientes, desde o diagnóstico até o tratamento e seguimento.

8 TRATAMENTO

O atendimento dos pacientes envolve equipe multidisciplinar (5, 12, 15). Pelo menos uma revisão por ano deve ser realizada, preferencialmente, em centro de referência para doenças raras, contemplando avaliações do estado clínico e exames laboratoriais e de imagem.

Nestas Diretrizes não está indicado, em qualquer forma da doença de Niemann-Pick, o uso de terapia de redução do substrato (miglustate), haja vista que o mesmo não se as-

socia a benefícios em desfechos clínicos relevantes (16-27). A Portaria nº 35/SCTIE/MS, de 23/07/2019, aprovando o Relatório de Recomendação da CONITEC, decide por não incorporar o miglustate para manifestações neurológicas da doença de Niemann-Pick tipo C, no âmbito do Sistema Único de Saúde (28).

O objetivo do tratamento da doença de Niemann-Pick do tipo C é reduzir as limitações por ela impostas e melhorar a qualidade de

vida dos doentes. Deste modo, o tratamento preconizado pelas presentes Diretrizes dado aos pacientes durante toda sua vida.

8.1 Tratamento inespecífico

O paciente com NPC tem uma doença crônica, progressiva, multissistêmica e, frequentemente, requer cuidados urgentes por equipe multiprofissional que inclua fonoaudiólogo, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, equipe de enfermagem e diferentes especialidades médicas (5, 12, 15). 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 como um todo. O cuidado do paciente deve, preferencialmente, ocorrer em centro de referência, que, quando necessário, poderá dar outros encaminhamentos quanto ao cuidado e monitorização em outros níveis de atendimento do SUS.

Além disso, é necessário que os pacientes e suas 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 o médico que o atender em caso de emergência deve ser informado sobre doença e receber uma cópia do relatório médico.

8.1.1 Tratamento clínico

8.1.1.1 Respiratório

Entre os objetivos do tratamento clínico, está melhorar o controle das infecções recorrentes das vias aéreas (5, 12, 15). 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 crôni-

cas e recorrentes (mais de seis episódios ao ano), sendo recomendado que os pacientes recebam a vacina contra *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* (5, 12, 15). Antibióticos são utilizados para o tratamento de exacerbações respiratórias de origem bacteriana agudas.

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

8.1.1.2 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 neurológica, comprometimento cognitivo e convulsões (5, 12, 15). 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 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia vigente, do Ministério da Saúde (29).

8.1.1.3 Outros aspectos

Como se trata de uma doença crônica, multissistêmica e progressiva, os pacientes com NPC e suas famílias geralmente requerem apoio psicológico e social considerável, a partir do diagnóstico da doença (5, 12, 15). 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 antiepiléticos devem ser evitados. Bebidas alcoólicas e diferentes drogas podem exacerbar a ataxia e também devem ser evitadas (5, 12, 15).

8.1.2 Tratamento cirúrgico

A deglutição é prejudicada pelo comprometimento neurológico e tende a piorar, aumen-

tando o risco de aspiração (5, 12, 15). Gastrostomia pode, então, ser indicada.

As principais manifestações clínicas de NPC e as opções de tratamento de suporte e sintomático 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 formas de tratamento.

Quadro 1 – Principais manifestações da Doença de Niemann-Pick tipo C e condutas assistenciais correspondentes

Manifestação Clínica	Conduta Assistencial
Convulsões	Anticonvulsivantes
Cataplexia	Anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos
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

Fonte: Autoria própria.

9 MONITORIZAÇÃO

O monitoramento dos pacientes com NPC necessita de equipe multidisciplinar que inclui clínico, neurologista, psiquiatra, oftalmologista, anestesista, fonoaudiólogo, otorrinolaringologista, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, nutricionista, ortopedista, assistente social e geneticista.

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 adotados, bem como a frequência ideal do acompanhamento.

Quadro 2 – Avaliações recomendadas no monitoramento da Doença de Niemann-Pick tipo C (NPC)

Avaliação	Justificativa	Frequência*
Análise genética de NPC-1/ NPC-2	Confirmar diagnóstico 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 terapia; monitorar surgimento de novos sintomas.	A cada 6 meses.
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 a neuroanatomia.	Ao diagnóstico, se disponível. Reavaliação de acordo com disponibilidade e necessidade.

Continua

Conclusão

Avaliação	Justificativa	Frequência*
Avaliação com cirurgião 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 cirurgião geral	Avaliar quanto à necessidade de gastrostomia ou traqueostomia.	Referência conforme avaliação médica e nutricional.
Exames laboratoriais [Hemograma, plaquetas, AST/TGO, ALT/, bilirrubinas, gama-GT, dosagem sérica de proteínas (albumina) e tempo e atividade de protrombina].	Auxiliar o diagnóstico; monitorar terapêutica.	Ao diagnóstico e a cada 12 meses.

Fonte: *International Niemann-Pick Disease Registry*.

*A periodicidade de qualquer item da avaliação pode ser alterada de acordo com quadro clínico do paciente.

O uso de escores de gravidade da doença é útil para avaliar a resposta terapêutica e determinar o prognóstico e é preconizado nestas Diretrizes (**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

Continua

Conclusão

ESCALA DE INCAPACIDADE FUNCIONAL	
Movimentos oculares	Escore
Normal	0
Acompanhamento ocular lento	1
Oftalmoplegia vertical	2
Oftalmoplegia completa	3
Convulsões	Escore
Não	0
Sim, controlada com antiepilépticos	2
Sim, não controlada com 2 ou mais antiepilépticos 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).

10 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 conduta assistencial adequada. A avaliação e o tratamento iniciais devem, preferencialmente, ocorrer em centro de referência ou serviço especializado, podendo ocorrer de modo descentralizado, de acordo com a dispo-

nibilidade dos serviços de saúde nas diferentes esferas de atuação.

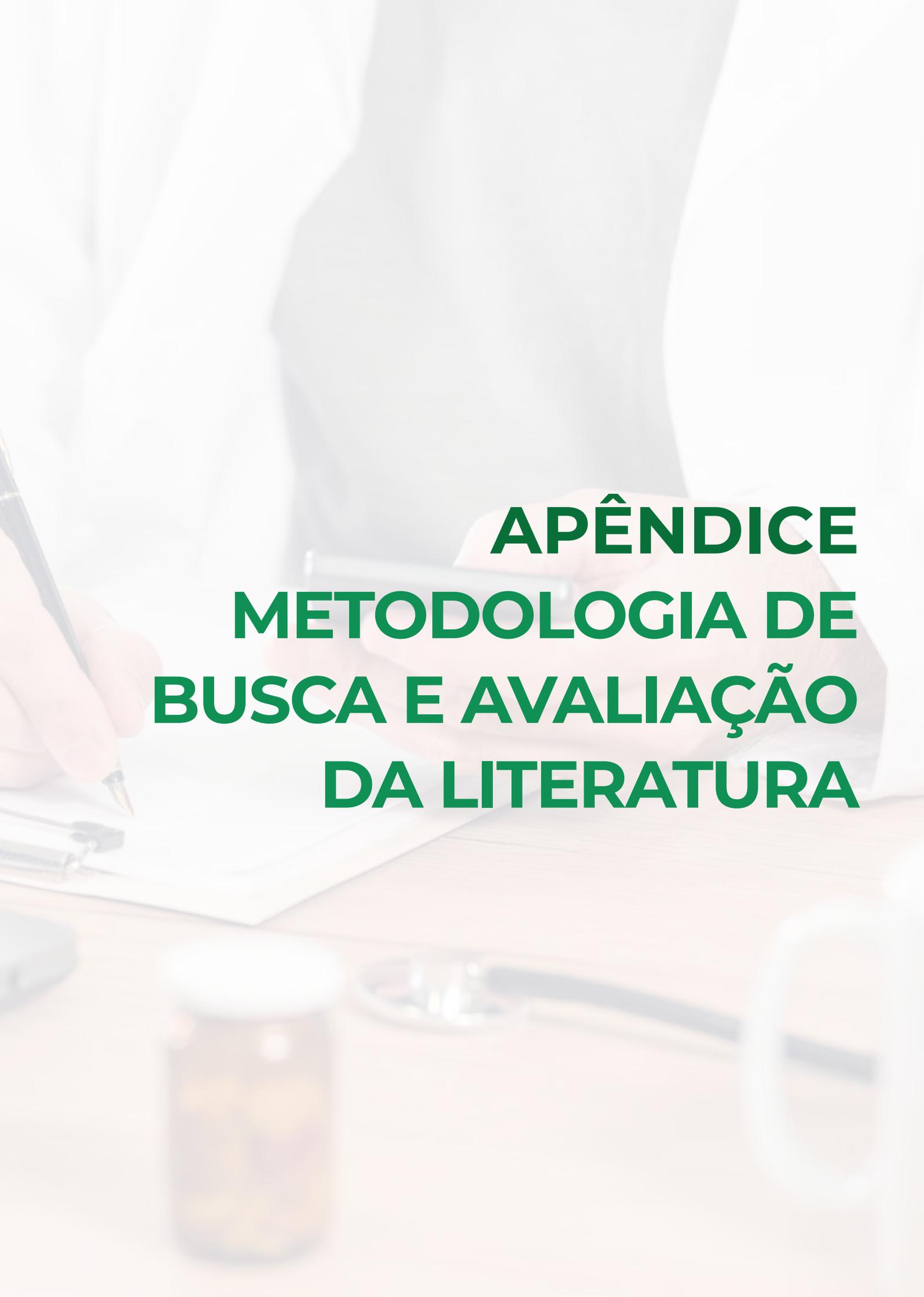
Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes, a duração e a monitorização do tratamento.

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 especificados nestas Diretrizes.

REFERÊNCIAS

1. PATTERSON, M. C. Niemann-Pick Disease. *In*: SCHAPIRA, A. W. Z.; DAWSON, T. M.; WOOD, N. (ed.). **Neurodegeneration**. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell, 2017. p. 303-308.
 2. VANIER, M. T. Niemann-Pick disease type C. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [London], v. 5, p. 16, 2010.
 3. WASSIF, C. A. *et al.* 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**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 41-48, 2015.
 4. RATH, A. (ed.). **Prevalence and incidence of rare diseases**: Bibliographic data. [S. l.]: Orphadata, 2019. 78 p. (Orphanet Report Series; Rare Diseases collection, n. 1).
 5. GEBERHIWOT, T. M. A. *et al.* Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [London], v. 13, p. 50, 2018.
 6. PATTERSON, M. C. *et al.* Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann-Pick disease type C: An update. **Neurology: Clinical Practice**, Hagerstown, MD, v. 7, n. 6, p. 499-511, 2017.
 7. WIJBURG, F. A. S. F. *et al.* Development of a Suspicion Index to aid diagnosis of Nieman-Pick disease type C. **Neurology**, New York, v. 78, p. 1560-1567, 2012.
 8. LYSENG-WILLIAMSON, K. A. Miglustat: a review of its use in Niemann-Pick disease type C. **Drugs**, New York, v. 74, n. 1, p. 61-74, 2014.
 9. KING, K. *et al.* Auditory Phenotype of Niemann-Pick Disease, Type C1. **Ear and Hearing**, Baltimore, v. 35, n. 1, p. 110-117, 2014.
 10. MENGEL, E. *et al.* Niemann-Pick disease type C symptomatology: An expert-based clinical description. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [London], v. 8, n. 1, p. 166, 2013.
 11. WIJBURG, F. A. *et al.* The international registry for niemann-pick disease type c (NP-C) in clinical practice. **Archives of Disease in Childhood**, London, v. 97, p. A297, 2012.
 12. PINEDA, M. M. E. *et al.* A Suspicion Index to aid screening of earlyonset Niemann-Pick disease Type C (NP-C). **BMC Pediatrics**, London, v. 16, n. 107, p. 1-10, 2016.
 13. WRAITH, J. E. *et al.* Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. **Molecular Genetics and Metabolism**, Orlando, v. 98, n. 1/2, p. 152-165, 2009.
 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. **International Journal of Pediatrics**, [Cairo], v. 2015, p. 816593, 2015.
 15. PINEDA, M.; WALTERFANG, M.; PATTERSON, M. C. Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: a review. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 140, 2018.
 16. PATTERSON, M. C. *et al.* Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. **Molecular Genetics and Metabolism**, Orlando, v. 106, n. 3, p. 330-344, 2012.
 17. PATTERSON, M. C. *et al.* Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. **Lancet Neurology**, London, v. 6, n. 9, p. 765-772, 2007.
 18. FREIHUBER, C. *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**, [London], v. 21, p. e2, 2017.
-

19. GINOCCHIO, V. M. *et al.* Efficacy of miglustat in Niemann-Pick C disease: a single centre experience. **Molecular Genetics and Metabolism**, Orlando, v. 110, n. 3, p. 329-335, 2013.
 20. HÉRON, B. *et al.* Miglustat therapy in the French cohort of paediatric patients with Niemann-Pick disease type C. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [s. l.], v. 7, n. 36, p. 1, 2012.
 21. PATTERSON, M. *et al.* Long-term clinical trial with miglustat in Niemann-Pick disease type C. **Molecular Genetics and Metabolism**, Orlando, v. 96, n. 2, p. S33-S34, 2009.
 22. WRAITH, J. E. *et al.* Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann-Pick disease type C: long-term data from a clinical trial. **Molecular Genetics and Metabolism**, Orlando, v. 99, n. 4, p. 351-357, 2010.
 23. PATTERSON, M. C. *et al.* Longterm miglustat therapy in children with Niemann-Pick disease type C. **Journal of Child Neurology**, Littleton, MA, v. 25, n. 3, p. 300-305, 2010.
 24. PATTERSON, M. C. *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**, Dordrecht, Holanda, v. 41, p. S181, 2018.
 25. PATTERSON, M. C. *et al.* Miglustat treatment is associated with stabilised disability scores in patients from the International NPC Registry. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, Dordrecht, Holanda, v. 41, p. S181, 2018.
 26. PATTERSON, M. C. *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 Journal of Rare Diseases**, [s. l.], v. 10, p. 65, 2015.
 27. FECAROTTA, S. *et al.* Long term follow-up to evaluate the efficacy of miglustat treatment in Italian patients with Niemann-Pick disease type C. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [s. l.], v. 10, p. 22, 2015.
 28. BRASIL. Ministério da Saúde. **Miglustate para manifestações neurológicas da doença de Niemann-Pick Tipo C (NPC)**. Brasília, DF: Conitec, 2019. 82 p.
 29. BRASIL. Ministério da Saúde. **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. Brasília, DF: MS, 2019. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-n-35-de-23-de-julho-de-2019-203420668>. Acesso em: 26 out. 2020.
 30. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. **Portaria conjunta nº 17, de 21 de junho de 2018**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, n. 122, p. 45, 2018.
-



**APÊNDICE
METODOLOGIA DE
BUSCA E AVALIAÇÃO
DA LITERATURA**

As Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Niemann-Pick tipo C teve início com uma reunião presencial para delimitação do escopo do documento. 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 Conflito de Interesses e de Confidencialidade.

Inicialmente, foram detalhadas e explicadas questões referentes ao desenvolvimento do documento, sendo definida a sua macroestrutura, embasado no disposto em Portaria N° 375/SAS/, de 10/11/2009 (32) e na Diretriz de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde (33), 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 técnico-científica. 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 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 no SUS não teriam questões de pesquisa definidas, por se tratar de prática assistencial já estabelecida, à exceção de casos de incertezas sobre o uso, casos de desuso ou possibilidade de desincorporação.

Para as presentes Diretrizes, 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 (**Figura 1**), pacientes (P) eram os doentes de NPC, pediátricos ou adultos; intervenção (I) era o miglustate; comparador (C) eram os cuidados padrão e 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.

Figura 1 – Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO

P	<ul style="list-style-type: none"> População ou condição clínica
I	<ul style="list-style-type: none"> Intervenção, no caso de estudos experimentais Fator de exposição, em caso de estudos observacionais Teste índice, nos casos de estudos de acurácia diagnóstica
C	<ul style="list-style-type: none"> Controle, de acordo com tratamento/níveis de exposição do fator/exames disponíveis no SUS
O	<ul style="list-style-type: none"> Desfechos: sempre que possível, definidos a priori, de acordo com sua importância

Fonte: Autoria própria.

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 assistencial estabelecidas e apenas com tecnologias já disponíveis no SUS), as especialistas foram orientadas a referenciar a recomendação com base nos estudos pivotais que consolidaram aquela prática. 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 à ocasião da reunião de consenso.

Acordou-se que a equipe de metodologistas envolvida no processo ficaria responsável pela busca e avaliação de evidências, segundo a 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 e 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, priorizaram-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 significantes 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 estão apresentadas ao longo deste Apêndice. O processo de seleção dos estudos foi representado em forma de fluxograma e também pode ser visto ao longo do texto deste Apêndice.

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 *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR-2) (34), os ensaios clínicos randomizados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane (35) e os estudos observacionais pela ferramenta Newcastle-Ottawa (36). 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*) (37), 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 Apêndice, sendo fornecida, ao final, a medida de certeza na evidência para cada um deles. Posteriormente, ainda de acordo com a Metodologia GRADE, foi criada 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) (38).

Após a conclusão do Relatório de Recomendação do miglustate e de sua apresentação à 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. Nessa reunião, foram apresentados os resultados do relatório e a deliberação inicial de não incorporação do miglustate, bem como discutido o progresso na escrita do relatório e a necessidade de ajustes. Para mais informações sobre a avaliação do miglustate, o processo de tomada de decisão e o Relatório de Recomendação, consultar o sítio eletrônico da CONITEC (39).

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

O **Quadro 1** resume a estratégia de busca utilizada.

Quadro 1 – 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

Fonte: Autoria própria.

B) Seleção das evidências

A busca das evidências resultou em 525 referências (139 no MEDLINE e 386 no EMBASE). Des- tas, 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 (40, 41); (2) Cinco estudos por tipo de desfecho: 2.1) Dois que avaliaram possíveis marcadores para monitoramento do tratamento (42, 43); 2.2) Dois que avaliaram alterações de estruturas cerebrais decorrentes do uso de miglustate (44, 45); 2.3) Um que avaliou indicações de tratamento (46); (3) Oito pela forma de apresentação dos dados (47-54); e (4) Doze por apresentarem versões de artigos completos ou mais recentes (55-66). No **Quadro 2** encontram-se as justificativas para exclusão de cada estudo avaliado pela leitura completa.

Quadro 2 – Estudos excluídos no processo de seleção das evidências, com justificativas individuais

Ano	Autor	Tipo de Estudo	Justificativa para exclusão
2015	Abel <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	Coorte	Avalia alterações em estruturas cerebrais decorrentes da terapia com miglustate
2018	Bowman <i>et al.</i>	Coorte	Avalia alterações em estruturas cerebrais decorrentes da terapia com miglustate
2009	Fecarotta <i>et al.</i>	Série de casos	Estudo com artigo completo e dados mais recentes (Fecarotta <i>et al.</i> , 2015)
2015	Freihuber <i>et al.</i>	Coorte	Estudo com dados mais recentes e completos (Freihuber <i>et al.</i> , 2017)
2016	Giugliani <i>et al.</i>	Coorte	Apresenta dados de sobrevida para tratados e não tratados, mas não fornece nenhum teste para avaliar a diferença entre os grupos.

Continua

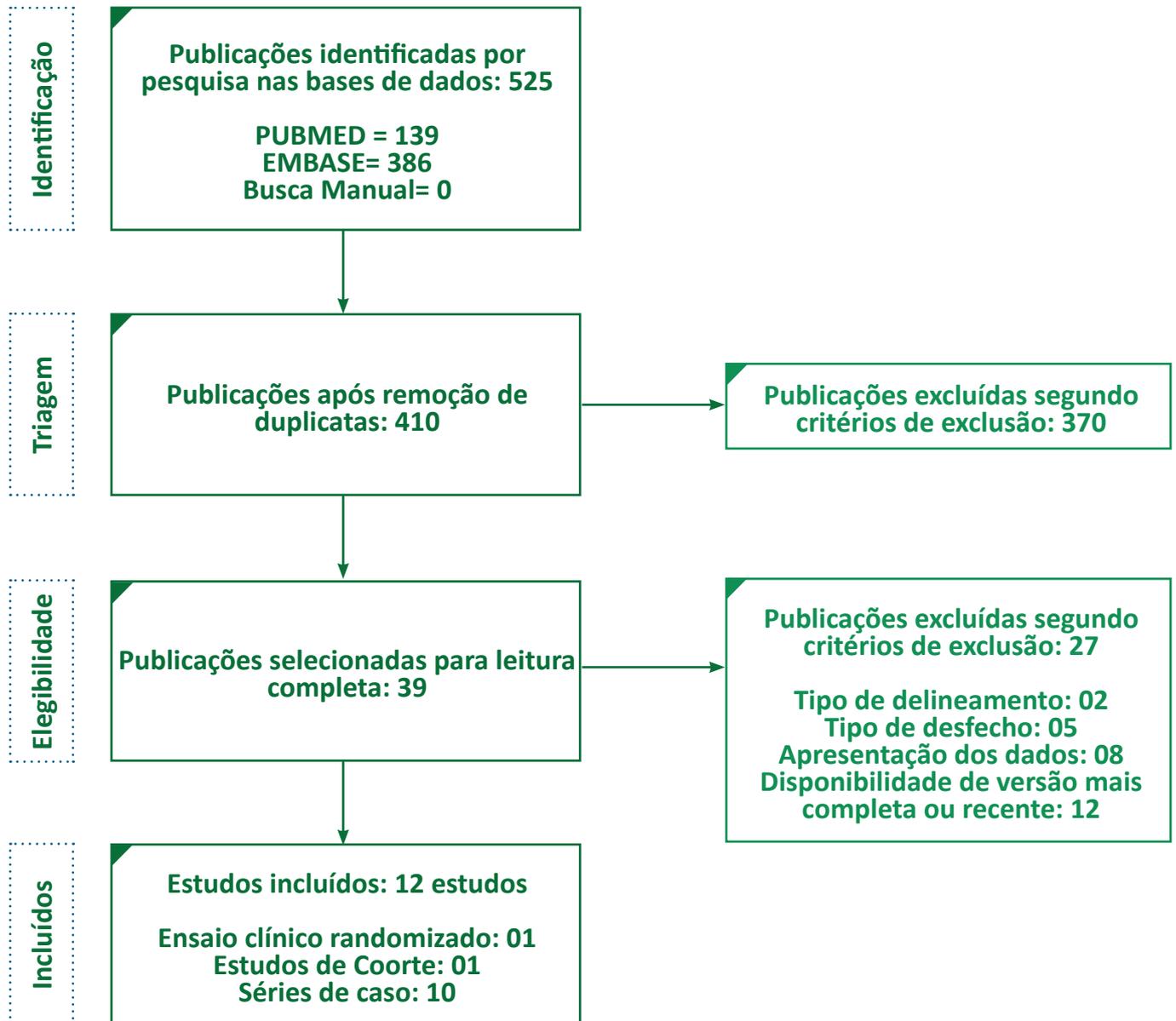
Conclusão

Ano	Autor	Tipo de Estudo	Justificativa para exclusão
2017	Heitz <i>et al.</i>	Série de casos	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.
2010	Jacklin <i>et al.</i>	Série de casos	Não apresenta critérios de melhora/estabilização.
2012	Karimzadeh <i>et al.</i>	Série de casos	Apresentação irregular dos dados.
2018	Nadjar <i>et al.</i>	Coorte	Agrupa dados de controles com pacientes com tempo de tratamento < 2 anos.
2009b	Patterson <i>et al.</i>	Série de casos	Apresenta versão de estudo com dados mais completos e recentes (Patterson <i>et al.</i> , 2015)
2009c	Patterson <i>et al.</i>	Série de casos	Apresenta versão de estudo com dados mais completos e recentes (Patterson <i>et al.</i> , 2015)
2014	Patterson <i>et al.</i>	Série de casos	Apresenta versão de estudo com dados mais completos e recentes (Patterson <i>et al.</i> , 2015)
2014	Pineda <i>et al.</i>	Série de casos	Apresenta versão de estudo com dados mais completos e recentes (Patterson <i>et al.</i> , 2015)
2013	Pineda <i>et al.</i>	Série de casos	Apresenta versão de estudo com dados mais completos e recentes (Patterson <i>et al.</i> , 2015)
2013	Pineda <i>et al.</i>	Série de casos	Apresenta versão de estudo com dados mais completos e recentes (Patterson <i>et al.</i> , 2015)
2010	Pineda <i>et al.</i>	Série de casos	Apresenta resultados individuais para cada paciente, sem medida-resumo. Apresenta grande número de perdas para uma amostra já limitada.
2009b	Pineda <i>et al.</i>	Série de casos	Apresenta versão de estudo com dados mais completos (Pineda <i>et al.</i> , 2009a)
2009c	Pineda <i>et al.</i>	Série de casos	Apresenta versão de estudo com dados mais completos e recentes (Patterson <i>et al.</i> , 2015)
2009d	Pineda <i>et al.</i>	Série de casos	Apresenta versão de estudo com dados mais completos e recentes (Patterson <i>et al.</i> , 2015)
2009e	Pineda <i>et al.</i>	Série de casos	Apresenta versão de estudo com dados mais completos e recentes (Patterson <i>et al.</i> , 2015)
2011	Pineda <i>et al.</i>	Série de casos	Avalia indicações de uso do miglustate (início, manutenção e suspensão do tratamento)
2009	Poyato <i>et al.</i>	Coorte	Não apresenta dados quantitativos (absolutos ou relativos) referentes à eficácia do miglustate sobre parâmetros de incapacidade.
2012	Ribas <i>et al.</i>	Coorte	Avalia marcadores para monitoramento de tratamento.
2015	Santos-Lozano <i>et al.</i>	Revisão Sistemática	Não apresenta meta-análise.
2016	Sedel <i>et al.</i>	Série de casos	Avalia marcadores para monitoramento de tratamento. Não tem braço comparador para avaliar mudanças sem miglustate.
2012	Walterfang <i>et al.</i>	Revisão Sistemática + Meta-análise	Inclui outras doenças degenerativas, sem estratificar na análise.

Fonte: Autoria própria.

Ao final, foram incluídas 12 referências (16-26, 67), sendo um ensaio clínico randomizado (16), do qual derivaram três estudos de extensão (20-22) e uma análise *post hoc* (67); uma coorte retrospectiva (17), quatro estudos baseados em registros internacionais a doença (23-26), e duas séries de caso (18, 19). A representação do processo de seleção das evidências encontra-se esquematizada no fluxograma a seguir (**Figura 2**).

Figura 2 – Fluxograma representativo do processo de seleção da evidência



Fonte: Autoria própria.

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**, que corresponde à Tabela *Summary of Findings* (SoF), criado por meio do *webapp* GRADE Pro GDT. A **Tabela 7** inclui os **quadros 3 a 5** (análises de impacto orçamentário de custos com medicamento e exames diagnósticos de 2020-2024) e 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 <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	Série de casos	Relatar desfechos de longo prazo do ensaio clínico de Patterson <i>et al.</i> , 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 <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	Série de casos (extensão Patterson <i>et al.</i> , 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 <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	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

CONTINUA

CONCLUSÃO

Ano	Estudo	Desenho de estudo	Objetivo	Classificação da NPC	Número de estudos e participantes incluídos	Intervenção	Controle	Seguimento
2018b	Patterson <i>et al.</i>	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
2009	Pineda <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	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

Fonte: Autoria própria.

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 <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i> , 2010	juvenis e adultos	Miglustate	Não se aplica	24,6 (9,1) - baseline	52%F	Não relatado	Não se aplica	1465 (825-2056) dias
2017	Freihuber <i>et al.</i>	Infantil precoce	Miglustate (n=10)	sem tratamento (n=16)	Não relatado	Não relatado	Não relatado	Não relatado	29 meses
2018a	Patterson <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	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
2015	Patterson <i>et al.</i>	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

CONTINUA

CONCLUSÃO

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	Fecarotta <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	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

Fonte: Autoria própria.

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 <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	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		

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

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 <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	ND	Intervenção - Infantil Precoce (n=10)	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA
		Controle - Infantil Precoce (n=16)	NA							
		Agrupado	NA							
		juvenil								

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

Ano	Estudo	Período de observação	Grupos	Desfechos de Eficácia						
				Escores de Incapacidade média (DP)	Deambulação	Manipulação	Linguagem	Deglutição	Cognição média (DP)	Crises Convulsivas
2018a	Patterson <i>et al.</i>	10 anos	infantil-tardia juvenil Agrupado - Neuro (n=669); DX (n=590)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
2018b	Patterson <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	média (DP): 2 (0,7) anos	infantil-precoce, infantil-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 <i>et al.</i>	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

CONTINUA

CONCLUSÃO

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 <i>et al.</i>	ND	infantil precoce (n=2), infantil tardia (n=3) e juvenil (n=5)	Geral (n=8): $\Delta=0,04$ / ano; Infantil-precoce tratada com dose completa (n=1): $\Delta=0,07$; Infantil-tardia: $\Delta=0,08$; juvenil: $\Delta=0,02$; Suspensão da terapia: $\Delta=0,17$	n=8: 25% estabilização	n=8: 50% estabilização	n=8: 12,5% estabilização	n=8: 50% estabilização	NA	62,5% estabilização
2012	Héron <i>et al.</i>	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)

Fonte: Autoria própria.

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 <i>et al.</i>	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

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

Ano	Estudo	Período de observação	Grupos	Desfechos de Eficácia				
				Movimentos Oculares	Sobrevida	Mortalidade	Progressão de doença (deterioração, estabilização ou melhora) - média (IC95%)	Outros
2009	Patterson <i>et al.</i>	66 meses	adolescente/ adulta: >12 anos (n=14)	NA	NA	NA	NA	NDN
2009	Wraith <i>et al.</i>	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				
2010	Patterson <i>et al.</i>	52 meses	pediátrico: <12 anos (n=10)	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% // 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]	NA	NA	Mês 24: 80% estabilização/ 20% piora	NDN
2010	Wraith <i>et al.</i>	24 meses/ monitoramento de EA até 66 meses	adolescente/ adulto: >12 anos (12 meses - n=21, 24 meses - n=15)	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]	NA	NA	12 meses completos (n=19): 64,8%, IC95%: [43,5%; 87,4%] - estabilização	NDN

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

Ano	Estudo	Período de observação	Grupos	Desfechos de Eficácia				
				Movimentos Oculares	Sobrevida	Mortalidade	Progressão de doença (deterioração, estabilização ou melhora) - média (IC95%)	Outros
2017	Freihuber <i>et al.</i>	ND	Intervenção - Infantil Precoce (n=10)	NA	n=7: 5,45 anos		NA	NDN
			Controle - Infantil Precoce (n=16)		n=11: 4,42 anos			
			Agrupado			HR=0,57; IC95%[0,22; 1,49], p=0,25	NA	
2018a	Patterson <i>et al.</i>	10 anos	infantil-tardia	NA	NA	Neuro: HR=0,36 (p<0,05); DX: HR= 0,32 (p<0,001)	NA	NDN
			juvenil			DX: HR=0,30 (p<0,05)		
			Agrupado – Neuro* (n=669); DX** (n=590)			Neuro: HR=0,42; DX: HR: 0,49, p<0,001; Consistente em todas as idades (HR= 0,3 a 0,6)		
2018b	Patterson <i>et al.</i>	3,29 anos	NE	NA	NA	NA	70,5% melhora ou estabilização	NDN
2015	Patterson <i>et al.</i>	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

CONTINUA

CONCLUSÃO

Ano	Estudo	Período de observação	Grupos	Desfechos de Eficácia				
				Movimentos Oculares	Sobrevida	Mortalidade	Progressão de doença (deterioração, estabilização ou melhora) - média (IC95%)	Outros
2015	Fecarotta <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	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
2012	Héron <i>et al.</i>	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

Fonte: Autoria própria.

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										Outros
			Diarreia	Flatulência	Dor abdominal	Náusea	Perda de peso	Tremor	Cefaleia	Fadiga	Trombocitopenia	Novas convulsões	
2007	Patterson <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	Intervenção (n=14)	50,00%				50%						Perda de peso (média (DP); variação): $\Delta = +0,56$ (8,10); 9,3 - 21 kg
2010	Patterson <i>et al.</i>	Intervenção (n=12)	67%	33,30%	ND	ND	25%	58%	50%	42%			Dois pacientes excluídos do estudo por EA, um por depressão, perda de memória e letargia, outro por doença de Crohn
2010	Wraith <i>et al.</i>	Intervenção (n=28)	89,30%	64,30%	39,30%	32,10%	75%	57,10%	39,30%	46,40%			Quatro pacientes suspenderam 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 <i>et al.</i>	Intervenção	70%	ND	ND	ND	ND				NDN		NDN
		Controle	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND		

CONTINUA

CONCLUSÃO

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

Fonte: Autoria própria.

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
Nº dos estudos	Delineamento 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 e 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) (16). 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 (20-22).	⊕○○○ MUITO BAIXA	NÃO IMPORTANTE

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

Avaliação da Qualidade							Impacto	Qualidade Global	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
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 ($p=0,165$) (16). Em dois estudos, mais de 2/3 da amostra teve melhora ou estabilização da cognição em até 24 meses (26, 67). 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]) (21).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Crises convulsivas									
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 (18, 19).	⊕○○○ 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 (17).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

Avaliação da Qualidade							Impacto	Qualidade Global	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
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) (18, 19, 21, 22, 24, 25, 67)	⊕○○○ 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 (18, 19, 24, 25). Em apenas um estudo (19), 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 (16) 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 (20-22, 67). 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 (18, 24-26).	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

Avaliação da Qualidade							Impacto	Qualidade Global	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Manipulação									
4	estudo observacional	muito grave ^b	grave ^{g,i}	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 (18, 24-26).	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Linguagem									
4	estudo observacional	muito grave ^b	grave ^{g,i}	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% (19). Um estudo, em contrapartida, encontrou que apenas 12,5% dos pacientes apresentaram estabilização dos escores para linguagem (18).	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Deglutição									
10	ensaios clínicos randomizados estudo observacional	muito grave ^{a,b}	grave ^{c,g,i}	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 cookies (16). 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 (20-22, 67). Nas demais séries de caso, foi observada a mesma tendência (18, 24-26). Em um estudo, a piora da deglutição resultou na necessidade de 37,5% dos pacientes de terem alimentação por sonda nasoenteral ou por gastrostomia (19).	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

CONTINUA

CONCLUSÃO

Avaliação da Qualidade							Impacto	Qualidade Global	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
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) (17). 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) (23).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Eventos Adversos									
10	ensaios clínicos randomizados estudo observacional	muito grave ^{a,b}	grave ^{c,g,i}	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 (16-22, 25, 26, 68).	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

Fonte: Autoria própria.

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.
DESECHOS 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 (8, 69). • O miglustate é, atualmente, o único tratamento modificador da doença registrado para manifestações neurológicas da doença de Niemann Pick tipo C(14). Usualmente os pacientes recebem medicamentos para controle de sintomas e fazem acompanhamento com equipe multidisciplinar com vistas a melhorar a qualidade de vida (8, 14). 	
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 (16); melhora ou estabilização em mais de 50% da amostra em uso de miglustate (18-22, 24-26, 67, 70); • 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) (16); estabilização ou melhora em mais de 60% dos pacientes em uso de miglustate (18, 21, 22); • Estabilização ou melhora na função cognitiva: tendência a favor do miglustate, porém sem diferença entre os grupos (p=0,165) (16); melhora ou estabilização em mais de 55% dos pacientes em uso de miglustate (21, 26, 67); • 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 (18); ocorrência de novas crises e cataplexia em 21% de pacientes pediátricos em uso de miglustate (19); • Estabilização da progressão de doença (controverso): Estabilização ou melhora em mais de 60% dos pacientes em uso de miglustate (20, 21, 24, 25, 67); estabilização em menos de 40% dos pacientes em uso de miglustate (18, 19); Deterioração em 20% (22) e em 62,5% (18); 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 (17, 23); redução do risco de mortalidade para pacientes em uso de miglustate, com significância estatística para as formas infantil tardia e juvenil (23). 	
Efeitos indesejáveis	
Quão substanciais são os efeitos indesejáveis antecipados?	
EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	
<ul style="list-style-type: none"> • Sintomas gastrointestinais (diarreia, desconforto abdominal, náusea, vômitos e flatulência) – 50% a 89,5% (20, 21) • Alterações hematológicas (trombocitopenia) – 54% (25) • Perda de peso (sem prejuízo de crescimento em crianças) – 16,10% - 75% (21, 68) • Tremores – 2% - 58% (22, 25) • Outros eventos adversos: novos episódios convulsivos (25), cefaleia – 33-50% (16, 22), fadiga – 35% - 46,40% (16, 21). Insônia, problemas comportamentais, falta de apetite, alteração de enzimas hepáticas e disfgia também foram relatados, embora com menor frequência (16, 26); • 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. 	

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.

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 de evidência 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 suspensão do tratamento devido à falta de percepção de eficácia, dificuldade de deglutição, progressão de doença e óbito (21, 68).
- 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
- Suspensão do 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

QUADRO C - 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

QUADRO D - 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.

QUADRO E - 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 medicamentoso 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 (14);
- 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).

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.

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;
- 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. PATTERSON, M. C. Niemann-Pick Disease. *In*: SCHAPIRA, A. W. Z.; DAWSON, T. M.; WOOD, N. (ed.). **Neurodegeneration**. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell, 2017. p. 303-308.
2. VANIER, M. T. Niemann-Pick disease type C. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [London], v. 5, p. 16, 2010.
3. WASSIF, C. A. *et al.* 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**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 41-48, 2015.
4. RATH, A. (ed.). **Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data**. [S. l.]: Orphadata, 2019. 78 p. (Orphanet Report Series; Rare Diseases collection, n. 1).
5. GEBERHIWOT, T. M. A. *et al.* Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [London], v. 13, p. 50, 2018.
6. PATTERSON, M. C. *et al.* Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann-Pick disease type C: An update. **Neurology: Clinical Practice**, Hagerstown, MD, v. 7, n. 6, p. 499-511, 2017.
7. WIJBURG, F. A. S. F. *et al.* Development of a Suspicion Index to aid diagnosis of Nieman-Pick disease type C. **Neurology**, New York, v. 78, p. 1560-1567, 2012.
8. LYSENG-WILLIAMSON, K. A. Miglustat: a review of its use in Niemann-Pick disease type C. **Drugs**, New York, v. 74, n. 1, p. 61-74, 2014.
9. KING, K. *et al.* Auditory Phenotype of Niemann-Pick Disease, Type C1. **Ear and Hearing**, Baltimore, v. 35, n. 1, p. 110-117, 2014.
10. MENGEL, E. *et al.* Niemann-Pick disease type C symptomatology: An expert-based clinical description. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [London], v. 8, n. 1, p. 166, 2013.
11. PINEDA, M. M. E. *et al.* A Suspicion Index to aid screening of earlyonset Niemann-Pick disease Type C (NP-C). **BMC Pediatrics**, London, v. 16, n. 107, p. 1-10, 2016.
12. WRAITH, J. E. *et al.* Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. **Molecular Genetics and Metabolism**, Orlando, v. 98, n. 1/2, p. 152-165, 2009.

13. 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. **International Journal of Pediatrics**, [Cairo], v. 2015, p. 816593, 2015.
 14. PINEDA, M.; WALTERFANG, M.; PATTERSON, M. C. Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: a review. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [London], v. 13, n. 1, p. 140, 2018.
 15. PATTERSON, M. C. *et al.* Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. **Molecular Genetics and Metabolism**, Orlando, v. 106, n. 3, p. 330-344, 2012.
 16. PATTERSON, M. C. *et al.* Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. **Lancet Neurology**, London, v. 6, n. 9, p. 765-772, 2007.
 17. FREIHUBER, C. *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**, [London], v. 21, p. e2, 2017.
 18. GINOCCHIO, V. M. *et al.* Efficacy of miglustat in Niemann-Pick C disease: a single centre experience. **Molecular Genetics and Metabolism**, Orlando, v. 110, n. 3, p. 329-335, 2013.
 19. HÉRON, B. *et al.* Miglustat therapy in the French cohort of paediatric patients with Niemann-Pick disease type C. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [London], v. 7, n. 36, p. 1, 2012.
 20. PATTERSON, M. *et al.* Long-term clinical trial with miglustat in Niemann-Pick disease type C. **Molecular Genetics and Metabolism**, Orlando, v. 96, n. 2, p. S33-S34, 2009.
 21. WRAITH, J. E. *et al.* Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann-Pick disease type C: long-term data from a clinical trial. **Molecular Genetics and Metabolism**, Orlando, v. 99, n. 4, p. 351-357, 2010.
 22. PATTERSON, M. C. *et al.* Longterm miglustat therapy in children with Niemann-Pick disease type C. **Journal of Child Neurology**, Littleton, MA, v. 25, n. 3, p. 300-305, 2010.
 23. PATTERSON, M. C. *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**, Dordrecht, Holanda, v. 41, p. S181, 2018.
 24. PATTERSON, M. C. *et al.* Miglustat treatment is associated with stabilised disability scores in patients from the International NPC Registry. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, Dordrecht, Holanda, v. 41, p. S181, 2018.
 25. PATTERSON, M. C. *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 Journal of Rare Diseases**, [London], v. 10, p. 65, 2015.
 26. FECAROTTA, S. *et al.* Long term follow-up to evaluate the efficacy of miglustat treatment in Italian patients with Niemann-Pick disease type C. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [London], v. 10, p. 22, 2015.
 27. BRASIL. Ministério da Saúde. **Miglustate para manifestações neurológicas da doença de Niemann-Pick Tipo C (NPC)**. Brasília, DF: Conitec, 2019. 82 p.
 28. BRASIL. Ministério da Saúde. **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. Brasília, DF: MS, 2019. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-n-35-de-23-de-julho-de-2019-203420668>. Acesso em: 26 out. 2020.
-

29. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria conjunta nº 17, de 21 de junho de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, n. 122, p. 45, 2018.
 30. VAN KARNEBEEK, C. D.; STOCKLER, S. Treatable inborn errors of metabolism causing intellectual disability: a systematic literature review. **Molecular Genetics and Metabolism**, Orlando, v. 105, n. 3, p. 368-381, 2012.
 31. PINEDA, M. J. M. *et al.* Disease characteristics, prognosis and miglustat treatment effects on disease progression in patients with Niemann-Pick disease Type C: an international, multicenter, retrospective chart review. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [London], v. 14, n. 1, p. 32, 2019.
 32. BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 375, de 10 de novembro de 2009**. Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, o roteiro a ser utilizado na elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS/MS. Brasília, DF: MS, 2009. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2009/prt0375_10_11_2009.html#:~:text=Art.,na%20data%20de%20sua%20publica%C3%A7%C3%A3o. Acesso em: 26 out. 2020.
 33. BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicas**: elaboração de diretrizes clínicas. Brasília, DF: MS, 2016. 108 p.
 34. SHEA, B. J. R. B. *et al.* AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non randomised studies of healthcare interventions, or both. **BMJ**: British Medical Journal, London, v. 358, p. j4008, 2017.
 35. HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. **Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. [S. l.]: The Cochrane Collaboration, 2011.
 36. WELLS, G. A. *et al.* **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in meta-analyses**. Ottawa: Hospital Research Institute, ©2019.
 37. GUYATT, G. H. O. A. *et al.* 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, London, v. 336, n. 7650, p. 924, 2008.
 38. MOBERG, J. *et al.* The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions. **Health Research and Policy Systems**, [London], v. 16, n. 1, p. 45, 2018.
 39. BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. **Tecnologias demandadas**. Brasília, DF: Conitec, 2019. Disponível em: <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>. Acesso em: 26 out. 2020.
 40. SANTOS-LOZANO, A. *et al.* Niemann-Pick disease treatment: a systematic review of clinical trials. **Annals of Translational Medicine**, China, v. 3, n. 22, p. 360, 2015.
 41. WALTERFANG, M. *et al.* Dysphagia as a risk factor for mortality in Niemann-Pick disease type C: systematic literature review and evidence from studies with miglustat. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [London], v. 7, p. 76, 2012.
 42. SEDEL, F. *et al.* Normalisation of brain spectroscopy findings in Niemann-Pick disease type C patients treated with miglustat. **Journal of Neurology**, Berlin v. 263, n. 5, p. 927-936, 2016.
 43. RIBAS, G. S. *et al.* Oxidative stress in Niemann-Pick type C patients: A protective role of N-butyl-deoxynojirimycin therapy. **International Journal of Developmental Neuroscience**, Oxford, v. 30, n. 6, p. 439-444, 2012.
-

44. BOWMAN, E. A. *et al.* Longitudinal Changes in White Matter Fractional Anisotropy in Adult-Onset Niemann-Pick Disease Type C Patients Treated with Miglustat. **JIMD Reports**, Berlin, v. 39, p. 39-43, 2018.
 45. BOWMAN, E. A. *et al.* Longitudinal changes in cerebellar and subcortical volumes in adult-onset Niemann-Pick disease type C patients treated with miglustat. **Journal of Neurology**, Berlin, v. 262, n. 9, p. 2106-2114, 2015.
 46. PINEDA, M. M. *et al.* Niemann-Pick disease type C when to give and discontinue treatment with substrate inhibitor therapy. **European Journal of Paediatric Neurology**, [s. l.], v. 15, p. S26, 2011.
 47. ABEL, L. A. *et al.* Longitudinal assessment of reflexive and volitional saccades in Niemann-Pick Type C disease during treatment with miglustat. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [London], v. 10, p. 160, 2015.
 48. GIUGLIANI, L. *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**, Orlando, v. 117, n. 2, p. S50-S51, 2016.
 49. HEITZ, C.; EPELBAUM, S.; NADJAR, Y. Cognitive impairment profile in adult patients with Niemann pick type C disease. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [London], v. 12, n. 1, p. 166, 2017.
 50. KARIMZADEH, P. *et al.* Effects of miglustat on stabilization of neurological disorder in niemann-pick disease type C: Iranian pediatric case series. **Journal of Child Neurology**, Littleton, MA, v. 28, n. 12, p. 1599-1606, 2013.
 51. NADJAR, Y. *et al.* Adult Niemann-Pick disease type C in France: clinical phenotypes and long-term miglustat treatment effect. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [London], v. 13, n. 1, p. 175, 2018.
 52. PINEDA, M. *et al.* Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann-Pick disease type C: A case series. **Molecular Genetics and Metabolism**, Orlando, v. 99, n. 4, p. 358-366, 2010.
 53. JACKLIN, E. *et al.* Review of 11 patients with NPC1 treated with miglustat. **Molecular Genetics and Metabolism**, Orlando, v. 99, n. 2, p. S22, 2010.
 54. POYATO, M. S. P. *et al.* Cerebral PET and disability evaluation in patients with Niemann Pick disease Type C treated with miglustat. **European Journal of Paediatric Neurology**, London, v. 13, p. S13, 2009.
 55. FREIHUBER, C. *et al.* Miglustat therapy in early infantile Niemann-Pick C patients: A retrospective survival study. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, United States, v. 38, n. 1, p. S304, 2015.
 56. FECAROTTA, S. *et al.* Efficacy of miglustat on the neurological involvement in Italian patients with niemann-pick disease type C. **Molecular Genetics and Metabolism**, Orlando, v. 98, n. 1/2, p. 70, 2009.
 57. PINEDA, M. *et al.* Safety monitoring of miglustat in patients with Niemann-Pick disease type C. **Journal of Neurology**, Berlin, v. 256, p. S167, 2009.
 58. PINEDA, M. *et al.* A multicentre retrospective cohort study of miglustat in patients with Niemann-Pick disease type C. **European Journal of Paediatric Neurology**, London, v. 13, p. S115, 2009.
-

59. PINEDA, M. *et al.* A multi-centre retrospective cohort study of miglustat in patients with Niemann-Pick disease type C. **Journal of Neurology**, Berlin, v. 256, p. S39-S40, 2009.
 60. PINEDA, M. *et al.* Miglustat in patients with Niemann-Pick disease Type C (NP-C): a multicenter observational retrospective cohort study. **Molecular Genetics and Metabolism**, Orlando, v. 98, n. 3, p. 243-249, 2009.
 61. PINEDA, M. *et al.* Longitudinal outcomes from the international disease registry for Niemann-Pick disease type C (NP-C). **Journal of Neurology**, Berlin, v. 261, p. S243, 2014.
 62. PINEDA, M. *et al.* Longitudinal outcomes from the international disease registry for Niemann-Pick disease type C (NP-C). **Journal of Inherited Metabolic Disease**, United States, v. 36, n. 2, p. S263, 2013.
 63. PINEDA, M. *et al.* Longitudinal outcomes from the international disease registry for Niemann-Pick disease type C (NP-C). **European Journal of Paediatric Neurology**, London, v. 17, p. S39, 2013.
 64. PATTERSON, M. *et al.* A multicentre retrospective survey of miglustat in patients with Niemann-Pick type C disease. **Molecular Genetics and Metabolism**, Orlando, v. 96, n. 2, p. S34, 2009.
 65. PATTERSON, M. *et al.* Longitudinal data from the international registry for Niemann-Pick disease type C (NPC). **Molecular Genetics and Metabolism**, Orlando, v. 111, n. 2, p. S85, 2014.
 66. PATTERSON, M. *et al.* A multicentre retrospective cohort study of miglustat in patients with Niemann-Pick disease type C. **Molecular Genetics and Metabolism**, Orlando, v. 98, n. 1/2, p. 61, 2009.
 67. WRAITH, E. *et al.* Disease stability in patients with Niemann-Pick disease type C treated with miglustat. **Molecular Genetics and Metabolism**, Orlando, v. 96, n. 2, p. S46, 2009.
 68. PINEDA, M. *et al.* Safety monitoring of miglustat in patients with Niemann-Pick disease type C: An update. **European Journal of Paediatric Neurology**, London, v. 13, p. S114, 2009.
 69. EVANS, W. R. H.; HENDRIKSZ, C. J. Niemann-pick type C disease -The tip of the iceberg? A review of neuropsychiatric presentation, diagnosis and treatment. *Psychiatrist*, [s. l.], v. 41, n. 2, p. 109-114, 2017.
 70. IMRIE, J. *et al.* The natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, United States, v. 30, n. 1, p. 51-59, 2007.
-

ISBN 978-85-334-2842-3



9 788533 428423

DISQUE SAÚDE **136**

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE DO
MINISTÉRIO DA SAÚDE
WWW.BVSMS.SAUDE.GOV.BR



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

Governo
Federal