

MINISTÉRIO DA SAÚDE

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA DOENÇA DE POMPE

PORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE
Nº 12, DE 03 DE AGOSTO DE 2020

DIAGNÓSTICO

Avaliação clínica: A suspeita clínica de doença de Pompe varia de acordo com as apresentações precoce ou tardia:

DP precoce	DP tardia
<p>Deve ser suspeitada em indivíduos que apresentem pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas, especialmente se em combinação e iniciados durante o primeiro ano de vida:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✔ Hipotonia muscular importante, especialmente fraqueza muscular proximal em membros superiores e inferiores e em tronco; ✔ Atraso do desenvolvimento motor; ✔ Insuficiência respiratória grave; ✔ Cardiomiopatia hipertrófica; ✔ Cardiomegalia; ✔ Disfagia e distúrbios de deglutição; ✔ Macroglossia; ✔ Hepatomegalia; ✔ Irmão de qualquer sexo com DP; ✔ Níveis elevados de creatinoquinase (CK). A CK está uniformemente elevada, atingindo até 2000 UI/L; ✔ Biópsia muscular com presença de vacúolos citoplasmáticos mostrando aumento da atividade lisossomal à reação pela fosfatase ácida e aumento do conteúdo de glicogênio pela coloração de ácido periódico de Schiff (PAS-positivo). 	<p>Deve ser suspeitada em indivíduos que apresentem pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas, especialmente se combinados e iniciados após 12 meses de idade:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✔ Fraqueza muscular proximal progressiva, especialmente em tronco e membros inferiores; ✔ Levantar da posição em decúbito através de uma rotação do corpo lateral; ✔ Sinal de Gowers; ✔ Escápula alada, atrofia do músculo paraespinal; ✔ Síndrome da espinha rígida; ✔ Fraqueza facial ou ptose palpebral (uni ou bilateral), oftalmoplegia; ✔ Alterações eletrocardiográficas como taquiarritmias ventriculares e supraventriculares, síndrome Wolff-Parkinson-White; ✔ Irmão de qualquer sexo com DP; ✔ Progressão de sintomas respiratórios para insuficiência respiratória por fraqueza muscular diafragmática e intercostal, desencadeados por infecção, cirurgias ou aspiração; ✔ Níveis elevados de creatinoquinase (CK): A CK está elevada na forma juvenil (grupo C), podendo estar normal na DP Tardia (grupo D); ✔ Níveis elevados de transaminases e lactato desidrogenase, com a gama glutamiltransferase normal; ✔ Eletromiografia com características miopáticas. O EMG deve preferencialmente avaliar a musculatura paraespinal ou esternocleidomastóideo; ✔ Biópsia muscular com presença de vacúolos citoplasmáticos mostrando aumento da atividade lisossomal à reação pela fosfatase ácida e aumento do conteúdo de glicogênio pela coloração de ácido periódico de Schiff (PAS-positivo).

AValiação LABORATORIAL

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

ATIVIDADE DA ALFA GLICOSIDASE ÁCIDA

Suspeita: Atividade da alfa glicosidase ácida em papel filtro.

Confirmação: Medida da enzima alfa glicosidase ácida em outro tecido: cultura de fibroblastos de pele (padrão ouro) ou linfócitos purificados.

TESTE GENÉTICO

A análise do gene GAA não é sempre necessária, mas está principalmente indicada nas seguintes situações: atividade enzimática próxima ao normal e quadro clínico suspeito; suspeita de pseudodeficiência; aconselhamento genético; investigação de irmãos de pacientes cujas variantes patogênicas já tenham sido identificadas. Além disso, o genótipo pode auxiliar na predição do quadro clínico associado e na ocorrência de eventos adversos à **Terapia de Reposição Enzimática (TRE)**.

INTRODUÇÃO

A doença de Pompe (DP), também conhecida como glicogenose tipo II ou deficiência de maltase ácida é uma doença genética rara, de acometimento neuromuscular progressivo e frequentemente fatal nas formas mais graves, causada por variantes patogênicas bialélicas no gene GAA, localizado no cromossomo 17q25.2-q25.3. Existe atividade deficiente da alfa glicosidase ácida, que leva a um acúmulo de glicogênio dentro dos lisossomos e do citoplasma de múltiplos tecidos, incluindo a musculatura lisa, esquelética e cardíaca. Esse acúmulo acaba danificando o funcionamento celular e destruindo as células. Associa-se a esse processo fisiopatológico um acúmulo do material a ser processado pelas vias autofágicas.

CID-10

E 74.0 Doença de depósito de glicogênio

CLASSIFICAÇÃO

A DP pode ser classificada em grupos A, B, C e D de acordo com a idade do início dos sintomas, envolvimento cardíaco e velocidade de progressão da doença.

DP PRECOCE

Grupo A: início dos sintomas antes dos 12 meses de idade, cardiomiopatia hipertrófica, pacientes tipicamente classificados como tendo a DP infantil clássica. Caracteriza-se por fraqueza muscular generalizada e cardiomegalia.

Grupo B: início dos sintomas antes dos 12 meses de idade; não têm cardiomiopatia hipertrófica, pacientes frequentemente classificados de DP infantil "atípico".

DP TARDIA

Grupo C: início dos sintomas após 12 meses de idade, mas ainda na infância, e mescla-se com os fenótipos que surgem até a adolescência (juvenil). **Grupo D:** as formas mais tardias de manifestação no adulto.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

Atividade da enzima alfa glicosidase ácida <10% do limite inferior dos valores de referência em fibroblastos ou leucócitos, com atividade da enzima de referência, avaliada na mesma amostra e pelo mesmo método, apresentando valores normais;

ou

Presença de variantes patogênicas em homozigose ou heterozigose composta no gene GAA.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA TRE

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

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO PARA TRE

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

Apresentarem a forma DP tardia;

Condição médica irreversível e que implique em sobrevida provavelmente inferior a 6 meses, como resultado da DP ou de outra doença associada, em acordo entre mais de um especialista e atestada através de laudo médico;

Idade acima de 18 anos e que, após serem informados sobre os potenciais riscos e benefícios associados ao tratamento com alfa-*alglicosidase*, recusarem-se a serem tratados;

Histórico de falha de adesão, desde que previamente inseridos, sem sucesso, em ação educativa específica para melhora de adesão, ou seja, pacientes que, mesmo após essa intervenção, não comparecerem a pelo menos 50% do número de consultas ou de avaliações previstas em um ano.

TRATAMENTO

O tratamento para a DP contempla tratamento de suporte e tratamento farmacológico:

TRATAMENTO DE SUPORTE

Deve ser oferecido a todo paciente com DP (independente da forma clínica, idade ou estágio da doença).

Uma vez que a doença é multissistêmica, o paciente deve ser acompanhado por equipe multidisciplinar experiente. A equipe médica deve estar atenta para uma série de recomendações quando indicar uma cirurgia para pacientes com DP, pois é reconhecido o risco aumentado de complicações envolvendo anestesia (Consultar item 6.1 da Portaria Conjunta Nº 12, de 03 de agosto de 2020).

FÁRMACO

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

EVENTOS ADVERSOS

Os mais comuns são urticária ou rash cutâneo, febre, alterações nos sinais vitais (dessaturação, alterações em pressão arterial ou frequência cardíaca) e broncoespasmo.

ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

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

BENEFÍCIOS ESPERADOS

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

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

A prevenção primária das manifestações clínicas e o tratamento das manifestações já estabelecidas na DP são realizados com a TRE para a forma precoce, administrando-se ao paciente uma maltase ácida recombinante humana alfa-*alglicosidase*. A TRE é indicada para pacientes que apresentem pelo menos uma das manifestações clínicas mencionadas no item critérios de inclusão.

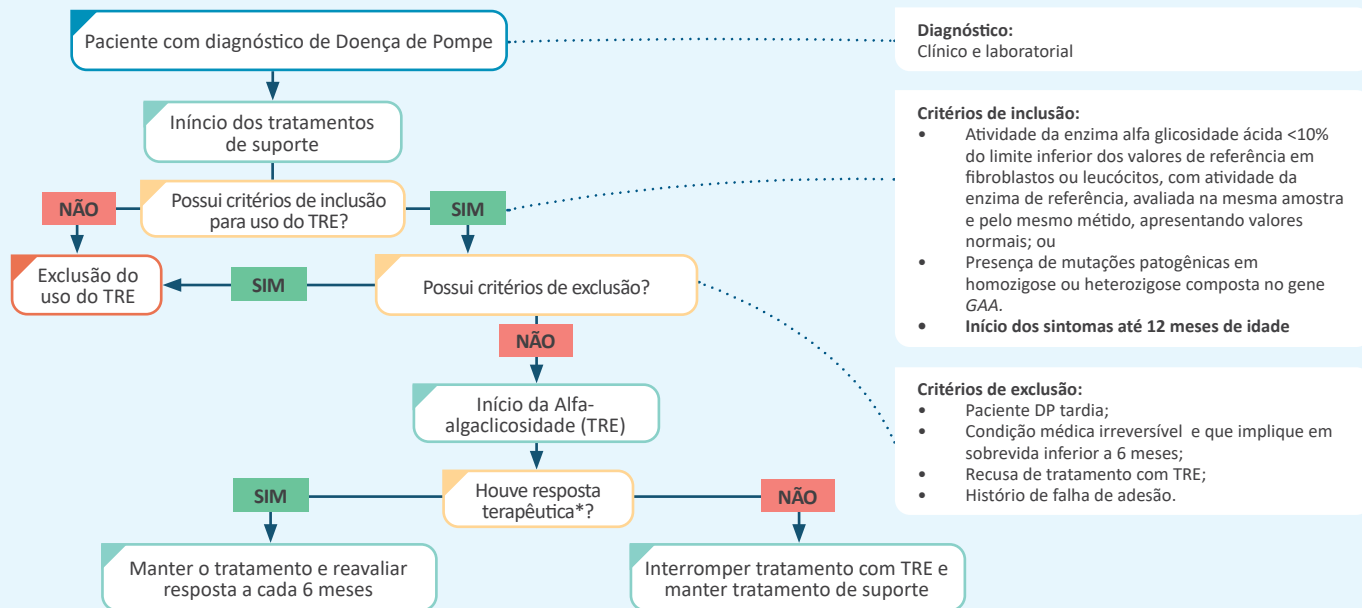
CASOS ESPECIAIS

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

TEMPO DE TRATAMENTO

O tempo de tratamento não é pré-determinado mas, a princípio, devido às características da doença e à ausência de tratamento específico alternativo, deve ser mantido por toda a vida do paciente.

Fluxograma de tratamento



*1. Redução de massa do VE após 1 ano do tratamento em pelo menos 62g/m² ou de 4 pontos (escore z) ou aumento de massa de VE após o início do tratamento, quando esta não estava presente; 2. Desenvolvimento de condição irreversível que implique em morte iminente, cujo prognóstico não se alterará devido ao uso da TRE, como resultado da DP ou de outra doença associada; 3. Falta de adesão ao tratamento; ou 4. Hipersensibilidade ou reação adversa grave (choque anafilático, risco de óbito) ao uso da TRE.

CRITÉRIOS DE INTERRUÇÃO

Recomenda-se que a TRE seja interrompida na ocorrência de **pelo menos uma** das seguintes situações

- A** Em pacientes que iniciarão tratamento ou que estão em tratamento há menos de um ano: quando não houver redução da massa do VE após um ano de tratamento em pelo menos 62 g/m² ou de 4 pontos (escore Z) ou que desenvolverem aumento de massa de VE após início do tratamento, quando este não estava presente;
- B** Em pacientes que estão em tratamento há mais de um ano: quando houver aumento de massa de VE em relação ao exame realizado no mês 12 após início do tratamento;
- C** Pacientes que desenvolverem condição irreversível que implique em morte iminente, cujo prognóstico não se alterará devido ao uso da TRE, como resultado da DP ou de outra doença associada, em acordo entre mais de um especialista e atestada através de laudo médico;
- D** Pacientes que não apresentarem pelo menos 50% de adesão ao número de infusões previstas em um ano; ou ao número de consultas previstas em um ano; ou ao número de avaliações previstas em um ano com o médico responsável pelo seguimento do paciente, desde que previamente inseridos, sem sucesso, em programa específico para melhora de adesão, ou seja, pacientes que mesmo após o programa não comparecerem a pelo menos 50% do número de infusões, consultas ou de avaliações previstas em um ano;
- E** Pacientes que apresentarem hipersensibilidade ou reação adversa grave (choque anafilático, risco de óbito) ao uso da alfa-alglicosidase, que não podem ser controlados com segurança utilizando medidas terapêuticas e preventivas apropriadas;
- F** Pacientes com idade > 18 anos e que, após devidamente informados sobre os riscos e benefícios de sua decisão, optarem por não mais se submeterem ao tratamento com TRE com alfa-alglicosidase.

MONITORIZAÇÃO

Devido à heterogeneidade clínica são recomendados alguns testes conforme indicação clínica para avaliação da gravidade do paciente, assim como do padrão motor, respiratório e funcional. Sugere-se a realização da avaliação complementar considerando o programa mínimo de avaliação para seguimento clínico de pacientes com DP precoce com tratamento específico ou não e para pacientes com DP tardia em tratamento de suporte (consultar tabelas 1 e 2 da Portaria Conjunta Nº 12, de 03 de agosto de 2020).

GESTÃO E CONTROLE

Recomenda-se que o tratamento da DP seja feito por equipe em serviços especializados, para fins de diagnóstico e de acompanhamento dos pacientes e de suas famílias. Para a administração de medicamentos biológicos intravenosos, é essencial o atendimento centralizado, para maior racionalidade do uso e avaliação da efetividade dos medicamentos. A infusão deve ser feita em ambiente hospitalar ou ambulatorial. Infusões domiciliares podem ser consideradas após seis meses de tratamento sem intercorrências.

As informações inseridas neste material tem a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde ao anexo da Portaria Conjunta SAES/SCTIE Nº 12/2020. E pode ser acessada em <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>.

DISQUE
SAÚDE
136

SUS+

MINISTÉRIO DA
SAÚDEGoverno
Federal