

Revisão Rápida nº 01

Janeiro - 2021

Tratamento para Hipofosfatasia

Evidências disponíveis sobre abordagens terapêuticas

NEV

Núcleo de
Evidências

SESAU

Secretaria Municipal
de Saúde



CAMPO GRANDE
PREFEITURA

***Núcleo de Evidências da Prefeitura
Municipal de Campo Grande***

Coordenação

Andressa de Lucca Bento

Equipe Técnica

Gabriel Valdes

José Hydemitsu Higa

Luís Fernando Garcia da Silva

Saú Pereira Tavares de Oliveira

Sumário

1	RESUMO EXECUTIVO	4
	TEMA	4
	CONTEXTO	4
	PERGUNTA.....	4
	RESULTADOS	4
	CONCLUSÃO.....	4
2	INTRODUÇÃO.....	5
3	MÉTODO	6
3.1	QUESTÃO DE PESQUISA.....	6
3.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	6
3.3	DEFINIÇÃO DA ESTRATÉGIA E BASES DE DADOS.....	7
3.4	SELEÇÃO DE EVIDÊNCIAS.....	8
4	RESULTADOS	10
4.1	CONSIDERAÇÕES SOBRE AS EVIDÊNCIAS.....	10
4.2	ABORDAGENS TERAPÊUTICAS	10
4.2.1	BIOFOSFONATOS.....	10
4.2.2	TERIPARATIDA	11
4.2.3	TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA E CÉLULAS TRONCO	11
4.3	ANVISA.....	14
4.4	CONSELHO NACIONAL DE JUSTIÇA.....	14
5	CONCLUSÃO	15
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	16
6.1	Limitações do estudo	16
6.2	Identificação dos autores e potenciais conflitos de interesse	16
7	REFERÊNCIAS.....	17

1 RESUMO EXECUTIVO

TEMA

A hipofosfatasia (HPP) é um distúrbio hereditário raro do metabolismo ósseo e mineral, causado por uma série de mutações de perda de função no gene ALPL, que codifica a enzima fosfatase alcalina (ALP). A atividade diminuída da enzima nos ossos, fígado e rins resulta na hipomineralização esquelética e dentária, além de manifestações extraesqueléticas. É caracterizada por grande variabilidade na apresentação clínica, especialmente nas formas leves, em crianças e adultos. Por esse motivo, o diagnóstico pode ser complexo e, muitas vezes, tardio.

CONTEXTO

A gestão pública de saúde, ao receber a solicitação de continuidade de tratamento com Asfotase Alfa para uma criança de 10 anos diagnosticada com HPP juvenil, requisitou um estudo acerca do tema para informar a tomada de decisão. A criança apresenta histórico de fratura sem consolidação e mobilidade reduzida da perna esquerda, em tratamento com Asfotase Alfa custeado pela empresa farmacêutica responsável pela venda do insumo.

PERGUNTA

“Quais as evidências disponíveis sobre tratamentos para Hipofosfatasia Infantil?”

RESULTADOS

As revisões narrativas incluídas abordaram que o tratamento da HPP, em termos gerais, deve ser multimodal e multidisciplinar. Abrange o controle e tratamento de convulsões, adaptação de dieta, exercícios físicos de baixo impacto e fisioterapia para aumento da densidade óssea, acompanhamento e tratamento dental e maxilofacial, terapia da dor, prevenção de quedas, tratamento cirúrgico adaptado à qualidade óssea e acompanhamento psicológico. Os tratamentos apresentados incluem a prescrição de Bifosfonatos, Teriparatida, Transplante de Medula Óssea e Terapia de Reposição Enzimática (Asfotase Alfa).

CONCLUSÃO

Ainda que as evidências indiquem que o tratamento com Asfotase Alfa para HPP é o mais promissor, seguro e bem tolerado entre os demais abordados. As pesquisas que as embasam ainda são em número insuficiente, com restrições metodológicas, de pequeno tamanho amostral e elevado risco de viés. É indicada a realização de mais estudos clínicos acerca do tema e quanto a todos os métodos terapêuticos abordados.

2 Introdução

A hipofosfatase (HPP) é um distúrbio hereditário raro do metabolismo ósseo e mineral, causado por uma série de mutações de perda de função no gene *ALPL*, que codifica a enzima fosfatase alcalina (ALP). A atividade diminuída da enzima nos ossos, fígado e rins resulta na hipomineralização esquelética e dentária, além de manifestações extraesqueléticas. É caracterizada por grande variabilidade na apresentação clínica, especialmente nas formas leves, em crianças e adultos. Por esse motivo, o diagnóstico pode ser complexo e, muitas vezes, tardio (1).

A classificação mais comumente utilizada para a HPP é baseada na idade de início da doença, sendo identificados seis fenótipos: perinatal, pré-natal benigna, infantil (início até os seis meses de idade), juvenil (início entre seis meses de idade e 18 anos), adulta (início após os 18 anos) e forma odontológica, que é menos grave e não associada a problemas ósseos, musculares ou articulares. As formas mais graves são apresentadas em bebês, com frequente necessidade de suporte ventilatório, atraso no desenvolvimento, convulsões e óbito (2). Nas formas juvenil e adulta, os achados mais frequentes são fraturas recorrentes, dor, mobilidade prejudicada, perda dentária prematura e alterações nos níveis de cálcio e fosfato (1,3). Problemas ósseos da HPP juvenil podem ter remissão espontânea após a puberdade, com possibilidade de reaparecimento na fase adulta (1,4,5).

O desenvolvimento de terapias para a doença é recente, com estudos ainda em condução(1,6). A utilização da Asfetase Alfa para Terapia de Reposição Enzimática (TRE) em pacientes com HPP juvenil representa uma nova perspectiva na terapêutica para essa doença.

A gestão pública de saúde, ao receber a solicitação de continuidade de tratamento com asfetase alfa para uma criança de 10 anos diagnosticada com HPP juvenil, requisitou um estudo acerca do tema para informar a tomada de decisão. A criança apresenta histórico de fratura sem consolidação e mobilidade reduzida da perna esquerda, em tratamento de TRE custeado pela empresa farmacêutica responsável pela venda do insumo.

3 MÉTODO

Este estudo revisa sistematicamente a literatura científica adotando os atalhos metodológicos estudados e descritos por Haby e colaboradores (7) para a elaboração de Resposta Rápida, bem como adaptações necessárias à natureza da demanda.

3.1 QUESTÃO DE PESQUISA

“Quais as evidências disponíveis sobre tratamentos para Hipofosfatasia Infantil?”

A pergunta de pesquisa foi construída usando o acrônimo PICOS, onde “P” corresponde à população estudada, “I” a Intervenção proposta, “C” ao comparador, “O” ao desfecho (outcome) esperado e “S” para tipo de estudo. Para esta pesquisa utilizou-se:

P: Crianças e adolescentes com hipofosfatasia (5 a 19 anos)

I: Todos os tratamentos, medicamentosos ou não

C: Ausência de tratamento; placebo; sem comparador

O: Mineralização óssea; Qualidade de vida; Avaliação de incapacidade; Segurança; Mortalidade

S: Revisões

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios foram definidos por consenso de pares para delimitação de relevância, abrangência e utilidade dos artigos para responder à pergunta, conforme quadro 1. Considerando o caso clínico que desencadeou este estudo, os critérios de inclusão abrangeram ensaios clínicos especificamente relacionados à Asfotase Alfa, identificados por busca e inclusão manual.

Quadro 1. Critérios de inclusão dos estudos

Tema	Abrange tratamento da Hipofosfatasia
	Abrange crianças e adolescentes (entre 5 e 19 anos)
Tipo de estudo	Revisão (narrativa, sistemática, de escopo, etc.)
	Ensaio clínico (asfotase alfa)
Período	Qualquer período
Publicação	Texto completo disponível

3.3 DEFINIÇÃO DA ESTRATÉGIA E BASES DE DADOS

Os descritores foram identificados a partir dos conceitos derivados da pergunta de pesquisa e verificados pelas ferramentas DeCS e MeSH conforme quadro 3.

Quadro 3. Descritores

Conceito	DeCS	Mesh
Hipofosfatasia	Hipofosfatasia	Hypophosphatasia
		Hypophosphatasia, Infantil
		[Supplementary Concept]
		Hypophosphatasia, Childhood
		[Supplementary Concept]
Criança de 10 anos	Criança	Child
	Desenvolvimento Infantil	Child Development
	Adolescente	Adolescent
Mineralização Óssea	Calcificação Fisiológica	Calcification, Physiologic
	Desenvolvimento Ósseo	Bone Development
	Osteogênese	Osteogenesis
	Biomíneralização	Biomíneralization

Foram elaboradas estratégias de busca e as mesmas foram traduzidas e testadas em buscadores e metabuscadores cujas bases de dados abrangidas pudessem possuir conteúdos pertinentes ao tema: PubMed, CINAHL e Cochrane Library. Os resultados das buscas se deram conforme o quadro 3, sendo selecionada para a pesquisa a estratégia “D”, com 606 estudos identificados em 21 de janeiro de 2021.

Quadro 3. Estratégias de busca e resultados em 21 de janeiro de 2021.

Estratégia	PubMed	CINAHL	Cochrane
A Hypophosphatasia	1208	163	8
B (Hypophosphatasia) AND (Child OR "Child Development")	491	52	0
C (Hypophosphatasia) AND (Child OR "Child Development" OR Adolescent)	520	77	2
D (Hypophosphatasia) AND (Child OR "Child Development" OR Adolescent OR Juvenile)	526	77	4

3.4 SELEÇÃO DE EVIDÊNCIAS

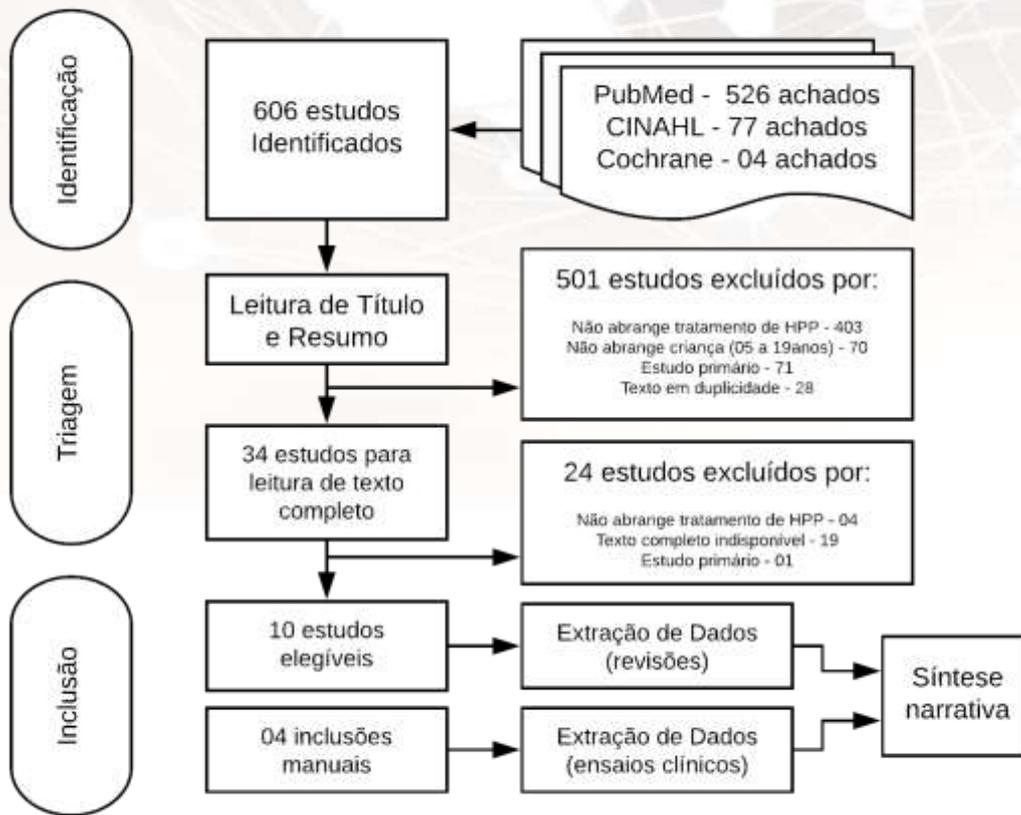
Todas as 606 referências encontradas foram triadas conforme os critérios de inclusão expostos no quadro 1, através da avaliação do título e do resumo (abstract). Destes, 34 estudos foram encaminhados para leitura de texto completo. Esta etapa foi realizada pelos pesquisadores ALB, GV, JHH E LFGS de forma não pareada. Dentre os estudos, 24 não contemplaram os critérios de inclusão para responder à questão de pesquisa. Os estudos restantes foram analisados pelos pesquisadores, tendo os principais dados relativos à questão de pesquisa extraídos e sintetizados conforme área de interesse.

Como descrito na seção 3.2, foram analisados 04 ensaios clínicos identificados por inclusão manual que abordassem especificamente a Asfotase Alfa, sendo os dados extraídos em matriz própria.

A existência de normatizações em órgãos reguladores e pareceres prévios foram investigados, sendo apresentados na seção "4. Resultados".

O fluxo de triagem e seleção das referências pode ser descrito conforme figura 1.

Figura 1. Fluxograma de seleção de evidências



4 RESULTADOS

4.1 CONSIDERAÇÕES SOBRE AS EVIDÊNCIAS

Estudos primários correspondem a investigações originais em que os pesquisadores fazem as observações ou experimentos a fim de responder uma questão de pesquisa. Estudos secundários são compilações de estudos primários, fundamentalmente categorizados como sistemáticos e não sistemáticos.

As revisões sistemáticas estão no topo das evidências científicas por incluírem a totalidade de estudos primários existentes, tanto com resultados positivos quanto negativos. Utiliza métodos sistemáticos e transparentes de inclusão e exclusão de estudos, avaliação da qualidade dos achados e a possibilidade de viés de publicação. Nas revisões narrativas, a escolha de quais estudos primários serão abordados ocorre a critério dos autores, sem obrigatoriedade de avaliação de qualidade dos estudos primários e utilizando métodos não sistemáticos.

No âmbito do tratamento da HPP, não foram identificadas revisões sistemáticas. As revisões narrativas incluídas estão, portanto, suscetíveis a viés de publicação. O viés de publicação refere-se a um fenômeno na comunicação científica em que os autores são mais propensos a apresentar e editores de revistas são mais propensos a publicar estudos com resultados positivos em detrimento de estudos com resultados negativos ou nulos, que não suportam resultados esperados. Em decorrência de tal viés, achados importantes, ainda que negativos (por exemplo, um estudo mostrando que um novo tratamento é ineficaz), podem nunca atingir uma comunidade científica maior.

Vale ressaltar que a maioria dos estudos foi publicada por um mesmo grupo de autores, tanto nas revisões quanto nos estudos primários nelas citados. O grupo relata o financiamento dos estudos e/ou pesquisadores pela empresa farmacêutica Alexion, que produz e comercializa o fármaco Asfotase Alfa (Strensiq). Nota-se, ainda, a multiplicação de relatos publicados referentes a dados de uma mesma população, podendo levar a um volume artificial na avaliação da quantidade pesquisas/intervenções realizadas.

4.2 ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

As revisões narrativas incluídas neste estudo abordaram que o tratamento da HPP, em termos gerais, deve ser multimodal e multidisciplinar. Abrange o controle e tratamento de convulsões, adaptação de dieta, exercícios físicos de baixo impacto e fisioterapia para aumento da densidade óssea, acompanhamento e tratamento dental e maxilofacial, terapia da dor, prevenção de quedas, tratamento cirúrgico adaptado à qualidade óssea e acompanhamento psicológico (1,3,6,8,9). Outros tratamentos medicamentosos para a melhoria da densidade óssea abordaram:

4.2.1 BIOFOSFONATOS

Em estudos de caso de adultos com HPP o tratamento com bifosfonatos esteve relacionados a aumento e/ou agravamento de fraturas, potencialmente relacionado ao tratamento. Porém, o medicamento ainda necessita de mais estudos no âmbito desta doença (3,10–13).

4.2.2 TERIPARATIDA

Esta medicação é comumente usada no tratamento de osteoporose, demonstrando algum benefício em estudos de caso de adultos com HPP. A teriparatida é teoricamente contraindicada em pacientes pediátricos e adultos jovens com epífises abertas pelo potencial risco de osteossarcomas, pois estudos em ratos mostraram um aumento na incidência da neoplasia relacionada ao tratamento (1,3,9,10,14–16).

4.2.3 TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA E CÉLULAS TRONCO

Cinco casos de HPP infantil severa foram tratados com transplante de medula óssea e/ou células tronco mesenquimais, todos com sucesso clínico no acompanhamento. As crianças apresentaram alguma melhora na mineralização esquelética e na sobrevida até pelo menos 3 a 7 anos de idade; entretanto, a melhora na mineralização do esqueleto não foi necessariamente associada a uma melhora na atividade enzimática (1,3,10,17,18).

4.2.4 ASFOTASE ALFA

A Asfotase Alfa é uma enzima desenvolvida para suprir a deficiência de fosfatase alcalina tecidual não específica (TNSALP) decorrente da HPP(1,6,9,17). Constitui uma terapia de reposição enzimática de longa duração, com regime posológico recomendado de 2 mg/kg de peso corporal, administrados por via subcutânea três vezes por semana, ou um regime posológico de 1 mg/kg de peso corporal administrado por via subcutânea seis vezes por semana. A dose máxima recomendada de asfotase alfa é de 6 mg/kg/semana(17,19,20).

As revisões narrativas identificadas abordam este tratamento em relatos de caso, coortes e ensaios clínicos de fase II, multicêntricos, não randomizados, com controle histórico. Os resultados iniciais se mostraram promissores para desfechos como: segurança, aceitabilidade, achados radiológicos, mineralização óssea, desenvolvimento dentário, marcha, dor, níveis séricos de cálcio e fosfato, efeitos adversos e, quando em casos perinatais severos, padrão respiratório e taxa de sobrevivência. Apesar dos resultados positivos os autores ressaltam a necessidade de mais estudos, e apontam a dificuldade em realizar estudos randomizados e controlados por se tratar de uma doença rara (1–3,6,9,21–27).

Dos efeitos adversos, reações nos locais de aplicação como: dor, vermelhidão e lipodistrofia são os mais comumente relatados. Entretanto alguns estudos observaram calcificação ectópica da superfície ocular em adultos e crianças em tratamento prolongado com Asfotase Alfa (19,27,28).

Para as considerações acerca do tratamento com Asfotase Alfa na HPP infantil, juvenil e adulta, as revisões alicerçaram seus dados clínicos em 04 pesquisas primárias principais, cujas observações resultaram em diversos artigos publicados. Os dados e resultados destas pesquisas são apresentados no Quadro 4.

Quadro 4 Pesquisas primárias utilizadas para embasamento das conclusões das revisões narrativas

Autor / Ano de publicação	Faixa etária estudada / duração do tratamento	Amostra no Grupo Intervenção	Amostra no Grupo Controle	Dose	Desfechos estudados	Resultado por desfechos
Whyte et al. (2016)(19)	6 a 12 anos / 5 anos	13	16	1 única dose de AA 2.0, ou 3.0 mg/kg, SC, 3x por semana	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mudanças nas manifestações esqueléticas 2. Mudanças nos níveis de substrato TNSALP 3. Crescimento 4. Força de grupos musculares 5. Capacidade de caminhada e resistência / velocidade 6. Função física e força 7. Função global, incluindo dor e interferência nas atividades normais 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Após 6 semanas, a pontuação média da Impressão Global de Mudança Radiográfica (RGI-C) melhorou significativamente. Outras melhorias ocorreram em 6 meses e persistiram por 5 anos. Em nenhum paciente a pontuação piorou, mas também não houve cura 2. Após 6 semanas de tratamento, a redução rápida e significativa das concentrações plasmáticas de PPI e PLP atingiu os limites normais para a maioria dos pacientes tratados e persistiram ao longo do estudo 3. Melhora significativa do peso em 6 semanas. Melhora significativa da altura após 1,5 anos. Aumento do IMC em 5 anos 4. A maioria dos pacientes tratados ficou mais forte para sua idade e sexo 5. Após 5 anos, 7 de 9 crianças com atraso motor atingiram ou ultrapassaram 80% da distância prevista, indicando deambulação normal 6. Atingida a faixa normal após 1 ano e melhora significativa após 5 anos 7. As melhorias nos testes funcionais dependentes do esforço acima foram comprovadas pelos resultados do Questionário de Avaliação da Saúde da Criança (CHAQ) e do Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI) relatados pelos pais e persistiram por 5 anos. Indicaram nenhuma dor ou incapacidade para a maioria dos pacientes em 5 anos de tratamento.

Priya et al. (2019) (17)	13 a 66 anos / 5 anos	13	6	<p>Nos primeiros 6 meses: 7 pacientes receberam 0,3mg/kg/d e 6 pacientes receberam 0,5mg/kg/d;</p> <p>De 06 a 12 meses do início do tratamento: Todos os 19 pacientes receberam 0,5 mg/kg/d. (incluindo o grupo controle)</p> <p>Após 12 meses: todos 14 os pacientes receberam 1mg/kg/d, 6 dias por semana (05 pacientes descontinuaram o estudo)</p>	<p>1- Mineralização Óssea</p> <p>2-Densidade Mineral Óssea</p> <p>3- Capacidade de Caminhada</p> <p>4- Força Muscular</p> <p>5- Incapacidade funcional relatada pelo paciente: LEFS</p> <p>6- Dor relatada pelo paciente</p>	<p>1- No primeiro ano o tempo de atraso de mineralização médio diminuiu significativamente para o grupo que fez uso da asfotase alfa, o grupo controle não houve alteração significativa</p> <p>2- No período de tratamento primário de 6 meses, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes tratados e de controle.</p> <p>3- A diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa</p> <p>4- Após 5 anos de tratamento com asfotase alfa houve melhora da força muscular.</p> <p>5- Nos primeiros 6 meses melhora significativa de 31% no grupo tratado x 20% no grupo não tratado</p> <p>6- Intensidade da dor semelhante entre grupos tratado e grupo controle nos primeiros 6 meses, com melhora da intensidade da dor na extensão dos 5 anos.</p>
Lothar et al. (2021)(29)	Acima de 18 anos / 13 semanas	27	-	<p>1 única dose de AA 0.5, 2.0, ou 3.0 mg/kg, SC, em 1x por semana, depois 3x por semana</p>	<p>1. Comparar a redução de PPI e PLP nos pacientes estudados.</p>	<p>1. As concentrações de PPI e PLP diminuíram em todos os grupos (pacientes receberam doses diferentes de AA)</p>
Alexion Pharmaceuticals (2010)(30)	5 a 12 anos / 24 semanas	13	16	<p>1 única dose de AA 2.0, ou 3.0 mg/kg, SC, 3x por semana</p>	<p>1. Melhora na radiografia</p>	<p>1. Todos os pacientes apresentaram melhora na radiografia após o final do estudo</p>

4.3 ANVISA

A Asfotase Alfa teve aprovação pela Anvisa em 17 de setembro de 2017, com o nome comercial de Strensiq, sob números de registro 1981100020010, 1981100020029, 1981100020037 e 1981100020045 (31,32).

Segundo publicação realizada pela ANVISA em 03 de setembro de 2020 e atualizada em 18 de setembro do mesmo ano, considerando a alíquota de 17% do Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) aplicado em Mato Grosso do Sul, a Asfotase Alfa poderá ser comercializada com os preços máximos segundo a tabela 1(33):

Tabela 1. Preços máximos de Alfa-Asfotase para o Mato Grosso do Sul conforme ANVISA

Apresentação	Preço de Fábrica (Governo, Laboratórios e Distribuidores)	Preço Máximo ao Consumidor (Farmácias e Drogarias)
100 mg/mL ampola com 0,8 mL	R\$ 286.363,12	R\$ 381.700,44
40 mg/mL ampola com 0,45 mL	R\$ 64.431,70	R\$ 85.882,60
40 mg/mL ampola com 0,7 mL	R\$ 100.227,09	R\$ 133.595,15
40 mg/mL ampola com 1 mL	R\$ 143.181,55	R\$ 190.850,21

Fonte: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos/ANVISA

A prescrição médica em questão indica uma dose de 1,7 mL de Asfotase Alfa na concentração de 40 mg/mL três vezes por semana, sem duração do tratamento definido. O Preço Máximo ao Consumidor (PMC) dessa medicação custará R\$ 133.595,15 para uma ampola de 0,7mL e R\$ 190.850,21 para uma ampola de 1mL. O tratamento deste único paciente poderá chegar a custar R\$ 973.336,08 por semana, totalizando um custo estimado para 12 doses/mês de R\$ 3.893.344,32 (três milhões, oitocentos e noventa e três mil, trezentos e quarenta e quatro reais e trinta e dois centavos).

4.4 CONSELHO NACIONAL DE JUSTIÇA

Em 2019 o Conselho Nacional de Justiça elaborou um Parecer Técnico Científico a respeito do tratamento da Hipofosfatase com Asfotase Alfa (Strensiq) onde aborda as recomendações baseadas em evidências científicas sobre a eficácia e segurança no uso desta nova tecnologia(34).

Tal estudo compreendeu o tratamento de pacientes portadores de HPP com Asfotase Alfa quando comparadas às terapias de suporte ou placebo, tendo como desfechos: alteração na mineralização óssea, função respiratória, desenvolvimento cognitivo e motor, crescimento, melhora dos níveis dos substratos de isoenzima não específica tecidual de fosfatase alcalina, sobrevida global/mortalidade, sobrevida livre de ventilação, qualidade de vida e ocorrência de eventos adversos(34).

O parecer conclui que ainda são insuficientes os estudos que asseguram os benefícios e os riscos de uma possível utilização da Asfotase Alfa em pacientes com HPP no Brasil e que os estudos

atualmente disponíveis são Ensaios Clínicos fase II (baixo grau de confiabilidade), de pequeno tamanho amostral e sujeitos a alto risco de viés(34).

5 Conclusão

Ainda que as evidências indiquem que o tratamento com Asfotase Alfa para HPP é o mais promissor, seguro e bem tolerado entre os demais abordados. As pesquisas que as embasam ainda são em número insuficiente, com restrições metodológicas, de pequeno tamanho amostral e elevado risco de viés. É indicada a realização de mais estudos clínicos sobre os diferentes métodos terapêuticos aqui abordados: Bifosfonatos, Teriparatida, Transplante de Medula Óssea e Terapia de Reposição Enzimática.

6 Considerações finais

6.1 Limitações do estudo

Trata-se de uma resposta rápida realizada em 6 dias úteis, adotando atalhos metodológicos explícitos para produção de conhecimento em tempo oportuno ao apoio decisório. Podem haver evidências não publicadas, em bases de dados secundárias ou em literatura cinza que alterem a conclusão deste estudo.

6.2 Identificação dos autores e potenciais conflitos de interesse

Os responsáveis por esta resposta rápida possuem vínculo estatutário com a Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura Municipal de Campo Grande, com experiência em assistência e gestão em saúde, pós-graduações lato e strictu sensu, bem como capacitações direcionadas ao trabalho de pesquisa do Núcleo de Evidências. Os mesmos declaram isenção e imparcialidade no desenvolvimento deste manuscrito, aferíveis pela transparência no relato dos passos executados e pela reprodutibilidade do método.

Nesta oportunidade, com o intuito de auxiliar na tomada de decisão do solicitante, o Núcleo de Evidências da Prefeitura Municipal de Campo Grande põe-se a disposição para sanar qualquer dúvida a respeito do assunto tratado.

7 REFERÊNCIAS

1. Bianchi ML. Hypophosphatasia: an overview of the disease and its treatment [Internet]. Vol. 26, Osteoporosis International. Springer-Verlag London Ltd; 2015 [cited 2021 Jan 27]. p. 2743–57. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-015-3272-1>
2. Linglart A, Biosse-Duplan M. Hypophosphatasia. *Curr Osteoporos Rep.* 2016;14(3):95–105.
3. Kishnani PS, Rush ET, Arundel P, Bishop N, Dahir K, Fraser W, et al. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. Vol. 122, *Molecular Genetics and Metabolism*. Academic Press Inc.; 2017. p. 4–17.
4. Whyte MP. Physiological role of alkaline phosphatase explored in hypophosphatasia. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* [Internet]. Blackwell Publishing Inc.; 2010 [cited 2021 Jan 28]. p. 190–200. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20392236/>
5. Mornet E. Hypophosphatasia [Internet]. Vol. 22, *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. Best Pract Res Clin Rheumatol; 2008 [cited 2021 Jan 28]. p. 113–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18328985/>
6. Charoenngam N, Cevik MB, Holick MF. Diagnosis and management of pediatric metabolic bone diseases associated with skeletal fragility [Internet]. Vol. 32, *Current opinion in pediatrics*. NLM (Medline); 2020 [cited 2021 Jan 27]. p. 560–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32692054/>
7. Haby MM, Chapman E, Clark R, Barreto J, Reveiz L, Lavis JN. Designing a rapid response program to support evidence-informed decision-making in the Americas region: Using the best available evidence and case studies. *Implement Sci* [Internet]. 2016;11(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13012-016-0472-9>
8. Schmidt T, Amling M, Barvencik F. Hypophosphatasie: Was ist gesichert in der Therapie? *Internist.* 2016;57(12):1145–54.
9. Khan AA, Josse R, Kannu P, Villeneuve J, Paul T, Van Uum S, et al. Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management. *Osteoporos Int.* 2019;30(9):1713–22.
10. Cundy T, Michigami T, Tachikawa K, Dray M, Collins JF, Paschalis EP, et al. Reversible Deterioration in Hypophosphatasia Caused by Renal Failure With Bisphosphonate Treatment. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2015 Sep 17 [cited 2021 Jan 27];30(9):1726–37. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jbmr.2495>
11. Sutton RAL, Mumm S, Coburn SP, Ericson KL, Whyte MP. “Atypical femoral fractures” during bisphosphonate exposure in adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2012 May [cited 2021 Jan 27];27(5):987–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22322541/>
12. Thomson H, Thomas S, Sellstrom E, Petticrew M. The health impacts of housing improvement: a systematic review of intervention studies from 1887 to 2007. [Internet]. Vol. 99 Suppl 3, *American journal of public health*. American Public Health Association; 2009 [cited 2020 Jul 28]. p. S681. Available from: </pmc/articles/PMC2774202/?report=abstract>

13. Szabo SM, Tomazos IC, Petryk A, Powell LC, Donato BMK, Zarate YA, et al. Frequency and age at occurrence of clinical manifestations of disease in patients with hypophosphatasia : a systematic literature review. 2019;0:1–9.
14. Camacho PM, Painter S, Kadanoff R. Treatment of adult hypophosphatasia with teriparatide. *Endocr Pract* [Internet]. 2008 [cited 2021 Jan 27];14(2):204–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18308659/>
15. D’Amelio P, Tamone C, Sassi F, D’Amico L, Roato I, Patanè S, et al. Teriparatide increases the maturation of circulating osteoblast precursors. *Osteoporos Int* [Internet]. 2012 Apr [cited 2021 Jan 27];23(4):1245–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21617993/>
16. Whyte MP, Mumm S, Deal C. Adult Hypophosphatasia Treated with Teriparatide. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 Apr 1 [cited 2021 Jan 27];92(4):1203–8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/92/4/1203/2596661>
17. Kishnani PS, Rockman-Greenberg C, Rauch F, Bhatti MT, Moseley S, Denker AE, et al. Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia. *Bone* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2021 Jan 25];121:149–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30576866/>
18. Taketani T, Oyama C, Mihara A, Tanabe Y, Abe M, Hirade T, et al. Ex vivo expanded allogeneic mesenchymal stem cells with bone marrow transplantation improved osteogenesis in infants with severe hypophosphatasia. *Cell Transplant* [Internet]. 2015 Oct 13 [cited 2021 Jan 27];24(10):1931–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25396326/>
19. Whyte MP, Madson KL, Phillips D, Reeves AL, McAlister WH, Yakimoski A, et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. *JCI Insight* [Internet]. 2016 Jun 16 [cited 2021 Jan 27];1(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30576866/>
20. ANVISA AN de VS. Strensiq: Bula original, extraída manualmente da Anvisa | CR [Internet]. Ministério da Saúde. 2020 [cited 2021 Jan 28]. Available from: <https://consultaremedios.com.br/strensiq/bula>
21. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, Bober MB, McAlister WH, Wenkert D, et al. Enzyme-Replacement Therapy in Life-Threatening Hypophosphatasia. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Mar 8 [cited 2021 Jan 27];366(10):904–13. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1106173>
22. Luis Millán J, Whyte MP. Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int* [Internet]. [cited 2021 Jan 28];98. Available from: <http://www.elsevier.com/locate/bsr>
23. Bowden SA, Foster BL. Profile of asfotase alfa in the treatment of hypophosphatasia: Design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 28];12:3147–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30576866/>
24. Martos-Moreno GA, Calzada J, Couce ML, Argente J. Hypophosphatasia: Clinical manifestations, diagnostic recommendations and therapeutic options. *An Pediatr*. 2018 Jun 1;88(6):356.e1-356.e11.
25. Schmidt T, Amling M, Barvencik F. Hypophosphatasie: Was ist gesichert in der Therapie? *Internist* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2021 Jan 28];57(12):1145–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30576866/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27796472/>

26. Whyte MP. Hypophosphatasia: Enzyme Replacement Therapy Brings New Opportunities and New Challenges. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2021 Jan 27];32(4):667–75. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jbmr.3075>
27. Phillips D, Madson KL, Rockman-Greenberg C, Fujita K, Gayron M, Whyte MP. Reduction in pain and improved function and activities of daily living in children with hypophosphatasia treated with asfotase alfa for 5 years [Internet]. Vol. 37, *Endocrine reviews*. Conference: 98th annual meeting and expo of the endocrine society, ENDO 2016. United states. Conference start: 20160401. Conference end: 20160404. 2016 [cited 2021 Jan 27]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01295274/full?highlightAbstract=hypophosphatasia%7Chypophosphatase>
28. Gospe SM, Santiago-Turla C, Dearmey SM, Cummings TJ, Kishnani PS, Bhatti MT. Ectopic Ocular Surface Calcification in Patients with Hypophosphatasia Treated with Asfotase Alfa. *Cornea*. 2019 Jul 1;38(7):896–900.
29. Seefried L, Kishnani PS, Moseley S, Denker AE, Watsky E, Whyte MP, et al. Pharmacodynamics of asfotase alfa in adults with pediatric-onset hypophosphatasia. *Bone* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Jan 28];142. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32987199/>
30. Alexion Pharmaceuticals. Safety and Efficacy of Asfotase Alfa in Juvenile Patients With Hypophosphatasia (HPP) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. 2010 [cited 2021 Jan 28]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00952484>
31. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Registro Strensiq [Internet]. Ministério da Saúde. 2017 [cited 2021 Jan 27]. Available from: <https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodDetail&anvisald=1981100020010>
32. Aprovado medicamento inédito para hipofosfatase - HPP — Português (Brasil) [Internet]. [cited 2021 Jan 27]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2017/aprovado-medicamento-inedito-para-hipofosfatase---hpp>
33. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Preços Máximos de Medicamentos por Princípio Ativo. Vol. 914. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. 1–914 p.
34. Centro Colaborador do SUS - CCATES. ALFA-ASFOTASE (STRENSIQ[®]). Belo Horizonte: Conselho Nacional de Justiça; 2019. p. 80.