



## NOTA TÉCNICA NÚMERO 212

**Solicitante:** Dr. Francisco Eduardo Fontenele Batista da 15ª

Vara da Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza

**Número do processo:** 0104860-46.20198.06001

**Data:** 13/02/2019

Medicamento	
Material	
Procedimento	
Suplemento alimentar	X

## SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	02
2. Considerações teóricas-----	02 a 05
3. Eficácia do tratamento e evidências científicas -----	05
4. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	06
5. Sobre a liberação na ANVISA-----	06
6. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	06
7. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	07
8. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público -----	07
9. Custo da medicação-----	07
10. Conclusões-----	08
11. Referências-----	09



## NOTA TÉCNICA NÚMERO 212

1) **Tema: uso de fórmula de aminoácidos isenta de Leucina, Isoleucina e Valina para o tratamento da Leucinose.**

2) **Considerações teóricas**

A Leucinose ou Doença da Urina do Xarope do Bordo (DXB) é um Erro Inato do Metabolismo (EIM). Trata-se de uma doença de herança autossômica recessiva, causada pela deficiência da atividade do complexo enzimático desidrogenase dos  $\alpha$ -cetoácidos de cadeia ramificada (CACR). A deficiência deste complexo é responsável pelo acúmulo tecidual dos aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) leucina, valina e isoleucina, os quais são tóxicos sobretudo para o sistema nervoso central (SNC). A incidência mundial da DXB é estimada em 1:185.000 nascidos vivos.<sup>1</sup>

As manifestações clínicas dos pacientes com DXB são variadas. Dependem em grande parte, mas não exclusivamente, da atividade enzimática residual a qual será responsável por diferentes fenótipos (apresentações) clínicos da doença. Os fenótipos clínicos são então classificados em **forma clássica e suas variantes**, a saber: as **formas intermediária, intermitente, responsiva à tiamina e deficiência de lipoamida desidrogenase E3**. Para classificar a forma da doença é levado em consideração, entre outros, a idade de início dos sintomas e a gravidade da doença.

**A forma clássica** da doença é a mais grave e corresponde a 80% dos casos. Nessa forma, os sintomas aparecem entre 4 a 7 dias de vida, sendo frequentes alterações respiratórias, encefalopatia, odor característico, convulsões e coma. Na fase aguda, e de



acordo com os níveis de leucina, podem ser necessárias intervenções como diálise peritoneal/hemodiálise; se o paciente não for adequadamente tratado, pode evoluir para o óbito ou desenvolver sequelas neurológicas graves. Na fase de manutenção, o tratamento consiste em uma dieta restrita de AACR, suplementada com tiamina e com uma fórmula alimentar isenta de AACR. Transplante hepático é uma opção terapêutica.

**Na forma intermediária**, os pacientes geralmente não manifestam sintomas no período neonatal, mas podem ter o odor de xarope do bordo presente no cerumem e níveis elevados dos aminoácidos. Além disso, podem apresentar distúrbios alimentares e de crescimento, e atraso do desenvolvimento durante a infância, ou apresentar um quadro de retardo mental progressivo e inespecífico.<sup>1</sup>

Os pacientes com a forma intermediária geralmente são diagnosticados mais tardiamente, em geral entre os cinco meses e sete anos de idade. Não obstante, os pacientes são vulneráveis às mesmas sequelas agudas ou crônicas dos pacientes com a forma clássica, incluindo a descompensação metabólica que pode levar ao óbito. Os princípios básicos do tratamento da doença não diferem daquelas da forma clássica. A distinção entre forma clássica e intermediária nem sempre é fácil.<sup>2</sup>

**Na forma intermitente da doença**, os sintomas surgem mais tardiamente e o diagnóstico, geralmente, ocorre quando o paciente apresenta atraso de desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM) e/ou crises metabólicas agudas. O paciente pode evoluir para convulsão e/ou coma. As crises metabólicas ocorrem, em geral, precipitadas por um quadro infeccioso novo ou devido à sobrecarga protéica na dieta. Vale ressaltar que nesta forma da doença, quando os pacientes estão bem, geralmente toleram a ingestão de leucina de uma dieta normal. Além disso, os



aminoácidos e ácidos orgânicos podem ser normais ou apresentar discretas elevações. No entanto, durante os períodos de infecções e outras formas de estresse fisiológico, estes pacientes podem desenvolver as características clínicas e bioquímicas da forma clássica.<sup>2</sup>

A **forma responsiva à tiamina** é similar à forma intermediária, no entanto os pacientes possuem melhora do quadro clínico e exames laboratoriais quando submetidos ao teste terapêutico com tiamina. A literatura descreve que é difícil comprovar que esta forma exista, pois supostamente estes indivíduos têm até 40% da atividade enzimática, por isso não apresentam sintomas no período neonatal, mas na vida adulta teriam um curso semelhante à forma intermediária. Não há descrição de um paciente tratado apenas com tiamina. Pela dificuldade em distinção das formas, geralmente inicia-se o tratamento do paciente com tiamina e restrição de AACR, tornando impossível distinguir se o paciente melhoraria apenas com a tiamina.<sup>1</sup>

Na **forma por deficiência da subunidade E3**, os sintomas podem surgir no período neonatal ou mais tarde, associados à acidose láctica grave.<sup>1</sup> A subunidade E3 do AACR também é componente dos complexos da piruvato desidrogenase e da desidrogenase do  $\alpha$ -cetogluturato. Portanto, este tipo de DXB apresenta fenótipos clínico e bioquímico distintos, caracterizados por elevações plasmáticas de lactato, piruvato e alanina, não podendo ser considerado uma DXB “pura”.<sup>2</sup>

Conforme já explicitado, a atividade enzimática residual de cada paciente não é a única variável determinante da expressividade da doença. Outros fatores (tais como a ingestão de calorias, quantidade e qualidade das proteínas ingeridas, frequência e gravidade das infecções ou estresse fisiológico, fase de crescimento em que está o



paciente quando apresenta uma descompensação metabólica) também influenciam a forma de apresentação clínica da doença. Além disso, pacientes com o mesmo genótipo podem variar na resposta cerebral à crise metabólica, sendo alguns mais vulneráveis do que os outros para as complicações neurológicas.<sup>1,2</sup>

***Em relação a este caso específico, pela idade e forma de apresentação clínica da paciente, presume-se que estejamos diante de um provável caso da forma intermediária ou intermitente da doença (DXB). E, conforme já explicitado, os princípios básicos do tratamento da doença não diferem daqueles da forma clássica.<sup>2</sup>***

### **3) Eficácia do tratamento e evidências científicas**

O diagnóstico precoce da DXB e em fase assintomática (possível por triagem neonatal), aliado à instituição precoce de terapia proposta, altera de forma significativa o curso da doença podendo garantir ao infante uma vida plena.<sup>2</sup> A terapia proposta pelo médico assistente está em consonância com as principais diretrizes nacionais e internacionais sobre o manuseio desta enfermidade.<sup>3</sup>

No Brasil, a DXB não faz parte do Programa Nacional de Triagem Neonatal e a fórmula isenta em AACR, que é de alto custo, não está incluída em quaisquer das listas públicas de dispensação de medicamentos. Os exames necessários para o diagnóstico dessa condição também não são disponibilizados pelo sistema público de saúde, podendo ser realizados em poucos laboratórios universitários ou por laboratórios privados. O resultado disso é que a doença tem sido reconhecida de forma bastante tardia na maior parte dos casos, o que pode comprometer a evolução da criança e resultar em graves sequelas neurológicas.<sup>4</sup>



#### **4) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS**

Como a CONITEC não recebeu demanda deste tipo de tecnologia para avaliação, não há protocolo clínico ou padronização no Sistema único de Saúde para esta fórmula de aminoácidos.

#### **5) Sobre a liberação pela ANVISA**

Esta fórmula possui registro válido na ANVISA (Registro: 80173700011) como mistura de aminoácidos essenciais e não essenciais, em pó, isenta de isoleucina, leucina e valina.

#### **6) Sobre a incorporação pela CONITEC**

A CONITEC não recebeu demanda deste tipo de tecnologia para avaliação.

#### **7) Do fornecimento da medicação pelo SUS**

A fórmula de aminoácidos essenciais e não essenciais, em pó, isenta de isoleucina, leucina e valina não está disponível no SUS para pacientes que recebem atendimento ambulatorial. Entretanto, algumas instituições públicas fornecem este produto para pacientes internados sob regime hospitalar.



**8) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público.**

Não há protocolo clínico ou padronização no Sistema único de Saúde para esta fórmula de aminoácidos.

**9) Custo dos medicamentos**

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento/ ANO
Fórmula, aminoácidos, isenta de leucina, isoleucina e valina (lata 500g)	*	*	R\$ 1.600,00	R\$ 4.800,00	R\$57.600,00
	<b>PF:</b> Preço de fábrica <b>PMC:</b> preço máximo ao consumidor <b>PMG:</b> preço máximo ao governo				

**Neste caso específico está apresentado o preço da ata de registro de preço de aquisição judicial no estado do Ceará.<sup>5</sup>**

**Quantidade recomendada:** Depende da idade, peso corporal, necessidades proteicas e condição clínica do paciente. Constam nos autos do processo que a paciente necessita de 3 latas de 500g por mês por tempo indeterminado.



## 10) Conclusões

- Esta fórmula é liberada pela ANVISA, contudo, não existem PCDTs no âmbito do SUS para essa condição.

- A terapia proposta está de acordo com as principais diretrizes nacionais e internacionais.

- Este suplemento alimentar já é fornecido pelo SUS para pacientes em regime de internação hospitalar, mas não para pacientes ambulatoriais. Assim sendo, presume-se que não haja outro suplemento alimentar ou tratamento oferecido pelo SUS mais custo/eficaz capaz de substituir o indicado pelo profissional que acompanha o menor.

- O suplemento requerido possui aprovação pela ANVISA.

- O suplemento requerido parece imprescindível à garantia da saúde e da dignidade da requerente.





## 11) Referências

- 1) Chuang DT, Shih VE (2001) Disorders of branched chain amino acid and ketoacid metabolism. In: Sriver CR, Beaudet A, Sly W, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases. New York, p.1971 - 1995.
- 2) Strauss KA, Wardley B, Robinson DL, et al (2010) Classical maple syrup urine disease and brain development: Principles of management and formula design. *Molecular Genetics and Metabolism*. 99(4): 333-345.
- 3) Consenso para o tratamento nutricional da Leucínose. Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas. *Acta Pediatr Port* 2007;38(3):120-8
- 4) Herber S, Souza CFM, Schüler-Faccini L, Doença do Xarope do Bordo no Brasil: um panorama nas duas últimas décadas. Dissertação de Mestrado. UFRS. Porto Alegre, p. 13. 2012.
- 5) Secretaria de Saúde do Estado do Ceará- Pregão Eletrônico 538/2018.