



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT-FEDERAL Nº 0304/2018

Rio de Janeiro, 17 de abril de 2018.

Processo nº 0052788-86.2018.4.02.5102
ajuizado por [REDACTED]
[REDACTED] neste ato representado
por [REDACTED]

O presente parecer visa atender a solicitação de informações técnicas da 1ª **Vara Federal** de Niterói, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Fenilbutirato de Sódio 500mg** (Ammonaps®).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documento médico (fls. 38 a 40), emitido em 16 de novembro de 2017, pela médica [REDACTED] em impresso da Mãe de Deus Center - Genética Médica, o Autor aos 03 meses de idade iniciou dificuldade respiratória, cansaço e sinais de sofrimento crônico. Com 04 meses apresentou crise de cetose e apneia sucessivas. Os exames mostraram um aumento significativo de ácido láctico e presença de corpos cetônicos na urina, sem pesquisa de hipoglicemia. Informado que a ressonância magnética de crânio mostra sinal hiperintenso em núcleos da base sugestivo de **síndrome de Leigh**.

2. Em razão da gravidade do quadro, severa acidose metabólica e suspeita de encefalopatia mitocondrial, foi indicada sua internação hospitalar (12/07/07). Após permanecer 03 meses internado no Rio de Janeiro foi transferido para o Hospital Moinhos de Vento em Porto Alegre para completar a investigação. Na ocasião apresentava severa desnutrição, baixo peso e estatura, dificuldade no sustento cefálico, apatia e diminuição do tônus muscular e permanência com acidemia láctica e acidose metabólica compensada. Participado ainda que a investigação realizada concluiu o diagnóstico de **deficiência da enzima Piruvato Desidrogenase (PDH), PDH α E1**. Dentre os exames realizados exibiu: presença de lactato e metabólitos do ciclo de Krebs; aumento de alanina; atividade deficiente da PDH; mutação R378C no exon 11 da enzima α E1.

3. Ao exame clínico, o Autor, com 10 anos de idade, apresentava bom estado geral, ativo e colaborativo. Reportado que nos últimos 08 anos, houve evolução satisfatória com a terapêutica dietética e vitamínica recomendada, contudo apresenta grave baixa estatura (secundário e dieta e a doença de base), paraparesia espástica, inúmeros períodos de descompensação metabólica com repercussão motora associada a processos infecciosos de repetição, viroses e bacterianas. Visando uma evolução neurológica mais favorável, diminuição dos episódios de crises metabólicas que lhe causam graves consequências clínicas, inclusive com risco de óbito por acidose metabólica está indicado o uso do **Fenilbutirato de Sódio na dose de 250mg/kg/dia**. Foi indicado ao Autor seguir acompanhamento clínico multidisciplinar e iniciar o uso do **Fenilbutirato de Sódio** associado ao manejo vitamínico e dietético que auxiliam, mas que não tem sido suficientes para o controle das descompensações neurometabólicas.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estão dispostas, respectivamente, na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 (alterada pela Portaria nº 702, de 21 de março de 2018) e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 6 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada Portaria nº 740, de 27 de março de 2018, dispõe, também, sobre as normas para o financiamento da assistência farmacêutica, promovendo a sua organização em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado.
3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada pela Portaria nº 702, de 21 de março de 2018, considera, inclusive, as normas de financiamento e de execução dos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.
4. A Deliberação CIB-RJ nº 1.589, de 09 de fevereiro de 2012 relaciona os medicamentos disponíveis no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e/ou Municípios definindo a Relação Estadual dos Medicamentos Essenciais (REME-RJ).
5. A Deliberação CIB-RJ nº 2.661, de 26 de dezembro de 2013 dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 3º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
6. No tocante ao Município de Niterói, em consonância com as legislações mencionadas, esse definiu o seu elenco de medicamentos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (“REMUME-Niterói”) através da Portaria nº 290/2012, publicada no dia 01 de dezembro de 2012, no Diário Oficial da Prefeitura da Cidade de Niterói, e disponibilizou a lista dos fármacos em <http://www.saude.niteroi.rj.gov.br>.

DA PATOLOGIA

1. A **deficiência da enzima Piruvato Desidrogenase (PDH)** é uma das doenças mais comuns do metabolismo energético, que interfere num ponto chave da produção de energia, a entrada no ciclo de Krebs. O ciclo de Krebs é uma série cíclica de reações enzimáticas que ocorrem dentro da mitocôndria, para produzir energia sob a forma de ATP. Para essa produção, funciona em conjunto com a fosforilação oxidativa (OXPHOS) através da cadeia respiratória mitocondrial¹.
2. A **deficiência de PDH** surge quando uma das proteínas constituintes do complexo PDH (E1 α , E1 β , E2 e E3) ou das proteínas reguladoras (fosfatase) não se formam corretamente. Pode também surgir quando os componentes do complexo não se conjugam corretamente (proteína X) ou se existir um déficit de alguma das coenzimas necessárias ao seu funcionamento (tiamina, ácido lipoico,...). Todas estas proteínas são codificadas geneticamente. Quando se verifica uma mutação (modificação estável e hereditária) no gene que codifica alguma destas proteínas, surgem alterações na concentração ou estrutura das mesmas que podem alterar a sua função. Os déficits das proteínas que constituem o complexo PDH são transmitidos de forma autossômica

¹ESPANHA. Universidade de Barcelona. Guia Metabólica. Sant Juan de Déu. Hospital Materno Infantil. Disponível em: <https://www.guiametabolica.org/sites/default/files/piruvato_deshidrogenasa_portugues_provisorio.pdf>. Acesso em: 17 abr. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

recessiva, à exceção do déficit de E1 α , cujo gene codificante está localizado no cromossoma X, com transmissão ligada ao cromossoma X¹.

3. A **deficiência de PDH** provoca um bloqueio na via de oxidação aeróbica do piruvato que impede a sua transformação em acetil-CoA para iniciar o ciclo de Krebs. Por esta razão, causa uma acumulação de lactato no sangue, urina e sistema nervoso central. Por vezes também se verifica acumulação de alanina no sangue e diminuição da produção de energia¹.

4. As manifestações clínicas da **deficiência de PDH** são muito heterogêneas, em parte pela grande heterogeneidade genética. Um déficit de PDH pode causar no feto malformações do sistema nervoso (agenesia do corpo caloso) e atraso de crescimento intrauterino. 35% dos pacientes apresentam dismorfia. Existem três formas clínicas principais: a forma neonatal grave, com acidose láctica marcada e refratária ao tratamento. O envolvimento neurológico é grave e o prognóstico é muito reservado. Podem apresentar **Síndrome de Leigh** e/ou atrofia cerebral. A forma moderada apresenta-se com menor atraso de desenvolvimento psicomotor e acidose láctica mais leve. A forma tardia caracteriza-se por ataxia ou fadigabilidade e/ou redução da força muscular. Por vezes os pacientes podem apresentar hemiparesia e/ou distonia¹.

5. A **síndrome de Leigh** também é conhecida como encefalomiopatia necrosante subaguda, encefalopatia necrosante de Leigh e encefalomiopatia necrosante de Leigh. É uma enfermidade neurometabólica congênita, que faz parte do grupo das encefalopatias mitocondriais. Sabe-se que a alteração ocorre no metabolismo energético, sendo a principal causa de defeito na fosforilação oxidativa e geração de ATP celular. Existem três tipos de transmissão genética associada a esta síndrome: herança recessiva ligada ao X, mitocondrial e autossômica recessiva. O quadro clínico caracteriza-se em crianças menores de um ano de idade com perda do controle da cabeça, hipotonia, deficiência de sugar, anorexia, vômitos, irritabilidade e convulsões. Após o primeiro ano de vida, ocorre dificuldade na marcha, ataxia, disartria, regressão intelectual, distúrbios da respiração (risco de hiperventilação ou apneia), alterações oftalmológicas como: oftalmoplegia, nistagmo, atrofia óptica e estrabismo. A duração da doença nos casos infantis é, em média, de um ano e nos casos tardios ou juvenis pode prolongar-se por anos².

DO PLEITO

1. O **Fenilbutirato de Sódio** (Ammonaps[®]) está indicado como terapêutica complementar no tratamento crônico de perturbações do ciclo da ureia envolvendo deficiências da carbamilfosfato sintetase, ornitina transcarbamilase ou argininosuccinato sintetase. Está indicado em todos os doentes com apresentação de início neonatal (deficiências enzimáticas totais, manifestadas nos primeiros 28 dias de vida). Está também indicado em doentes com doença de início tardio (deficiências enzimáticas parciais, manifestadas após o primeiro mês de vida) e que apresentem uma história de encefalopatia hiperamonêmica³.

²Roma, A. C. et al. Síndrome de Leigh: relato de caso. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, v. 71, n. 1, p. 118-121, 2008. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/abo/v71n1/v71n1a26.pdf>>. Acesso em: 17 abr. 2018.

³Bula do medicamento Fenilbutirato de Sódio (Ammonaps[®]) por Swedish Orphan Biovitrum International AB. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000219/WC500024753.pdf>. Acesso em: 17 abr. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

III – CONCLUSÃO

1. Informa-se que o medicamento pleiteado **Fenilbutirato de Sódio 500mg (Ammonaps®)** possui indicação clínica que não consta em bula³ para o tratamento do quadro clínico que acomete o Autor. Nesses casos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) caracteriza o uso como “*off label*”.
2. O uso *off-label* é, por definição, não autorizado por uma agência reguladora (no Brasil a ANVISA), ou seja, **não tem aprovação em bula para o tratamento de determinada patologia**. Porém **isso não implica que seja incorreto**. Em geral, esse tipo de prescrição é motivado por uma analogia da patologia do indivíduo com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, que o médico acredite que possa vir a beneficiar o paciente. A classificação de uma indicação como *off label* pode variar temporalmente e de lugar para lugar⁴.
3. Destaca-se que o complexo piruvato desidrogenase (PDHC) é uma enzima chave no metabolismo que liga a glicólise ao ciclo do ácido tricarbóxico e sua atividade é rigidamente regulada pela piruvato desidrogenase quinase (PDK). Os PDKs são alvos farmacológicos para várias doenças humanas, incluindo a deficiência hereditária de PDHC. Foi investigada a atividade inibitória do **Fenilbutirato** em relação às PDKs e observou-se que 3 (três) das 4 (quatro) isoformas PDK são inibidas por esse fármaco⁵. A deficiência do complexo piruvato desidrogenase (PDHC) é o distúrbio genético mais comum que leva à acidose láctica. Foi descoberto que o **Fenilbutirato aumenta** a atividade enzimática do PDHC, corrigindo anormalidades morfológicas, locomotoras e bioquímicas. Como o Fenilbutirato já está aprovado para outras doenças, os achados deste estudo têm o potencial de serem rapidamente traduzidos para o tratamento de pacientes com deficiência de PDHC e outras formas de acidose láctica primária e secundária⁶. Diante do exposto, informa-se que o medicamento pleiteado Fenilbutirato de Sódio 500mg (Ammonaps®) pode ser utilizado no tratamento do quadro clínico do Autor (fls. 38 a 40).
4. O medicamento **Fenilbutirato de Sódio 500mg (Ammonaps®)** não possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Por se tratar de medicamento importado, não integra nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação através do SUS, no âmbito do Município de Niterói e Estado do Rio de Janeiro.
5. Cabe esclarecer que a importação de bens e produtos, incluindo os não registrados no Brasil, é autorizada por meio da **RDC nº 81, de 05 de novembro de 2008** e suas atualizações⁷. Contudo, a autorização e entrega ao consumo se restringe aos produtos sob vigilância sanitária, que atendam as exigências sanitárias dispostas na referida portaria

⁴ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Uso *off label* de medicamentos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=2863214&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=uso-off-label-de-medicamentos&inheritRedirect=true>. Acesso em: 17 abr. 2018.

⁵FERRIERO, Rosa. et al. Differential inhibition of PDKs by phenylbutyrate and enhancement of pyruvate dehydrogenase complex activity by combination with dichloroacetate. Journal of Inherited Metabolic Disease, v. 38, p. 895–904, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4551558/pdf/10545_2014_Article_9808.pdf>. Acesso em: 17 abr. 2018.

⁶FERRIERO, Rosa. et al. Phenylbutyrate therapy for pyruvate dehydrogenase complex deficiency and lactic acidosis. Science Translation Medicine, v. 5, n. 175, p. 175ra31, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23467562>>. Acesso em: 17 abr. 2018.

⁷ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 81, de 05 de novembro de 2008. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Bens e Produtos Importados para fins de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/rdc0081_05_11_2008.pdf/a02a1a3f-eaf1-4264-b1c0-084eb426fc37>. Acesso em: 17 abr. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

e legislação sanitária pertinente. Sendo assim, cabe esclarecer que a aquisição de bens e produtos importados sem registro na ANVISA passa por um processo complexo que exige um determinado tempo, devido aos trâmites legais e sanitários exigidos.

6. Destaca-se que o medicamento pleiteado medicamento Fenilbutirato de Sódio 500mg (Ammonaps[®]) não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC para o tratamento de deficiência da enzima Piruvato Desidrogenase, PDH α E1 e síndrome de Leigh quadro clínico apresentado pelo Autor⁸.

7. Por fim, informa-se que ainda não existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, emitido pelo Ministério da Saúde⁹, que verse sobre a deficiência da enzima Piruvato Desidrogenase, PDH α E1 e síndrome de Leigh – patologias que acometem o Autor e, portanto, não há lista oficial de medicamentos que possam ser implementados nestas circunstâncias.

É o parecer.

À 1ª Vara Federal de Niterói Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

JULIANA DA ROCHA MOREIRA
Nutricionista
CRN- 09100593

CHEILA TOBIAS DA HORA BASTOS
Farmacêutica
CRF-RJ 14680 *Carla Bastos*

RACHEL DE SOUSA AUGUSTO
Farmacêutica
CRF- RJ 8626
Mat.: 5516-0

[Assinatura]
MARCIA LUZIA TRINDADE MARQUES
Assistente de Coordenação
CRF-RJ 13615
ID. 5.004.792-2

[Assinatura]
FERNANDO ANTÔNIO DE A. GASPAR
Médico
CRM-RJ 52.52096-3
ID. 3047165-6

FLÁVIO AFONSO BADARÓ
Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02

⁸Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/>> Acesso em: 17 abr. 2018.

⁹Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>> Acesso em: 17 abr. 2018.