



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 1063/2023

Rio de Janeiro, 10 de agosto de 2023.

Processo nº 5081333-11.2023.4.02.5101,
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **4ª Vara Federal** do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto aos pleitos **fenilbutirato de sódio 3g + taurursodiol 1g, dextrometorfano + quinidina (Nuedexta®)**; e **suplemento alimentar L-serina 10mg**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com os documentos médicos (Evento 1, LAUDO11, Páginas 1 e 2) em impresso do médico , emitidos em 23 de março e 05 de julho de 2023, o autor apresenta diagnóstico de **esclerose lateral amiotrófica, já em estado avançado da doença**, não deambula e depende de terceiros para realização de suas atividades básicas e instrumentais da vida diária, com necessidade em caráter de urgência de *homecare* (enfermagem 7x por semana – 24h/dia; fisioterapia motora e respiratória 7x por semana – 1 hora/dia; fonoaudiologia 5x por semana; e, em breve, suporte com BIPAP) e com indicação de uso de **fenilbutirato de sódio 3g + taurursodiol 1g** (01 cápsula ao dia); **dextrometorfano + quinidina (Nuedexta®)** (01 cápsula ao dia) e suplemento alimentar **L-serina 10mg** (01 cápsula ao dia de 12/12 horas). Foi informada a seguinte Classificação Internacional de doença (CID10): **G12.2 – Doença do neurônio motor**.

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 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, dispõe, também, sobre a organização da assistência farmacêutica em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado. E, define as normas para o financiamento dos componentes estratégico e especializado da assistência farmacêutica.
3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, estabelece, inclusive, as normas de financiamento e de execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.
4. A Portaria nº 2.979, de 12 de novembro de 2019, institui o Programa Previne Brasil, que estabelece o novo modelo de financiamento de custeio da Atenção Primária à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde.
5. 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).



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

6. A Deliberação CIB-RJ nº 5.743 de 14 de março de 2019 dispõe sobre as normas de execução e financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 4º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
7. A Deliberação CIB-RJ nº 6.059 de 09 de janeiro de 2020 atualiza a Deliberação CIB nº 5.743 de 14 de março de 2019, no que tange aos repasses de recursos da União destinados ao Componente Básico da Assistência farmacêutica.
8. A Resolução SMS nº 3733 de 14 de junho de 2018, definiu o elenco de medicamentos, saneantes, antissépticos, vacinas e insumos padronizados para uso nas unidades da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, compreendendo os Componentes Básico, Hospitalar, Estratégico e Básico e Hospitalar, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.
9. De acordo com a Resolução nº 243, de 26 de julho de 2018, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, suplemento alimentar trata-se do produto para ingestão oral, apresentado em formas farmacêuticas, destinado a suplementar a alimentação de indivíduos saudáveis com nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos, isolados ou combinados.

DO QUADRO CLÍNICO

1. A **esclerose lateral amiotrófica (ELA)** é uma doença do sistema nervoso, degenerativa e incapacitante, caracterizada por perda de neurônios motores no córtex, tronco cerebral e medula espinhal. De causa e patogênese ainda desconhecidas, têm sido sugeridos mecanismos etiopatológicos diversos: morte celular por agressão autoimune nos canais do cálcio e incremento do cálcio intracelular, infecção viral, estresse oxidativo, dano por radicais livres, neurotoxicidade por glutamato e disfunção das mitocôndrias ou dos mecanismos de transporte axonal. A doença evolui causando debilidade e atrofia progressiva da musculatura respiratória e dos membros, espasticidade, distúrbios do sono, estresse psicossocial e sintomas de origem bulbar como disartria e disfagia, podendo finalmente resultar em morte ou ventilação mecânica permanente¹. Os principais sinais e sintomas da ELA podem ser reunidos em dois grupos sinais e sintomas resultantes diretos da degeneração motoneuronal: fraqueza e atrofia, fasciculações e câibras musculares, espasticidade, disartria, disfagia, dispneia e labilidade emocional; sinais e sintomas resultantes indiretos dos sintomas primários: distúrbios psicológicos, distúrbios de sono, constipação, sialorreia, espessamento de secreções mucosas, sintomas de hipoventilação crônica e dor².

¹ CASSEMIRO, Cesar Rizzo e ARCE, Carlos G. Comunicação visual por computador na esclerose lateral amiotrófica. Arq. Bras. Oftalmol. 2004, vol.67, n.2, pp. 295-300. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492004000200020&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 10 ago. 2023.

² Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Lateral Amiotrófica. Portaria Conjunta nº 13, de 13 de agosto de 2020. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Publicacoes_MS/20210713_Publicacao_ELA.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2023.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

DO PLEITO

1. A associação **fenilbutirato de sódio + taurursodiol** está indicada para o tratamento da esclerose lateral amiotrófica em pacientes adultos. O mecanismo de ação pelo qual a associação exerce seus efeitos ainda é desconhecido³.
2. A associação **dextrometorfano + quinidina** (Nuedexta[®]) é utilizada no tratamento sintomático da labilidade pseudobulbar (LPB) em adultos. A LPB é uma patologia na qual as lesões de determinadas áreas do cérebro resultam em episódios súbitos e incontroláveis de riso ou choro, as quais não estão relacionados com o estado emocional real do doente. Estudos para apoiar a eficácia desse medicamento foram realizados em pacientes com doença amiotrófica subjacente esclerose lateral amiotrófica (ELA) ou esclerose múltipla (EM)⁴.
3. A **L-serina** é um aminoácido não essencial constituinte das proteínas e da dieta humana. É gerada partir do 3-fosfo-piruvato e pode se converter em glicina, mediante reação reversível dependente de folatos. A serina também é precursora de outros aminoácidos (cistationina, cistina) e compostos importantes (glutaciona, purinas e pirimidinas) e ainda indispensável na formação de fosfolipídeos e fosfoglicerídeos, esses de importância metabólica, especialmente para o sistema nervoso central⁵.

III – CONCLUSÃO

1. Trata-se de Autor com diagnóstico de **esclerose lateral amiotrófica**, em estado avançado da doença, com indicação de uso dos seguintes itens: **fenilbutirato de sódio 3g + taurursodiol 1g, dextrometorfano + quinidina** (Nuedexta[®]) e suplemento alimentar **L-Serina 10mg**.
2. Os pleitos **fenilbutirato de sódio 3g + taurursodiol 1g, dextrometorfano + quinidina** (Nuedexta[®]) atualmente não possuem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)⁶ nem preço registrado na Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED)⁷, o que os classifica como produto importado.
3. Tais pleitos não integram nenhuma lista oficial de medicamentos (Componente Básico, Estratégico e Especializado) disponibilizados no SUS, não cabendo seu fornecimento a nenhuma das esferas de gestão do SUS.
4. Quanto ao seu registro em outros países, seguem as informações
 - 4.1. Com relação ao pleito **fenilbutirato de sódio 3g + taurursodiol 1g**:
 - Encontra-se registrado na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), de acordo com a bula da Amylyx Pharmaceuticals, Inc., sob o nome comercial Relyvrio, com indicação ao tratamento do quadro clínico apresentado pelo Requerente – **ELA**³.

³ Bula do medicamento fenilbutirato de sódio + taurursodiol (Relyvrio[®]) por Food and Drug Administration (FDA), EUA. Disponível em: < <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=216660> >. Acesso em: 10 ago. 2023.

⁴ Bula do medicamento dextrometorfano + quinidina (Nuedexta[®]) por Food and Drug Administration (FDA), EUA. Disponível em: < <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021879> >. Acesso em: 10 ago. 2023.

⁵ M.O. Et.al. Esclerose lateral amiotrófica: Novas possibilidades terapêuticas em um arcabouço fisiopatológico ainda em construção. Disponível em: < [rbn-534-4-esclerose-lateral-amiotrofica.pdf](https://www.bvsalud.org/rbn-534-4-esclerose-lateral-amiotrofica.pdf) (bvsalud.org) >. Acesso em: 10 ago. 2023.

⁶ ANVISA. Consulta. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/?substancia=3597> >. Acesso em: 10 ago. 2023.

⁷ ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: < <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed> >. Acesso em: 10 ago. 2023.



- A agência europeia – *European Medicines Agency* (EMA) – não autorizou o registro do medicamento **fenilbutirato de sódio 3g + ursodoxicoltaurine**, solicitado pela Amylyx Pharmaceuticals EMEA B.V., sob o nome comercial Albrioz. Segundo a agência, não havia certeza de que o estudo principal não mostrasse de forma convincente que o medicamento é eficaz em retardar o agravamento da doença. A solicitação está em reanálise⁸.

4.2. Com relação ao pleito **dextrometorfano + quinidina** (Nuedexta[®]):

- Encontra-se registrado na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), desde 2022, de acordo com a bula da Avanir Pharmaceuticals, Inc, sob o nome comercial Nuedexta, com indicação ao tratamento do quadro de labilidade pseudobulbar (LPB) em adultos (sua eficácia foi testada em pacientes com doença amiotrófica subjacente **esclerose lateral amiotrófica** (ELA) ou esclerose múltipla (EM)⁴.
- O titular da autorização de comercialização desse medicamento, Jenson Pharmaceutical Services Ltd., segundo nota da EMA, decidiu por não comercializar o produto na União Europeia por razões comerciais⁹.

5. Ressalta-se que o registro de medicamentos é um dos meios estabelecidos pela Política Nacional de Medicamentos através do qual a autoridade sanitária avalia a relevância terapêutica do medicamento, analisa sua segurança e qualidade. Medicamentos ainda sem registro não possuem diretrizes nacionais que orientem seu uso¹⁰.

6. Impende salientar que está expressamente vedada uma avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre o uso desses medicamentos, tendo em vista que eles não possuem registro na ANVISA nem mesmo preço fixado pela CMED, condições *sine qua non* para instrução do processo de análise para incorporação de tecnologias em saúde ao SUS, conforme Decreto nº 7.646/2011, em seu art. 15, §1º, incisos I a VI.

7. De acordo com Monitoramento do Horizonte Tecnológico de medicamentos para o tratamento de ELA (Maio/2023), realizado pela CONITEC, apesar dos estudos recentes relacionados ao edaravone e **taurursodiol/fenilbutirato de sódio** apresentarem alguns resultados positivos em desfechos pesquisados, esses estudos também apresentam limitações, como pequeno tamanho amostral e curta duração. Cita-se, também, a baixa correlação entre o ALSFRS-R (taxa de declínio da força muscular isométrica e da função respiratória), principal ferramenta utilizada para mensuração de desfecho clínico, com o prognóstico¹¹.

8. Para o tratamento da **ELA** no SUS, o Ministério da Saúde publicou o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PDCT)** da doença (Portaria Conjunta nº 13, de 13 de agosto de 2020²), o qual recomenda como tratamento específico a terapia com o medicamento riluzol (único aprovado pela Anvisa para o tratamento específico da doença¹²), cujos principais desfechos esperados são melhora de sintomas bulbares e da função dos membros superiores e inferiores, e aumento da sobrevivência.

⁸ EMA. Albrioz. Disponível em: < <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/albrioz> >. Acesso em: 10 ago. 2023.

⁹ EMA. Nuedexta. Withdrawal of the marketing authorization in the European Union. Disponível em: < https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/public-statement-nuedexta-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf >. Acesso em: 10 ago. 2023.

¹⁰ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Medicamentos, 2001. Disponível em:

<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2023.

¹¹ CONITEC. Monitoramento do Horizonte Tecnológico. Medicamentos para o tratamento de Esclerose Lateral Amiotrófica. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/07/1443166/20230526_informe_mht_ela.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2023.

¹² Bula do medicamento riluzol por Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351528110201256/?substancia=8030>>. Acesso em: 10 ago. 2023.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

9. Além do tratamento farmacológico específico, supracitado, o PCDT também recomenda medicamentos para o manejo sintomatológico da doença; e, dentre as medidas não farmacológicas, estão suporte ventilatório, nutricional, de mobilidade e acessibilidade, de comunicação, multidisciplinar e atendimento domiciliar.

10. Em consulta ao Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica (HORUS), verificou-se que o Autor **está cadastrado** no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para a dispensação do medicamento **Riluzol 50mg**.

11. Assim, o Autor já está recebendo tratamento específico para a sua condição clínica, conforme preconizado pelas diretrizes do SUS. Além disso, não há estudos que permitam avaliar se o tratamento aqui pleiteado é superior ao fornecido pelo SUS.

12. Dessa forma, concluiu-se que há tratamento farmacológico e não farmacológico preconizado nas diretrizes do SUS, as quais ainda não preveem o uso dos pleitos **fenilbutirato de sódio 3g + taurursodiol 1g e dextrometorfano + quinidina** (Nuedexta[®]), não havendo, portanto, critérios definidos de posologias recomendadas, mecanismos de controle clínico, acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

13. **Quanto a prescrição do suplemento alimentar L-serina**, informa-se que este aminoácido emergiu como um possível adjuvante no tratamento da esclerose lateral amiotrófica (ELA). L-serina demonstrou ser útil em dificultar a formação de proteínas mal envelopadas ou não envelopadas. Ademais, a L-serina parece evitar aumento na formação de enzima que causa morte de células motoras no encéfalo e medula espinhal induzidas pelo Beta-metilamino-l-alanina (BMAA)¹³. Neste contexto participa-se que o suplemento de L-serina, **pode estar indicado** para o autor.

14. **Acerca da quantidade prescrita**, participa-se que resultados preliminares de teste clínico de fase I, conduzido para avaliar a segurança de doses de 0,5mg, 2,5mg, 7,5mg e 15g de L-serina duas vezes por dia, demonstraram que a L-serina era segura em todas as doses, apesar de alguns pacientes referirem principalmente dor e desconforto abdominal. Diante o exposto, a quantidade de suplemento alimentar de L-serina prescrita (10mg, 2 vezes/dia) encontra-se no intervalo das dosagens utilizadas no estudo citado. Adiciona-se que, com relação ao perfil funcional medido pela Escala de Avaliação Funcional da ELA (ALSFRS-R), os resultados apresentados foram mais relevantes com a dosagem de 15g duas vezes por dia¹³.

¹³ SALVIONI, C. ODA, L.A. Associação brasileira de esclerose lateral amiotrófia. Protocolo clínico para o tratamento do paciente com esclerose lateral amiotrófica/doença do neurônio motor: guia terapêutico. São José dos Campos – SP, 2021. Disponível em: <<https://www.arella-rs.org.br/arquivos/390.pdf>>. Acesso em: 10 ago. 2023.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

15. Participa-se que o suplemento alimentar pleiteado **não integra nenhuma lista oficial para disponibilização pelo SUS**, no âmbito do Município e do Estado do Rio de Janeiro.

É o parecer.

À 4ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

LEOPOLDO JOSÉ DE OLIVEIRA NETO

Farmacêutico
CRF-RJ 15023
ID.5003221-6

ANA PAULA NOGUEIRA DOS

SANTOS
Nutricionista
CRN- 13100115
ID. 5076678-3

ERIKA C. DE ASSIS OLIVEIRA

Nutricionista
CRN4 03101064
Matr.: 50076370

MILENA BARCELOS DA SILVA

Farmacêutica
CRF- RJ 9714
ID. 4391185-4

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02