



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

RESPOSTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juíza de Direito Dra Maria Beatriz Aquino Gariglio

PROCESSO Nº.: 50001550720198130456

SECRETARIA: 2a Vara

COMARCA: Oliveira

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: K. C. B.

IDADE: 15 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Suplemento fórmula alimentar

DOENÇA(S) INFORMADA(S): E 72.1, F 71 e G 40

FINALIDADE / INDICAÇÃO: risco de morte e perda irreversível de órgão ou função orgânica e grave comprometimento do bem estar.

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRN 925982 e CRM 43.876

RESPOSTA TÉCNICA: 2017.0001224

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: Solicito que informe a este juízo se há ou não evidências científicas de que as fórmulas, 03 latas/mês da fórmula hcymed B plus (cmw) ou Hom 2(milupa), ou 6(seis) latas/mês da fórmula MET Maxamum (SHS)

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Dados do caso conforme relatório médico datado de 21/09/2003, 14/02/2019 e nutricional de 16/10/2018, trata-se de KCB, **15 anos com diagnóstico clínico, biológico e molecular de homocistinúria clássica**, doença genética sem tratamento específico até o momento. **Tratamento de prova com piridoxina**, sem redução dos índices de homocisteína sérica, **caracterizando ausência de resposta a piridoxina (vitamina B6)**. Análise



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

molecular do gene CBS com presença de mutação pT191M (c.572C>T) em homozigose. Paciente com déficit intelectual com dificuldade de aprendizado, luxação do cristalino e epilepsia. **Necessita tratamento da doença que se faz com uso de dieta hipoprotéica com aporte controlado de metionina, uso contínuo de ácido fólico, vitamina B6 (piridoxina) e B12 (cobalamina).** Tem prescrição do uso de fórmula isenta metionina para evitar os sintomas ou a piora das manifestações existentes, são elas Hys MED plus 3 latas/mês, X MET maximun 6 latas/mês, Hom 2 sendo 3 latas/mês.

A homocistinúria clássica (HCU) é uma doença rara, do tipo erro inato do metabolismo, de herança autossômica recessiva, multissistêmica, de curso lento e progressivo. A HCU resulta do defeito metabólico na enzima cistationina β -sintase (CBS), que leva ao acúmulo de metionina, precursor da homocisteína. A prevalência da HCU é estimada entre 1:200.000 a 1:300.000 recém-nascidos vivos, podendo chegar a 1:60.000. Geralmente, suas primeiras manifestações ocorrem em lactentes de recém-nascidos normais, com manifestações clínicas inespecíficas, como déficit de crescimento e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Sem diagnóstico e tratamento precoces, o paciente cursa com as condições que ocorrem devido ao acúmulo de homocisteína e metionina (responsável pelos fenômenos tromboembólicos, flash malar, livedo) e seus derivados, com deficiência de cistationina e cisteína (responsável pelas alterações em tecido conjuntivo associadas, como subluxação de cristalino, escoliose, redução da densidade mineral óssea, aumento dos ossos longos), além de acidentes vasculares cerebrais, retardo mental, manifestações psiquiátricas, anomalias eletroencefalográficas, entre outras.

Como a piridoxina (vitamina B6) é um cofator da CBS, ela melhora a atividade da enzima e, desta forma, acarreta em um quadro menos grave de doença. Entretanto, nem todos os pacientes com HCU são responsivos à



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

piridoxina. Para classificar o paciente de acordo com sua responsividade à piridoxina, há a necessidade de realizar o teste de suplementação, que culmina por classificar a HCU em três formas: responsiva, não-responsiva e com resposta intermediária à piridoxina. A forma responsiva têm seus níveis plasmáticos de homocisteína reduzidos abaixo de 50 umol/L com o uso de vitamina B6. Representa cerca de 13% dos casos identificados em triagem neonatal e 43,7% dos casos diagnosticados tardiamente. A não responsiva à piridoxina os níveis plasmáticos de homocisteína se mantêm acima de 80% dos níveis *baseline* após teste de responsividade à vitamina B6. Representa cerca de 78% dos casos identificados em triagem neonatal e 43,7% dos casos diagnosticados tardiamente. Na resposta intermediária com o uso de vitamina B6 os pacientes têm seus níveis plasmáticos de homocisteína reduzidos, mas não de forma substancial, não atingindo o alvo-terapêutico, ficando abaixo de 80% dos níveis *baseline* após teste de responsividade a vitamina B6. Representa cerca de 7% dos casos identificados em triagem neonatal e 12,7% dos casos diagnosticados tardiamente.

No tratamento da HCU, todos os pacientes devem receber suplementação de ácido fólico e vitamina B12, na presença de deficiência. Pacientes responsivos a piridoxina são tratados com o uso de piridoxina 10 mg/Kg/dia, evitando-se dose acima de 500 mg/dia. Para os não responsivos, não há evidência do benefício do uso a longo prazo da piridoxina. O uso do tratamento dietético deve ser considerado. As estratégias utilizadas no tratamento dos erros inatos do metabolismo intermediário de uso de redução da ingestão do substrato (ou dos precursores do substrato) de uma enzima e a suplementação do seu produto, quando há atividade deficiente desta enzima, são adequadas na HCU visando diminuir o acúmulo de metionina e conseqüentemente de homocisteína. A dieta pode ser usada como único tratamento ou como terapia adjuvante juntamente com a



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

piridoxina e/ou betaina. Assim a maioria dos pacientes não responsivos à piridoxina beneficiam de uma dieta com restrição de proteínas naturais, associada à ingestão de fórmula metabólica rica em aminoácidos essenciais e isenta de metionina. O uso apenas da dieta hipoproteica pode, no início, baixar os níveis de homocisteína e metionina, mas, a longo prazo, ocasiona catabolismo proteico e desnutrição proteica, o que acaba por aumentar os níveis de homocisteína e metionina. A restrição da ingestão do aminoácido essencial metionina (precursor da homocisteína) acaba por reduzir, também, a produção endógena de homocisteína. Há necessidade do uso de suplemento de aminoácidos essenciais com fórmula metabólica isenta de metionina (FMIM) para evitar a ocorrência de desnutrição e de catabolismo proteico, os quais paradoxalmente podem aumentar a homocisteína. O ideal é manter os níveis de homocisteína total em plasma no teste de responsividade à piridoxina abaixo de 100 µmol/L e em pacientes responsivos à vitamina B6 abaixo de 50 µmol/L.

O SUS, não trata as dietas e insumos como medicamentos e não existe legislação nacional determinando o fornecimento de dieta industrializada para uso domiciliar. Há regulamentações loco-regionais, como a de Belo Horizonte, com diretrizes para regulamentar a disponibilização de dieta industrializada, **apenas em situação excepcional, cientificamente justificada e se esgotadas todas as outras alternativas terapêuticas.**

De acordo com a resolução da diretoria colegiada da ANVISA, RDC No 27, de 6 de agosto de 2010, que dispõe sobre as categorias de alimentos e embalagens isentos e com obrigatoriedade de registro sanitário, **as FMIM são isentas de registro. As apresentações comerciais disponíveis no mercado nacional são HCYSMED A PLUS e HCYSMED B PLUS, fabricados pela ComidaMed e XMET MAXAMUM, fabricada pela Danone.**

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC),



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

em sua 67ª reunião ordinária, do dia 14 de junho de **2018**, **recomendou a não incorporação no SUS da FMIM para HCU**. Considerou que **existe escassez clara de evidências científicas disponíveis e as evidências identificadas têm limitantes metodológicos importante que inviabilizam qualquer conclusão definitiva acerca da eficácia e segurança da FMIM (baixa qualidade metodológica), além da dificuldade no diagnóstico**. De forma que segundo a **CONITEC** ainda **permanecem incertezas em relação a real eficácia da fórmula no retardo da progressão da doença**.

A literatura a despeito de **escassa**, já que trata-se de **doença rara**, **mostra que o diagnóstico precoce e o consumo de dieta com restrição de metionina associado ao uso de suplemento de aminoácidos FMIM** podem prevenir as complicações da HCU em pacientes não responsivos à piridoxina. Assim a própria CONITEC frisa-se que o **uso dessas fórmulas é possivelmente segura**, uma vez que estudos já apresentam tempo de seguimento importante que corrobora essa conclusão, **existindo recomendação condicional a favor da inclusão sustenta-se, também, pela preferência da sociedade (muito clara na reunião de escopo realizada) e pela ausência de alternativa de tratamento**.

Conclusão:

A HCU é uma **doença rara, do tipo erro inato do metabolismo, de herança autossômica recessiva, multissistêmica, de curso lento e progressivo**. No **tratamento** da HCU, **todos os pacientes devem receber suplementação de ácido fólico e vitamina B12, na presença de deficiência**. Em **pacientes não responsivos à piridoxina o tratamento dietético deve ser considerado**. A dieta pode ser usada como único tratamento ou como terapia adjuvante juntamente com a piridoxina e/ou betaína. Assim a maioria dos pacientes não responsivos à piridoxina **beneficiam de uma dieta com restrição de proteínas naturais, associada à ingestão de fórmula metabólica rica em aminoácidos**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

essenciais e isenta de metionina, com fórmula metabólica isenta de metionina (FMIM) para evitar a ocorrência de desnutrição e de catabolismo proteico, os quais paradoxalmente podem aumentar a homocisteína.

O SUS, não trata as dietas e insumos como medicamentos e não existe legislação nacional determinando o fornecimento de dieta industrializada para uso domiciliar. De acordo com a resolução da diretoria colegiada da ANVISA, RDC No 27, de 6 de agosto de 2010, as FMIM são isentas de registro.

A CONITEC, em sua 67ª reunião ordinária, realizada no dia 14 de junho de 2018, recomendou a não incorporação no SUS da FMIM para homocistinúria clássica. Porém literatura a despeito de escassa, mostra que o diagnóstico precoce e o consumo de dieta com restrição de metionina associado ao uso de suplemento de aminoácidos FMIM podem prevenir as complicações da HCU em pacientes não responsivos à piridoxina. Assim a própria CONITEC frisa-se que o uso dessas fórmulas é possivelmente segura, uma vez que estudos já apresentam tempo de seguimento importante que corrobora essa conclusão, existindo recomendação condicional a favor da inclusão sustenta-se, também, pela preferência da sociedade (muito clara na reunião de escopo realizada) e pela ausência de alternativa de tratamento.

V – REFERÊNCIAS:

1) Perguntas & respostas. Fórmulas para nutrição enteral. Anvisa GERÊNCIA-GERAL DE ALIMENTOS Gerência de Registro de Alimentos, 1ª edição Brasília, 1 de julho de 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/2810640/F%C3%B3rmulas+para+nutri%C3%A7%C3%A3o+enteral/a26b2476-189a-4e65-b2b1-4b94a94a248c>.

2) Regulamento Técnico sobre Fórmulas Para Nutrição Enteral, seção I do capítulo III da RDC21/2015.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

- 3) ANVISA. Diretoria Colegiada Resolução RDC No- 27, de 6 de Agosto de 2010. Brasília, 2010. 2p. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/396299/DIRETORIA_COLEGIADA_27_2010.pdf/3d2ea4a0-6962-452a-b57d-11d09e8d0c6e.
- 3) Protocolo da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte para dispensação fórmulas alimentares para adulto e idoso ADULTOS E IDOSOS. Disponível em: http://portalpbh.pbh.gov.br/pbh/ecp/files.do?evento=download&urlArqPlc=protocolo_dispensacao_formulas_alimentares_adultoseidosos.pdf.
- 4) PAPADAXIS MA & McPHEE SJ. **Currents Medical Diagnosis & Treatment** 26. ed. New York: Lange Medical Publications, 2017.
- 5) Poloni S, Hoss GW, Sperb-Ludwig F, Borsatto T, Doriqui MJR, Leão EKEA, Boa-Sorte N, Lourenço CM, Kim CA, Souza CFM, Rocha H, Ribeiro M, Steiner CE, Moreno CA, Bernardi P, Valadares E, Artigalas O, Carvalho G, Wanderley HYC, D’Almeida V, Santana-da-Silva LC, Blom HJ, Schwartz IVD Diagnosis and Management of Classical Homocystinuria in Brazil: A Summary of 72 Late-Diagnosed Patients. **Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening**. 2018, Volume 6: 1–6. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jiems/v6/2326-4594-jiems-6-e180007.pdf>

VI – DATA:

27/05/2019 NATJUS – TJMG