



**ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE**

COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA – CFT

Parecer Técnico nº 30

Reavaliação dos medicamentos dispensados em caráter especial pelo Estado do Rio Grande do Sul, para construção da Relação Estadual de Medicamentos (REME-RS)

Óleo de Lorenzo

O **Programa de Medicamentos Especiais** compõem um grupo de medicamentos para o tratamento de doenças de prevalência no Estado. Sua aquisição e dispensação são de responsabilidade da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul - SES/RS. O fornecimento destes medicamentos está normatizado pela Portaria/SES/RS nº 670/2010 (DOE Republicada em 31/12/2010).

Como a publicação é de 2010, verifica-se a necessidade de revisão deste elenco, com base no perfil e nas necessidades atuais da população do Estado, visando maior racionalidade e eficiência administrativa, com o objetivo de aumentar o acesso aos medicamentos essenciais.

A Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) da SES/RS elaborou um método técnico-científico de avaliação deste elenco, com o intuito de construir a Relação Estadual de Medicamentos (REME-RS) com os medicamentos considerados essenciais no Estado do Rio Grande do Sul. A partir deste método, medicamentos que constam na referida Portaria são reavaliados em relação à legislação recente, com intuito de verificar se os medicamentos constam na RENAME 2020 e se são fornecidos por programas de medicamentos atuais. Também é verificado se já existe Protocolo Clínico estabelecido pelo MS para a linha de cuidado em que o medicamento estaria inserido e/ou se o medicamento já foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) - em caso negativo, é realizada revisão da literatura para avaliar a evidência científica atual do medicamento para a indicação clínica em questão. Resultando em evidência favorável, será formulado o Protocolo Clínico para esta indicação terapêutica. Em caso de evidência desfavorável é elaborado o presente parecer técnico científico, para avaliação de exclusão do medicamento da REME. O fluxo de avaliação destes dados consta no Anexo 1 deste documento. Para contextualizar, neste parecer técnico leva-se em consideração também o histórico da demanda do medicamento na SES/RS, a possibilidade atual de compra e seu custo comparado às alternativas terapêuticas.

Após o preenchimento das etapas citadas acima, concluiu-se que o medicamento abaixo deve ser avaliado pela CFT em relação à sua manutenção na REME, conforme descrito a seguir:

Parecer	“Óleo de Lorenzo” - Deglicotrierucato + Gliceroltrioleato
RENAME 2020	Não
Registro ANVISA	Sim - categoria ALIMENTOS PARA NUTRIÇÃO ENTERAL (nº registro 411200148)

Indicação	Adrenoleucodistrofia															
PCDT/MS ou outra publicação/MS	<p>Portaria nº 2.733, de 19 de outubro de 2017 - Inclui no Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e compatibiliza na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS a indicação de transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas, para tratamento da adrenoleucodistrofia.</p> <p>A Lei Estadual 10.940 de 18 de março de 1997 garante o recebimento do Óleo de Lorenzo aos pacientes portadores de Adrenoleucodistrofia ligada ao "X" do Estado do Rio Grande do Sul, mediante convênio com hospitais e instituições que disponham de unidades de medicina genética.</p>															
Medicamento incluído no PCDT/MS?	Não															
CID-10 contemplados no PCDT/MS	-															
Medicamentos de mesma classe farmacológica no PCDT/MS	-															
Medicamento já avaliado pela CONITEC para esta indicação?	<p>Não.</p> <p>Em 2015 foi publicado pela CONITEC o Relatório de Recomendação nº 142 - Priorização de Protocolos e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. O PCDT de Adrenoleucodistrofia ligada ao Cromossomo X e Doenças Peroxissomais ficou colocado em 3º lugar dentre as doenças genéticas - erros inatos do metabolismo. A meta era que o referido PCDT estivesse pronto até o final de 2015, porém até o momento o PCDT ainda não foi publicado. A Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde confirmou, por email, que até a presente data, o referido PCDT <u>não</u> está em elaboração <u>nem</u> foi <u>publicado</u>.</p>															
Demanda na geral – alternativas terapêuticas	<p>A demanda atual (número de pacientes) do "Óleo de Lorenzo" (Deglicotrierucato + Gliceroltrioleato) segue abaixo:</p> <p>Tabela 1. Demanda atual dos medicamentos (número de pacientes)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ADMINISTRATIVO</th> <th>JUDICIAL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Deglicotrierucato + Gliceroltrioleato</td> <td>0 (Especial)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		ADMINISTRATIVO	JUDICIAL	Deglicotrierucato + Gliceroltrioleato	0 (Especial)	0									
	ADMINISTRATIVO	JUDICIAL														
Deglicotrierucato + Gliceroltrioleato	0 (Especial)	0														
Histórico de demanda de anos anteriores	<p>Tabela 2. Demanda histórica do medicamento entre 2017 e 2020 (número de pacientes)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ADMINISTRATIVO</th> <th>JUDICIAL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2017</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2018</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2019</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>2020</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		ADMINISTRATIVO	JUDICIAL	2017	0	1	2018	0	1	2019	0	0	2020	0	0
	ADMINISTRATIVO	JUDICIAL														
2017	0	1														
2018	0	1														
2019	0	0														
2020	0	0														
Situação de compra atual	Medicamento não adquirido atualmente pela SES, pois não há demanda.															

Custo	<p>Não foi encontrado no Banco de Preços em Saúde. Como não é registrado como medicamento, tampouco consta na tabela CMED. Na SES/RS, a última ARP registrada foi em 2019 com custo unitário de R\$ 885,00 (frasco com 500 mL). A última aquisição teve ARP registrada em 2016 e custo unitário de R\$ 875,00.</p> <p>Em pesquisa no Google, o preço atual de compra do produto, pela internet, varia entre R\$ 800,00 a R\$1.000,00 o frasco com 500 mL.</p> <p>Conforme informações do produto, recomenda-se que seja administrado de 2 a 3ml/ kg/ dia. Considerando que o frasco possui 500ml, uma criança de 20kg (peso médio de uma criança de 5-7 anos) utilizaria aproximadamente 4 frascos ao mês. Ou seja, um custo mensal de aproximadamente R\$ 4.000,00 por paciente.</p>
-------	---

Discussão	<p>→ Adrenoleucodistrofia</p> <p>A adrenoleucodistrofia é uma doença genética rara, cuja forma mais frequente é de doença recessiva ligada ao cromossomo X. Portanto, trata-se de uma herança ligada ao sexo de caráter recessivo que afeta fundamentalmente homens. Embora existam formas, como a neonatal e a adulta, é a forma clássica ou infantil que é a mais grave e mais frequente. Manifesta-se no período de 4 a 10 anos de idade, demonstrando como sintomas: problemas de percepção, disfunção adrenal, perda da memória, da visão, da audição e da fala, deficiência de movimentos de marcha e demência grave. (1)</p> <p>A doença afeta as células brancas do cérebro, bem como o sistema nervoso. A atividade anormal dos peroxissomos leva a um acúmulo excessivo de ácidos graxos de cadeia muito longa (AGCML), particularmente o ácido hexacosanóico (C26:0), sobretudo no cérebro e nas glândulas adrenais. A consequência desse acúmulo é a destruição da bainha de mielina, o revestimento dos axônios das células nervosas, afetando, assim, a transmissão de impulsos nervosos. O gene defeituoso que ocasiona a doença é responsável pela codificação de uma enzima denominada ligase acil CoA gordurosa, que é encontrada na membrana dos peroxissomos e está relacionada ao transporte de ácidos graxos para o interior dessa estrutura celular. Como o gene defeituoso ocasiona uma mutação nessa enzima, os AGCML ficam impedidos de penetrar nos peroxissomos e se acumulam no interior celular. Os mecanismos precisos através dos quais os AGCML ocasionam a destruição da bainha de mielina ainda são desconhecidos. (1)</p> <p>→ Tratamento</p>
	<p>A restrição de AGCML na dieta não se demonstra suficiente para diminuir a progressão clínica da doença. (2)</p> <p>Os tratamentos dos sintomas da adrenoleucodistrofia incluem fisioterapia, apoio psicológico e educação especial. (1)</p> <p>O transplante de medula traz benefícios a longo prazo quando os efeitos começam a se manifestar, mas a cirurgia não é recomendada para quem tem efeitos severos, ou para as formas que se manifestam em adultos ou de forma neonatal. (1) A Portaria nº 2.733, de 19 de outubro de 2017, inclui no Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes a indicação de transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico aparentado e não aparentado de medula óssea, de sangue periférico e de sangue de cordão umbilical, do tipo mieloablativo, para o tratamento da Adrenoleucodistrofia. Também compatibiliza na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS a indicação de transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico, para tratamento da adrenoleucodistrofia (código CID-10 E71.3 - Distúrbios do metabolismo de ácidos graxos). (3)</p> <p>→ Óleo de Lorenzo</p> <p>O Óleo de Lorenzo é um suplemento alimentar com trioleato de glicerol e trierucato de glicerol, registrado na ANVISA como um alimento: MÓDULO DE LIPÍDIOS PARA NUTRIÇÃO ENTERAL E ORAL.(4) Foi formulado por Augusto e Michaela Odone, pais de Lorenzo Odone, um garoto que sofria dessa degenerescência e viveu 20 anos além do previsto pelos médicos - inclusive, sua história foi notabilizada no filme “Óleo de Lorenzo” (Lorenzo’s Oil, EUA, 1992), dirigido por George Miller.</p>

O óleo atuaria interrompendo a síntese dos AGCML, estagnando a destruição da bainha de mielina. Seu uso é baseado nos estudos de Bourre et al. (1976) (5) que mostraram que uma única enzima é responsável pelo alongamento de ácidos graxos saturados, e a administração de trioleato de glicerol + trierucato de glicerol inibiriam a produção de AGCML por inibição competitiva.

Existem muitas controvérsias sobre o real benefício deste produto no tratamento da doença, e sua eficácia ainda está sendo avaliada. Odone e Odone (1989) (6), pais de Lorenzo, publicaram artigo (indisponível na íntegra), que demonstrou que a utilização do óleo reduziu as concentrações de AGCML no plasma. Porém, verifica-se que o óleo de Lorenzo não trata ou retarda a progressão dos sintomas, como mudanças no comportamento e declínio neurológico, uma vez que tenham começado. Provavelmente porque, embora o óleo de Lorenzo reduza os AGCML no sangue, não é capaz de penetrar na barreira hematoencefálica e ajudar a reduzir os efeitos dos AGCML no cérebro. Portanto, o óleo seria útil somente para prevenir ou retardar o início dos sintomas em pacientes ainda sem sintomas (7).

Guideline publicado em 2012 não indica o Óleo de Lorenzo para tratamento dos pacientes pois considera que as evidências científicas são fracas. Conclui que o acompanhamento dos pacientes deve focar no tratamento sintomático da doença (7).

Foi realizada revisão da literatura científica na data 03/09/21, através da busca no Pubmed pelos termos: ("Adrenoleukodystrophy"[Mesh]) AND (treatment) AND ("Lorenzo's oil" [Supplementary Concept]), adicionado ao filtro sensível do Pubmed para ensaios clínicos - ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]), resultando em 76 publicações.

Como trata-se de doença rara, não são encontrados estudos randomizados e/ou com grande número de pacientes, tampouco revisões sistemáticas da literatura. Um grande ensaio clínico randomizado controlado por placebo foi projetado para fornecer uma resposta definitiva, mas infelizmente foi abortado antes da conclusão pelo conselho de monitoramento de segurança por causa de efeitos colaterais presumidos do tratamento com placebo (7).

Abaixo citamos os estudos mais importantes.

Moser *et al* (8) acompanharam 89 pacientes com média de idade de 4,7 (+/- 4,1) anos, inicialmente assintomáticos e com resultados de ressonância magnética normal, que administraram o Óleo de Lorenzo juntamente com dieta de restrição de gordura por 6,9 (+/- 2,7) anos. Destes, 24% desenvolveram anormalidades na ressonância magnética e 11% desenvolveram anormalidades neurológicas e na ressonância magnética. Houve associação significativa entre o desenvolvimento de anormalidades na ressonância magnética e um aumento do ácido hexacosanóico plasmático (HR 1,36; p = 0,01, IC 1,07-1,72.). O autor conclui que o Óleo de Lorenzo é indicado para terapia em meninos assintomáticos com adrenoleucodistofia ligada ao X que apresentam resultados de ressonância magnética cerebral normais.

	<p>Van Geel et al (9) tratou 22 pacientes com o Óleo de Lorenzo por um período médio de 2,5 anos (variação de 1,0-6,0), sendo 6 deles assintomáticos, 13 com sintomas neurológicos e três eram portadoras sintomáticas do sexo feminino. Apesar da concentração plasmática de ácido hexacosanóico ter normalizado em 19 pacientes (86%) e diminuído nos demais pacientes, o óleo de Lorenzo não melhorou a função neurológica ou endócrina nem interrompeu a progressão da doença. Além disso, o óleo induziu a efeitos adversos - aumentos leves nas enzimas hepáticas (55%), trombocitopenia (55%), queixas gastrointestinais (14%) e gengivite (14%). Portanto, conclui-se que o produto não deve ser prescrito rotineiramente para pacientes com a doença e que já apresentam déficits neurológicos.</p> <p>Auborg et al (10) conduziu estudo de duração de 18 até 48 meses com 14 homens, 5 mulheres heterozigotas e 5 meninos de 13 anos de idade média com sintomas pré-clínicos. Da mesma forma que o estudo citado anteriormente, os níveis plasmáticos de AGCML normalizaram por volta da semana 10, porém não houve melhora clínica. Em 9 homens houve deterioração funcional, coincidente em quatro com novas lesões cerebrais na ressonância magnética. Conclui não haver evidências de benefício clinicamente relevante do tratamento dietético com ácidos oleico e erúcido ("óleo de Lorenzo") em pacientes com adrenomielloneuropatia.</p> <p>No Brasil, o Óleo de Lorenzo é comercializado pela Support Produtos Nutricionais, empresa do grupo Danone. Ele deve ser mantido refrigerado e é administrado em uma dosagem que fornece aproximadamente 20% das calorias diárias totais.</p>
Opinião do especialista	<p><i>“Desde 1993-1999, se sabe o óleo de Lorenzo não altera a progressão das formas cerebral e mieloneuronopática da X-ALD (doi 10.1056/NEJM199309093291101 [10], 10.1136/jnnp.67.3.290 [9], 10.1056/NEJM199309093291110 [11]).</i></p> <p><i>Também desde 1993 não temos prescrito óleo de Lorenzo para os nossos pacientes.</i></p> <p><i>Muito apropriado retirar de qualquer lista de medicamentos.</i></p> <p><i>O tratamento preconizado continua sendo a reposição hormonal para a insuficiência adrenal e o TMO para a forma cerebral com Loes abaixo de 9. Esta é a posição do nosso grupo, também.</i></p> <p><i>Recentemente, a terapia gênica - Elivaldogene Autotemcel, da Bluebird - foi aprovada na União Européia para os casos que não encontram doador HLA.”</i></p> <p style="text-align: right;">Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre</p>
Recomendação	<p>Diante do exposto, os membros da Comissão de Farmácia e Terapêutica da SES/RS, em reunião realizada no dia 29 de novembro de 2021, deliberaram recomendar a exclusão do “Óleo de Lorenzo” - Deglicotrierucato + Gliceroltrioleato como opção terapêutica dentre os Medicamentos Especiais, no âmbito da SES/RS.</p>

Referências	<ol style="list-style-type: none"> 1. Moser, Hugo W.; Smith, Kirby D.; Watkins, Paul A.; Powers, James; Moser, Ann (2001). "131. X-Linked Adrenoleukodystrophy". In Scriver, C.W.; Beaudet, A.L.; Sly, W.S.; Valle, D.; Childs, B.; Kinzler, K.W.; Vogelstein, B. (eds.). <i>Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease</i>. 2 (8th ed.). New York: McGraw Hill. 2. Brown, F. R. 3rd, Van Duyn, M. A., Moser, A. B., Schulman, J. D., Rizzo, W. B., Snyder R. D., et al. (1982). Adrenoleukodystrophy: Effects of dietary restriction of very long chain fatty acids and of administration of carnitine and clofibrate on clinical status and plasma fatty acids. <i>Johns Hopkins Medical Journal</i>, 151, 164–172. 3. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.733, de 19 de outubro de 2017. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prt2733_20_10_2017.html 4. ANVISA. Consultas - Alimentos. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/alimentos/c/?numeroRegistro=411200148 5. Bourre, J. M., Daudu, O., & Baumann, N. (1976). Nervonic acid biosynthesis by erucyl-CoA elongation in normal and quaking mouse brain microsomes. Elongation of other unsaturated fatty acyl-CoAs (mono and poly-unsaturated). <i>Biochimica Et Biophysica Acta</i>, 424, 1–7.. 6. Odone, A., & Odone, M. (1989) Lorenzo's oil: A new treatment for adrenoleukodystrophy. <i>Journal of Pediatric Neuroscience</i>, 5, 55–61. 7. Engelen M, Kemp S, de Visser M, van Geel BM, Wanders RJ, Aubourg P, Poll-The BT. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. <i>Orphanet J Rare Dis</i>. 2012 Aug 13;7:51. doi: 10.1186/1750-1172-7-51. PMID: 22889154; PMCID: PMC3503704. 8. Moser HW, Raymond GV, Lu SE, Muenz LR, Moser AB, Xu J, Jones RO, Loes DJ, Melhem ER, Dubey P, Bezman L, Brereton NH, Odone A. Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's oil. <i>Arch Neurol</i>. 2005 Jul;62(7):1073-80. doi: 10.1001/archneur.62.7.1073. PMID: 16009761. 9. van Geel BM, Assies J, Haverkort EB, Koelman JH, Verbeeten B Jr, Wanders RJ, Barth PG. Progression of abnormalities in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy despite treatment with "Lorenzo's oil". <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>. 1999 Sep;67(3):290-9. doi: 10.1136/jnnp.67.3.290. PMID: 10449548; PMCID: PMC1736534. 10. Aubourg P, Adamsbaum C, Lavallard-Rousseau MC, Rocchiccioli F, Cartier N, Jambaqué I, Jakobežak C, Lemaitre A, Boureau F, Wolf C, et al. A two-year trial of oleic and erucic acids ("Lorenzo's oil") as treatment for adrenomyeloneuropathy. <i>N Engl J Med</i>. 1993 Sep 9;329(11):745-52. doi: 10.1056/NEJM199309093291101. PMID: 8350883. 11. Rizzo, W. B. (1993). Lorenzo's Oil -- Hope and Disappointment. <i>New England Journal of Medicine</i>, 329(11), 801–802. doi:10.1056/nejm199309093291110
-------------	--

Porto Alegre, 29 de novembro de 2021.

Anexo 1. Fluxograma do método de avaliação dos medicamentos

