

NOTA TÉCNICA 5156/5157/7841**IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO**

CÂMARA/VARA: Infância e Juventude

COMARCA: Ipatinga

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

IDADE: 02 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Ácido carginico 200mg (carbaplu)

DOENÇA(S) INFORMADA(S): Deficiência de N acetylglutamato sintetase (nagis), E722

FINALIDADE / INDICAÇÃO:

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG-28505

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2024.0005156, 5157 E 7841

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicite notas técnicas acerca dos procedimentos/medicamentos disponibilizados para o caso como o dos presentes autos, solicitando resposta no prazo de 24 (vinte e quatro) horas, tendo em vista a urgência do caso.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

REVISÃO DE LITERATURA (DADOS COPIADOS)

Deficiência de N-acetilglutamato sintetase (NAGS) é um distúrbio autossômico recessivo extremamente raro do ciclo da ureia, caracterizado pela incapacidade de sintetizar N-acetilglutamato (NAG), um cofator essencial para a ativação da carbamoilfosfato sintetase 1 (CPS1), a primeira enzima do ciclo da ureia. Sem NAG, a CPS1 permanece inativa, resultando em falha na detoxificação do amônio e, conseqüentemente, hiperamonemia

grave, que pode se manifestar desde o período neonatal até a vida adulta, com sintomas neurológicos como letargia, convulsões, coma e atraso no desenvolvimento.

A deficiência pode ser causada por mutações no gene NAGS, levando à produção insuficiente ou ausente da enzima, ou por alterações regulatórias que diminuam sua expressão. O diagnóstico é confirmado por testes genéticos específicos, diferenciando-se de outras doenças do ciclo da ureia, pois apenas a deficiência de NAGS responde ao tratamento substitutivo com N-carbamilglutamato (carglumic acid), aprovado pela FDA nos EUA, que mimetiza o NAG e restaura a função da CPS1, normalizando os níveis de amônia. O manejo inclui administração de N-carbamilglutamato, ajuste dietético (restrição proteica em situações de crise ou falta de acesso ao medicamento) e monitoramento rigoroso, pois a interrupção do tratamento pode precipitar crises hiperamonêmicas potencialmente fatais. O N-carbamilglutamato (carglumato) é a terapia de primeira linha e específica para a deficiência de N-acetilglutamato sintase, atuando como um análogo estrutural do N-acetilglutamato para ativar a carbamoil fosfato sintetase 1 e restaurar a ureagênese. [Para hiperamonemia aguda, a dose recomendada é de 100–250 mg/kg/dia, dividida em 2–4 doses, administradas por via oral ou por sonda nasogástrica/gastrostomia, com os comprimidos dispersos em água e tomados antes das refeições ou alimentações. Para manutenção crônica, a dose é de 10–100 mg/kg/dia em 2–4 doses divididas, tituladas com base nos níveis de amônia plasmática e na resposta clínica. O monitoramento terapêutico requer medições frequentes de amônia plasmática, especialmente durante a titulação da dose e episódios agudos, visando a amônia <50 µmol/L. O manejo a longo prazo inclui o monitoramento regular de amônia, citrulina e ácido orótico urinário, bem como a avaliação nutricional. Durante doenças ou interrupções no acesso ao carglumato, a restrição proteica e terapias adjuvantes para redução da amônia podem ser necessárias. Evidências clínicas demonstram a rápida normalização da

amônia plasmática em 24 a 72 horas após o início do tratamento, com níveis normais sustentados durante a terapia de longo prazo (duração média de 8 anos) e melhores resultados clínicos, incluindo liberalização da dieta e prevenção de crises hiperamonêmicas.

Resultados desfavoráveis estão associados a interrupções no acesso ao carglumato, ressaltando a necessidade de planejamento de contingência.

A segurança e a eficácia estão estabelecidas em populações pediátricas e adultas, sem diferença significativa na resposta.

Os resultados a longo prazo são favoráveis com a terapia ininterrupta com carglumato, permitindo crescimento normal, neurodesenvolvimento e qualidade de vida, embora a ingestão máxima segura de proteínas permaneça indeterminada e deva ser individualizada.

IV – CONCLUSÕES:

- ✓ A deficiência de N-acetilglutamato sintetase é a única doença do ciclo da ureia que pode ser tratada de forma eficaz com um único medicamento (carglumato), permitindo liberalização da dieta proteica após estabilização metabólica
- ✓ Os resultados a longo prazo são favoráveis com a terapia ininterrupta com carglumato, permitindo crescimento normal, neurodesenvolvimento e qualidade de vida,
- ✓ A medicação solicitada está bem indicada no caso em tela

V – REFERÊNCIAS:

N-Acetylglutamate Synthase Deficiency Due to a Recurrent Sequence Variant in the N-Acetylglutamate Synthase Enhancer Region. Scientific Reports. 2018. Williams M, Burlina A, Rubert L, et al.

N-acetylglutamate synthase deficiency.

2019. National Library of Medicine (MedlinePlus)

Presentation and Management of N-Acetylglutamate Synthase Deficiency: A Review of the Literature.

Orphanet Journal of Rare Diseases. 2020. Kenneson A, Singh RH.

NAGS.

2019. National Library of Medicine (MedlinePlus)

Understanding N-Acetyl-L-Glutamate Synthase Deficiency: Mutational Spectrum, Impact of Clinical Mutations on Enzyme Functionality, and Structural Considerations.

Human Mutation. 2016. Sancho-Vaello E, Marco-Marín C, Gougéard N, et al.

N-Acetylglutamate Synthase: Structure, Function and Defects.

Molecular Genetics and Metabolism. 2009. Caldovic L, Ah Mew N, Shi D, et al.

Mutation Analysis in Patients With N-Acetylglutamate Synthase Deficiency.

Human Mutation. 2003. Häberle J, Schmidt E, Pauli S, et al.

The Efficacy of Carbamylglutamate Impacts the Nutritional Management of Patients With N-Acetylglutamate Synthase Deficiency.

Orphanet Journal of Rare Diseases. 2024. Singh RH, Bourdages MH, Kurtz A, et al.

N-Acetylglutamate Synthase Deficiency and the Treatment of Hyperammonemic Encephalopathy.

Annals of Neurology. 2002. Elpeleg O, Shaag A, Ben-Shalom E, Schmid T, Bachmann C.

VI – DATA: 05/03/2026

NATJUS TJMG