



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº0694/2020

Rio de Janeiro, 18 de setembro de 2020.

Processo nº 5008020-68.2020.4.02.5118,
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **1ª Vara Federal** de Duque de Caxias, da Seção Judiciária Rio de Janeiro, quanto aos medicamentos **Metronidazol 250mg**, **Aspartato de Ornitina 0,6g** (HepaMerz[®]), **Lactulose** (Lactulona[®]) e **macrogol 3350 + bicarbonato de sódio + cloreto de sódio + cloreto de potássio** (Muvinalax[®]).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com Formulário Médico da Defensoria Pública da União (Event01_OFIC6_págs. 3 e 4), e documento médico do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle – HUGG/UNIRIO (Event01_LAUDO7_pág. 1), emitidos em 28 de fevereiro e 19 de junho de 2020 pela médica o Autor **apresenta cirrose hepática com encefalopatia hepática crônica**. Foram prescritos para uso contínuo: **Metronidazol 250mg** – 01 comprimido de 08/08h; **Aspartato de Ornitina 0,6g** (HepaMerz[®]) – 01 envelope de 12/12h; **Lactulose xarope** (Lactulona[®]) – 30mL de 08/08h; e **macrogol 3350 + bicarbonato de sódio + cloreto de sódio + cloreto de potássio sachê** (Muvinalax[®]) – 01 sachê de 08/08h. A não realização do tratamento ocasiona ao Autor comprometimento de função. O prazo máximo de espera pelo assistido sem que haja complicação do quadro é de dias. Necessita dos medicamentos prescritos pois por conta do quadro clínico desenvolve desorientação, alteração do ciclo do sono e agressividade. Foi mencionada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **K70.3 – Cirrose hepática alcoólica**.

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 804, de 14 de abril de 2020, 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 pela Portaria nº 1537, de 12 de junho de 2020, 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, alterada pela Portaria nº 804, de 14 de abril de 2020, estabelece, inclusive, as normas de financiamento e de execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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).
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. No tocante ao Município de Duque de Caxias, em consonância com as legislações supramencionadas, esse definiu o seu elenco de medicamentos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais, REMUME - Duque de Caxias, publicada no Portal da Prefeitura de Duque de Caxias, <<http://www.duquedecaxias.rj.gov.br/portal>>.

DO QUADRO CLÍNICO

1. A **cirrose hepática** é caracterizada pela substituição difusa da estrutura hepática normal por nódulos de estrutura anormal circundados por fibrose. É o estágio final comum de uma série de processos patológicos hepáticos de diversas causas, como o etilismo, as hepatites crônicas virais e autoimunes, além daquelas de ordem metabólica, vascular ou biliar, sendo uma das doenças crônicas mais importantes em nosso meio. A evolução do paciente cirrótico é insidiosa, geralmente assintomática ou marcada por sintomas inespecíficos (anorexia, perda de peso, fraqueza, osteoporose e outros) até fases avançadas da doença, dificultando o diagnóstico precoce. A maioria das mortes por **cirrose** é consequente a insuficiência hepatocelular, complicações decorrentes da hipertensão portal ou desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC). A insuficiência hepatocelular pode resultar de uma súbita e maciça destruição hepática (como na hepatite fulminante viral ou por drogas) ou, mais frequentemente, da agressão progressiva aos hepatócitos, como ocorre na **cirrose**. Seja qual for a evolução, 80% a 90% da capacidade funcional do fígado deve estar acometida para que ocorra falência hepática, tamanha a reserva funcional desse órgão.
2. Entre as diversas consequências clínicas da insuficiência hepatocelular, podemos ressaltar a icterícia, a hipoalbuminemia, a alteração do metabolismo de estrogênios, a coagulopatia e a **encefalopatia hepática**. A hipertensão portal é definida como um aumento do gradiente de pressão entre as veias porta e hepática (ou veia cava inferior) acima de 5 ou 6mmHg. Pode ser classificada em: a) pré-hepática; b) intra-hepática (pré-sinusoidal, sinusoidal e pós-sinusoidal); c) pós-hepática. A causa intra-hepática predominante é a cirrose, constituindo a maioria dos casos de hipertensão portal. Esta complicação tem importantes consequências clínicas, destacando-se a formação de curtos-circuitos porto-sistêmicos, ascite, hemorragias digestivas, esplenomegalia congestiva e **encefalopatia hepática** (por vezes com apresentação clínica de crises convulsivas). O prognóstico da **cirrose** depende da etiologia, da gravidade da hepatopatia, da presença de doenças associadas e outras complicações. Várias pesquisas têm sido feitas com o intuito de encontrar o melhor instrumento, não invasivo e de fácil utilização, para avaliar o grau de comprometimento hepático



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

bem como o prognóstico dos pacientes. Dentre os mais utilizados estão os escores Child-Pugh e MELD (The Model for EndStageLiverDisease)¹.

DO PLEITO

1. **Metronidazol** é um anti-infeccioso da família dos 5-imidazóis, que apresenta espectro de atividade antimicrobiana que abrange exclusivamente micro-organismos anaeróbios. É indicado para o tratamento de: tricomoníase; vaginites por *Gardnerellavaginalis*; giardíase; amebíase e tratamento de infecções causadas por bactérias anaeróbias como *Bacteroidesfragilis* e outros bacteroides, *Fusobacterium sp.*, *Clostridium sp.*, *Eubacterium sp.* e cocos anaeróbios².

2. O **aspartato de ornitina** (Hepa-Merz[®]) é uma mistura de aminoácidos (L-ornitina e L-aspartato) utilizada no tratamento de hiperamonemia produzida por doenças hepáticas agudas e crônicas, como por exemplo: cirrose hepática, esteatose hepática, hepatite, especialmente para a terapia de transtornos mentais incipientes (pré-coma) ou complicações neurológicas (encefalopatia hepática)³.

3. A **lactulose** (Lactulona[®]) não é absorvida pelo trato gastrointestinal, chegando ao cólon praticamente inalterada e promovendo a acidificação do meio. Isso desencadeia mecanismos responsáveis pela ação do medicamento na constipação e na encefalopatia hepática. A lactulose também reduz a concentração sanguínea de amônia (de 25 a 50%), uma vez que, estando a acidez do conteúdo colônico acima daquela do sangue, ocorre uma migração de amônia do sangue para o cólon, formando o íon amônio, que por não ser absorvido é eliminado nas fezes. Dessa forma, o medicamento melhora o estado de consciência observado no eletroencefalograma e aumenta a tolerância às proteínas da dieta em pessoas com encefalopatia hepática. Está indicado para o tratamento sintomático da constipação intestinal, e para prevenção e tratamento de encefalopatia hepática, tanto no pré-coma quando no coma hepático⁴.

4. A associação **Macrogol 3350 + bicarbonato de sódio + cloreto de sódio + cloreto de potássio** (Muvinalx[®]) é um laxante isosmótico composto pela associação do macrogol 3350 com eletrólitos. Está indicado para o tratamento da constipação intestinal funcional⁵.

III - CONCLUSÃO

1. Inicialmente cabe destacar que se trata de Autor com diagnóstico de **cirrose alcoólica e encefalopatia hepática crônica**, assistido no Hospital Universitário Gaffrêe e Guinle – HUGG/UNIRIO. Foram prescritos para uso contínuo **Metronidazol 250mg**, **Aspartato de Ornitina 0,6g** (HepaMerz[®]), **Lactulose** (Lactulona[®]) e **macrogol 3350 + bicarbonato de sódio + cloreto de sódio + cloreto de potássio** (Muvinalx[®]).

2. De acordo com Relatório de Reunião da Sociedade Brasileira de Hepatologia (2011), no tratamento da **encefalopatia hepática**, o uso de antibióticos é baseado no seu papel na supressão

¹Costa, J. K. L. et.al. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de cirrose hepática atendidos no Ambulatório de Hepatologia do Centro de Especialidades Médicas do CESUPA (CEMEC), em Belém – PA. GastroenterolEndoscDig, v. 35, n. 1, p. 1-8, 2016. Disponível em: <http://sbhepatologia.org.br/pdf/revista_GED_edicao1_artigo1_2016.pdf>. Acesso em: 16 set. 2020.

²Bula do medicamento Metronidazol por Prati-Donaduzzi. Disponível em:

<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351199836200788/?substancia=6723>>. Acesso em: 16 set. 2020.

³Bula do medicamento Aspartato de Ornitina (Hepa-Merz[®]) por BiolabSanus Farmacêutica Ltda. Disponível em:

<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351167445200290/?substancia=912>>. Acesso: 16set. 2020.

⁴Bula do medicamento Lactulose (Lactulona[®]) por DaiichiSankyo Brasil Farmacêutica Ltda. Disponível em:

<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2500101336484/?substancia=5790>>. Acessado em: 16set. 2020.

⁵Bula do medicamento Macrogol 3350 + bicarbonato de sódio + cloreto de sódio + cloreto de potássio (Muvinalx[®]) por Libbs Farmacêutica LTDA. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351219935200521/?substancia=6038>>. Acesso em: 16set. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

da flora intestinal e de sua atividade metabólica, propiciando diminuição da produção da amônia e de outras toxinas derivadas das bactérias. A neomicina tem potencial para nefrotoxicidade, enquanto o **metronidazol** tem eficácia similar à neomicina, mas seu uso prolongado deve ser cauteloso, uma vez que o mesmo pode trazer problemas digestivos, assim como neurotoxicidade⁶.

3. Ainda foi descrito no relatório supramencionado que o **aspartato de ornitina** aumenta a conversão da L-ornitina para glutamato no músculo esquelético, podendo diminuir a concentração plasmática de amônia⁶.

4. Dissacarídeos não absorvíveis, **lactulose** ou lactitol diminuem a concentração de substratos amonogênicos no lúmen colônico de duas maneiras: diminuindo o pH colônico com produção de ácidos orgânicos pela fermentação das bactérias e pelo mecanismo catártico osmótico⁶.

5. Foram observadas ainda as Recomendações da Associação Europeia para o Estudo do Fígado e da Associação Americana para o Estudo de Doenças do Fígado (2014), onde foi previsto o uso da **lactulose**, porém descrito que a utilização de preparação de polietilenoglicol (como o pleito composto por macrogol) precisava de futura validação. Segundo as recomendações: **lactulose** é a primeira escolha para o tratamento da encefalopatia hepática episódica (sendo recomendada também para a prevenção de episódios recorrentes, após o episódio inicial); rifaximina é uma terapêutica eficaz quando adicionada à **lactulose** para prevenção da recidiva de encefalopatia hepática (também recomendado para episódios recorrentes); aminoácidos de cadeia ramificada por via oral podem ser utilizados como um agente alternativo ou adicional para tratar os doentes que não recuperarem com a terapêutica convencional; **Aspartato de ornitina** endovenoso pode ser usado como um agente alternativo ou adicional para tratar os doentes que não se recuperarem com a terapêutica convencional; neomicina é uma opção alternativa para o tratamento da encefalopatia hepática; metronidazol é uma opção alternativa para o tratamento da encefalopatia hepática⁷.

6. Destaca-se que **Aspartato de Ornitina 0,6g** (HepaMerz[®]), **metronidazol** e **Lactulose** (Lactulona[®]) apresentam indicação clínica, prevista em bula^{3,4}, para o tratamento da situação clínica do Autor – **cirrose hepática com encefalopatia hepática**, conforme relato médico (Evento1_OFIC6_págs. 3 e 4 eEvento1_LAUDO7_pág. 1).

7. Contudo, cabe ressaltar que o uso do metronidazol deve ser realizado com cautela em pacientes com cirrose, devido à neurotoxicidade.

8. Quanto ao pleito, **macrogol 3350 + bicarbonato de sódio + cloreto de sódio + cloreto de potássio** (Muvinalx[®]), trata-se de um tratamento para constipação intestinal funcional, condição clínica não descrita nos documentos médicos. Neste sentido, para que este núcleo possa inferir quanto a sua indicação, sugere-se que o médico relate a necessidade ou as comorbidades presentes na situação clínica do Autor que justifiquem seu uso.

9. Quanto à disponibilização através do SUS, elucida-se que:

9.1. **Metronidazol 250mg e Lactulose** (Lactulona[®]) são padronizados pela Secretaria Municipal de Saúde de Duque de Caxias, no âmbito da Atenção Básica, conforme previsto na REMUME-Duque de Caxias. Para obter informações acerca do acesso ao medicamento, o Autor ou seu representante legal devem comparecer à

⁶SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. Encefalopatia hepática: Relatório da 1ª Reunião Monotemática da Sociedade Brasileira de Hepatologia. 2011. Disponível em: <<http://sbhepatologia.org.br/pdf/encefalopatia/ged.pdf>>. Acesso em: 16 set. 2020.

⁷ASSOCIAÇÃO AMERICANA PARA O ESTUDO DE DOENÇAS DO FÍGADO; ASSOCIAÇÃO EUROPEIA PARA O ESTUDO DO FÍGADO. Encefalopatia hepática na doença hepática crônica: 2014. Recomendações da Associação Europeia para o Estudo do Fígado e Associação Americana para o Estudo de Doenças do Fígado. Disponível em: <https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/2014-Hepatic_Encephalopathy_PT.pdf>. Acesso em: 16 set. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

Unidade Básica de Saúde mais próxima de sua residência, munidos de receituários atualizados;

9.2. **Aspartato de Ornitina 0,6g (HepaMerz®) + macrogol 3350 + bicarbonato de sódio + cloreto de sódio + cloreto de potássio (Muvinalax®) não integram** nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no âmbito do Município de Duque de Caxias e do Estado do Rio de Janeiro.

10. O **Aspartato de Ornitina** foi submetido a avaliação pela CONITEC para o tratamento da **hiperamonemia produzida por doenças hepáticas agudas e crônicas** (situação clínica que acomete a Autora), que em 2017 recomendou por unanimidade a não incorporação do medicamento mencionado, visto que o mesmo não apresentou benefício adicional frente à lactulose (alternativa disponível no SUS), além de ter custo superior. Considerando que a demanda não deixa clara a indicação e público alvo do tratamento avaliado e que, a grande maioria dos estudos publicados são para pacientes com encefalopatia leve a moderada, não há evidência de superioridade da **ornitina** em relação à lactulose que já está na RENAME. Por isso, os membros da CONITEC sugeriram que o Ministério da Saúde reformulasse a demanda, especificando a população⁸.

11. Acrescenta-se que ainda não existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, emitido pelo Ministério da Saúde⁹, que verse sobre **cirrose hepática alcoólica com encefalopatia hepática crônica**– quadro clínico que acomete o Autor e, portanto, não há lista oficial de medicamentos que possam ser implementados nestas circunstâncias.

12. Cumpre ressaltar ainda que o medicamento pleiteado **macrogol 3350 + bicarbonato de sódio + cloreto de sódio + cloreto de potássio (Muvinalax®)** até o momento não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC para o tratamento da **cirrose hepática alcoólica com encefalopatia hepática crônica**¹⁰.

13. No que concerne ao valor dos medicamentos pleiteados, no Brasil considerando as regras atualmente vigentes, antes que um medicamento possa ser comercializado no país é preciso obter o registro sanitário na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a autorização de preço máximo pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), que é divulgada no site da ANVISA. A metodologia de precificação adotada pela CMED busca garantir que os preços máximos de entrada de medicamentos novos no país não sejam superiores ao menor preço encontrado numa cesta de nove países e que também não acarretem custo de tratamento mais alto, em comparação às alternativas terapêuticas já existentes para a mesma enfermidade, a não ser que seja comprovada sua superioridade em comparação a elas¹¹.

14. De acordo com publicação da CMED¹², para as aquisições públicas de medicamentos, existem em vigor dois tetos máximos de preços: o Preço Fábrica (PF) e o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG). O PF é o teto de preço pelo qual um laboratório ou distribuidor pode comercializar um medicamento no mercado brasileiro e o PMVG é o resultado da

⁸COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS - CONITEC. Portaria SCTIE nº 34, de 31 de agosto de 2017. Torna pública a decisão de não incorporar o aspartato de ornitina para o tratamento da hiperamonemia produzida por doenças hepáticas agudas e crônicas, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relat%C3%B3rio_Ornitina_Hiperamonemia_279_2017_FINAL.pdf>. Acesso em: 16set. 2020.

⁹ BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. Protocolos e Diretrizes. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>>. Acesso em: 16set. 2020.

¹⁰ BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. Tecnologias demandadas. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em: 19set. 2020.

¹¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/emed/apresentacao>>. Acesso em: 16 set. 2020.

¹² BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Preço fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/6015130/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2020_09_v1.pdf/6669d82e-8e01-412a-b71a-e46b1525d61f>. Acesso em: 16set. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o PF. O PF deve ser utilizado como referência quando a aquisição dos medicamentos não for determinada por ordem judicial e os medicamentos não se encontrarem relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013, que regulamenta o artigo 4º da Resolução nº 3 de 2011. Já o PMVG é utilizado como referência quando a compra for motivada por ordem judicial, e sempre que a aquisição contemplar medicamentos relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013¹².

15. Assim, insta esclarecer que os produtos cadastrados na CMED referentes aos **medicamentos pleiteados**¹³, apresentam como Preço Fábrica (PF) e Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) mais baixos verificados, os valores abaixo dispostos:

Medicamento	Apresentação	Preço Fábrica mais baixa na CMED (ICMS 20% RJ)	Preço Máximo de Venda ao Governo mais baixa na CMED (ICMS 20% RJ)
Metronidazol 250mg	20 comprimidos	R\$ 8,35	R\$ 6,67
Aspartato de Ornitina 0,6g	10 envelopes de 5g	R\$ 85,01	R\$ 67,93
Lactulose 667mg/mL	120mL	R\$ 27,44	R\$ 21,93
Macrogol 3350 + bicarbonato de sódio + cloreto de sódio + cloreto de potássio (Muvinalax®) – sachê 14g	20 envelopes	R\$ 30,52	R\$ 24,39
Macrogol 3350 + bicarbonato de sódio + cloreto de sódio + cloreto de potássio (Muvinalax®) – sachê 7g	20 envelopes	R\$ 15,25	R\$ 12,19

É o parecer.

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

JULIANA PEREIRA DE CASTRO
Farmacêutica
CRF- RJ 22.383

MARCELA MACHADO DURA O
Assistente de Coordenação
CRF-RJ 11517
ID. 4.216.255-6

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

¹³BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista de Preços de Medicamentos. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos/>>. Acesso em: 16 set. 2020.