

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: Única

COMARCA: Santa Rita de Caldas

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2023.0003885

IDADE: 64 anos

Sexo: feminino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): K74.6, E11, I10, E66

PEDIDO DA AÇÃO: Hepa-Merz® (aspartato de ornitina 0,6 g/g - 09 caixas/mês)

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção específica para o tratamento farmacológico adjuvante da hiperamonemia na cirrose hepática / encefalopatia hepática persistente.

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

1) Existe algum fármaco com o mesmo princípio ativo fornecido pelo SUS? **R.: Não. O SUS disponibiliza alternativa farmacológica de primeira linha (lactulose), para a finalidade terapêutica pretendida, ou seja, para o tratamento da encefalopatia hepática (HE) devido à hiperamonemia produzida por doenças hepáticas agudas e crônicas.**

2) Existe alguma evidência científica de que o fármaco solicitado apresente resultado superior aos fornecidos pelo SUS? **R.: Não. Os estudos existentes não demonstraram que o aspartato de ornitina seja superior à lactulose, alternativa de primeira linha disponível no SUS.**

3) Sendo afirmativa a resposta acima, o quadro apresentado pela autora subsidia a indicação? **R.: O uso do aspartato de ornitina tem sido considerado para os casos de refratariedade à monoterapia com doses otimizadas de lactulose, devido ao potencial efeito sinérgico.**

4) Informar acerca da eficácia do medicamento Hepa-Merz® (Aspartato de Ornitina) no tratamento de Encefalopatia Hepática persistente. **R.: Gentileza reportar-se às considerações abaixo.**

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com

diagnóstico de cirrose hepática de provável etiologia MAFLD (2017) – CHILD B9 / MELD-Na 12; que possui varizes esofágicas com histórico de hemorragia digestiva alta, e encefalopatia hepática persistente (tipo C).

Consta que houve melhor controle da encefalopatia hepática, após a associação do aspartato de ornitina (01 envelope três/vezes ao dia) + neomicina 1 g de 6 em 6 horas, junto com o uso contínuo de lactulona em dose máxima (120 mL/dia). Não foram apresentados elementos técnicos indicando o melhor controle relatado.

Consta que a paciente foi encaminhada para avaliação em listagem de transplante hepático, e que possui como comorbidades, colelitíase, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo 2 insulino dependente, obesidade grau II prévia, além de passado de histerectomia + ooforectomia bilateral em 2006, devido a quadro de miomatose e necessidade de transfusão sanguínea.

A cirrose é uma das principais causas de Encefalopatia Hepática (EH). A cirrose é o resultado final de múltiplas etiologias de doença hepática crônica (DHC), definida histologicamente por fibrose hepática difusa, em que há substituição da arquitetura normal do parênquima por nódulos regenerativos. A progressão da DHC para cirrose hepática é variável, desde semanas (em doentes com obstrução biliar completa) a décadas (em doentes com hepatite C crônica).

A encefalopatia hepática é uma síndrome reversível de função cerebral prejudicada e representa uma das muitas complicações da hipertensão portal e doença hepática descompensada. Embora a amônia esteja claramente implicada na patogênese da EH, a patogênese da EH é multifatorial com vários mecanismos que resultam em comprometimento funcional das células neuronais, nenhum dos quais é claramente compreendido.¹

A classificação atualmente recomendada de EH é baseada na gravidade da doença hepática subjacente e/ou presença de desvio portossistêmico, na gravidade e no curso temporal das alterações mentais e em quaisquer eventos precipitantes identificados.⁵

HE deve ser qualificada como tipo A em pacientes com insuficiência hepática aguda, tipo B naqueles com shunt portossistêmico e tipo C naqueles com cirrose. HE evidente deve ser qualificada como recorrente se ≥ 2 episódios ocorrerem em 6 meses e persistente se o paciente não retornar ao seu desempenho basal entre os episódios. A gravidade das alterações mentais, quaisquer precipitantes identificados e a presença de shunts portossistêmicos também devem ser registrados, pois esses fatores impactam tanto na precisão do diagnóstico quanto no tratamento.⁵

A amônia, que é uma toxina nitrogenada derivada do intestino produzida pelo metabolismo bacteriano da ureia a partir de proteínas da dieta, tem sido considerada o principal mecanismo fisiopatológico da HE. Ela é normalmente metabolizada pelo fígado e eliminada principalmente pelos rins e, em menor extensão, pelo músculo. Em pacientes com cirrose e hipertensão portal, o metabolismo hepático da amônia é prejudicado e há desvio do sangue portal rico em amônia para a circulação sistêmica sem desintoxicação. No cérebro, a amônia atravessa a barreira hematoencefálica e é metabolizada nos astrócitos pela glutamina sintetase, que converte amônia e glutamato em glutamina. O acúmulo de glutamina nos astrócitos cria um gradiente osmótico, resultando em inchaço dos astrócitos e geração de espécies reativas de oxigênio, contribuindo assim para a disfunção cerebral. A amônia também se liga aos receptores de ácido gama-aminobutírico (GABA) nos astrócitos, levando à ativação de neuroesteroides, que contribuem ainda mais para a ocorrência de HE. Além disso, a disbiose e o aumento da permeabilidade intestinal observados em pacientes cirróticos causam um aumento na produção de múltiplas citocinas inflamatórias, o que leva ao aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica e ao edema cerebral.¹

O diagnóstico da EH é essencialmente clínico e diferencial, portanto, deve-se descartar o comprometimento neurocognitivo como resultado de outras patologias. O tratamento integral envolve identificar, tratar e evitar fatores precipitantes, e tem como principal alvo a redução do nível sérico de amônia e a remoção deste composto no organismo.

O tratamento inicial da EH se concentra em cuidados de suporte e estabilização, os quais são direcionados para eliminar ou corrigir os fatores precipitantes (infecção, sangramento do trato gastrointestinal, diuréticos, distúrbios renais e hidreletrolíticos, constipação, uso de benzodiazepínicos e narcóticos, piora aguda da função renal) que atuam na redução dos efeitos tóxicos da amônia exercidos sobre o sistema nervoso central. “*O tratamento destes eventos por si só já estão associados à melhora da EH, devendo ser prontamente instituídos*”.⁸

Depois disso, o foco deve ser identificar e tratar os fatores precipitantes. O tratamento farmacológico da encefalopatia hepática no cirrótico é essencialmente realizado com medicamentos de uso oral. Existem muitos agentes terapêuticos disponíveis para o tratamento da EH, a maioria dos quais é direcionada para reduzir a carga de nitrogênio intestinal e, portanto, o nível de amônia sérica. “*Os fármacos com maiores evidências científicas e com menos reações adversas são a lactulose, a rifaximina e o metronidazol*”.⁸

Os pacientes cirróticos com encefalopatia devem evitar dieta com restrição de proteínas. A medida de restrição proteica não apresenta benefícios para o tratamento da EH. Pois, a desnutrição é um marcador de mau prognóstico a longo prazo.

Os dissacarídeos não absorvíveis lactulose e lactitol são considerados os agentes terapêuticos de primeira linha para o tratamento de HE. “A eficácia é baseada na capacidade de reduzir a produção intestinal e a absorção de amônia, o que é alcançado por uma combinação de ações: efeito laxante, aumento da captação bacteriana de amônia (por meio de alteração do pH intraluminal), inibição da atividade da glutaminase resultando em uma redução da produção intestinal de amônia e um efeito no microbioma intestinal. Uma revisão Cochrane encontrou um claro efeito preventivo com dissacarídeos não absorvíveis contra o desenvolvimento e a recorrência de encefalopatia hepática evidente. Como resultado, a lactulose continua sendo a terapia médica padrão”.⁷

Os antibióticos com atividade direcionada a bactérias intestinais

produtoras de urease têm um efeito de redução de amônia. Esses antibióticos incluem rifaximina, neomicina, vancomicina e metronidazol.

Os probióticos são formulações de microrganismos que modificam a flora intestinal para uma flora resistente a ácidos, não produtora de urease, resultando em diminuição da produção e absorção de amônia. Os prebióticos incluem compostos como lactulose e fibras fermentáveis que promovem o crescimento da flora intestinal benéfica. As espécies mais benéficas da flora intestinal no tratamento de HE parecem ser Lactobacilos e bifidobactérias. A maioria dos produtos probióticos comerciais são derivados de fontes alimentares, especialmente produtos lácteos cultivados. A revisão Cochrane de 21 ensaios com 1420 participantes que compararam probióticos em qualquer dosagem com placebo, ou com qualquer outro tratamento em pessoas com HE, concluiu que, em comparação com placebo, os probióticos provavelmente melhoram a recuperação e podem reduzir as recorrências de OHE, qualidade de vida e concentrações plasmáticas de amônia. Os probióticos, no entanto, não têm efeito na mortalidade ou resultados clínicos significativos quando os probióticos foram comparados com lactulose. Os grupos probióticos tiveram concentrações plasmáticas de amônia reduzidas em comparação com os grupos placebo/sem intervenção, mas não quando comparados com os grupos lactulose. Estudos adicionais são necessários antes que os probióticos possam ser rotineiramente recomendados para o tratamento ou prevenção da EH.¹

Agentes de sequestro da amônia, L-ornitina L-aspartato (LOLA). (LOLA) é uma combinação de dois aminoácidos endógenos. Em pacientes com cirrose, as atividades da carbamoil fosfato sintetase e da glutamina sintetase são prejudicadas. A ornitina ativa ambas as enzimas, ornitina e aspartato aumentam a remoção de amônia *por meio da* estimulação da síntese de glutamina. Assim, foi demonstrado que LOLA tem ações de redução de amônia *por meio da* estimulação da síntese de ureia por hepatócitos periportais residuais e remoção de amônia pela síntese de glutamina no músculo esquelético.¹

O aspartato de ornitina (classe terapêutica aminoácidos) tem indicação de bula para o 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. A EH é uma complicação frequente em pacientes hepatopatas, possui altos índices de morbimortalidade e seus mecanismos fisiopatológicos, métodos diagnósticos e manejo terapêutico são, ainda, bastante incipientes. Não obstante, o aperfeiçoamento tecnológico e o desenvolvimento de pesquisas têm permitido avanços consideráveis no entendimento da EH; dessa forma, a formulação de novos critérios diagnósticos e novas formas de estratificação da doença são peças fundamentais para o manejo dos pacientes, uma vez que possibilitará identificar quais os melhores tratamentos para cada estágio da EH, bem como quais pacientes mais se beneficiaram do transplante hepático e quais a conduta conservadora seria mais pertinente.⁹

Concomitantemente aos avanços diagnósticos, novos estudos têm apontado novas perspectivas terapêuticas; algo imprescindível, visto que o manejo conservador atual da EH é limitado e restringe-se a evitar a recorrência desta síndrome; enquanto o tratamento curativo limita-se ao transplante hepático, o qual corresponde a uma abordagem extremamente limitada e inviável para todos os pacientes.⁹

Apesar dos avanços no manejo da encefalopatia hepática, a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes ainda é limitada. Pesquisas adicionais sobre a patogênese da doença podem levar ao desenvolvimento de opções de tratamento mais definitivas e direcionadas.

IV – REFERÊNCIAS:

1) Abordagem baseada em evidências para o tratamento da encefalopatia hepática em adultos. Mundo J. Hepatol. 27 de abril de 2022;14(4):670–681. doi:[10.4254/wjh.v14.i4.670](https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i4.670)

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9099111/>

2) Portaria 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.

3) Relatório final CONITEC.

[https://www.gov.br/conitec/pt-](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2017/relatorio_ornitina_hiperamonemia_279_2017_final.pdf)

[br/midias/relatorios/2017/relatorio_ornitina_hiperamonemia_279_2017_final.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2017/relatorio_ornitina_hiperamonemia_279_2017_final.pdf)

4) Relatório parcial CONITEC. Aspartato de Ornitina para o Tratamento da Hiperamonemia produzida por Doenças Hepáticas Agudas e Crônicas.

[https://www.gov.br/conitec/pt-](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2017/sociedade/resoc50_ornitina_doenca_hepatica_deciso_final.pdf)

[br/midias/relatorios/2017/sociedade/resoc50_ornitina_doenca_hepatica_deciso_final.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2017/sociedade/resoc50_ornitina_doenca_hepatica_deciso_final.pdf)

5) Diretrizes de prática clínica da EASL sobre o tratamento da encefalopatia hepática. Volume 77, Edição 3. P807-824. Setembro de 2022.

[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(22\)00346-4/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(22)00346-4/fulltext)

6) Diretrizes de prática clínica da EASL sobre insuficiência hepática aguda sobre crônica. Volume 79, Edição 2. p461-491. Agosto de 2023.

[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(23\)00244-1/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(23)00244-1/fulltext)

7) Manejo da encefalopatia hepática: além do episódio agudo. British Society of Gastroenterology.

<https://www.bsg.org.uk/web-education/management-of-hepatic-encephalopathy>

8) Protocolo de Tratamento da Encefalopatia Hepática. Comissão Permanente de Protocolos de Atenção à Saúde. Secretaria de Estado de Saúde. Distrito Federal. Portaria SES-DF Nº 279 de 14 de junho de 2024, publicada no DODF Nº114 de 18/06/24.

<https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/0/Protocolo+de+Tratamento+da+Encefalopatia+Hep%C3%A1tica+%281%29.pdf/2aa92bc8-a421-b2d4-c971-347df08b0fcf?t=1718991107544>

9) Encefalopatia hepática: etiofisiopatologia e novas perspectivas de tratamento. Brazilian Journal of Development, Curitiba, v.8, n.9, p. 62801-62815, sep., 2022.

<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/52187/39033>

10) Medicina de Cuidados Críticos. 51(5):p 657-676, maio de 2023.
DOI:10.1097/CCM.0000000000005824

https://journals.lww.com/ccmjournals/fulltext/2023/05000/guidelines_for_the_management_of_adult_acute_and.11.aspx

11) Martins, A, coord., Branco, J, coord., Reis, J, coord. Abordagem clínica da cirrose hepática: protocolos de atuação. Amadora: Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, E.P.E.. Abordagem Clínica da Cirrose Hepática: Protocolos de Atuação. Serviço de Gastrenterologia do Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca. 1ª edição. Fevereiro 2018. Portugal.

<https://repositorio.hff.min-saude.pt/entities/publication/669f40e4-7874-4faa-99ac-677e17968f9b>

12) Parecer Técnico/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 1392/2022. Rio de Janeiro.

<https://static.trf2.jus.br/nas-internet/documento/comite-estadual-saude/pareceres/2022/parecer-1392-2022.pdf>

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS Nº 2014/2023

<https://portaltj.tjrj.jus.br/documents/10136/369213216/parecer-2014-2023.pdf/e1e87460-1216-17b0-00c1-2ec71a037a08?version=1.0>

V – DATA:

02/12/2024

NATJUS – TJMG